

**Bosentan als adjuvante Therapie für pulmonaler
Hypertonie aufgrund angeborener Zwerchfellhernie bei
Neugeborenen**

Eine Fallserie

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Aster William Mariette De Vadder

aus Sint-Niklaas/Belgien

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Florian Kipfmüller
2. Gutachter: Prof. Dr. Julian Alexander Luetkens

Tag der mündlichen Prüfung: 06.02.2026

Aus der Klinik für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	6
1.1	Einleitung	6
1.2	Material und Methoden	8
1.3	Ergebnisse	11
1.4	Diskussion	18
1.5	Zusammenfassung	21
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	22
2.	Veröffentlichung	26
3.	Erklärung zum Eigenanteil	27
4.	Danksagung	28
5.	Publikationen (PDF-Version)	29

Abkürzungsverzeichnis

CDH	Kongenitale Zwerchfellhernie (congenital diaphragmatic hernia)
CDH-PH	kongenitale Zwerchfellhernie assoziierter pulmonaler Hypertension
CPAP	kontinuierlicher positive Atemwegsdruck (continuous positive airway pressure)
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung (extracorporeal membrane oxygenation)
ET-1	Endothelin-1
ET-A	Endothelin-A-Rezeptor
ET-B	Endothelin-B-Rezeptor
FETO	Fetale endoskopische Trachealokklusion
FiO ₂	Fraktion inspirierter Sauerstoff
GLS	Globale longitudinale Dehnung (global longitudinal strain)
HFOV	Hochfrequenz-Oszillationsbeatmung
iNO	Inhalierter Stickstoffmonoxid
IQR	Interquartilbereich
LFT	Leberfunktionstests
LV	Linker Ventrikel
MAP	Mittlere Atemwegsdruck
OI	Oxygenierungsindex
OSI	Oxygenierungssättigungsindex
o/e LHR	Verhältnis von beobachtetem zu erwartetem Lungen-zu-Kopf-Verhältnis (lung-to-head ratio)
PaO ₂	Partieller arterieller Sauerstoffdruck
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PEEP	Positive endexpiratorische Druck Beatmung (positive end expiratory pressure)
PH	Pulmonale Hypertonie
PIP	Positive inspiratorische Druck (positive inspiratory pressure)
pPROM	Vorzeitiger Blasensprung (preterm premature rupture of membranes)

PPHN	Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
PPM	Teilen pro Million (parts per Million)
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand (pulmonal vascular resistance)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RV	Rechter Ventrikel
RV _D /LV _D	Verhältnis von rechtem Ventrikeldurchmesser zu linkem Ventrikeldurchmesser
SOPi	Sättigungssauerstoff-Distensionsdruck-Index (saturation oxygenation pressure index)
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
VSD	Ventrikelseptumdefekt

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit untersucht die therapeutische Wirksamkeit von Bosentan als ergänzende Behandlung bei Neugeborenen mit pulmonaler Hypertonie (PH) infolge einer kongenitalen Zwerchfellhernie (CDH). Bei dieser schweren neonatalen Fehlbildung verlagern sich Bauchorgane durch eine Lücke im Zwerchfell in den Brustraum, was die normale Entwicklung von Lunge und Herz-Kreislauf-System beeinträchtigt. Mit einer Häufigkeit von etwa 1:2500 bis 1:3000 Lebendgeburten zählt die CDH zu den seltenen Erkrankungen, ist aber trotz erheblicher therapeutischer Fortschritte weiterhin mit einer hohen Sterblichkeit von 30–50 % verbunden (Wagner et al., 2020; Yang et al., 2021). Hauptursachen sind die Hypoplasie beider Lungen, strukturelle und funktionelle Veränderungen der pulmonalen Gefäße sowie kardiovaskuläre Funktionsstörungen (Kipfmüller et al., 2018; Mous et al., 2018a; Patel et al., 2020). Diese Faktoren führen zu einer PH, die sich durch erhöhten Druck im rechten Ventrikel (RV), pathologische Kreislauf-Shunts und eine eingeschränkte Oxygenierung äußert (Gupta and Harting, 2020). Besonders bedeutsam in der Pathophysiologie der kongenitalen Zwerchfellhernie assoziierten pulmonalen Hypertonie (CDH-PH) ist die Funktion beider Ventrikel. Eine eingeschränkte LV-Funktion kann eine pulmonalvenöse Hypertonie und damit eine postkapilläre PH verursachen, die durch alveoläre Ödeme den Gasaustausch verschlechtert. Dieses Bild tritt häufig unmittelbar nach der Geburt am ausgeprägtesten auf, aber bessert sich in den ersten Lebenstagen. Demgegenüber führt eine RV-Dysfunktion häufig zu einer präkapillären PH mit anhaltender Beeinträchtigung der pulmonalen Durchblutung und Sauerstoffversorgung, die auch postoperativ bestehen kann. Therapeutisch wird empfohlen, in erster Linie die präkapilläre PH durch Vasodilatoren zu behandeln, um den pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) zu senken. Bei postkapillärer PH kann eine Vasodilatation dagegen kontraproduktiv wirken, da der erhöhte Rückfluss in die Lunge die LV-Belastung verstärkt. Hinzu kommt, dass eine unzureichende Lungenentfaltung oder alveoläre Überdehnung den PVR erhöhen und damit die RV-Belastung verstärken. In der Folge sinkt die LV-Vorlast, was wiederum die systemische Zirkulation beeinträchtigt (Alt et al., 2024). Die pharmakologische

Behandlung von CDH-PH bleibt anspruchsvoll. Standardtherapien wie inhalatives Stickstoffmonoxid (iNO) und intravenöses Sildenafil zeigen nur bei einem Teil der Patienten eine ausreichende Wirkung. Eine mögliche Erklärung liegt in der variablen Lungenentwicklung, unvollständige Rekrutierung des Lungengewebes, alveoläre Überblähung sowie kardiovaskuläre Funktionsstörungen (De Bie et al., 2023; Schroeder et al., 2021). Zudem stützen sich die derzeitigen Therapiestrategien häufig nicht auf Evidenz aus multizentrischen, randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) (Yang et al., 2021). Dies unterstreicht die Notwendigkeit, alternative Therapieansätze zu evaluieren. In diesem Zusammenhang gewinnt der Endothelin-Signalweg zunehmend an Bedeutung. Endothelin-1 (ET-1), ein starker pulmonaler Vasokonstriktor, wirkt über die Endothelin-A (ET-A) und -B (ET-B) Rezeptoren. Während ET-A-Rezeptoren eine Gefäßverengung induzieren, vermitteln ET-B-Rezeptoren vasodilatatorische Effekte (Gupta and Harting, 2020; More et al., 2016). Bei Patienten mit PH wurden erhöhte ET-1-Konzentrationen und eine Überexpression beider Rezeptortypen nachgewiesen (Kobayashi and Puri, 1994; de Lagausie et al., 2005; Mous et al., 2018a; Rosenberg et al., 1993). Darüber hinaus zeigen die ET-1-Werte eine deutliche positive Korrelation mit dem Schweregrad der Erkrankung (Keller et al., 2010; Rosenberg et al., 1993). Bosentan, ein dualer ET-A- und ET-B-Rezeptorantagonist mit höherer Affinität zu den ET-A-Rezeptoren, erwies sich in klinischen Studien bei Kindern und Erwachsenen mit pulmonalarterieller Hypertonie als wirksam und sicher (Beghetti, 2009; Channick et al., 2001). Fortas et al. empfiehlt Bosentan zudem als Drittlinientherapie bei therapierefraktärer PH (Fortas et al., 2021). Allerdings sind die Forschungen zu den Auswirkungen von Bosentan bei Neugeborenen begrenzt, da die Ursachen für PH in diesen Studien stark variieren (Beghetti, 2009; Channick et al., 2001; Goissen et al., 2008; Mohamed and Ismail, 2012; More et al., 2016; Nakwan et al., 2009; Radicioni et al., 2011; Steinhorn et al., 2016). Spezifische Untersuchungen zum Einsatz von Bosentan bei CDH-bedingter PH im Säuglingsalter sind bislang kaum verfügbar. Die Fragestellung der vorliegenden retrospektive Fallserie und dieser Dissertation lautet daher, welchen potenziellen Nutzen eine orale Bosentan-Therapie als adjuvante Behandlung bei Neugeborenen mit kongenitaler Zwerchfellhernie-assoziiierter pulmonaler Hypertonie hat.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Studienaufbau und ethische Genehmigung

Im Zeitraum von Februar 2013 bis März 2021 wurden am Universitätsklinikum Bonn Säuglinge mit kongenitaler Zwerchfellhernie (CDH) retrospektiv im Hinblick auf eine Behandlung mit Bosentan untersucht. Nicht eingeschlossen wurden Kinder mit zusätzlichen angeborenen Herzfehlern sowie solche, bei denen die Therapie weniger als fünf Tage dauerte; in zwei Fällen war eine Auswertung aufgrund unvollständiger Dokumentation nicht möglich (Abb. 1). Die Studie wurde durch das Ethikkomitee des Universitätsklinikums Bonn genehmigt (Nr. 200/22); eine Einholung von Einverständniserklärungen war wegen des retrospektiven Studiendesigns nicht erforderlich.

