

Diplomarbeit

**Therapieerfolg und Verträglichkeit der peroralen
medikamentösen Therapie bei Kindern mit
pulmonaler Hypertonie - eine retrospektive
Datenanalyse**

eingereicht von

Paul Hitziger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie,
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde,
Medizinische Universität Graz**

unter der Anleitung von

OA. Dr. Ante Burmas

Univ.- Prof. Dr. Daniela Baumgartner

Graz, am 18.03.2020

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 18.03.2020

Paul Hitziger eh.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn OA. Dr.med.univ. Ante Burmas für die fachkundige Betreuung, die durchgängige Hilfsbereitschaft, das Vertrauen in meine Fähigkeiten, sowie die geduldige Unterstützung während des gesamten Prozesses. Zusätzlich möchte ich mich bei meiner Zweitbetreuerin Frau Ao. Univ.Prof.Dr.med.univ. Daniela Baumgartner für die Unterstützung bei der Verfassung der Arbeit bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Partnerin Julia bedanken die mir stets liebevoll und unterstützend zur Seite stand und mir immer den Rücken stärkte.

Außerdem möchte ich mich noch bei meinen Eltern bedanken die mich sowohl moralisch als auch finanziell mein ganzes Leben lang unterstützt, mir geholfen und mich angetrieben haben und die mir immer ihren Rat zur Seite gestellt haben

Letztlich möchte ich mich noch bei einigen meiner Freundinnen und Freunden für deren Interesse und stetige Unterstützung bedanken.

Zusammenfassung

Einleitung: Für die medikamentöse Therapie der im Kinderalter selten auftretenden pulmonalen Hypertonie stehen uns zwar einige Medikamente zur Verfügung, ihre Wirkung ist jedoch, insbesondere bei der pulmonalen Hypertonie verursacht durch angeborene Herzfehler, noch unzureichend wissenschaftlich untersucht. Aufgrund der unterschiedlichen Ursachen bei Kindern und Erwachsenen sind die therapeutischen Strategien nicht direkt übertragbar. Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, die Auswirkungen der pulmonalantihypertensiven Therapeutika, Sildenafil, Macitentan/Bosentan und Selexipag, auf krankheitsrelevante Parameter zu erheben, diese im Verlauf zu beobachten, und zu evaluieren. Im Weiteren wurde die Verträglichkeit der Medikation bei Kindern beurteilt.

Methodik: Das PatientInnenkollektiv umfasste insgesamt 35 an pulmonaler Hypertonie erkrankter Kinder im Alter von 4 Wochen bis 17 Jahren und 11 Monaten. Bei allen ProbandInnen wurden krankheitsrelevante Verlaufparameter, die zuvor in Routineuntersuchung erhoben wurden, evaluiert und statistisch aufgearbeitet.

Ergebnisse: Entsprechend der Erwartungen konnte bei PatientInnen nach initialer pulmonalantihypertensiver Therapie, eine signifikante Verbesserung der Leistungsfähigkeit, evaluiert nach WHO Schema, sowie des echokardiographischen Parameters TAPSE, festgestellt werden. Bei der Untersuchung des Laborparameters NT-proBNP, sowie des mittleren pulmonal arteriellen Druckes, zeigte sich jeweils eine Tendenz zur Verbesserung. Bei zusätzlicher, medikamentöser Therapieerweiterung konnten keine signifikanten Effekte, entsprechend weiterer Parameterverbesserung, mehr festgestellt werden. Relevante Nebenwirkungen waren bei niemandem evaluierbar. 4 StudienteilnehmerInnen erhielten eine Dreifach Therapie mit Sildenafil, Macitentan und Selexipag. Alle ProbandInnen zeigten unter der letzten Therapieerweiterung mit Selexipag, deskriptive Verbesserungen der zuvor genannten Parameter.

Diskussion: In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei pädiatrischen PatientInnen, initiale medikamentöse Therapie mit pulmonalantihypertensiver Medikation zu einer Verbesserung des Wohlbefindens und der krankheitsrelevanten Parameter führt. Im Weiteren konnte Selexipag, deskriptiv, Verbesserungen bei unseren 4 PatientInnen zeigen. Weitere Studien hinsichtlich pulmonalantihypertensiver Therapie bei Kindern, insbesondere bezüglich Selexipag, wären erstrebenswert.

Abstract

Background: Although there are several drugs available to treat pulmonary hypertension in children, unfortunately the scientific knowledge on the effectiveness of that therapy options, especially considering pulmonary hypertension due to congenital heart defects, is unsatisfactory. Therapy strategies used in adult patients often cannot be applied in paediatric cases. The aim of this study was to evaluate the effects of the drugs Sildenafil, Macitentan/Bosentan and Selexipag in paediatric pulmonary hypertension, as well as explore possible, medication-related, side effects in children.

Methods: The study group consisted of 35 children, diagnosed with pulmonary hypertension, ranging from the age of 4 weeks to 17 years and 11 months. The disease related parameters, regarding diagnosis and disease progression monitoring, were explored, evaluated and statistically processed.

Results: As expected, we were able to find statistically significant, positive effects concerning the children's physical capacities, evaluated by WHO classification, as well as significant improvement regarding the echocardiographic parameter TAPSE. Statistical tendencies of improvement were also leviabile in the laboratory parameter NT-proBNP as well as in mean pulmonary arterial pressure, measured with right heart catheterization. Relevant side effects, caused by the medication, were not detectable. 4 participants received a triple therapy with Sildenafil, Macitentan and Selexipag which resulted in improvements in all of the above mentioned categories.

Discussion: This study was able to show, that initial medical therapy in paediatric patients suffering from pulmonary hypertension, leads to the improvement of important disease related parameters. Furthermore Selexipag was able to descriptively show parameter improvements in our young patients. Further studies concerning the therapy of pulmonary hypertension in children, especially regarding Selexipag, will hopefully be performed in the near future.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG	III
ZUSAMMENFASSUNG	IV
ABSTRACT	V
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	VIII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XI
TABELLENVERZEICHNIS	XIII
1 EINLEITUNG	1
1.1 Anatomie und Physiologie des rechten Herzens	2
1.1.1 Kontraktionsablauf und Hämodynamik des RV	3
1.2 Auswirkungen von chronischer Druckerhöhung auf das rechte Herz	4
1.3 Pulmonale Hypertonie bei pädiatrischen Patienten	6
1.3.1 Definition	6
1.3.2 Klassifikation:	7
1.3.3 Epidemiologie	8
1.3.4 Ätiologie	9
1.3.5 Diagnose	10
1.3.5.1 Algorithmus	10
1.3.5.2 Symptome und klinische Zeichen	10
1.3.5.3 Funktionelle Klassifikation	11
1.3.5.4 Elektrokardiographie	16
1.3.5.5 Thoraxröntgen	16
1.3.5.6 Lungenfunktionstests	17
1.3.5.7 Echokardiographie	17
1.3.5.8. 6-Minuten Gehstest und Spiroergometrie	25
1.3.4.5.9. Polysomnographie	26
1.3.4.5.10. Computertomographie des Thoraxes beziehungsweise CT-Angiographie	26
1.3.4.5.11 Magnetresonanztomographie des Herzens	27
1.3.4.5.12 Bluttests und Immunologie	27
1.3.4.5.13 Ultraschall des Abdomens	28
1.3.3.4.14 Ventilations-/Perfusionsszintigraphie der Lunge	28
1.3.4.5.15 Rechtsherzkatheter Untersuchung und Vasoreagibilitätstest (AVT)	28
1.3.6 Therapie der pulmonalen Hypertonie	30
1.3.6.1 Pharmakotherapie	31
1.3.6.2 spezifische Pharmakotherapeutika	34
2 METHODEN	39
2.1 Studienpopulation	39
2.2 Einschlusskriterien	39
2.3 Messmethode und Datenerhebung	40
2.4 Datenanalyse und Auswertung	43
2.4.1 Klinische Parameter	43
2.4.2 Echokardiographische Parameter	43
2.4.3 Laborparameter	44
2.4.4 Parameter aus der Herzkatheter Untersuchung	44
2.5 Ethikvotum	44
2.6 Datenschutz	45
3 ERGEBNISSE	46
3.1 Verträglichkeit und Nebenwirkungsspektrum	46
3.2 Die therapeutischen Auswirkungen auf klinische-, echokardiographische-, invasive- und Laborparameter	48
3.2.1 Klinische Parameter	48
3.2.1.1 WHO	48
3.2.2 Echokardiographische Parameter	51
3.2.2.1 TAPSE	51
3.2.2.2 RA-Fläche	53
3.2.3 Laborparameter	56

3.2.4 Parameter aus der Herzkatheter Untersuchung	56
4 DISKUSSION	61
5 LIMITATIONEN	68
6 LITERATURVERZEICHNIS	69
7 ANHANG	82

Glossar und Abkürzungen

ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVT	Vasoreagibilitätstest
BNP	B-natriuretisches Peptid
cAMP	zyklischen Adenosinmonophosphat
cGMP	zyklischen Guanosinmonophosphat
COPD	Chronisch obstruktive Lungenkrankheit
CT	Computertomographie
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
EKG	Elektrokardiographie
ERA	Endothelin-1 Rezeptor Antagonisten
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HPAH	Hereditäre pulmonal arterielle Hypertonie
INR	International normalized ratio
IPAH	Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie
LA	Linkes Atrium
LDH	Lactatdehydrogenase
LV	Linker Ventrikel
LV-EI	linksventrikulären Exzentrizitätsindex
MMA	Müdigkeit/Mattigkeit/Abgeschlagenheit
mPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
mRAP	Mittlerer Druckzustand im rechten Atrium
MRT	Magnetresonanz Tomographie
NT-proBNP	N- terminales pro B-natriuretisches Peptid

NYHA	New York Heart Association
PAAT	Pulmonalarterielle Akkzelerationszeit
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PAH- CHD	Pulmonal arterielle Hypertonie bei kongenitalen Herzfehlern
PAP	Pulmonal arterieller Druck
PAPm	Mittlerer pulmonal arterieller Druck
PASP	Systolischen pulmonalarteriellen Druckes
PAWP	Pulmonal arterieller Wedge Druck
PCH	Pulmonale kapilläre Hämangiomatose
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure
PDE-5-Inhibitoren	Phosphodiesterase-5-Inhibitoren
PE	Perikarderguss
PH	Pulmonale Hypertonie
PPHN	Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
PPHVD	Paediatric pulmonary hypertensive vascular disease
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand
PVRI	Pulmonary Vascular Research Team
PVOD	Pulmonale veno- okklusive Erkrankung
RA	Rechtes Atrium
RPI	pulmonaler Gefäßwiderstand
RV	Rechter Ventrikel
RV/LV- ratio	Verhältnis der rechtsventrikulären und linksventrikulären Durchmesser
sGC	Lösliche Guanylatzyklase
S/D- Verhältnis	Verhältnis von Systolen- und Diastolen Dauer

TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TDI	Gewebisdoppler Geschwindigkeiten
TI	Trikuspidalinsuffizienz
TOPP	Tracking Outcomes and Practice in Paediatric Pulmonary Hypertension
TTE	Transthorakale Echokardiographie
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung. 1

Longitudinaler Querschnitt durch das rechte Herz mit rechtem Vorhof, rechtem Herzohr und Ventrikel (1)

Abbildung. 2

Übliche Katheterlage zur Gewinnung der kardiopulmonalen Druckwerte (39)

Abbildung 3.

Verteilung der PH-Subformen der Studienpopulation in Prozent

Abbildung 4:

Erhebungsschema der Nebenwirkungen und Verträglichkeit

Abbildung 5

Erhebungsschema der studienrelevanten Parameter

Abbildung 6.

Patientenanzahl in Therapiesubgruppen inkl. Nebenwirkungen

Abbildung 7.

WHO Klasse vor Therapie mit Sildenafil

Abbildung 8.

WHO Klasse nach Therapie mit Sildenafil

Abbildung 9.

WHO Klasse vor Therapie mit Macitentan/Bosentan

Abbildung 10.

WHO Klasse nach Therapie mit Macitentan/Bosentan

Abbildung 11.

WHO Klasse vor Therapie mit Selexipag

Abbildung 12.

WHO Klasse nach Therapie mit Selexipag

Abbildung 13.

Veränderungen der TAPSE z Scores nach Tripletherapieerweiterung

Abbildung 14.

Veränderungen der RA-Fläche z Scores nach Tripletherapieerweiterung

Abbildung 15.

Veränderungen der RPI Mittelwerte nach initialer Mono/Dualtherapie

Abbildung 16.

Veränderungen der RPI Mittelwerte nach Dualtherapieerweiterung

Abbildung 17.

Veränderungen der RPI –Mittelwerte nach Tripletherapieerweiterung

Abbildung 18.

Veränderungen der mPAP Mittelwerte nach initialer Mono/Dualtherapie

Abbildung 19.

Veränderungen der mPAP Mittelwerte nach Dualtherapieerweiterung

Abbildung 20.

Veränderungen der mPAP Mittelwerte nach Tripletherapieerweiterung

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.

Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie (26)

Tabelle 2.

Klassifikation der PH- Nizza 2013 (modifiziert nach Simmoneau et al 2013) (31)

Tabelle 3.

Funktionelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach WHO (43)

Tabelle 4.

Funktionelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach NYHA (43)

Tabelle 5.

PVRI pädiatrische funktionelle Klassifikation der PH; Alter 0 – 0,5 Jahre (44)

Tabelle 6.

PVRI pädiatrische funktionelle Klassifikation der PH; Alter 0,5 – 1 Jahre (44)

Tabelle 7.

PVRI pädiatrische funktionelle Klassifikation der PH; Alter 1 – 2 Jahre (44)

Tabelle 8.

PVRI pädiatrische funktionelle Klassifikation der PH; Alter 2 – 5 Jahre (44)

Tabelle 9.

PVRI pädiatrische funktionelle Klassifikation der PH; Alter 5 – 16 Jahre (44)

Tabelle 10.

RA-Flächen Referenzwerte (67)

Tabelle 11.

Referenzwerte der TAPSE in cm inklusive Durchschnitt und ± 2 Standardabweichungen (60).

Tabelle 12.

Normwerte der PAAT für gesunde Kinder nach Alter, inklusive Herzfrequenz und Standardabweichung

Tabelle 13.

Anzahl und Art der Nebenwirkungen pro Medikament, unabhängig vom Zeitpunkt

Tabelle 14.

Veränderung der WHO Klasse unter fortschreitender pulmonalantihypertensiver Therapie

Tabelle 15.

Statistische Auswertung der Veränderungen der TAPSE z-Score Mittelwerte

Tabelle 16.

Statistische Auswertung der Mittelwert Veränderung der TAPSE z Score Parameter nach Monotherapie mit Sildenafil

Tabelle 17.

Statistische Auswertung der Veränderungen der RA-Flächen z-Score Mittelwerte

Tabelle 18.

Statistische Auswertung der Veränderungen der RA-Fläche z-Score Mittelwerte unter Sildenafil

Tabelle 19.

Statistische Auswertung der Veränderungen der RA Fläche-z Score Mittelwerte unter Macitentan/Bosentan

1 Einleitung

Steigt der Druck in den pulmonalen Gefäßen, wird eine Kaskade unerwünschter, lebenslimitierender Reaktionen, die unbehandelt zu einem baldigen Tod führen, ausgelöst. Bei früher Diagnose, der zugrunde liegenden Krankheit, der pulmonalen Hypertonie (PH), kann jedoch, durch eine zeitgerechte, medikamentöse Intervention, diesem Teufelskreis entgegengesteuert werden. Diese Diplomarbeit soll helfen einen Einblick in die bisher wissenschaftlich rar untersuchte Therapie der pulmonalen Hypertonie bei Kindern zu geben. Diesbezüglich wird im Folgenden, nach Gabe eines kurzen Überblicks der Anatomie und Physiologie des pulmonal-arteriellen Kreislaufs, sowie der Erläuterung der PH definierenden Kriterien und ihrer Diagnostik, eine statistische Untersuchung der Auswirkungen der pulmonalantihypertensiven Medikamente, Macitentan oder Bosentan, Sildenafil und Selexipag, durchgeführt. Ziel ist es, messbare Veränderungen, ausgelöst durch adäquate medikamentöse Therapie, auf krankheitsrelevante, klinische, echokardiographische, hämodynamische und laborchemische Parameter, festzustellen. Zur Evaluierung der Verträglichkeit der Medikation, wurden im Weiteren therapieassoziierte Nebenwirkungen vermerkt und deren Häufigkeit und Schwere evaluiert.

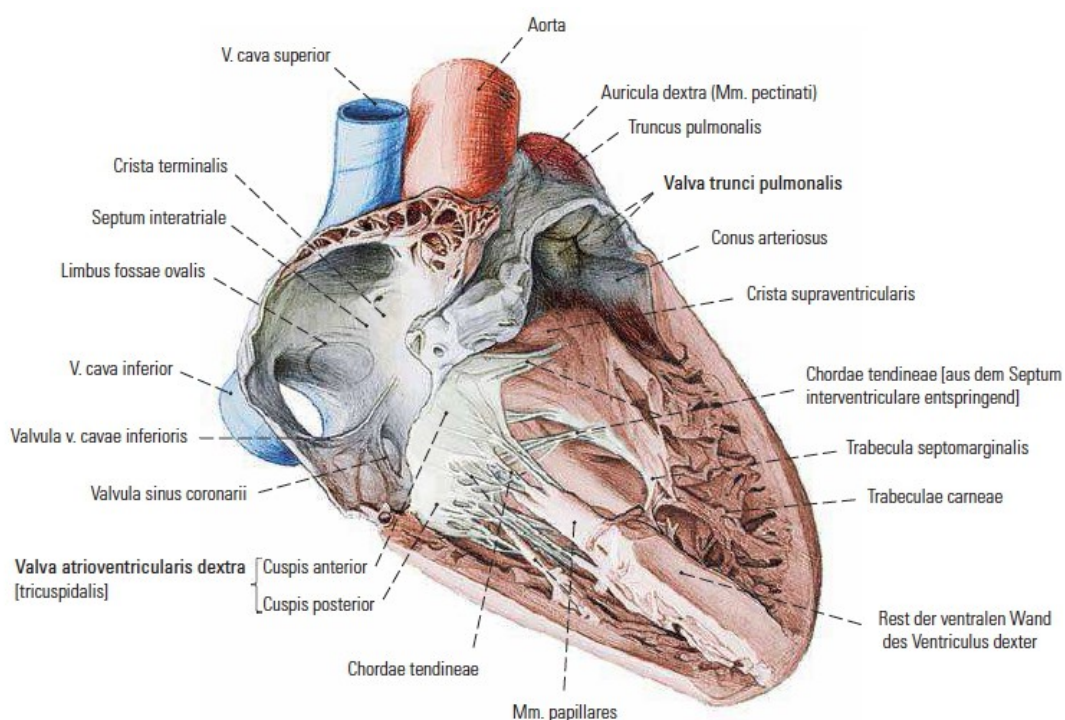
1.1 Anatomie und Physiologie des rechten Herzens

Der rechte Vorhof (RA) lässt sich durch die Crista terminalis in einen hinteren und in einen vorderen Bereich trennen (1). Der, durch den ehemaligen Sinus venosus gebildete, glattwandige Teil liegt dorsal. Dort münden die Vena cava superior (VCS), die Vena cava inferior (VCI) sowie der Koronarsinus (1),(2),(3). Der vordere Anteil wird, durch die parallel laufenden Musculi pectinati, trabekelförmig zerklüftet und erstreckt sich in das rechte Herzohr, welche die äußere Begrenzung des Herzens bildet. Der ventrale Part der Vorderwand mündet schließlich in der Trikuspidalklappe, welche den Übergang in den rechten Ventrikel, (RV) kennzeichnet (1). Physiologisch dient das RA, durch seine funktionellen Komponenten, Reservoir, Leitungsfunktion und kontraktile Funktion, der Füllung des RV. Die Speicherkapazität des Reservoirs ist dabei abhängig von der Dehnbarkeit des RA, und geht bei Steigerung mit einer höheren Herzauswurfleistung einher (4), (5). Bei der Leitungsfunktion kommt es, durch Öffnung der Trikuspidalklappe, aufgrund des Druckunterschiedes, zu einem passiven Blutfluss in den Ventrikel. Die kontraktile Funktion tritt in der Spätdiastole auf, in welcher durch kurze Kontraktur des RA eine verstärkte Pumpfunktion ausgelöst wird. (4), (6), (7), (8).

Im gesunden Herzen ist der rechte Ventrikel eine dreieckige, ventral liegende, Kammer. Anhand seiner Morphologie und Funktion lässt er sich in zwei Anteile, eine posteriorinferiore Einflussbahn und eine anteriorsuperiore Ausflussbahn, unterteilen. Die, mit netzförmig angeordneten Muskeltrabekeln durchzogene, Einflussbahn beginnt an der Trikuspidalklappe, geht an zwei Muskelleisten, der Crista supraventricularis und der Trabecula septomarginalis, in die Ausflussbahn über, und mündet schließlich an der Pulmonalklappe in den Ursprung des Truncus pulmonalis (1), (2). Häufig wird der apikale trabekulierte Anteil, der zwischen Einfluss- und Ausflussbahn lokalisiert ist, als dritte, morphologische Komponente bezeichnet (9),(10). Die Hauptaufgabe des RV besteht darin, das aus dem Körperkreislauf bezogene venöse Blut, zur Sauerstoffanreicherung, der Lunge zuzuführen (11).

Abbildung 1.

Longitudinaler Querschnitt durch das rechte Herz mit rechtem Vorhof, rechtem Herzohr und Ventrikel (1)



1.1.1 Kontraktionsablauf und Hämodynamik des RV

Die sequentiell ablaufende Kontraktion des RV beginnt an der Einflussbahn und am trabekulären Anteil des Ventrikels, und endet etwa 25 bis 50 ms später in der Ausflussbahn, genauer am Infundibulum (12), (13). Sie lässt sich in drei separate Mechanismen unterteilen; 1: die Einwärtsdrehung der rechtsventrikulären freien Wand die zu einem Blasebalg ähnlichem Effekt führt, 2: die Kontraktion der longitudinalen Muskelfasern und dadurch Verkürzung der longitudinalen Achse und 3: dem sekundären Zug auf die freie Wand des RV bei linksventrikulärer Kontraktion (12).

Der RV ist, unter physiologischen Bedingungen, an ein widerstandsarmes, hochdehnbares pulmonales Gefäßsystem angeschlossen. Der niedrige Druck in den Pulmonalarterien wird vom rechten Ventrikel sehr schnell übertroffen, wodurch es zu einem schnellen Blutfluss in die Pulmonalarterien und einer kürzeren isovolumetrischen Kontraktionszeit des RV, verglichen mit dem LV, kommt (12), (13), (14).

Zusätzlich zur rechtsventrikulären Kontraktion spielen zwei weitere Komponenten, Vorlast und Nachlast, eine wichtige Rolle in der Reflektion der systolischen Funktion des rechten Ventrikels (15).

Die Vorlast ist abhängig vom enddiastolischen Füllungsvolumen, welches wiederum durch den venösen Blutfluss der Hohlvenen, den Blutvolumenstatus und den Gradienten über der Trikuspidalklappe definiert ist (15). Beim gesunden Herzen führt die Erhöhung der Vorlast, um das zusätzliche Volumen auszuwerfen, zu einer Steigerung des Schlagvolumens. Dies bezeichnet man als Frank Starling Mechanismus (16).

Die Nachlast ist ein von überwiegend drei Parametern abhängiger Begriff, dem Widerstand an der pulmonalen Klappe, der Flussreflektion, die stoßartig von den Pulmonalarterien und ihren frühen Bifurkationen zurückgeworfen wird, und dem pulmonal vaskulärem Widerstand (15). Bei einem erhöhten Widerstand kann das Herz beim ersten Schlag nicht das volle Volumen auswerfen. Das verbleibende Residuum führt zu einer Erhöhung des enddiastolischen Volumens und dadurch zu einer Steigerung der Vorlast. Dies führt wiederum zu einer gesteigerten Kraftentwicklung, um das ursprüngliche Ejektionsvolumen wieder auswerfen zu können (16).

1.2 Auswirkungen von chronischer Druckerhöhung auf das rechte Herz

Unter physiologischen Bedingungen bildet der RV, als Teil des Niederdrucksystems, den dünneren, muskelschwächeren beider Herzventrikel. Dieser Umstand ermöglicht, durch seine erhöhte Dehnbarkeit, eine flexible und schnelle Anpassung an die Vorlast (17). Bei der pulmonalen Hypertonie kommt es zu einer chronischen Druckbelastung des Niederdrucksystems, welche schließlich zu einer dauerhaften Spannung der rechten Ventrikelwand führt. Der ständige Druck resultiert in einer kompensatorischen Hypertrophie des Gewebes. Die Zunahme der Muskelmasse führt im Weiteren zu einer Abnahme der Ventrikel Compliance und damit verbundener Reduktion der diastolischen Funktion. Die Füllung des RV wird erschwert, sodass diese im weiteren Verlauf von der Funktion des RA abhängig wird (18). Dieser kann durch erhöhte Kontraktilität den nötigen Füllungszustand des RV für eine gewisse Zeit aufrechterhalten. Bei Bestehenbleiben der Drucksituation tritt aber ein nicht kompensierbarer Teufelskreis ein, der zur Abnahme der RA – Funktion,

Ventrikel Dilatation und schließlich dem Auftreten des Rechtsherzversagens führt (18), (19), (20).

1.3 Pulmonale Hypertonie bei pädiatrischen Patienten

1.3.1 Definition

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine, durch eine Vielzahl unterschiedlicher Ätiologien, hervorgerufene Erkrankung, die durch einen erhöhten Druck in dem Pulmonalgefäßen gekennzeichnet ist (21), (22). Bis vor kurzem wurde sie durch den Anstieg des mittleren pulmonal arteriellen Druckes (PAPm) auf $\geq 25\text{mmHg}$ in Ruhe, gemessen durch einen Rechtsherzkatheter, (Normwerte in Ruhe $14 \pm 3\text{mmHg}$, oberer Normwert 20mmHg) definiert (23). Bei dem sechsten Welt Symposium für pulmonale Hypertonie wurde entschieden, die Definition der PH bereits auf einen PAPm $\geq 20\text{mmHg}$, gültig sowohl für pädiatrische als auch adulte PatientInnen, herabzusetzen. (24) (25). Anhand hämodynamischer Kriterien unterscheidet man bei der PH eine prä- von einer postkapillären Form (**siehe Tabelle 1**) (26).

