

Pulmonale arterielle Hypertonie bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern – Teil I

Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease – Part I

Autorinnen/Autoren

Harald Kaemmerer¹, Gerhard Paul Diller², Ingo Dähnert³, Christina A. Eichstaedt^{4,5}, Andreas Eicken¹, Annika Freiburger¹, Sebastian Freilinger¹, Ralf Geiger⁶, Matthias Gorenflo⁷, Ekkehard Grünig⁴, Alfred Hager¹, Ulrike Herberg⁸, Michael Huntgeburth¹, Ann-Sophie Kaemmerer⁹, Rainer Kozlik-Feldmann¹⁰, Astrid Lammers¹¹, Nicole Nagdyman¹, Sebastian Michel¹², Kai Helge Schmidt¹³, Anselm Uebing¹⁴, Fabian von Scheidt¹, Christian Apitz¹⁵

Institute

- 1 Internationales Zentrum für Erwachsene mit angeborenem Herzfehler, Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie, Deutsches Herzzentrum München, München, Deutschland
- 2 Klinik für Kardiologie III: Angeborene Herzfehler (EMAH) und Klappenerkrankungen, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland
- 3 Universitätsklinik für Kinderkardiologie, Herzzentrum Leipzig, Leipzig, Deutschland
- 4 Zentrum für Pulmonale Hypertonie, Thoraxklinik Heidelberg am Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland
- 5 Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg, INF 366, Heidelberg, Deutschland
- 6 Univ.-Klinik für Pädiatrie III, Kardiologie, Pneumologie, Allergologie, Cystische Fibrose, Innsbruck, Österreich
- 7 Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland
- 8 Klinik für Kinderkardiologie und Angeborene Herzfehler, Universitätsklinikum Aachen, Aachen, Deutschland
- 9 Herzchirurgische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland
- 10 Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie, Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg, Klinik und Poliklinik für Kinderherzmedizin und Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern, Hamburg, Deutschland
- 11 Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland
- 12 LMU Klinikum, Herzchirurgische Klinik und Poliklinik, Sektion für Chirurgie angeborener Herzfehler und Kinderherzchirurgie, Campus Großhadern, München
- 13 Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kardiologie – Kardiologie I, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland
- 14 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie, Kiel, Deutschland
- 15 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm, Ulm, Deutschland

Schlüsselwörter

pulmonalerterielle Hypertonie, angeborene Herzfehler, Eisenmenger-Syndrom

Keywords

pulmonary arterial hypertension, congenital heart disease, Eisenmenger syndrome

Bibliografie

Pneumologie 2023; 77: 956–961

DOI 10.1055/a-2146-7434

ISSN 0934-8387

© 2023. Thieme. All rights reserved.

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

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. Harald Kaemmerer, Internationales Zentrum für Erwachsene mit angeborenem Herzfehler, Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie, Deutsches Herzzentrum München, Klinik an der Technischen Universität München, Lazarettstraße 36, 80636 München, Deutschland
kaemmerer@dhm.mhn.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Zahl der Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (AHF) steigt ständig und liegt in Deutschland aktuell bei etwa 360.000. AHF sind häufig mit einer pulmonalerteriellen Hypertonie (PAH) assoziiert, die sich bei unbehandelten AHF teils schon frühzeitig entwickelt. Trotz einer zeitgerechten Behandlung des AHF persistiert eine PAH nicht selten bzw. entwickelt sich im höheren Lebensalter neu und ist mit erheblicher Morbidität und Letalität behaftet.

Die überarbeiteten Leitlinien der European Society of Cardiology/European Respiratory Society 2022 für die Diagnose und Behandlung der PAH stellen einen wesentlichen Beitrag zur optimierten Versorgung der Betroffenen dar. Im vorlie-

genden Artikel soll der Abschnitt zur PAH assoziiert mit AHF aus den Leitlinien zusammengefasst und kommentiert werden.

