

Pulmonale hypertensie en het Eisenmenger-syndroom

B.J. Bouma, A.P.J. van Dijk en B.J.M. Mulder

- 10.1 Inleiding – 76**
- 10.2 Pathofysiologie – 76**
- 10.3 Klinische verschijnselen – 77**
- 10.4 Specifieke maatregelen en behandeling – 78**
 - 10.4.1 Pulmonale hypertensie – 78
 - 10.4.2 Eisenmenger-syndroom – 78
 - 10.4.3 Transplantatie – 81
- 10.5 Zwangerschap – 81**
- Literatuur – 82**

10.1 Inleiding

PH wordt gekenmerkt door verhoogde druk in de art. pulmonalis en secundair RV-falen. De progressie van de ziekte is zeer variabel. PH is door de World Health Organization op grond van het mechanisme ingedeeld in vijf groepen:

- Groep 1: pulmonale arteriële hypertensie (PAH). Deze groep bestaat uit de idiopathische PAH, erfelijke PAH en uit PAH die veroorzaakt wordt door ziekten gelokaliseerd in de arteriolen. Dit zijn, naast AHA, bindweefselziekten, hiv-infectie, portale hypertensie, schistosomiasis, chronische hemolytische anemie, persisterende PH van de pasgeborene, pulmonale veno-occlusieve ziekte en pulmonale capillaire haemangiomatosis.
- Groep 2: bestaat uit patiënten bij wie de PH veroorzaakt wordt door een verhoogde druk in het LA door aandoeningen van de linkerharthelft zoals hartfalen en kleplijden.
- Groep 3: bestaat uit patiënten bij wie de PH veroorzaakt wordt door longziekten of hypoxemie, zoals COPD, interstitiële longziekte en pulmonaal slaapapneusyndroom.
- Groep 4: bestaat uit patiënten bij wie de PH veroorzaakt wordt door chronische tromboembolieën.
- Groep 5: bestaat uit patiënten bij wie de PH een onduidelijk multifactorieel mechanisme heeft zoals hematologische aandoeningen (onder andere sarcoïdose) en metabole stoornissen (glycogeenziekte).

In dit hoofdstuk wordt alleen de PH ten gevolge van AHA (groep 1) besproken.

10.2 Pathofysiologie

Bij patiënten met AHA en een links-rechtsshunt is er een toegenomen bloedstroom door de longen. Het endotheel raakt hierdoor beschadigd waardoor vasoactieve stoffen vrijkomen waaronder endotheline, een krachtige vasoconstrictor die gladde spiercelproliferatie stimuleert, en tromboxaan B2, dat leidt tot plaatjesactivatie en vasoconstrictie van de longarteriolen.

Bij patiënten met een groot, niet-restrictief VSD of een grote PDB treedt, met het geleidelijk dalen van de pulmonale vaatweerstand de eerste weken na de geboorte, binnen korte tijd een grote links-rechtsshunt op. Het toegenomen volume van de longflow samen met de hoge druk leidt in de art. pulmonalis tot een hoge shearstress, met als gevolg endotheelschade en release van vasoactieve stoffen. Het is vooral de chronisch verhoogde druk, en in mindere mate de toegenomen flow, die in het longvaatbed progressieve histologische veranderingen in de longvaten veroorzaakt, die uiteindelijk onomkeerbaar worden. Bij patiënten met een ASD is de shuntgrootte de eerste maanden na de geboorte nog enigszins beperkt, omdat de compliantie van de RV aanvankelijk nog gelijk is aan die van de LV. De longvasculatuur kan verder uitrijpen en is daardoor beter in staat de volumeoverbelasting op te vangen. Een ASD met links-rechtsshunt geeft weliswaar een toegenomen longflow, maar de druk waarmee het bloed in de art. pulmonalis wordt gepompt, is laag. Dit geeft weinig shearstress en dus weinig endotheelschade. De pulmonale drukken nemen daardoor meestal pas op volwassen leeftijd toe, maar niet bij alle patiënten: bij sommige patiënten blijft de pulmonale vaatweerstand tot op hoge leeftijd geheel normaal. Een irreversibel sterk verhoogde pulmonale vaatweerstand is een contra-indicatie voor operatieve sluiting van een defect zoals ASD, VSD of PDB omdat sluiting kan leiden tot acuut RV-falen en overlijden. Voordat geconcludeerd wordt dat de verhoogde weerstand irreversibel is, dient altijd het effect van pulmonale vasodilatatie (inhalatie van 100% zuurstof, NO of prostacycline) gemeten te worden. Als de pulmonale vaatweerstand hoger is dan de systeemvaatweerstand en er een rechts-linksshunt bestaat, is er sprake van het Eisenmenger-syndroom (■ figuur 10.1). Het Eisenmenger-syndroom treedt