Tabelle 1. Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie (26):

Definition	Charakteristika	Klinische Gruppe
Präkapilläre PH	PAPm $\geq 20\text{mmHg}$	1,3,4,5
	PCWP $\leq 15\text{mmHg}$	
Postkapilläre PH	PAPm $\geq 20\text{mmHg}$	2,5
	PCWP $> 15\text{mmHg}$	

PCWP: Pulmonary capillary wedge pressure = pulmonal-kapillärer Verschlussdruck = Methode um linksventrikulären enddiastolischen Druck zu messen (27)

Als Subpopulation der PH lässt sich die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) (klinische Gruppe 1) beschreiben, die zusätzlich zu dem erhöhten PAPm und dem physiologischen PCWP, durch einen erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) > 3 Wood Einheiten, gekennzeichnet ist. (22).

1.3.2 Klassifikation:

Während erste, internationale Klassifikationen der PH insbesondere aufgrund histologischer Unterschiede getroffen wurden, orientieren sich neuere Klassifikationen an vergleichbarer klinischer Symptomatik, Pathologien, hämodynamischer Charakteristiken und Therapiestrategien. Dies führte schlussendlich zu einer Einteilung in fünf unterschiedliche Gruppen (28), (29). Um eine spezifischere Klassifikation für pädiatrische PatientenInnen zu ermöglichen wurde 2011 in Panama von einer pädiatrischen Forschungsgruppe der Pulmonary Vascular Research Team (PVRI) das Konzept der paediatric pulmonary hypertensive vascular disease (PPHVD) vorgestellt, welche als PH mit erhöhtem PVR definiert ist. Zusätzlich soll in dieser Klassifikation gesondert auf kinderspezifische Entitäten der PH eingegangen werden, wofür zehn PPHVD definierende Kategorien vorgeschlagen wurden (30). Diese, in Panama entwickelten, pädiatrischen Klassifizierungssysteme wurden bei dem Welt Symposium der pulmonalen Hypertonie 2013 in Nizza berücksichtigt, sodass die momentane Klassifikation erstmalig, sowohl für Erwachsene als auch für Kinder, gültig ist. (31) (siehe **Tabelle 2**).

Tabelle 2. Klassifikation der PH Nizza 2013 (modifiziert nach Simmoneau et al 2013) (31)

1. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
1.1 Idiopathische PAH (IPAH)
1.2 Hereditäre PAH (HPAH)
1.2.1 BMPR2 Mutation
1.2.2 ALK- 1, ENG, CAV1, KCNK3- Mutationen
1.2.3 unbekannte Mutationen
1.3 Medikamenten- und Toxin induziert
1.4 Assoziiert mit:
1.4.1 Bindegewebserkrankungen
1.4.2 HIV- Infektion
1.4.3 Portaler Hypertension
1.4.4 Kongenitalen Herzfehlern (PAH- CHD)
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 Erkrankungen des linken Herzens

-
- 2.1 systolische Dysfunktion des linken Herzens
 - 2.2 diastolische Dysfunktion des linken Herzens
 - 2.3 Erkrankung der Herzklappen
 - 2.4 kongenitale/ erworbene linksventrikuläre Ein-/ Ausflusstrakt Obstruktionen und kongenitale Kardiomyopathien
 - 3. Pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankung und/ oder Hypoxie**
 - 3.1 chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
 - 3.2 interstitielle Lungenerkrankung
 - 3.3 andere Lungenerkrankungen mit gemischt obstruktiv/ restriktivem Muster
 - 3.4 Atemstörungen im Schlaf
 - 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, 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- Speicherkrankheit, Morbus Gaucher, Schilddrüsen- Erkrankungen,
 - 5.4 andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronische Niereninsuffizienz, segmentale PH
-

1.3.3 Epidemiologie

Aufzeichnungen von Erwachsenen aus einem britischen Register beschreiben die dortige Prävalenz mit 97 adulten Erkrankten pro Million EinwohnerInnen, wobei Frauen 1,8-mal häufiger an einer PH leiden als Männer. Die meist auftretende Subklasse der PH in Großbritannien ist die pulmonale Hypertonie infolge von Linksherz-Erkrankungen (Gruppe zwei nach Nizza), eine Form, die in der Regel mit einem niedrigen Krankheitsschweregrad einhergeht (32). Epidemiologische Daten der pädiatrischen PH zeigen, durch die Auswertung unterschiedlicher nationaler Register in Resteuropa, eine Inzidenz von 4-10 Fälle pro Million Kinder pro Jahr und eine Prävalenz von 20- 40 Fälle pro Million. In den USA gehen Schätzungen von einer Inzidenz von 5-8 Fälle pro Million Kinder pro Jahr und einer Prävalenz von 26-33 pro Million pro Jahr aus (24), (33), (34), (35). Eine in Frankreich

durchgeführte Analyse schätzte die Prävalenz der pädiatrischen PAH auf 3,7 pro Million Einwohner (ausgeschlossen PAH-CHD) (36). Aus spanischen Registern ausgewertete epidemiologische Daten konnten eine Inzidenz von 4,03 pro Million Kindern und eine Prävalenz von 20,2 pro Million Kindern nachweisen. Die Inzidenz der pädiatrischen PAH konnte hierbei mit 2,56 pro Million Kindern ausgewiesen werden (33).

1.3.4 Ätiologie

Der PH zugrunde liegenden Ursachen, bei pädiatrischen PatientInnen, differieren häufig von jenen adulter PatientInnen. (37). Die häufigsten PAH- Formen werden in die idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie (IPAH), die hereditäre pulmonal arterielle Hypertonie (HPAH) und die pulmonal arterielle Hypertonie als Folge von kongenitalen Herzfehlern (PAH-CHD) subkategorisiert, wie das TOPP Register (TOPP – Tracking Outcomes and Practice in Paeditric Pulmonary Hypertension) zeigen konnte. Von den dort registrierten pädiatrischen PatientInnen litten 88% an einer PAH. 57% waren den beiden Subformen IPAH und HPAH zuzuordnen, 36% waren auf eine PAH mit kongenitalen Herzfehlern zurückzuführen (Gesamtpatientenanzahl: 362). Die PH infolge von Lungenerkrankung trat in 12% der Fälle und gehäuft in Kombination mit bronchopulmonaler Dysplasie auf. In 86 der 362, mit PAH diagnostizierten PatientInnen, konnten zusätzliche Komorbiditäten, wie beispielsweise Trisomie 21 (13%), festgestellt werden (37). In einem großen, niederländischen Register zeigten von 3263 pädiatrischen PatientInnen mit diagnostizierter PH, 2845 eine PAH (=87%). Weitere Kategorien waren die PH infolge von Lungenerkrankung oder Hypoxie (8%), die PH infolge von Erkrankungen des linken Herzes und die chronisch thromboembolische PH (<1%) (34).

1.3.5 Diagnose

1.3.5.1 Algorithmus

Bei Verdacht einer PH sollten betroffene Kinder, aufgrund der Komplexität der Krankheit, auf ein PH spezialisiertes, pädiatrisches Zentrum überwiesen werden (32). Neben einer ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung, müssen immer folgende, diagnostische Prozedere durchgeführt werden: die Festlegung der funktionellen Klasse nach den Schemata der World Health Organisation (WHO) und der New York Heart Association (NYHA) (siehe **Tabelle 3 und 4**), die Durchführung einer Elektrokardiographie, die Bildgebung mittels Thoraxröntgen und mittels Echokardiographie sowie Leistungstests wie die Spiroergometrie und der 6 Minuten-Gehtest. Gegebenenfalls sollte auch eine weitere Bildgebung, mittels Computertomographie oder kardialer Magnetresonanztomographie, durchgeführt werden. Außerdem, sollte stets eine Evaluierung der O₂-Sättigung erfolgen. Zur endgültigen Krankheitsbestätigung, muss anschließend eine invasive Messung der hämodynamischen Druckparameter und die Beurteilung der Vasoreagibilität, mittels Rechtsherzkatheter, durchgeführt werden (21), (38), (39), (40). Die Diagnose IPAH ist erst nach Ausschluss aller anderen PH auslösenden Entitäten zu stellen (24).

1.3.5.2 Symptome und klinische Zeichen

Die klinische Präsentation der PH ist zu Beginn hochvariabel und sehr unspezifisch (32). Während Säuglinge insbesondere durch eine Gedeihstörung auffällig werden, leiden Schulkinder und junge Erwachsene häufiger an Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Brustschmerzen sowie Schwindel, vor allem beim Vornüberbeugen, was zu Synkopen führen kann (41). Als seltenere Symptome treten auch trockener Husten und Übelkeit, vor allem bei sportlicher Belastung, auf (32). Zeichen der fortgeschrittenen Krankheit wie das Rechtsherzversagen, in Form von Beinödemen, Atemnot oder Ruhebeschwerden, treten bei jungen PatientInnen nur in seltenen Fällen auf (21), (41).

1.3.5.3 Funktionelle Klassifikation

Die Einteilung in funktionelle Klassen dient dazu, PatientInnen mit ähnlicher Symptomatik und krankheitsbedingten Einschränkungen zusammenzufassen und zu vergleichen. Diese Einteilungen korrelieren mit der Morbidität, der Lebensqualität und dem Risiko des plötzlichen Todesfalles (42). Die am häufigsten verwendeten Klassifikationschemata sind von der World Health Organization (WHO) und der New York Heart Association (NYHA) implementiert worden (siehe **Tabelle 3 und 4**) (32).

Tabelle 3. Funktionelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach WHO (43)

Klasse I	PatientInnen mit diagnostizierter PH aber ohne Limitationen bei normaler körperlicher Aktivität. Normale Aktivität führt zu keiner übermäßigen Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerz oder Synkope.
Klasse II	PatientInnen mit diagnostizierter PH und mit leichten Limitationen bei normaler körperlicher Aktivität. Normale Aktivität führt zu übermäßiger Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerz oder Synkope.
Klasse III	PatientInnen mit diagnostizierter PH und eindeutigen Limitationen bei normaler körperlicher Aktivität. Bei Ruhe treten keine Symptome auf, jedoch leichte Aktivität führt zu übermäßiger Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerz oder Synkope.
Klasse IV	PatientInnen mit diagnostizierter PH und Unfähigkeit normale körperliche Aktivität ohne Symptome auszuführen. Dyspnoe und Erschöpfung sind oft auch in Ruhe vorhanden, Die Patienten zeigen manifeste Zeichen des Rechtsherzversagens.

Tabelle 4. Funktionelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach NYHA (43)

NYHA I	Keine Symptome treten bei normaler körperlicher Aktivität.
NYHA II	Symptome treten bei normaler körperlicher Aktivität auf. Leichte Einschränkung der physischen Leistungsfähigkeit.
NYHA III	Symptome treten bei leichter körperlicher Aktivität auf. Leistungsfähigkeit ist deutlich eingeschränkt.
NYHA IV	Symptome treten bei geringster körperlicher Aktivität oder in Ruhe auf.

Da funktionelle Klassifikationen jedoch häufig, insbesondere bei sehr jungen PatientInnen, nicht oder nur unzureichend zutreffend sind, wurde von einer Forschungsgruppe der PVRI eine neue, spezifischere Klassifikation, die sowohl unterschiedliche Altersgruppen, Entwicklungsmeilensteine als auch den Schulbesuch der PatientInnen mit einbezieht, entwickelt (siehe **Tabelle 5-9**). Aufgrund fehlender Erfahrung, in der Korrelation mit PatientInnendaten, konnte diese Klassifikation jedoch noch nicht validiert werden (44).

Tabelle 5. PVRI pädiatrische funktionelle Klassifikation der PH; Alter 0 – 0,5 Jahre (44)

Klasse	Pädiatrische funktionelle Klassifikation der PH; Alter 0 – 0,5 Jahre
I	Asymptomatisch, normales Wachstum und Entwicklung, keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Kopfkontrolle und Körpertonus nimmt in ersten 3 Monaten zu. Umdrehungen werden beherrscht. Sitzt mit Unterstützung.
II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität, Übermäßige Dyspnoe und Erschöpfung. Erreicht nicht alle körperlichen Entwicklungsschritte. Keine Symptomatik in Ruhe. Normales Körperwachstum, jedoch nach eigenen Perzentilen.
IIIa	Merkbare Limitationen bei körperlicher Aktivität mit übermäßiger Erschöpfung. Regression bereits gelernter Aktivitäten. Ist leise und benötigt häufige Schläfchen. Keine Symptomatik bei Ruhe. Sehr leichte körperliche Aktivität führt zu übermäßiger Erschöpfung, Synkope oder Präsynkope. Wachstum eingeschränkt. Benötigt exzessive medizinische Betreuung.

- IIIb** Wachstum stark eingeschränkt. Wenig Appetit. Nahrung muss supplementiert werden. Sehr leichte körperliche Aktivität führt zu übermäßiger Erschöpfung, Synkope. Plus alles aus Klasse IIIa.
- IV** Unfähig irgendeine körperliche Aktivität ohne übermäßige Dyspnoe, Erschöpfung oder Synkope auszuführen. Keine Interaktion mit Familie. Synkope und/oder Rechtsherzversagen. Plus alles aus Klasse III.

Tabelle 6. PVRI pädiatrische funktionelle Klassifikation der PH; Alter 0,5 – 1 Jahre (44)

Klasse	Pädiatrische funktionelle Klassifikation der PH; Alter 0,5 – 1 Jahre
I	Asymptomatisch, normales Wachstum entlang eigener Perzentilen, keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Mobil, kann sitzen, beginnt zu stehen, krabbelt, spielt, greift.
II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Übermäßige Dyspnoe und Erschöpfung beim Spielen. Verzögerte körperliche Entwicklung. Keine Symptomatik in Ruhe. Normales Körperwachstum nach eigenen Perzentilen.
IIIa	Merkbare Limitationen bei körperlicher Aktivität mit übermäßiger Erschöpfung. Regression bereits gelernter Aktivitäten. Hört auf zu krabbeln. Ist ruhig und benötigt häufige Schläfchen. Keine Erkundungslust. Keine Symptomatik bei Ruhe. Sehr leichte körperliche Aktivität führt zu übermäßiger Erschöpfung, Synkope oder Präsynkope. Wachstum eingeschränkt. Benötigt exzessive medizinische Betreuung. Wenig Appetit.
IIIb	Wachstum stark eingeschränkt. Wenig Appetit. Nahrung muss supplementiert werden. Sehr leichte körperliche Aktivität führt zu übermäßiger Erschöpfung, Synkope. Plus alles aus Klasse IIIa.
IV	Unfähig irgendeine körperliche Aktivität ohne übermäßige Dyspnoe, Erschöpfung oder Synkope auszuführen. Keine Interaktion mit Familie. Synkope und/oder Rechtsherzversagen. Plus alles aus Klasse III.

Tabelle 7. PVRI pädiatrische funktionelle Klassifikation der PH; Alter 1 – 2 Jahre (44)

Klasse	Pädiatrische funktionelle Klassifikation der PH; Alter 1 – 2 Jahre
I	Asymptomatisch, normales Wachstum entlang eigener Perzentilen, keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Kann stehen. Beginnt zu gehen, klettern.
II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Übermäßige Dyspnoe und Erschöpfung beim Spielen. Verzögerte körperliche Entwicklung. Keine Symptomatik in Ruhe. Normales Körperwachstum nach eigenen Perzentilen.
IIIa	Merkbare Limitationen bei körperlicher Aktivität mit übermäßiger Erschöpfung. Regression bereits gelernter Aktivitäten. Möchte nicht spielen. Ist leise und benötigt häufige Schläfchen. Zurückhaltend und ohne Erkundungslust. Keine Symptomatik bei Ruhe. Sehr leichte körperliche Aktivität führt zu übermäßiger Erschöpfung, Synkope oder Präsynkope. Wachstum eingeschränkt. Wenig Appetit.
IIIb	Wachstum stark eingeschränkt. Wenig Appetit. Nahrung muss supplementiert werden. Sehr leichte körperliche Aktivität führt zu übermäßiger Erschöpfung, Synkope. Plus alles aus Klasse IIIa.
IV	Unfähig irgendeine körperliche Aktivität ohne übermäßige Dyspnoe, Erschöpfung oder Synkope auszuführen. Keine Interaktion mit Familie. Synkope und/oder Rechtsherzversagen. Plus alles aus Klasse III.

Tabelle 8. PVRI pädiatrische funktionelle Klassifikation der PH; Alter 2 – 5 Jahre (44)

Klasse	Pädiatrische funktionelle Klassifikation der PH; Alter 2 – 5 Jahre
I	Asymptomatisch, normales Wachstum, regelmäßiger Kindergarten/Schulbesuch keine Einschränkung der körperlichen Aktivität beziehungsweise bei Sport.
II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Übermäßige Dyspnoe und Erschöpfung beim Spielen. Keine Symptomatik in Ruhe. Normales Körperwachstum nach eigenen Perzentilen. Schul-/Kindergartenbesuch in 75% normal. Keine Brustschmerzen.
IIIa	Merkbare Limitationen bei körperlicher Aktivität mit übermäßiger Erschöpfung. Regression bereits gelernter Aktivitäten. Stiegen steigen nicht möglich, zurückhaltend beim Spielen mit Freunden. Keine Symptomatik bei Ruhe. Sehr leichte körperliche Aktivität (z.B. Anziehen) führt zu übermäßiger Erschöpfung,

Synkope oder Präsynkope oder Brustschmerz. Kindergarten-/Schulbesuch nur eingeschränkt möglich, <50% Anwesenheit.

- IIIb** Unfähig Kindergarten/Schule zu besuchen aber zuhause mobil. Rollstuhl außerhalb benötigt. Wachstum stark eingeschränkt. Wenig Appetit. Nahrung muss supplementiert werden. Sehr leichte körperliche Aktivität führt zu übermäßiger Erschöpfung, Synkope oder Brustschmerz. Plus alles aus Klasse IIIa.
- IV** Unfähig irgendeine körperliche Aktivität ohne übermäßige Dyspnoe, Erschöpfung, Synkope oder Brustschmerz auszuführen. Keine Interaktion mit Freunden. Benötigt Rollstuhl. Unfähig Kindergarten/Schule zu besuchen. Synkope und/oder Rechtsherzversagen. Plus alles aus Klasse III.

Tabelle 9. PVRI pädiatrische funktionelle Klassifikation der PH; Alter 5 – 16 Jahre (44)

Klasse	Pädiatrische funktionelle Klassifikation der PH; Alter 5 – 16 Jahre
I	Asymptomatisch, normales Wachstum entlang eigener Perzentilen, regelmäßiger Schulbesuch keine Einschränkung der körperlichen Aktivität beziehungsweise Sport.
II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Übermäßige Dyspnoe und Erschöpfung beim Spielen. Keine Symptomatik in Ruhe. Normales Körperwachstum nach eigenen Perzentilen. Schulbesuch in 75% normal. Keine Brustschmerzen.
IIIa	Merkbare Limitationen bei körperlicher Aktivität mit übermäßiger Erschöpfung. Keine Sport möglich. Keine Symptomatik bei Ruhe. Sehr leichte körperliche Aktivität führt zu übermäßiger Erschöpfung, Synkope oder Präsynkope oder Brustschmerz. Schulbesuch nur eingeschränkt möglich, <50% Anwesenheit.
IIIb	Unfähig Schule zu besuchen aber zuhause mobil und interagiert mit Freunden. Rollstuhl außerhalb benötigt. Wachstum stark eingeschränkt. Wenig Appetit. Nahrung muss supplementiert werden. Sehr leichte körperliche Aktivität (z.B. Anziehen) führt zu übermäßiger Erschöpfung, Synkope oder Brustschmerz. Plus alles aus Klasse IIIa.
IV	Unfähig irgendeine körperliche Aktivität ohne übermäßige Dyspnoe, Erschöpfung, Synkope oder Brustschmerz auszuführen. Keine Interaktion mit Freunden. Benötigt

Rollstuhl. Unfähig Schule zu besuchen. Synkope und/oder Rechtshersversagen. Plus alles aus Klasse III.

Tabelle 5-9 von Lammers et al. zeigen eine von der PVRI entwickelte jedoch noch nicht validierte funktionelle Klassifikation der PH beim pädiatrischen PatientInnen in unterschiedlichen Altersklassen (44).

1.3.5.4 Elektrokardiographie

Die Elektrokardiographie (EKG) spielt in der Diagnostik der PH, aufgrund ihrer mangelnden Sensitivität und Spezifität, eine untergeordnete Rolle, kann der Diagnose jedoch unterstützend sein. Beim Vorliegen pathologischer EKG Bilder handelt es sich zumeist um bereits fortgeschrittene Erkrankungsfälle (21) (32). Vollkommen physiologische EKG-Aufzeichnungen, wie in der gesunden Bevölkerung, treten in pädiatrischen PatientInnen mit PH jedoch fast nie auf. Die häufigste auftretende EKG Veränderung bei PH Erkrankten ist das P-dextroatriale, welches durch eine Überhöhung der P-Amplitude in der zweiten Eindhoven Ableitung ($>0,2\text{mV}$), bei normaler P-Dauer, gekennzeichnet ist. Ein vorhandenes P-dextroatriale kann hinweisend für eine erhöhte Belastung, Hypertrophie, Dilatation oder Ischämie des rechten Vorhofes sein (32), (45). Weitere, im EKG ablesbare, Veränderungen sind eine Verlagerung der elektrischen Herzachse nach rechts, als Zeichen der Hypertrophie des RV, und QT- Zeit Verlängerungen (21), (32). Bei Säuglingen ist es wichtig zu bedenken, dass eine rechte Herzachse auch unter physiologischen Bedingungen auftreten kann (21). Kennzeichnend für das Fortschreiten der Erkrankung ist das Auftreten von supraventrikuläre Tachykardien, Vorhofflatterarrhythmien und ventrikulären Störungen wie Extrasystolen, Couplets oder Triplets (32). Insbesondere in PatientInnen mit bestehendem Eisenmenger Syndrom ist das Vorhandensein von Arrhythmien mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet (46).

1.3.5.5 Thoraxröntgen

Ebenso wie die Elektrokardiographie dient das Thoraxröntgen zur Stärkung eines bereits bestehenden PH Verdachts. Ein negativer Befund schließt eine PH jedoch nicht aus (32). In neun von zehn an IPAH leidenden erwachsenen PatientInnen kann ein pathologisches

Thoraxröntgen zum Diagnosezeitpunkt festgestellt werden (47). Hinweise für eine PH umfassen eine zentrale Dilatation der Pulmonalarterien, sowie eine Vergrößerung des RA und des RV. In pädiatrischen PatientInnen, mit der Verdachtsdiagnose PH, verschafft das Thoraxröntgen eine nützliche Basisinformation bei geringer radioaktiver Belastung. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind aufgrund der Strahlenbelastung bei Kindern jedoch nicht indiziert (32).

1.3.5.6 Lungenfunktionstests

Lungenfunktionstests werden in der PH Diagnostik angewandt, um zugrundeliegende oder zusätzliche Erkrankungen der Luftwege oder des Lungenparenchyms erkennen zu können. Sie sollten initial durchgeführt werden (21). Studien konnten zeigen, dass adäquate und zuverlässige Testergebnisse erst ab einem Alter von sieben Jahren zu erwarten sind (71).

1.3.5.7 Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ermöglicht es, umfassende Informationen über die Anatomie, die Größe und Funktion der beiden Ventrikel, zu akquirieren. Zusätzlich dient sie der Schätzung der pulmonalen Drucke (48). Sie ist die wichtigste nichtinvasive diagnostische Maßnahme um den Verdacht einer PH zu bestätigen, und dient bei Risiko-PatientInnen als suffiziente Screeningmethode (49). Aufgrund ihrer flächendeckenden Verfügbarkeit, ihrer fehlenden Invasivität und ihrer Kostengünstigkeit, eignet sie sich exzellent zur Initial- und Verlaufskontrolle der Erkrankten, und sollte alle drei bis sechs Monate, bei instabilen PatientInnen oder bei Therapieänderungen auch kurzfristiger, durchgeführt werden (21), (38).

Zur Evaluierung einer adäquaten echokardiographische Untersuchung bei pädiatrischen PatientInnen bedarf es, unter anderem, der Erhebung folgender Werte: die Untersuchung des Vorliegens eines Perikardergusses (PE), die Größenmessung des RA, die Schätzung des systolischen pulmonalarteriellen Druckes (PASP), die Schätzung des durchschnittlichen und des enddiastolischen pulmonalarteriellen Druckes, die Bestimmung der longitudinalen systolischen Funktion des RV, die Messung des sogenannten RV „strain“ (=Belastung) und der „strain rate“, die Bestimmung des Volumens des RV durch 3D Echokardiographie, die

Messung der Dauer von Systole und Diastole und die Berechnung deren Verhältnisse zueinander, die Bestimmung der Gewebs-Doppler Geschwindigkeiten, die Messung des Verhältnisses der Durchmesser von RA und LA sowie die Messung der pulmonal arteriellen Flussbeschleunigung (38). Um begleitende LV-Störungen oder unerwünschte RV-LV Interaktionen zu erkennen, sollte eine TTE auch immer die Evaluierung des linken Herzes, bestehend aus der systolischer und diastolischer Funktion des LV, der longitudinaler LV Funktion und dem Einfluss beziehungsweise Ausfluss-Doppler aller Herzklappen, beinhalten (38). Ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll der pädiatrischen Echokardiographie wurde, um eine einheitliche diagnostische Strategie zu gewährleisten, 2010 erstellt (50).

