

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

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

Hansmann G<sup>1</sup>, Apitz C<sup>2</sup>, Humpl T<sup>3</sup>, Koestenberger M<sup>4</sup>, Michel-Behnke I<sup>5</sup>, Schulze-Neick I<sup>6</sup>,  
Quandt D<sup>7</sup>, Lammers AE<sup>8</sup>

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

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

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

4 Department für pädiatrische Kardiologie, Medizinische Universität Graz, Österreich

5 Pädiatrische Kardiologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, MedUniWien, Österreich

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

7 Kinderherzzentrum Zürich, Pädiatrische Kardiologie, Universitätskinderspital Zürich, Schweiz

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

1380 Wörter, 1 Tabelle

**Korrespondenz an:**

Prof. Dr. Georg Hansmann, Email: [hansmann.georg@mh-hannover.de](mailto:hansmann.georg@mh-hannover.de)

oder

PD Dr. Astrid Lammers, Email: [astrid.lammers@ukmuenster.de](mailto:astrid.lammers@ukmuenster.de)

„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 Lungenparenchyms oder -interstitiums, oder Anomalien der linksseitigen Herzstrukturen ein. Eine Lungengefäßerkrankung mit pulmonaler Hypertonie ist eine unheilbare und fortschreitende Erkrankung. Vor der Verfügbarkeit moderner spezifischer Medikamente betrug für Kinder mit pulmonalarterieller Hypertonie (PAH) das mittlere Überleben nach Diagnosestellung weniger als ein Jahr<sup>1</sup>. Durch die Entwicklung und Verfügbarkeit von neuen, sogenannten „zielgerichteten“ PAH-Medikamenten (sogenannte „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<sup>2</sup>. Dennoch ist weiterhin der Verlauf der Erkrankung in den meisten Fällen chronisch progressiv: Im Endstadium einer pulmonalen Hypertonie (PH) mit Lungengefäßerkrankung<sup>3,4</sup> kommt therapeutisch nur eine Lungentransplantation<sup>5</sup> infrage.

Es werden verschiedene Formen der pulmonalen Hypertonie [World Symposium Pulmonary Hypertension (WSPH) Gruppe 1-5 PH] unterschieden, wobei insbesondere im Kindes- und Jugendalter Überlappungen zwischen den Gruppen häufig sind<sup>6,7</sup>. Die europäische Zulassungsbehörde, European Medicines Agency (EMA), hat für das Kindesalter bislang nur den Phosphodiesterase-5-Inhibitor Sildenafil und den Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan (ab dem abgeschlossenen 12. Lebensmonat) zur Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH, WSPH Gruppe 1 PH) zugelassen. Zur Therapie der PAH im Erwachsenenalter<sup>8,9</sup> haben darüber hinaus eine ganze Reihe weitere Medikamente die EMA-Zulassung erhalten (**Tabelle 1**).

Die internationalen Therapieempfehlungen des WSPH 2018 sehen für Erwachsene spätestens ab einer mittleren bis hohen Risikoklasse eine Kombination von PAH-Medikamenten aus 2-3

dieser Substanzklassen vor<sup>9</sup>, die über verschiedene Mechanismen v.a. zu einer Herabsetzung des pulmonalen Gefäßtonus führen. Analog dazu sehen die aktuellen internationalen Empfehlungen für PH im Kindesalter<sup>10</sup> eine initiale Kombinationstherapie mit mindestens zwei oralen PAH-Medikamenten bei mittlerem bis hohem Risiko vor. Bei entsprechender Erkrankungsschwere werden die 2-3 oralen PAH-Medikamente mit einer parenteralen Therapie kombiniert (inhalativ, i.v.)<sup>8,10</sup>.

Neben der vasodilatierenden Wirkung haben einige der o.g. PAH-Medikamente auch antiproliferative und anti-inflammatorische Effekte<sup>11,12</sup>. So soll der pulmonale Gefäßumbau, der mit einer Erhöhung von Druck und Widerstand im Lungenkreislauf einhergeht, verhindert oder zumindest verlangsamt werden, und einem Rechtsherzversagen<sup>12</sup> 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<sup>13</sup>, 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<sup>1,9,14,15</sup>.

