

Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) im Kindes- und Jugendalter

**Autoren: S. Mebus (München), C. Apitz (Giessen), G.-P. Diller (London), M. M. Hoepfer (Hannover)
O. Miera (Berlin), M. Gorenflo (Heidelberg)**

Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie am 30.09.2015

Geltungsbereich: Pulmonal arterielle Hypertonie des gesamten Kindes- und Jugendalters

1 Definition – Klassifikation – Basisinformationen

1.1 Definition

Aktualisierte Definition in Anlehnung an die 5. Weltkonferenz Pulmonale Hypertonie in Nizza (2013): mittlerer pulmonal-arterieller Druck ≥ 25 mmHg in Ruhe und PVRI von > 3 Wood-Einheiten ($U \cdot m^2$) bei normalem pulmonal-kapillären Verschlussdruck (Wedge-Druck) ≤ 15 mmHg^{1,2}.

1.2 Klassifikation

Tabelle 1 zeigt die aktualisierte klinische Klassifikation aller pulmonaler Hypertonie-Formen (PH) (Nizza 2013). Die Leitlinie konzentriert sich auf die im Kindes- und Jugendalter relevanten Formen der pulmonal *arteriellen* Hypertonie (PAH):

- Idiopathische PAH (1.1),
- Hereditäre PAH (1.2),
- PAH bei angeborenen Herzfehlern (1.4.4).

Die PAH bei angeborenen Herzfehlern wird in der Regel durch kongenitale systemisch-pulmonale Shunts verursacht, die in Tabelle 2 und 3 klassifiziert sind.

Tabelle 1:

Aktualisierte Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (5. Weltkonferenz für Pulmonale Hypertonie in Nizza, modifiziert nach Simonneau 2013³). Die Zuordnung der angeborenen Herzfehler sowie der pulmonal-arteriellen Hypertonie im Kindesalter wurde fett markiert.

1 – Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

1.1 Idiopathische PAH (IPAH)

1.2 Hereditäre PAH (HPAH)

(beinhaltet auch sporadisch auftretende IPAH mit nachweislich vererbbaeren Mutationen)

1.2.1. BMPR2

1.2.2. ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3-Mutationen

1.2.3 Unbekannte Mutationen

1.3 Medikamenten- oder Toxin-induziert

1.4 Assoziiert mit:

1.4.1. Bindegewebserkrankungen

1.4.2 HIV-Infektion

1.4.3 Portaler Hypertension

1.4.4 Angeborenem Herzfehler (APAH-CHD, kongenitales Shunt-Vitium)

1.4.5 Schistosomiasis

1' Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und/ oder pulmonale kapilläre

Hämangiomatose (PCH)

1'' Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)

2 – Pulmonale Hypertonie infolge chronischer Linksherzerkrankung

2.1 Systolische Dysfunktion

2.2 Diastolische Dysfunktion

2.3 Klappenerkrankung

2.4 **Kongenitale/ erworbene Ein-/ Ausflusstraktobstruktionen und kongenitale Kardiomyopathien**

3 – Pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankungen und/ oder Hypoxie

3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

3.2 Interstitielle Lungenerkrankung

3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktivem/ obstruktivem Muster

3.4 Schlafbezogene Atemstörungen

3.5 Alveoläre Hypoventilationssyndrome

3.6 Chronischer Aufenthalt in großer Höhe

3.7 **Entwicklungsbedingte Lungenerkrankungen**

4 – Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

5 – Pulmonale Hypertonie mit unklaren oder multifaktoriellen Mechanismen

5.1 Hämatologische Erkrankungen:

chronisch hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie

5.2 Systemische Erkrankungen:

Sarkoidose, pulmonale Langerhanszell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose

5.3 Metabolische Störungen:

Glykogen-Speicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen

5.4 Andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen,

segmentale PH

Abkürzungen: BMPR2, bone morphogenetic protein receptor type II; ALK-1, activin receptor-like Kinase 1 gene; SENG, Endoglin; SMAD9, mothers against decapentaplegic homolog 9; CAV1, caveolin-1; KCNK3, potassium channel, subfamily K, member 3; HIV, human immunodeficiency virus.

Tabelle 2:

Anatomisch – pathophysiologische Klassifikation kongenitaler systemisch-pulmonaler Shuntverbindungen, die mit PAH einhergehen (modifiziert nach Simmoneau 2009⁴)

1. Typ

1.1. Einfache prätrikuspide Shuntverbindungen

1.1.1. Vorhofseptumdefekt (ASD)

1.1.1.1. Ostium secundum

1.1.1.2. Sinus venosus

1.1.1.3. Ostium primum

1.1.2. Totale oder partielle, nicht obstruierte Fehlmündung der Lungenvenen

1.2. Einfache post-trikuspide Shuntverbindungen

1.2.1. Ventrikelseptumdefekt (VSD)

1.2.2. Offener Ductus arteriosus

1.3. Kombinierte Shuntverbindungen

(**beschreibe** die Kombination und **definiere** den hämodynamisch führenden Defekt)

1.4. Komplexe angeborene kardiale Fehlbildung

1.4.1. Kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt

1.4.2. Truncus arteriosus

- 1.4.3. Univentrikuläre Kreislaufphysiologie mit nicht-obstruiertem pulmonalen Blutfluss
- 1.4.4. Transposition der großen Arterien mit VSD (ohne Pulmonalstenose) und/ oder offenem Ductus arteriosus
- 1.4.5. Andere

- 2. Dimension** (spezifiziere jeden Defekt einzeln wenn mehr als 1 Defekt vorhanden)
 - 2.1. Hämodynamik (spezifiziere die Ratio Q_p/Q_s)*
 - 2.2. Anatomisch

- 3. Richtung des Shunts**
 - 3.1. Hauptsächlich von systemisch nach pulmonal
 - 3.2. Hauptsächlich von pulmonal nach systemisch
 - 3.3. Bidirektional

- 4. Assoziierte kardiale und extrakardiale Fehlbildungen**

- 5. Status bzgl. einer Korrektur**
 - 5.1. Nicht-operiert
 - 5.2. Palliiert (spezifiziere die Art der Operation(en), das Alter bei Chirurgie)
 - 5.3. Korrigiert (spezifiziere die Art der durchgeführten Operationen, das Alter bei Chirurgie)

*Ratio des pulmonalen (Q_p) zum systemischen (Q_s) Blutflusses.

Tabelle 3:

Aktualisierte klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie bei angeborenen Herzfehlern (modifiziert nach Simonneau 2013³)

Typ 1 Eisenmenger-Syndrom	Alle großen intra- und extrakardialen Herz- und Gefäßanomalien mit initialem systemiko-pulmonalem Shunt, bei denen im Verlauf der Erkrankung der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) stark ansteigt und bei dem es konsekutiv zu einem bidirektionalen Shunt oder zur vollständigen Shuntumkehr (Blutfluss vom Lungen- zum Systemkreislauf) kommt. Klinisch besteht zumeist eine Zyanose, eine sekundäre Erythrozytose und eine zyanosebedingte Multi-Organbeteiligung.
Typ 2 Links-Rechts-Shunts - korrigierbar - nicht korrigierbar	Mittelgroße bis große angeborene Defekte mit gering- bis mittelgradigem systemiko-pulmonalem Blutfluss.
Typ 3 Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH), zufällig assoziiert mit einem angeborenen Herzfehler	Deutlich überhöhter Lungengefäßwiderstand (PVR) in Gegenwart <i>häodynamisch unbedeutender</i> angeborener Defekte. Letztere tragen <i>nicht</i> zur Entwicklung eines überhöhten PVR bei. Das klinische Bild ähnelt stark einer idiopathischen PAH. Ein Defektverschluss ist kontraindiziert.
Typ 4 Pulmonalarterielle Hypertonie nach Shuntverschluss	Nach operativer oder interventioneller Therapie des AHF unmittelbar persistierende oder innerhalb von Monaten oder Jahren wiederkehrende pulmonalarterielle Hypertonie ohne vorhandene häodynamisch relevante Re-/ Rest-Shunts. Der klinische Verlauf ist oft ungünstig.