Untersuchung des Perikardergusses (PE)

Studien haben gezeigt, dass das Vorliegen eines zirkulären PE mit einer Verminderung der Leistung des Herzens, einer höheren rechtsventrikulären Schädigung und allgemein mit einer schlechteren Prognose und niedrigeren Überlebenschancen einhergeht (51). Erwachsene PatientInnen, die bei Diagnosestellung keinen Perikarderguss aufwiesen, zeigten im Verlauf bei Neuauftreten eines moderaten bis großen PE signifikant höhere Mortalitäten (51). Bezüglich kleiner Perikardergüsse war kein Unterschied in der Mortalität feststellbar (38).

Rechtsatriale Größe

Die Größe des RA hat einen wichtigen Einfluss auf die Prognose von erwachsenen PatientInnen die an PH leiden. Auslöser für die Dilatation des RA sind meist die schlechter werdende RV Compliance aufgrund der stetig erhöhten Druckbelastung. Bei einer Überschreitung der RA-Fläche auf $>27 \text{ cm}^2$ konnte, bei an IPAH leidenden adulten PatientInnen, eine höhere Rate an benötigten Herztransplantationen und eine steigende Mortalität nachgewiesen werden (52). Erfahrungswerte bezüglich der Größe des RA in pädiatrischen PatientInnen sind derzeit nur sehr eingeschränkt vorhanden (38). Erste Studien zeigen, dass ein vergrößertes RA mit höherem Krankheitswert, höherer funktioneller Klasse und schlechterer Prognose in pädiatrischen PatientInnen korreliert (53). Im Rahmen einer wissenschaftlichen Arbeit an der Medizinischen Universität Graz wurde die Größe und

Fläche des RA von an PAH erkrankten Kindern mit jenen gesunder Kinder verglichen. In dieser retrospektiven Datenanalyse konnten signifikante Vergrößerungen des RA bei der erkrankten Studienpopulation nachgewiesen werden, und damit auf die Wichtigkeit der Untersuchung des RA in der Echokardiographie hingewiesen werden (54). 2015 wurden in einer Studie altersspezifische RA-Flächen Referenzwerte publiziert (siehe **Tabelle 10**) (67)

Tabelle 10: RA-Flächen Referenzwerte (67)

Alter	MW/m	-2SD/m	+2SD/m	MW/w	-2SD/w	+2SD/w
1 mo	2,4	0,6	4,1	2,4	0,6	4,1
2 mo	2,7	0,9	4,6	2,7	0,9	4,6
3 mo	3	1,1	4,9	3	1,1	4,9
4-6 mo	3,5	1,5	5,5	3,5	1,5	5,5
7-12 mo	4	1,9	6,1	4	1,9	6,1
2 y	4,8	2,5	7,2	4,8	2,5	7,2
3 y	5,7	3,2	8,2	5,7	3,2	8,2
4 y	6,5	3,8	9,1	6,5	3,8	9,1
5 y	7,2	4,4	10	7,1	4,3	9,9
6 y	7,8	4,9	10,7	7,7	4,8	10,6
7 y	8,4	5,4	11,5	8,3	5,3	11,3
8 y	9,1	5,9	12,2	8,8	5,7	12
9 y	9,7	6,4	13	9,4	6,2	12,6
10 y	10,3	6,9	13,7	9,9	6,6	13,2
11 y	11	7,5	14,5	10,4	7	13,8
12 y	11,7	8,1	15,3	10,9	7,5	14,4
13 y	12,4	8,7	16,1	11,4	7,9	15
14 y	13,2	9,4	17	12	8,3	15,6
15 y	14	10	18	12,5	8,8	16,1
16 y	14,9	10,8	18,9	13	9,2	16,7
17 y	15,8	11,5	20	13,5	9,7	17,3
18 y	16,7	12,4	21,1	14	10,2	17,9

mo = Monate, y= Jahre, m = männlich, w = weiblich, SD = Standardabweichung
Angaben in cm²

Schätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks

Bei Vorliegen einer Trikuspidalinsuffizienz (TI) kommt es, durch den nichtvollständigen Verschluss der Trikuspidalklappe, zu einem echokardiographisch messbaren Rückfluss von RV in RA. Die Geschwindigkeit dieses Rückflusses ist hierbei abhängig vom Druckgradienten zwischen RV und RA, wobei ein höherer Gradient mit schneller Geschwindigkeit korreliert (55). Misst man die maximale Regurgitationsgeschwindigkeit

(TR max.) an der Trikuspidalklappe und bringt diese in die vereinfachte Bernoulli Gleichung ein, lässt sich, unter der Voraussetzung dass keine Pulmonalstenose vorliegt und der systolische Druck des RA anschließend addiert werden muss, der systolische PAP abschätzen (38), (55). 80 bis 90% der Menschen leiden an einer minimalen, hämodynamisch unwirksamen, im Farbdoppler jedoch darstellbaren, Trikuspidalinsuffizienz. Bei PatientInnen mit pulmonaler Hypertonie liegt, insbesondere bei Erwachsenen, oftmals eine erhebliche TI vor (55). Bei erkrankten Kindern kann die Evaluierung der TI, aufgrund der Volumenbelastung und der schnelleren Herzaktion teilweise wesentlich erschwert sein. Da zur Berechnung des PASP der mittlere Druck im rechten Atrium (mRAP) benötigt wird, muss dieser zunächst, durch Messung des inspiratorischen Kollapses der Vena Cava inferior, abgeschätzt werden. Ein Durchmesser < 2,1 cm mit einem Kollapsindex > 50% spricht hierbei für einen RA Druck < 10mmHg (32), (56).

Durch Erhebung aller Daten ergibt sich dann folgende Gleichung:

$$\text{PASP} = 4 \times (\text{TR max})^2 + \text{mRAP} \quad (35)$$

Durch Berechnung des PASP lässt sich folgend auf den mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) schließen:

$$\text{mPAP} = 0.61 \times \text{PASP} + 2 \text{ mmHg} \quad (38)$$

Die Bestimmung der Regurgitationsgeschwindigkeit und der daraus resultierenden Abschätzung des mPAP ermöglicht, unter Berücksichtigung der PH definierenden Kriterien, die Berechnung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer PH. Liegen Regurgitationsgeschwindigkeiten > 3.4 m/s vor, kann, bei erwachsenen PatientInnen, mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von einer manifesten Erkrankung ausgegangen werden (38). Beim Vorliegen von Geschwindigkeiten >2,8 m/s ist eine invasive Abklärung indiziert (21).

Bestimmung der longitudinalen systolischen Funktion des RV (TAPSE)

Die TAPSE (= tricuspid annular plane systolic excursion) entspricht der longitudinalen Verschiebung des Trikuspidalannulus Richtung Herzapex während der Systole und kann mittels M-Mode im apikalen 4-Kammerblick, erfasst werden (57). Der alters- und

wachstumsabhängige Parameter korreliert, bei Vorliegen eines pathologischen Untersuchungsbefunds, mit abnormaler rechtsventrikulärer Funktion (38). Konstant erhöhte Druckbelastung des RV führt bei PatientInnen zu einer Abnahme der TAPSE und damit zu signifikant verringerten Werten, verglichen mit den gesunden Kontrollgruppen desselben Alters (58). Bei adulten PatientInnen konnte, für jeden Millimeter verminderter TAPSE, ein um 17%, erhöhtes Mortalitätsrisiko festgestellt werden (59). Auch wenn die TAPSE-Messung viele Vorteile, wie beispielsweise einfache Reproduzierbarkeit und Kostengünstigkeit mit sich bringt, darf nicht missachtet werden, dass segmentale RV-Funktion und Kontraktilität nicht separat evaluiert werden können, und somit lediglich globale Aussagen über die Funktion des RV möglich sind (38). **Tabelle 11** zeigt Referenz TAPSE - Werte in Zentimetern, gemessen bei 640 gesunden Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren (60).

Tabelle 11: Referenzwerte der TAPSE in cm, Mittelwert (MW) und ± 2 Standardabweichungen (SD) (60).

Alter	MW	- 2 SD	+2SD
0-30 d	0,91	0,68	1,15
1-3 mo	1,14	0,85	1,42
4-6 mo	1,31	1,01	1,65
7-12 mo	1,44	1,13	1,77
1 y	1,55	1,25	1,88
2 y	1,65	1,36	1,94
3 y	1,74	1,48	2,02
4 y	1,82	1,56	2,07
5 y	1,87	1,60	2,13
6 y	1,90	1,62	2,18
7 y	1,94	1,64	2,25
8 y	1,97	1,67	2,28
9 y	2,01	1,73	2,3
10 y	2,05	1,79	2,31
11 y	2,10	1,83	2,36
12 y	2,14	1,84	2,43
13 y	2,20	1,85	2,54
14 y	2,26	1,87	2,65
15 y	2,33	1,93	2,75
16 y	2,39	1,98	2,78
17 y	2,45	2,04	2,88
18 y	2,47	2,05	2,91

Bestimmung der Verformungs- Bildgebung mittels 2D strain und strain rate

Durch die Geschwindigkeitsbestimmung zwischen zwei Punkten eines Schallstrahles, lassen sich daraus die Verformungseigenschaften des zugrunde liegenden Gewebes erheben. Dies ermöglicht, mittels sogenanntem speckle tracking, eine räumliche Verfolgung der Myokardkontraktion über mehrere Standbilder, und schlussendlich die Feststellung des strain (= Verformung) und der strain rate (Verformungsrate, abgeleitet nach der Zeit). Diese beiden Parameter geben Information bezüglich regionaler Myokardfunktion und bieten, insbesondere bei Fragestellungen bezüglich Kontraktilität, Gewebsfibrose und Vitalität eine wichtige Zusatzinformation (61). Puwanant, Park et al. zeigten in ihrer Studie, dass chronische Druckbelastung, bei PatientInnen mit PH, zu einer Verminderung der longitudinalen Verformungsfähigkeit des RV führt. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass, bei erwachsenen PatientInnen, der Schweregrad der vorliegenden PH signifikant mit der Reduktion der rechtsventrikulären Verformungsfähigkeit korreliert, und dieser somit als guter Prädiktor, für das Fortschreiten der Erkrankung, herangezogen werden kann (62). Eine weitere Studie demonstrierte außerdem, dass eine Verbesserung des RV-strain $\geq 5\%$ in Follow-Up Untersuchungen mit besseren hämodynamischen Parametern, verbessertem Allgemeinbefinden, weniger Zeichen des Rechtsherzversagens und erhöhtem Langzeitüberleben, einhergehen (63). Insgesamt stellt die Verformungsbildgebung einen leistungsfähigen Prädiktor bezüglich des weiteren Verlaufes bei PatientInnen mit PH dar, wird jedoch aufgrund gewisser Nachteile, wie beispielsweise der zeitintensiven Nachbearbeitung der aufgenommenen Bilder, noch nicht als klinische Routinemethode angesehen (38) (61).

3D Echokardiographie

Die 3D Echokardiographie erlaubt die Erzeugung dreidimensionaler Bilder in Echtzeit, und bietet damit die Möglichkeit einer akkuraten Darstellung von Volumina und Masse kardialer Strukturen (64). In der Diagnostik der PH eignet sich die 3D Echokardiographie, ebenso wie die MRT Untersuchung, gut zur Messung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion und des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumens, und sollte deshalb sowohl bei pädiatrischen als auch bei adulten PatientInnen durchgeführt werden (65). Aufgrund häufig unzureichender Bildqualität ist dieses diagnostische Tool momentan jedoch leider nur bei etwa 50% aller PatientInnen anwendbar (66).

Verhältnis von Systolen und Diastolendauer (S/D- Verhältnis)

Um das Verhältnis von Systolen und Diastolen Dauer suffizient bestimmen zu können, ist es notwendig die trikuspidale Regurgitation zu messen. Zur Feststellung der Systolen Dauer wird vom Anfangszeitpunkt des TI-Jets bis zu dessen Ende gemessen. Die Diastolen Dauer ergibt die Zeit bis zum neuerlichen Auftreten der Regurgitation (68). In PatientInnen mit PH ist die Systolen Dauer, aufgrund verlängerter RV Kontraktion, zu Ungunsten der Diastole verlängert. Durch das Verhältnis der beiden zueinander lassen sich Aufschlüsse über das Fortschreiten und den Schweregrad der Erkrankung ziehen (69). Ein S/D- Verhältnis $>1,4$ korreliert dabei negativ mit der Langzeitüberlebensdauer pädiatrischer PatientInnen (68). Bereits ein Ansteigen von 0,1 innerhalb des S/D- Verhältnisses geht mit einem um 13% erhöhten jährlichen Todesrisiko einher (68). Durch ihre Unabhängigkeit von Alter und Größe der PatientInnen bietet das S/D- Verhältnis eine leistungsstarke Untersuchungsmodalität, deren Aussage einfach interpretierbar ist. Aufgrund der Notwendigkeit des Vorliegens eines zeitlich klar begrenzten und gut darstellbaren TI-Jets kann die Untersuchung jedoch nicht bei allen PatientInnen durchgeführt werden. (38).

Geweb Doppler Geschwindigkeiten (TDI)

Der Geweb Doppler misst Geschwindigkeiten fester Herzstrukturen wie beispielsweise die Bewegungsgeschwindigkeit des linksventrikulären Myokards. Diverse Filter ermöglichen es die von den festen Strukturen reflektierten Frequenzverschiebungen aufzufangen, zu messen und bildlich darzustellen (61). Diese entwicklungsabhängige Untersuchungsmethode erlaubt die quantitative Darstellung des RV und zeigt eine positive Korrelation mit in invasiven Untersuchungen gewonnenen hämodynamischen Parametern (38), (70). Bei erkrankten Kindern ist die maximale systolische Geschwindigkeit auf Höhe des Trikuspidalklappenannulus stark beeinträchtigt und mit längerem Andauern der Erkrankung auch immer weiter verringert, ein Umstand der als fortlaufender, prognostischer Parameter dienen kann (70).

Verhältnis der rechtsventrikulären und linksventrikulären Durchmesser (RV/LV- ratio)

Der physiologisch muskelschwächere, rechte Ventrikel ist durch seine anatomischen Eigenschaften zwar dehnbarer als sein linkes Pendant, adaptiert jedoch aufgrund eben jener Beschaffenheit weniger gut bei erhöhten Druckverhältnissen (38). Infolge des, durch die PH erzeugten, erhöhten RV-Druckes, kommt es zu einer Ausdehnung des Ventrikels und einer Abflachung des Ventrikelseptums. Bei suprasystemischem Druck im RV kann sogar eine Eindellung des Septums, welches beim Gesunden in Richtung des RV gewogen ist, auf die linksventrikuläre Seite vorliegen (71). Der Quotient der endsystolisch, parasternal gemessenen Durchmesser, kombiniert hiermit eine Messung aus rechtsventrikulärer Größe und septaler Verdrängung. Bei pädiatrischen PH PatientInnen kann ein signifikant erhöhtes RV/LV Durchmesser Verhältnis verglichen mit der Kontrollgruppe festgestellt werden. Als pathologisch gelten diesbezüglich bereits Werte ab einem Quotient >1 . Dies geht mit einer erhöhten Mortalität und schlechterer Prognose einher (72). Das RV/LV Durchmesser Verhältnis ist ein, im klinischen Alltag, einfach zu erhebender Parameter, und sollte, bei PatientInnen mit PH, in regelmäßigen Abständen evaluiert werden. Ein weiterer relevanter Parameter in der echokardiographischen Evaluierung der PH ist der linksventrikuläre Exzentrizitätsindex (LV-EI). Der Quotient, der an der parasternalen kurzen Achse gemessenen intrakavitären Diameter, parallel und senkrecht zum interventrikulären Septum, gibt Auskunft über den pulmonal vaskulären Widerstand und die rechtsventrikuläre Belastung. Pathologische Werte liegen bei >1.2 vor (132), (133).

Messung der pulmonalarteriellen Akzelerationszeit (PAAT)

Um den Druck im RV beziehungsweise den PASP zu schätzen, kann, mittels Pulse- Waved Doppler im rechtsventrikulären Ausflusstrakt, direkt proximal der Pulmonalklappe, die pulmonalarterielle Akzelerationszeit (PAAT) gemessen werden (73). Die PAAT beschreibt die Zeitdauer vom Ejektionsbeginn bis zur höchsten Flussgeschwindigkeit in Millisekunden, wobei Werte <110 ms bei Erwachsenen als abnormal klassifiziert werden und als Indikator für erhöhten mPAP und PVR gelten (74). Ein Nachteil der PAAT –Messung ist deren Abhängigkeit von der Herzfrequenz. Ein schnellerer Herzschlag führt zu einer Verkürzung der PAAT und damit Verringerung des Wertes. Da insbesondere bei Kindern die Herzfrequenz von Alter, Gewicht, Größe und einigen anderen, patientenspezifischen Parametern abhängig ist, können standardisierte Parameter für Erwachsene nicht direkt

übernommen werden. Um diesbezüglich zuverlässige Normwerte zu erhalten, wurden in einer Studie der Universitätsklinik Graz, mittels z-Score an die PatientInnen – Entwicklung angepasste PAAT Normwerte analysiert (siehe **Tabelle 12**), (75).

Tabelle 12: Normwerte der PAAT für gesunde Kinder nach Alter, inklusive Herzfrequenz und Standardabweichung (75)

Alter	weiblich						männlich					
	HR	-2 SD	-1 SD	MW	+1 SD	+2 SD	HR	-2 SD	-1 SD	MW	+1 SD	+2 SD
Monate												
1	132,4	54,5	67,4	80,2	93,1	106,0	135,4	52,5	65,3	78,2	91,1	104,0
2	129,2	56,6	69,5	82,4	95,3	108,1	132,3	54,6	67,5	80,4	93,2	106,1
3	127,1	58,1	71,0	83,9	96,8	109,7	130,1	56,0	68,9	81,8	94,7	107,7
4 - 6	123,9	60,3	73,2	86,2	99,1	112,0	127,0	58,3	71,2	84,1	97,1	110,0
7 - 12	118,9	64,0	76,9	89,9	102,9	115,0	121,9	61,9	74,9	87,9	100,9	113,9
Jahre												
2	112,0	69,2	82,3	95,5	108,6	121,8	115,0	67,2	80,3	93,4	106,6	119,7
3	105,4	74,5	87,8	101,1	114,4	127,7	108,4	72,5	85,8	99,1	112,4	125,7
4	100,3	78,9	92,4	105,9	119,3	132,8	103,3	76,9	90,4	103,8	117,3	130,8
5	96,0	82,8	96,4	110,1	123,7	137,3	99,1	80,8	94,4	108,0	121,7	135,3
6	92,3	86,3	100,1	113,9	127,7	141,5	95,4	84,2	98,1	111,9	125,7	138,5
7	89,0	89,5	103,5	117,4	131,4	145,4	92,1	87,5	101,4	115,4	129,4	143,4
8	86,1	92,5	106,6	120,8	134,9	149,1	89,1	90,5	104,6	118,8	132,9	147,1
9	83,4	95,3	109,6	124,0	138,3	152,6	86,5	93,3	107,6	121,9	136,3	150,6
10	81,0	98,0	112,5	127,0	141,5	156,0	84,0	96,0	110,5	125,0	139,5	154,0
11	78,7	100,6	115,3	129,9	144,8	159,2	81,7	98,6	113,2	127,9	142,6	157,2
12	76,6	103,1	117,9	132,7	147,6	162,4	79,6	101,0	115,9	130,7	145,4	160,4
13	74,6	105,4	120,5	135,5	150,5	165,5	77,6	103,4	118,4	133,4	148,4	163,5
14	72,7	107,8	122,9	138,1	153,3	168,5	75,8	105,7	120,9	136,1	151,3	166,5
15	71,0	110,0	125,3	140,7	160,0	171,4	74,0	108,0	123,3	138,7	154,0	169,4
16	69,3	112,2	127,7	143,2	158,7	174,2	72,4	110,1	125,7	141,2	156,7	172,2
17	67,8	114,3	130,0	145,7	161,3	177,0	70,8	112,2	127,9	143,6	159,3	175,0
18	66,3	116,3	132,2	148,1	163,9	179,8	69,4	114,3	130,2	146,0	161,9	177,8

HR = Heart Rate in Schläge/Minute, MW= Mittelwert, SD = Standard Deviation, restliche Angaben in ms

1.3.5.8. 6-Minuten Gehstest und Spiroergometrie

Funktionelle Tests, wie der 6-Minuten Gehstest oder die Spiroergometrie, dienen zur Feststellung des Ausmaßes der möglichen körperlichen Aktivität, sowie der Überwachung und Beurteilung der medikamentösen Therapie (21).

Zur Evaluierung der Tests ist es wichtig, die subjektive Fähigkeit zur Durchführung, der PatientInnen zu berücksichtigen. Aufgrund der einfacheren Aufgabestellung des 6-Minuten Gehstests ist dieser bereits bei Kindern über sieben Jahren ein guter Prädiktor der Krankheitsprogredienz. Bei jüngeren PatientInnen zeigten sich bezüglich der Reliabilität des Gehstests kontroverse Studienergebnisse. Diese wurden in erster Linie auf mangelnde PatientInnen- Compliance zurückgeführt (76), (21). Vorteile der Spiroergometrie bestehen in der Erhebbarkeit mehrerer, unterschiedlicher Parameter wie beispielsweise der Sauerstoffaufnahme oder der Effizienz der Ventilation (21) (77). Bei PatientInnen mit einer Gehstrecke >300 Meter kann der 6-Minuten Gehstest außerdem nicht als Test für die maximal mögliche Aktivität angesehen werden, und bietet daher eine unzureichende und ungenaue Befundlage. Korrelationen zwischen Krankheitszustand und Geleistung werden bei Überschreitung dieser Grenze verschwindend gering. Diesbezüglich bietet die Spiroergometrie eine genauere Aussagekraft und sollte, wenn durchführbar, vorgezogen werden (77).

1.3.4.5.9. Polysomnographie

Liegt der Verdacht einer schlafbezogenen Atemwegsstörung nahe (beispielsweise bei PatientInnen mit Down Syndrom oder hypertrophen Adenoiden), oder tritt mangelnder Therapieerfolg unter pulmonalantihypertensiver Therapie auf, sollte eine Polysomnographie zur weiteren Exploration einer PH verschlechternden Ursache in Erwägung gezogen werden. (21), (78), (79).

1.3.4.5.10. Computertomographie des Thoraxes beziehungsweise CT-Angiographie

Die computertomographische Untersuchung (CT) des Thorax ist ein weitverbreitetes Tool, das Informationen über die vaskuläre, kardiale, parenchymale und mediastinale Situation, beziehungsweise über körperliche Anomalitäten des Patienten, geben kann (32). In der Diagnose der PH dient es dem Ausschluss verschiedener Krankheit auslösender Ätiologien, wie beispielsweise den parenchymalen Lungenerkrankungen, der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie oder einfach der Feststellung etwaiger anatomischer Obstruktionen. Besteht bei pädiatrischen PatientInnen der Verdacht einer PH,

sollte, trotz der anfallenden radioaktiven Strahlenbelastung, initial eine CT Untersuchung durchgeführt werden. Ist jedoch eine eindeutige krankheits-auslösende Ursache bereits verifiziert worden, kann auf diese Form der Diagnostik verzichtet werden. (21) (80).

1.3.4.5.11 Magnetresonanztomographie des Herzens

Die Magnetresonanztomographie (MRT) des Herzens bietet eine reproduzierbare, nichtinvasive und genaue Möglichkeit zur Beurteilung der Größe, Struktur und Funktion des RV, und erlaubt die Bestimmung hämodynamischer Parameter wie beispielsweise Ejektionsfraktion, Schlagvolumen, Wandbewegungsstörungen, oder Masse des RV (21), (81). In adulten PatientInnen kann das Vorliegen einer verspäteten Gadolinium-Kontrastmittelaufnahme oder eine abnormale Dehnbarkeit der Pulmonalarterien hinweisend für das Vorliegen einer PH sein. (82) (83) (84). Trotz der mannigfaltigen Vorteile der kardialen MRT-Untersuchung, wie zum Beispiel dreidimensionale, nichtinvasive Bildgebung oder hohe Aufnahmequalität, dürfen ihre mitunter relevanten Nachteile, insbesondere hinsichtlich pädiatrischer PatientInnen, nicht vergessen werden (81). Während bei Erwachsenen Nachteile wie lange Untersuchungsdauer und hohe Kosten im Vordergrund stehen, ist es bei Kindern wichtig zu beachten, dass diese Untersuchung häufig, aufgrund des jungen Alters der PatientInnen, nur in Sedierung oder unter Narkose durchgeführt werden kann (40). Da bei pädiatrischen PatientInnen mit PH jedoch grundsätzlich ein erhöhtes Risiko der kardialen Dekompensation vorliegt, birgt die kardiale MRT Untersuchung unter Narkose für diese Patientengruppe ein erhebliches Risiko, und sollte nur nach eindringlicher Evaluierung der Notwendigkeit, sowie Abwägung des Nutzen-Risiko Profils, durchgeführt werden (40) (85). Ist bei pädiatrischen PatientInnen keine Sedierung notwendig, sollte die MRT Untersuchung des Herzens sowohl im Rahmen der Erstdiagnostik als auch in den weiteren Folgeuntersuchungen durchgeführt werden (40).

1.3.4.5.12 Bluttests und Immunologie

Die Datenlage, bezüglich der Nützlichkeit von Labortests bei PatientInnen mit pädiatrischer pulmonaler Hypertonie, ist sehr eingeschränkt vorhanden (38). Folgende Untersuchungen sollten aber im Rahmen der diagnostischen Abklärung bei adoleszenten oder adulten PatientInnen angewandt werden: die Anfertigung einen großen Blutbildes zum Ausschluss

einer möglichen Anämie, die Bestimmung von B-natriuretisches Peptid (BNP) oder N-terminales pro B-natriuretisches Peptid (NT-proBNP), die Bestimmung des Eisen und Vitamin B12 Status, die Überprüfung der Leberwerte mittels AST, ALT, GGT und LDH sowie die Bestimmung von Harnstoff, Harnsäure, des Elektrolythaushalts und der Blutgerinnungsfaktoren (38). Nach momentaner, studienbezogener Evidenzlage mit adulten PatientInnen, sollten die biochemischen Marker BNP und NT-proBNP, welche auf ventrikuläre Dysfunktionen oder Herzversagen hinweisen können, zur Überwachung des Schweregrades und des Verlaufs der PH, besonders genau verfolgt werden (86). Bei positiver familiärer Prädisposition sollte ebenso eine genetische Evaluierung eingeleitet werden.