ABSTRACT

The number of adults with congenital heart disease (CHD) is steadily rising and amounts to approximately 360,000 in Germany. CHD is often associated with pulmonary arterial hypertension (PAH), which may develop early in untreated CHD. Despite timely treatment of CHD, PAH often persists

or recurs in older age and is associated with significant morbidity and mortality.

The revised European Society of Cardiology/European Respiratory Society 2022 guidelines for the diagnosis and treatment of PH represent a significant contribution to the optimized care of those affected. However, the topic of “adults with congenital heart defects” is addressed only relatively superficially in these guidelines. Therefore, this article addresses the perspective of congenital cardiology in greater depth.

Einleitung und neue Aspekte

Angeborene Herzfehler (AHF) sind die häufigsten isolierten angeborenen Organanomalien. Weltweit werden pro Jahr ca. 1,5 Millionen Kinder mit AHF geboren, in Deutschland etwa 8500 [1, 2]. Da durch die verbesserte medizinische Versorgung heutzutage in der industrialisierten Welt mehr als 95% dieser Patienten das Erwachsenenalter erreichen, leben weltweit momentan etwa 50 Millionen Erwachsene mit angeborenem Herzfehler (EMAH), in Deutschland etwa 360.000 [3, 4]. Eine der wichtigsten Komplikationen bei AHF ist eine pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) bzw. pulmonalvaskuläre Erkrankung, die sich in jedem Lebensalter entwickeln kann [5] und den klinischen Status und Erkrankungsverlauf ungünstig beeinflusst [6, 7].

In diesem Beitrag soll der Abschnitt zur PAH bei EMAH aus den neuen ESC/ERS-Leitlinien zur pulmonalen Hypertonie [8, 9] zusammengefasst und kommentiert werden.

Epidemiologie und Klassifikation

Etwa 3–7% der EMAH entwickeln im Laufe ihres Lebens eine PAH, insbesondere Frauen [7]. Die Inzidenz hängt wesentlich von der Art des zugrunde liegenden AHFs ab und nimmt mit Patientenalter und Alter bei Defektverschluss zu [10].

Nach Korrektur eines einfachen Herzfehlers liegt die geschätzte PAH-Prävalenz bei 3% [11]. Das Eisenmenger-Syndrom als schwerste Form der PAH bei AHF nimmt in den industrialisierten Staaten ab. Künftig werden weniger Patienten mit einfachen, frühzeitig behandelten AHF im Erwachsenenalter eine PAH entwickeln. Allerdings werden im Erwachsenenalter mehr Patienten mit PAH bei komplexen AHF erwartet und solche, die Jahrzehnte nach Defektverschluss noch eine PAH entwickeln [12]. Auch in den aktuellen ESC/ERS-Leitlinien basiert die PH-Klassifizierung auf den Vorschlägen der früheren Weltkonferenzen bzw. Weltsymposien. Die Zuordnung der Patienten zu dieser Klassifikation ist therapeutisch von Bedeutung [13, 14] (► **Tab. 2**). Patienten mit PH bei AHF erscheinen in dieser Klassifikation vorzugsweise in den Gruppen 1 und 2. Man muss allerdings beachten, dass EMAH bei zunehmendem Alter in Abhängigkeit von Komorbiditäten dann auch den Klassen 3, 4 und 5 zugeordnet werden [15].

Die PAH in Verbindung mit angeborenen Shuntvitien wird 4 klinisch und prognostisch bedeutsamen Gruppen zugeordnet:

Eisenmenger-Syndrom, korrigierbare oder nicht korrigierbare Links-Rechts-Shunts, eine zufällig mit einem AHF assoziierte PAH sowie die PAH nach reparativer Behandlung (► **Tab. 1**, nach [6]).

Einige komplexe AHF sind mit angeborenen Anomalien des pulmonalen Gefäßbaums verbunden, die zu einer segmentalen PH führen. Bei segmentaler PH sind ein oder mehrere, aber nicht alle Lungensegmente hypertensiv und jeder hypertensive Bereich kann eine PH unterschiedlichen Schweregrads aufweisen, während andere Teile des Lungengefäßsystems hypoplastisch sein können. Die Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt und systemischen aortopulmonalen Kollateralen ist hierbei die häufigste Erkrankung, aber auch andere komplexe AHF können zu segmentaler PH führen [6].