Basisinformationen

Epidemiologie: Die exakte Häufigkeit der IPAH/ HPAH bei Kindern und Erwachsenen ist nicht bekannt⁵. Schätzungen gehen von einer Inzidenz von 0,48/ 1 Mio. Kinder pro Jahr aus⁶, die Prävalenz der IPAH/ HPAH wird auf etwa 2,07 Fälle/ 1 Mio. Kinder geschätzt⁶. Die Prävalenz der PAH (ausschließlich der persistierenden pulmonalen Hypertonie des Neugeborenen und der PAH im Rahmen von angeborenen kardialen Fehlbildungen) wurde mit mindestens 3,7 Fälle/ Mio. Einwohner angegeben⁷. Wie bei Erwachsenen mit IPAH/ HPAH ist das weibliche Geschlecht mit ca. 1,7:1 häufiger betroffen^{5,6,8}. Haworth und Mitarbeiter gaben das Verhältnis von an PAH assoziiert mit CHD erkrankten Kinder zur Anzahl von an IPAH erkrankten Kindern für das Vereinigte Königreich mit etwa 1:0,9 an⁹.

Die Überlebensdauer von Kindern mit PAH zeigt große Unterschiede, die teilweise von der Form der PAH abhängen: der natürliche Verlauf von Kindern mit unbehandelter IPAH/ HPAH ist meist rasch progressiv und tödlich, während Kinder mit APAH-CHD im Stadium der Eisenmenger-Reaktion eine erheblich bessere Lebenserwartung aufweisen. Das Vorliegen einer hereditären Form stellt sowohl für Erwachsene¹⁰ als auch für Kinder ein Kriterium für eine schlechte Prognose dar. Unbehandelt ist von einer medianen Überlebensdauer nach Diagnosestellung von 0,8 Jahren für Kinder mit IPAH auszugehen¹¹. Die Überlebensraten für Kinder mit IPAH unter spezifischer Therapie mit intravenösem Epoprostenol, peroralem Bosentan oder Sildenafil als Monotherapie oder in Kombination wurden hingegen mit 86%, 80% und 72% nach 1, 3 und 5 Jahren angegeben⁹. Eisenmenger-Patienten hatten eine 5-Jahresüberlebensrate von 95%.

Pathophysiologie: Pathophysiologisch liegt der PAH eine endotheliale Dysfunktion zugrunde, welche eine Schlüsselrolle bei der Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen sowie der abnormen Apoptose zu haben scheint¹². Die PAH hat eine genetische Komponente mit bedeutsamer Heterogenität und sowohl unterschiedlicher Penetranz als auch Expression bei Trägern der

Genmutation¹³⁻¹⁶. Mutationen wie beispielsweise die des “bone morphogenetic protein receptor-2“ (BMP2)¹³⁻¹⁵ und Einzel-Nukleotid Polymorphismen (SNPs) für Ionen-Kanäle und Transporter-Gene prädisponieren zur Entstehung einer PAH. Bei Kindern besteht eine bedeutsame genetische Heterogenität für die PAH, was in Mutationen des BMP2, Mutationen im ALK-1 und des Endoglin gezeigt werden konnte¹⁷.

Bei der schwersten Form der APAH-CHD, dem Eisenmenger-Syndrom, entwickeln sich durch die chronische zentrale Zyanose und Hypoxämie sekundäre, komplexe Multiorganstörungen.

Bei der IPAH/ HPAH mit fehlender Shuntverbindung auf Herz- oder Gefäßebene kann die rechtsventrikuläre Funktion die progrediente Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes im Verlauf ggf. nicht mehr kompensieren mit der Folge einer führenden Rechts- und schließlich globalen Herzinsuffizienz. Patienten mit APAH-CHD haben aufgrund des Shunts, der auf Kosten der arteriellen Sauerstoffsättigung als Überdruckventil funktioniert, eine adaptierte rechtsventrikuläre Funktion mit besserer Langzeitprognose als Patienten mit IPAH¹⁸.

Histopathologie: Die in Gruppe I (Tabelle 1) zusammengefassten Formen der PAH zeigen ein gleiches Spektrum histopathologischer Veränderungen:

- a) Verdickung der Tunica Media der Gefäßwand und Dilatation der präazinären Pulmonalarterien,
- b) die zelluläre Intimaproliferation,
- c) Ausbildung von lokalen Thrombosen,
- d) die Intimafibrose und
- e) plexiforme Läsionen, die als Umgehungskreisläufe (Plexus) durch Vasa vasorum bei fibrotisch verschlossenen Pulmonalarterien ausgebildet werden¹⁹.

Alle pathologischen Veränderungen können parallel vorkommen. Die histologische Bewertung erfolgt daher nicht in einer Gradeinteilung, sondern deskriptiv qualitativ¹⁹.

Genetische Aspekte

Mutationen des BMP2 Proteins wurden bei etwa 50–70% der hereditären PAH-Patienten und bei 10-40% der sporadischen IPAH-Patienten beobachtet²⁰.

Persistierende PH bei Neugeborenen (PPHN)

Hier wird auf die Empfehlungen der Neonatologie und Pädiatrischen Intensivmedizin verwiesen; spezielle Leitlinien für die PPHN existieren bisher nicht. Der Ausschluss eines zyanotischen Vitiums ist obligat!

2 Leitsymptome

Symptomatik: Die Symptomatik ist unspezifisch. Während kleine Säuglinge mit Trinkschwäche, rezidivierendem Erbrechen und Gedeihstörung auffallen, können mit zunehmendem Alter Entwicklungsverzögerung, rasche Ermüdbarkeit und pulmonale Symptome das klinische Bild dominieren. Die Kinder und Jugendlichen klagen über Kopfschmerzen, Schwindelanfälle und Symptome wie Belastungsintoleranz mit Dyspnoe oder Synkopen, welche als Zeichen eines reduzierten pulmonalen oder zerebralen Blutflusses bei eingeschränkter Fähigkeit auftreten, das unter Ruhebedingungen noch normale Herzzeitvolumen bei körperlicher Betätigung adäquat zu steigern. Bei fortschreitender Erkrankung entwickelt sich eine Rechtsherzhypertrophie mit reduzierter Myokardperfusion.

In fortgeschrittenen Stadien treten Symptome auch unter Ruhebedingungen auf²¹⁻²³. Cave: lange Latenzzeit bis zur Diagnosestellung, weil die Symptomatik häufig fehlinterpretiert wird (z.B. Synkopen - Epilepsie; Dyspnoe – obstruktive Lungenerkrankung, Asthma bronchiale).

Patienten mit einem angeborenen Herzfehler fallen hingegen meist bei den Vorsorgeuntersuchungen durch ihr Herzgeräusch auf, bevor sich eine manifeste PAH entwickeln konnte. Hingegen bieten diejenigen Patienten, die aufgrund eines nicht-therapierten Shuntvitiums bereits eine manifeste PAH entwickelt haben, als führende Symptome eine Belastungsintoleranz und/ oder Zyanose.

