

Monatsschr Kinderheilkd 2020 · 168:733–738
<https://doi.org/10.1007/s00112-020-00924-w>
Online publiziert: 27. Mai 2020
© Der/die Autor(en) 2020

Redaktion

F. Lagler, Salzburg
W. Rascher, Nürnberg



Georg Hansmann¹ · Christian Apitz² · Tilman Humpal³ ·
Martin Koestenberger⁴ · Ina Michel-Behnke⁵ · Ingram Schulze-Neick⁶ ·
Daniel Quandt⁷ · Astrid E. Lammers⁸

¹ Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

² Sektion Pädiatrische Kardiologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm, Ulm, Deutschland

³ Pädiatrische Intensivmedizin und Neonatologie, Kinderklinik, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern, Schweiz

⁴ Department für pädiatrische Kardiologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

⁵ Pädiatrische Kardiologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, MedUni Wien, Wien, Österreich

⁶ Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Klinikum der LMU München, Campus Großhadern, München, Deutschland

⁷ Pädiatrische Kardiologie, Kinderherzzentrum Zürich, Universitätskinderhospital Zürich, Zürich, Schweiz

⁸ Kliniken für Pädiatrische Kardiologie und Kardiologie II: Angeborene Herzfehler (EMAH) und Klappenerkrankungen, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

Dringende Notwendigkeit des Off-label-Einsatzes von PAH-Medikamenten und deren Erstattung bei Kindern mit pulmonaler Hypertonie (Lungenhochdruck)

Stellungnahme der Arbeitsgruppe Pulmonale Hypertonie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK)

„Pulmonale Hypertonie“ (PH) ist eine pathologische Druckerhöhung in den Pulmonalarterien. Die Ursachen für Lungenhochdruck sind vielfältig und schließen u. a. krankhafte Veränderungen der Lungengefäße, aber auch Erkrankungen des Lungparenchyms oder -interstitiums oder Anomalien der linksseitigen Herzstrukturen ein. Eine Lungengefäßerkrankung mit PH ist eine unheilbare und fortschreitende Er-

krankung. Vor der Verfügbarkeit moderner spezifischer Medikamente betrug für Kinder mit pulmonalarterieller Hypertonie (PAH) das mittlere Überleben nach Diagnosestellung weniger als ein Jahr [3].

„Zielgerichtete“ PAH-Medikamente

Zugelassene Wirkstoffe

Durch die Entwicklung und Verfügbarkeit von neuen, „zielgerichteten“ PAH-Medikamenten („advanced“ oder

„targeted therapies“), die mittlerweile für PAH im Erwachsenenalter zugelassen sind, hat sich die Lebenserwartung und -qualität auch der pädiatrischen PAH-Patienten erheblich verbessert [21]. Dennoch ist weiterhin der Verlauf der Erkrankung in den meisten Fällen chronisch progressiv: Im Endstadium einer pulmonalen Hypertonie (PH) mit Lungengefäßerkrankung [11, 15] kommt therapeutisch nur eine Lungentransplantation [16] infrage.

Es werden verschiedene Formen der pulmonalen Hypertonie (World Symposium Pulmonary Hypertension [WSPH]

Das Editorial finden Sie unter <https://doi.org/10.1007/s00112-020-00925-9>.

Tab. 1. Zielgerichtete Medikamente bei pulmonalarterieller Hypertonie (PAH)