1.3.4.5.13 Ultraschall des Abdomens

Bei sekundärer Manifestation einer PH, durch das Vorhandensein einer portalen Hypertension, sollte eine Abdomen Sonographie durchgeführt werden. Aufgrund des selten Auftretens dieser ätiologischen Ursache, bei pädiatrischen PatientInnen, spielt diese Untersuchungsmethode eine untergeordnete Rolle. (38) (87).

1.3.3.4.14 Ventilations/-Perfusionsszintigraphie der Lunge

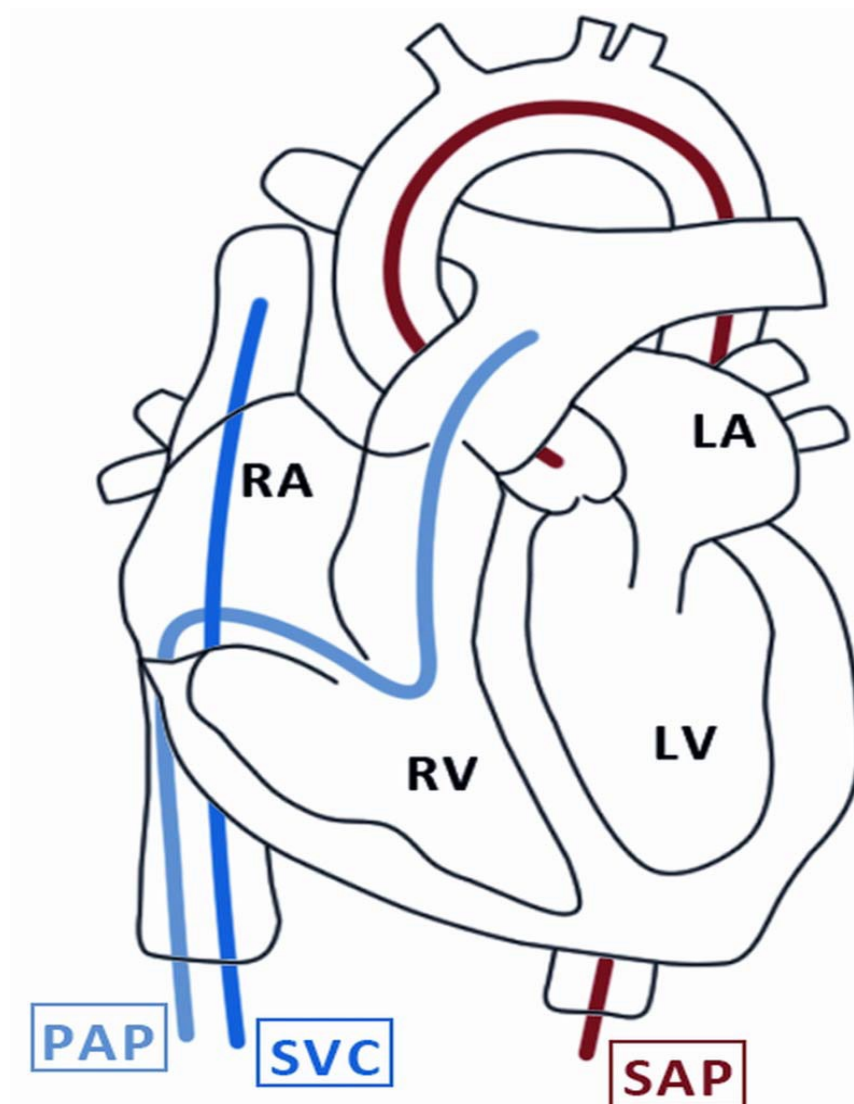
Die Lungenszintigraphie dient als Goldstandard zum Screening einer CTEPH (32). Besteht bei Kindern ein eindeutiger Verdacht auf eine CTEPH sollte deshalb die Szintigraphie, trotz radioaktiver Belastung, durchgeführt werden. (32), (38).

1.3.4.5.15 Rechtsherzkatheter Untersuchung und Vasoreagibilitätstest (AVT)

Um die Verdachtsdiagnose PH sicher zu bestätigen, bedarf es der invasiven Messung der hämodynamischen Parameter, sowie der Evaluierung der akuten Vasoreagibilität, durch eine Rechtsherzkatheter Untersuchung (32). In einem professionellen Expertenzentrum kann diese Untersuchungsmethode, insbesondere bei Erwachsenen, sicher, suffizient und mit einem niedrigen Morbiditäts- beziehungsweise Mortalitätsrisiko, durchgeführt werden (1,1% beziehungsweise 0,055%) (32). Bei pädiatrischen PatientInnen sind invasive

Eingriffe, aufgrund der niedrigeren Toleranz des kindlichen Körpers sowie der entwicklungsbedingten erschwerten Untersuchungsausgangslage, häufig mit einer höheren Komplikationsrate behaftet und sollten folglich erst nach Durchführung eines vollständigen, nicht invasiven Diagnostikalgorithmus und unter Berücksichtigung des Alters, der medizinischen Anamnese und des klinischen Status durchgeführt werden (94), (91). In einem Artikel beschreibt das TOPP Register, dass 7% der pädiatrischen PatientInnen (n=554) bei der invasiven Diagnosestellung signifikante Komplikationen, wie eine pulmonalhypertensive Krise oder einen Herzstillstand, erlitten hatten (90).

Abbildung 2: Übliche Katheterlage zur Gewinnung der kardiopulmonalen Druckwerte (39).



Verlauf und Lage des Katheters zur Druckbestimmung.
SVC = Vena cava superior; **SAP** = systemischer arterieller Blutdruck

Die durchgeführten Messungen beinhalten in der Regel folgende Messparameter; systolischer, mittlerer und diastolischer systemischer arterieller Druck, systolischer, mittlerer und enddiastolischer Druck im rechten Atrium und dem rechten Ventrikel, PAP (systolisch, diastolisch und mittlerer), bilateraler pulmonalarterieller wedge Druck (PAWP), Sauerstoffsättigung der Vena Cava superior und inferior, der Pulmonalarterien und der systemischer Arterien (bei PatientInnen mit beispielsweise Eisenmenger Syndrom sowohl in oberer als auch in unterer Extremität), PVR und HZV . Weiterführend sollte bei Kindern mit IPAH oder HPAH eine Testung der Gefäßreagibilität mit O₂ und iNO durchgeführt werden, um prognostische und therapierelevante Informationen zu akquirieren. Steht bei PatientInnen mit PAH-CHD ein operatives therapeutisches Fortschreiten zur Debatte, muss davor eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung durchgeführt werden (36) (89). Die Definition eines positiven AVTs ist nach den Sitbon Kriterien definiert und kennzeichnet sich durch einen Abfall des mPAP um mindestens 10mmHg, auf einen Druckwert kleiner <40mmHg. Bei PatientInnen mit einem bestehenden mPAP < 40 mmHg vor Untersuchungsbeginn wird ein Druckabfall um mindestens 10mmHg als positiv gewertet (24), (92), (93). Diese, ursprünglich für Erwachsene entwickelten Kriterien, sollen ebenso zur Evaluierung der Vasoreagibilität in Kindern angewandt werden (24). Um die Operabilität einer Läsion im Rahmen der PAH-CHD zu prognostizieren, wird die Höhe des PVR bezogen auf die Körperoberfläche herangenommen. Angeborene Herzfehler mit Werten über 8 WU x m² KOF gelten hierbei als nicht operabel und zeigen sich ungünstig in der Langzeit-Prognose.

1.3.6 Therapie der pulmonalen Hypertonie

Trotz der immer weiteren, neuen Erkenntnisse der PH- spezifischen Therapien, bleibt die Prognose pädiatrischer PatientInnen schlecht (94). Bei Erwachsenen zeigte sich eine die Überlebenszeit der pulmonalen Hypertonie ohne medikamentöse Therapie bei etwa 2,5 Jahren (134). Um das Krankheitsfortschreiten möglichst genau beurteilen und verfolgen zu können wird in der pädiatrischen PH eine Therapieziel Strategie verfolgt. Als Therapieziele dienen einerseits klinische Parameter die Rückschlüsse auf das Befinden der PatientInnen erlauben, andererseits durch Therapie beeinflussbare Werte die mit erhöhtem Überleben korrelieren (24).

In Studien konnte die funktionelle Klasse nach WHO als starker Prädiktor bezüglich des Überlebens pädiatrischer PatientInnen festgestellt werden. Sie dient daher, trotz der

Subjektivität der Einschätzung, als suffizientes Therapieziel (24), (96). Ein weiterer, dem Krankheitsverlauf dienender, zu beobachtender Parameter ist, bei Kindern über 7 Jahren, die Leistung im 6-Minuten Gehstest (24) (97), (98). Trotz der offensichtlichen Wirksamkeit der Echokardiographie in der Beobachtung des Krankheitsverlaufs konnte bisher lediglich ein verbesserter TAPSE Parameter mit einem eindeutig verlängerten Überleben assoziiert werden, und sollte deshalb als therapeutischer Verlaufsparemeter eingesetzt werden (24), (96). Weitere Parameter die sich zur Verlaufskontrolle der pädiatrischen PH als relevant erwiesen haben sind folgende: die Laborparameter NT-proBNP und Harnsäure sowie die Veränderung der rechtsventrikulären Nachlast in der kardialen MRT Untersuchung (24), (99), (100), (101), (102).

Durch die Entwicklung der letzten Jahre kann heute auf zehn für adulte PatientInnen zugelassene Medikamente aus drei unterschiedlichen pharmakologischen Wirkstoffgruppen, zugegriffen werden (95). Das Ziel moderner medikamentöser PH Therapie bleibt es Symptome zu mildern und das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen. Aufgrund mangelnder, wissenschaftlicher Erfahrung kann heutzutage leider keine einheitliche Therapiestrategie für pädiatrische PatientInnen empfohlen werden. Allgemein lassen sich die Therapieoptionen der PH in einen operativen und einen pharmakologisch medikamentösen Part unterteilen (95). Aufgrund der Relevanz der medikamentösen Therapie der PH für diese Arbeit, wird deshalb darauf, und noch genauer auf die vier Wirkstoffe Sildenafil, Bosentan, Macitentan und Selexipag, eingegangen werden.

1.3.6.1 Pharmakotherapie

Die medikamentöse Therapie gliedert sich in einen supportiven, häufig bestehend aus zusätzlicher Sauerstoffgabe, Diuretika, Digitalis und Antikoagulations- Therapie, Teil und einem PH- spezifischen Therapieansatz. Der Einsatz der unterstützenden Therapieoptionen obliegt, bei pädiatrischen PatientInnen, aufgrund mangelnder unterstützender Studienlage, einer individuellen Evaluierung (95).

Sauerstofftherapie

Die zusätzliche Sauerstofftherapie sollte, bei PatientInnen die an einer PH kombiniert mit einer Lungenkrankheit leiden, zur Vermeidung einer chronischen Hypoxie, in Betracht gezogen werden (95). Wissenschaftliche Untersuchungen lassen diesbezüglich auf eine subjektive Besserung der klinischen Beschwerden der PatientInnen schließen. Eine Relevanz hinsichtlich krankheitsbedingter Endpunkte, wie längerer Überlebensdauer, konnte in klinischen Studien jedoch nicht nachgewiesen werden (103). Leiden PatientInnen sehr unter Luftnot und zeigen sie Sättigungswerte von <92% und/oder einen PaO₂ < 60 mmHg, sollte diese Form der unterstützenden Therapie in Betracht gezogen werden (95).

Digitalis Therapie

Mangelnde wissenschaftlicher Daten, in Form von randomisierten prospektiven Studien, lassen derzeit auf keinem sicheren Vorteil für PatientInnen unter Digitalis Therapie schließen (95). Aufgrund der widersprüchlichen Studienlage, kann momentan keine Empfehlung beziehungsweise Ablehnung hinsichtlich des Präparates ausgesprochen werden (95), (103), (104), (105).

Mineralkortikoidantagonisten (Spironolacton)

Spironolacton führt, neben seinen diuretisch wirkenden Effekten durch die Blockierung des Mineralkortikoidrezeptors, zu einer Verminderung des Gewebsumbau des RV, und damit zu einer besseren rechtsventrikulären Funktion, wie in den beiden ARIES Studien nachgewiesen werden konnte (106).

Antikoagulationstherapie

Der Nutzen oraler Antikoagulantien, in Form von Cumarin/Warfarin beziehungsweise den neuen oralen Antikoagulantien, sind im pädiatrischen Krankheitsverlauf nicht wissenschaftlich fundiert untersucht, und können deshalb nicht allgemein empfohlen werden. Ebenso ist ihre Anwendung in adulten PatientInnen Gegenstand momentaner Diskussionen. Nach ESC/ERS Richtlinie ist die Anwendung oraler Antikoagulation bei

adulten PatientInnen mit IPAH und HPAH vorsichtig empfohlen (32). Ebenso wird in vielen PH-Zentren auch bei pädiatrischen PatientInnen mit fortgeschrittener IPAH, HPAH, PAH-PatientInnen mit niedrigen Herzzeitvolumen und jenen mit Dauervenenkatheterlage, orale Antikoagulationstherapie mittels Warfarin oder Cumarin empfohlen. Anzustrebender international normalized ratio (INR) Wert ist hierbei 2,0 – 2,5 beziehungsweise 1,5 – 2,0 bei sehr jungen PatientInnen. Beim Vorliegen eines Eisenmenger Syndroms im Rahmen einer PAH ist die Anwendung systemischer Antikoagulantien kontroversiell diskutiert und sollte, aufgrund der in der Regel vorliegenden Thrombopenie und Malfunktion der vorhandenen Blutplättchen, nur bei Hyperviskositätssymptomen durchgeführt werden (135), (136), (137).

1.3.6.2 spezifische Pharmakotherapeutika

Kalziumkanalblocker

Kalziumkanalblocker besetzen den Kalziumrezeptor in der Zellwand und verhindern somit den Ca^+ -Einfluss in die Zelle. Die dadurch verminderte intrazelluläre Konzentration führt zu einer Relaxation der vaskulären Muskelzellen und damit verbundener Vasodilatation, sowie zu einem Absinken des Blutdrucks. Weitere, in der Regel, unerwünschte Wirkungen sind das Auftreten negativ chronotroper Effekte, durch Verminderung der Muskelkontraktilität und Verlängerung der sinus- beziehungsweise atrioventrikulären Überleitungszeiten (107). Therapeutisch wichtige Wirkstoffe sind Amlodipin, Nifedipin und Diltiazem. In pädiatrischen PatientInnen mit PH ist eine Therapie mit Kalziumkanalantagonisten, bei Vorliegen eines positiven AVT, indiziert. (95). Diesbezüglich konnte, bei pädiatrischen IPAH PatientInnen, eine signifikante Zunahme der Überlebenswahrscheinlichkeit festgestellt werden. Bei negativer Gefäßvasoreagibilität führte eine Therapie mittels Kalziumkanalblockern jedoch zu einer erhöhten Mortalität und ist deshalb bei jenen PatientInnen kontraindiziert (108), (109). PatientInnen mit PAH-CHD und links-rechts Shunt, sowie jenen mit Eisenmenger Syndrom beziehungsweise Erkrankte aus WHO Kategorie vier profitieren höchstwahrscheinlich selbst bei positivem AVT nicht von der Therapie (21), (110). Unter Kalziumkanalblocker Therapie ist eine regelmäßige Kontrolle der Vasoreagibilität indiziert, da diese im Krankheitsverlauf verloren gehen kann.

Endothelin-1 Rezeptor Antagonisten (ERA)

Das bei PAH PatientInnen aktivierte Endothelin System, bestehend aus ET-1 und seinen zwei Rezeptoren, führt zu erhöhter Zellproliferation und Gewebsänderung wie beispielsweise Fibrosierung und Vasokonstriktion, welche im weiteren Fortschreiten bis zum Herzversagen führen kann (111), (112). Zu den relevanten Wirkstoffen dieser Gruppe zählen Ambisentan, Sitaxentan, Bosentan und Macitentan, wobei, aufgrund ihrer Wichtigkeit für diese Studie, auf die beiden Letztgenannten gesondert eingegangen wird (95).

Bosentan ist ein dualer Endothelin-Rezeptor-Antagonist der in der Therapie der PAH sowohl für adulte als auch pädiatrische PatientInnen zugelassen ist (95). In mehreren prospektiven randomisierten Studien bei Erwachsenen konnte eine Verbesserung des PatientInnenzustandes, in Form von höherer Aktivitätsfähigkeit, niedrigerer funktioneller

Klasse, verbesserter Hämodynamik und verbesserten echokardiographischen Parametern, bei gleichzeitiger hoher PatientInnensicherheit, festgestellt werden (32). Retrospektive Datenanalysen konnte die Sicherheit von Bosentan, bei gleichzeitiger Verlangsamung des Krankheitsfortschreitens und Verbesserung der klinischen Symptomatik beziehungsweise des geschätzten 2-Jahres Überlebens (91%), bei pädiatrischen PatientInnen ebenfalls bestätigen (113), (114). In der nicht randomisierten FUTURE-2 Studie konnten zusätzliche Informationen, bezüglich Verträglichkeit und unerwünschter Begleiterscheinungen bei pädiatrischen PatientInnen, entdeckt werden. Bei 41,7% der PatientInnen (n=15) waren Nebenwirkungen auf die Einnahme von Bosentan zurückzuführen. Zwei Fälle, einmal das Auftreten einer Autoimmunhepatitis und einmal die Verschlechterung der Klinik unter Therapie, führten zu einer vorzeitigen Therapiebeendigung (115). Eine weitere, insbesondere bei adulten PatientInnen auftretende, relevante Nebenwirkung bei Bosentan Einnahme, ist die asymptomatische Erhöhung der Leber Transaminasenwerte, die in einer Studie der European Postmarketing Surveillance nachgewiesen werden konnte. Monatliche Leberfunktionstests sollten daher bei der Anwendung von Bosentan durchgeführt werden (95), (116).

Macitentan ist ein auf der Basis von Bosentan weiterentwickelter, dualer Endothelin-1 Rezeptor Antagonist der, durch Strukturmodifikation seines Vorgängers, bessere therapeutische Effizienz bei höherer therapeutischer Sicherheit bietet. Die SERAPHIN Studie in erwachsenen Erkrankten zeigte, dass die Gabe von Macitentan zu einer signifikanten Reduktion von Morbidität und Mortalität führt und die Aktivitätskapazität der PatientInnen erhöht (117). Im Gegensatz zu Bosentan weist das Medikament keine Lebertoxizität auf. Momentan sind keine ausreichenden wissenschaftlichen Daten bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Macitentan bei pädiatrischen PatientInnen vorhanden, sodass es bei solchen nur als „off-label“ Medikament verabreicht werden kann (95). Eine Studie zur Evaluierung der Wirkung von Macitentan bei pädiatrischen PatientInnen ist jedoch momentan im Gange (TOMORROW).

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE- 5 Inhibitoren)

PDE5- Inhibitoren führen zu einer Blockierung und Hemmung der Phosphodiesterase V, eine Esterase die für den Abbau von zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP) und zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP) verantwortlich ist. Diese beiden Botenstoffe sind relevant in der Regulierung des Muskeltonus. Durch Hemmung der Phosphodiesterase

V steigt die Konzentration an cGMP und cAMP, wodurch folglich ein verminderter Tonus der Gefäßmuskulatur und eine Vasodilatation ausgelöst wird (118). Aufgrund der großen vorhandenen Menge von Phosphodiesterase in pulmonalvaskulären Strukturen, wurde ihre klinische Wirksamkeit in der Behandlung der PAH erforscht (32). Die in der Therapie für pädiatrische PatientInnen relevanten Wirkstoffe sind Sildenafil und Tadalafil (95).

Sildenafil induziert über die oben beschriebenen Effekte Vasodilatation und antiproliferative Effekte in den Pulmonalgefäßen (95). In den prospektiven randomisierten STARTS 1 und 2 Studien wurde Kindern mit PAH, Sildenafil in unterschiedlichen Dosierungen verabreicht, und mit einer Placebo Kontrollgruppe verglichen (119), (120). Dabei konnte eine signifikante Verbesserung der Leistungsfähigkeit in PatientInnen mit hoher Sildenafil Dosierung, verglichen zu der Placebo Gruppe, nachgewiesen werden. Zusätzlich konnte eine pulmonal vaskuläre Widerstandsabnahme in der mittel und hochdosierten Gruppe nachgewiesen werden (119), (120). Die empfohlene Dosierung des Medikaments beträgt dreimal täglich 10 mg für Kinder < 20 KgKG beziehungsweise dreimal täglich 20 mg für Kinder > 20 Kg Körpergewicht. Aufgrund der ansteigenden Mortalität in der PatientInnengruppe mit hoher Dosierung, wurde im Jahr 2013, bei bereits bestehender EMA Zulassung für den Gebrauch bei pädiatrischen PatientInnen, eine Empfehlung, nicht höhere Sildenafil Dosen bei Kindern anzuwenden, ausgegeben (95). Eine Kombination des Präparats mit Macitentan ist gut möglich.

Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase (sGC)

Die lösliche Guanylatzyklase arbeitet im menschlichen Körper eng mit Stickstoffoxid und cGMP zusammen. Durch ihr Vorkommen in den Muskelzellen der Gefäße dient sie als wichtiger Regulator für das kardiovaskuläre System (121), (122). Stimulatoren der sGC führen zu einer erhöhten Aktivierung des Enzyms, dies resultiert in einem Konzentrationsanstieg von cGMP, und führt zu einer Vasodilatation und Blutdruckverminderung (121). Für die Therapie der PH relevante Wirkstoffe sind Riociguat und Vericiguat. Ersterer konnte in Phase 3 Testungen bei PAH PatientInnen eine Verbesserung der Hämodynamik, funktionellen Klasse und eine Verzögerung der klinischen Verschlechterung, bei guter Verträglichkeit, nachweisen (95) (122). Eine Untersuchung bezüglich Wirkung, Verträglichkeit und Sicherheit des Medikaments in pädiatrischen PatientInnen wird momentan durchgeführt. Insbesondere für den pädiatrischen Kontext relevant sind die diesbezüglich beschriebenen, unerwünschten Wirkungen auf das

Wachstum der PatientInnen (95). Unglücklicherweise ist eine Kombination der Präparate mit Sildenafil nicht möglich.

Prostazyklin-Analoga

Epoprostenol war das erste, für die Therapie der PAH bei Erwachsenen, zugelassene Prostazyklin-Analogen (95). Das intravenös zu verabreichende Medikament zeigte, in Studien bei PatientInnen mit IPAH, eine Verbesserung der Lebensqualität und längeres Überleben der Erkrankten (122) (123) (124).

Iloprost, ein inhalatives Prostazyklin-Analogen, wurde 2004 in den USA für die Therapie der PAH zugelassen (95). Aufgrund der kurzen Wirkungsdauer sollte es 6 bis 9 mal in einer Zeitdauer von 12 bis 18 Stunden verabreicht werden (125). Iloprost induziert pulmonale Vasodilatation, bei niedriger Auswirkung auf den systemischen Blutdruck, wirkt antiinflammatorisch und verringert das Gewebsremodelling (95). Mögliche Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Kieferschmerzen, Flush, Gastrointestinale Symptome und Hyperreaktionen des Respirationstraktes (126). Wissenschaftliche Daten in pädiatrischen PatientInnen sind leider momentan nicht vorhanden (95).

Beraprost ist ein oral verabreichbares Prostazyklin-Analogen welches momentan nur in Japan und Südkorea, zur Behandlung der PAH, zugelassen ist (127). Die Wirksamkeit bei pädiatrischen PatientInnen wurde bisher nicht erforscht. (95).

Treprostinil, ein parenterales Prostanoid, zeigte bei PH PatientInnen eine Verbesserung der Lebensqualität, der Belastbarkeit sowie der hämodynamischen Parameter. Aufgrund der längeren Halbwertszeit sowie der chemischen Stabilität des Präparates, eignet es sich zur subkutanen Langzeitverabreichung. In einzelnen pädiatrischen Fällen konnte das Präparat, in Form eines off-label uses, angewandt werden (138), (139), (140), (141), (142).

Selexipag

Selexipag ist ein oral zu verabreichender, hochselektiver Prostazyklin-Rezeptor Agonist (95). Erste Pilotstudien konnten, bei der gemeinsamen Verabreichung von Selexipag mit ERA und/oder PDE-5 Inhibitoren, eine Abnahme des PVR, verglichen mit der Placebogruppe, nachweisen (128). Außerdem wurde in einer großen, randomisierten und Placebo kontrollierten Phase 3 Untersuchung (GRIPHON) eine signifikante Abnahme (40%) des Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko festgestellt (129). Wissenschaftliche Daten in

pädiatrischen PatientInnen, bezüglich Selexipag, sind bis auf einzelne Case Reports nicht vorhanden (95). In einem zehn pädiatrische PatientInnen umfassenden Fallbericht konnten bisher positive Auswirkungen, auf die krankheitsassoziierten Veränderungen, festgestellt werden. Insbesondere klinische Parameter, wie erhöhte Belastbarkeit sowie ein verringerter zusätzlicher O₂ Bedarf, waren feststellbar. Im Weiteren zeigte sich die Verträglichkeit des Medikaments als gut, sodass neun der zehn PatientInnen auf die Maximaldosis von 1600 mcg gesteigert werden konnten. Die häufigsten, aber bei allen PatientInnen tolerierbaren Nebenwirkungen, waren Kopfschmerzen, weicher Stuhl und Kieferschmerzen (130).