Klinische Befunde: Führende Befunde sind: paukender zweiter Herzton (Pulmonalklappenschlußton), Holosystolikum bei signifikanter Trikuspidalklappeninsuffizienz, Diastolikum bei Pulmonalklappeninsuffizienz. Eine pulmonal-obstruktive Problematik kann im Rahmen der Lungengefäßerkrankung je nach Schweregrad bestehen. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien treten Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz in Form einer venösen Stauung (Hepatomegalie, periphere Ödeme, Aszites, gestaute Halsvenen mit prominenter Pulsation), kühl-livide Extremitäten und eine zentrale Zyanose auf²⁴. Bei Eisenmenger-Reaktion sind Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel Zeichen der chronischen Zyanose.

3 Diagnostik

3.1 Zielsetzung

Stellung der Diagnose mit Bestimmung der Ausprägung/ des Schweregrades der PAH, Evaluation der rechtsventrikulären Funktion, ferner Ursachenklärung der PAH und Evaluation der pulmonalen Vasoreagibilität.

3.2 Apparative Diagnostik

Echokardiogramm, EKG, Pulsoxymetrie, Röntgen-Thorax, Lungenfunktionstest, Spiroergometrie und 6-Minuten-Gehtest, Laboranalysen, Herzkatheteruntersuchung mit pharmakologischer Testung der pulmonalen Vasoreagibilität.

Nützliche Diagnostik im Einzelfall: Spiral-CT, Angio-MRT, Ventilations- und Perfusionsszintigraphie, Schlaflabor/ Polysomnographie, genetische Analysen.

3.3 Bewertung einzelner diagnostischer Verfahren

EKG: Bei Erstdiagnostik zur Aufdeckung von Rechtsherzbelastungszeichen und Herzrhythmusstörungen. Ein normales EKG schließt eine PAH nicht aus. Bei Patienten mit PAH im Stadium der Eisenmenger-Reaktion ist das Auftreten von Rhythmusstörungen (Langzeit-EKG) mit einer schlechten Prognose assoziiert²⁵.

Echokardiogramm: Wichtigstes nicht-invasives Screening-Verfahren zur Abklärung bei Verdachtsdiagnose einer PAH. Nachweis bzw. Ausschluss charakteristischer morphologischer und funktioneller Zeichen einer PAH. Nützlich zur Verlaufskontrolle, u.a. zur Einschätzung von Therapieeffekten. Indirekte Abschätzung (semiquantitativ) der intrakardialen und pulmonalen Druckverhältnisse, Ausschluss von strukturellen Herzerkrankungen und einer postkapillären PAH^{1,26}.

Parameter	Befund bei PAH	Bemerkung
Pulmonal arterieller Druck (PAP): systolisch	erhöht	Abschätzung über Geschwindigkeit des Trikuspidalklappeninsuffizienz-Jets (sofern Pulmonalstenose ausgeschlossen)
PAP: Mitteldruck	erhöht	Peak diastolischer Gradient über Pulmonalklappeninsuffizienz
PAP: diastolisch	erhöht	Peak enddiastolischer Gradient über Pulmonalklappeninsuffizienz + rechtsatrialer Druck
Pulmonale Regurgitationsgeschwindigkeit	beschleunigt	
Zentrale Pulmonalarterien	erweitert	
Rechtsventrikuläre systolische Funktion	reduziert	
Rechtsventrikuläre Ejektions-/Akzelerationszeit	verkürzt	
Rechtsatrialer Druck	erhöht	über Weite und Atemvariabilität der unteren Hohlvene
Rechtsatriale Volumina	vergrößert	
Rechtsventrikuläre Volumina	vergrößert	
Rechtsventrikuläres Myokard	hypertrophiert	
Interventrikuläre Septumbewegung	abnorm, paradox	
TAPSE	reduziert	TAPSE: systolische Exkursion des Trikuspidalklappen-Anulus; Normwert bei Erwachsenen > 2,0 cm, bei Kindern altersabhängige Werte
Tei-Index	erhöht	Tei-Index: myokardial performance index; Berechnung: (T contr.-T eject.)/T eject; Normwert bei Erwachsenen < 0,5.
Perikarderguss	prognostisch ungünstig	

Röntgen-Thorax: Der Röntgen-Thorax gehört zur Basisdiagnostik.

Lungenfunktionstest und Belastungsuntersuchungen (Spiroergometrie, 6-Minuten-Gehtest): Zur Objektivierung der durch die anamnestischen Angaben eingeschätzten Belastbarkeit. Bei Kindern erst etwa ab dem Schulalter sinnvoll durchführbare Untersuchungen, die dann als intraindividuelle Verlaufparameter herangezogen werden und in Relation zu gesunden Probanden bewertet werden können²⁸⁻³².

Laboranalysen (als diagnostische und prognostische Marker):

Parameter	Bemerkung
Arterielle Blutgasanalyse	
Blutbild	
Herzenzyme	inkl. Troponin
Biomarker	BNP/ NTproBNP
Leberwerte	Transaminasenerhöhungen als Nebenwirkung bei Endothelinrezeptor-Therapie
Nierenwerte	inkl. Harnsäure
Schilddrüsenwerte	
Gerinnungsprofil	ggf. Vitamin-K-abhängige Gerinnungsfaktoren, Faktor V, von-Willebrand-Faktor, Protein C, Protein S
Immunologische Marker	ANA, anti-dsDNA, anti-Sm
Eisenstatus	bei Erythrozytose; Folsäure-, Vitamin B12-Mangel?
Genetik	bei IPAH/ HPAH

ANA, antinuclear antibody; anti-dsDNA, antibody to double-stranded DNA antigen; anti-Sm, antibody to Sm nuclear antigen²⁷.

Herzkatheter-Untersuchung mit Testung der pulmonalen Vasoreagibilität: Die Prüfung der Reagibilität des Lungengefäßbettes soll vor einer Operation/ Intervention oder Beginn einer medikamentösen PAH Therapie erfolgen („Goldstandard“). Die Untersuchung sollte möglichst unter Spontanatmung durchgeführt werden, dabei muss eine Normoventilation und Normokapnie vorliegen.

Zunächst sollte eine Basis-Hämodynamik erfasst werden, gefolgt von der Testung der pulmonalen Gefäßreagibilität, welche nach publizierten Protokollen mit inhalativem Stickstoffmonoxid, Sauerstoff, oder aerosolisiertem Iloprost und Kombinationen dieser Substanzen durchgeführt wird^{33,34}. Ein detaillierter Vorschlag für die invasive Testung wurde im Rahmen eines Konsensusprotokoll der AGPH der DGPK erarbeitet³⁵. Bei Bedarf können abschließend selektive Angiographien erfolgen.

Eine erhaltene pulmonale Vasoreagibilität bei IPAH/ HPAH wird als Reduktion des pulmonal-systemischen Widerstandsverhältnisses um mindestens 20% definiert und macht bei gleichzeitigem Abfall des Widerstandsverhältnisses auf einen Wert von $Rp/Rs < 0,4$ das Ansprechen auf eine medikamentöse Langzeittherapie mit Kalziumantagonisten^{34,36} wahrscheinlich. Wichtig sind in diesem Zusammenhang Verlaufskontrollen und eine ggf. frühzeitige invasive Re-Evaluation, um einen Verlust der Reagibilität erfassen zu können.

Bei APAH-CHD ist eine Operabilität bei einem Abfall des Widerstandsverhältnisses Rp/Rs um $>20\%$ auf einen Wert $<0,3$ gegeben. Wird ein Widerstandsverhältnis von $>0,3$ erreicht, besteht ein erhöhtes Operationsrisiko^{35,37-39}, und es muss dann gegebenenfalls ein individueller Therapieplan erstellt werden, der besondere chirurgische Maßnahmen (z.B. Belassen eines Fensters) erfordert.