Da es nur sehr wenige randomisierte, kontrollierte Studien bei Kindern mit PH gibt, orientieren sich die aktuell gültigen Therapiealgorithmen für die Behandlung der PH im Kindesalter<sup>10</sup> häufig an Erfahrungen und Ergebnissen von Studien, die vornehmlich auf Daten erwachsener Patienten mit pulmonaler Hypertonie beruhen<sup>1,9,15</sup>. Einer der Hauptgründe für den Mangel an prospektiven oder gar randomisiert-kontrollierten Studien bei Kindern mit PH ist die Seltenheit des Krankheitsbildes im Kindesalter<sup>7,16,17</sup>. 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.<sup>8</sup>

Für den Prostazyklinrezeptor (IP<sub>2</sub>)-Agonisten Selexipag konnte in der großen GRIPHON-Studie bei Erwachsenen mit PAH und Vormedikation zwar kein signifikanter Überlebensvorteil demonstriert werden<sup>18</sup>, jedoch zeigte sich eine Verbesserung im Hinblick auf den primären kombinierten klinischen Endpunkt „Mortalität oder PAH-assoziierten Komplikation“ (d.h., Hospitalisierung, Beginn einer parenteralen Prostazyklin- oder Sauerstofftherapie, Ballonatrioseptostomie)<sup>18</sup>. In der Tat scheint Selexipag bei Erwachsenen relativ gut vertragen zu werden und das Fortschreiten der PAH zu verlangsamen<sup>18,19</sup>.

Aufgrund unserer mehrjährigen Erfahrung mit den für Kinder (noch) nicht zugelassenen, neuen oralen PAH-Medikamenten wie Macitentan<sup>20</sup>, Riociguat<sup>21</sup> und Selexipag<sup>22, 23</sup>, kann davon ausgegangen werden, dass die Kombinationstherapie im Kindesalter unter Verwendung der o.g. Medikamente („off-label“) Morbidität und Re-Hospitalisierungsrate wegen PAH-Exazerbation deutlich verringert, und mittelfristig die Mortalität oder zumindest die Progression der PAH senken wird. 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<sup>7,16,17</sup>.

Für ausgewählte medikamentös „aus-therapierte“ PH-Patienten kommt neben der Pharmakotherapie gegebenenfalls eine katheterinterventionelle oder chirurgische Maßnahme, wie die Anlage eines reversen Potts-Shunt oder eine atriale Septostomie infrage<sup>10,11</sup>. 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 pulmonaler Hypertonie muss sein, die Patienten medizinisch so zu behandeln, dass sie mit einer akzeptablen bis guten Lebensqualität selbstbestimmt leben und, abhängig von der Risikoklassifizierung<sup>10</sup>, dennoch engmaschig ambulant gesehen werden. Der zeitliche Aufschub einer Listung zur Lungentransplantation<sup>5</sup>,

der meist durch eine PAH-Kombinationstherapie erreicht werden kann, ist ein weiterer, positiver Aspekt bei schwerer, progressiver PAH.

Aktuell liegen keine prospektive Studiendaten zur PAH-Kombinationstherapie im Kindesalter vor. 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<sup>10,11,14</sup>.

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

- 1. Damit an pulmonaler Hypertonie erkrankten Kindern und Jugendlichen die prognoseverbessernden PAH-Medikamente nicht vorenthalten werden, ist der ‚off-label-Einsatz‘ und dessen unbürokratische Erstattung (Finanzierung) durch die Kostenträger erforderlich. Eine etwaige Weigerung, die o.g. 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<sup>10</sup> - die von den behandelnden Ärzten eingesetzte Behandlungsmethode (hier: PAH-Medikamente, Tabelle 1) für dieses lebensbedrohliche Krankheitsbild eine spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf hat.**

Das Bundesverfassungsgericht stellte hierzu am 6.12.2005 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 pulmonaler Hypertonie – insbesondere mit vasoaktiven Medikamenten (Tabelle 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 anzubieten zu können.**

Um einen Therapieerfolg bei Kindern und Jugendlichen mit pulmonaler Hypertonie 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 o.g. PAH-Medikamenten – auch „off-label“ (derzeit: u.a. Selexipag, Macitentan, Riociguat, Iloprost, Treprostinil, Epoprostenol) und in Kombination – notwendig<sup>8-10</sup>. 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.