Medikament	Wirkstoff	Zulassung für Erwachsene	Zugelassen für Kinder
<i>PDE5-Inhibitoren</i>			
Sildenafil	PDE-5-Inhibitor	EMA (2005) und FDA (2005) für WSPH-Gruppe 1 (IPAH/HPAH) in WHO FC II und III	EMA >12 abgeschlossene Lebensmonate
Tadalafil	PDE-5-Inhibitor	EMA (2008) und FDA (2009) für Gruppe 1 (IPAH/HPAH)	Nein
<i>Guanylatzyklase-Aktivator</i>			
Riociguat	Guanylatzyklase-I-Aktivator	FDA (2013) und EMA (2014) für WSPH-Gruppe 1 (IPAH/HPAH) und Gruppe 4 (CTEPH) als Monotherapie oder Kombination mit ERA	Nein
<i>Endothelinrezeptor-Antagonisten</i>			
Bosentan	Dualer ET _A - und ET _B -Rezeptor-Antagonist	FDA (2001) und EMA (2002) für WSPH-Gruppe 1 (IPAH/HPAH)	EMA und FDA >12 abgeschlossene Lebensmonate
Ambrisentan	Selektiver ET _A -Rezeptor-Antagonist	FDA (2007) und EMA (2008) für WSPH-Gruppe 1 (IPAH/HPAH)	Nein
Macitentan	Dualer ET _A - und ET _B -Rezeptor-Antagonist	EMA (2013) und FDA (2014) für WSPH-Gruppe 1 (IPAH/HPAH)	Nein
<i>Prostazyklin-derivate (Prostanoide) und IP-Rezeptor-Agonist (Prostazyklin-Mimetic)</i>			
Epoprostenol	Prostazyklinanalogon	FDA (1995) und EMA (1996) für WSPH-Gruppe 1 (IPAH/HPAH) und mit Bindegeweberkrankungen in WHO III/IV	Nein
Treprostinil	Prostazyklinanalogon	FDA (2002) und EMA (2007) für WSPH-Gruppe 1 (IPAH/HPAH)	Nein
Iloprost	Prostazyklinanalogon	EMA (2003) und FDA (2003) für WSPH-Gruppe 1 (IPAH/HPAH)	Nein
Selexipag	Orale Prostazyklinrezeptor(IP)-Agonist	FDA (2015) und EMA (2016) für WSPH-Gruppe 1 (IPAH/HPAH, korrigierte CHD shunt-PAH, CTD-PAH), in WHO FC II/III	Nein

EMA European Medicines Agency, ET_A Endothelin-A-Rezeptor, ET_B Endothelin-B-Rezeptor, CHD congenital heart disease, CTD connective tissue disease, FC functional class, FDA Food and Drug Administration, IPAH idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie, HPAH hereditäre pulmonalarterielle Hypertonie, LJ Lebensjahr, PDE-5 Phosphodiesterase-5, WHO World Health Organization, WSPH World Symposium on Pulmonary Hypertension, *Jahreszahl in Klammern nach EMA oder FDA* Jahr der jeweiligen Arzneimittelzulassung

Gruppen 1–5 PH) unterschieden, wobei insbesondere im Kindes- und Jugendalter Überlappungen zwischen den Gruppen häufig sind [7, 17]. Die europäische Zulassungsbehörde, European Medicines Agency (EMA), hat für das Kindesalter bislang nur den Phosphodiesterase(PDE)-5-Inhibitor Sildenafil und den Endothelinrezeptorantagonisten Bosentan (ab dem abgeschlossenen 12. Lebensmonat) zur Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH, WSPH Gruppe 1 PH) zugelassen. Zur Therapie der PAH im Erwachsenenalter [4, 5] hat darüber hinaus eine ganze Reihe weiterer Medikamente die EMA-Zulassung erhalten (■ Tab. 1).

Pharmakokombinationstherapien

Die internationalen Therapieempfehlungen des WSPH 2018 sehen für Erwachsene

ne spätestens ab einer mittleren bis hohen Risikoklasse eine Kombination von PAH-Medikamenten aus 2 bis 3 der in ■ Tab. 1 aufgeführten Substanzklassen vor [4], die über verschiedene Mechanismen v. a. zu einer Herabsetzung des pulmonalen Gefäßtonus führen. Analog dazu sehen die aktuellen internationalen Empfehlungen für PH im Kindesalter [9] eine initiale Kombinationstherapie mit mindestens 2 oralen PAH-Medikamenten bei mittlerem bis hohem Risiko vor. Bei entsprechender Erkrankungsschwere werden 2 bis 3 orale PAH-Medikamente mit einer parenteralen Therapie kombiniert (inhalativ, i.v.; [4, 5, 9]).

Neben der vasodilatierenden Wirkung haben einige der oben genannten PAH-Medikamente auch antiproliferative und antiinflammatorische Effekte [8, 24]. So soll der pulmonale Gefäßumbau, der mit einer Erhöhung von Druck

und Widerstand im Lungenkreislauf einhergeht, verhindert oder zumindest verlangsamt werden, und um einem Rechtsherzversagen [24] vorzubeugen.

