

Neue Aspekte bei der pulmonalen Hypertonie im Kindesalter – kommentierte 2022ERS/ESC-PH-Guidelines

New aspects in pediatric pulmonary hypertension – Commented 2022ERS/ESC-PH guidelines

Autorinnen/Autoren

Christian Apitz¹, Rainer Kozlik-Feldmann², Christina A. Eichstaedt³, Matthias Gorenflo⁴, Astrid E. Lammers⁵, Ralf Geiger⁶

Institute

- 1 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm, Sektion Pädiatrische Kardiologie, Ulm, Deutschland
- 2 Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie, Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg, Klinik und Poliklinik für Kinderherzmedizin und Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern, Hamburg, Deutschland
- 3 Zentrum für Pulmonale Hypertonie, Thoraxklinik Heidelberg am Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; TLRC am Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL), Heidelberg, Deutschland; Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland
- 4 Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland
- 5 Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Klinik für Kardiologie III: Angeborene Herzfehler (EMAH) und Klappenerkrankungen, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland
- 6 Univ.-Klinik für Pädiatrie III, Kardiologie, Pneumologie, Allergologie, Cystische Fibrose, Innsbruck, Österreich

Schlüsselwörter

pädiatrische pulmonale Hypertonie, pulmonalarterielle Hypertonie, angeborene Herzfehler, pädiatrische Kardiologie

Keywords

pediatric pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, congenital heart disease, pediatric cardiology

Bibliografie

Pneumologie 2023; 77: 947–955

DOI 10.1055/a-2145-4832

ISSN 0934-8387

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Christian Apitz, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm, Sektion Pädiatrische Kardiologie, Eythstraße 24, 89075 Ulm, Deutschland
christian.apitz@uniklinik-ulm.de

ZUSAMMENFASSUNG

Lungenhochdruck im Kindesalter unterscheidet sich von dem des Erwachsenenalters insbesondere durch die spezifische Pathophysiologie der herzfehlerassoziierten pulmonalarteriellen Hypertonie, das Vorkommen von entwicklungsbedingten Lungenerkrankungen und die häufige Assoziation mit chromosomalen, genetischen und syndromalen Auffälligkeiten. Die Behandlung von Kindern mit pulmonaler Hypertonie erfordert einen auf das Kindesalter zugeschnittenen modifizierten diagnostischen Algorithmus sowie pathophysiologisch orientierte therapeutische Strategien. In den aktuellen 2022 ERS/ESC-Pulmonale Hypertonie-Leitlinien werden die spezifischen Besonderheiten des Lungenhochdrucks im Kindesalter in einem Extrakapitel hervorgehoben und in diesem Artikel vom Kreis der Autorenschaft kommentiert.

ABSTRACT

Pulmonary hypertension (PH) in childhood differs from that of adulthood particularly in the specific pathophysiology of congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension, the presence of developmental lung disease, and the frequent association with chromosomal, genetic, and syndromal abnormalities. Treatment of children with PH requires a modified diagnostic algorithm tailored to childhood, as well as pathophysiologically oriented therapeutic strategies. In the current 2022 ERS/ESC-PH guidelines, the specific features of PH in children are highlighted in its own chapter and commented on by the authorship group in this article.

	Neugeborenes/Säugling	Kind	Erwachsener
PH-Klassifikation	1. Persistierende PH des Neugeborenen	Idiopathische/hereditäre PAH PAH bei angeborenem Herzfehler	idiopathische/hereditäre PAH PAH bei Kollagenose Portopulmonale PH
	2. Angeborene Pulmonalvenenstenose	Angeborene Mitralstenose Kardiomyopathie	Linksherzinsuffizienz
	3. Lungenentwicklungsstörung Bronchopulmonale Dysplasie Angeborene Zwerchfellhernie Alveoläre kapilläre Dysplasie	Trisomie 21 Interstitielle Lungenerkrankungen des Kindesalters Hypoventilationssyndrom	chronisch obstruktive Lungen- erkrankung interstitielle Lungenerkrankungen
	4. Angeborene Pulmonalarterien- stenose	Angeborene Pulmonalarterien- stenose	chronisch thromboembolische PH
	5.	Stoffwechselerkrankungen	Hämatologische Erkrankungen Systemische Erkrankungen
Komorbiditäten	Angeborene Fehlbildungen	Chromosomenanomalien Syndromale Erkrankungen	Diabetes Hypertonie Herzinsuffizienz Niereninsuffizienz
Risikofaktoren für eine schlechtere Prognose	Längerdauernde Atemunterstüt- zung Erfordernis von Steroidgaben PH auf Suprasystemdruckniveau Vorhof-/Ventrikelseptumdefekt Nekrotisierende Enterokolitis	Risikostratifizierung anhand für das Kindesalter modifiziertem Risk-Assessment-Tool	Risikostratifizierung anhand etabliertem Risk-Assessment-Tool
Diagnose	PH-Diagnosestellung überwiegend durch Echokardiografie. Herzkatheter nicht routinemäßig	Diagnostik gemäß für das Kindes- alter modifiziertem diagnostischem Algorithmus, inklusive Herzkatheter und akutem Vasoreagibilitätstest	Diagnostik gemäß diagnostischem Algorithmus, inklusive Herzkatheter und akutem Vasoreagibilitätstest ^a
Therapie	Inhalatives NO, PAH-Medikamente Zusätzlich: Optimierung der Atem- unterstützung, Optimierung der Nahrungszufuhr, gegebenenfalls Behandlung einer gastroöso- phagealen Refluxkrankheit	Therapie gemäß für das Kindesalter modifiziertem Behandlungsalgorithmus	Therapie gemäß Behandlungsalgorithmus
Evidenz	Extrem eingeschränkte Evidenz	Wenig Evidenz, Kohortenstudien	Gute Evidenz, randomisierte kontrollierte Studien