Kommentar: Für den klinischen Alltag erscheinen die in der neuen ESC/ERS-Leitlinie vorgegebenen Klassifizierungen ausreichend, werden aber vielfach der Komplexität der Krankheitsbilder nur bedingt gerecht. Eine Einteilung nach Schweregrad oder Komplexität der AHF existiert nicht, obwohl komplexe AHF, insbesondere univentrikuläre Herzen nach modifizierter Fontan-Operation, durch ihre pulmonalvaskuläre Beteiligung in Zukunft in den Fokus rücken werden [16].

Diagnostik bei AHF-PAH

Die diagnostische Abklärung von PAH bei EMAH sollte auf dem Vorhandensein von Symptomen beruhen und umfasst Anamnese, körperliche Untersuchung, Lungenfunktionstests, BGA, Bildgebung (insbesondere Echokardiografie) sowie Belastungs- und Labortests. Es wird darauf hingewiesen, dass die Standardkriterien für die Echokardiografie zum Nachweis einer PH bei einem komplexen AHF möglicherweise nicht anwendbar sind [17].

Eine Herzkatheteruntersuchung mit partieller Oxymetrie zur Berechnung des pulmonalen Blutflusses/systemischen Blutflusses (Qp/Qs) und der vaskulären Widerstände ist erforderlich, um die PAH-Diagnose zu bestätigen und therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Die Thermodilution sollte bei Vorhandensein von intrakardialen Shunts vermieden werden, die direkte Fick-Methode ist in dieser Indikation geeigneter. Der pulmonale Gefäßwiderstand kann aufgrund einer Erythrozytose überbewertet werden [18]. Die Interpretation der invasiven Häm-

► **Tab. 1** Klassifikation der pulmonalen Hypertonie bei angeborenen Shunt-Vitien nach klinischen Gesichtspunkten (nach Humbert et al. 2022 [14]).

| PAH-Subgruppen bei Shuntvitien | Hämodynamische Details |
|--|--|
| Eisenmenger-Syndrom | Alle großen intra- und extrakardialen Defekte mit initialem systemico-pulmonalem Shunt (Links-Rechts-Shunt), bei denen im Verlauf der Erkrankung der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) stark ansteigt, mit resultierendem bidirektionalem oder reinem Rechts-Links-Shunt. Klinisch resultiert zumeist eine zentrale Zyanose, eine sekundäre Erythrozytose und ein zyanosebedingter Multiorganschaden. |
| PAH in Verbindung mit vorherrschendem systemico-pulmonalem Shunt, interventionell oder chirurgisch korrigierbar oder nicht korrigierbar | Mittelgroße bis große Defekte mit vorherrschendem gering- bis mittelgradigem systemico-pulmonalem Blutfluss. Der PVR ist leicht bis mäßig erhöht. Unter Ruhebedingungen besteht keine Zyanose. |
| Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) mit kleinen/beiläufigen Defekten | Deutlich erhöhter PVR bei Vorliegen von AHF, die als hämodynamisch nicht signifikant angesehen werden und nicht für die Entwicklung eines erhöhten PVR verantwortlich sind (i. d. R. Ventrikelseptumdefekte mit einem echokardiografisch gemessenen effektiven Durchmesser < 1 cm oder einen Vorhofseptumdefekt < 2 cm). Das klinische Bild ähnelt stark einer idiopathischen PAH. Ein Defektverschluss ist kontraindiziert. |
| Pulmonalarterielle Hypertonie nach reparativer Behandlung | Nach Reparatur des AHF unmittelbar persistierende oder innerhalb von Monaten oder Jahren wiederkehrende PAH ohne vorhandene hämodynamisch relevante Re-/Rest-Shunts |