Während sich nach der Verfügbarkeit erster PAH-Medikamente zunächst eine stufenweise (sukzessive) Erweiterung der Therapie etabliert hatte, gibt es heute für Erwachsene, aber auch in retrospektiven multizentrischen Beobachtungsstudien bei Kindern [12], zunehmende Evidenz, dass eine frühzeitige PAH-Kombinationstherapie von Vorteil ist. Im Hinblick auf ein Fortschreiten der Symptome im Krankheitsverlauf wirkt sich die Kombinationstherapie günstig auf die PAH aus und bietet offenbar auch einen Überlebensvorteil [3, 4, 23, 25].

Da es nur sehr wenige randomisierte, kontrollierte Studien bei Kindern mit PH gibt, orientieren sich die aktuell gültigen Therapiealgorithmen für die Behandlung

G. Hansmann · C. Apitz · T. Humpl · M. Koestenberger · I. Michel-Behnke · I. Schulze-Neick · D. Quandt · A. E. Lammers

Dringende Notwendigkeit des Off-label-Einsatzes von PAH-Medikamenten und deren Erstattung bei Kindern mit pulmonaler Hypertonie (Lungenhochdruck). Stellungnahme der Arbeitsgruppe Pulmonale Hypertonie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK)**Zusammenfassung**

Die pulmonale Hypertonie (PH, Lungenhochdruck), und insbesondere die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH), ist eine chronisch-progressive, fatale Erkrankung, für die aktuell – abgesehen von einer bilateralen Lungentransplantation – kein kurativer Therapieansatz besteht. Durch die jüngste Entwicklung und Verfügbarkeit von neuen „zielgerichteten“ PAH-Medikamenten („advanced“ oder „targeted therapies“), die mittlerweile für PAH im Erwachsenenalter zugelassen sind, haben sich allerdings die Lebenserwartung und -qualität von Erwachsenen und Kindern mit PAH erheblich verbessert. Wegen (1) des Mangels an für Kinder zugelassenen PAH-Medikamenten, (2) der gut

begründeten Rationale für eine PAH-Pharmakokombinationstherapie im Kindesalter und (3) dem Fehlen schwerwiegender unerwünschter Wirkungen, sollten gerade jungen PH-Patienten die vorhandenen modernen pharmakologischen Therapiemöglichkeiten nicht vorenthalten bleiben. Ein solcher „Off-label“-Einsatz und dessen unbürokratische Erstattung (Finanzierung) durch die Kostenträger sind dringend erforderlich. Die Entscheidung zur spezifischen Therapie der pulmonalen Hypertonie mit Möglichkeit der Kombination von Medikamenten aller Substanzklassen – auch unter Einschluss von „Off-label-Präparaten“ – sollte durch einen Kinderkardiologen erfolgen, der ausreichend Erfahrung mit der Behandlung von Kindern

mit pulmonaler Hypertonie – insbesondere mit vasoaktiven Medikamenten – hat, gefolgt von einer engmaschigen ambulanten Anbindung und Nachsorge dieser Patienten. Die mangelnde Zulassung moderner, gegen PAH gerichteter Arzneimittel oder die relativ dünne, evidenzbasierte Datenlage bei Kindern sollte die behandelnden Ärzte nicht davon abhalten, den jungen Patienten diese Therapien anbieten zu können.

Schlüsselwörter

Arzneimitteltherapie · Zielgerichtete Therapie · Kombinationstherapie · Medikamentenzulassung · Krankheitsprogression

Urgent need for off-label use of PAH medications and reimbursement for children with pulmonary hypertension. Statement of the Working Group on Pulmonary Hypertension of the German Society for Pediatric Cardiology and Congenital Cardiac Defects (DGPK)**Abstract**

Pulmonary hypertension (PH) is a pathological increase in pressure in the pulmonary arteries. The causes of PH are multifactorial and include pathological changes in the pulmonary vessels, diseases of the lung parenchyma or interstitium, or anomalies/dysfunction of left heart structures. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a chronic, progressive and fatal condition for which there is currently no curative treatment, apart from bilateral lung transplantation. Before modern specific medications became available, for children the average survival after the diagnosis PAH was less than 1 year. Due to the latest developments and availability of new PAH-targeted drugs (advanced or targeted therapies), which are approved for PAH in adults, the life expectation and quality of