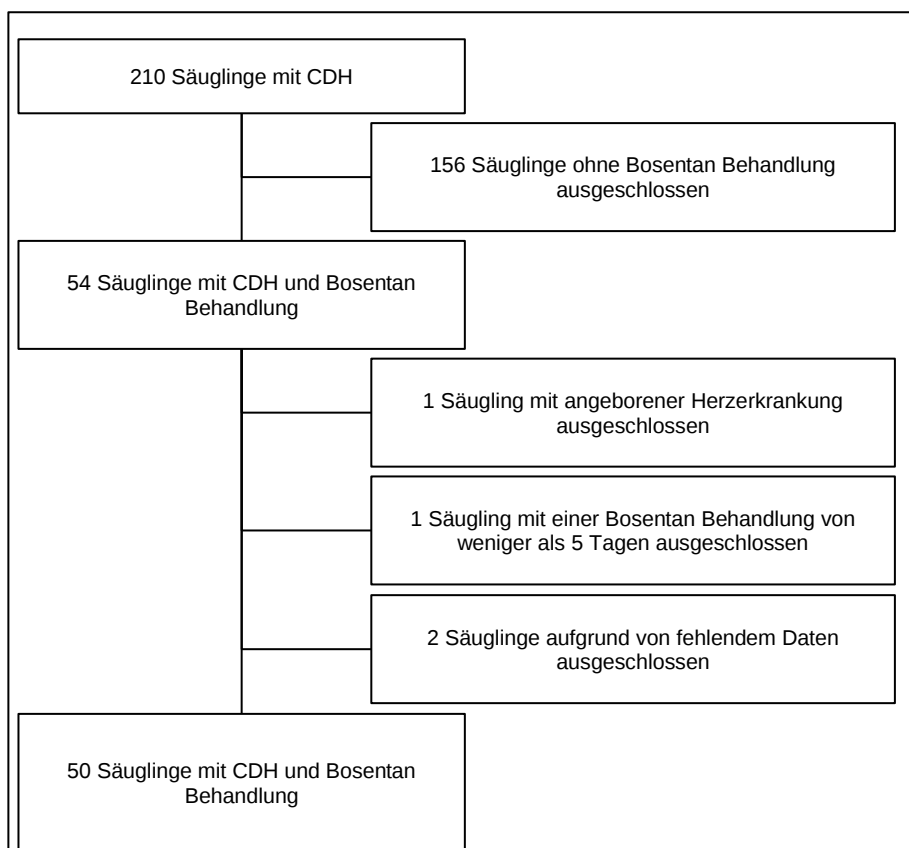


Abb. 1: Flussdiagramm der Kohorte angeborener Zwerchfellhernien. Übernommen aus dem englischsprachigen Original von De Vadder et al., 2025

1.2.2 Behandlungsstandard

Unmittelbar nach der Geburt erfolgte bei allen Neugeborenen eine Intubation und eine druckkontrollierte Beatmung. Dabei wurde eine permissive Hyperkapnie (PaCO_2 45–65 mmHg) mit einem pH-Wert $>7,25$ toleriert. Die Beatmungsstrategie orientierte sich an niedrigen Drücken: positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) 2–4 mmHg, inspiratorischer Spitzendruck (PIP) <26 mmHg, Atemfrequenz 50–70/min sowie eine Inspirationszeit von 0,4 Sekunden. Anpassungen erfolgten individuell ohne festgelegtes Protokoll. Eine hochfrequente Oszillationsbeatmung (HFOV) kam nur in späten Therapiesituationen als „Rescue“-Verfahren zum Einsatz. Der initiale inspiratorische Sauerstoffanteil (FiO_2) betrug 1,0 und wurde so angepasst, dass präduktales Sauerstoffsättigungen (SpO_2) von $>90\%$ erreicht wurden. Zeitgleich wurde eine Inhalationstherapie mit Stickstoffmonoxid (20 Teilen pro Million (ppm)) begonnen. Der Einsatz einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) folgte den Empfehlungen des CDH-Euro-Consortiums (Snoek et al., 2016); in dieser Kohorte war eine Wiederholungstherapie nicht erforderlich (De Vadder et al., 2025).

Eine adjuvante orale Bosentan-Therapie wurde dann eingeleitet, wenn mittels Echokardiographie ein pulmonaler Druck von mehr als zwei Dritteln des systemischen Drucks festgestellt wurde, trotz bestehender Behandlung mit intravenösem Sildenafil oder iNO, oder wenn ein anhaltend hoher Sauerstoffbedarf ohne radiologische Erklärung bestand bzw. ein Oxygenierungsindex >15 vorlag. Bosentan wurde in einer medianen Dosierung von 2 mg/kg/Tag in zwei Einzeldosen verabreicht. Parallellaufende Therapien mit Sildenafil und iNO wurden zunächst fortgeführt; iNO wurde bei Besserung der pulmonalen Hypertension zuerst reduziert. Zur Stabilisierung des Blutdrucks kamen Noradrenalin (erste Wahl) und Vasopressin (zweite Wahl) zum Einsatz. Bei Linksherzdysfunktion wurde ein niedrigerer Blutdruck toleriert und Vasopressoren schrittweise ausgeschlichen. Herzinsuffizienzen wurden primär mit Milrinon oder Dobutamin behandelt, in schweren Fällen auch mit Levosimendan.

1.2.3 Methodik der Datenerhebung und definierte Endpunkte

Für die Analyse wurden Daten von drei Stunden vor bis 14 Tage nach Beginn der enteralen Bosentantherapie berücksichtigt. Als Ausgangswerte dienten die Messungen zum Zeitpunkt der ersten Gabe. Dokumentiert wurden unter anderem arterieller

Sauerstoffpartialdruck (PaO_2), inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2), präduktale Sauerstoffsättigung (SpO_2), mittlerer Atemwegsdruck (MAP) sowie positiver endexpiratorischer Druck (PEEP). Zusätzlich erfolgte die Berechnung folgender Indizes: Oxygenierungsindex ($\text{OI} = [\text{MAP} \times \text{FiO}_2 \times 100] / \text{PaO}_2$), Oxygenierungssättigungsindex ($\text{OSI} = [\text{MAP} \times \text{FiO}_2 \times 100] / \text{SpO}_2$) und Sättigungssauerstoff-Distensionsdruck-Index ($\text{SOPI} = [\text{PEEP} \times \text{FiO}_2 \times 100] / \text{SpO}_2$). Leberfunktionswerte (LFT) wurden während des gesamten stationären Aufenthalts nach Therapiebeginn erhoben.

Als primärer Endpunkt wurde eine Verbesserung der pulmonalen Hypertonie um mindestens eine Schweregradstufe im Echokardiogramm eine Woche nach Beginn der Therapie definiert. Die Patientinnen und Patienten wurden in Responder (Verbesserung) und Non-Responder (keine Verbesserung oder Verschlechterung) eingeteilt. Sekundäre Endpunkte umfassten den Schweregrad der PH nach zwei Wochen, bei Entlassung sowie ein Jahr danach; das Verhältnis rechter zu linker Ventrikeldurchmesser (RV_D/LV_D) nach einer und zwei Wochen sowie bei Entlassung; die Dauer von ECMO, invasiver Beatmung und sonstiger Atemunterstützung; eine Verbesserung des Oxygenierungsstatus um mindestens 20 % (der OI bzw. SOPI) nach einer Woche; und das Überleben bis zur Entlassung.

1.2.4 Echokardiographische Datengrundlage und Schweregradeinteilung der PH

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden von einem Neonatologen durchgeführt, der auf neonatale Echokardiographie spezialisiert ist und retrospektiv hinsichtlich des Schweregrades der PH zu definierten Zeitpunkten ausgewertet: zu Studienbeginn, eine und zwei Wochen nach Therapiebeginn, bei Entlassung sowie ein Jahr später. Der Schweregrad der PH wurde in drei Stufen eingeteilt: mild (pulmonale arterielle Druck (PAP) $< 2/3$ des systemischen systolischen Drucks), moderat (PAP von $2/3$ bis zum systemischen systolischen Druck) und schwer (suprasystemischer systolischer Druck) (Keller et al., 2010). Grundlage dieser Einteilung waren das Flussmuster des Ductus arteriosus, die Stellung des interventrikulären Septums sowie die Regurgitationsgeschwindigkeit der Trikuspidalklappe. Zur weiteren Einschätzung wurde das Verhältnis des rechten zum linken Ventrikeldurchmesser (RV_D/LV_D) berechnet; Werte $\geq 1,0$ galten als Hinweis auf eine relevante PH (Koestenberger et al., 2016). Die Messung erfolgte distal der Trikuspidal- bzw. Mitralklappenring anhand einer horizontalen Linie vom

Endokard der freien Ventrikelwand bis zum interventrikulären Septum, jeweils senkrecht zur Längsachse. Als Enddiastole wurde das Bild mit dem größten Ventrikelvolumen definiert, entsprechend dem Schluss der Mitralklappe und dem Ende der R-Welle im EKG (Pugnali et al., 2023). Die linksventrikuläre Funktion wurde bei jeder Untersuchung auch qualitativ beurteilt. Eine Dysfunktion lag vor bei globaler oder regionaler Hypokinesie, einer fraktionierten Verkürzung $\leq 25\%$, einer Ejektionsfraktion $\leq 45\%$ oder einem Herzzeitvolumen $< 100 \text{ ml/kg/min}$. Zusätzlich wurde ein globaler longitudinaler Strain (GLS) $\geq -16\%$ als pathologisch gewertet. Ein persistierender Ductus arteriosus (PDA) wurde unabhängig von der Shuntrichtung (links-rechts, bidirektional oder rechts-links) definiert; die Shuntrichtung spielte für die Entscheidung zur Bosentantherapie jedoch keine Rolle.

1.2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Statistics Version 29 (IBM Corp., Armonk, NY). Kontinuierliche Daten wurden als Median mit Interquartilbereich angegeben, kategoriale Daten als absolute Zahlen (n) und Prozentwerte dargestellt. Für den Gruppenvergleich kamen der Mann-Whitney-U-Test (bei kontinuierlichen Variablen) sowie der Chi²-Test (bei kategorialen Variablen) zur Anwendung. Zur Analyse signifikanter Veränderungen in echokardiographischen Parametern, respiratorischem Status, Oxygenierung und Beatmungseinstellungen wurde ein gemischtes Modell eingesetzt, wobei die Patienten-ID als Zufallsfaktor berücksichtigt wurde. Ergebnisse mit einem p-Wert $< 0,05$ galten als statistisch signifikant.