► **Tab. 2** Echokardiografische Besonderheiten bei AHF-assoziierter PAH.

| Parameter | Besonderheiten bei AHF |
|--|--|
| RV-Morphe und Funktion | Kritische Anwendung üblicher Normwerte unter Berücksichtigung struktureller Besonderheiten des jeweiligen Herzfehlers |
| Systolischer Gradient über die Trikuspidalklappe (sPAP) | Aussagekraft bzgl. PAH/PH nur, falls Trikuspidalklappe der subpulmonalen AV-Klappe entspricht und keine posttrikuspidalen Stenosen bestehen |
| Früh-/enddiastolischer Gradient über die Pulmonalinsuffizienz | Eingeschränkte Aussagekraft bei höhergradiger Pulmonalinsuffizienz oder nachgeschalteter Stenose |
| Pulmonalarterien (PA)-Weite, RVOT-Akzelerationszeit | PA-Erweiterung bei AHF häufig auch unabhängig einer PAH/PH. RVOT-Akzelerationszeit (Norm > 105 ms) bei komplexer Hämodynamik (z. B. segmentale PH, unilaterale Pulmonalstenose) unzureichend validiert |
| LV-Exzentrizitätsindex | Bei AHF mit residuellem, posttrikuspidalem Shunt (Entlastung des subpulmonalen Ventrikels durch Rechts-Links-Shunt) oder bei komplexer Anatomie bzw. univentrikulärer Zirkulation nicht anwendbar |

dynamik sollte im Zusammenhang mit der multiparametrischen Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Labortests und Bildgebung erfolgen.

Kommentar zur Echokardiografie und Herzkatheteruntersuchung: Die transthorakale Echokardiografie (TTE) ist auch bei AHF die wichtigste nicht-invasive Untersuchungsmethode zum PAH-Screening und für -Verlaufskontrollen. Anatomisch-hämodynamische Besonderheiten wie Shunts oder Stenosen im Herzen oder der nachgeschalteten pulmonalen Strombahn sind zu berücksichtigen, um echokardiografisch erhobene Parameter richtig einordnen zu können. Die echokardiografische PAH-Beurteilung bei komplexen Vitien (z. B. AHF mit Kollateralversorgung der Lunge, segmentaler PAH oder pulmonaler Vaskulopathie bei Fontan-Zirkulation bei funktionell univentrikulärem Herzen) ist stark limitiert.

In ► **Tab. 2** werden exemplarisch gängige echokardiografische Parameter zur PAH-Beurteilung und Besonderheiten bei AHF aufgeführt.

Eine **Herzkatheteruntersuchung** ist bei EMAH mit PAH komplex und nicht ungefährlich. Sie wird meist nicht routinemäßig wiederholt und ist somit kein geeigneter Parameter für Verlaufsbeobachtungen. Re-Katheter erfolgen eher bei diagnostischen Unklarheiten oder klinisch relevanten Veränderungen. Bei Shuntvitien sollte generell eine venöse und arterielle Katheterisierung nach einem standardisierten Protokoll erfolgen. Bei EMAH > 40 Jahre oder einer Risikokonstellation für eine koronare Herzerkrankung sollte ergänzend eine Koronarangiografie erfolgen. Bei EMAH mit PAH kann eine Linksherzproblematik die PAH aggravieren. Dies ist bei einer invasiven Diagnostik dezidiert herauszuarbeiten.

Ein **Vasoreagibilitätstest** kann bei Patienten mit PAH bei Shuntvitien (Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt, persistierender Ductus arteriosus botalli) mit hämodynamisch relevantem Links-Rechts-Shunt und einem PVR >3 WU in Zusammenschau mit anderen klinischen, laborchemischen und bildgebenden Befunden zur Klärung der Möglichkeit eines Defektverschlusses hilfreich sein [19]. Die wissenschaftliche Evidenz hierfür ist allerdings unzureichend.