Magnetresonanztomographie (MRT): Die kardiale MRT ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode, die als Ergänzung zur Echokardiographie eine spezifischere Beurteilung der Morphologie sowie kardialer Funktionsparameter ermöglicht und gut zur Langzeit-

Verlaufsbeurteilung angewendet werden kann. Neben Ventrikelgröße, -funktion, Myokardmasse und Myokardvitalität können u.a. auch Schlag-/ Flussvolumina und die Lungenperfusion beurteilt werden. Alters- und geschlechtsbezogene Referenzwerte für die rechtsatriale und rechtsventrikuläre Hämodynamik von gesunden Probanden sind publiziert^{40,41}.

Computertomographie (CT): Die CT ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren, welches zur Beurteilung des Lungenparenchyms und mittels CT-Angiographie der Pulmonalarterien zur Erfassung von Lungenarterienembolien eine hohe Sensitivität zeigt.

Ventilations-/ Perfusionsszintigraphie: Die Szintigraphie ist ein Verfahren zur Detektion von Perfusionsausfällen im Rahmen von potentiell kurativ behandelbaren rezidivierenden Thrombembolien der Lunge, sofern solche nicht bereits angiographisch gesichert worden sind. Die Methodik ist sensitiver als die CT, im Falle eines Normalbefundes ist eine chronische Thrombembolie der Lunge praktisch ausgeschlossen. Bei PAH-Patienten können Lungenparenchymveränderungen zu sekundären, peripheren, nicht-segmentalen Perfusionsausfällen führen, so dass die Aussagekraft der Untersuchung reduziert sein kann.

3.4 Ausschlussdiagnostik

Ausgeschlossen werden müssen chronische obstruktive Lungenerkrankungen und rezidivierende Thrombembolien der Lunge (Spiral-CT, Ventilations-Perfusionsszintigraphie, Labordiagnostik). Eine weitere erforderliche Diagnostik muss individuell festgelegt werden (Syndrome, Entwicklungsanomalien der Lunge, Systemerkrankungen, etc.).

3.5 Entbehrliche Diagnostik

Eine offene oder transbronchiale Lungenbiopsie ist mit einem hohen Risiko behaftet und gilt i.d.R. als kontraindiziert. Eine seltene Indikation ist die ungeklärte parenchymatöse Lungenerkrankung.

3.6 Durchführung der Diagnostik

Die Durchführung der nicht-invasiven Diagnostik soll von einer Ärztin/ einem Arzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunktbezeichnung Kinderkardiologie erfolgen. Kinder mit der Verdachtsdiagnose „PAH“ sollen umgehend in ein spezialisiertes Zentrum überwiesen werden. Die invasive Diagnostik mit pharmakologischer Testung der Vasoreagibilität sollte ausschließlich einer erfahrenen Klinik/ Abteilung für Kinderkardiologie vorbehalten bleiben²¹.

4 Therapie

Allgemeine Therapieziele: Die PAH ist eine schwerwiegende, nicht-heilbare Erkrankung. Therapieziele sind:

- Aufhaltung der Krankheitsprogredienz,
- Verbesserung der Symptomatik,
- Verbesserung der Lebensqualität.

Spezifische pulmonale Vasodilantien zielen darauf, durch Verminderung der pulmonalen Gefäßkonstriktion eine Senkung des pulmonalen Drucks zu bewirken. Durch die Reduktion der rechtsventrikulären Nachlast soll eine begleitende Rechtsherzinsuffizienz gebessert oder vermieden werden (Tabelle 4).

Tabelle 4: Dosierungsempfehlungen einzelner Medikamente

Kalziumantagonisten: Im Kindesalter off-label-use zur Behandlung der PAH.

Amlodipin	Kinder: 0,1-0,5 mg/kg/d in 1-2 ED p. o. Erwachsene: max. 10 mg/d in 1 ED p. o.
------------------	---

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten:

Bosentan

Zulassung ab 2 Jahren.

Zugelassene Anwendungsgebiete:

- Verbesserungen des Krankheitsbildes bei Patienten mit PAH der funktionellen NYHA-Klasse II & III.
- Wirksamkeit nachgewiesen bei
 - primärer (idiopathischer und erblicher) PAH.
 - Sekundärer PAH in Assoziation mit Sklerodermie ohne signifikante interstitielle Lungenerkrankung.
 - PAH in Assoziation mit kongenitalen Herzfehlern und Eisenmenger-Physiologie.

Reduzierung der Anzahl neuer digitaler Ulzerationen bei Patienten mit systemischer Sklerose, die an digitalen Ulzerationen leiden.

Kinder: 4 mg/kg/d in 2 ED p. o. (Zieldosis)

Erwachsene: 2 x tgl. 62,5 mg p. o. (Startdosis über 4 Wochen),
2 x tgl. 125 mg p. o. (Zieldosis)

Ambrisentan

Kinder: keine Zulassung

Erwachsene: 1 x tgl. 5 - 10 mg p. o.

Macitentan

Kinder: keine Zulassung

Erwachsene: 1 x tgl. 5 - 10 mg p. o.

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren:

Sildenafil

Zulassung ab 1 Jahr.

Zugelassene Anwendungsgebiete:

- PAH der WHO-Funktionsklasse II & III
- Wirksamkeit nachgewiesen bei
 - primärer PAH
 - pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit
 - bei Kindern bei pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit angeborenen Herzerkrankungen.

Kinder*: *Dosierungsempfehlungen laut Fachinformation:*

Körpergewicht 8 - 20 kg, Alter > 1 Jahr: 3 x tgl. 10 mg p.o.

Körpergewicht > 20 kg: 3 x tgl. 20 mg p.o.

Empfehlung PH-Experten: 1-4 mg/kg/d in 3-4 ED p. o.

Erwachsene: 3 x tgl. 20 mg p. o.

Expertenkonsens (Kölner Konsensus Konferenz⁶⁴):

ggf. Dosiserhöhung auf max. 3 x tgl. 80 mg p. o.,
dann aber off-label-Einsatz.

*In der STARTS-1-Studie⁵⁷ wurden pädiatrische PAH-Patienten mit Dosierungen von 3 x tgl. 10–80 mg Sildenafil behandelt. Bei Patienten mit höheren Sildenafil-Dosierungen wurde im Vergleich zu Patienten mit niedrigeren Dosierungen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko beobachtet. Im Oktober 2011 wurde deshalb mittels eines “Roten-Hand-Briefes” (<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/20111004.pdf>) davor gewarnt, höhere Dosierungen als die in der Fachinformation empfohlenen zu verordnen.

Tadalafil

Kinder:	keine Zulassung
Erwachsene:	1x tgl. 40 mg/Tag p. o.

Folgende prognostische Risikofaktoren sind zur Einschätzung des Schweregrades und des klinischen Verlaufs der Patienten hilfreich und sollten daher eine Intensivierung der Therapie veranlassen (modifiziert nach Ivy 2013⁴²):

1. NYHA-Klasse
2. Synkope
3. Rechtsherzinsuffizienz
4. Progression der Symptome
5. Biomarker
6. Echokardiographie
7. Invasive Hämodynamik

4.1 Therapie und Indikation

IPAH/ HPAH: Keine kausalen Therapieoptionen. Dennoch soll wegen der raschen Progression der IPAH/ HPAH zügig nach Diagnosestellung behandelt werden.