■ **Figuur 10.1** MRI-opname van een patiënt met het Eisenmenger-syndroom ten gevolge van een VSD (pijl). Er is sprake van RV-hypertrofie en een duidelijke dilatatie van de art. pulmonalis (AP).

op bij ongeveer 50% van de patiënten met een groot VSD of een PDB (indien niet geopereerd voor de leeftijd van 1 jaar) en wel op de kinderleeftijd; bij patiënten met een groot ASD in 10% en pas op volwassen leeftijd. Behalve bij de genoemde defecten kan het Eisenmenger-syndroom natuurlijk ook ontstaan bij een shunt tussen de systeem- en de longcirculatie op elk ander niveau, zoals truncus arteriosus, pulmonalisatresie met grote collateralen tussen aorta en art. pulmonalis, abnormale drainage van de longvenen of bij een chirurgisch aangelegde shunt (Potts, Waterston, Blalock-Taussig). Toegenomen longflow door een andere oorzaak, zoals een arterioveneuze shunt of fistel, of in de situatie waarbij de gehele cardiac output door slechts één long gaat (congenitaal of na pneumectomie), is ook geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van PAH.

10.3 Klinische verschijnselen

De klinische verschijnselen van het Eisenmenger-syndroom zijn onafhankelijk van de plaats van de shunt. Bij een VSD of PDB kunnen klachten al op de kinderleeftijd ontstaan, bij een ASD meestal pas na het 20e jaar. De klachten zijn vooral het gevolg van polycytemie en hypoxemie. Dyspnoe d'effort is gerelateerd aan de mate van hypoxemie. Hemoptoë kan het gevolg zijn van een ruptuur van fragiele longvaten met verhoogde druk, trombocytopathie, trombocytopenie en/of het gebruik van anticoagulantia. Hemoptoë treedt op bij ruim een derde van alle patiënten, meestal rond de 40 jaar, en kan levensbedreigend zijn. Angina pectoris ten gevolge van ischemie van de RV treedt op bij 15-20% van de patiënten. Supraventriculaire tachycardiëen ontstaan, net als angina pectoris, meestal pas na het 20e jaar.

Boezemfibrilleren kan mede de oorzaak zijn van RV-falen, een late complicatie, vooral bij patiënten boven de 40 jaar. Uiteraard is voorzichtigheid geboden met vaatverwijding of ACE-remmers bij de behandeling van deze patiënten. Een plotselinge daling van de systeemvaatweerstand kan, bij gelijk blijven van de longvaatweerstand, leiden tot een toename van de rechts-linksshunt en daardoor een ernstige, soms levensbedreigende cyanose veroorzaken.

Patiënten met het Eisenmenger-syndroom tonen bij het lichamelijk onderzoek een centrale cyanose: blauwe tong en lippen en trommelstokvingers. Bij patiënten met een PDB en Eisenmenger-syndroom komt het zuurstofarme bloed distaal van de linker art. subclavia in de aorta. Dit leidt tot een meer uitgesproken cyanose van de onderste ledematen.

Aanvankelijk is er bij patiënten met het Eisenmenger-syndroom en een shunt distaal van de tricuspidalisklep nog geen ernstige TI en een normaal pulsatiepatroon van de vena jugularis.

De thoraxfoto toont vaak een ‘vroussure cardiaque’. Er is een opvallende RV-impuls en de pulmonale component van de tweede toon is luid. Er is meestal een zacht ejectiongeruis.

Bij het voortschrijden van RV-disfunctie neemt de centraalveneuze druk (CVD) toe en wordt er door contractie van het RA tegen een hogere diastolische druk van de RV een prominente a-top zichtbaar in de polsgolf van de vena jugularis. De patiënt ontwikkelt in toenemende mate perifeer oedeem, hepatomegalie en ascites. Er ontstaat een lekgeruis door de toenemende TI. Tevens ontstaat een PI-geruis door de gedilateerde art. pulmonalisstam.