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Grunddaten der Kohorte

Zwischen Februar 2013 und März 2021 erhielten am Universitätsklinikum Bonn 54 von insgesamt 210 Neugeborenen mit kongenitaler Zwerchfellhernie (CDH) eine Bosentan-Behandlung (25,7 %) (De Vadder et al., 2025). Nach dem Ausschluss von vier Neugeborenen umfasste die endgültige Studienkohorte 50 Patienten. Die Überlebensrate bis zur Entlassung betrug 58 % (29/50), und 37 Säuglinge (74 %) wurden mittels ECMO versorgt. (De Vadder et al., 2025) Die Responder-Gruppe umfasste 27 Kinder (54 %), bei

denen sich der Schweregrad der pulmonalen Hypertonie innerhalb einer Woche nach Therapiebeginn verbesserte; 23 Patienten (46 %) wurden als Non-Responder eingestuft. (De Vadder et al., 2025) Die Ausgangsdaten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Anteil der pränatalen Diagnosen, Seite der Zwerchfellhernie, Defektgröße, Häufigkeit einer fetalen endoskopischen Trachealokklusion (FETO) sowie das Vorliegen einer isolierten Zwerchfellhernie unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (De Vadder et al., 2025).

Tab. 1: Basismerkmale bei der Geburt. Die Daten werden als absolute Zahlen mit Prozentsätzen oder als Median mit Interquartilsabstand (IQR) dargestellt. *CDH*, angeborene Zwerchfellhernie, *o/e LHR*, das Verhältnis von beobachtetem zu erwartetem Lungen-zu-Kopf-Verhältnis, *FETO*, fetaler endoskopischer Trachealverschluss. Übernommen aus dem englischsprachigen Original von De Vadder et al., 2025

Variablen	Responder n=27	Non-Responder n=23	P-Wert
Demographie			
Geschlecht (n)	15 (56 %)	11 (48 %)	0,589
Gestationsalter (Wochen)	38,0 [36,6-38,6]	36,4 [34,9-38,1]	0,055
Geburtsgewicht (kg)	3,2 [2,7-3,3]	2,7 [2,1-2,9]	0,054
Pränatale Diagnose (n)	25 (93 %)	21 (91 %)	0,868
Linksseitige CDH (n)	22 (81 %)	19 (83 %)	0,918
<i>o/e LHR</i> (%)	38,0 [30,5-43,3]	31,0 [28,5-39,0]	0,087
Intrathorakale Leber (n)	20 (74 %)	21 (91 %)	0,118
Isolierte CDH (n)	18 (86 %)	10 (57 %)	0,686
FETO (n)	6 (22 %)	6 (26 %)	0,752

1.3.2 Klinischer Verlauf und Behandlungsdaten

Die Ausgangsdaten, begleitenden Therapien und klinischen Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Das mediane Alter beim Start der Bosentan-Behandlung war in beiden Gruppen vergleichbar (12,8 Tage vs. 11,5 Tage, $p = 0,977$), ebenso wie die mediane Anfangsdosis von 2,0 mg/kg/Tag (De Vadder et al., 2025). Mit Ausnahme eines Patienten, bei dem die iNO-Therapie verzögert begonnen wurde, erhielten alle Neugeborenen iNO und Sildenafil zu Beginn der Bosentan-Therapie. Zu diesem Zeitpunkt bekamen auch 82 % der Neugeborenen Milrinon und 66 % Dobutamin, während 56 % Noradrenalin und 42 % Vasopressin verabreicht wurden. Diuretika und Steroide wurden bei 92 % bzw. 32 %

der Patienten eingesetzt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Einsatz dieser Medikamente zwischen Respondern und Non-Respondern zu Therapiebeginn. (De Vadder et al., 2025) Nach Beginn der Bosentan-Behandlung wurde iNO bei 90 % der Patienten (45/50) fortgeführt, mit einer medianen Dauer von 20,5 Tagen. Sildenafil wurde bis zur Entlassung kontinuierlich fortgeführt, lediglich ein Patient erhielt bei Entlassung Tadalafil. Bosentan wurde bei 24 % der Überlebenden (7/29) bis zur Entlassung weitergeführt. Eine ECMO-Therapie erhielten 70 % der Responder und 78 % der Non-Responder ($p = 0,530$). Die Zahl der Patienten, die zu Therapiebeginn mechanisch beatmet wurden oder eine ECMO-Therapie benötigten, war in beiden Gruppen vergleichbar. Die Bosentan-Therapie begann während der ECMO-Behandlung bei 30,4 % der Non-Responder (7/23) und 29,6 % der Responder (8/27). Bei 43,5 % der Non-Responder (10/23) und 40,7 % der Responder erfolgte der Beginn der Bosentan-Behandlung erst nach Ende der ECMO-Therapie. Ein Non-Responder erhielt Bosentan bereits vor der ECMO. Der globale longitudinale Strain (GLS) war zu Beginn der Bosentan-Therapie und nach 7 Tagen bei beiden Gruppen vergleichbar (Tabelle 2). Zu Therapiebeginn wiesen 39,1 % der Non-Responder und 25,9 % der Responder einen pathologischen GLS ($\geq -16\%$) auf ($p = 0,230$). Ein persistierender Ductus arteriosus (PDA) wurde bei 56,5 % der Non-Responder und 37,0 % der Responder festgestellt ($p = 0,373$). Signifikant weniger Responder erhielten Bosentan bei Entlassung im Vergleich zu Non-Respondern (44 % vs. 74 %, $p = 0,037$). (De Vadder et al., 2025)

Die Dauer von ECMO-Therapie, mechanischer Beatmung und Krankenhausaufenthalt unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. Bei acht Neugeborenen (16 %) wurden durchschnittlich 32 Tage nach Therapiebeginn erhöhte Leberfunktionstests festgestellt. Die mediane Krankenhausverweildauer aller Überlebenden betrug 78 Tage, wobei Non-Responder im Median 66,4 Tage und Responder 85,8 Tage im Krankenhaus verblieben (De Vadder et al., 2025).

Tabelle 2 Vergleich zwischen Respondern und Non-Respondern für die Ausgangsdaten, Begleittherapien, echokardiographischen Daten und Ergebnisdaten. Die Daten werden als absolute Zahlen mit Prozentsätzen oder als Median mit Interquartilsabstand (IQR) dargestellt. CPAP, kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck, IV, intravenös, ECMO, extrakorporale Membranoxygenierung. RV_D/LV_D -Verhältnis, Verhältnis des rechtsventrikulären Durchmessers zum linksventrikulären Durchmesser, LFT, Leberfunktionstest, ULN, obere Normgrenze, PDA, persistierender Ductus arteriosus, GLS, globale Längsdehnung. Übernommen aus dem englischsprachigen Original von De Vadder et al., 2025.

Variablen	Studienkohorte n=50	Responder n=27	Non-Responder n=23	P- Wert
Begleittherapien				
Inhaliertes Stickstoffmonoxid (n)	50 (100 %)	27 (100 %)	23 (100 %)	1,000
IV Sildenafil (n)	50 (100 %)	27 (100 %)	23 (100 %)	1,000
ECMO (n)	37 (74 %)	19 (70 %)	18 (78 %)	0,530
Operiert (n)	48 (96 %)	27 (100 %)	21 (95 %)	0,268
Patch Verschluss (n)	45 (90 %)	24 (89 %)	21 (95 %)	0,409
Ausgangsdaten (bei Start Bosentan)				
RV_D/LV_D Ratio	1,2 [1,1-1,4]	1,2 [1,1-1,4]	1,1 [1,0-1,4]	0,300
ECMO (n)	15 (30 %)	8 (30 %)	7 (30 %)	0,951
Mechanische Ventilation (n)	40 (80 %)	20 (77 %)	20 (87 %)	0,370
CPAP (n)	9 (18 %)	6 (22 %)	3 (13 %)	0,405
Bosentan Dosierung (mg/kg/T)	2,0 [1,9-2,2]	2,0 [1,8-2,2]	2,0 [1,9-2,4]	0,107
Alter (Tage)	12,5 [7,4-19,2]	12,8 [6,0-19,5]	11,5 [8,0-19,3]	0,977
Inhaliertes Stickstoffmonoxid (n)	49 (98 %)	27 (100 %)	22 (95,6 %)	0,279
IV Sildenafil (n)	50 (100 %)	27 (100 %)	23 (100 %)	1,000
Milrinon (n)	41 (82 %)	22 (81,5 %)	19 (82,6 %)	0,918
Dobutamin (n)	33 (66 %)	17 (63 %)	16 (69,6 %)	0,627
Norepinephrin (n)	28 (56 %)	16 (59,3 %)	12 (52,3 %)	0,618
Vasopressin (n)	21 (42 %)	10 (37 %)	11 (47,8 %)	0,446
Diuretika (n)	46 (92 %)	26 (96,3 %)	20 (87 %)	0,230
Steroiden (n)	16 (32 %)	7 (25,9 %)	9 (39,1 %)	0,323
Persistierender Ductus arteriosus (n)	23 (46 %)	10 (37 %)	13 (56,5 %)	0,373
GLS > -16 % (n)	16 (32 %)	7 (25,9 %)	9 (39,1 %)	0,230
Echokardiographie				
Kein PDA (n)	27 (54 %)	17 (63 %)	10 (43,5 %)	0,305
PDA: Links-Rechts Shunt (>75 %) (n)	16 (32 %)	7 (25,9 %)	9 (39,1 %)	0,514
PDA: bidirektionaler Shunt	7 (14 %)	3 (11,1 %)	4 (17,4 %)	0,356
RV_D/LV_D Ratio nach 1 Woche	1,0 [0,9-1,2]	1,0 [0,9-1,2]	1,0 [0,9-1,3]	0,156
RV_D/LV_D Ratio nach 2 Wochen	0,9 [0,9-1,1]	0,9 [0,8-1,1]	1,0 [0,9-1,3]	0,028
RV_D/LV_D Ratio bei Entlassung	0,9 [0,8-1,1]	0,9 [0,8-1,0]	0,9 [0,9-1,3]	0,303
GLS zur Ausgangslage	-17,6 [-20,3- -15,2]	-17,7 [-19,7- -15,3]	-17,6 [-20,5- -15,9]	0,819
GLS nach 1 Woche	-18,8 [-20,5- -16,7]	-18,9 [-20,1- -17,5]	-18,1 [-20,7- -15,9]	0,582
Ergebnisse				
Entlassung mit Bosentan (n)	29 (58 %)	12 (44 %)	17 (74 %)	0,037
Mortalität (n)	21 (42 %)	9 (33 %)	12 (52 %)	0,183
Mechanischer Ventilation (Tage)	27,9 [16,0-38,5]	26,8 [14,7-37,0]	27,9 [14,1-45,3]	0,771
Dauer des Krankenhausaufenthaltes (Tage)	72,4 [43,2-126,6]	80,0 [3,0-152,3]	65,5 [35,2-107,6]	0,209
ECMO-Dauer (Tage)	8,0 [3,0-14,0]	6,0 [1,0-16,3]	8,0 [3,0-14,0]	0,848
LFT > 3x ULN (n)	8 (16 %)	3 (11 %)	5 (22 %)	0,312