Angeborene Herzfehler: Die zeitgerechte operative Versorgung ist bei angeborenen Herzfehlern die Therapie der Wahl. Indikation und Operabilität werden durch die bestehenden Druck-, Shunt- und Widerstandsverhältnisse bestimmt (siehe Leitlinien der einzelnen Vitien).

Nach chirurgisch erfolgreicher Korrektur von Shuntvitien ist ein Persistieren und ggf. sogar eine Progression des erhöhten pulmonal-vaskulären Widerstandes beschrieben. Eine gezielte pulmonal-vasoaktive Therapie kann hier den pulmonalen Widerstand senken und die Symptomatik verbessern^{43,44}.

Bei fixierter PAH (Eisenmenger-Reaktion) haben sich die Empfehlungen für den Beginn einer medikamentösen Behandlung innerhalb der letzten Jahre in frühere Stadien funktioneller Klassen (NYHA) verschoben. Im Allgemeinen wird die Behandlung spätestens ab NYHA-Klasse III, im Einzelfall auch früher initiiert.

4.2 Symptomatische Behandlung und Verhaltenshinweise

Allgemeine Maßnahmen: Symptomorientierte körperliche Aktivität nach eigenem Ermessen; Kindern mit PAH sollen nicht am Leistungssport teilnehmen; eine Empfehlung bezüglich der Teilnahme am Schulsport (ja ohne Benotung/ nein) sollte dem Allgemeinzustand angepasst werden und in Absprache mit Patienten, Familie und Lehrern erfolgen. Alle Umstände vermeiden, die eine PH aggravieren können (z.B. Fieber, Erhöhung des intrathorakalen Druckes wie beim Pressen bei Obstipation, Tauchen, Trompete blasen etc.).

Zur Einschränkung des Infektionsrisikos sollte auf einen vollständigen Impfstatus inklusive Influenza und Pneumokokken geachtet werden. Eine saisonale RSV-Prophylaxe ist in den ersten beiden Lebensjahren indiziert.

Chirurgische Eingriffe stellen ein erhebliches Risiko dar (durch erhöhten Lungengefäßwiderstand sind hämodynamische Adaptationsmechanismen nach Anästhetika ggf. nicht oder nur verzögert möglich) und sollten nur in erfahrenen Zentren durchgeführt werden⁴⁵.

Aufenthalt in Höhen/ Flüge: Bei Rechtsherzbelastung gilt ein Aufenthalt in Höhen bis 1200-1400 m als unproblematisch. Da der Luftdruck in Flugzeugkabinen einer Höhe von 1800-2400 m über NN entspricht, muss das individuelle Flugrisiko im Einzelfall besprochen werden.

Aderlässe: Aderlässe sollen nicht durchgeführt werden außer bei symptomatischer Erythrozytose mit neurologischen Symptomen unter strenger Überwachung bei gleichzeitiger adäquater Volumensubstitution. Rezidivierende Hämodilutionen können zu einem manifesten Eisenmangel führen, der die rheologischen Eigenschaften im mikrovaskulären Bereich verschlechtert. Bei nachgewiesenem Eisenmangel sollte eine Eisensubstitution unter engmaschigen Laborkontrollen (Gefahr der überschießenden Reaktion mit überproportionalem Hb- und HKT-Anstieg) erwogen werden. Ferner ist auf das Vorliegen eines Folsäuremangels zu achten.

Kontrazeption: Bei Mädchen in gebärfähigem Alter muss schon frühzeitig auf eine adäquate Kontrazeption geachtet werden, da eine Schwangerschaft und Entbindung ein beträchtliches Risiko für schwere Komplikationen für Fetus und Mutter darstellt. Die Beratung sollte gemeinsam durch mit kongenitalen Vitien vertraute Kardiologen und entsprechend informierte und erfahrene Gynäkologen erfolgen. Die einzelnen kontrazeptiven Maßnahmen werden kontrovers diskutiert, umfassende Leitlinien fehlen. Die Sterilisation der Frau ist zuverlässig durchführbar, aber mit einem perioperativen Risiko behaftet. Die hormonale orale Verhütung mit Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten (Mikropille) kann das Thromboembolierisiko erhöhen. Präparate, die lediglich Gestagene enthalten, sind wegen der geringeren thrombophilen Wirkung zu bevorzugen. Zu beachten ist, dass die Wirkung reiner Gestagen-Produkte bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten, wie z.B. dem Endothelin-Blocker Bosentan, durch Enzyminduktion vermindert sein kann, so dass die Anwendung einer zusätzlichen Barriere-Methode empfohlen wird. Gestagene in Form von beschichteten Hormonspiralen (IUP) oder gestagenhaltigen Depotpräparaten können alternativ erwogen werden. Bei angeborenen Herzfehlern ist bei intrauterin implantierten Fremdkörpern das erhöhte Endokarditisrisiko (Antibiotika-Prophylaxe bei Implantation!), aber auch die Gefahr vasovagaler Reaktionen bei der Insertion zu berücksichtigen.

Sauerstoff: Wenngleich die chronische, länger als 12 Stunden/ Tag angewandte Sauerstoffgabe in einer offenen, nicht randomisierten Studie bei Kindern mit APAH-CHD mit einem verbesserten Überleben assoziiert war⁴⁷, wird gegenwärtig die Verabreichung von Sauerstoff lediglich für Patienten mit anderen PAH-Formen und transkutanen Sättigungswerten <90%, anhaltender Hypoxämie mit systemisch-arteriellem Sauerstoffpartialdruck <60 mmHg und/ oder einem subjektivem Benefit empfohlen. Die Datenlage wird kontrovers diskutiert und orientiert sich überwiegend an erwachsenen Patienten⁴⁸. Letztlich steht die Entscheidung für die Verordnung im Ermessen des behandelnden Arztes, der die potentiellen Nebenwirkungen (Austrocknung der Nasenschleimhäute, Nasenbluten, pulmonale Komplikationen, Schlafstörungen, Stigmatisierung durch Sauerstoffgerät etc.) mit berücksichtigen sollte.

Diuretika: Nach klinischer Indikation bei Rechtsherzinsuffizienz und Ödemen.

Orale Antikoagulation: Sofern keine Kontraindikationen wie signifikante Hämoptysen bestehen, wird bei IPAH/ HPAH und thromboembolischer PH eine orale Antikoagulation empfohlen. (Ziel-INR: 2,0-3,0)⁴⁸.

Bei APAH-CHD mit Eisenmenger-Reaktion ist eine orale Antikoagulation nicht routinemäßig und nur nach strenger Indikation (z.B. Rhythmusstörungen, systemische oder pulmonale Thrombembolie) durchzuführen^{49,50}.

4.3 Medikamentöse Therapie

Aufgrund der Seltenheit des Erkrankungsbildes ist die Datenlage zur medikamentösen Therapie bei Kindern spärlich. Die Anwendung der zur Verfügung stehenden Medikamente orientiert sich weitgehend an der Vorgehensweise bei erwachsenen Patienten. Da für die meisten der genannten

Substanzen keine Studien für Kinder vorliegen, beziehen sich die folgenden Angaben überwiegend auf Einzelbeobachtungen und kleine Fallserien. Außer für die pädiatrische Formulierung von Bosentan und Sildenafil bestehen keine Zulassungen für die Behandlung der PAH im Kindesalter (Abb. 1).