Aus den aufgezeigten Gründen, d.h. (1) dem Mangel an für Kinder zugelassener PAH-Medikamenten, (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“; **Tabelle 1**), sollten gerade jungen Patienten mit lebenslimitierender Erkrankung die vorhandenen modernen, pharmakologischen Therapiemöglichkeiten nicht vorenthalten bleiben.

**Tabelle 1:**

Medikament	Wirkstoff	Zulassung für Erwachsene	Zugelassen für Kinder
<b>PDE5-Inhibitoren</b>			
Sildenafil	PDE5-Inhibitor	EMA (2005) und FDA für WSPH-Gruppe 1 (IPAH/HPAH) für WHO II/III	EMA: > 12 abgeschlossene Lebensmonate
Tadalafil	PDE5-Inhibitor	EMA (2008) und FDA für Gruppe 1 (IPAH/HPAH) 2009	Nein
<b>Guanylatcyclyase-Aktivator</b>			
Riociguat	Guanylatcyclyase-I-Aktivator	EMA (2014) und FDA für WSPH-Gruppe 1 (IPAH/HPAH) und Gruppe 4 CTEPH) als Monotherapie oder Kombination mit ERA	Nein
<b>Endothelinrezeptor-Antagonisten</b>			
Bosentan	dualer ETA und ETB Rezeptor-Antagonist	EMA (2002) und FDA für WSPH-Gruppe 1 (IPAH/HPAH)	EMA und FDA > 12 abgeschlossene Lebensmonate
Ambrisentan	Selektiver ETA Rezeptor-Antagonist	EMA (2008) und FDA für WSPH-Gruppe 1 (IPAH/HPAH)	Nein
Macitentan	dualer ETA und ETB Rezeptor-Antagonist	EMA (2014) und FDA für WSPH-Gruppe 1 (IPAH/HPAH)	Nein
<b>Prostacyclin-Derivate (Prostanoide) und IP-Rezeptor-Agonist (Prostazyklin-Mimetic)</b>			
Epoprostenol	Prostazyklin-Analagon	EMA (1996) und FDA für WSPH-Gruppe 1 (IPAH/HPAH) und mit Bindegeweberkrankungen in WHO III/IV	Nein
Treprostinil	Prostazyklin-Analagon	EMA (2007) und FDA für WSPH-Gruppe 1 (IPAH/HPAH)	Nein
Iloprost	Prostazyklin-Analagon	EMA (2003) und FDA für WSPH-Gruppe 1 (IPAH/HPAH)	Nein
Selexipag	Oraler Prostazyklin-IP-Rezeptor Agonist	FDA (2015), EMA 2016	Nein

Abkürzungen: EMA- European Medicines Agency, ETA - Endothelin-A-Rezeptor, ETB - Endothelin-B-Rezeptor, FDA- Food and Drug Administration , IPAH -idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie, HPAH – hereditäre pulmonalarterielle Hypertonie, LJ – Lebensjahr, PDE5 – Phosphodiesterase-5, WHO – World Health Organization, WSPH – World Symposium on Pulmonary Hypertension, Jahreszahl in Klammern nach EMA (Jahr der jeweiligen Arzneimittelzulassung)