► **Abb. 1** Pädiatrische pulmonale Hypertonie (PH) bei Neugeborenen/Säuglingen und älteren Kindern im Vergleich zu der PH im Erwachsenenalter. NO: Stickstoffmonoxid; PAH: pulmonalarterielle Hypertonie; PH: pulmonale Hypertonie; ^a Bei Patienten mit idiopathischer, hereditärer oder medikamentenassoziierter PAH. Die pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen und Säuglingen unterscheidet sich in Ätiologie, Pathophysiologie, Risikobewertung und Behandlung deutlich von der PH bei älteren Kindern und Erwachsenen, während die PH bei älteren Kindern mehr Ähnlichkeiten mit der PH bei Erwachsenen aufweist. Reproduced with permission of the © European Society of Cardiology & European Respiratory Society 2023: European Respiratory Journal 61 (1) 2200879; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022 Published 6 January 2023 [rerif]

Die pulmonale Hypertonie (PH) im Kindesalter ist wie bei Erwachsenen definiert als invasiv gemessener pulmonalarterieller Mitteldruck (mPAP) > 20 mmHg. Eine PH kann in jedem Alter auftreten, auch bei Säuglingen und Kleinkindern. Die jährliche Inzidenzrate liegt bei 64 pro 1 Million Kinder [1]. Die PH im Kindesalter weist viele Gemeinsamkeiten mit der PH im Erwachsenenalter auf; es gibt jedoch auch wichtige Unterschiede, die die Epidemiologie, die Ätiologie, den genetischen Hintergrund, altersabhängige Diagnosen, Therapieansätze und das Krankheitsmonitoring betreffen (► **Abb. 1**).

Kommentar: Pulmonale Hypertonie (PH) war bislang gemäß internationaler Leitlinien definiert als eine Erhöhung des invasiv gemessenen pulmonalarteriellen Mitteldrucks (mPAP) auf ≥ 25 mmHg in Ruhe. Auf dem 6. Weltsymposium für Pulmonale Hypertonie (WSPH) 2018 in Nizza wurde eine neue Definition der PH vorgeschlagen, die eine Senkung der Obergrenze des normalen mPAP von 24 auf 20 mmHg beinhaltet. Hintergrund für diese Änderung ist, dass Registerstudien bei erwachsenen PH-Patienten bereits in diesem Druckbereich eine erhöhte Mortalität gezeigt haben. Aus Gründen der Einheitlichkeit und zur Erleichterung der Transition in das Erwachsenenalter wurde diese neue PH-Definition auch von der pädiatrischen „Task Force“ des WSPH 2018 übernommen, obwohl der Cut-off des mPAP > 20 mmHg willkürlich bleibt, da keine entsprechenden prognostischen pädiatrischen Daten verfügbar sind. Nach dem jetzigen Kenntnisstand ergeben sich dadurch im

senen pulmonalarteriellen Mitteldrucks (mPAP) auf ≥ 25 mmHg in Ruhe. Auf dem 6. Weltsymposium für Pulmonale Hypertonie (WSPH) 2018 in Nizza wurde eine neue Definition der PH vorgeschlagen, die eine Senkung der Obergrenze des normalen mPAP von 24 auf 20 mmHg beinhaltet. Hintergrund für diese Änderung ist, dass Registerstudien bei erwachsenen PH-Patienten bereits in diesem Druckbereich eine erhöhte Mortalität gezeigt haben. Aus Gründen der Einheitlichkeit und zur Erleichterung der Transition in das Erwachsenenalter wurde diese neue PH-Definition auch von der pädiatrischen „Task Force“ des WSPH 2018 übernommen, obwohl der Cut-off des mPAP > 20 mmHg willkürlich bleibt, da keine entsprechenden prognostischen pädiatrischen Daten verfügbar sind. Nach dem jetzigen Kenntnisstand ergeben sich dadurch im

► **Tab. 1** Aktualisierte hämodynamische Definitionen der pulmonalen Hypertonie im Kindesalter.

pulmonale Hypertonie (PH)	<ul style="list-style-type: none"> mPAP > 20 mmHg bei Kindern im Alter > 3 Monate
präkapilläre PH (z. B. PAH)	<ul style="list-style-type: none"> mPAP > 20 mmHg PAWP oder LVEDP ≤ 15 mmHg PVR Index ≥ 3 WU × m²
isolierte postkapilläre PH	<ul style="list-style-type: none"> mPAP > 20 mmHg PAWP oder LVEDP > 15 mmHg PVR Index < 3 WU × m²
kombinierte prä- und postkapilläre PH	<ul style="list-style-type: none"> mPAP > 20 mmHg PAWP oder LVEDP > 15 mmHg PVR Index ≥ 3 WU × m²

LVEDP: linksventrikulärer enddiastolischer Druck; mPAP: mittlerer Pulmonalarteriendruck; PAH: pulmonalarterielle Hypertonie; PAP: Pulmonalarteriendruck; PAWP: Pulmonalarterienverschlussdruck. PH: pulmonale Hypertonie; PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand; WU: Wood-Einheiten* (* traditionelle Messeinheit von Gefäßwiderständen)

Kindesalter bei Patienten mit pulmonalen Mitteldrücken von 21–24 mmHg nicht notwendigerweise Therapiekonsequenzen. Die vorhandene Evidenzlage und Erfahrung bisheriger Studien basiert auf Daten, die ausschließlich Patienten nach den Kriterien der alten Definition der PH eingeschlossen haben (mPAP ≥ 25 mmHg) [2].

Insbesondere eine protrahierte postnatale kardiopulmonale Adaptation mit einem ungewöhnlich langsamen, sukzessiven Abfall des PVR auf Normalwerte (> 6–8 Wochen), alveoläre Diffusionsstörungen mit Hypoxämie (z. B. Frühgeborene mit bronchopulmonaler Dysplasie, chronische interstitielle Lungenerkrankung, pulmonale Glykogenose) (► **Abb. 1**) und angeborene Herzfehler mit Shunt gehen sehr häufig mit einem mPAP-Wert > 20 mmHg und einem PVRI ≥ 3 WU · m² einher. Bei adäquater und rechtzeitiger Behandlung (v. a. operativer oder interventioneller Verschluss bei angeborenem Herzfehler mit signifikantem Links-Rechts-Shunt) entwickelt jedoch nur ein Bruchteil dieser Kinder eine chronische PH mit dauerhafter PVR-Erhöhung, die dann allerdings mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist.