Risikostratifikation

Ungünstige prognostische Prädiktoren bei AHF-assoziiertes PAH sind WHO-FC III–IV, Belastungsintoleranz, gemessen an 6MWD oder maximaler Sauerstoffaufnahme (VO₂max), Krankenhausaufenthalt wegen Rechtsherzinsuffizienz, Biomarker (NT-proBNP >500 pg/ml, C-reaktives Protein >10 mg/ml), hohe Serumkreatininwerte und niedrige Albuminwerte, Eisenmangel und echokardiografische Indizes einer RV-Dysfunktion [20]. Im Vergleich zu Patienten mit IPAH können Patienten mit Eisenmenger-Syndrom einen relativ stabilen langfristigen klinischen Verlauf aufweisen. Der rechte Ventrikel wird durch den Rechts-Links-Shunt entlastet und erhält das Herzzeitvolumen auf Kosten von Hypoxämie und Zyanose aufrecht. Allerdings ist die Prognose des Eisenmenger-Syndroms aufgrund des „Immortal-time-Bias“ möglicherweise nicht so günstig wie bisher angenommen [21].

Wie bei anderen PAH-Formen ist eine Risikobewertung für die Therapiesteuerung wichtig. Beim Eisenmenger-Syndrom wurden spezifische Risikofaktoren beschrieben. Eine große multizentrische Studie ergab für die Risikostratifizierung von Erwachsenen mit Eisenmenger-Syndrom folgende ungünstige prädiktive Faktoren: das Vorhandensein eines prätrikuspidalen Shunts, höheres Alter, niedrige Sauerstoffsättigung in Ruhe, Fehlen eines Sinusrhythmus und das Vorhandensein eines Perikardergusses [22].

Kommentar zur Risikostratifizierung: Insbesondere für Erwachsene mit größeren Shunts oder einer Eisenmenger-Reaktion fehlt eine Adaption der in der Risikoevaluierung verwendeten Parameter: Folgende Kriterien könnten bei PAH infolge eines AHF als **Therapieziele** dienen:

Stabilisierung oder Verbesserung der Funktionsklasse und der klinischen Befunde, stabiler Belastungstest, stabile oder verbesserte Serum-BNP-Werte, eine stabile oder verbesserte RV-Funktion (im Echo oder MRT), im Einzelfall eine stabile oder verbesserte Hämodynamik.

Für die Verlaufsuntersuchung stimmen die Parameter weitgehend mit den allgemeinen Empfehlungen der ESC/ERS-Leitlinien überein und beinhalten Anamnese, Funktionsklasse, klinische Untersuchung, EKG und Langzeit-EKG, 6-Minuten-Gehtest, Spiroergometrie (cardiopulmonary exercise test, CPET), Echokardiografie und labormedizinische Untersuchungen [15].

Risikostratifizierung und Nachsorge in Sondersituationen (z. B. Syndrome, Trisomie 21, ...)

Ca. 15 % der Herzfehler sind syndromal assoziiert [23]. Trisomie 21, mit etwa 1 auf 800 Geburten die häufigste Chromosomenanomalie weltweit [24] und geht in ungefähr 40–50 % der Fälle mit AHF einher. Der atrioventrikuläre Septumdefekt ist am häufigsten, gefolgt vom Ventrikelseptumdefekt, seltener dem isolierten Vorhofseptumdefekt vom Sekundum-Typ und dem isolierten persistierenden Ductus arteriosus [25, 26]. Bei unkorrigierten Shunts kann sich frühzeitig ein irreversibel fixierter pulmonaler Hypertonus mit Shuntumkehr entwickeln und zu signifikant verkürztem Überleben führen [27, 28]. Ungefähr ein Drittel aller Patienten mit Eisenmenger-Reaktion haben eine Trisomie 21. Bei Menschen mit Trisomie 21 besteht zudem eine erhöhte Inzidenz von pulmonaler Hypertonie, bedingt durch zusätzliche genetische, kongenitale und umweltbedingte Faktoren [29]. Bereits initial besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer persistierenden pulmonalen Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) [30] sowie einer im weiteren Lebensverlauf auftretenden pulmonalen Hypertonie mit einer Inzidenz von 1,2–5,2 % [30–32]. Die Lebenszeitprävalenz ist nicht bekannt [33]. Betroffene fallen oft in mehrere PH-Klassifizierungskategorien, was eine Risikostratifizierung und leitliniengerechte Therapie erschwert [34]. Eine individualisierte Herangehensweise, gegebenenfalls mit invasiver hämodynamischer Evaluierung durch Kinderkardiologen und Erwachsenenkardiologen mit EMAH-Zertifizierung und PH-Expertise ist daher erforderlich.