1.3.3 Primäre und sekundäre Ergebnisse

Zu Beginn der Studie zeigte sich bei 18 Neugeborenen (36 %) eine schwere, bei 29 (58 %) eine moderate und bei 3 (6 %) eine milde pulmonale Hypertonie (PH). Innerhalb der ersten Woche nach Beginn der Bosentan-Therapie verbesserten sich 27 Patienten, wobei 8 Säuglinge (16 %) weiterhin eine schwere, 21 (42 %) eine moderate und 21 (42 %) eine milde PH aufwiesen ($p < 0,001$). Nach zwei Wochen wurde bei 72 % der Patienten eine Verbesserung um mindestens einen PH-Schweregrad beobachtet ($p < 0,001$). Zu Beginn unterschieden sich Responder und Non-Responder nicht signifikant hinsichtlich des PH-Schweregrades ($p = 0,103$) (De Vadder et al., 2025). Änderungen des PH-Schweregrades und des RV_D/LV_D -Verhältnisses im Verlauf sind in Abbildung 2 dargestellt. Bei den 29 Überlebenden war die PH bei Entlassung in 27 Fällen (93 %) mild, während 2 Patienten noch eine moderate PH aufwiesen. Bei Non-Respondern zeigten 48 % einen moderaten und 38 % einen schweren PH im letzten Echokardiogramm. Für 21 Überlebende standen 12 Monate nach Entlassung Nachbeobachtungsdaten zur Verfügung: Zwei Patienten hatten weiterhin eine moderate PH, 19 Patienten hatten keinen oder nur milden PH (De Vadder et al., 2025). Das initiale RV_D/LV_D -Verhältnis lag bei 85,7 % der Patienten ($n = 42$, fehlende Daten bei einem Patienten) $\geq 1,0$. Responder und Non-Responder zeigten zu Beginn keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,3$). Zwei Wochen nach Therapiebeginn war das durchschnittliche RV_D/LV_D -Verhältnis in der Responder-Gruppe signifikant besser (0,9 vs. 1,0; $p = 0,028$) (Tabelle 2). Nach einer Woche und bei Entlassung unterschieden sich die Werte nicht signifikant zwischen den Gruppen, zeigten jedoch insgesamt eine Verbesserung: 67,4 % hatten ein RV_D/LV_D -Verhältnis $\geq 1,0$ und 31 von 46 Patienten ein Verhältnis $< 1,0$ (De Vadder et al., 2025). Zu Beginn erhielten 15 Neugeborene (30 %) eine ECMO-Therapie, 41 Kinder (82 %) wurden mechanisch beatmet, und 9 Patienten (18 %) erhielten eine kontinuierliche positive Atemwegsdruck-Beatmung (CPAP). Der respiratorische Status verbesserte sich signifikant nach 1 Woche ($p = 0,040$) und 2 Wochen ($p < 0,001$) Bosentan-Therapie, sowohl bei Respondern als auch bei Non-Respondern (Abbildung 3A) (De Vadder et al., 2025). Von den 15 Patienten, die initial ECMO benötigten, verblieben nach 1 Woche noch 8 Patienten, nach 2 Wochen war kein Patient mehr auf ECMO angewiesen. Die Zahl der mechanisch beatmeten Neugeborenen sank von 82 % zu Beginn auf 68 % nach 1 Woche und 54 % nach 2 Wochen. Sieben Patienten wurden in der ersten und sechs in der zweiten Woche erfolgreich extubiert (De

Vadder et al., 2025). Langfristige Änderungen in FiO_2 , MAP und OI bei Respondern und Non-Respondern nach Beginn von Bosentan sind in Abbildungen 3B-D dargestellt. Von der Baseline bis zur ersten Woche traten keine signifikanten Änderungen dieser Parameter auf. Zu Beginn war der FiO_2 -Bedarf bei Non-Respondern höher, aber unabhängig von der Gruppe verbesserte sich der respiratorische Support über den Verlauf von 2 Wochen (Abbildung 3B) (De Vadder et al., 2025). Insgesamt zeigte sich bei 38,5 % der Säuglinge mit einem $\text{OI} < 20$ oder $\text{SOPI} < 5$ (15/39) eine Verbesserung des Oxygenierungsindex nach Beginn der Bosentan-Therapie, während bei 54,5 % der Kinder mit einem $\text{OI} \geq 20$ oder $\text{SOPI} \geq 5$ (6/9) eine Verbesserung beobachtet wurde (De Vadder et al., 2025).

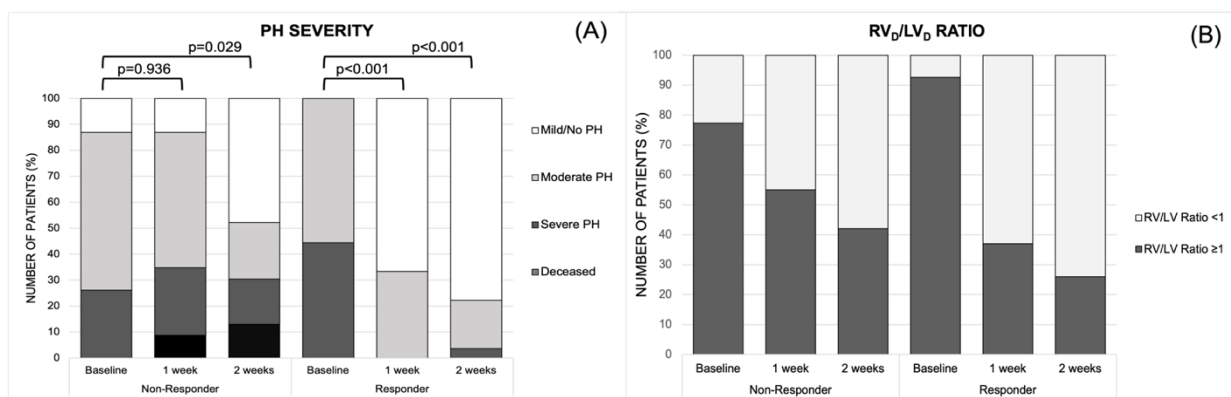


Abbildung 2 (A) Schweregrad der pulmonalen Hypertonie innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Bosentan Behandlung. *PH*, pulmonale Hypertonie. P-Werte zeigen Unterschiede im PH-Schweregrad im Vergleich zum Ausgangswert an. (B) Auswirkungen von Bosentan auf das RV_D/LV_D -Verhältnis. $N=22$ zu Studienbeginn, $n=20$ nach 1 Woche und $n=19$ nach 2 Wochen in der Gruppe der Non-Responder. $N=27$ in der Gruppe der Responder. Der Rückgang der Studienpopulation in der Gruppe der Non-Responder ist auf fehlende echokardiographische Daten eines Patienten während des Studienzeitraums und den Tod von 3 Patienten (2 Patienten in der ersten Woche und 1 Patient in der zweiten Woche) zurückzuführen. RV_D/LV_D -Verhältnis, Verhältnis des rechtsventrikulären zum linksventrikulären Durchmesser. Übernommen aus dem englischsprachigen Original von De Vadder et al., 2025.