Was das neu eingeführte zusätzliche Kriterium der Einbeziehung des pulmonalvaskulären Widerstandes (PVR) > 2 WU zur Identifizierung der präkapillären PH bei Erwachsenen betrifft, so war der PVR zuvor schon bei der Definition der PAH bei Kindern berücksichtigt worden (► **Tab. 1**) [3], allerdings indexiert. Bei Kindern werden die Blutströme traditionell auf die Körperoberfläche indexiert unter der Annahme, dass sich die systemischen und pulmonalen Blutströme proportional zur Körpergröße ändern, der transpulmonale Druckgradient jedoch nicht. Nachdem der Blutfluss die Bezugsgröße in der Gleichung zur Berechnung des PVR ist, bekräftigt dies die Notwendigkeit einer Indexierung des PVR im Kindesalter. Das Kriterium des erhöhten pulmonalvaskulären Widerstandsindex (PVRI) (≥ 3 WU · m²) in der Definition der PAH bei Kindern wurde auch in der aktualisierten ESC-Leitlinie unverändert beibehalten [4].

Klassifizierung, Epidemiologie und Charakteristika

Die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) ist die häufigste Form der PH bei Kindern. Eine wichtige Besonderheit der PAH im Kindesalter ist das häufige Auftreten von transienten PAH-Formen (82 % der PAH-Fälle im Säuglingsalter, am häufigsten als Persistierende PH des Neugeborenen [PPHN] oder im Zusammenhang mit korrigierbaren Shuntdefekten).

Die häufigsten nicht-transienten PAH-Formen im Kindesalter sind die idiopathische PAH (IPAH), hereditäre PAH (HPAH) oder persistierende/rekurrierende shuntassoziierte PAH. Die Inzidenzen von IPAH/HPAH und (nicht-transienter) shuntassoziiertes PAH liegen bei 0,7 bzw. 2,2/1 Million Kinder, was einer Prävalenz von 4,4 bzw. 15,6/1 Million Kinder entspricht [1].

Ein weiterer signifikanter Anteil der pädiatrischen PH sind Neugeborene und Säuglinge mit einer PH, die mit einer angeborenen Lungenerkrankung einhergeht, insbesondere mit entwicklungsbedingten Lungenerkrankungen, darunter bronchopulmonale Dysplasie (BPD), kongenitale Zwerchfellhernie (CDH) und kongenitale pulmonale Gefäßanomalien [1, 5–7]. Diese PH-Entität ist eine besonders charakteristische Form der pädiatrischen PH und wird derzeit als PH-Gruppe 3 (assoziiert mit Lungenerkrankungen) klassifiziert.

Kommentar: Die für die PH im Erwachsenenalter verwendete klinische PH-Klassifikation wird auch für die pädiatrische PH verwendet. Um die Anwendbarkeit dieser Klassifikation bei Säuglingen und Kindern mit PH zu verbessern, wurde sie entsprechend angepasst, um der PH im Zusammenhang mit verschiedenen angeborenen kardiovaskulären und pulmonalen Erkrankungen oder speziellen pädiatrischen Erkrankungen Raum zu geben (► **Tab. 2** und ► **Tab. 3**) [5].

► **Tab. 2** Entwicklungsstörungen der Lunge assoziiert mit pulmonaler Hypertonie. Reproduced with permission of the © European Society of Cardiology & European Respiratory Society 2023: European Respiratory Journal 61 (1) 2200879; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022 Published 6 January 2023

bronchopulmonale Dysplasie
kongenitale Zwerchfellhernie
Down-Syndrom
alveoläre kapilläre Dysplasie mit „Misalignment der Venen“ (FOXF1)
Lungenhypoplasie, azinäre Dysplasie
Surfactant-Protein-Anomalien Surfactant-Protein B-Mangel Surfactant-Protein C-Mangel ABCA3
TTF1/NKX2-1
TBX4
pulmonale interstitielle Glykogenose
pulmonale alveoläre Proteinose
pulmonale Lymphangiektasie

► **Tab. 3** Komplexe Herzfehler assoziiert mit PH. Reproduced with permission of the © European Society of Cardiology & European Respiratory Society 2023: European Respiratory Journal 61 (1) 2200879; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022 Published 6 January 2023

segmentale pulmonale Hypertonie

isolierter Abgang einer Pulmonalarterie aus dem Ductus arteriosus

Fehlen einer Pulmonalarterie

Pulmonalatresie mit VSD und MAPCAs

Hemitrunkus

andere

singulärer Ventrikel

unoperiert

operiert

Scimitar-Syndrom

Typisch für die PH bei Kindern ist das häufige Vorkommen sowohl chromosomaler und genetischer Veränderungen als auch syndromaler Anomalien (11–52%). Ähnlich häufig wie bei Erwachsenen werden Genmutationen, die an der Pathogenese der HPAH beteiligt sind, in 20–30% der sporadischen Fälle gefunden, wobei die pädiatrische HPAH durch eine Häufung von Variationen im *TBX4*- und *ACVRL1*-Gen gekennzeichnet zu sein scheint [8, 9]. Darüber hinaus weisen 17% der Kinder mit PAH andere genetische Veränderungen auf, von denen bekannt ist, dass sie mit PAH assoziiert sind, u. a. Trisomie 21. Bei etwa 23% der Kinder mit PAH ließen sich genetische Variationen feststellen, die bisher noch nicht mit PH in Verbindung gebracht wurden [8].

Kommentar: Die PH hat auch bei Kindern eine genetische Komponente mit bedeutsamer Heterogenität sowohl in der Penetranz als auch der Expression und Entwicklung des klinischen Phänotyps bei Trägern einer Genmutation. Mutationen wie bspw. die des „bone morphogenetic protein receptor-2“ (*BMPR2*) und der Ionenkanäle (z. B. *KCNK3*) und Transportergene (z. B. *ATP13A3*, *AQP1*) prädisponieren auch zur Entstehung einer PAH im Kindesalter.