Geschlechterspezifische Aspekte

Obwohl noch keine genauen Prävalenzdaten vorliegen, ist die weibliche Prädisposition für PH bei AHF allgemein bekannt [35–37]. Der genaue Pathomechanismus ist bis dato noch nicht vollständig geklärt, aber ein Zusammenhang mit dem Hormonhaushalt wird diskutiert. Aktuell geht man davon aus, dass Sexualhormone auch bei Shuntvitien zu einer höheren Prävalenz der PAH bei Frauen führen [36].

Daten aus dem niederländischen CONCOR-Register zeigen, dass Frauen mit AHF im Vergleich zu Männern ein um 33 % höheres Risiko für die Entwicklung einer PAH haben [37]. Dabei spielt für die weibliche Dominanz der PAH auch die geschlechterspezifische Häufigkeit der AHF eine wichtige Rolle. Männer haben tendenziell komplexere AHF [38, 39] und eine höhere Prävalenz für Erkrankungen mit Aortenbeteiligung [35, 40]. Bei Frauen konnte demgegenüber in den letzten Jahren eine höhere Inzidenz (Verhältnis Männer/Frauen = 0,75) [41] einfacher Shuntvitien (Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt und atrioventrikulärer Septumdefekt) beobachtet werden, welche wiederum häufiger mit einer PAH assoziiert sind [42].

Künftiger Forschungsbedarf besteht insbesondere hinsichtlich geschlechterspezifischer Behandlungsstrategien unter Berücksichtigung des soziokulturellen Geschlechtes („Gender“) [39, 43], da sich dieses ebenfalls relevant auf Manifestation, Epidemiologie und

Pathophysiologie auswirken kann [44]. Da es sich bei geschlechter-spezifischen Unterschieden um einen nicht modifizierbaren Risikofaktor handelt, scheint eine explizite Aufnahme in die Leitlinie unabdingbar.

Interessenkonflikt

Harald Kaemmerer: Unabhängig von diesem Manuskript Sponsorship and honoraria Janssen/Johnson & Johnson; Bristol Myers Squibb. Steering Board COMPERA International.

Gerhard Paul Diller: Advisory consultancy work for Janssen/Johnson & Johnson.

Ingo Dähnert: Proctortätigkeit für Occlutech und Medtronic, Studien für Janssen und Novartis, Advisory Board für Actelion/Janssen.

Christina A. Eichstaedt: C.A.E. ist Miterfinderin des europäischen Patents (EP3507380) "Gene panel specific for pulmonary hypertension and its uses". CAE hat von msd Vortragshonorare erhalten, unabhängig von dieser Arbeit.

Andreas Eicken: keine Interessenkonflikte.

Annika Freiburger: keine Interessenkonflikte.

Sebastian Freilinger: keine Interessenkonflikte.

Ralf Geiger: keine Interessenkonflikte.

Matthias Gorenflo: Advisory Board für Janssen.

Ekkehard Grünig: E.G. hat Honorare für Vorträge/Konsultationen von Bayer/MSD, Ferrer, GEBRO, GSK, Janssen und OMT erhalten. Forschungsförderung für klinische Studien wurde von Acceleron, Actelion, BayerHealthCare, MSD, Bellerophon, GossamerBio, Janssen, Novartis, OMT, Pfizer, REATE und United Therapeutics erhalten.