life of adults and children with PAH have substantially improved. In view of (1) the lack of PAH medications approved for children, (2) the solid rationale for combination pharmacotherapy in pediatric PH, and (3) the lack of severe adverse effects, the available advanced pharmacological treatment options should not be withheld, especially not for young PH patients. Such an off-label use and the unbureaucratic reimbursement of PAH medications by healthcare insurances are urgently needed. The decision on specific treatment options for PH with the possibility of combinations of PAH medications from all classes of substances, including off-label medications and preparations, should be the responsibility of pediatric cardiologists. A prerequisite is that the pediatric cardiologist

must have sufficient experience with the treatment of PH in children, particularly experience with vasoactive medications. Initiation of PAH-targeted pharmacotherapy should be followed by continuous outpatient monitoring and care of these patients. The lack of approval of advanced (modern) medications for PAH and the paucity of evidence-based implications on their use in children should not prevent expert physicians from offering these pharmacotherapies to young patients with a fatal disease.

Keywords

Pharmacotherapy · Targeted therapy · Combination therapy · Drug approval · Disease progression

der PH im Kindesalter [9] häufig an Erfahrungen und Ergebnissen von Studien, die vornehmlich auf Daten erwachsener Patienten mit PH beruhen [3, 4, 23]. Einer der Hauptgründe für den Mangel an prospektiven oder gar randomisiert-kontrollierten Studien bei Kindern mit PH ist die Seltenheit des Krankheitsbildes im Kin-

desalter [7, 14, 22]. Der Einsatz von bisher nicht für Kinder zugelassenen PAH-Medikamenten hat unserer Erfahrung nach gezeigt, dass durch diese wahrscheinlich in der Mehrzahl eine Verbesserung des Funktionsstatus und der Lebensqualität zu erreichen ist [8].

Für den Prostazyklinrezeptor(IP)-Agonisten Selexipag konnte in der großen GRIPHON-Studie bei Erwachsenen mit PAH und Vormedikation zwar kein signifikanter Überlebensvorteil demonstriert werden [19], jedoch zeigte sich eine Verbesserung im Hinblick auf den primären kombinierten klinischen End-

punkt „Mortalität oder PAH-assoziierte Komplikation“ (d. h. Hospitalisierung, Beginn einer parenteralen Prostazyklin- oder Sauerstofftherapie, Ballonatrioseptostomie; [19]). In der Tat scheint Selexipag bei Erwachsenen relativ gut vertragen zu werden und das Fortschreiten der PAH zu verlangsamen [2, 19].

Aufgrund unserer mehrjährigen Erfahrung mit den für Kinder (noch) nicht zugelassenen, neuen oralen PAH-Medikamenten wie Macitentan [1, 18], Riociguat [20] und Selexipag [6, 10, 13], kann davon ausgegangen werden, dass die Kombinationstherapie im Kindesalter unter Verwendung der oben genannten Medikamente („off label“) Morbidität und Rehospitalisierungsrate wegen PAH-Exazerbation deutlich reduziert, und mittelfristig die Mortalität oder zumindest die Progression der PAH verringert. Die PAH ist per Definition eine seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von nur 2–16 pro eine Millionen Kinder; daher ist nicht davon auszugehen, dass es in absehbarer Zeit hierzu randomisiert-kontrollierte Studien mit ausreichend hoher Patientenrekrutierung und statistischer Stärke („power“) geben wird [7, 14, 22].

Für ausgewählte PH-Patienten, bei denen die medikamentöse Therapie nicht ausreichend wirksam ist, kommt neben der Pharmakotherapie gegebenenfalls eine katheterinterventionelle oder chirurgische Maßnahme, wie die Anlage eines reversen Potts-Shunt oder eine atriale Septostomie infrage [8, 9]. Selbst nach erfolgreicher Durchführung einer dieser risikobehafteten Maßnahmen bleibt im weit fortgeschrittenen Stadium der PH meist nur eine Lungentransplantation als Therapieoption.

Das Ziel der kombinierten Pharmakotherapie bei PH muss sein, die Patienten medizinisch so zu behandeln, dass sie mit einer akzeptablen bis guten Lebensqualität selbstbestimmt leben und, abhängig von der Risikoklassifizierung [9], dennoch engmaschig ambulant gesehen werden. Der zeitliche Aufschub einer Listung zur Lungentransplantation [16], der meist durch eine PAH-Kombinationstherapie erreicht werden kann, ist ein weiterer, positiver Aspekt bei schwerer, progressiver PAH.