In een onderzoek van Diller in 2006 naar de prognose van 171 patiënten met het Eisenmenger-syndroom bleek de overleving 20 jaar korter te zijn dan bij de gezonde controlepopulatie. De overleving bij 40, 50 en 60 jaar was respectievelijk 94, 74 en 52%. Het is opvallend dat patiënten met een secundaire PH veel langer in leven blijven dan patiënten met PH zonder de mogelijkheid van shunting. In de literatuur zijn vele voorspellers van een slechte prognose gevonden, zoals functionele klasse, syncope, hemoptoë, een RA-druk van meer dan 8 mmHg, een systemische saturatie van minder dan 85%, lage albumine- en kaliumspiegels en verhoogde troponinwaarden. Deze informatie kan van belang zijn voor het bepalen van het moment van een eventuele hart-longtransplantatie.

De belangrijkste doodsoorzaken zijn: plotse dood door een ritmestoornis (14-47%), RV-falen, bloeding (waaronder hemoptoë) of trombose, infectie (met name cerebrale abcessen, pneumonie, zelden endocarditis), niet-cardiale operaties onder algehele anesthesie en zwangerschap.

10.4 Specifieke maatregelen en behandeling

10.4.1 Pulmonale hypertensie

Initiële therapie moet gericht zijn op de onderliggende oorzaak van de PH. In dit boek wordt louter de therapie voor PH ten gevolge van AHA behandeld (groep 1). Bij patiënten met PH zonder Eisenmenger-syndroom is er een indicatie voor therapie. Overwogen kan worden om eerst nog eventuele reversibiliteit (dat wil zeggen daling van de gemiddelde pulmonaaldruk met meer dan 10 mmHg tot onder 40 mmHg bij gelijkblijvende of stijgende cardiac output) aan te tonen door middel van hartkatheterisatie en nog eventuele operabiliteit vast te stellen. Voor patiënten die niet geopereerd kunnen worden aan het defect dat de problemen heeft veroorzaakt, is er medicamenteuze therapie. Van calciumantagonisten is bij AHA als behandeling voor de PH geen nut aangetoond. Voor de huidige inzichten betreffende medicamenteuze therapie en algemene maatregelen, zie ► par. 10.4.2. Bij patiënten met ernstige PH zonder intracardiale shunt, die ondanks geavanceerde therapie syncope of refractair hartfalen hebben, kan atrioseptostomie een laatste behandeloptie zijn. Hiermee wordt een rechts-linksshunt op atriumniveau gecreëerd, waardoor de cardiac output stijgt, maar ten koste van de arteriële saturatie. Het is echter moeilijk te voorspellen welke patiënten zullen profiteren en welke zullen verslechteren na deze behandeling.

10.4.2 Eisenmenger-syndroom

Bij de behandeling van patiënten met het Eisenmenger-syndroom is het belangrijk om factoren die het wankele hemodynamische evenwicht kunnen verstoren, te vermijden. Dehydratie, verblijf op grote hoogte en isometrische (statische) inspanning moeten vermeden worden.

Beperkte gegevens suggereren dat het veilig is voor Eisenmenger-patiënten om in commerciële vliegtuigen te reizen, omdat er voldoende cabinedruk is. Door de erg droge lucht in vliegtuigen, met een luchtvochtigheid van vaak < 40%, is de 'insensible loss' bij de ademhaling fors toegenomen. Bij een lange vlucht is het erg belangrijk voldoende water (geen alcohol!) te drinken om dehydratie, wat bij het Eisenmenger-syndroom snel tot klachten leidt en ook niet ongevaarlijk is, te voorkomen.

Het is belangrijk je te realiseren dat zelfs een relatief kleine chirurgische ingreep bij patiënten met een Eisenmenger-syndroom een hoge mortaliteit (tot 19%) kent. Een niet-cardio-chirurgische operatie, ook al lijkt het een kleine ingreep die bij mensen zonder Eisenmenger-syndroom een laag risico heeft, dient dan ook alleen in onvermijdbare situaties en in een gespecialiseerd centrum te worden uitgevoerd. Ook dient men bij infusen luchtfilters te gebruiken om paradoxale luchtembolieën te vermijden. Tromboseprofylaxe is bij deze patiënten met verhoogde trombogeniciteit extra belangrijk.