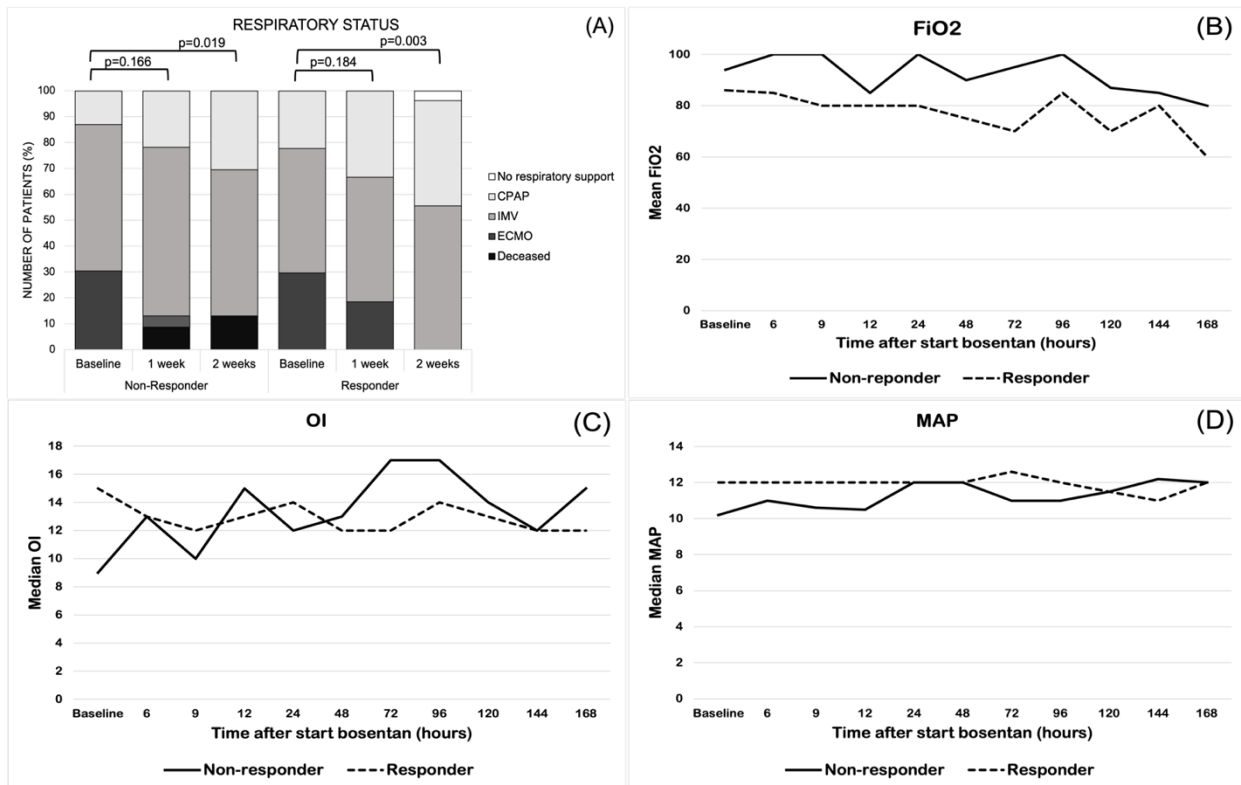


Abbildung 3 A: Der respiratorische Status wurde zwei Wochen nach Beginn der Bosentan-Therapie beobachtet. Intubierte Patienten, die zusätzlich eine ECMO-Therapie erhielten, wurden von der IMV-Gesamtzählung ausgeschlossen. P-Werte weisen auf Unterschiede im respiratorischen Status im Vergleich zum Ausgangswert hin. Auswirkungen von Bosentan auf FiO₂ (B), Oxygenierungsindex (OI) (C) und mittleren Atemwegsdruck (MAP) (D) wurden eine Woche nach Beginn der Bosentan-Therapie beobachtet. CPAP, kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck, ECMO, extrakorporale Membran Oxygenierung, IMV, invasive mechanische Beatmung. Übernommen aus dem englischsprachigen Original von De Vadder et al., 2025.

1.4 Diskussion

Die vorliegende Fallserie zeigt, dass sich die Schwere der pulmonalen Hypertonie (PH) bei 54 % der Neugeborenen nach einer Woche bzw. bei 72 % nach zwei Wochen Bosentan-Behandlung verbesserte. Auch initial nicht ansprechende Patienten zeigten nach zwei Wochen eine signifikante Reduktion der PH-Schwere ($p = 0,029$). Das RV_D/LV_D -Verhältnis normalisierte sich bei 55,3 % nach einer Woche und bei 67,4 % nach zwei Wochen, was auf eine potenzielle Reduktion des pulmonalarteriellen Drucks und eine Normalisierung morphologischer Veränderungen, wie RV-Dilatation oder ventrikulärer Disproportion, hinweisen könnte. Dies wird bestätigt durch die Feststellung, dass Non-Responder nach zwei Wochen Behandlung ein signifikant höheres RV_D/LV_D -Verhältnis zeigten. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und der individuellen Therapieanpassungen kann die Verbesserung jedoch nicht ausschließlich Bosentan zugeschrieben werden. Im Verlauf zeigte sich eine Verbesserung der respiratorischen Unterstützung: acht Patienten bereits nach einer Woche, weitere neun nach zwei Wochen. Unabhängig vom Responderstatus verbesserte sich der respiratorische Status innerhalb von zwei Wochen. Die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie nahm ab, sodass nach zwei Wochen kein Patient mehr ECMO erhielt. Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass Bosentan einen positiven Beitrag leisten könnte. Dennoch kann der Effekt von Bosentan durch begleitende Therapien überschätzt werden.

Die vorliegende Studie ist die erste Studie, die die Wirkung einer ergänzenden Bosentan-Therapie auf den klinischen Verlauf bei CDH-Neugeborenen untersucht. Bisher wurden iNO und intravenöses Sildenafil vorwiegend eingesetzt, jedoch sprechen nicht alle Patienten ausreichend darauf an. Dies hängt vermutlich mit unterschiedlichen Lungenentwicklungen, unvollständiger Lungenrekrutierung, Überblähung der Lunge sowie individuellen Unterschieden in LV-Funktion und Shunting zusammen. Klinische Entscheidungen basieren derzeit oftmals stärker auf Erfahrung als auf Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs). Frühere Fallberichte und explorative RCTs untersuchten Bosentan überwiegend bei Neugeborenen mit PPHN oder vorzeitigem Blasensprung (pPROM), nicht jedoch speziell bei CDH-PH (Gao et al., 2024; Mohamed and Ismail, 2012).

Eine systematische Übersicht von Gao et al. über neun RCTs und eine retrospektive Studie zur Wirkung von Bosentan-Behandlung von PPHN zeigte gemischte Ergebnisse (Gao et al., 2024). Während frühere Studien günstige Reaktionen ohne Nebenwirkungen zeigten, limitierten fehlender iNO- oder ECMO-Einsatz, sowie kleine Stichprobengrößen die Aussagekraft (Mohamed and Ismail, 2012). Bosentan wird als Endothelin-1-Rezeptorantagonist als potenzielle Option für CDH-PH vorgeschlagen, da Dysregulation von ET-A-Rezeptoren und erhöhte ET-1-Werte zur Pathophysiologie der CDH-PH beitragen könnten. ET-1 wirkt als potenter pulmonaler Vasokonstriktor über ET-A- und ET-B-Rezeptoren bindet. ET-A-Rezeptoren auf glatten Gefäßmuskelzellen verursachen Vasokonstriktion, ET-B-Rezeptoren vermitteln Vasodilatation vermitteln (Gupta and Harting, 2020; More et al., 2016). De Lagausie et al. und Mous et al. zeigen eine signifikante Überexpression beider Rezeptortypen bei CDH-Patienten bzw. Neugeborenen mit PPHN gezeigt, mit einer Dominanz der ET-A-Rezeptoren im Vergleich zu ET-B (de Lagausie et al., 2005; Mous et al., 2018b). Darüber hinaus wurden höhere ET-1-Plasmaspiegel mit einer höheren Schwere der Erkrankung und schlechterem Outcome bei CDH-Neugeborenen in Verbindung gebracht (Keller et al., 2010; Kobayashi and Puri, 1994; Rosenberg et al., 1993).

Trotz positiver echokardiografischer Veränderungen und Verbesserungen des RV_D/LV_D -Verhältnisses zeigten sich nur geringe Änderungen der Oxygenierung und Beatmungseinstellungen. Dies lässt sich durch verschiedene Faktoren erklären: Erstens den Übergang zu weniger invasiver Atemunterstützung, der die FiO_2 -Anforderungen erhöhen und den OI als nützlichen Marker der Oxygenierungsstatus unbrauchbar machen kann, zweitens durch verminderten Gasaustausch aufgrund unzureichend entwickelter alveolärer Strukturen, pulmonaler Gefäßanomalien und möglicher lungenschädigender Effekte verlängerter Beatmung. Vasodilatoren wie Bosentan könnten zusätzlich die Oxygenierung verschlechtern, indem sie die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Mechanismus) abschwächen und den intrapulmonalen Shunt durch erhöhten Blutfluss in unterbelüftete oder nicht belüftete Bereiche der Lunge verstärken (Kipfmüller et al., 2018). Das Missverhältnis zwischen Belüftung und Perfusion wird so verschärft, was zur fehlenden Verbesserung der Oxygenierung beiträgt. Trotz der nicht signifikanten Unterschiede in den Patientenmerkmalen zwischen Respondern und Non-

Respondern, könnten Faktoren wie ein niedriger o/e LHR, intrathorakale Leber, weniger isolierte Formen der CDH und ein niedrigeres Gestationsalter bei der Geburt einen kumulierten Effekt auf den Krankheitsverlauf gehabt haben. Dies könnte zu einer stärkeren Lungenhypoplasie und einer abweichenden pulmonalen Gefäßentwicklung bei Non-Respondern geführt haben, was eine niedrigere Ansprechrate auf die Bosentan-Therapie zur Folge haben könnte. Die verabreichte Dosierung von 2 mg/kg/Tag entspricht Literaturangaben, allerdings deuten neuere Erkenntnisse darauf hin, dass bei dieser Dosierung den therapeutischen Spiegel erst nach bis zu fünf Tagen erreicht wird (Gao et al., 2024; Mohamed and Ismail, 2012; Pedersen et al., 2018; Steinhorn et al., 2016). Dies stützt die Beobachtung der vorliegenden Studie eines minimalen Ansprechens innerhalb der ersten 72 Stunden nach Beginn der Bosentan-Therapie. Unterschiede in der Pharmakokinetik könnten die heterogene Ansprechrate erklären, da Plasmaspiegel nicht gemessen wurden. Responder wurden häufig nach klinischer Verbesserung auf Sildenafil-Monotherapie umgestellt, während Non-Responder Bosentan länger erhielten wegen ausbleibender Besserung oder bis zum Zeitpunkt des Versterbens behandelt wurden. Eine relevante Einschränkung der Studie ist, dass Bosentan bei fehlender Wirkung nach zwei Wochen nicht konsequent beendet wurde. Dies könnte erklären, dass signifikant weniger Responder in Vergleich zu Non-Respondern mit Bosentan entlassen wurden.