Expertenvorschläge zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen

Aktuell liegen nur wenige prospektive Studiendaten zur PAH-Kombinationstherapie im Kindesalter vor [10, 18]. Es ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und anderen regulatorischen Hürden nicht davon auszugehen, dass solche Daten mit suffizienter Studiengröße in absehbarer Zeit generiert und publiziert werden. Auch wenn prospektive – oder gar randomisiert-kontrollierte – Studien zu den neuen PAH-Medikamenten im Kindesalter sicher wünschenswert sind, um die entsprechende Therapie auf noch solidere Daten stützen zu können, besteht schon jetzt für Kinder mit pulmonaler Hypertonie dringender Handlungsbedarf [8, 9, 25].

Aus diesem Grund haben sich Experten für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit PH aus Deutschland, Österreich und der Schweiz aus der Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler zusammengeschlossen und folgende **Vorschläge** erarbeitet:

1. Damit an PH erkrankten Kindern und Jugendlichen die prognoseverbessernden PAH-Medikamente nicht vorenthalten werden, sind der „off-label-Einsatz“ und dessen unbürokratische Erstattung (Finanzierung) durch die Kostenträger erforderlich. Eine etwaige Weigerung, die oben genannten PAH-Medikamente seitens der Krankenkassen zu erstatten, wäre ethisch unvertretbar. Stattdessen ist eine Übernahme der Kosten für Off-label-PAH-Medikamente, auch in Kombination, durch die zuständige Krankenkasse geboten, wenn – laut Expertenmeinung [9] – die von den behandelnden Ärzten eingesetzte Behandlungsmethode (hier: PAH-Medikamente; **Tab. 1**) für dieses lebensbedrohliche Krankheitsbild eine spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf hat.

Das Bundesverfassungsgericht stellte hierzu am 06.12.2005 klar (Az.1 BvR 347/98): „Nach § 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V kann der Vertragsarzt Arzneimittel, die aufgrund der Richtlinien nach § 92

Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V von der Versorgung ausgeschlossen sind, ausnahmsweise dennoch in medizinisch begründeten Einzelfällen verordnen. Auch das Bundessozialgericht hat sich in seiner jüngeren Rechtsprechung bei einer Krankenbehandlung mit Arzneimitteln einer Einzelfallbetrachtung unter bestimmten Voraussetzungen nicht verschlossen. Nach seiner Auffassung sind Maßnahmen zur Behandlung einer Krankheit, die so selten auftritt, dass ihre systematische Erforschung praktisch ausscheidet, vom Leistungsumfang der gesetzlichen Krankenversicherung nicht allein deshalb ausgeschlossen, weil der zuständige Bundesausschuss dafür keine Empfehlung abgegeben hat (vgl. BSGE 93, 236 < 244 ff.>).“

2. Die Entscheidung zur spezifischen Therapie der pulmonalen Hypertonie mit Möglichkeit der Kombination von Medikamenten aller Substanzklassen – auch unter Einschluss von „Off-label-Präparaten“ – sollte durch einen Kinderkardiologen erfolgen, der ausreichend Erfahrung mit der Behandlung von Kindern mit PH – insbesondere mit vasoaktiven Medikamenten (**Tab. 1**) – hat, gefolgt von einer engmaschigen ambulanten Anbindung und Nachsorge dieser Patienten.

3. Kindern müssen PAH-Medikamente, die für Erwachsene mit PAH zugelassen sind, bei entsprechender Erkrankungsschwere, auch jenseits einer profunden Evidenzlage und Zulassung, genauso finanziert werden.

4. Die mangelnde Zulassung moderner, gegen PAH gerichteter Arzneimittel, oder die dünne evidenzbasierte Datenlage bei Kindern, sollte die behandelnden Ärzte nicht davon abhalten, den jungen Patienten diese Therapien anbieten zu können.