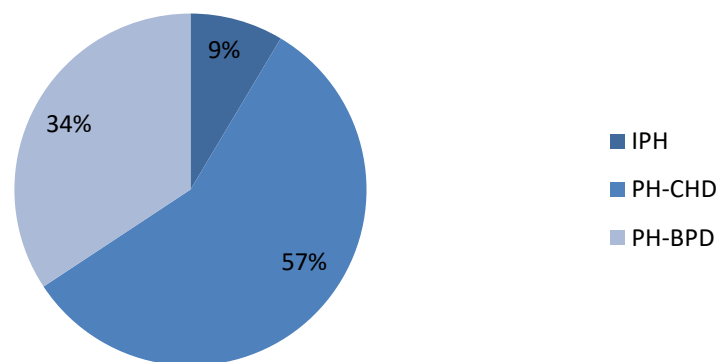
2 Methoden

2.1 Studienpopulation

Unsere Studie umfasste ein Kollektiv von insgesamt 35, an pulmonaler Hypertonie erkrankter PatientInnen, bestehend aus Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 Wochen bis 17 Jahren und 11 Monaten. Das Durchschnittsalter betrug 6,39 Jahre. 24 der PatientInnen waren männlich (69,57%) und 11 waren weiblich (31,43%). Insgesamt traten drei unterschiedliche Subformen (PAH-CHD, PH-BPD, IPH) der pulmonalen Hypertonie auf, ihre Verteilung ist **Abbildung 3** zu entnehmen:

Abbildung 3: Verteilung der PH-Subformen der Studienpopulation in Prozent

Verteilung der PH-Subformen



2.2 Einschlusskriterien

Die untersuchungsrelevanten Kriterien waren folgende:

- Diagnostizierte PH unter Therapie
- Laufende medikamentöse pulmonalantihypertensive Therapie
- Alter: 0 bis 18 Jahre
- Geschlecht: männlich und weiblich

2.3 Messmethode und Datenerhebung

Die Erhebung der studienrelevanten Daten erfolgte an der Abteilung für pädiatrische Kardiologie des Universitätsklinikums Graz im Rahmen von Routine- beziehungsweise Erstuntersuchungen im Zeitraum von August 2008 bis Juni 2018.

Die erhobenen Daten wurden anonymisiert aus dem digitalen Krankenhaus - Dokumentationssystem MEDOCS extrahiert und zur statistischen Weiterverarbeitung aufbereitet. Folgende Daten wurden im Rahmen der Untersuchung erhoben:

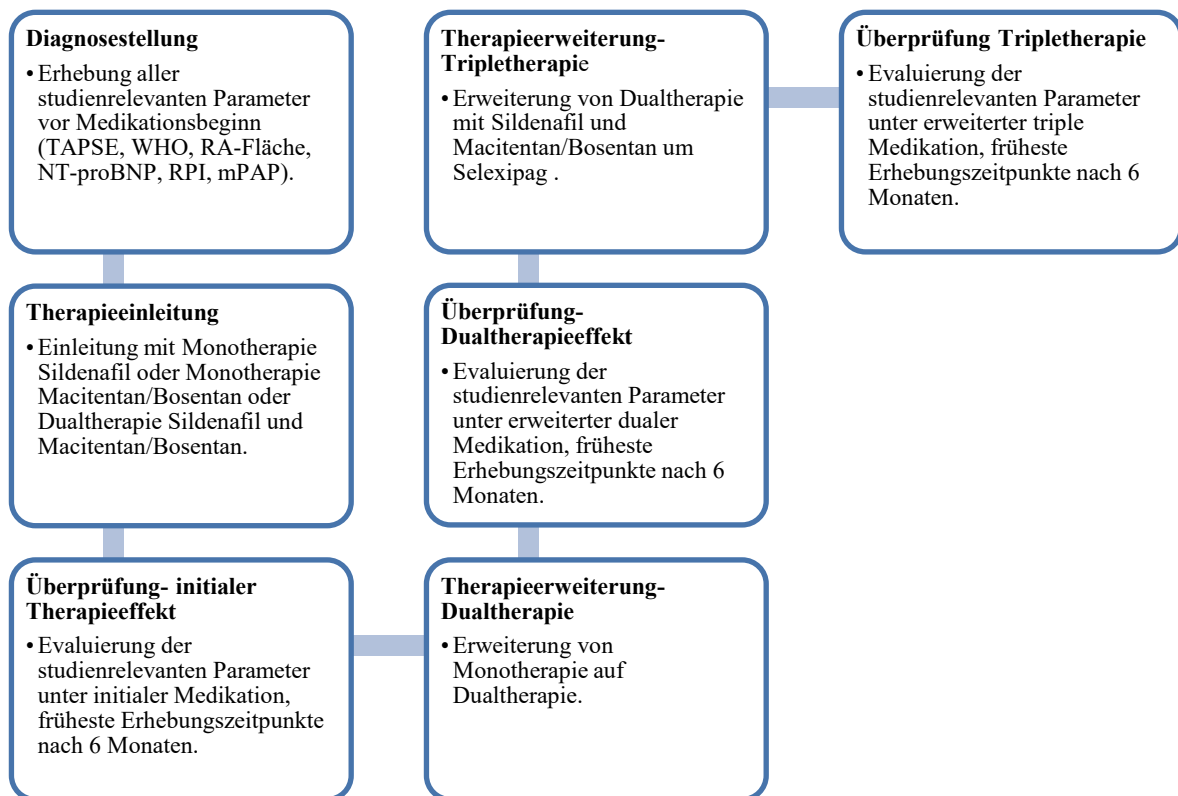
1. Funktionelle Klasse nach NYHA und WHO Schema.
2. Leistung durch Messung der Spiroergometrie und/oder dem 6 Minuten Geh-Test.
3. Echokardiographischen Befunde (TAPSE, RA-Fläche, RV-Fläche, TI-Gradient)
4. Parameter aus der Herzkatheteruntersuchung (mPAP, RPI)
5. Laborparameter:
 - a. Aspartat-Aminotransferase (AST)
 - b. Alanin-Aminotransferase (ALT)
 - c. Harnsäure
 - d. NT-proBNP
 - e. Hämoglobin

Die erhobenen Daten wurden mit einer zufälligen Versuchszahl versehen und in eine Excel-Tabelle zur weiteren Verarbeitung eingetragen. Zum Akquirieren vergleichbarer Daten wurden, jeweils zu unterschiedlichen Messzeitpunkten, studienrelevante Parameter erhoben. Die Erhebung der Messzeitpunkte erfolgte hierbei anhand zweier unterschiedlicher Schemata. Folgendes wurde zur Evaluierung der Verträglichkeit und Nebenwirkungen angewandt:

Jeder Erhebungszeitpunkt stellte die Einstellung eines neuen pulmonalantihypertensiven Wirkstoffes dar. Nach Einstellung eines neuen Wirkstoffes wurden für die darauffolgenden 2 Monate etwaige, auftretende Nebenwirkungen evaluiert und aufgezeichnet. Somit ergab sich für Messzeitpunkt eins die Darstellung der Nebenwirkungen unter initialer Therapie (= Monotherapie Sildenafil, oder Monotherapie Macitentan/Bosentan, oder initiale Dualtherapie mit Sildenafil und Macitentan/Bosentan), für Messzeitpunkt zwei das Nebenwirkungsspektrum bei erweiterter der PH-Therapie um einen weiteren, Wirkstoff (= initiale Monotherapie erweitert mit Macitentan/Bosentan, oder initiale Monotherapie

- ❖ WHO/NYHA Klasse
- ❖ RA- Fläche
- ❖ NT-proBNP
- ❖ TAPSE
- ❖ RPI unter Raumlufbedingung
- ❖ mPAP unter Raumlufbedingung

Abbildung 5: Erhebungsschema der studienrelevanten Parameter



2.4 Datenanalyse und Auswertung

2.4.1 Klinische Parameter

Zur Überprüfung der Hypothese, ob die pulmonalantihypertensive Therapie zu einer Verbesserung in der Klassifikation nach WHO Einteilung führte, wurden die erhobenen Daten jeweils nach Therapieerweiterung untereinander verglichen. Aufgrund des ordinalen Skalenniveaus wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test bei verbundenen Stichproben ausgewählt. Eine explorative Datenanalyse erfolgte lediglich bei Einleitung einer Monotherapie beziehungsweise bei Erweiterung auf Dualtherapie. Aufgrund der niedrigen StudienteilnehmerInnen in der Tripletherapie Gruppe (n=4) wurde diese lediglich deskriptiv dargestellt.

Im Weiteren erfolgte eine medikamentenspezifische Unterteilung der Datensätze und neuerlicher Analyse mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test bei verbundenen Stichproben. Eine explorative Analyse wurde diesbezüglich in der monotherapeutischen Therapiegruppe Sildenafil durchgeführt. Aufgrund der niedrigen PatientInnenanzahl der anderen Gruppen erfolgte lediglich eine deskriptive Darstellung.

2.4.2 Echokardiographische Parameter

Zur Evaluierung der echokardiographischen Parameter wurden, sowohl für TAPSE als auch für die RA Fläche, alters- und wachstumsangepasste z-Scores berechnet. Anschließend erfolgte die Überprüfung der Daten auf Normalverteilung mittels des Kolmogorov – Smirnov Normalverteilungstests. Hier zeigte sich eine gegebene Normalverteilung für alle Erhebungsgruppen.

Zur explorativen Datenanalyse und Evaluierung der Signifikanzen wurde anschließend ein t-test für verbundene Stichproben gerechnet. Ein Datenvergleich erfolgte bei Therapieeinleitung beziehungsweise bei Erweiterung um einen neuen Wirkstoff. Die initiale Analyse erfolgte ohne medikamentenspezifische Unterteilung. Aufgrund der niedrigen PatientInnenanzahl wurde eine explorative Analyse nur bei Einleitung der Monotherapie und Erweiterung auf Dualtherapie durchgeführt. Die Darstellung der tripletherapeutischen Parameterveränderungen erfolgte neuerlich deskriptiv.

Anschließend erfolgte die Unterteilung in medikamentenspezifische Subgruppen und neuerliche Überprüfung auf Normalverteilung. In der monotherapeutischen Therapiegruppe

mit Sildenafil erfolgte eine explorative Analyse der TAPSE z Scores mittels t-test. Im Vergleich der RA Flächen z Scores wurden die Subgruppen, Monotherapie Sildenafil und Monotherapie Macitentan/Bosentan ebenfalls mittels eines t-tests, evaluiert. Die anderen Parameter wurden deskriptiv ausgewertet.

2.4.3 Laborparameter

Die Evaluierung des Laborparameters NT-proBNP erfolgte jeweils nach Therapieerweiterung mit einem neuen pulmonalantihypertensiven Medikament. Nach Einteilung in die 4 Subgruppen, vor Therapie, Monotherapie, Dualtherapie und Tripletherapie, erfolgte die Überprüfung auf Normalverteilung. Diesbezüglich wurden signifikante Abweichungen in allen Teilgruppen festgestellt, woraufhin auf eine weitere Auswertung mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test entschieden wurde. Wegen der geringen Anzahl an PatientInnen Daten wurde keine medikamentenspezifische Auswertung durchgeführt.

2.4.4 Parameter aus der Herzkatheter Untersuchung

Aufgrund der niedrigen Gesamtanzahl an verwertbaren Daten aus der Herzkatheter Untersuchung wurde lediglich der Verlauf der Höhe des pulmonalen Gefäßwiderstandes (RPI) unter Raumluft und die Veränderung des mPAP unter Raumluft für weitere Analysen verwendet. Nach initialer Unterteilung in die medikamentenunspezifischen Subgruppen erfolgte die Testung auf Normalverteilung sowie, bei gegebener Normalverteilung, die explorative Auswertung mittels t-test. In der Subgruppe Tripletherapie wurde eine deskriptive Darstellung der Daten angewandt. Eine medikamentenspezifische Auswertung wurde nicht durchgeführt.

2.5 Ethikvotum

Ein Ethikantrag wurde am 09.08.2018 unter Berücksichtigung aller relevanter Forderungen und Richtlinien bei der Ethikkommission der medizinischen Universität Graz eingereicht. Ein

positiver Beschluss und die damit verbundene Möglichkeit der Durchführung dieser retrospektiven Datenanalyse wurde am 03.10.2018 erteilt.

2.6 Datenschutz

Die Originaldaten waren nur für autorisiertes Personal zugänglich und wurden mittels Zuweisung einer randomisierten Versuchsnummer pseudonymisiert.

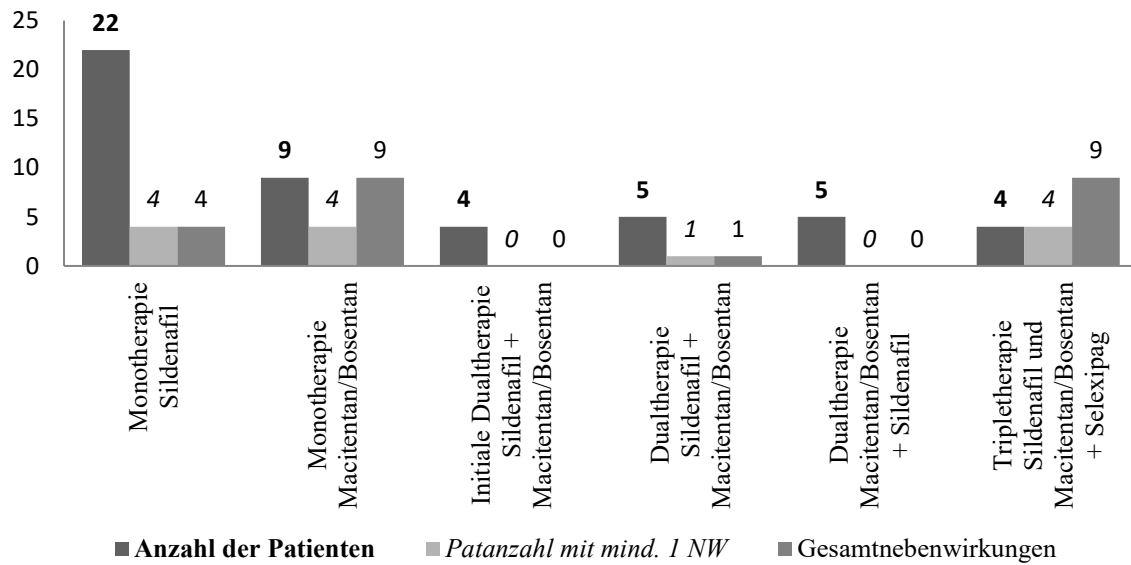
3 Ergebnisse

3.1 Verträglichkeit und Nebenwirkungsspektrum

Innerhalb der monotherapeutischen Subgruppe Sildenafil (n=22) gaben vier PatientInnen (18%) an mindestens eine Nebenwirkung durch das Medikament zu verspüren. Bezüglich der zweiten Monotherapiegruppe (n=9), die initial mit Macitentan oder Bosentan behandelt wurde, beklagten vier Kinder (44%) mindestens eine Nebenwirkung. Die Gesamtanzahl der unerwünschten Wirkungen in dieser Kohorte betrug neun. Vier PatientInnen wurden initial mit einer Kombinationstherapie aus Sildenafil und Macitentan/Bosentan therapiert, beschrieben jedoch keine unerwünschten Wirkungen.

Im zweiten therapeutischen Schritt erfolgte die Erweiterung von einer Monotherapie (Macitentan/Bosentan oder Sildenafil) auf einen dualen Therapieansatz (Kombination der beiden). Innerhalb der ersten Gruppe (n=5) stellte dies die Erweiterung von Sildenafil um Macitentan/Bosentan dar. Diesbezüglich kam es bei einem Patienten (20%) zu insgesamt einer Nebenwirkung. In der weiteren, initial mit Macitentan/Bosentan therapierten, Gruppe erfolgte bei 5 PatientInnen die PH-Therapieerweiterung mit Sildenafil. Hier konnten keine unerwünschten Begleitsymptome festgestellt werden.

In der tripletherapeutischen PatientInnengruppe, in der zusätzlich zu Sildenafil und Macitentan/Bosentan noch mit Selexipag behandelt wurde, beschrieben alle vier betroffenen PatientInnen mehrere Nebenwirkungen (Gesamt 10). Die häufigsten aufgetretenen unerwünschten Wirkungen waren Kopfschmerzen, Kieferschmerzen sowie Übelkeit/Erbrechen. Diese sistierten im Verlauf der weiteren Behandlung.

Abbildung 6: Patientenanzahl in Therapiesubgruppen inkl. Nebenwirkungen.

Summierend wurden 9 unterschiedliche Arten von Nebenwirkungen angegeben (Schwindel, Kopfschmerz, Appetitlosigkeit, extremes Schwitzen, Juckreiz, Müdigkeit / Mattigkeit / Abgeschlagenheit (MMA), Zittern, Übelkeit/Erbrechen und Kieferschmerzen). Hinsichtlich der Verteilung unterschiedlicher Nebenwirkungen, bei Bezug auf die verschiedenen Medikamentengruppen, ließ sich eine gruppenspezifische Häufung feststellen (siehe **Tabelle 13**).

Tabelle 13: Anzahl und Art der Nebenwirkungen pro Medikament unabhängig vom Zeitpunkt

	Anzahl der Nebenwirkungen pro Medikament		
	Sildenafil (n=27)	Macitentan/Bosentan (n=14)	Selexipag (n=4)
Schwindel	0	3	1
Kopfschmerz	0	2	3
Appetitlosigkeit	0	1	1
extremes Schwitzen	1	0	0
Juckreiz	2	1	0
MMA	0	2	2
Zittern	1	1	0
Übelkeit/Erbrechen	0	0	1
Kieferschmerzen	0	0	2
Gesamt	4	10	10

3.2 Die therapeutischen Auswirkungen auf klinische-, echokardiographische-, invasive- und Laborparameter

3.2.1 Klinische Parameter

3.2.1.1 WHO

Der klinische Erfolg der eingeleiteten pulmonalantihypertensiven Therapie wurde anhand der funktionellen Klassifikation nach WHO Schema (siehe **Tabelle 3**) evaluiert. Bei initialer Therapieeinleitung konnte eine signifikante Verbesserung der klinischen Beschwerden bei den PatientInnen festgestellt werden ($p=.005$). Nach Erweiterung auf Dualtherapie konnte dieser Effekt nicht reproduziert werden ($p=.41$). (siehe **Tabelle 14**)

Tabelle 14: Veränderung der WHO Klasse unter fortschreitender pulmonalantihypertensiver Therapie

WHO Veränderung bei paarweisem Ausschluss						
Therapieschema	Klasse 1	Klasse 2	Klasse 3	Klasse 4	n	p
Keine Therapie	6	20	9	0	35	
Initiale Mono/Dualtherapie	10	20	5	0	35	.005
Monotherapie	2	11	3	0	16	
Dualtherapie	5	7	4	0	16	.41
Duatherapie	0	1	3	0	4	
Tripletherapie	0	3	1	0	4	
Keine Therapie:	entspricht dem Zeitpunkt der Diagnosestellung vor medikamentöser Einstellung (Zeitpunkt 1)					
Initiale Mono/Dualtherapie:	entspricht dem Erhebungszeitpunkt nach initialem Therapieschema mit entweder: Monotherapie mit Sildenafil oder Macitentan oder Dualtherapie mit Sildenafil und Macitentan (Zeitpunkt 2)					
Monotherapie:	entspricht dem Erhebungszeitpunkt nach initialem Therapieschema mit Monotherapie mit Sildenafil oder Macitentan (Zeitpunkt 2)					
Dualtherapie	entspricht dem Erhebungszeitpunkt nach erstmalig erweitertem monotherapeutischen Schema (Sildenafil oder Macitentan) auf eine Kombination der beiden Wirkstoffe (Zeitpunkt 3)					
Tripletherapie:	entspricht dem Erhebungszeitpunkt nach zweimalig erweitertem monotherapeutischen Schema (Sildenafil oder Macitentan) auf eine Kombination der beiden Wirkstoffe und neuerlicher Erweiterung um Selexipag (Zeitpunkt 4)					

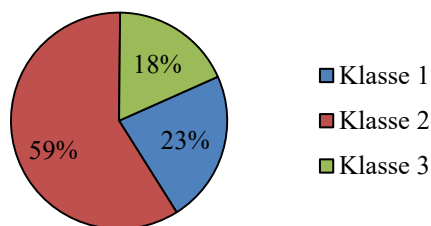
Bei zwei PatientInnen trat, nach Einleitung der Dualtherapie, eine Verschlechterung der WHO- Klassifikation ein.

In der medikamentenspezifischen Auswertung konnte unter der Monotherapie mit Sildenafil eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptomatik festgestellt werden ($p=0.31$) (siehe **Abbildung 7** bzw. **8**). Bei den anderen medikamentenspezifischen Subgruppen (Macitentan/Bosentan und Selexipag) zeigte sich bei jeweils 2 PatientInnen eine Verbesserung (siehe **Abbildungen 9 & 10** bzw. **11 & 12**).

Abbildungen 7 und 8: WHO Veränderungen nach initialer Therapie mit Sildenafil

Abbildung 7:

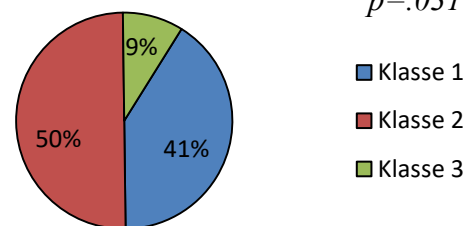
**WHO Klasse vor
Therapie mit Sildenafil**



Klasse 1: n= 5
Klasse 2: n= 13
Klasse 3: n= 4
Gesamt: n = 22

Abbildung 8:

**WHO- Klasse nach
Therapie mit Sildenafil**

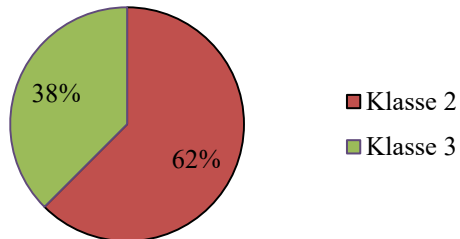


Klasse 1: n= 9
Klasse 2: n= 11
Klasse 3: n= 2
Gesamt: n = 22

Abbildungen 9 und 10 WHO Veränderungen nach initialer Therapie mit Macitentan/Bosentan

Abbildung 9:

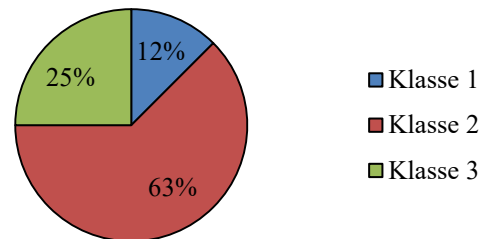
WHO Klasse vor Therapie mit Macitentan/Bosentan



Klasse 1: n= 0
Klasse 2: n= 5
Klasse 3: n= 3
Gesamt: n = 8

Abbildung 10:

WHO Klasse nach Therapie mit Macitentan/Bosentan

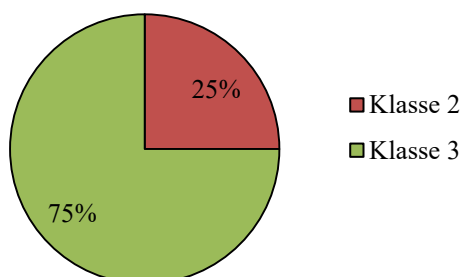


Klasse 1: n= 1
Klasse 2: n= 5
Klasse 3: n= 2
Gesamt: n = 8

Abbildungen 11 und 12 WHO Veränderungen nach Therapieerweiterung mit Selexipag

Abbildung 11:

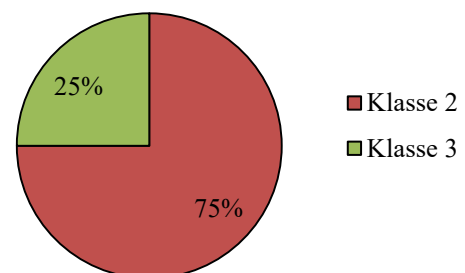
WHO Klasse vor Selexipag



Klasse 2: n= 1
Klasse 3: n= 3
Gesamt: n = 4

Abbildung 12:

WHO Klasse nach Selexipag



Klasse 2: n= 3
Klasse 3: n= 1
Gesamt: n = 4

3.2.2 Echokardiographische Parameter

3.2.2.1 TAPSE

Bei Kindern, unter initialer medikamentöser Therapie, konnte eine signifikante Verbesserung der TAPSE z- Scores festgestellt werden ($p=.01$), ($n=27$) (siehe **Tabelle 15**). Zur Evaluierung der Effektstärke der zugrunde liegenden Signifikanz wurde im Weiteren *Cohens dz* berechnet, wobei ein mittlerer Effekt nachgewiesen werden konnte. Nach Erweiterung auf eine duale Therapie konnte keine zusätzliche, signifikante Befundverbesserung festgestellt werden ($p=.289$) ($n=13$) (siehe **Tabelle 15**)

Tabelle 15: Statistische Auswertung der Veränderungen der TAPSE z-Score Mittelwerte

	Mittelwert Δ	Std.-Abweichung	95% Konfidenzintervall		<i>p</i>	<i>dz</i>	<i>n</i>
			<i>Untere</i>	<i>Obere</i>			
Keine Therapie – initiale Monotherapie¹ oder initiale Dualtherapie²	-,82074	1,52517	-1,42408	-,21741	.01	0,54	27
Monotherapie³ – Dualtherapie⁴	-,38692	1,25767	-1,14692	-,37308	.289		13

¹ Initiale Monotherapie mit Sildenafil oder Macitentan/Bosentan,

² Initiale Dualtherapie mit Sildenafil und Macitentan/Bosentan

³ Monotherapie mit Macitentan/Bosentan oder Sildenafil

⁴ Dualtherapie mit initial Sildenafil erweitert mit Macitentan/Bosentan oder mit initial Macitentan/Bosentan und erweitert mit Sildenafil

Die medikamentenspezifische Analyse zeigte bei initialer Sildenafil Monotherapie ebenfalls eine signifikante Verbesserung der TAPSE z-Scores ($p=.016$) ($n=22$). Die diesbezügliche Effektstärke wies abermals einen mittleren Effekt aus ($dz = 0,59$) (siehe **Tabelle 16**).