Die Dauer der ECMO-Unterstützung, der mechanischen Beatmung und des Krankenhausaufenthalts unterschied sich nicht signifikant zwischen Respondern und Non-Respondern, möglicherweise beeinflusst durch andere Faktoren, die über einen erhöhten PVR hinausgehen, wie z.B. Lungenschäden durch verlängerte Beatmung, Lungenhypoplasie, Opioid-Entzugssyndrom oder Ernährungsprobleme. Die Mortalität betrug 42 %, trotz reduziertem ECMO-Einsatz, da die Kohorte hochselektiv war (54 von 210 CDH-Neugeborenen, 25,7 %), die Bosentan erhielten. Diese Diskrepanz zeigte, dass die Mortalität hauptsächlich durch die zugrunde liegende pulmonale Pathophysiologie oder andere Todesursachen verursacht wurde, bei denen eine verlängerte ECMO-Unterstützung das Überleben nicht verbessert hätte. Zudem benötigten keine Patienten eine zweite ECMO-Behandlung. Bei den 27 Respondern (54 %) könnten verbleibenden Mortalitätsrisiken auf nicht-PH-bezogene Faktoren wie chronische beatmungsbedingte

Lungenschäden, Lungenhypoplasie oder Herzinsuffizienz zurückzuführen sein. Als relevante Nebenwirkungen von Bosentan zählen erhöhte Leberwerte, Leberversagen, Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie (Lakshminrusimha et al., 2016). Es lässt sich jedoch nicht eindeutig feststellen, ob diese Veränderungen durch Bosentan oder durch andere Begleitfaktoren wie Sepsis oder Blutungen verursacht wurden. Keiner der Patienten musste die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen, was auf ein konsistentes Sicherheitsprofil hinweist, das in vorherigen Studien ebenfalls dokumentiert wurde (Goissen et al., 2008; Mohamed and Ismail, 2012; Nakwan et al., 2009; Radicioni et al., 2011; Steinhorn et al., 2016). Weitere Limitationen der Studie umfassen das retrospektive Design, die geringe Stichprobe und den Einzelzentrumsansatz, wodurch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen eingeschränkt ist. Zudem wurden ET-1-Spiegel oder kardiale Biomarker wie proBNP nicht routinemäßig bestimmt, die jedoch mit der Krankheitsintensität bei CDH-Neugeborenen korrelieren könnten (Gupta et al., 2021; Keller et al., 2010). Das Fehlen einer Kontrollgruppe erschwert einen direkten Vergleich der Therapieergebnisse. Die Mehrzahl der Neugeborenen erhielt Bosentan bei moderater bis schwerer PH, was potenziellen Selektionsbias mit sich bringt. Natürliche Verbesserungen von PH und respiratorischem Status könnten unabhängig von Bosentan aufgetreten sein. Unterschiede in Fütterungsplänen und gastrointestinaler Funktion könnten die Bioverfügbarkeit und Therapieantworten beeinflussen. Schließlich könnte das Timing der Bosentan-Einleitung, insbesondere im Verhältnis zur chirurgischen Korrektur, die Unterschiede in der Ansprechrate beeinflussen. Eine frühere Initiierung könnte theoretisch den ECMO-Bedarf reduzieren, wofür jedoch weitere Untersuchungen notwendig sind.

1.5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Fallserie von einer Studienkohorte von 50 Neugeborenen mit CHD-PH führte die enterale Bosentan-Therapie zu einer deutlichen Verbesserung des pulmonalen Drucks: nach einer Woche zeigte 54 % der Patienten eine Reduktion der PH, nach zwei Wochen waren es 72 %. Etwa ein Drittel der Kinder profitierte zudem von einer Verbesserung des respiratorischen Zustands. Die Oxygenierung blieb über den Beobachtungszeitraum weitgehend unverändert, was möglicherweise auf Anpassungen

der Beatmungsstrategien zurückzuführen ist. Die variablen Therapieantworten hinsichtlich PH, respiratorischem Status und Oxygenierung verdeutlichen die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen. Prospektive, randomisierte Studien mit größeren Kohorten sind erforderlich, um die Wirksamkeit und den klinischen Nutzen von Bosentan bei CDH-PH bei Neugeborenen eindeutig zu bewerten.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Altit, G., Lapointe, A., Kipfmüller, F., and Patel, N. (2024). Cardiac function in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg* 33, 151438.

Beghetti, M. (2009). Bosentan in Pediatric Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Vasc Pharmacol* 7, 225–233.

De Bie, F.R., Avitabile, C.M., Flohr, S., Land, S., Mathew, L., Wang, Y., Ash, D., Rintoul, N.E., and Hedrick, H.L. (2023). Treprostinil in Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia-Related Pulmonary Hypertension. *J Pediatr* 259, 113420.

Channick, R.N., Simonneau, G., Sitbon, O., Robbins, I.M., Frost, A., Tapson, V.F., Badesch, D.B., Roux, S., Rainisio, M., Bodin, F., and Rubin, L.J. (2001). Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: A randomised placebo-controlled study. *Lancet* 358, 1119–1123.

De Vadder, A., Lemloh, L., Bo, B., Hale, L., Patel, N., Mueller, A., and Kipfmüller, F. (2025). Bosentan as adjunctive therapy in neonates with congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension: a case series. *Eur J Pediatr* 184, 198.

Fortas, F., Di Nardo, M., Yousef, N., Humbert, M., and De Luca, D. (2021). Life-threatening PPHN refractory to nitric oxide: proposal for a rational therapeutic algorithm. *Eur J Pediatr* 180, 2379–2387.

Gao, N., Lv, Y., Cui, Y., Wang, P., and He, X. (2024). Bosentan in the treatment of persistent pulmonary hypertension in newborns: a systematic review and meta-analysis. *Cardiol Young* 1–8.

Goissen, C., Ghyselen, L., Tourneux, P., Krim, G., Storme, L., Bou, P., and Maingourd, Y. (2008). Persistent pulmonary hypertension of the newborn with transposition of the great arteries: Successful treatment with bosentan. *Eur J Pediatr* 167, 437–440.

- Gupta, V.S., and Harting, M.T. (2020). Congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension. *Semin Perinatol* 44, 151167.
- Gupta, V.S., Patel, N., Kipfmueller, F., Lally, P.A., Lally, K.P., and Harting, M.T. (2021). Elevated proBNP levels are associated with disease severity, cardiac dysfunction, and mortality in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 56, 1214–1219.
- Keller, R.L., Tacy, T.A., Hendricks-Munoz, K., Xu, J., Moon-Grady, A.J., Neuhaus, J., Moore, P., Nobuhara, K.K., Hawgood, S., and Fineman, J.R. (2010). Congenital diaphragmatic hernia: Endothelin-1, pulmonary hypertension, and disease severity. *Am J Respir Crit Care Med* 182, 555–561.
- Kipfmueller, F., Schroeder, L., Berg, C., Heindel, K., Bartmann, P., and Mueller, A. (2018). Continuous intravenous sildenafil as an early treatment in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol* 53, 452–460.
- Kobayashi, H., and Puri, P. (1994). Plasma endothelin levels in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 29, 1258–1261.
- Koestenberger, M., Friedberg, M.K., Nestaas, E., Michel-Behnke, I., and Hansmann, G. (2016). Transthoracic Echocardiography in the Evaluation of Pediatric Pulmonary Hypertension and Ventricular Dysfunction. *Pulm Circ* 6, 15–29.
- de Lagausie, P., de Buys-Roessingh, A., Ferkdadj, L., Saada, J., Aisenfisz, S., Martinez-Vinson, C., Fund, X., Cayuela, J.M., Peuchmaur, M., Mercier, J.C., and Berrebi, D. (2005). Endothelin receptor expression in human lungs of newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pathology* 205, 112–118.
- Lakshminrusimha, S., Mathew, B., and Leach, C.L. (2016). Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. *Semin Perinatol* 40, 160–173.
- Mohamed, W.A., and Ismail, M. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Journal of Perinatology* 32, 608–613.
- More, K., Athalye-Jape, G.K., Rao, S.C., and Patole, S.K. (2016). Endothelin receptor antagonists for persistent pulmonary hypertension in term and late preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
- Mous, D.S., Kool, H.M., Wijnen, R., Tibboel, D., and Rottier, R.J. (2018a). Pulmonary vascular development in congenital diaphragmatic hernia. *European Respiratory Review* 27, 170104.

- Mous, D.S., Kool, H.M., Wijnen, R., Tibboel, D., and Rottier, R.J. (2018b). Pulmonary vascular development in congenital diaphragmatic hernia. *European Respiratory Review* 27.
- Nakwan, N., Choksuchat, D., Saksawad, R., Thammachote, P., and Nakwan, N. (2009). Successful treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with bosentan. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 98, 1683–1685.
- Patel, N., Massolo, A.C., and Kipfmueller, F. (2020). Congenital diaphragmatic hernia-associated cardiac dysfunction. *Semin Perinatol* 44, 151168.
- Pedersen, J., Hedegaard, E.R., Simonsen, U., Krüger, M., Infanger, M., and Grimm, D. (2018). Current and Future Treatments for Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 123, 392–406.
- Pugnaloni, F., Bo, B., Hale, L., Capolupo, I., Dotta, A., Bagolan, P., Schroeder, L., Berg, C., Geipel, A., Mueller, A., Patel, N., and Kipfmueller, F. (2023). Early Postnatal Ventricular Disproportion Predicts Outcome in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Am J Respir Crit Care Med* 208, 325–328.
- Radicioni, M., Bruni, A., and Camerini, P. (2011). Combination therapy for life-threatening pulmonary hypertension in a premature infant: First report on bosentan use. *Eur J Pediatr* 170, 1075–1078.
- Rosenberg, A.A., Kennaugh, J., Koppenhafer, S.L., Loomis, M., Chatfield, B.A., and Abman, S.H. (1993). Elevated immunoreactive endothelin-1 levels in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 123, 109–114.
- Schroeder, L., Gries, K., Ebach, F., Mueller, A., and Kipfmueller, F. (2021). Exploratory Assessment of Levosimendan in Infants With Congenital Diaphragmatic Hernia. *Pediatric Critical Care Medicine* 22, e382–e390.
- Snoek, K.G., Reiss, I.K.M., Greenough, A., Capolupo, I., Urlesberger, B., Wessel, L., Storme, L., Deprest, J., Schaible, T., Van Heijst, A., Tibboel, D., Allegaert, K., Debeer, A., Keijzer, R., Benachi, A., Tissieres, P., Kipfmueller, F., Schaible, T., Breatnach, C., Patel, N., Leva, E., Ciralli, F., Bagolan, P., Dotta, A., Morini, F., et al. (2016). Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology* 110, 66–74.
- Steinhorn, R.H., Fineman, J., Kusic-Pajic, A., Cornelisse, P., Gehin, M., Nowbakht, P., Pierce, C.M., and Beghetti, M. (2016). Bosentan as Adjunctive Therapy for Persistent

Pulmonary Hypertension of the Newborn: Results of the Randomized Multicenter Placebo-Controlled Exploratory Trial. *J Pediatr* 177, 90-96.e3.