Resümee

Um einen Therapieerfolg bei Kindern und Jugendlichen mit PH zu erzielen, d. h. den Funktionsstatus des Patienten so lange wie möglich auf einem akzeptablen Niveau zu erhalten oder sogar zu verbessern, ist aus ärztlicher Sicht die Behandlung mit den oben genannten PAH-Medikamenten – auch „off-label“ (derzeit: u. a. Selexipag [10], Macitentan [18], Rio-

ciguat, Iloprost, Treprostinil, Epoprostenol) und in Kombination – notwendig [4, 5, 9]. Sollten diese Therapeutika einem Kind mit PAH vorenthalten bleiben, ist mit zunehmender – wahrscheinlich rascher verlaufender – Progression der Erkrankung und zunehmender Funktionseinbuße des Patienten zu rechnen. Gerade im Kindes- und Jugendalter führen diese klinischen Verschlechterungen der PH in der Regel nicht nur zu vermehrten ambulanten Kontakten, sondern auch zu oftmals längerfristigen, kostspieligen stationären Aufenthalten, die häufig sogar eine intensivmedizinische Überwachung und Therapie notwendig machen.

Fazit für die Praxis

Aus den aufgezeigten Gründen, d. h.

1. dem Mangel an Medikamenten, die bei Kindern für die Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) zugelassen sind,
2. der gut begründeten Rationale für eine PAH-Pharmakokombinationstherapie im Kindesalter und
3. dem Fehlen schwerwiegender unerwünschter Wirkungen der bislang nicht für Kinder zugelassenen PAH-Medikamente („off label“; [Tab. 1](#)),

sollten gerade jungen Patienten mit der lebenslimitierenden Erkrankung „Lungenhochdruck“ die vorhandenen modernen pharmakologischen Therapiemöglichkeiten nicht vorenthalten bleiben.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Georg Hansmann

Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin, Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Deutschland
georg.hansmann@gmail.com

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D. Quandt und A.E. Lammers: bezahlte Studien- und Berateraktivität (Actelon). G. Hansmann, C. Apitz, T. Humpl, M. Koestenberger,

I. Michel-Behnke und I. Schulze-Neick geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Aypar E, Alehan D, Karagoz T et al (2018) Clinical efficacy and safety of switch from bosentan to macitentan in children and young adults with pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Young* 28:542–547
2. Beghetti M, Channick RN, Chin KM et al (2019) Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study. *Eur J Heart Fail* 21:352–359
3. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al (1991) Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 115:343–349
4. Galie N, Channick RN, Frantz RP et al (2019) Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 53:1801889
5. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al (2016) 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 37:67–119
6. Geerdink LM, Bertram H, Hansmann G (2017) First-in-child use of the oral selective prostacyclin IP receptor agonist selexipag in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 7:551–554
7. Hansmann G (2017) Pulmonary hypertension in infants, children, and young adults. *J Am Coll Cardiol* 69:2551–2569
8. Hansmann G, Apitz C (2016) 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* 102(Suppl 2):ii85–ii67

9. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo T et al (2019) 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 38:879–901
10. Hansmann G, Meinel K, Bukova M et al (2020) Selexipag for the treatment of children with pulmonary arterial hypertension: first multicenter experience in drug safety and efficacy. *J Heart Lung Transplant*. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.029>
11. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S et al (2019) Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 53:1801887
12. Humpl T, Berger RMF, Austin ED et al (2017) Treatment initiation in paediatric pulmonary hypertension: insights from a multinational registry. *Cardiol Young* 27:1123–1132
13. Koestenberger M, Hansmann G (2018) Should we use the oral selective IP receptor agonist selexipag off-label in children with pulmonary arterial hypertension? *Pulm Circ* 8:2045894018793580
14. Moledina S, Hislop AA, Foster H et al (2010) Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* 96:1401–1406
15. Olschewski A, Berghausen EM, Eichstaedt CA et al (2018) Pathobiology, pathology and genetics of pulmonary hypertension: Update from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 272:4–10
16. Paraskeva MA, Edwards LB, Levvey B et al (2018) Outcomes of adolescent recipients after lung transplantation: An analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *J Heart Lung Transplant* 37:323–331
17. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I et al (2019) Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 53:1801976
18. Schweintzger S, Koestenberger M, Schlagenhauf A et al (2020) Safety and efficacy of the endothelin receptor antagonist macitentan in pediatric pulmonary hypertension. *Cardiovasc Diagn Ther*. <https://doi.org/10.21037/cdt.2020.04.01>
19. Sitbon O, Channick R, Chin KM et al (2015) Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 373:2522–2533
20. Spreemann T, Bertram H, Happel CM et al (2018) First-in-child use of the oral soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 8:2045893217743123
21. Van Loon RL, Roofthoof MT, Delhaas T et al (2010) Outcome of pediatric patients with pulmonary arterial hypertension in the era of new medical therapies. *Am J Cardiol* 106:117–124
22. Van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL et al (2011) Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 124:1755–1764
23. White RJ, Vonk-Noordegraaf A, Rosenkranz S et al (2019) Clinical outcomes stratified by baseline functional class after initial combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Respir Res* 20:208