Darüber hinaus gibt es erste klinische Korrelationen des genetischen Phänotyps mit dem Präsentationsmuster betroffener Patienten, sodass bei Trägern einer *BMPR2*- oder *ACVRL1*-Mutation ein meist aggressiverer Verlauf der Erkrankung erwartet werden kann und *BMPR2*-Träger sich oftmals bereits in jüngerem Alter mit ungünstiger Hämodynamik präsentieren [10, 11].

In Anbetracht der häufigen Assoziation der PAH im Kindesalter mit chromosomalen, genetischen und syndromalen Anomalien sollte eine genetische Diagnostik zur Bestimmung der Ätiologie und der Komorbiditäten, zur Stratifizierung des Risikos und zur Identifizierung von gefährdeten Familienmitgliedern erwogen werden; dies sollte jedoch mit einer fachkundigen genetischen Beratung der Familie verbunden werden.

Diagnostik

Da die zugrunde liegenden Ursachen der pädiatrischen PH sehr vielfältig sein können, ist ein systematischer, strukturierter und umfassender diagnostischer Ansatz von entscheidender Bedeutung, um eine exakte Diagnose zu stellen und eine gezielte Therapie zu initiieren. Wie im Erwachsenenalter ist auch bei Kindern die IPAH eine Ausschlussdiagnose. Deshalb muss neben einer frühzeitigen Diagnosestellung mit Bestimmung der Ausprägung, des Schweregrades und der Prognose der PH unbedingt eine Ursachenklärung im Hinblick auf das weitere Vorgehen erfolgen.

Empfohlen ist ein auf pädiatrische PH zugeschnittener diagnostischer Algorithmus (► **Abb. 2**), der in einigen Punkten dem Work-Up bei Erwachsenen ähnelt [5].

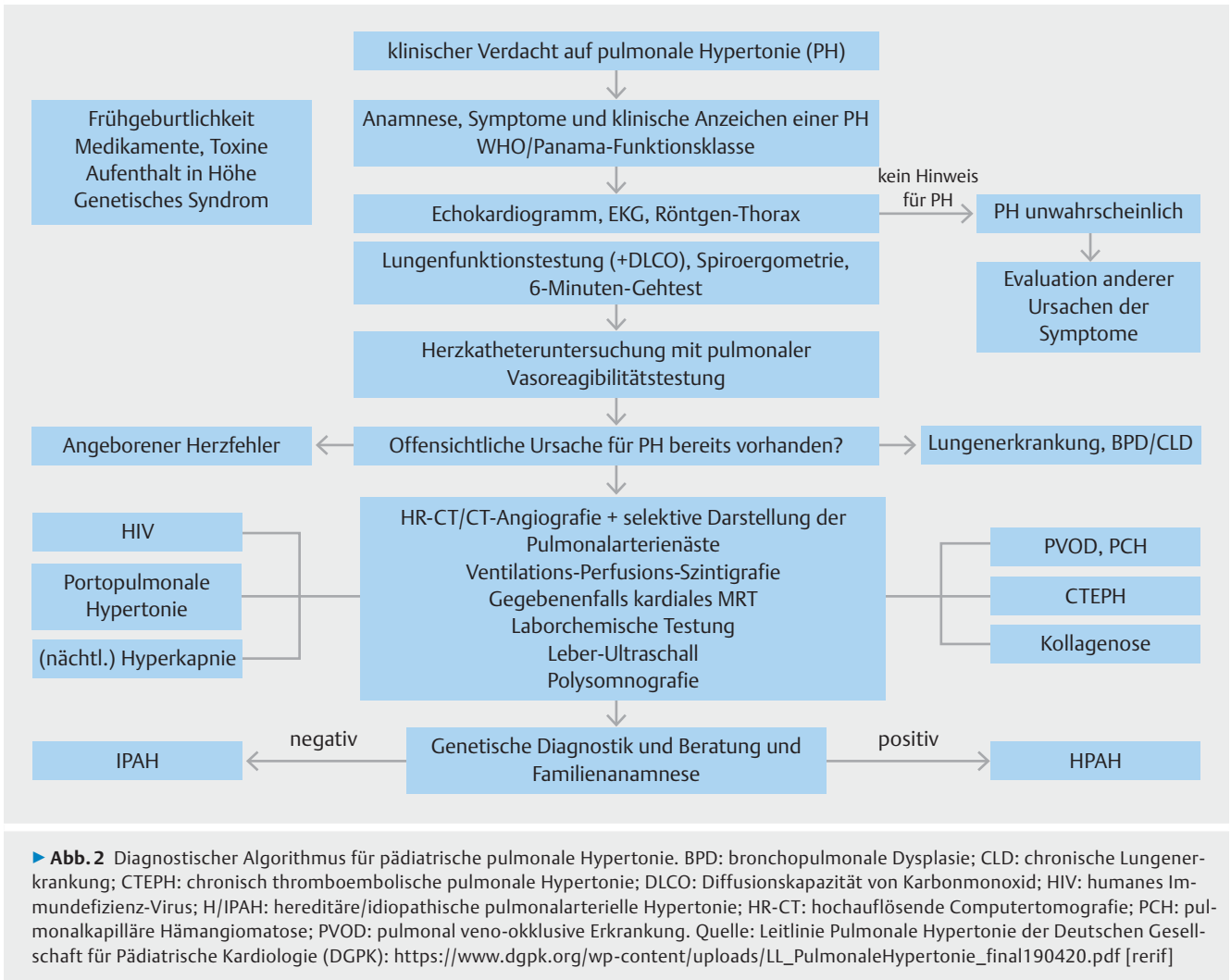
Auch im Kindesalter ist die Herzkatheteruntersuchung der Goldstandard für die definitive Diagnosestellung und liefert wichtige Informationen für die Risikostratifizierung und Therapieentscheidung [12–14]. Diese Herzkatheteruntersuchungen sollten ausschließlich in PH-erfahrenen kinder-kardiologischen Zentren durchgeführt werden [12].