Kalziumantagonisten: Bei IPAH/ HPAH-Patienten, die bei der pharmakologischen Testung der Vasoreagibilität als Responder identifiziert werden konnten, werden aufgrund der positiven Erfahrungen bei Erwachsenen als first-line-Präparat Kalziumantagonisten eingesetzt. (Amlodipin) Die individuelle optimale Dosierung wird durch eine schrittweise Steigerung ermittelt. Darunter konnte eine langfristige Verbesserung der Hämodynamik und der Belastbarkeit beobachtet werden (retrospektive Beobachtungsstudie mit verschiedenen Präparaten an 18 Kindern⁵¹).

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten: Die pädiatrische Formulierung von Bosentan ist explizit zur Behandlung einer IPAH als auch einer „PAH in Assoziation mit kongenitalen Herzfehlern und Eisenmenger-Physiologie“ zugelassen, wobei die Studienlage für Kinder auf unkontrollierten Fallserien⁵² mit kurzer Beobachtungsdauer beruht.

Die orale Einnahme von Bosentan bewirkt vor allem eine subjektive klinische Besserung^{53,54}.

Die Wirksamkeit einer pädiatrischen Medikamenten-Formulierung von Bosentan zur Besserung der klinischen Symptomatik bei Kindern Patienten mit PAH wurde in einer prospektiven Studie belegt⁵⁵. Erste Langzeitbeobachtungen bei Kindern mit PAH (IPAH, Eisenmenger) von bis zu 3 Jahren deuten darauf hin, dass eine Therapie mit Bosentan zu einem längeren Überleben führt^{6,56}, jedoch gibt es keine prospektiven Daten zur Verbesserung der Überlebensrate von Kindern.

Aufgrund des Nebenwirkungsspektrums mit Hepatotoxizität ist die Anwendung bei schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert. Ferner sind Interaktionen (Enzyminduktion) mit anderen Medikamenten zu beachten (Vitamin-K-Antagonisten, Kontrazeptiva). Monatliche Kontrollen der Leberenzyme sind notwendig. Als Alternative werden im Erwachsenenalter Macitentan und Ambrisentan eingesetzt, prospektive kontrollierte Studien im Kindes- und Jugendalter liegen nicht vor.

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren: Im Mai 2011 erfolgte aufgrund der Datenlage der Phase-3-Dosisfindungsstudie (STARTS-1)⁵⁷ die Zulassungserweiterung von Sildenafil auf Kinder ab 1 Jahr. Die Wirksamkeit konnte dosisabhängig bei „primärer PAH“ und bei pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit angeborenen Herzerkrankungen gezeigt werden. Nach 16-wöchiger Sildenafil-Behandlung hat sich die maximale Sauerstoffaufnahme, die als indirekter Indikator für die körperliche Leistungsfähigkeit gewertet wurde, um durchschnittlich 7,7% verbessert. Die weitere Datenlage bei Kindern beschränkt sich auf kleinere Fallserien (z.B. n=14-25^{58,59}). Als Alternative wird im Erwachsenenalter Tadalafil eingesetzt, kontrollierte Studien im Kindes- und Jugendalter liegen bisher nicht vor.

c-GMP-Stimulatoren: Als Alternative wird im Erwachsenenalter Riociguat eingesetzt, kontrollierte Studien liegen im Kindes- und Jugendalter bisher nicht vor⁶⁰.

Prostanoide:

Inhalatives Iloprost: Ist für die Therapie der PAH bei Erwachsenen ab einem funktionellen NYHA-Stadium III zur Behandlung der IPAH/ HPAH zugelassen, nicht jedoch für Kinder und Jugendliche. Die Datenlage für Kinder beruht auf kleinen Fallserien. Die Applikation von Iloprost-Aerosol erfolgt über spezielle Verneblersysteme. Aufgrund der mehrfachen täglichen Anwendung und der akuten Nebenwirkungen wie Bronchusobstruktion und Husten besteht bei Kindern eine eingeschränkte Compliance. Es gibt Hinweise, dass bei regelmäßiger Anwendung bei Kindern (IPAH/ HPAH, APAH-CHD) eine Verbesserung über einen Zeitraum von Jahren andauern kann⁶¹.

Intravenöses Iloprost: Prostazyklin (intravenös), Epoprostenol (intravenös), Treprostinil (intravenös, subkutan) und Beraprost (oral) sind weitere Medikamente, die in seltenen Einzelfällen angewandt werden und einer besonderen Expertise bei der Anwendung bedürfen.

Retrospektive Daten mit intravenösem Treprostinil und intravenösem Epoprostenol zeigten eine vorübergehende Besserung der Hämodynamik⁶².

Kombinationstherapien:

Die Datenlage in Bezug auf eine Kombinationstherapie ist bei Kindern mit IPAH/ HPAH oder PAH bei angeborenen Herzfehlern unzureichend. Dennoch ist bei vielen Patienten eine Kombinationstherapie erforderlich und sinnvoll: Retrospektive Daten einer Kohortenstudie zeigten einen positiven Effekt einer primären Kombinationstherapie auf das Überleben pädiatrischer Patienten mit PAH⁶³.

4.4 Interventionelle Therapie

Atrioseptostomie: Sofern nicht a priori ein Defekt auf Vorhof- oder Ventrikelebene besteht, kann eine perkutane katheterinterventionelle Atrioseptostomie bzw. die Stenteinlage in das interatriale Septum bei Versagen der konventionellen medikamentösen Therapie durchgeführt werden. Das Verfahren stellt eine palliative Therapieoption mit einem hohen Risiko bei dekompensierten Patienten mit rechtsventrikulärer Insuffizienz dar.

4.5 Chirurgische Therapie

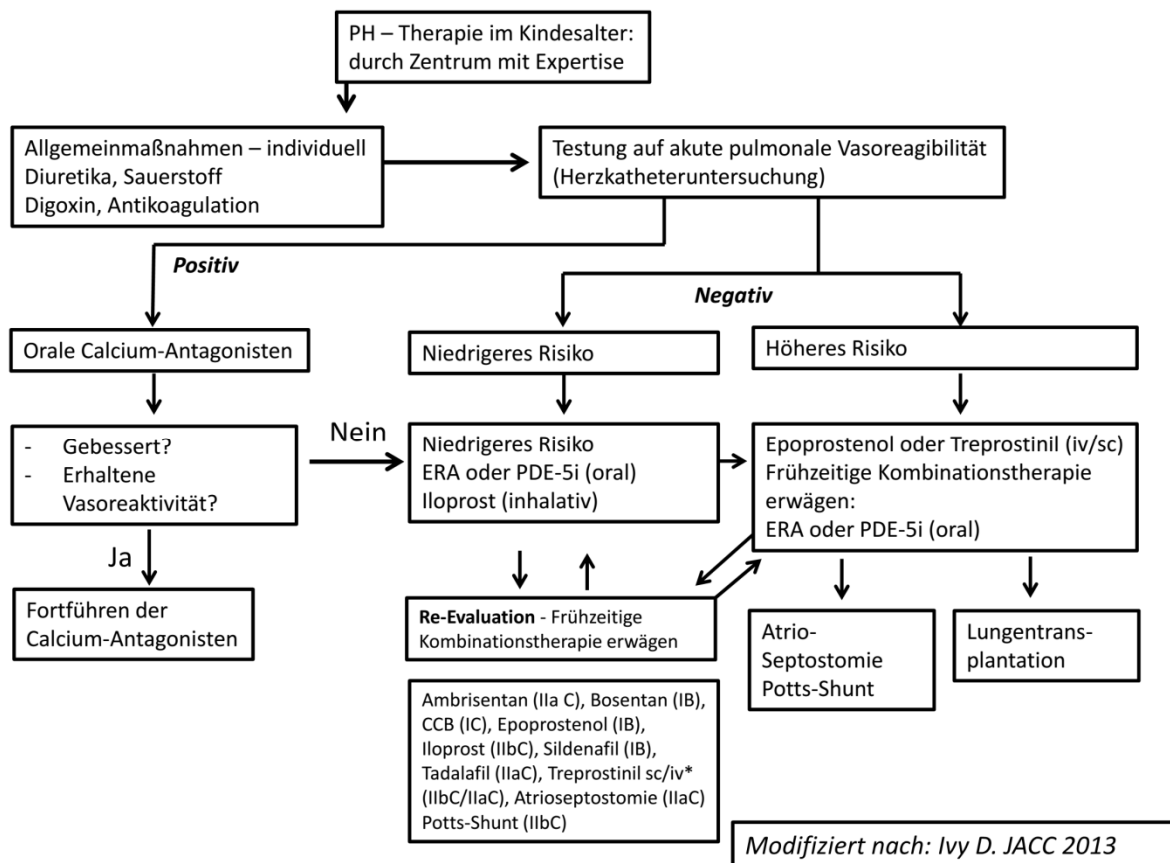
Potts-Shunt: Bei therapierefraktärer schwerer PAH kann die palliative Anlage eines Potts-Shunts (Shunt LPA – Aorta descendens) erwogen werden^{65,66}. Diese Prozedur führt über einen Rechts-Links-Shunt zu einer Entlastung des versagenden rechten Ventrikels und zu einer Hämodynamik, die einem Eisenmenger-Syndrom bei PDA ähnelt. Es kommt hierbei zu einer Zyanose der unteren Körperhälfte bei sauerstoffreicher Versorgung des Gehirns und der Koronarien. Es liegen erste limitierte Erfahrungen vor. Das OP Risiko ist derzeit noch relativ hoch. Alternativ ist auch eine Stentimplantation in einen vorhandenen PDA möglich.