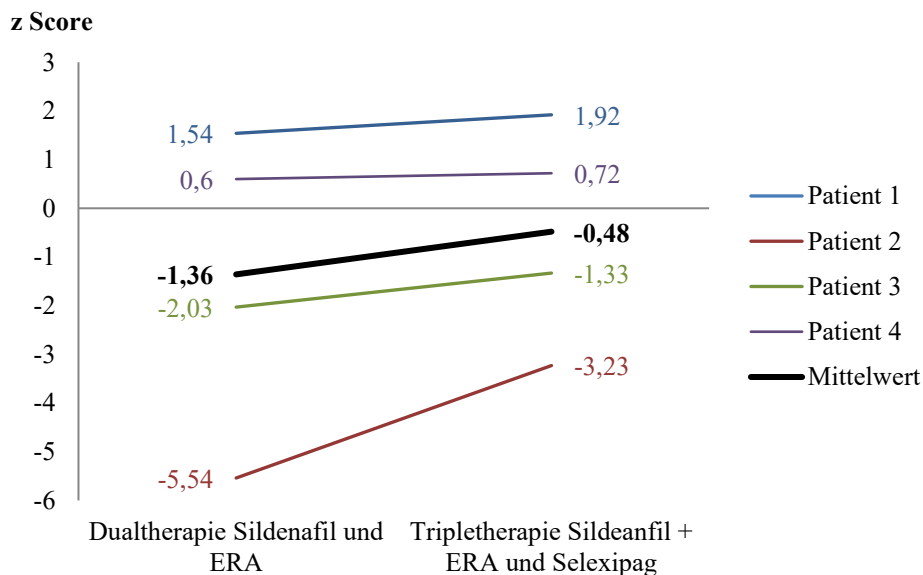
Tabelle 16: Statistische Auswertung der Mittelwert Veränderung der TAPSE z Score Parameter nach Monotherapie mit Sildenafil

	Mittelwert Δ	Std.-Abweichung	95% Konfidenzintervall			
			Untere	Obere	p	n
Vor Therapie – Monotherapie Sildenafil	-0,8890	1,51075	-1,5960	-0,1819	.016	22

Bei initialer Therapie mit Macitentan/Bosentan oder einer direkten Kombinationstherapie mit beiden Wirkstoffen, konnte deskriptiv eine Parameterverbesserung festgestellt werden. PatientInnen die nach initialer Monotherapie auf einen dualen Therapieansatz erweitert wurden, zeigten kontroverse Mittelwertänderungen. (Abbildungen: siehe Anhang Abbildung A1-A4). Eine explorative Analyse war bei den vorliegenden Daten nicht durchführbar.

Hinsichtlich der Erweiterung auf eine Tripletherapie mit Selexipag konnte bei allen zugehörigen PatientInnen eine Verbesserung, der Ausgangsparameter festgestellt werden. (siehe **Abbildung 13**) (n=4).

Abbildung 13: Veränderungen der TAPSE z Scores nach Tripletherapieerweiterung



3.2.2.2 RA-Fläche

Die Untersuchung der RA-Fläche zeigte, sowohl unter initialer Monotherapie als auch bei Erweiterung auf Dualtherapie, in der medikamentenunspezifischen Analyse, keinen signifikanten Effekt ($p=.624$) ($n=27$), ($p=.394$) ($n=13$) (siehe **Tabelle 17**).

Tabelle 17: Statistische Auswertung der Veränderungen der RA-Flächen z-Score Mittelwerte

	Mittelwert	Std.-Abweichung	95% Konfidenzintervall			
			Untere	Obere	<i>p</i>	<i>n</i>
Vor Therapie – initiale Monotherapie¹ oder initiale Dualtherapie²	,04552	,49497	-,14276	,23379	.624	27
Monotherapie³ – Dualtherapie⁴	,07429	,31508	-,10763	,25620	.394	13

¹ Initiale Monotherapie mit Sildenafil oder Macitentan/Bosentan

² Initiale Dualtherapie mit Sildenafil und Macitentan/Bosentan, Zeitpunkt 2

³ Monotherapie mit Macitentan/Bosentan oder mit Sildenafil, Zeitpunkt 2

⁴ Dualtherapie mit initial Sildenafil erweitert mit Macitentan/Bosentan, Zeitpunkt 3 oder mit initial Macitentan/Bosentan und erweitert mit Sildenafil

Zur Untersuchung der Tripletherapie wurde wieder eine deskriptive Darstellung gewählt (siehe **Seite 53**).

In der medikamentenspezifischen Auswertung wurde zunächst die monotherapeutische Gruppe mit dem Wirkstoff Sildenafil untersucht. Hier konnte kein signifikanter Effekt auf die RA-Fläche festgestellt werden ($p=.389$), ($n=19$) (siehe **Tabelle 18**).

Tabelle 18: Statistische Auswertung der Veränderungen der RA-Fläche z-Score Mittelwerte unter Sildenafil

	Mittelwert	Std.-Abweichung	95% Konfidenzintervall			
			Untere	Obere	<i>p</i>	<i>n</i>
Vor Therapie – Monotherapie Sildenafil	,10944	,52532	-,15179	,37068	.389	19

Hatten PatientInnen initial eine Therapie mit den Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Macitentan oder Bosentan erhalten, konnte ebenso kein signifikanter Effekt der medikamentösen Therapie entdeckt werden ($p = .393$) (**Tabelle 19**).

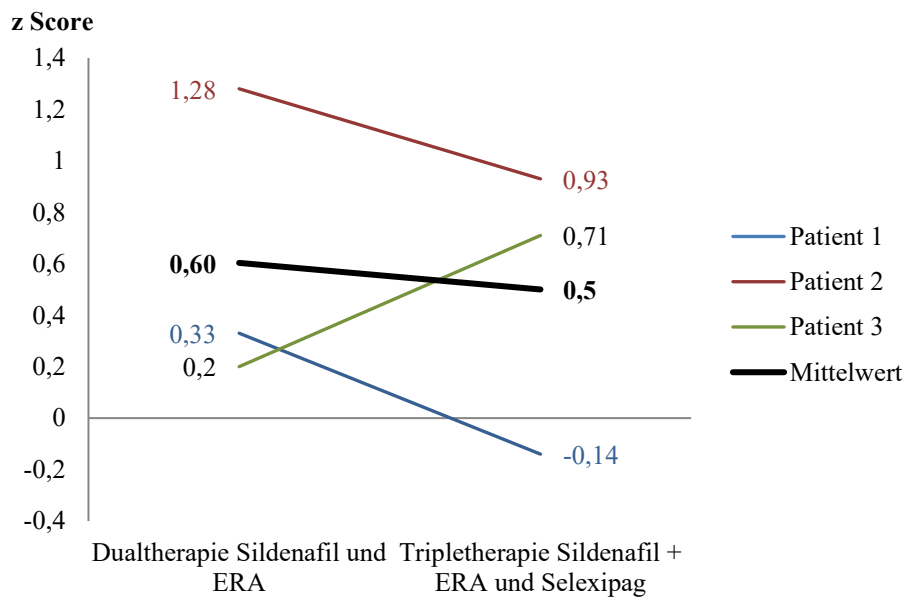
Tabelle 19: Statistische Auswertung der Veränderungen der RA Fläche-z Score
Mittelwerte unter Macitentan/Bosentan (n=8)

	Mittelwert	Std.-Abweichung	95% Konfidenzintervall		p	n
			Untere	Obere		
Vor Therapie – Monotherapie Macitentan/Bosentan	-,17571	,50539	-,64313	,29170	.393	8

Für die weiteren, medikamentenspezifischen Subgruppen, bei Erweiterung von Monotherapie auf Dualtherapie zeigten sich in der deskriptiven Darstellung, inkonstante Mittelwertveränderungen. In der Gruppe mit Sildenafil als Monotherapie und Erweiterung mittels Macitentan/Bosentan auf eine duale Therapie, kam es zu einem leichten Mittelwertanstieg. In umgekehrter Medikamentenkonstellation war eine Mittelwert-Abnahme ersichtlich (Abbildungen: siehe Anhang Abbildung A5-A7)

Bei Erweiterung der dualen Therapie um Selexipag konnte in der deskriptiven Analyse keine konstante Aussage bezüglich des Therapieeffektes getroffen werden. Eine explorative Analyse war bei mangelnden Daten nicht durchführbar (n=3) (siehe **Abbildung 14**).

Abbildung 14: Veränderungen der RA-Fläche z Scores nach Tripletherapieerweiterung

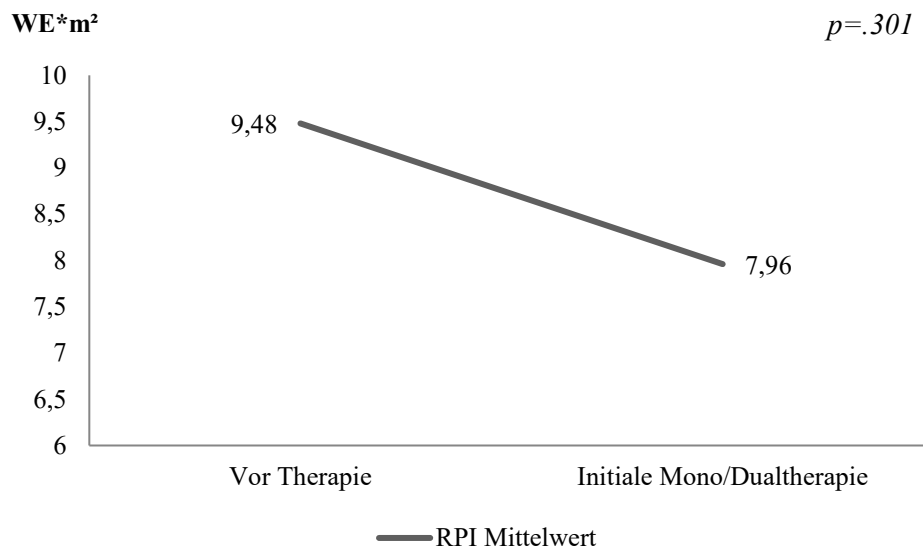


3.2.3 Laborparameter

Zur Überprüfung der Auswirkungen der PH-Therapie auf kardial- spezifische Laborparameter, wurde der NT-proBNP – Wert statistisch untersucht. In allen untersuchten Subgruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Höhe des NT-proBNP Werts. Bei initialer Medikamentenverabreichung konnte jedoch eine Tendenz in Richtung Abnahme des NT-proBNP Werts gezeigt werden ($p=.058$), ($n=22$). Unter erweiterter medikamentöser PH Therapie, konnte diese Tendenz nicht weiter bestätigt werden (Monotherapie- Dualtherapie: $p= .767$), ($n=10$). Aufgrund unzureichender Datenmengen wurde auf eine medikamentenspezifische Auswertung verzichtet.

3.2.4 Parameter aus der Herzkatheter Untersuchung

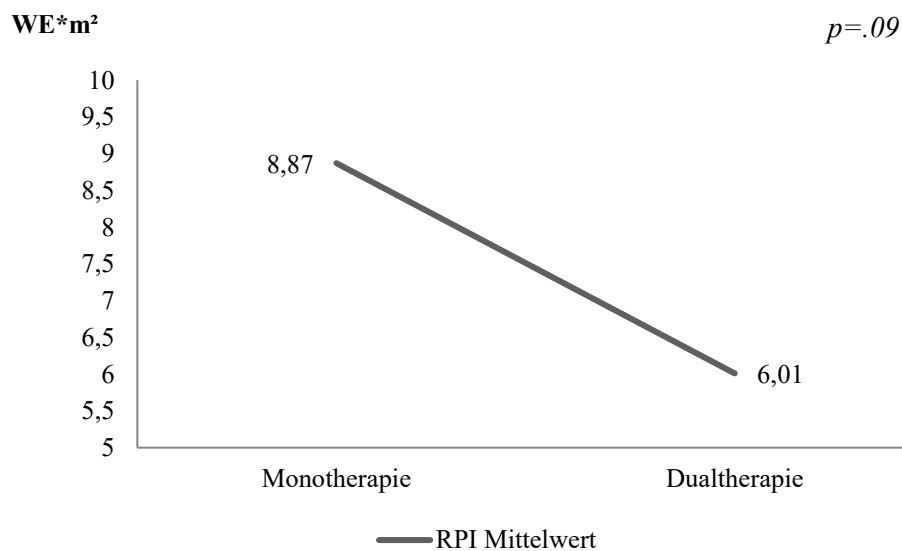
Aufgrund der niedrigen Gesamtanzahl an verwertbaren Daten aus der Herzkatheter Untersuchung wurde lediglich der Verlauf der Höhe des pulmonalen Gefäßwiderstandes (RPI) unter Raumlufte sowie die Veränderung des mPAP unter Raumlufte für weitere Analysen verwendet. Die Abbildungen 15 bis 17 zeigen, unter Berücksichtigung der Paarung der Subgruppenwerte, die Auswirkungen der Medikation auf die RPI-Mittelwerte. In jeder Subgruppe konnte deskriptiv eine Verringerung des Mittelwertes des pulmonalen Gefäßwiderstandes festgestellt werden.

Abbildung 15: Veränderungen der RPI Mittelwerte nach initialer Mono/Dualtherapie

Vor Therapie : Patient ohne jegliche PH antihypertensive Therapie

Initiale Monotherapie/Dualtherapie: Patient mit initialer Sildenafil Therapie oder initialer Macitentan/Bosentan Therapie, oder Kombinationstherapie von beidem

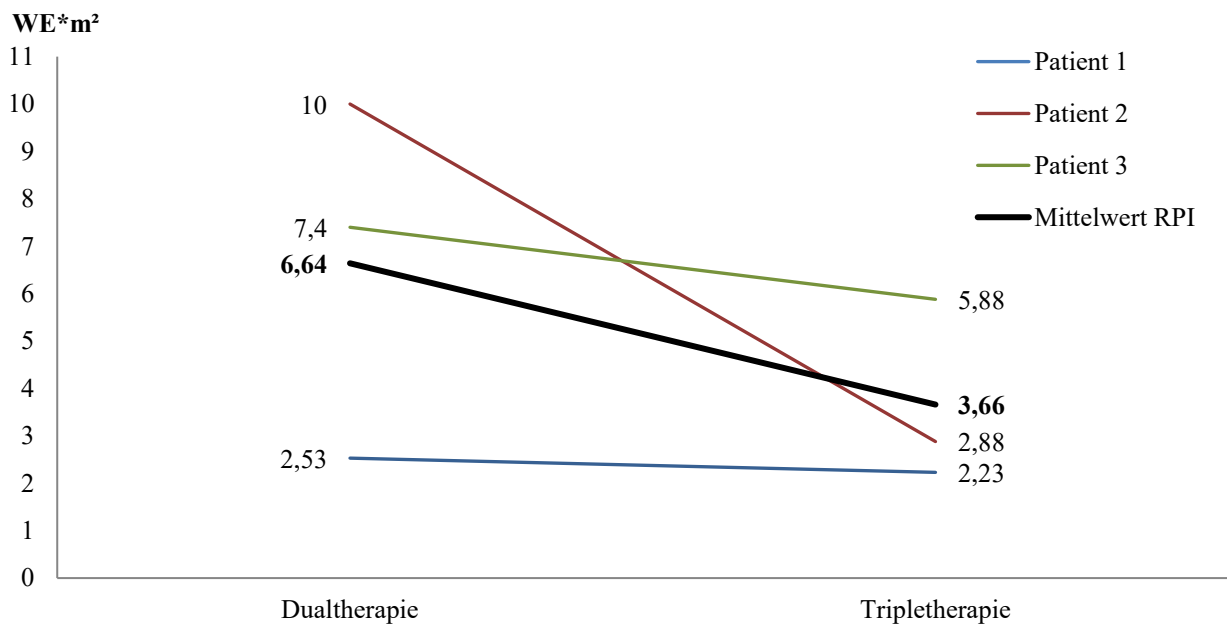
N= 11, MW

Abbildung 16: Veränderungen der RPI Mittelwerte nach Dualtherapieerweiterung

Monotherapie: Patient mit initialer Sildenafil Therapie oder initialer Macitentan/Bosentan Therapie,

Dualtherapie: Patient mit initialer Sildenafil Therapie erweitert mit Macitentan/Bosentan oder initialer Macitentan/Bosentan Therapie erweitert mit Sildenafil

N= 7

Abbildung 17: Veränderungen der RPI Mittelwerte unter Tripletherapie

Dualtherapie = Sildenafil Therapie und Macitentan/Bosentan Therapie

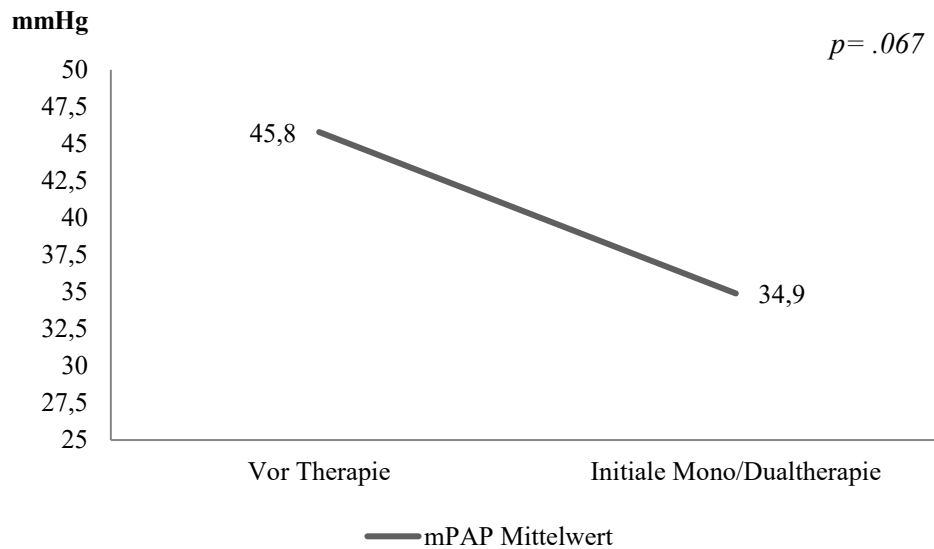
Tripletherapie = Sildenafil Therapie und Macitentan/Bosentan Therapie und Selexipag Therapie

N=3

Die explorative Analyse zeigte, sowohl bei initialer Therapie als auch bei Erweiterung auf eine Dualtherapie, jeweils keinen signifikanten Effekt ($p=.301$ respektive $p=.09$) (siehe **Abbildung 15** und **16**). Ein bedeutsamer Effekt der pulmonalantihypertensiven Therapie auf den pulmonalen Gefäßwiderstand war daher nicht feststellbar. Bei Erweiterung auf einen dualen Therapieansatz konnte jedoch ein Trend zur Verbesserung des RPI festgestellt werden ($p=.09$) (siehe **Abbildung 16**).

Die lediglich deskriptiv durchgeführte Evaluierung der Widerstandsparameter unter Tripletherapie zeigten bei allen drei PatientInnen eine Abnahme (siehe **Abbildung 17**). Eine explorative Analyse war nicht zulässig.

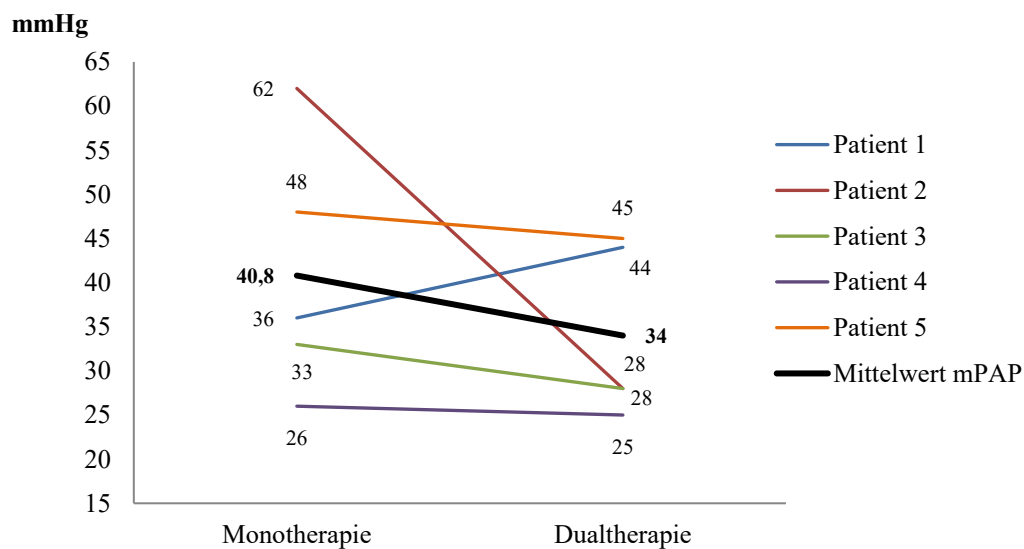
Die **Abbildungen 18** bis **20** zeigen die Veränderungen der mPAP Mittelwerte in den jeweiligen Subgruppen Monotherapie, Dualtherapie und Tripletherapie. Deskriptiv konnte jeweils eine Mittelwertabnahme und damit Verbesserung der Parameter evaluiert werden.

Abbildung 18: Veränderungen der mPAP Mittelwerte nach initialer Mono/Dualtherapie

Vor Therapie : Patient ohne jegliche PH antihypertensive Therapie

Initiale Monotherapie/Dualtherapie: Patient mit initialer Sildenafil Therapie oder initialer Macitentan/Bosentan Therapie, oder Kombinationstherapie von beidem

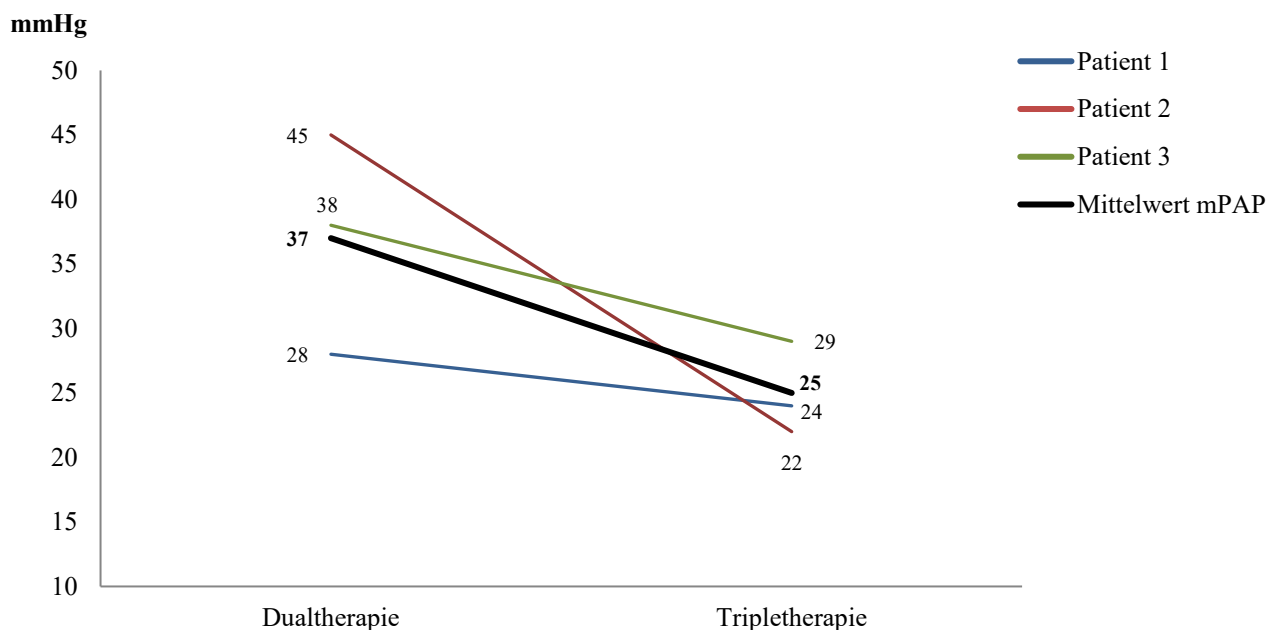
N= 10, MW

Abbildung 19: Veränderungen der mPAP Mittelwerte unter Dualtherapie

Monotherapie: Patient mit initialer Sildenafil Therapie oder initialer Macitentan/Bosentan Therapie

Dualtherapie: Patient mit initialer Sildenafil Therapie erweitert mit Macitentan/Bosentan oder initialer Macitentan/Bosentan Therapie erweitert mit Sildenafil

N= 5

Abbildung 20: Veränderungen der mPAP –Mittelwerte unter Tripletherapie

Dualtherapie = Sildenafil Therapie und Macitentan/Bosentan Therapie
Tripletherapie = Sildenafil Therapie und Macitentan/Bosentan Therapie und Selexipag Therapie
 N=3

Eine explorative Analyse wurde lediglich in der Subgruppe Monotherapie durchgeführt. Diesbezüglich zeigte sich keine signifikante Verbesserung zu dem davorliegenden Untersuchungszeitpunkt. Eine Tendenz, welche hinweisend für einen Effekt sein könnte war jedoch sichtbar ($p=.067$) (siehe **Abbildung 18**). In den weiteren Subgruppen zeigte sich bei allen Kindern, sowohl unter Dualtherapie als auch unter Tripletherapie, eine Reduktion des mPAP bei Therapieerweiterung (siehe **Abbildung 19** und **20**).

4 Diskussion

Das Ziel dieser retrospektiven Datenanalyse war es, den zu erwartenden positiven Effekt pulmonalantihypertensiver, medikamentöser Therapie auf krankheitsrelevante, messbare Parameter wie die TAPSE, die RA-Fläche, den klinischen Zustand nach WHO Schema, den Labor- Parameter NT-proBNP, den invasiv, unter Raumlufbedingungen gemessenen Parameter RPI und mPAP, sowie die Verträglichkeit und die Nebenwirkungen der Medikation, zu überprüfen.