Kommentar: Neben den Basisdiagnostika Echokardiografie, EKG, Röntgen-Thorax-Aufnahme und Pulsoximetrie erfolgt die initiale Ausschlussdiagnostik (in Abhängigkeit klinischer Symptome) analog zu den Erwachsenenleitlinien durch hochauflösende Computertomografie/Angiografie, Angio-Magnetresonanztomografie, Ventilations-Perfusionsszintigrafie (VQ-Szintigrafie) und Schlaflabor (Polysomnografie), Laboranalysen (inkl. genetische Diagnostik) sowie eine Herzkatheteruntersuchung mit Testung der pulmonalen Vasoreagibilität (siehe diagnostischer Algorithmus, ► **Abb. 2**). Wie bei Erwachsenen kann eine Untergruppe von Kindern mit IPAH identifiziert werden, die positiv auf die Vasoreagibilitätstestung ansprechen und als „Vasoreaktive PAH bzw. PAH-Langzeitresponder auf Kalziumkanalblocker“ klassifiziert werden [15].

Risikobewertung und Therapie

Die Behandlung von Kindern mit PAH basiert auf einer Risikostratifizierung [5, 16]. Einige der Prädiktoren für ein schlechteres Outcome bei pädiatrischer PAH ähneln denen bei Erwachsenen und umfassen klinische Anzeichen eines rechtsventrikulären Versagens, eine Progression der Symptome, WHO-Funktionsklasse III–IV, bestimmte echokardiografische Parameter (z. B. systolische Exkursion des Trikuspidalklappenannulus [TAPSE]) und ein erhöhtes Serum NT-proBNP.

Kommentar: Eine 6-Minuten-Gehstrecke von < 350 m wurde ebenfalls als prognostisch ungünstiger Prädiktor bei pädiatrischer PH vorgeschlagen, für kleinere Kinder ist ein absoluter Cut-off-Wert jedoch nicht anwendbar, da die 6-Minuten-Gehstrecke mit dem Alter bzw. der Schrittlänge korreliert. Zur Vergleichbarkeit der 6-Minuten-Gehstrecke wurden altersabhängige Z-Scores etabliert, verfügbar als Online-Z-Score-Rechner und als App (6-min-test.org) [17].



► **Abb. 2** Diagnostischer Algorithmus für pädiatrische pulmonale Hypertonie. BPD: bronchopulmonale Dysplasie; CLD: chronische Lungenerkrankung; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; DLCO: Diffusionskapazität von Kohlenmonoxid; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; H/IPAH: hereditäre/idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie; HR-CT: hochauflösende Computertomografie; PCH: pulmonalkapilläre Hämangiomasose; PVOD: pulmonal veno-okklusive Erkrankung. Quelle: Leitlinie Pulmonale Hypertonie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK): https://www.dgpk.org/wp-content/uploads/LL_PulmonaleHypertonie_final190420.pdf [rerif]

Weitere bei pädiatrischer PAH identifizierte Prädiktoren sind eine Gedeihstörung und hämodynamische Variablen wie rechtsatrialer Druck >10 mmHg, das Verhältnis von mittlerem pulmonalerteriellen zu systemarteriellem Blutdruck (mPAP/mSAP) $>0,75$ und PVRI >20 WU·m² [18, 19]. Auf diesen Parametern basierende pädiatrische Risikobewertungstools wurden in pädiatrischen Registerstudien retrospektiv validiert [5].

Das Ziel der PAH-Therapie sollte darin bestehen, die altersentsprechenden kindlichen Aktivitäten ohne Einschränkungen zu ermöglichen. Die bei Kindern untersuchten Arzneimittel mit oder ohne formale Zulassung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) für die Behandlung von Kindern mit PAH sind in ► **Tab. 4** aufgeführt.

Kommentar: Während für die spezifische Behandlung der PAH bei Erwachsenen mittlerweile zahlreiche zielgerichtete Medikamente zur Verfügung stehen, ist bisher nur eine Minderheit dieser Medikamente von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) für Kinder mit PAH zugelassen, da randomisierte kontrollierte klinische Studien für die meisten Substanzen in dieser Altersklasse fehlen (siehe

► **Tab. 4**). Noch viel spärlicher ist die Datenlage zu möglichen kombinierten Behandlungseffekten, obwohl die Gabe von Bosentan und Sildenafil in Deutschland die am häufigsten verwendete Kombinationstherapie für PAH bei Kindern ist.

Allerdings zeigte die Kombination von Bosentan und Sildenafil in der COMPASS-2-Studie bei erwachsenen Patienten mit PAH keinen wesentlichen Vorteil auf den Krankheitsverlauf im Vergleich zu einer Sildenafil-Monotherapie [20]. Als ein möglicher Grund wurde eine Medikamenteninteraktion diskutiert, da Bosentan bekanntermaßen durch CYP3A4-Induktion den Abbau von Sildenafil beschleunigt. Ergebnisse einer Studie von Grünig et al. wiesen als Folge der Medikamenteninteraktion unzureichende Sildenafil- und zu hohe Bosentan-Plasmakonzentrationen nach [21]. Außerdem hat Bosentan ein hepatotoxisches Potenzial. In der COMPASS-2-Studie traten während einer mittleren Beobachtungsdauer von 38 Monaten bei 21,8% der Patienten unter Bosentan erhöhte Transaminasen (>3 -mal oberer Normwert) auf. Aufgrund der ungünstigen Langzeitdaten sowie der Hepatotoxizität und der Möglichkeit klinisch relevanter Medikamenteninteraktionen sollten insbesondere bei neu diagnostizierter PAH alternative ERAs (Macitentan, Ambrisentan) in Betracht gezogen werden.