Erythrocytose, secundair aan een verhoogd erythropoëtinegehalte als reactie op de chronische hypoxemie, kan klachten veroorzaken door hyperviscositeit van het bloed: hoofdpijn, duizeligheid, visusstoornissen, moeheid, spierpijn of spierzwakte en paresthesieën. Flebotomie wordt geadviseerd bij patiënten die zowel duidelijke klachten van hyperviscositeit als een hematocriet van meer dan 65% hebben, nadat dehydratie en ijzeregebrek (bepalen van ferritine en MCV) zijn uitgesloten. Een flebotomie kan veilig en vrij eenvoudig poliklinisch verricht worden. De klachten als gevolg van de hyperviscositeit kunnen hierna binnen 24 uur verdwenen zijn. Eventueel kan de procedure herhaald worden, maar er moet naar gestreefd worden zo min mogelijk bloed af te nemen om een door flebotomie geïnduceerd ijzeregebrek te voorkomen. Voorafgaand aan chirurgische ingrepen kan een flebotomie het risico op trombose na de procedure verkleinen. Flebotomie moet *altijd* gecombineerd worden met de toediening van eenzelfde volume vloeistof als de hoeveelheid bloed die wordt afgenomen. Als vervanging wordt bij voorkeur vers plasma of albumine gegeven, eventueel een isotone zoutoplossing. Afname van het circulerend volume kan anders leiden tot een catastrofale hemodynamische collaps.

Flebotomie wordt *niet* geadviseerd bij een hoog hematocriet zonder klachten. Herhaalde flebotomieën kunnen namelijk leiden tot een ijzeregebrekanemie. De microcytaire hypochrome erythrocyten bij een ijzeregebrekanemie hebben een verminderde capaciteit om zuurstof te transporteren en zijn meer rigide, waardoor de hyperviscositeit juist toeneemt. Als frequente flebotomieën toch noodzakelijk zijn, kan in aansluiting aan de transfusie een intraveneus ijzerpreparaat toegediend worden ter voorkoming van ijzeregebrekanemie. Dit is een mooi alternatief voor orale ijzersuppletie, omdat dit zo vaak gastro-intestinale bijwerkingen geeft.

De diagnose ijzeregebrekanemie wordt gemakkelijk gemist, omdat er bij secundaire erythrocytose slechts sprake is van een relatieve anemie, waarbij een 'normale' hematocriet te laag kan zijn voor een adequaat zuurstoftransport. Hierbij zijn de klachten moeilijk te onderscheiden van het hyperviscositeitssyndroom, maar een flebotomie verergert de ijzeregebrekanemie uiteraad. Ijzersuppletie (ferrofumaraat 1 dd 200 mg, dat is 65 mg elementair ijzer/dag) dient voorzichtig te gebeuren omdat de hematocriet snel stijgt. Bij de eerste tekenen van hematocriestijging moet de ijzersuppletie gestopt worden. Meestal is dit al na een week het geval. Daling van het MCV is een relatief late manifestatie van ijzeregebrek. Naast Hb, Ht en MCV is het verstandig de gehele ijzerstatus geregeld te controleren, vooral indien patiënt af en toe flebotomieën krijgt. Als er een ijzertekort bestaat nog zonder microcytaire anemie, is het verstandig dat al te suppleren en niet te wachten tot een daling van het MCV optreedt.

Zuurstoftoediening is geïndiceerd bij herstel van een operatie, tijdens ziekenhuisopname voor ernstig hartfalen, verblijf op grote hoogten en rondom een bevalling. Chronische toediening van zuurstof thuis kan subjectief vaak een verlichting van de klachten (bijvoorbeeld

hoofdpijn) geven, maar objectief is nooit een gunstig effect op inspanningstolerantie of prognose aangetoond.

Anticoagulantia of aspirine worden soms voorgeschreven ter vermindering van trombotische complicaties. Bij patiënten met primaire PAH is aangetoond dat orale anticoagulantia de progressie van de pulmonale vaatziekte remmen. Nu geleidelijk aan duidelijk is geworden dat op vaatniveau de primaire PAH en de PH bij het Eisenmenger-syndroom identiek zijn, zou overwogen kunnen worden ook bij deze laatste groep orale anticoagulantia te adviseren. Echter, het risico op bloedingen (hemoptoë!) is bij patiënten met het Eisenmenger-syndroom al verhoogd door trombocytopenie, trombocytopathie en een tekort aan stollingsfactoren. Een netto gunstig effect van anticoagulantia is bij het Eisenmenger-syndroom nooit aangetoond.

Perioperatief bestaat bij cyanotische patiënten een verhoogd bloedingsrisico. Een flebotomie preoperatief verbetert de hemostase. Bij een tekort aan stollingsfactoren kan vers plasma toegediend worden. Hierbij is vitamine-K-toediening niet zinvol, omdat vitamine-K-tekort niet de oorzaak is van de coagulopathie.