Nach Einleitung der Medikation konnten wir, hinsichtlich des klinischen Zustandsbildes nach WHO Klassifikation, (siehe **Tabelle 14**) eine statistisch signifikante Verbesserung der Belastbarkeit unserer PatientInnen ($p=.05$) nachweisen. Von den 35 StudienteilnehmerInnen konnte bei vier Kindern eine Verbesserung von Klasse 2 auf Klasse 1 beziehungsweise bei weiteren vier PatientInnen ein Aufstieg von Klasse 3 in Klasse 2 erreicht werden. In wissenschaftlichen Arbeiten zeigten bereits Rosenzweig et al. und Ploegstra et al. die Wichtigkeit der funktionellen Klasse als Therapieziel und Verlaufsparemeter bei Kindern mit pulmonalantihypertensiver Therapie auf. Außerdem konnten die Autoren beweisen, dass eine bessere Leistungsfähigkeit und funktionelle WHO Klasse mit längerem Überleben einhergehen (24), (96). In unserer Untersuchung konnte eine eindeutige Verbesserung der klinischen Symptomatik bereits bei initialer medikamentöser Therapie festgestellt werden. Die Evaluierung der funktionellen Klasse sollte bei pädiatrischen PH-PatientInnen daher, sowohl zu Beginn als auch im Verlauf, durchgeführt werden, um einerseits die Therapieeffizienz abschätzen zu können und andererseits das Auftreten einer etwaigen Krankheitsverschlechterung früh und adäquat bestimmen zu können.

Echokardiographisch wurde eine Verbesserung der TAPSE z-Scores um im Mittel 0,82 gemessen, was einem signifikanten Effekt der initialen Therapie ($p=.01$) entsprach. Ein verbesserter TAPSE- Wert konnte in Studien mit einem eindeutig verlängerten Überleben assoziiert werden und dient daher als wichtige Zielvariable (24), (96). Auch wir können bestätigen, dass die TAPSE ein sehr guter Verlaufsparemeter für das Krankheitsgeschehen der PatientInnen darstellt und regelmäßig überwacht werden sollte. Im Gegensatz zur TAPSE, deren Verwendung in der Verlaufskontrolle der pädiatrischen PH bereits große Anwendung findet, ist die regelmäßige Evaluierung der RA-Fläche als Standardparameter in der Echokardiographie eher selten. In einer wissenschaftlichen Untersuchung wurden die

RA-Flächen von gesunden Kindern mit jenen an PH erkrankten Kindern verglichen. Diesbezüglich konnte eine hochsignifikante Vergrößerung der Fläche bei der kranken Untersuchungsgruppe festgestellt werden (54). Vergleicht man deren z-Score Daten mit jenen unserer PatientInnen, so sieht man, dass die RA-Fläche unserer Kinder im Vergleich zu der gesunden Untersuchungsgruppe zwar auch deutlich abweicht, diese Abweichung jedoch weniger stark ausgeprägt ist. Bei unserer Kohorte, hatten die Kinder mit größerer RA-Flächenabweichung tendenziell höhere WHO Klassen, NT-proBNP sowie mPAP Werte als jene deren RA-z Scores näher an der gesunden Bevölkerung lagen. In der weiteren Evaluierung im Therapieverlauf zeigte sich jedoch keine signifikante Regredienz der gemessenen Werte. Eine relevante Zunahme der RA-Flächen Größe blieb ebenso aus. Wir konnten schließlich zeigen, dass eine adäquate pulmonalantihypertensive Therapie eine weitere Vergrößerung der RA-Fläche verhindert. Im Vergleich zu dem Parameter TAPSE ist die Verwendung der RA-Fläche im klinischen Verlauf weniger relevant, deutet jedoch als Initialparameter auf die Ausprägungsschwere der Erkrankung vor Therapiebeginn hin und kann somit als ein wichtiger prognostischer Faktor vor allem bei der Ersteinschätzung angewandt werden.

Laborchemisch konnte bei unserer PatientInnengruppe eine tendenzielle Abnahme des NT-pro-BNP unter medikamentöser Therapie festgestellt werden ($p=.058$). Den in der Literatur signifikanten Effekt pulmonalantihypertensiver Therapie, auf diesen Labor- Parameter, wie beispielsweise von Ten, Tibboel et al. oder Ploegstra et al. beschrieben, konnten wir in unserer Untersuchung aber nicht bestätigen. Hier ist es jedoch relevant auf die niedrige Anzahl verwertbarer PatientInnendaten zu verweisen ($n=22$), welche wohl entscheidenden Einfluss auf die vorhandenen Ergebnisse der Laborparameteruntersuchung haben. In umfassenderen Untersuchungen konnte die Relevanz des Blutparameters bereits ausreichend bewiesen werden. Wir empfehlen daher, trotz fehlender Signifikanz in unserer Studie, die routinemäßige Kontrolle, des einfach und kostengünstig erhebbaren Parameters NT-proBNP, als Zielvariable in der Behandlung der pädiatrischen PH.

Die mittels Rechtsherzkatheter gewonnen Untersuchungswerte, mPAP und RPI, jeweils unter Raumluftbedingungen, zeigten, in unserer Untersuchung, deskriptive Verbesserungen nach initialer pulmonalantihypertensiver Therapie, ein signifikanter Effekt der Medikation auf diese invasiv gemessenen Parameter konnte jedoch nicht festgestellt werden (RPI: $p=.301$, mPAP: $p=.067$). Gesondert erwähnenswert ist die tendenzielle Abnahme des

mittleren pulmonalarteriellen Druckes nach Verabreichung einer initialen Monotherapie beziehungsweise initialen Dualtherapie. Wahrscheinlich aufgrund der geringen Fallzahl konnten wir die Ergebnisse von Rosenzweig et al., der in seiner Untersuchung einen statistisch signifikanten positiven Langzeiteffekt auf Druck und Gefäßwiderstand, bei Kindern mit PH unter medikamentöser ERA Therapie festgestellt hatten, nicht replizieren (113). Die in unserer Studie entdeckten, oben erwähnten deskriptiven Parameterverbesserungen sowie die tendenzielle Verminderung des RPI nach Monotherapie zeigt jedoch die positiven Auswirkungen der Präparate auf unsere pädiatrischen PatientInnen. Die weiteren, in der Literatur beschriebenen, Effekte der monotherapeutisch angewandten PH Therapie, wie beispielsweise bei Sildenafil in der Studie von Barst et al. konnten ebenso nicht nachgewiesen werden (120). Grundlegend hierfür dürfte abermals die niedrigere Gesamtzahl der PatientInnen in unserer Untersuchung sein. Eine Rechtsherzkatheter- Untersuchung ist zur Zeit die einzige zu Verfügung stehende Möglichkeit zur sicheren Messung der Druck- und Widerstandsverhältnisse im Lungenkreislauf. Somit ist eine regelmäßige Evaluierung dieser Parameter im Therapieverlauf essenziell, insbesondere bei Verdacht einer Verschlechterung des Krankheitszustands beziehungsweise zum Beweis des Therapieerfolges.

Bisher beschreibt keine wissenschaftliche Arbeit die Erfahrungen und Veränderungen bei PH-Therapieerweiterung auf Dualtherapie bei Kindern. Als Dualtherapie wurde in unserer Kohorte sämtlich eine Kombination aus Sildenafil und Macitentan eingesetzt. In der Evaluierung unserer Untersuchungsdaten konnten wir sowohl in der Beurteilung der klinischen als auch der echokardiographischen und der Labor - Parameter, keine weitere signifikante Verbesserung bei unseren PatientInnen feststellen. Lediglich bei der Untersuchung des Gefäßwiderstandes konnte eine tendenzielle Verbesserung nachgewiesen werden. Hier sollte jedoch nochmals auf die niedrige PatientInnenanzahl unserer Untersuchung verwiesen und bei Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Nach patientenspezifischer Betrachtung der Auswertungen zeigte sich bei beinahe allen Kindern eine deskriptive Steigerung einiger der zu evaluierenden Parameter. Außerdem konnte bei TeilnehmerInnen, die unter Therapieerweiterung eine weitere Klassenverbesserung nach WHO Klassifikation zeigten, bei allen anderen zu evaluierenden Parametern (RA-Fläche, TAPSE, invasive Parameter) ebenso eine deskriptive Verbesserung festgestellt werden. Außerdem gilt es zu berücksichtigen, dass es sich bei der pulmonalen Hypertonie um eine progressive Erkrankung handelt, welche im weiteren Verlauf zwangsläufig zu einer

Verschlechterung der PatientInnen- Gesundheit führt. Unsere Studie zeigte eindeutig, dass unter dieser adäquaten pulmonal antihypertensiven Therapie der fortschreitende Krankheitsprozess verlangsamt beziehungsweise aufgehalten werden konnte. Da unsere Kohorte sehr klein ist, können statistische Signifikanzen nur durch ausgeprägte Parameterveränderungen erreicht werden. Diese können wir in unserer Untersuchung zwar nicht aufweisen, unter genauer Betrachtung zeigt sich jedoch, dass die meisten unserer PatientInnen von einer Therapieerweiterung eindeutig profitiert haben. Daher ziehen wir den Schluss, dass stets eine individuelle Evaluierung des Krankheitszustands der PatientInnen mit anschließender, patientenspezifischer Entscheidung des weiteren medikamentösen Therapiemanagements.

In der medikamentenspezifischen Beurteilung untersuchten wir zunächst die selektiven Auswirkungen von Sildenafil, der häufigsten first – line Therapie, auf unsere PatientInnen. Bei der Auswertung der klinischen Leistungsfähigkeit, zeigte sich diesbezüglich eine signifikante Verbesserung der Belastbarkeit ($p=.031$). Ebenso wie bereits Spring et al. und Barst et al. in ihren Studien feststellen konnten, führte Sildenafil auch bei unseren PatientInnen zu einer eindeutigen Leistungssteigerung und einem allgemein höheren Wohlbefinden (119), (131). In der Auswertung der echokardiographischen Parameter zeigte sich eine signifikante Verbesserung der TAPSE z Scores. Die Beurteilung der RA-Fläche z Scores brachte keine signifikanten Effekte, dennoch konnte eine deskriptive Mittelwertverbesserung festgestellt werden. Die RA-Fläche Parameter waren, aufgrund der untersucherabhängigen Variabilität, zum Teil innerhalb zweier Untersuchungszeitpunkt relevant abweichend. Dies dürfte aufgrund der teilweise schwierigen Erhebungsmöglichkeit des Parameters, insbesondere beim Vorliegen von unkooperativen PatientInnen liegen. Da dieser Wert jedoch Potenzial in der Beurteilung des Krankheitszustandes der Kinder hat, sollte er weiterhin regelmäßig und vorzugsweise immer vom selben Untersucher beziehungsweise derselben Untersucherin pro Patient, durchgeführt werden. In einzelnen, wenigen Fällen wurde Sildenafil nicht als first line Therapie, sondern erst in einem weiteren Therapieschritt, nach initialer Therapie mit Macitentan oder Bosentan, eingesetzt. Entgegen der zu vermutenden Aussage, Sildenafil würde auch hier zu einer Verbesserung der TAPSE führen, zeigte sich deskriptiv eine Abnahme des Wertes. Bei sehr geringer Patientenzahl ist eine praxisrelevante Beurteilung dieser Beobachtung jedoch nicht möglich. Sildenafil wurde sehr gut und nebenwirkungsarm vertragen. Lediglich vier unserer Kinder beklagten unerwünschte Wirkungen unter der Therapie ($n=27$). Diese sistierten alle im Verlauf und

fürten in keinem Fall zu einem Therapieabbruch. Nach Evaluierung der Daten konnten wir sehr gute Erfahrungen in der Anwendung von Sildenafil für unsere PatientInnen feststellen. Nicht nur zeigten wir, dass StudienteilnehmerInnen eindeutige Verbesserungen in den empfohlenen Zielvariablen erreichten, sondern zusätzlich wurde die Medikation gut vertragen und konnte einfach verabreicht werden. Die Anwendung von Sildenafil ist, insbesondere als first - line Therapie, unter Berücksichtigung der von WHO empfohlenen Maximaldosis (siehe Seite 36), sicher und effektiv.

Bei einer first-line Therapie mit einem ERA fanden wir bei zwei unserer PatientInnen eine Verbesserung der WHO Klasse (n=8). Ebenso konnten wir bei allen PatientInnen, die einen ERA erhalten hatten, eine deskriptive Verbesserung der TAPSE z Scores feststellen. Eine explorative Evaluierung war bei geringer Gruppengröße nicht möglich. Die Beurteilung der RA-Flächen z Scores zeigte bei unseren PatientInnen keine relevanten Effekte. Wichtig zu erwähnen ist die gute Verträglichkeit der Medikation bei den StudienteilnehmerInnen. Lediglich fünf unserer vierzehn Kinder, die einen ERA entweder monotherapeutisch oder in Kombination mit Sildenafil erhalten hatten, klagten über geringe Nebenwirkungen—überwiegend Schwindel und Kopfschmerz, welche sämtlich im Verlauf sistierten. Die in der Literatur häufig beschriebene Erhöhung der Lebertransaminasen unter Therapie mit Bosentan konnte in dieser Studie nicht festgestellt werden konnten (115), (116). In einem Fall mussten wir den Einsatz der Medikation bald nach initialer Behandlung beenden. Bei dieser Patientin mit nicht korrigierter Pulmonalatresie sowie pulmonaler Gefäßversorgung über aortopulmonale Kollateralgefäße wurde, bei progredienter Verschlechterung der Grunderkrankung, ein Therapieversuch gestartet. Sie erlitt jedoch massive Nebenwirkungen (Atemnot, Schwindel, MMA, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit) und zeigte klinische und radiologische Zeichen eines Lungenödems. Die Behandlung musste daraufhin sofort beendet werden. Die Effektivität der potenten pulmonalantihypertensiven Therapie führte zu einer Hyperperfusion der Lunge mit resultierendem Lungenödem und wurde somit zur Nebenwirkung bei unserer Patientin. Nichtsdestotrotz konnten wir, nach subjektiver Einschätzung der PatientInnen, insbesondere hinsichtlich der klinischen Symptomatik, einen positiven Effekt von Bosentan und Macitentan beobachten, der jedoch statistisch nicht signifikant war.

Wissenschaftliche Daten zu der Verwendung von Selexipag bei pädiatrischen PatientInnen sind bis auf einzelne Fallberichte leider nicht vorhanden. Im Jahr 2017 führten Geerdink,

Bertram und Hansmann den erstmaligen Therapieversuch mit Selexipag bei einem 12-jährigen Mädchen, bis zur Maximaldosis für Erwachsene, durch. Dadurch zeigten sie markante Verbesserungen der echokardiographischen und hämodynamischen Parameter, sowie eine Steigerung der Belastbarkeit der Patientin. (132). Gallotti, Drogalis- Kim et al. initiierten kurz danach in 10 ihrer PatientInnen ein Therapieschema mit Selexipag. Vier der StudienteilnehmerInnen litten an einer PAH-CHD, fünf an einer IPAH, und einer an einer PAH aufgrund einer kongenitalen Zwerchfellhernie. Das Durchschnittsalter der PatientInnen betrug 16.5 Jahre. Neun der zehn Kinder konnten, durch sorgsame Dosistitration auf die adulte Maximaldosis von 1600mcg zweimal täglich gesteigert werden, ohne signifikante Einschränkungen in der Lebensqualität hinnehmen zu müssen. Alle IPAH PatientInnen wurden vor der Einleitung mit Selexipag bereits mit Treprostinil therapiert und im Rahmen der Untersuchung langsam von Treprostinil auf Selexipag umgestellt. Bei dieser PatientInnengruppe zeigte sich unter der neuen Therapie keine relevante Verbesserung der klinischen, echokardiographischen und invasiven Parameter. Dies ist jedoch auf die Vortherapie mit dem parenteralen Prostanoid zurückzuführen. Wichtig zu erwähnen ist die ausgeprägte Verbesserung der Lebensqualität unter Selexipag gegenüber Treprostinil, da ein oral zu verabreichendes Medikament weitaus einfacher in der Handhabung ist als ein parenterales. Die restlichen PatientInnen präsentierten unter Selexipag eine weitreichende Verbesserung der zuvor genannten Erhebungswerte. Die körperliche Leistungsfähigkeit zeigte sich ebenso um einiges verbessert, sodass die Ersterfahrungen mit Selexipag als sehr positiv wahrgenommen wurden (130). Wir wandten Selexipag in Form einer Dreifachtherapie in Kombination mit Sildenafil und Macitentan bei 4 Kindern an. Vergleicht man die Daten der Literatur mit den Ergebnissen unserer PatientInnen, können einige Parallelen festgestellt werden. Von unseren vier PatientInnen beschrieben alle eine subjektive Verbesserung der Belastbarkeit. Bei zwei konnte diese Leistungssteigerung anhand einer Klassenverbesserung nach WHO Klassifikation festgestellt werden. In der echokardiographischen Untersuchung konnte bei allen PatientInnen ein Ansteigen der TAPSE z Scores evaluiert werden (Mittel: 0,88). Die RA-Flächen z Scores zeigten sich zum Großteil unverändert. Bezüglich der hämodynamischen Parameter wurde bei drei PatientInnen nach Therapieeinleitung eine Reevaluierung mittels Rechtsherzkatheter Untersuchung durchgeführt, wobei wir ein deutliches Absinken des RPI und mPAP, beobachten konnten (range: 0,3 - 7,12 WU x m² KOF beziehungsweise: 4 - 23 mmHg). Am eindrucksvollsten war dieser Therapieerfolg bei unserem Patienten mit IPAH: invasiv wurde eine Reduktion des mPAP von 45mmHg auf 22mmHg gemessen, RPI 10 WE*m² auf 2,88

WE*m². Ebenso zeigten unsere PatientInnen eine eindeutige Besserung der klinischen Beschwerden und eine Reduktion ungeplanter Hospitalisierungen um 50%. Dar nach unserer klinischen Erfahrung, Hospitalisierungen zu emotionalem und körperlichem Stress bei unseren jungen PatientInnen führen, wirkt sich die niedrigere Hospitalisierungsrate als Verbesserung der Lebensqualität und der Lebenserwartung aus. Im Rahmen der Medikamenteneinleitung konnten wir bei allen PatientInnen unerwünschte, jedoch tolerierbare und schließlich allesamt sistierende Nebenwirkungen feststellen. Diese sind bekannt, typisch für das Prozedere der Medikamententitration und relevant, um die maximale noch ohne Nebenwirkungen tolerierbare Dosis zu bestimmen. Die häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Kieferschmerzen sowie Übelkeit/Erbrechen. Interessanterweise zeigte sich im Vergleich mit den bereits bestehenden Publikationen, dass bei unseren Kindern ähnlich erfolgreiche Verbesserungen der krankheitsrelevanten Parameter bereits bei niedrigerer Medikamentendosis erreicht wurden. Zwar waren unsere PatientInnen im Vergleich jünger (range 4,5 – 17 Jahre), eine adulte Maximaldosis wurde jedoch nie nötig. Zwei unserer PatientInnen erhielten 1200mcg zweimal pro Tag, die anderen beiden lediglich 200mcg zweimal pro Tag (Durschnitt: 40,75mcg/kg/Tag, range 6,56mcg – 109,1 mcg/kg/Tag). Gallotti, Drogalis- Kim et al. hingegen therapierten, mit Ausnahme eines Patienten, alle Kinder mit der adulten Maximaldosis von 1600mcg zweimal täglich. Gewichtsadaptierte Dosierungen wurden in ihrer Untersuchung leider nicht angegeben, sodass genauere Vergleiche nicht möglich sind. Insbesondere bei unseren beiden StudienteilnehmerInnen mit sehr niedriger Tagesdosis kann jedoch angenommen werden, dass deren gewichtsadaptierte Dosierung deutlich niedriger sein dürfte als jene der Vergleichsstudie. Wir vermuten aus unseren Ergebnissen, dass eine geringere Therapiedosis verbunden mit einer Verminderung der unerwünschten Nebenwirkungen bereits bei vielen PatientInnen ausreichend sein könnte. Dies sollte im pädiatrischen Kontext und auch in klinischer PatientInnenführung, genauer hinterfragt werden. Nach unseren Erkenntnissen profitieren unsere jungen PH-PatientInnen eindeutig von der add on Therapie mittels Selexipag. Bei guter Medikamentenverträglichkeit konnten, neben echokardiographischen und hämodynamischen, auch klinische Verbesserungen erreicht werden. Zur genauen explorativen Analyse der Therapieeffekte von Selexipag ist eine große, prospektive Multicenter-Studie bei pädiatrischen PatientInnen notwendig.

5 Limitationen

Aufgrund einer zu der geringen Anzahl der untersuchten Patienten, insbesondere in manchen medikamentenspezifischen Subgruppen, ist eine statistische Validierung der gefunden therapeutischen Ergebnisse nur eingeschränkt möglich. Einige studienrelevante Parameter konnten bei retrospektiver Datenanalyse nicht vollständig erhoben werden und mussten aufgrund der Unvollständigkeit aus der Analyse ausgeschlossen werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Anderhuber F, Pera F, Streicher J. *Waldeyer Anatomie des Menschen*. 19th ed. De Gruyter; 2012. 1176 p.
2. Fritsch H. *Taschenatlas Anatomie: 2 Innere Organe*. 11th ed. Thieme; 2013. 472 p.
3. Standring S. *Gray's Anatomy*. 41st ed. Elsevier; 2016
4. Gaynor SL, Maniar HS, Prasad SM, Steendijk P, Moon MR. Reservoir and conduit function of right atrium: impact on right ventricular filling and cardiac output. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 May;288(5):H2140-5
5. Suga H. Importance of atrial compliance in cardiac performance. *Circ Res*. United States; 1974 Jul;35(1):39–43.
6. Grant C, Bunnell II, Greene DG. The Reservoir Function of the left atrium during ventricular systole. An angiographic study of atrial stroke volume and work. *Med. United States*; 1964 Jul;37:36–43. *Heart Circ Physiol*. United States; 2005 May;288(5):H2140-5.
7. Nolan SP, Dixon SH, Fisher RD, Morrow AG. The influence of atrial contraction and mitral valve mechanics on ventricular filling: A study of instantaneous mitral valve flow in vivo. *Am Heart J [Internet]*. Mosby; 1969 Jun 1;77(6):784–91.
8. Hitch DC, Nolan SP. Descriptive analysis of instantaneous left atrial volume--with special reference to left atrial function. *J Surg Res*. United States; 1981 Feb;30(2):110–20
9. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*. England; 2006 Apr;92 Suppl 1:i2-13. *Clin Proc*. England; 1984 Jan;59(1):17–20.
10. Goor D, Lillehei C. *Congenital Malformations of the Heart: Embryology, Anatomy, and Operative Considerations*. 1st ed. Stratton G&, editor. New York; 1975
11. Silbernagel S, Despopoulos A. *Taschenatlas Physiologie*. 8th ed. 2012. 455 p.
12. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. United States; 2008 Mar;117(11):1436–48.
13. Dell'Italia LJ. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol*. United States; 1991 Oct;16(10):653–720.

14. Davidson C, Bonow R. Cardiac catheterization. In: Zipes D, Libby P, Bonow R, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2005: chap 11.
15. Brittain EL, Hemnes AR, Keebler M, Lawson M, Byrd BF 3rd, Disalvo T. Right ventricular plasticity and functional imaging. *Pulm Circ. United States*; 2012 Jul;2(3):309–26.
16. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H. *Duale Reihe Physiologie*. 3rd ed. 2017. 831 p.
17. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie*. 2018.
18. Gaynor SL, Maniar HS, Bloch JB, Steendijk P, Moon MR. Right atrial and ventricular adaptation to chronic right ventricular pressure overload. *Circulation. United States*; 2005 Aug;112(9 Suppl):I212-8.
19. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation. United States*; 2008 Apr;117(13):1717–31.
20. Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, Voelkel NF. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. *Chest. United States*; 2009 Mar;135(3):794–804.
21. Lammers AE, Apitz C, Zartner P, Hager A, Dubowy KO, Hansmann G. Diagnostics, monitoring and outpatient care in children with suspected pulmonary hypertension/paediatric pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT And DGPK. *Heart*. 2016 May;102 Suppl 2:ii1-13
22. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol. United States*; 2013 Dec;62(25 Suppl):D42-50.
23. Herve P, Lau E, Sitbon O, Savale L, Montani D, Godinas L, Lador F, Jaïs X, Parent F, Gunther S, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015;46:728–737.
24. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801916
25. Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Midtvedt Ø, et al. Frequencies of borderline pulmonary hypertension before and after the DETECT algorithm: results from a prospective systemic sclerosis cohort. *Rheumatology* 2018; 57:480–487.

- 26: Hoepfer MM, Ghofrani HA, Gorenflo M et al (2010) Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. *Kardiologie* 4:1-2
27. Hellens H, Haynes F, Dexter L. Pulmonary capillary pressure in man. *J Appl Physiol* 1949;2:24-9.
28. Heath D, Edwards Je. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation. United States*; 1958 Oct;18(4 Part 1):533–47.
29. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol. United States*; 2004 Jun;43(12 Suppl S):5S–12S.
30. Cerro MJ Del, Abman S, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Harikrishnan S, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ. United States*; 2011;1(2):286–98.
- 31 Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol. United States*; 2013 Dec;62(25 Suppl):D34-41
32. Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *RevEsp Cardiol (Engl Ed). Spain*; 2016 Feb;69(2):177.
33. del Cerro Marín MJ, Sabaté Rotés A, Rodríguez Ogando A, Mendoza Soto A, Quero Jiménez M, Gavilán Camacho JL, Raposo Sonnenfeld I, Moya Bonora A, Albert Brotons DC, Moreno Galdó A; REHIPED Investigators. Assessing pulmonary hypertensive vascular disease in childhood. Data from the Spanish registry. *Am J Respir Crit Care Med. 2014 Dec 15*;190(12):1421-9.
34. van Loon RLE, Roofthoof MTR, Hillege HL, ten Harkel ADJ, van Osch-Gevers M, Delhaas T, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation. United States*; 2011 Oct;124(16):1755–64.; 2012 Feb;379(9815):537–46.
35. Li L, Jick S, Breitenstein S, et al. Pulmonary arterial hypertension in the USA: an epidemiological study in a large insured pediatric population. *Pulm Circ* 2017; 7: 126–136.
36. Fraisse A, Jais X, Schleich J-M, di Filippo S, Maragnes P, Beghetti M, et al. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. *Arch Cardiovasc Dis. Netherlands*; 2010 Feb;103(2):66–74.