► **Tab. 4** Einsatz von medikamentösen Therapien der pulmonalarteriellen Hypertonie bei Kindern. Reproduced with permission of the © European Society of Cardiology & European Respiratory Society 2023: European Respiratory Journal 61 (1) 2200879; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022 Published 6 January 2023

Medikament	pädiatrische Studiendaten	Zulassung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für die Verwendung bei Kindern mit PAH	Referenz
Phosphodiesterase-5-Hemmer (oral)			
Sildenafil	RCT, Open-label-Verlängerung: Verträglichkeit, Wirksamkeit	ja, für Alter von ≥ 1 Jahr empfohlene Dosierung: < 20 kg: 30 mg/Tag in 3 Dosen; ≥ 20 kg: 60 mg/Tag in 3 Dosen Vermeidung von höheren Dosierungen bei Kindern (> 3 mg/kg/Tag)	[29, 30]
Tadalafil	RCT, Open-label: Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik	nein; empfohlene Dosierung: 0,5–1 mg/kg/Tag in einer Dosis maximal: 40 mg/Tag nur für Kinder > 3 Jahre evaluiert	[31, 32]
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (oral)			
Bosentan	Open-label, unkontrolliert: Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Wirksamkeit	ja, für Kinder im Alter von ≥ 1 Jahr pädiatrische Rezeptur empfohlene Dosierung: 4 mg/kg/Tag in 2 Dosen maximal: 250 mg/Tag	[33–36]
Ambrisentan	Open-label, unkontrolliert: Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik	ja, für Kinder > 8 Jahren empfohlene Dosierung: 2,5–10 mg/Tag in einer Dosis	[37, 38]
Macitentan	limitierte Daten bei Kindern Open-label, laufend: Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik bei Kindern im Alter von 2–18 Jahren	nein	[39]
Prostazyklin-Analoga (i. v./s. c.)			
Epoprostenol i. v.	Kohortenstudien, retrospektiv	nein; empfohlene Dosierung: Anfangsdosis: 1–2 ng/kg/min ohne bekannte Höchstdosis bei Kindern liegt eine stabile Dosis üblicherweise bei 40–80 ng/kg/min Dosissteigerung kann erforderlich sein	[40–43]
Treprostinil i. v./s. c.	Kohortenstudien, retrospektiv: Pharmakokinetik	nein; empfohlene Dosierung: Anfangsdosis: 2 ng/kg/min ohne bekannte Höchstdosis bei Kindern ist eine stabile Dosis üblicherweise bei 50–100 ng/kg/min Dosissteigerung kann erforderlich sein	[41, 43, 44]
Andere Präparate			
Iloprost (inhalativ)	nicht ausreichende Daten bei Kindern kleine Fallserie, retrospektiv	nein	
Selexipag (oral)	nicht ausreichende Daten bei Kindern randomisiert, placebokontrolliert, add-on, laufend: Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik bei Kindern im Alter von 2–18 Jahren	nein	
Riociguat (oral)	Open-label: Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik bei Kindern im Alter von 6–18 Jahren	ja, für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH und WHO Funktionsklasse II–III in Kombination mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten empfohlene Dosierung: Anfangsdosis: 3 mg/Tag in 3 Dosen maximal 7,5 mg in 3 Dosen	[45]
i. v.: intravenös; PAH: pulmonalarterielle Hypertonie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan			

Empfehlungen	Klasse ^a	Level ^b
Kinder		
Die diagnostische Abklärung, einschließlich Herzkatheteruntersuchung und Vasoreagibilitätstestung, und die Initiierung der Therapie von Kindern mit PH sollte in kinder-kardiologischen Zentren mit besonderen Fachkenntnissen auf dem Gebiet der pädiatrischen PH erfolgen.	I	C
Bei Kindern mit PH wird eine umfassende Untersuchung zur Diagnosesicherung und Spezifizierung der Ätiologie empfohlen (ähnlich wie bei Erwachsenen, aber an die speziellen Besonderheiten im Kindesalter angepasst).	I	C
Zur Bestätigung der PH-Diagnose wird eine Herzkatheteruntersuchung empfohlen, vorzugsweise vor Beginn einer PAH-Therapie.	I	C
Bei Kindern mit IPAH/HPAH wird eine akute Vasoreagibilitätstestung empfohlen, um diejenigen Patienten zu detektieren, die möglicherweise von einer CCB-Therapie profitieren.	I	C
Es wird empfohlen, eine positive Response auf einen akuten Vasoreagibilitätstest bei Kindern und Erwachsenen in ähnlicher Weise zu definieren, und zwar durch eine Senkung des mPAP ≥ 10 mmHg, um einen absoluten Wert von mPAP ≤ 40 mmHg zu erreichen, mit einem zunehmenden oder unveränderten Herzzeitvolumen.	I	C
Bei Kindern mit PAH wird eine Therapiestrategie empfohlen, die sich auf die Risikostratifizierung und das Ansprechen auf die Behandlung stützt (extrapoliert aus der Strategie bei Erwachsenen, aber an das Kindesalter angepasst).	I	C
Es wird empfohlen, das Ansprechen auf die Therapie bei Kindern mit PAH zu überwachen, indem eine Reihe von Daten aus der klinischen Beurteilung, der echokardiografischen Bewertung, der biochemischen Marker und Belastungstests seriell ausgewertet werden.	I	C
Das Erreichen und Aufrechterhalten eines risikoarmen Profils sollte als angemessenes Therapieansprechen von Kindern mit PAH angesehen werden.	Ila	C
Säuglinge		
Es wird empfohlen, Säuglinge mit bronchopulmonaler Dysplasie auf PH zu screenen.	I	B
Bei Säuglingen mit (oder Risiko auf) bronchopulmonale Dysplasie und PH ist die Therapie von Lungenerkrankungen – einschließlich Hypoxie, Aspiration und strukturellen Atemwegserkrankungen – und die Optimierung der Atmungsunterstützung empfohlen, bevor mit einer PAH-Therapie begonnen wird.	I	B
Bei Neugeborenen und Säuglingen sollte ein diagnostisches und therapeutisches Vorgehen, das sich von dem bei älteren Kindern und Erwachsenen unterscheidet, in Betracht gezogen werden, da häufig eine Assoziation mit entwicklungsbedingten vaskulären und parenchymalen Lungenerkrankungen besteht.	Ila	C

CCB, Kalziumkanalblocker; HPAH, hereditäre pulmonalerterielle Hypertonie; IPAH, idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie; mPAP, mittlerer pulmonalerterieller Druck; PAH, pulmonalerterielle Hypertonie; PH, pulmonale Hypertonie.