Wagner, R., Montalva, L., Zani, A., and Keijzer, R. (2020). Basic and translational science advances in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol* 44, 151170.

Yang, M.J., Russell, K.W., Yoder, B.A., and Fenton, S.J. (2021). Congenital diaphragmatic hernia: a narrative review of controversies in neonatal management. *Transl Pediatr* 10, 1432–1447.

2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

De Vadder A, Lemloh L, Bo B, Hale L, Patel N, Mueller A, Kipfmueller F. Bosentan as adjunctive therapy in neonates with congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension: a case series. Eur J Pediatr 2025; 184-198

<https://doi.org/10.1007/s00431-025-06019-6>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Kinderklinik des Universitätsklinikums Bonn in der Abteilung für Neonatologie und Kinderintensivmedizin unter Betreuung von Prof. Dr. med. Florian Kipfmüller durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Florian Kipfmüller. Das zur Auswertung verwendete Datenmaterial wurde durch Aster De Vadder, unter Supervision von Prof. Dr. med. Florian Kipfmüller generiert und zusammengestellt. Die statistische Auswertung erfolgte durch Aster De Vadder mit Unterstützung von Prof. Dr. med. Florian Kipfmüller. Die Tabellen und Abbildungen wurden von Aster de Vadder erstellt. Die Publikation dieser Studie wurde zusätzlich mit Unterstützung von Lotte Lemloh, Bartolomeo Bo, Lennart Hale, Neil Patel und Andreas Müller angefertigt. Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

4. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung und Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben. Besonders danken möchte ich Prof. Dr. Florian Kipfmüller für die ausgezeichnete Betreuung und große Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Zusätzlich möchte ich auch alle Co-Autoren des originalen Papers danken. Meiner Familie danke ich zuletzt für ihre Ermutigungen und Unterstützung während der Arbeit an dieser Dissertation.

5. Publikationen (PDF-Version)

European Journal of Pediatrics (2025) 184:198
<https://doi.org/10.1007/s00431-025-06019-6>

RESEARCH



Bosentan as adjunctive therapy in neonates with congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension: a case series

Aster De Vadder¹ · Lotte Lemloh¹ · Bartolomeo Bo¹ · Lennart Hale¹ · Neil Patel² · Andreas Mueller¹ · Florian Kipfmüller¹

Received: 5 December 2024 / Revised: 21 January 2025 / Accepted: 29 January 2025 / Published online: 13 February 2025
 © The Author(s) 2025

Abstract

Congenital diaphragmatic hernia (CDH)-associated pulmonary hypertension (PH) is associated with high morbidity and mortality. Pulmonary vasodilative management is challenging and some patients with CDH are unresponsive to inhaled nitric oxide or sildenafil. Bosentan, an enterally-administered endothelin-1 receptor antagonist, reducing pulmonary vascular resistance may play a role in the treatment of CDH-PH. The aim is to evaluate the efficacy and safety of bosentan as an adjunctive therapy for CDH-PH. We report a case series of all CDH neonates who received oral bosentan as an adjunctive therapy for treatment of PH between 2013 and 2021 at our institution. Bosentan was administered at a median enteral dose of 2 mg/kg/day. Main outcomes were improved PH severity on echocardiography, oxygenation, and respiratory support after starting bosentan. Patients were compared according to improvement in PH after 1 week of treatment (responder vs. non-responder). Fifty CDH neonates received oral adjunctive bosentan therapy. Survival to discharge was 58%. Improved PH was observed in 54 and 72% of patients after 1 and 2 weeks respectively ($p < 0.001$). Respiratory status ameliorated significantly after 2 weeks compared to baseline, with a reduction of ECMO treatment from 30 to 0% and an increase in patients receiving non-invasive or no respiratory support from 18 to 40%. Oxygenation did not improve over 2 weeks, possibly biased by the changes in the respiratory status and other contributing factors to the pathophysiology of CDH. **Conclusion:** Bosentan is effective in the treatment of neonates with CDH-PH and was associated with improved PH severity and respiratory status. Adverse effects were minimal and consistent with previous studies.

What Is Known:

- CDH neonates frequently suffer from pulmonary hypertension with inconclusive evidence regarding the benefit of pulmonary vasodilator treatment.
- Increased endothelin-1 plasma levels have been associated with poor outcome in CDH neonates, however, there is minimal data on the use of endothelin receptor blockers, such as bosentan, in this population.

What Is New:

- This case series of 50 CDH neonates receiving bosentan demonstrates an improvement in PH severity based on echocardiographic assessment in 54% within one week of treatment.
- Respiratory support modus (i.e. ECMO, mechanical ventilation, CPAP) improved significantly within two weeks of bosentan treatment in responders and non-responders.

Keywords Bosentan · Newborn · Congenital diaphragmatic hernia · Pulmonary hypertension · Endothelin-1 receptor antagonist

Communicated by Daniele De Luca

✉ Florian Kipfmüller
florian.kipfmueLLer@umm.de

¹ Department of Neonatology and Pediatric Intensive Care, Children's Hospital, University of Bonn, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany

² Department of Neonatology, The Royal Hospital for Children, Glasgow, UK

Introduction

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) is a neonatal condition caused by a diaphragmatic defect allowing abdominal organs to herniate into the thorax, leading to aberrant pulmonary and cardiovascular development. It affects approximately 1:2500 to 1:3000 live births [1]. Despite advances in treatment over the past decade, mortality remains high ranging from 30 to 50%

[2]. This is mainly because of the resulting hypoplasia of both lungs, abnormal development of the pulmonary vasculature with increased thickening of the pulmonary vascular smooth muscle cells, hypoplasia of the pulmonary vasculature, abnormal vascular responsiveness and cardiac dysfunction [3–5], altogether resulting in pulmonary hypertension (PH) with elevated right-heart pressure, circulatory shunting, poor ventilation and decreased oxygenation [6]. Right and left ventricle (RV and LV, respectively) dysfunction are also significant factors contributing to the pathophysiology of CDH-PH and determining the correct treatment. LV dysfunction may lead to pulmonary venous hypertension, causing pulmonary capillary syndrome (post-capillary PH) with alveolar oedema impacting lung compliance and gas transfer. This often appears to be an acute postnatal phenomenon, most severe immediately after birth and improving in the first week after life, whereas RV dysfunction frequently leads to impaired pulmonary blood flow and oxygenation (pre-capillary PH) and may persist until the post-operative period. Pre-capillary PH should primarily be treated with pulmonary vasodilators to decrease pulmonary vascular resistance (PVR), whereas pulmonary vasodilatation in post-capillary PH may be detrimental, since its increased pulmonary return may overload the LV, worsening LV dysfunction. On the other hand, suboptimal lung recruitment and alveolar overdistention, causing increased PVR and RV afterload, may increase and exacerbate RV dysfunction, therefore reducing LV preload and worsening LV function and systemic output [7]. The medical management of CDH-PH therefore remains challenging and is often not supported by evidence from multicentre randomized controlled trials (RCTs) [1]. In the past, inhaled nitric oxide (iNO) and intravenous sildenafil have been widely used to treat CDH-PH, but not all patients respond sufficiently. Although, mechanisms leading to an insufficient response to pulmonary vasodilators are poorly investigated, the underlying pathophysiology of the lung, insufficient lung recruitment, hyperinflation and differences in cardiac dysfunction are paramount. Therefore, newer alternatives or adjunctive therapies are being explored [8, 9]. The endothelin pathway may play an important role, making it a focus of current research. Endothelin-1 (ET-1), a potent pulmonary vasoconstrictor, binds primarily to endothelin-A (ET-A) and -B (ET-B) receptors. ET-A receptor stimulation promotes vasoconstriction, while ET-B receptors mediate vasodilation [6, 10]. Studies have shown significant overexpression of ET-A and ET-B receptors and increased levels of circulating ET-1 in patients with PH [5, 11–13]. Additionally, circulating ET-1 levels correlate positively with disease severity and decrease as the disease resolves [12, 14]. These findings suggest that dysregulation of ET-A receptors and elevated ET-1 levels may contribute to CDH-PH. Bosentan, an antagonist of both ET-A and ET-B receptors with higher affinity for ET-A receptors, has been shown to have a beneficial effect and favourable safety profile in adults and pediatric patients with pulmonary arterial hypertension [15, 16]. Bosentan has

also been proposed by Fortas et al. as a third line therapy in a rational clinical algorithm for refractory PH [17]. However, research on bosentan's effect in neonates is limited with PH causes varying widely in these studies [10, 15, 16, 18–22]. No studies have specifically investigated the effect of bosentan in infants with CDH-PH. Here, we present a case series of our clinical experience with oral adjunctive bosentan treatment in infants with CDH-PH.