Door een verhoogd metabolisme van urinezuur kan jicht ontstaan bij patiënten met het Eisenmenger-syndroom. Een acute aanval van jicht wordt bij voorkeur met colchicine behandeld gezien de relatieve contra-indicatie voor NSAID's. Colchicine kan dehydratie veroorzaken ten gevolge van misselijkheid en braken en is mede door de forse beenmergremming derhalve niet geschikt voor chronisch gebruik. Bij herhaalde aanvallen kan allopurinol preventief gebruikt worden. Ook bij atypische gewrichtsklachten moet bij deze patiënten altijd aan jicht gedacht worden. Anderzijds kunnen gewrichtsklachten ook veroorzaakt worden door periostprikkeling ten gevolge van het sterk gezwollen hyperactieve beenmerg (hypertrofische osteoarthropathie).

Bij deze patiënten met een rechts-linksshunt kan zich een cerebraal abces ontwikkelen door embolisatie van een infectieus proces elders in het lichaam. Bij klachten zoals hoofdpijn, misselijkheid, sufheid of persoonlijkheidsstoornissen moet men bedacht zijn op deze zeldzame, maar vaak dodelijk verlopende complicatie.

Nierinsufficiëntie is een bekend probleem bij patiënten met een chronische hypoxemie en hierop moet met enige regelmaat gecontroleerd worden. Glomerulosclerose, ten gevolge van cyanose, komt meestal in eerste instantie tot uiting als proteïnurie. Dit kan problemen veroorzaken bij toediening van radiopake contraststoffen en dehydratie, waarbij uremie, oligurie of zelfs anurie kan ontstaan. Patiënten moeten dus goed gehydrateerd worden vóór een eventuele hartkatheterisatie.

Ten slotte bestaat er bij patiënten met erythrocytose een verhoogde kans op galstenen en cholecystitis door de vorming van calciumbilirubinegalstenen.

Medicamenteuze therapie is tegenwoordig geïndiceerd bij patiënten met het Eisenmenger-syndroom. De meeste van de gebruikte geneesmiddelen hebben hun nut bewezen bij patiënten met idiopathische PH, maar inmiddels is ook in kleinere studies aangetoond dat ze de longvaatweerstand verlagen en de cardiac output en functionele klasse verbeteren bij het Eisenmenger-syndroom. Retrospectieve gegevens wijzen op een overlevingsvoordeel bij het gebruik van deze middelen.

Bosentan is een selectieve endothelinereceptorantagonist die vasodilatatie veroorzaakt. In een onderzoek (Breathe-5) bij 54 patiënten met het Eisenmenger-syndroom in functionele klasse III werd in een placebogecontroleerde studie na 16 weken oraal gebruik van bosentan een daling van de longvaatweerstand en een toename van het inspanningsvermogen aangetoond. Bij klinische verslechtering kan combinatietherapie met andere middelen overwogen worden. In retrospectief onderzoek lijkt dit weer tot een duidelijke verbetering te leiden.

De fosfodiësteraseremmer sildenafil veroorzaakt een lokale afgifte van NO in de vaatwand en vasodilatatie. In een prospectieve open-label studie bij 13 patiënten met het Eisenmenger-

syndroom hadden de patiënten die sildenafil gebruikten, een significante verbetering in functionele klasse en zuurstofverzadiging, met een verlaging van de druk in de art. pulmonalis en van de pulmonale vaatweerstand. Dit kan overigens niet gecombineerd worden met behandeling met nitraten.

Stikstofoxide (NO) is een selectieve pulmonale vaatverwijder die wordt gebruikt als diagnostische test op vasoreactiviteit en als therapie perioperatief op de IC.

Prostacycline of epoprostenol (Flolan[®]) is een krachtige, kortwerkende vaatverwijder die intraveneus wordt toegediend en vooral vroeger gegeven werd bij idiopathische PH. Door de bijwerkingen (misselijkheid, braken, duizeligheid en flushes) en de complicaties van de toediening via een centraalveneuze lijn (infecties, kathetertrombose met paradoxe embolie en reactieve klachten bij het staken van de toediening) is het gebruik van prostacycline beperkt. Iloprost is een recenter ontwikkelde prostacycline die via inhalatie tot achtmaal daags kan worden toegediend. Treprostinil kan subcutaan met een klein draagbaar pompje worden toegediend.

10.4.3 Transplantatie

► H. 28. In de statistieken voor harttransplantatie en longtransplantatie komen AHA en PH slechts in de marge voor. Voor een gecombineerde hart-longtransplantatie is dat compleet anders: hier vormen patiënten met een AHA en PH veruit de grootste patiëntencategorie.