^a Klasse der Empfehlung.

^b Grad der Evidenz.

► **Abb. 3** ERS/ESC-Empfehlungen für pädiatrische pulmonale Hypertonie. Reproduced with permission of the © European Society of Cardiology & European Respiratory Society 2023; European Respiratory Journal 61 (1) 2200879; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022 Published 6 January 2023 [rerif]

Wegen der limitierten Datenlage ist bei der pädiatrischen PAH nicht selten eine „Off-label“-Behandlung mit bisher nicht für das Kindesalter zugelassenen PAH-Medikamenten notwendig [22, 23].

Der pädiatrische Therapiealgorithmus empfiehlt neben allgemeinen Maßnahmen eine hochdosierte CCB-Therapie für Responder beim akuten Vasoreagibilitätstest, eine orale oder inhalative Kombinationstherapie für Nonresponder mit geringem Risiko und eine Kombinationstherapie mit i. v./s. c. Prosta-zyklin-Analoga für Kinder mit hohem Risiko [5].

Bei unzureichendem Ansprechen auf eine Kombinationstherapie kann bei Kindern mit schwerer PH ein Potts-Shunt (chirurgische oder interventionelle Shunt-Verbindung zwischen der linken Pulmonalarterie und der deszendierenden Aorta), eine Ballonatrioseptostomie (BAS) oder eine Lungentransplantation (LTx) in Betracht gezogen werden [23]. Die in der Literatur berichteten klinischen Erfahrungen mit Potts-Shunts beschränken sich auf etwas mehr als 100 Patienten, überwiegend Kinder, mit einer periprozeduralen Mortalität von 12–25%, aber einem

beeindruckenden klinischen Effekt bei den Überlebenden im längerfristigen Follow-up [24].

Die strukturierte Überwachung des Therapieeffekts und des Krankheitsverlaufs ist bei der Behandlung aller PAH-Patienten (Erwachsene und Kinder) von zentraler Bedeutung. Bei Kindern mit PAH sind klinische Risikoscores einschließlich WHO-Funktionsklasse, TAPSE und Serum-NT-proBNP potenzielle Behandlungsziele für eine zielgerichtete Therapie [25].

Kommentar: Bei unzureichendem Ansprechen auf die PAH-Therapie sollte insbesondere bei Jugendlichen auch an eine eingeschränkte Adhärenz bzw. Non-Compliance gedacht werden, ein Phänomen, das von anderen chronischen Erkrankungen im Kindesalter, wie z. B. Asthma bronchiale, beschrieben ist [26] und damit zusammenhängt, dass besonders Jugendliche gelegentlich nur wenig Krankheitseinsicht zeigen und in ihrer Peer-Group nicht durch Ihre Erkrankung auffallen wollen. Eine Intervention bezüglich dieser Problematik erfordert viel Einfühlungsvermögen und gelegentlich auch kinder- und jugendpsychiatrische Unterstützung. Maßnahmen können neben der detaillierten Aufklärung über die Erkrankung und über die katastrophalen Folgen einer Nichteinnahme der Medikamente z. B. ein Symptom- und Medikamententagebuch oder die Überprüfung der Tablettenanzahl in den Medikamentenpackungen sein.

Therapie bei Säuglingen mit PH

Die spezielle Gruppe der Säuglinge mit PH, die meist im Zusammenhang mit einer Lungenentwicklungsstörung und mit heterogener Ätiologie klassifiziert wird, erfordert ein spezielles und individuelles Vorgehen (► **Abb. 3**). Häufig werden diese Säuglinge zusätzlich mit PAH-Therapien behandelt, darunter Sildenafil und Bosentan; diese sind jedoch von der EMA nicht für Säuglinge mit PH der Gruppe 3 und Lungenentwicklungsstörungen (BPD, CDH) zugelassen. Ihre Auswirkungen auf das Outcome in dieser Patientengruppe sind unklar, und es fehlen Daten, die solide Behandlungsempfehlungen erlauben. Diese Kinder sollten von multidisziplinären Teams unter Beteiligung von Kinderkardiologen, Neonatologen und Pneumologen behandelt werden. Die PH bei diesen Kindern kann sich im Falle von rückläufigen Lungenveränderungen bessern oder sogar ganz zurückbilden [27, 28].

Interessenkonflikt

C.A.: Honorare für Referenten- und Beratertätigkeit für Fa. Janssen.
 R.K.-F.: Honorare für Vortragstätigkeit für Fa. Occlutech (Atrial Flow Regulator).
 C.A.E.: Mit-Erfinderin des europäischen Patents (EP3507380) "Gene panel specific for pulmonary hypertension and its uses". Vortragshonorare von MSD, unabhängig von dieser Arbeit.
 M.G.: Honorare für Referenten- und Beratertätigkeit für Fa. Janssen und Bayer Schering.
 A.E.L.: Advisory consultant und CEC chair für Actelion/Johnson & Johnson.
 R.G.: Honorare für Referententätigkeit für Fa. Janssen und AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH.