Lungentransplantation: Bei Versagen aller medikamentösen/ interventionellen Therapieverfahren stellt die thorakale Organtransplantation als isolierte Lungentransplantation oder kombinierte Herz-/ Lungentransplantation die ultimative Therapie zur Behandlung der PAH dar. Neben der Limitation durch Verfügbarkeit geeigneter Spenderorgane ist die Langzeitprognose kritisch zu betrachten: die Gesamtüberlebensrate der Patienten betrug ca. 60% nach 5 Jahren⁶⁷. Chronische Abstoßungsreaktion und Infektionen sind Hauptursachen für die schlechte Langzeitprognose⁶⁸. Über die Option einer Transplantation soll frühzeitig mit dem Patienten gesprochen werden.

Die mittlere Überlebensdauer nach isolierter bilateraler Lungentransplantation bei Kindern mit IPAH beträgt im Mittel 45 Monate [Range 2 – 123 Monate]⁶⁹. Das mittlere Überleben nach Lungentransplantation bei IPAH zeigte sich in einer anderen Serie von 26 Patienten mit 5,8 Jahren ähnlich der mittleren Überlebensrate bei der Gesamtgruppe von Kindern nach Lungentransplantation (4,5 Jahre)⁷⁰.

Abbildung 1:

Therapie-Algorithmus für pädiatrische Patienten mit PH (modifiziert nach Ivy 2013⁴²):



5 Nachsorge

Regelmäßige Verlaufskontrollen sollen ambulant in enger Kooperation mit einer auf PAH-Erkrankungen spezialisierten Klinik erfolgen. In Abhängigkeit vom Verlauf sind dabei zu kontrollieren: die Behandlungseffekte mittels Evaluation des klinischen Status (inklusive Gewicht, etc.), der Symptomatik, der objektivierbaren Parameter (6-Minuten-Gehtest, Lungenfunktion, Spiroergometrie, transkutane Sauerstoffsättigung) und organbezogener Funktionsparameter (Echokardiographie: prognostisch relevante Parameter wie z.B. rechtsventrikuläre Dysfunktion, Perikarderguß, rechtsventrikuläre und -atriale Vergrößerung; Labor: z.B. NT-proBNP-Werte, Blutgasanalyse, Blutbild, Leber-/Nierenretentionsparameter). Für gewisse klinische Konstellationen, z.B. bei Progredienz der PAH und Notwendigkeit einer Therapie-Eskalation, kann eine wiederholte Invasivdiagnostik zur Therapie-Überprüfung hilfreich sein.

6 Prävention

Die zeitgerechte operative Versorgung stellt die effektivste Prävention der Entwicklung einer PAH bei Shunt-Vitien dar.

Bei familiärer PH-Belastung soll die Möglichkeit einer genetischen Beratung genutzt werden. Bei bekannter Mutation kann hier bereits eine gezielte Pränataldiagnostik erfolgen. Ist ein Elternteil Träger einer BMP2-Mutation, besteht zu 50% das Risiko, dass die Kinder ebenfalls Träger dieser Mutation sind. Da die HPAH eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit einer niedrigen Penetranz von ca. 20% ist, wird die Wahrscheinlichkeit, dass die Nachkommen eine PAH entwickeln, auf ca. 10% geschätzt^{71,72}.

Eine spezifische Prävention oder medikamentöse Prophylaxe ist bei IPAH/ HPAH nach aktuellem Wissensstand nicht bekannt.

7 Literatur

1. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S55-66.
2. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D42-50.
3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34-41.
4. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-54.
5. Rosenzweig EB, Widlitz AC, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:2-22.
6. Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* 2010;96:1401-6.
7. Fraise A, Jais X, Schleich JM, et al. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103:66-74.
8. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:697-704.
9. Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006. *Heart* 2009;95:312-7.
10. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164-72.
11. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.
12. Archer SL, Weir EK, Wilkins MR. Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies. *Circulation* 2010;121:2045-66.
13. Newman JH, Trembath RC, Morse JA, et al. Genetic basis of pulmonary arterial hypertension: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:33S-9S.
14. Roberts KE, McElroy JJ, Wong WP, et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J* 2004;24:371-4.
15. Rosenzweig EB, Morse JH, Knowles JA, et al. Clinical implications of determining BMPR2 mutation status in a large cohort of children and adults with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:668-74.
16. Leter EM, Boonstra AB, Postma FB, Gille JJ, Meijers-Heijboer EJ, Vonk Noordegraaf A. Genetic counselling for pulmonary arterial hypertension: a matter of variable variability. *Neth Heart J* 2011;19:89-92.
17. Harrison RE, Berger R, Haworth SG, et al. Transforming growth factor-beta receptor mutations and pulmonary arterial hypertension in childhood. *Circulation* 2005;111:435-41.
18. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:100-5.
19. Wagenvoort CA. Grading of pulmonary vascular lesions--a reappraisal. *Histopathology* 1981;5:595-8.
20. Austin ED, Loyd JE. Genetics and mediators in pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007;28:43-57, vii-viii.
21. van Loon RL, Roofthoof MT, van Osch-Gevers M, et al. Clinical characterization of pediatric pulmonary hypertension: complex presentation and diagnosis. *J Pediatr* 2009;155:176-82 e1.
22. De Wolf D. Clinical practice: pulmonary hypertension in children. *Eur J Pediatr* 2009;168:515-22.
23. Schranz D. Pulmonale Hypertension im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2003;151:424-41.
24. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998;352:719-25.

25. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J* 2006;27:1737-42.
26. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
27. Guillevin L. Vasculopathy and pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:iii54-7.
28. Dubowy KO, Baden W, Bernitzki S, Peters B. A practical and transferable new protocol for treadmill testing of children and adults. *Cardiol Young* 2008;18:615-23.
29. Cooper DM, Weiler-Ravell D. Gas exchange response to exercise in children. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:S47-8.
30. Cooper DM, Weiler-Ravell D, Whipp BJ, Wasserman K. Aerobic parameters of exercise as a function of body size during growth in children. *J Appl Physiol* 1984;56:628-34.
31. Ten Harkel AD, Takken T, Van Osch-Gevers M, Helbing WA. Normal values for cardiopulmonary exercise testing in children. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;18:48-54.
32. Geiger R, Strasak A, Treml B, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr* 2007;150:395-9, 9 e1-2.
33. Gorenflo M, Bettendorf M, Brockmeier K, Ulmer HE. Pulmonary vasoreactivity and vasoactive mediators in children with pulmonary hypertension. *Z Kardiol* 2000;89:1000-8.
34. Zimmermann R, Kreuder J, Michel-Behnke I, Voelkel NF, Schranz D. Pulmonary flow reserve in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: implications for diagnosis and therapy. *Eur J Med Res* 2006;11:208-13.
35. Apitz C, Hansmann G, Schranz D. Hemodynamic Assessment and Acute Pulmonary Vasoreactivity Testing in the Evaluation of Children with Pulmonary Vascular Disease. *Heart* 2015;accepted.
36. Raffy O, Azarian R, Brenot F, et al. Clinical significance of the pulmonary vasodilator response during short-term infusion of prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1996;93:484-8.
37. Moller JH, Patton C, Varco RL, Lillehei CW. Late results (30 to 35 years) after operative closure of isolated ventricular septal defect from 1954 to 1960. *Am J Cardiol* 1991;68:1491-7.
38. Engelfriet PM, Duffels MG, Moller T, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007;93:682-7.
39. Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SE, et al. Outcome of patients after surgical closure of ventricular septal defect at young age: longitudinal follow-up of 22-34 years. *Eur Heart J* 2004;25:1057-62.
40. Sarikouch S, Koerperich H, Boethig D, et al. Reference values for atrial size and function in children and young adults by cardiac MR: a study of the German competence network congenital heart defects. *J Magn Reson Imaging* 2011;33:1028-39.
41. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2006;27:2879-88.
42. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D117-26.
43. Uhm JY, Jhang WK, Park JJ, Seo DM, Yun SC, Yun TJ. Postoperative use of oral sildenafil in pediatric patients with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2010;31:515-20.
44. Nemoto S, Sasaki T, Ozawa H, et al. Oral sildenafil for persistent pulmonary hypertension early after congenital cardiac surgery in children. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:71-7.

45. Oechslin E MS, Schulze-Neick I, Niwa K, T. Trindade P, Eicken A, Hager A, Lang I, Hess J, Kaemmerer H. The Adult Patient with Eisenmenger Syndrome: A Medical Update after Dana Point Part III: Specific Management and Surgical Aspects. *Current Cardiology Reviews* 2010;6(4): 363-72.
46. Bowyer JJ, Busst CM, Denison DM, Shinebourne EA. Effect of long term oxygen treatment at home in children with pulmonary vascular disease. *Br Heart J* 1986;55:385-90.
47. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S78-84.
48. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, Grünig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Lange TJ, Behr J, Klose H, Claussen M, Ewert R, Opitz CF, Vizza CD, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Coghlan G, Pepke-Zaba J, Schulz U, Gorenflo M, Pittrow D, Hoeper MM. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation*. 2014 Jan 7;129(1):57-65. (Empfehlungsgrad IIa; Evidenzlevel C)
49. Broberg C, Ujita M, Babu-Narayan S, et al. Massive pulmonary artery thrombosis with haemoptysis in adults with Eisenmenger's syndrome: a clinical dilemma. *Heart* 2004;90:e63.
50. Benisty JI, Landzberg MJ. Eisenmenger's Syndrome. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 1999;1:355-62.
51. Sandoval J, Bauerle O, Gomez A, Palomar A, Martinez Guerra ML, Furuya ME. Primary pulmonary hypertension in children: clinical characterization and survival. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:466-74.
52. Beghetti M. Bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Curr Vasc Pharmacol* 2009;7:225-33.
53. Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DV, Rammos S. Long-term oral bosentan treatment in patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease: a 2-year study. *Heart* 2007;93:350-4.
54. van Loon RL, Hoendermis ES, Duffels MG, et al. Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: does the beneficial effect persist? *Am Heart J* 2007;154:776-82.
55. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, Barst RJ, Acar P, Fraisse A, Ivy DD, Jais X, Schulze-Neick I, Galiè N, Morganti A, Dingemanse J, Kusic-Pajic A, Berger RM. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Dec;68(6):948-55. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03532.x. PMID: 20002090
Prospective study 36 patients – new formulation of Bosentan
56. Hislop AA, Moledina S, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 2011;38:70-7.
57. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of Oral Sildenafil Citrate in Treatment-Naive Children with Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2011.
58. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, Stephens D, Adatia I. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation* 2005;111:3274-80.
59. Humpl T, Reyes JT, Erickson S, Armano R, Holtby H, Adatia I. Sildenafil therapy for neonatal and childhood pulmonary hypertensive vascular disease. *Cardiol Young* 2011;21:187-93.
60. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ; PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013 Jul 25;369(4):330-40. doi: 10.1056/NEJMoa1209655. PMID: 23883378
61. Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:161-9.

62. Siehr SL, Ivy DD, Miller-Reed K, Ogawa M, Rosenthal DN, Feinstein JA. Children with pulmonary arterial hypertension and prostanoid therapy: long-term hemodynamics. *J Heart Lung Transplant*. 2013 May;32(5):546-52. doi: 10.1016/j.healun.2013.01.1055. Epub 2013 Feb 28. PMID: 23453572
63. Zijlstra WM, Douwes JM, Rosenzweig EB, Schokker S, Krishnan U, Roofthoof MT, Miller-Reed K, Hillege HL, Ivy DD, Berger RM. Survival differences in pediatric pulmonary arterial hypertension: clues to a better understanding of outcome and optimal treatment strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2014 May 27;63(20):2159-69. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.575. Epub 2014 Mar 26. PMID: 24681143
64. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, et al. [Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135 Suppl 3:S87-101.
65. Baruteau AE, Belli E, Boudjemline Y, et al. Palliative Potts shunt for the treatment of children with drug-refractory pulmonary arterial hypertension: updated data from the first 24 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47:e105-10.
66. Latus H, Apitz C, Moysich A, et al. Creation of a functional Potts shunt by stenting the persistent arterial duct in newborns and infants with suprasystemic pulmonary hypertension of various etiologies. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:542-6.
67. Zafar F, Heinle JS, Schechter MG, et al. Two decades of pediatric lung transplant in the United States: have we improved? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:828-32, 32 e1.
68. Goldstein BS, Sweet SC, Mao J, Huddleston CB, Grady RM. Lung transplantation in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: An 18-year experience. *J Heart Lung Transplant*.
69. Schaellibaum G, Lammers AE, Faro A, et al. Bilateral lung transplantation for pediatric idiopathic pulmonary arterial hypertension: a multi-center experience. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:1121-7.
70. Goldstein BS, Sweet SC, Mao J, Huddleston CB, Grady RM. Lung transplantation in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: An 18-year experience. *J Heart Lung Transplant* 2011.
71. Loyd JE. Pulmonary arterial hypertension: insights from genetic studies. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8:154-7.
72. Loyd JE, Phillips JA. Heritable Pulmonary Arterial Hypertension. *Gene Reviews*; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1485/2011> (Update).