In een serie van 51 patiënten met het Eisenmenger-syndroom die een hart-longtransplantatie ondergingen, overleden 8 patiënten vroeg (16%). De 1-, 5- en 10-jaarsoverlevingen waren respectievelijk 73, 51 en 28%. Deze resultaten waren gelijk aan die bij patiënten die hart-longtransplantaties met andere indicaties ondergingen. Overigens worden door het beperkte orgaanaanbod in de praktijk voornamelijk patiënten met een andere aandoening getransplanteerd zoals patiënten met longfibrose of primaire PH, omdat de klinische verslechtering bij deze ziekten meestal sneller progressief verloopt. Goede timing van hart-longtransplantatie is daardoor erg moeilijk. Ook als Eisenmenger-patiënten in functionele NYHA-klasse III of IV belanden, is hun levensverwachting theoretisch beter dan die van patiënten met eindstadium longfibrose of primaire PH.

10.5 Zwangerschap

Bij belangrijke PH en het Eisenmenger-syndroom vormt zwangerschap een zeer hoog risico. Bij deze patiënten wordt een hoge moedersterfte gemeld (30-50% bij het Eisenmenger-syndroom). Het risico is voor patiënten na succesvolle sluiting van een shunt waarbij een licht verhoogde pulmonale druk bestond (bijvoorbeeld na ASD-sluiting met een gemiddelde druk van 30 mmHg) waarschijnlijk lager, hoewel er geen grenswaarden zijn waarbij zwangerschap veilig kan worden voldragen. Bij deze milde vormen kan na een goede risicoschatting in een gespecialiseerd centrum een zwangerschap eventueel worden overwogen. Begeleiding van de zwangerschap in een gespecialiseerd centrum is dan noodzakelijk.

Bij patiënten die voordat ze zwanger werden al medicatie namen zoals bosentan, kan overwogen worden die te continueren, al dient rekening te worden gehouden met mogelijke teratogene effecten van deze middelen. Voor de foetus vormt de cyanose van de moeder een aanzienlijk risico. Het risico op foetale complicaties is geassocieerd met een zuurstofverzadiging van < 90% en de kans op een levendgeborene is klein als de zuurstofverzadiging onder de 85% is.

Bij een gefixeerde pulmonale vaatweerstand ontbreekt het tijdens en kort na de partus aan een snelle aanpassing aan de schommelingen in systeemvaatweerstand, cardiac output en bloedvolume. Daling van de systeemvaatweerstand tijdens de zwangerschap of bij gebruik van anesthesie tijdens de partus veroorzaakt een toename van de rechts-linksshunt en cyanose.

Bij persen of acuut bloedverlies tijdens de partus stijgt de systeemvaatweerstand en door een onvoldoende systemische bloedflow kan een ernstige syncope optreden. Door onmiddellijke volumesuppletie en toediening van vasopressoren kan een fatale afloop soms nog voorkomen worden.

Literatuur

- Baumgartner H, Bonhoeffer P, Groot NM de, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010; 31(23): 2915-2957.
- Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J.* 2006; 27(14): 1737.
- Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Dimopoulos K, et al. Disease targeting therapies in patients with Eisenmenger syndrome: Response to treatment and long-term efficiency. *Int J Cardiol.* 2012 Mar 3. [Epub ahead of print].
- Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol.* 2007; 120(2): 198-204.
- Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006; 114(1): 48.
- Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). *Eur Heart J.* 2009; 30(20): 2493-2537.
- Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report – 2011. *J Heart Lung Transplant.* 2011; 30(10): 1104-1122.
- Maxwell BG, El-Sayed YY, Riley ET, Carvalho B. Peripartum outcomes and anaesthetic management of parturients with moderate to complex congenital heart disease or pulmonary hypertension. *Anaesthesia.* 2013; 68(1): 52-59.
- Schuuring MJ, Boekholdt SM, Windhausen A, et al. Advanced therapy for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease: a clinical perspective in a new therapeutic era *Neth Heart J.* 2011; 19(12): 509-513.
- Schuuring MJ, Riel AC van, Bouma BJ, Mulder BJ. Recent progress in treatment of pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Neth Heart J.* 2011; 19(12): 495-497.
- Stoica SC, McNeil KD, Perreas K, et al. Heart-lung transplantation for Eisenmenger syndrome: early and long-term results. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72(6): 1887.