Literatur

- [1] Loon R vanL, Roofthoof MT, Hillege HL et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011; 124: 1755–1764
- [2] Lammers AE, Apitz C. Update from the World Symposium on Pulmonary Hypertension 2018: does the new hemodynamic definition of pediatric pulmonary hypertension have an impact on treatment strategies? *Cardiovasc Diagn Ther* 2021; 11: 1048–1051 doi:10.21037/cdt-20-412
- [3] Apitz C, Abdul-Khalig H, Albinni S et al. Neue hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2020; 168: 252–256
- [4] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022; 43: 3618–3731 doi:10.1093/eurheartj/ehac237
- [5] 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
- [6] Berger RM, Beghetti M, Humpl T et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012; 379: 537–546
- [7] Abman SH, Mullen MP, Sleeper LA et al. Characterisation of paediatric pulmonary hypertensive vascular disease from the PPHNet Registry. *Eur Respir J* 2021; 59: 2003337
- [8] Haarman MG, Kerstjens-Frederikse WS, Vissia-Kazemier TR et al. The genetic epidemiology of pediatric pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr* 2020; 225: 65–73.e65
- [9] Levy M, Eyries M, Szezepanski I et al. Genetic analyses in a cohort of children with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2016; 48: 1118–1126
- [10] Chida A, Shintani M, Yagi H et al. Outcomes of childhood pulmonary arterial hypertension in BMPR2 and ALK1 mutation carriers. *Am J Cardiol* 2012; 110: 586–593
- [11] Girerd B, Montani D, Eyries M et al. Absence of influence of gender and BMPR2 mutation type on clinical phenotypes of pulmonary arterial hypertension. *Respir Res* 2010; 11: 73 doi:10.1186/1465-9921-11-73
- [12] Beghetti M, Schulze-Neick I, Berger RM et al. Haemodynamic characterisation and heart catheterisation complications in children with pulmonary hypertension: insights from the Global TOPP Registry (tracking outcomes and practice in paediatric pulmonary hypertension). *Int J Cardiol* 2016; 203: 325–330
- [13] Hansmann G, Apitz C. The Need for Comprehensive Cardiac Catheterization in Children With Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1009–1010 doi:10.1016/j.jacc.2015.10.102
- [14] Apitz C, Hansmann G, Schranz D. Haemodynamic 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 Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102 (Suppl. 02): ii23–ii29
- [15] Simonneau G, Montani D, Celermajer DS et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53
- [16] Lammers AE, Apitz C, Zartner P et al. 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 Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102 (Suppl. 02): ii1–ii13

- [17] Geiger R, Strasak A, Tremblé B et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr* 2007; 150: 395–399, 399.e1-2 doi:10.1016/j.jpeds.2006.12.052
- [18] Ploegstra MJ, Zijlstra WMH, Douwes JM et al. Prognostic factors in pediatric pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015; 184: 198–207
- [19] Zijlstra WMH, Douwes JM, Rosenzweig EB et al. Survival differences in pediatric pulmonary arterial hypertension: clues to a better understanding of outcome and optimal treatment strategies. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2159–2169
- [20] McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 405–413
- [21] Grünig E, Ohnesorge J, Benjamin N et al. Plasma Drug Concentrations in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension on Combination Treatment. *Respiration* 2017; 94: 26–37
- [22] Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38: 879–901 doi:10.1016/j.healun.2019.06.022
- [23] Latus H, Delhaas T, Schranz D et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 244–254
- [24] Grady RM, Canter MW, Wan F et al. Pulmonary-to-Systemic Arterial Shunt to Treat Children With Severe Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 468–477 doi:10.1016/j.jacc.2021.05.039
- [25] Ploegstra MJ, Douwes JM, Roofthoof MT et al. Identification of treatment goals in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2014; 44: 1616–1626
- [26] Buston KM, Wood SF. Non-compliance amongst adolescents with asthma: listening to what they tell us about self-management. *Fam Pract* 2000; 17: 134–138 doi:10.1093/fampra/17.2.134
- [27] Arjaans S, Haarman MG, Roofthoof MTR et al. Fate of pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia beyond 36 weeks postmenstrual age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021; 106: 45–50
- [28] Goss KN, Beshish AG, Barton GP et al. Early pulmonary vascular disease in young adults born preterm. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 1549–1558
- [29] Barst RJ, Beghetti M, Pulido T et al. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naive pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014; 129: 1914–1923
- [30] Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012; 125: 324–334
- [31] Ivy D, Bonnet D, Berger R et al. Efficacy and safety of tadalafil in a pediatric population with pulmonary arterial hypertension: phase 3 randomized, double-blind placebo-controlled study. *Pulm Circ* 2021; 11: 20458940211024955 doi:10.1177/20458940211024955
- [32] Small D, Ferguson-Sells L, Dahdah N et al. Pharmacokinetics and safety of tadalafil in a paediatric population with pulmonary arterial hypertension: a multiple ascending-dose study. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85: 2302–2309
- [33] Barst RJ, Ivy D, Dingemans J et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 372–382
- [34] Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 948–955
- [35] Berger RM, Haworth SG, Bonnet D 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* 2016; 202: 52–58
- [36] Berger RMF, Gehin M, Beghetti M et al. A bosentan pharmacokinetic study to investigate dosing regimens in paediatric patients with pulmonary arterial hypertension: FUTURE-3. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 1734–1744
- [37] Ivy D, Beghetti M, Juaneda-Simian E et al. A randomized study of safety and efficacy of two doses of ambrisentan to treat pulmonary arterial hypertension in pediatric patients aged 8 years up to 18 years. *J Pediatr* 2020; 5: 100055
- [38] Takatsuki S, Rosenzweig EB, Zuckerman W et al. Clinical safety, pharmacokinetics, and efficacy of ambrisentan therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 27–34
- [39] Albinni S, Pavo I, Kitzmueller E et al. Macitentan in infants and children with pulmonary hypertensive vascular disease. Feasibility, tolerability and practical issues – a single-centre experience. *Pulm Circ* 2021; 11: 2045894020979503 doi:10.1177/2045894020979503
- [40] Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99: 1197–1208
- [41] Hopper RK, Wang Y, DeMatteo V et al. Right ventricular function mirrors clinical improvement with use of prostacyclin analogues in pediatric pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2018; 8: 2045894018759247
- [42] Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y et al. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2007; 93: 739–743
- [43] Douwes JM, Zijlstra WM, Rosenzweig EB et al. Parenteral prostanoids in pediatric pulmonary arterial hypertension: start early, dose high, combine. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19: 227–237
- [44] Tella JB, Kulik TJ, McSweeney JE et al. Prostanoids in pediatric pulmonary hypertension: clinical response, time-to-effect, and dose-response. *Pulm Circ* 2020; 10: 2045894020944858
- [45] García Aguilar H, Gorenflo M, Ivy DD et al. Riociguat in children with pulmonary arterial hypertension: The PATENT-CHILD study. *Pulm Circ* 2022; 12: e12133 doi:10.1002/pul.12133