24. Zelt JGE, Chaudhary KR, Cadete VJ et al (2019) Medical therapy for heart failure associated with pulmonary hypertension. *Circ Res* 124:1551–1567
25. Zijlstra WM, Douwes JM, Rosenzweig EB et al (2014) Survival differences in pediatric pulmonary arterial hypertension: clues to a better understanding of outcome and optimal treatment strategies. *J Am Coll Cardiol* 63:2159–2169

Schulstress? Probleme?

Forschungsprojekt "ProHEAD" vermittelt kostenlose Online-Hilfe

Für Jugendliche bedeutet Schule vor allem Leistungsdruck und Stress. Viele suchen Rat und Hilfe im Internet. Hier hilft ProHEAD, ein bundesweites Forschungsprojekt, das jungen Menschen kostenlose Online-Angebote zur Förderung der seelischen Gesundheit vermittelt.

„Im Internet gibt es bereits eine Vielzahl von Hilfsangeboten für Kinder und Jugendliche. Die wenigsten sind aber professionell entwickelt, begleitet und evaluiert. Daher können der potenzielle Nutzen, aber vor allem auch die Risiken solcher Angebote kaum beurteilt werden“, sagt Projektleiter Prof. Dr. Michael Kaess von der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums Heidelberg.

Was ist das Ziel von ProHEAD?

Ziel von ProHEAD ist es, internetbasierte Programme zu entwickeln und zu testen, die das psychische Wohlbefinden von Kindern und Jugendlichen fördern und bei Problemen bedarfsgerechte Hilfe anzubieten. Alle teilnehmenden Schülerinnen und Schüler bekommen Unterstützungsangebote, die jedoch individuell an ihre Bedürfnisse angepasst werden.

Wie läuft das Projekt bis jetzt?

Bisher nehmen rund 2.000 Jugendliche aus 49 Schulen in ganz Deutschland an ProHEAD teil und es werden von Tag zu Tag mehr. Insgesamt sollen es 15.000 werden – die Studie "ProHEAD" ist damit die bundesweit bislang größte und umfassendste wissenschaftliche Untersuchung zu Online-Hilfsangeboten im Internet für Jugendliche.

Wer kann mitmachen?

An ProHEAD können Schülerinnen und Schüler ab zwölf Jahren teilnehmen, deren Schule zufällig ausgewählt wurde. Erster Schritt ist eine Online-Befragung in der Schule. Die Teilnahme an ProHEAD ist freiwillig und kostenfrei. Wichtig für das Gelingen von ProHEAD ist, dass möglichst viele Jugendliche mit Einverständnis ihrer Eltern an dem Projekt teilnehmen.

Wie funktioniert ProHEAD?

Auf Basis ihrer Antworten im Fragebogen werden den Jugendlichen verschiedene Programme vorgeschlagen, die von Online-Angeboten zur Stärkung des Wohlbefindens

über Programme zur Prävention psychischer Erkrankungen bis hin zur Unterstützung bei der Suche nach professioneller Hilfe reichen können. Die Teilnahme funktioniert vom PC, Laptop oder Smartphone aus. Alle Angaben werden vertraulich ausgewertet. Nach einem und nach zwei Jahren werden nochmals Fragebögen ausgefüllt, um zu erfahren, wie es den Jugendlichen geht und wie erfolgreich die verschiedenen Angebote waren.

Wer steht dahinter?

"ProHEAD" steht für: "Promoting Help-seeking using E-technology for ADolescents" - zu Deutsch: "Förderung des Hilfesuchverhaltens von Kindern und Jugendlichen durch den Einsatz neuer Medien". ProHEAD wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert und unter Leitung des Universitätsklinikums Heidelberg in Kooperation der Standorte Mannheim, Hamburg, Leipzig, Schwäbisch Gmünd und Marburg durchgeführt.

Weitere Informationen

Ausführliche Informationen unter www.prohead.de

Quelle: Universitätsklinikum Heidelberg