37. Berger RMF, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing Z-C, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*. 2012 Feb 11;379(9815):537-46
38. Koestenberger M, Apitz C, Abdul-Khaliq H, Hansmann G. Transthoracic echocardiography for the evaluation of children and adolescents with suspected or confirmed pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* [Internet]. 2016 May 1;102(Suppl 2):ii14 LP-ii22.
39. Apitz C, Hansmann G, Schranz D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. England; 2016 May;102 Suppl 2:ii23-9.
40. Latus H, Kuehne T, Beerbaum P, Apitz C, Hansmann G, Muthurangu V, et al. Cardiac MR and CT imaging in children with suspected or confirmed pulmonary hypertension/pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* [Internet]. 2016 May 1;102(Suppl 2):ii30 LP-ii35.
41. van Loon RLE, Roofthoof MTR, van Osch-Gevers M, Delhaas T, Strengers JLM, Blom NA, et al. Clinical characterization of pediatric pulmonary hypertension: complex presentation and diagnosis. *J Pediatr*. United States; 2009 Aug;155(2):176–82.e1.
42. McLaughlin V V, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. United States; 2002 Sep;106(12):1477–82.
43. Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. United States; 2004 Jul;126(1 Suppl):7S–10S.
44. Lammers AE, Adatia I, Cerro MJ Del, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, et al. Functional classification of pulmonary hypertension in children: Report from the PVRI pediatric taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ*. United States; 2011 Aug;1(2):280–5.
45. Trappe HJ, Schuster HP. *EKG- Kurs für Isabel*. 6th ed. 2013. 325 p.
46. Diller G-P, Dimopoulos K, Broberg CS, Kaya MG, Naghotra US, Uebing A, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case–control study. *Eur Heart J* [Internet]. 2006 Jul 2;27(14):1737–42.

47. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216–23.
48. Jone P-N, Ivy DD. Echocardiography in pediatric pulmonary hypertension. *Front Pediatr. Switzerland*; 2014;2:124.
49. Bossone E, D’Andrea A, D’Alto M, Citro R, Argiento P, Ferrara F, et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr. United States*; 2013 Jan;26(1):1–14.
50. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr. United States*; 2010 ay;23(5):465–7.
51. Fenstad ER, Le RJ, Sinak LJ, Maradit-Kremers H, Ammash NM, Ayalew AM, et al. Pericardial effusions in pulmonary arterial hypertension: characteristics, prognosis, and role of drainage. *Chest. United States*; 2013 Nov;144(5):1530–8.
52. Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, Stutzbach P, De La Hoz RP, Torino A, et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr. United States*; 2002 Oct;15(10 Pt 2):1160–4.
53. Ploegstra M-J, Roofthoof MTR, Douwes JM, Bartelds B, Elzenga NJ, van de Weerd D, et al. Echocardiography in pediatric pulmonary arterial hypertension: early study on assessing disease severity and predicting outcome. *Circ Cardiovasc Imaging. United States*; 2015 Jan;8(1).
54. Koestenberger M, Burmas A., Pinegger E. Die Größe des rechten Vorhofs bei Kindern und Jugendlichen mit erhöhtem pulmonalarteriellen Druck – eine retrospektive Datenanalyse
55. Flachskampf, Frank A. Kursbuch Echokardiographie. 5th ed. 2012. 250 p. 173-5
56. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol. Excerpta Medica*; 1990;66(4):493–6
57. Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr. United States*; 2004 May;17(5):443–7.

58. Koestenberger M, Nagel B, Avian A, Ravekes W, Sorantin E, Cvirn G, et al. Systolic right ventricular function in children and young adults with pulmonary artery hypertension secondary to congenital heart disease and tetralogy of Fallot: tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and magnetic resonance imaging data. *Congenit Heart Dis*. United States; 2012;7(3):250–8.
59. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. United States; 2006 Nov;174(9):1034–41.
60. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, Gamillscheg A, et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *J Am Soc Echocardiogr*. United States; 2009 Jun;22(6):715–9.
61. Flachskampf, Frank A. *Kursbuch Echokardiographie*. 5th ed. 2012. 250 p. 22-23
62. Puwanant S, Park M, Popovic ZB, Tang WHW, Farha S, George D, et al. Ventricular geometry, strain, and rotational mechanics in pulmonary hypertension. *Circulation*. United States; 2010 Jan;121(2):259–66.
63. Hardegree EL, Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Kushwaha SS, et al. Role of serial quantitative assessment of right ventricular function by strain in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. United States; 2013 Jan;111(1):143–8.
64. Flachskampf, Frank A. *Kursbuch Echokardiographie*. 5th ed. 2012. 250 p. 18
65. Grapsa J, O'Regan DP, Pavlopoulos H, Durighel G, Dawson D, Nihoyannopoulos P. Right ventricular remodelling in pulmonary arterial hypertension with three-dimensional echocardiography: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr*. England; 2010 Jan;11(1):64–73.
66. Khoo NS, Young A, Occleshaw C, Cowan B, Zeng ISL, Gentles TL. Assessments of right ventricular volume and function using three-dimensional echocardiography in older children and adults with congenital heart disease: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. United States; 2009 Nov;22(11):1279–88.
67. Koestenberger M, Burmas A, Ravekes W, Avian A, Gamillscheg A, Grangl G, et al. Echocardiographic Reference Values for Right Atrial Size in Children with and without Atrial Septal Defects or Pulmonary Hypertension. *Pediatr Cardiol*. United States; 2016 Apr;37(4):686–95.
68. Alkon J, Humpl T, Manlhiot C, McCrindle BW, Reyes JT, Friedberg MK. Usefulness of the right ventricular systolic to diastolic duration ratio to predict functional capacity and survival in children with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. United States; 2010 Aug;106(3):430–6.

69. Sarnari R, Kamal RY, Friedberg MK, Silverman NH. Doppler assessment of the ratio of the systolic to diastolic duration in normal children: relation to heart rate, age and body surface area. *J Am Soc Echocardiogr. United States*; 2009 Aug;22(8):928–32.
70. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, et al. Tricuspid annular peak systolic Velocity (S') in children and young adults with pulmonary artery hypertension secondary to congenital heart diseases, and in those with repaired tetralogy of Fallot: echocardiography and MRI data. *J Am Soc Echocardiogr. 2012 Oct*;25(10):1041-9
71. Haddad F, Couture P, Tousignant C, et al. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: II. Pathophysiology, clinical importance, and management. *Anesth Analg* 2009;108:422–33.
72. Jone PN, Hinzman J, Wagner BD, et al. Right ventricular to left ventricular Diameter ratio at end-systole in evaluating outcomes in children with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:172–8
73. Yared K, Noseworthy P, Weyman AE, et al. Pulmonary artery acceleration time provides an accurate estimate of systolic pulmonary arterial pressure during transthoracic echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24: 687–92.
74. Granstam SO, Björklund E, Wikström G, et al. Use of echocardiographic pulmonary acceleration time and estimated vascular resistance for the evaluation of possible pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ultrasound* 2013;11:7.
75. Koestenberger M, Grangl G, Avian A, Gamillscheg A, Grillitsch M, Cvirn G, Burmas A, Hansmann G. Normal Reference Values and z Scores of the Pulmonary Artery Acceleration Time in Children and Its Importance for the Assessment of Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging. 2017 Jan*;10(1)
76. Berger RMF. Six-minute walking distance and decrease in oxygen saturation during the six-minute walk test in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol. Netherlands*; 2016 Jan;202:34–9. Oct;38(7):1405–9.
77. Lammers AE, Diller G-P, Odendaal D, Taylor S, Derrick G, Haworth SG. 7 Comparison of 6-min walk test distance and cardiopulmonary exercise test performance in children with pulmonary hypertension. *Arch Dis Child [Internet]. 2011 Feb* 1;96(2):141 LP-147.
78. O'Driscoll DM, Horne RS, Davey MJ, et al. Cardiac and sympathetic activation are reduced in children with down syndrome and sleep disordered breathing. *Sleep* 2012 Sep 1;35:1269–75.
79. Wise MS, Nichols CD, Grigg-Damberger MM, et al. Executive summary of respiratory indications for polysomnography in children: an evidence-based review. *Sleep* 2011;34:389–398AW.

80. Tsai IC, Tsai WL, Wang KY, et al. Comprehensive mdct evaluation of patients with pulmonary hypertension: diagnosing underlying causes with the updated Dana Point 2008 classification. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:W471–481.
81. Benza R, Biederman R, Murali S, Gupta H. Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Management of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2008 Nov 18;52(21):1683 LP-1692
82. Peacock AJ, Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2013;22:526–534.
83. Swift AJ, Rajaram S, Condliffe R, Capener D, Hurdman J, Elliot CA, Wild JM, Kiely DG. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in the assessment of suspected pulmonary hypertension results from the ASPIRE registry. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:40–50.
84. Swift AJ, Rajaram S, Hurdman J, Hill C, Davies C, Sproson TW, Morton AC, Capener D, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, Kiely DG. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:1036–1047
85. Taylor CJ, Derrick G, McEwan A, et al. Risk of cardiac catheterization under anaesthesia in children with pulmonary hypertension. *Br J Anaesth* 2007;98:657–61.
86. Pattathu J, Gorenflo M, Hilgendorff A, Koskenvuo JW, Apitz C, Hansmann G, et al. Genetic testing and blood biomarkers in paediatric pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. England; 2016 May;102 Suppl 2:ii36-41.
87. Condino AA, Ivy DD, O'Connor JA, et al. Portopulmonary hypertension in pediatric patients. *J Pediatr* 2005;147:20–6.
88. Lopes AA, Barst RJ, Haworth SG, et al. Repair of congenital heart disease with associated pulmonary hypertension in children: what are the minimal investigative procedures? Consensus statement from the congenital heart disease and paediatric task force, pulmonary vascular research institute (PVRI). *Pulm Circ* 2014;4:330–41.
89. Apitz C, Zimmermann R, Kreuder J, et al. Assessment of pulmonary endothelial function during invasive testing in children and adolescents with idiopathic pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol* 2012;60:157–64.
90. Beghetti M, Berger RM, Schulze-Neick I, et al., Registry Investigators. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J* 2013;42:689–700.

91. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2546–52
92. Douwes JM, Humpl T, Bonnet D, et al. Acute vasodilator response in pediatric pulmonary arterial hypertension: current clinical practice from the TOPP Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1312–1323.
93. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–3111.
94. 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.
95. Hansmann G, Apitz C. Treatment of children with pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. England; 2016 May;102 Suppl 2:ii67-85.
96. Ploegstra MJ, Douwes JM, Roofthoof MT, et al. Identification of treatment goals in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2014; 44: 1616–1626.
97. Patel SS, Fernie JC, Taylor AL, et al. Evaluation of predictive models for six-minute walk test among children with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2017; 227: 393–398.
98. Douwes JM, Hegeman AK, van der Krieke MB, et al. Six-minute walking distance and decrease in oxygen saturation during the six-minute walk test in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2016; 202: 34–39.
99. Ten Kate CA, Tibboel D, Kraemer US. B-type natriuretic peptide as a parameter for pulmonary hypertension in children. A systematic review. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 1267–1275.
100. Ploegstra MJ, Zijlstra WM, Douwes JM, et al. Prognostic factors in pediatric pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015; 184: 198–207
101. van Loon RL, Roofthoof MT, Delhaas T, et al. Outcome of pediatric patients with pulmonary arterial hypertension in the era of new medical therapies. *Am J Cardiol* 2010; 106: 117–124.
102. Kula S, Canbeyli F, Atasayan V, et al. A retrospective study on children with pulmonary arterial hypertension: a single-center experience. *Anatol J Cardiol* 2018; 20: 41–47

103. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1682–7.
104. Tisdale JE, Gheorghiade M. Acute hemodynamic effects of digoxin alone or in combination with other vasoactive agents in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69:34G-47G
105. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787–92
106. Maron BA, Waxman AB, Opotowsky AR, et al. Effectiveness of spironolactone plus ambrisentan for treatment of pulmonary arterial hypertension (from the [ARIES] study 1 and 2 trials). *Am J Cardiol* 2013;112:720–5.
107. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med*. 1999;341:1447–1457.
108. Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, et al. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2004 Aug 10;110:660–5.
109. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999;99:1197–208
110. Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;31:1898–907.
111. Iglarz M, Binkert C, Morrison K, Fischli W, Gatfield J, Treiber A, et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*. United States; 2008 Dec;327(3):736–45
112. Yang Z, Krasnici N, and Lüscher TF (1999) Endothelin-1 potentiates human smooth muscle cell growth to PDGF: effects of ETA and ETB receptor blockade. *Circulation* 100: 5-8.
113. 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.
114. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in paediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:372–82.
115. Berger RMF, Haworth SG, Bonnet D, Dulac Y, Fraisse A, Galie N, et al. FUTURE-2: Results from an open-label, long-term safety and tolerability extension study using the pediatric Formulation of bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. Netherlands; 2016 Jan;202:52–8.

116. Beghetti M, Hoepfer MM, Kiely DG, et al. Safety experience with bosentan in 146 children 2-11 years old with pulmonary arterial hypertension: results from the European Postmarketing Surveillance program. *Pediatr Res* 2008;64:200–4
117. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809–18.
118. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. *Pharmakologie und Toxikologie*. 18th ed. Thieme; 2016. doi:10.1055/b-004-129674
119. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;125:324–34.
120. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, et al. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naïve paediatric
121. Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM, Haskó G, Schmidt HH, Stasch JP. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*. 2006 Sep;5(9):755-68
122. Follmann M, Griebenow N, Hahn MG, Hartung I, Mais F-J, Mittendorf J, et al. The chemistry and biology of soluble guanylate cyclase stimulators and activators. *Angew Chem Int Ed Engl*. Germany; 2013 Sep;52(36):9442–62.
123. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, et al. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 1994;121:409–15
124. Nakayama T, Shimada H, Takatsuki S, et al. Efficacy and limitations of continuous intravenous epoprostenol therapy for idiopathic pulmonary arterial hypertension in Japanese children. *Circ J* 2007;71:1785–90.
125. Olschewski H, Hoepfer MM, Behr J, et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. *Respir Med* 2010;104:731–40.
126. 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.
127. Kunieda T, Nakanishi N, Matsubara H, et al. Effects of long-acting beraprost sodium (TRK-100STP) in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J* 2009;50:513–29.
128. Simonneau G, Torbicki A, Hoepfer MM, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:874–80.
129. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:2522–33

130. Gallotti R, Drogalis-Kim DE, Satou G, Alejos J. Single-Center Experience Using Selexipag in a Pediatric Population. *Pediatr Cardiol*. United States; 2017 Oct;38(7):1405-1409.
131. Douwes JM, Hegeman AK, van der Krieke MB, Roofthoof MTR, Hillege HL Spring RM, et al. Sildenafil for pulmonary hypertension: dose-dependent improvement in exercise performance. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21(3):516–521
132. Geerdink LM, Bertram H, Hansmann G. First-in-child use of the oral selective prostacyclin IP receptor agonist selexipag in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2017 Apr-Jun;7(2):551-554. doi: 10.1177/2045893217703369. Epub 2017 May 12.
133. Leschke M, Wädlich A, Waldenmaier S, Faehling M. [Diagnostics in pulmonary hypertension]. *Internist (Berl)*. 2009 Sep;50(9):1086, 1088-90, 1092-100.
134. Wilkens H. [Pulmonary hypertension. Pathophysiology and current concepts of medication therapy]. *Anaesthesist*. 2004 Aug;53(8):734-40
135. Benistry J, Landzberg M. Eisenmenger's syndrome. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 1999;1(4):355–62.
136. Silversides CK, Granton JT, Konen E, Hart MA, Webb GD, Therrien J. Pulmonary thrombosis in adults with Eisenmenger syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(11):1982–7.
137. Mebus S, Schulze-Neick I, Oechslin E, Niwa K, Trindade PT, Hager A, Hess J, Kaemmerer H. The Adult Patient with Eisenmenger Syndrome: A Medical Update after Dana Point Part II: Medical Treatment - Study Results. *Curr Cardiol Rev*. 2010Nov;6(4):356-62.
138. Steffen RP, de la Mata M. The effects of 15AU81, achemically stable prostacyclin analogue, on the cardiovascularand renin-angiotensin systems of anesthetized dogs. *Prosta-glandins Leukot Essent Fatty Acids* 1991; 43:277–28612
139. McNulty MJ, Sailstad JM, Steffen RP. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of prostacyclin analogue 15AU81 in anesthetized beagle dog. 1993; 48:159–16613
140. Gaine SP, Oudiz R, Rich S, et al. Acute hemodynamic effectsof 15AU81, a stable prostacyclin analogue, in severe primarypulmonary hypertension [abstract]. *Am J Respir Crit CareMed* 1998; 157:A59514

141. Laliberte K, Arneson C, Jeffs R, et al. Pharmacokinetics and steady-state bioequivalence of treprostinil sodium (Remodu-lin®) administered by the intravenous and subcutaneous route to normal volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:209–214
142. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Benza RL, Widlitz AC, Krichman A, Barst RJ. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest*. 2006 Mar;129(3):683-8

7 Anhang

Abbildung A1: Veränderungen der TAPSE z- Scores nach initialer Monotherapie mit Macitentan oder Bosentan

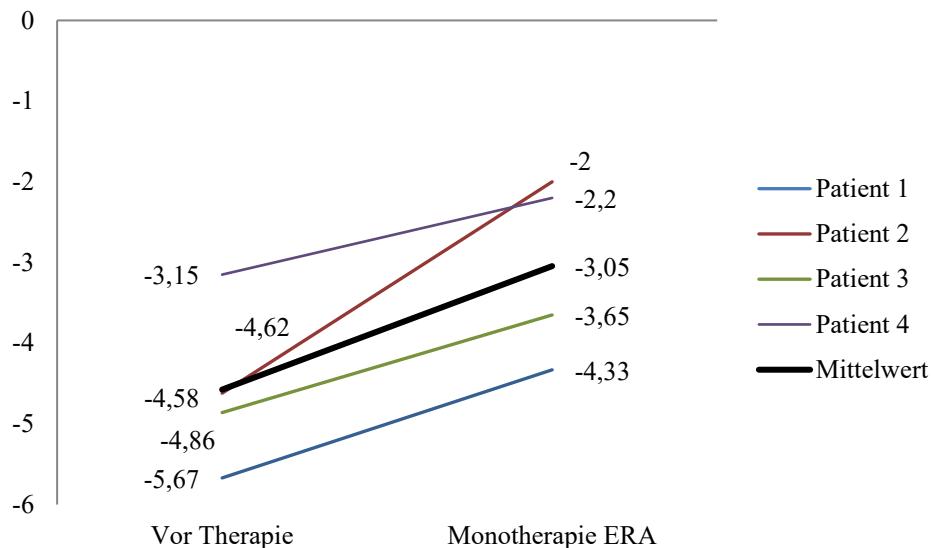


Abbildung A2: Veränderungen der TAPSE z- Scores nach initialer Dualtherapie mit Sildenafil und Macitentan/Bosentan

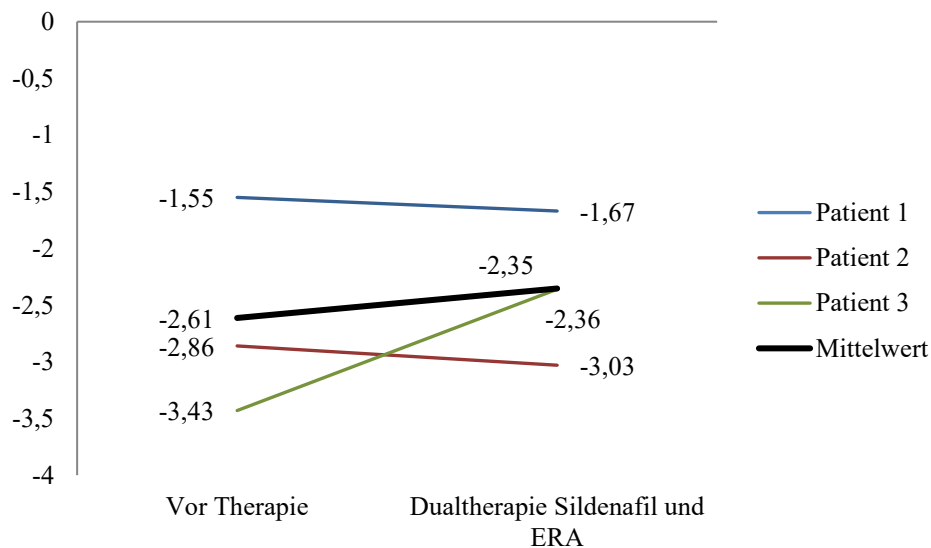


Abbildung A3: Veränderungen der TAPSE z- Scores nach Erweiterung auf Dualtherapie mit Macitentan/Bosentan und Sildenafil

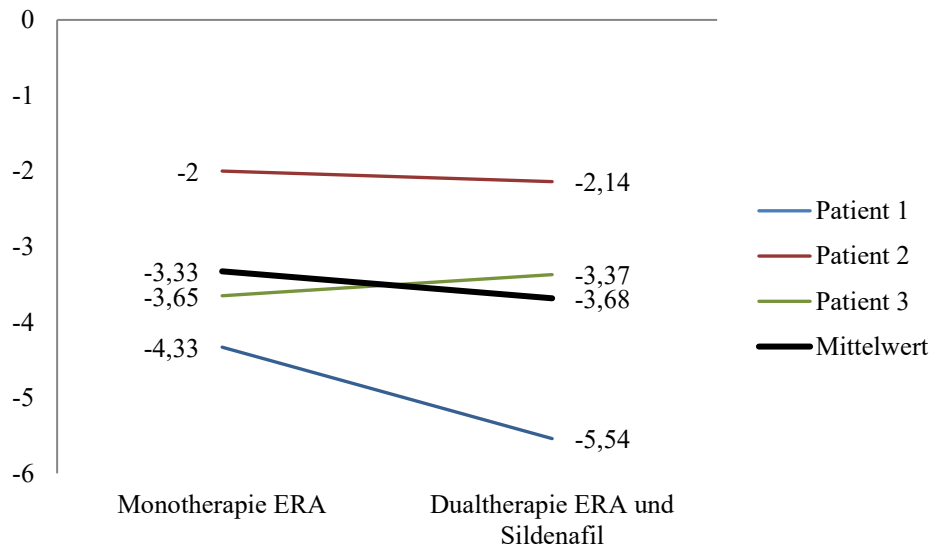


Abbildung A4: Veränderungen der TAPSE z- Scores nach Erweiterung auf Dualtherapie mit Sildenafil und Macitentan/Bosentan

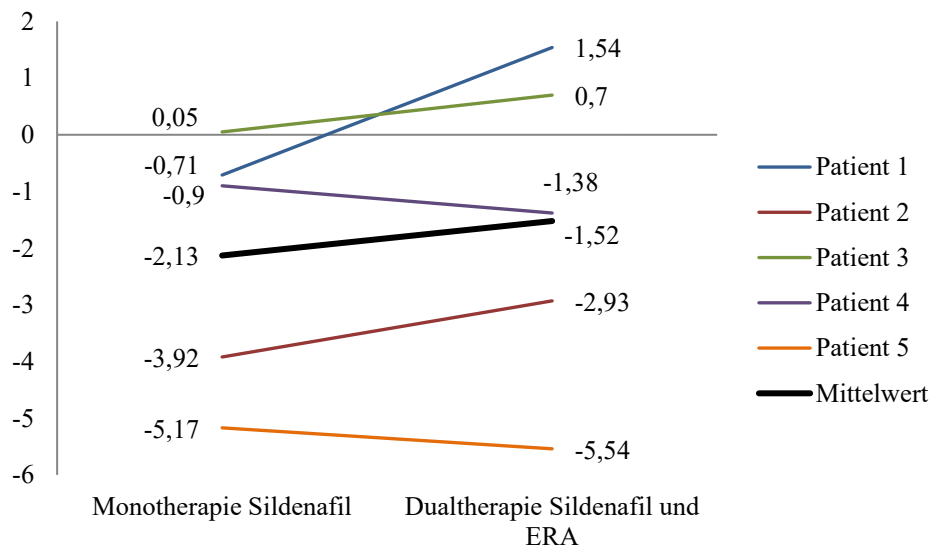


Abbildung A5: Veränderungen der RA-Flächen z- Scores nach Erweiterung auf Dualtherapie mit Macitentan/Bosentan und Sildenafil

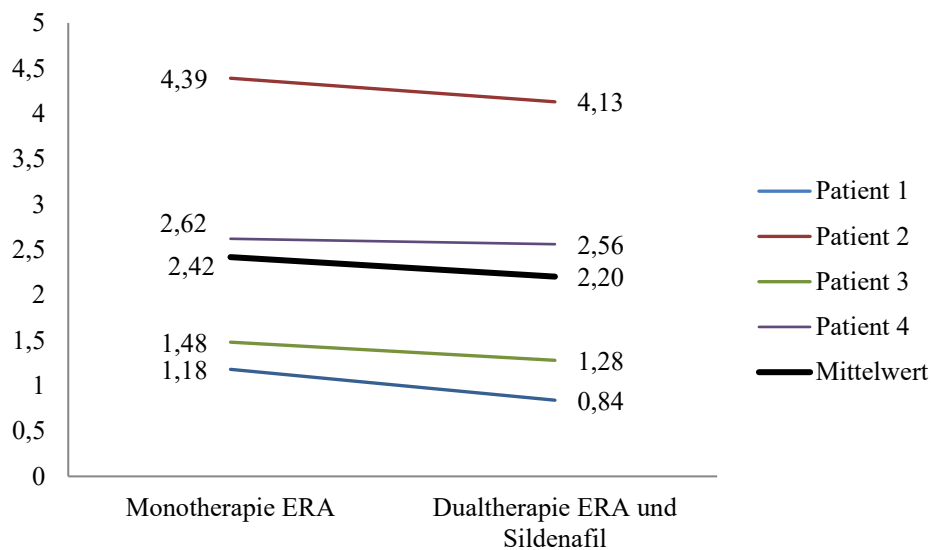


Abbildung A6: Veränderungen der RA-Flächen z- Scores nach Erweiterung auf Dualtherapie mit Sildenafil und Macitentan/Bosentan