Alfred Hager: Unabhängig von diesem Manuskript erhielt A.H. Reisekostenerstattungen von Actelion, Pfizer, GlaxoSmithKline, Lilly und OMT; Rednergelder von Encysive, Pfizer, Actelion, Medtronic, Schiller, GlaxoSmithKline, OMT, AOP Orphan und Janssen; Autorenvergütungen von Actelion; Beraterhonorare von Actelion, Bayer, Ethypharm und GlaxoSmithKline; er hält Aktien von Gilead, Merck Inc., Merck KGaA, Johnson & Johnson, Pfizer, Abbvie und Takeda.

Ulrike Herberg: keine Interessenkonflikte.

Michael Huntgeburth: Honorare Advisory-Board Janssen-Cilag, Johnson & Johnson.

Ann-Sophie Kaemmerer: keine Interessenkonflikte.

Rainer Kozlik-Feldmann: Teaching Kurse für Occlutech, Proktortätigkeit für Abbott (Amplatzer).

Astrid E. Lammers: CEC chair and advisory consultancy work for Janssen/Johnson & Johnson.

Nicole Nagdyman: keine Interessenkonflikte.

Sebastian Michel: keine Interessenkonflikte.

Kai Helge Schmidt: Vortragshonorare von Janssen, MSD und Abbott.

Anselm Uebing: keine Interessenkonflikte.

Fabian von Scheidt: keine Interessenkonflikte.

Christian Apitz: Honorare Janssen.

Literatur

- [1] Hoffman JI. The global burden of congenital heart disease. *Cardiovasc J Afr* 2013; 24: 141–145
- [2] Deutsche Herzstiftung e. V. Herzbericht 2021. 2022
- [3] Mandalenakis Z, Giang KW, Eriksson P et al. Survival in Children With Congenital Heart Disease: Have We Reached a Peak at 97%? *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e017704
- [4] Henning RJ. Diagnosis and treatment of adults with congenital heart disease. *Future Cardiol* 2020; 16: 317–342
- [5] Neidenbach R, Niwa K, Oto O et al. Improving medical care and prevention in adults with congenital heart disease – reflections on a global problem – part II: infective endocarditis, pulmonary hypertension,

pulmonary arterial hypertension and aortopathy. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018; 8: 716–724

- [6] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023; 61
- [7] Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R et al. Survival Prospects and Circumstances of Death in Contemporary Adult Congenital Heart Disease Patients Under Follow-Up at a Large Tertiary Centre. *Circulation* 2015; 132: 2118–2125
- [8] Rosenkranz S, Delcroix M, Giannakoulas G et al. The 'Ten Commandments' of the 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2023; 44: 792–793
- [9] Rosenkranz S. [2022 ESC/ERS guidelines on the diagnostics and treatment of pulmonary hypertension: A focussed review]. *Herz* 2023; 48: 23–30
- [10] van Riel AC, Schuurin MJ, van Hessen ID et al. Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification. *Int J Cardiol* 2014; 174: 299–305
- [11] Lammers AE, Bauer LJ, Diller GP et al. Pulmonary hypertension after shunt closure in patients with simple congenital heart defects. *Int J Cardiol* 2020; 308: 28–32
- [12] Kaemmerer AS, Gorenflo M, Huscher D et al. Medical treatment of pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: updated and extended results from the International COMPERA-CHD Registry. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021; 11: 1255–1268
- [13] Rosenkranz S. 2022 ESC/ERS-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. *Herz* 2023; 48: 23–30
- [14] 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
- [15] Neidenbach RC, Lummert E, Vigl M et al. Non-cardiac comorbidities in adults with inherited and congenital heart disease: report from a single center experience of more than 800 consecutive patients. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018; 8: 423–431
- [16] Kaemmerer H, Apitz C, Brockmeier K et al. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; 272: 79–88
- [17] Dimopoulos K, Condliffe R, Tulloh RMR et al. Echocardiographic Screening for Pulmonary Hypertension in Congenital Heart Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2778–2788
- [18] Kempny A, Dimopoulos K, Fraise A et al. Blood Viscosity and its Relevance to the Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2640–2642
- [19] Feen D van derE, Bartelds B, de Boer RA et al. Assessment of reversibility in pulmonary arterial hypertension and congenital heart disease. *Heart (British Cardiac Society)* 2019; 105: 276–282
- [20] Arvanitaki A, Giannakoulas G, Baumgartner H et al. Eisenmenger syndrome: diagnosis, prognosis and clinical management. *Heart (British Cardiac Society)* 2020; 106: 1638–1645
- [21] Diller GP, Korten MA, Bauer UM et al. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. *Eur Heart J* 2016; 37: 1449–1455
- [22] Kempny A, Hjortshoj CS, Gu H et al. Predictors of Death in Contemporary Adult Patients With Eisenmenger Syndrome: A Multicenter Study. *Circulation* 2017; 135: 1432–1440
- [23] Hartman RJ, Rasmussen SA, Botto LD et al. The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. *Pediatr Cardiol* 2011; 32: 1147–1157
- [24] Bull MJ. Down Syndrome. *N Engl J Med* 2020; 382: 2344–2352