## Literatur

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115:343-349
2. van Loon RL, Roofthoofdt MT, Delhaas T, van Osch-Gevers M, ten Harkel AD, Strengers JL, Backx A, Hillege HL, Berger RM. Outcome of pediatric patients with pulmonary arterial hypertension in the era of new medical therapies. *Am J Cardiol.* 2010;106:117-124
3. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmüller P, Klinger JR, Nicolls MR, Olschewski AJ, Pullamsetti SS, Schermuly RT, Stenmark KR, Rabinovitch M. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: State of the art and research perspectives. *Eur Respir J.* 2019;53
4. Olschewski A, Berghausen EM, Eichstaedt CA, Fleischmann BK, Grunig E, Grunig G, Hansmann G, Harbaum L, Hennigs JK, Jonigk D, Kuebler WM, Kwapiszewska G, Pullamsetti SS, Stacher E, Weissmann N, Wenzel D, Schermuly RT. Pathobiology, pathology and genetics of pulmonary hypertension: Update from the cologne consensus conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272S:4-10
5. Paraskeva MA, Edwards LB, Levvey B, Stehlik J, Goldfarb S, Yusef RD, Westall GP, Snell GI. Outcomes of adolescent recipients after lung transplantation: An analysis of the international society for heart and lung transplantation registry. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37:323-331
6. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, Ivy DD, Berger RMF. Paediatric pulmonary arterial hypertension: Updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J.* 2019;53
7. Hansmann G. Pulmonary hypertension in infants, children, and young adults. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2551-2569
8. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M, Group ESCSD. 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.* 2016;37:67-119
9. Galie N, Channick RN, Frantz RP, Grunig E, Jing ZC, Moiseeva O, Preston IR, Pulido T, Safdar Z, Tamura Y, McLaughlin VV. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53
10. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo T, Aplitz C, Austin E, Bonnet D, Budts W, D'Alto M, Gatzoulis MA, Hasan BS, Kozlik-Feldmann R, Kumar RK, Lammers AE, Latus H, Michel-Behnke I, Miera O, Morrell NW, Pielek G, Quandt D, Sallmon H, Schranz D, Tran-Lundmark K, Tulloh RMR, Warnecke G, Wähländer H, Weber SC, Zartner P. 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

11. Hansmann G, Apitz C. Treatment of children with pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The european paediatric pulmonary vascular disease network, endorsed by ishlt and dgpk. *Heart*. 2016;102 Suppl 2:ii67-ii85
12. Zelt JGE, Chaudhary KR, Cadete VJ, Mielniczuk LM, Stewart DJ. Medical therapy for heart failure associated with pulmonary hypertension. *Circ Res*. 2019;124:1551-1567
13. Humpl T, Berger RMF, Austin ED, Fasnacht Boillat MS, Bonnet D, Ivy DD, Zuk M, Beghetti M, Schulze-Neick I. Treatment initiation in paediatric pulmonary hypertension: Insights from a multinational registry. *Cardiol Young*. 2017;27:1123-1132
14. Zijlstra WM, Douwes JM, Rosenzweig EB, Schokker S, Krishnan U, Roofthoof MT, Miller-Reed K, Hillege HL, Ivy DD, Berger RM. Survival differences in pediatric pulmonary arterial hypertension: Clues to a better understanding of outcome and optimal treatment strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2159-2169
15. White RJ, Vonk-Noordegraaf A, Rosenkranz S, Oudiz RJ, McLaughlin VV, Hoeper MM, Grunig E, Ghofrani HA, Chakinala MM, Barbera JA, Blair C, Langley J, Frost AE. Clinical outcomes stratified by baseline functional class after initial combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*. 2019;20:208
16. Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: A national cohort study. *Heart*. 2010;96:1401-1406
17. van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, ten Harkel AD, van Osch-Gevers M, Delhaas T, Kapusta L, Strengers JL, Rammeloo L, Clur SA, Mulder BJ, Berger RM. Pediatric pulmonary hypertension in the netherlands: Epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation*. 2011;124:1755-1764
18. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Preiss R, Rubin LJ, Di Scala L, Tapson V, Adzerikho I, Liu J, Moiseeva O, Zeng X, Simonneau G, McLaughlin VV, Investigators G. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:2522-2533
19. Beghetti M, Channick RN, Chin KM, Di Scala L, Gaine S, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, McLaughlin VV, Preiss R, Rubin LJ, Simonneau G, Sitbon O, Tapson VF, Galie N. 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*. 2019;21:352-359
20. Aypar E, Alehan D, Karagoz T, Aykan HH, Ertugrul I. Clinical efficacy and safety of switch from bosentan to macitentan in children and young adults with pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Young*. 2018;28:542-547
21. Spreemann T, Bertram H, Happel CM, Kozlik-Feldmann R, Hansmann G. First-in-child use of the oral soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2018;8:2045893217743123
22. Geerdink LM, Bertram H, Hansmann G. First-in-child use of the oral selective prostacyclin ip receptor agonist selexipag in pulmonary arterial hypertension *Pulm Circ*. 2017;7:551-554
23. Koestenberger M, Hansmann G. Should we use the oral selective ip receptor agonist selexipag off-label in children with pulmonary arterial hypertension? *Pulm Circ*. 2018;8:2045894018793580