- [25] Jensen KM, Bulova PD. Managing the care of adults with Down's syndrome. *BMJ (Clinical research ed)* 2014; 349: g5596
- [26] Morris JK, Garne E, Wellesley D et al. Major congenital anomalies in babies born with Down syndrome: a EUROCAT population-based registry study. *Am J Med Genet A* 2014; 164a: 2979–2986
- [27] Bush D, Galambos C, Ivy DD et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Developing Pulmonary Hypertension in Children with Down Syndrome. *J Pediatr* 2018; 202: 212–219.e2
- [28] Körten MA, Helm PC, Abdul-Khalik H et al. Eisenmenger syndrome and long-term survival in patients with Down syndrome and congenital heart disease. *Heart (British Cardiac Society)* 2016; 102: 1552–1557
- [29] Naumburg E, Söderström L, Huber D et al. Risk factors for pulmonary arterial hypertension in children and young adults. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52: 636–641
- [30] Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010; 121: 20–25
- [31] Hawkins A, Langton-Hewer S, Henderson J et al. Management of pulmonary hypertension in Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 915–921
- [32] Weijerman ME, Furth A vanM, Mooren M van derD et al. Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 1195–1199
- [33] Rosenzweig EB, Abman SH, Adata I et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801916
- [34] Abman SH, Hansmann G, Archer SL et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015; 132: 2037–2099
- [35] Verheugt CL, Uiterwaal CS, Velde E van derT et al. Gender and outcome in adult congenital heart disease. *Circulation* 2008; 118: 26–32
- [36] Warnes CA. Sex differences in congenital heart disease: should a woman be more like a man? *Circulation* 2008; 118: 3–5
- [37] Shapiro S, Traiger GL, Turner M et al. Sex differences in the diagnosis, treatment, and outcome of patients with pulmonary arterial hypertension enrolled in the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Chest* 2012; 141: 363–373
- [38] Yoo BW. Epidemiology of Congenital Heart Disease with Emphasis on Sex-Related Aspects. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1065: 49–59
- [39] Freilinger SAC, Beckmann J, Ewert P et al. Differences In the Experiences and Perceptions of Men and Women With Congenital Heart Defects: A Call For Gender-Sensitive, Specialized, And Integrative Care. *International Journal of Cardiology* 2021; 4: 100185
- [40] Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Iltu R et al. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation* 2007; 115: 163–172
- [41] Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr* 2010; 222: 321–326
- [42] Sarikouch S, Boethig D, Beerbaum P. Gender-specific algorithms recommended for patients with congenital heart defects: review of the literature. *Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 61: 79–84
- [43] Mair KM, Johansen AK, Wright AF et al. Pulmonary arterial hypertension: basis of sex differences in incidence and treatment response. *Br J Pharmacol* 2014; 171: 567–579
- [44] Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health. *EMBO Rep* 2012; 13: 596–603