Materials and methods

Study design and ethical approval

We retrospectively reviewed a case series of infants with CDH receiving bosentan treatment at the University Children's Hospital of Bonn between February 2013 and March 2021. Infants with an underlying congenital heart defect or with less than 5 days of bosentan treatment were excluded. Two infants were not included because of missing data (Fig. 1). The study was approved by the ethics committee of the Medical Center of the University of Bonn (No.: 200/22) and informed consent was waived due to the retrospective design of the study.

Standard treatment protocol

At birth, all newborns were immediately intubated, and mechanical pressure-controlled ventilation was started, allowing permissive hypercapnia (PaCO_2 45–65 mmHg) with a pH

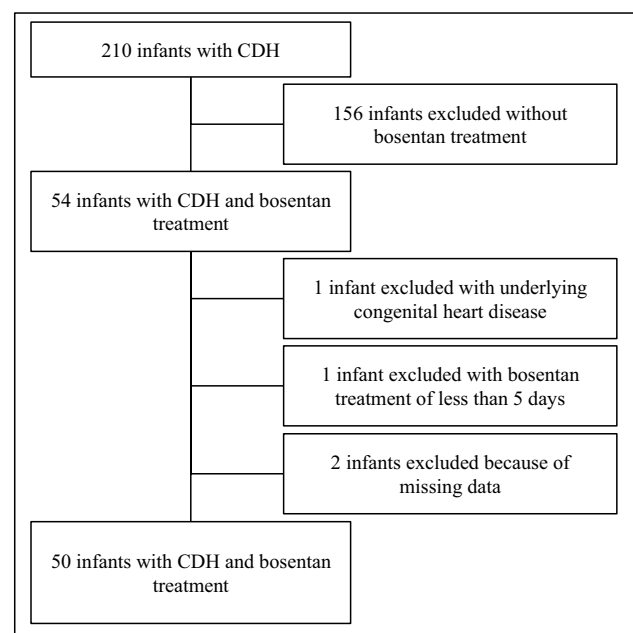


Fig. 1 Flow diagram of congenital diaphragmatic hernia (CDH) cohort

of > 7.25 . A low-pressure ventilation strategy was achieved with a positive end expiratory pressure (PEEP) of 2–4 mmHg, a positive inspiratory pressure (PIP) of < 26 mmHg, a breathing rate of 50–70 per minute and an inspiration time of 0.4 s. Modulation of ventilation was performed individually without formal protocol. High frequency oscillation ventilation (HFOV) was used as a late rescue ventilation. Initial inspired oxygen fraction (FiO_2) was 1.0 and was adjusted to achieve a preductal oxygen saturation (SpO_2) of $> 90\%$. Inhaled NO of 20 parts per million (ppm) was started simultaneously. Use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) followed criteria described by the CDH Euro Consortium Consensus [23]. There was no need for repeat ECMO therapy in this cohort of patients. Newborns were started on oral adjunctive bosentan treatment if PH was graded more than 2/3 of the systemic pressure using echocardiography despite existing therapy with intravenous sildenafil or iNO, when there was a persistent elevated need of oxygen supplementation without possible other explanation on radiographic images, or when the oxygenation index was more than 15. Bosentan was started at a median dose of 1 mg/kg/d every 12 h. Sildenafil and iNO were continued after starting bosentan therapy. With improving PH, iNO was taken out firstly. Systemic pressors (norepinephrine and vasopressin as first and second line, respectively) were used to achieve a normal blood pressure. In context of LV dysfunction, we aimed to accept a lower blood pressure and wean patients of systemic pressors accordingly. Cardiac dysfunction was primarily treated with milrinone and dobutamine, in severe cases with levosimendan.

Data collection and outcomes

Outcome data were collected for a period of 3 h before and 14 days after the start of enteral bosentan therapy. Baseline values were defined as data at the start of bosentan. The following monitoring and laboratory data were recorded: partial arterial pressure of oxygen (PaO_2), fraction of inspired oxygen (FiO_2), preductal oxygen saturation (SpO_2), mean airway pressure (MAP), positive end-expiration pressure (PEEP), the oxygenation index (OI) calculated with the formula $\text{OI} = (\text{MAP} \times \text{FiO}_2 \times 100) / \text{PaO}_2$, the oxygenation saturation index (OSI) calculated with the formula $\text{OSI} = (\text{MAP} \times \text{FiO}_2 \times 100) / \text{SpO}_2$ and the saturation oxygen distending pressure index (SOPi) calculated with the formula $\text{SOPi} = (\text{PEEP} \times \text{FiO}_2 \times 100) / \text{SpO}_2$. Liver function tests (LFT) were recorded for the length of hospital stay after the start of bosentan. The primary outcome was defined as an improvement of at least one severity grade of PH on echocardiography 1 week after starting bosentan treatment. Neonates were divided into a responder (improvement of PH) and a non-responder group (no improvement or worsening of PH). Secondary outcome parameters were severity of PH after 2 weeks of treatment, at discharge and 12 months after discharge, the ratio of right ventricular diameter to left

ventricular diameter (RV_D/LV_D) at 1 and 2 weeks after starting bosentan, and at discharge, duration of ECMO, mechanical ventilation, and respiratory support, improvement in oxygenation status (improvement of 20% in OI/SOPi after 1 week of treatment), and survival to discharge.

Echocardiographic data and PH definition

Echocardiography was performed by a neonatologist specialized in neonatal echocardiography and retrospectively reviewed for the severity of PH at baseline, 1 and 2 weeks after the start of treatment with bosentan, at discharge and 12 months after discharge. The severity of PH was graded into three categories: mild PH (pulmonary arterial pressure (PAP) $< 2/3$ of the systemic systolic pressure), moderate PH (PAP of $2/3$ to systemic systolic pressure) and severe PH (suprasystemic systolic pressure) [14]. This grading of PH was calculated including the ductus arteriosus flow pattern, the intraventricular septum position and the tricuspid valve regurgitation velocity. Additionally, the RV_D/LV_D ratio was retrospectively measured as an indicator for PH severity (Cut-off RV_D/LV_D ratio ≥ 1.0) [24]. As previously described, RV_D and LV_D were measured distal to the tricuspid and mitral annulus as a horizontal line from the endocardium of the RV and LV free wall to the endocardium of the interventricular septum perpendicular to the long axis. End diastole was defined as the frame with the maximum ventricular area corresponding to mitral valve closure and at the end of the R wave on electrocardiogram trace [25]. Qualitative assessment of LV function was obtained with each echocardiogram. Additionally, LV dysfunction was indicated by global or regional cardiac hypokinesia, fractional shortening $\leq 25\%$, ejection fraction $\leq 45\%$ or LV output < 100 ml/kg/min. A global longitudinal strain (GLS) of the LV of $\geq -16\%$ was defined as demonstrating LV dysfunction. Persistent ductus arteriosus (PDA) shunt was defined as left-to-right, bidirectional, or right-to-left, but shunt direction was not used to guide bosentan treatment.

Statistical analysis

SPSS Version 29 (IBM Corp. Armonk, NY) was used for statistical analysis. Continuous variables were described using median and interquartile range (IQR) and categorical variables were summarized as absolute number (n) and percentage. Comparison between groups was performed with Mann–Whitney- U test and Chi2 test for continuous and categorical covariates, respectively. A mixed model with patient-ID as random factor was used to assess significant changes in echocardiography data, respiratory status, oxygenation and ventilator settings. A p -value of < 0.05 was considered to indicate statistical significance between groups.

Results

Basic characteristics

Fifty-four of 210 CDH neonates (25.7%) were treated with bosentan between February 2013 and March 2021 at our institution. The final study sample consisted of 50 CDH neonates, after excluding four patients. Survival to discharge was 58% (29/50), and 37 infants (74%) were treated with ECMO. The group of responders consisted of 27 infants (54%) with an improved PH severity grade 1 week after starting bosentan, whereas 23 patients (46%) were classified as non-responder. Baseline characteristics are demonstrated in Table 1. Gender, gestational age, birth weight, proportion of prenatal diagnosis, side of the diaphragmatic hernia, defect size, rate of fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO) and amount of an isolated diaphragmatic hernia were not significantly different between groups.

Clinical course and treatment data

Data on concomitant therapies, baseline data and outcome are summarized in Table 2. The median age at starting bosentan was similar between groups (12.8 days vs. 11.5 days, $p=0.977$), and the median dose of bosentan at baseline was in both groups 2.0 mg/kg/day. All neonates, except one where iNO was started later, were treated with iNO and sildenafil at the time of starting bosentan. Eighty-two percent and 66% of newborns received milrinone and dobutamine at baseline, whereas 56% and 42% were treated with norepinephrine and vasopressine, respectively, at the start of treatment. Diuretics and steroids were given to 92% and 32% of newborns, respectively, at the time of starting bosentan. We observed no significant difference in the use of the above-mentioned medications between responders and non-responders at baseline. Ninety percent (45/50)

continued iNO after starting bosentan therapy and the median duration of iNO continuation was 20.5 days. All patients were continued on and discharged with sildenafil, except for 1 patient who was discharged with tadalafil. Twenty-four percent (7/29) of survivors were discharged with bosentan therapy. Seventy percent of the responders were treated with ECMO therapy, compared to 78% of the non-responders ($p=0.530$). At baseline, we observed a similar number of patients in need of mechanical ventilation and on ECMO therapy in both groups. Bosentan was started while on ECMO therapy for 30.4% (7/23) of the non-responder and 29.6% (8/27) of the responder, whereas 43.5% (10/23) of non-responders and 40.7% of responders were started after ECMO therapy already stopped. For 1 patient in the non-responder group bosentan preceded ECMO therapy. GLS was similar between responders and non-responders at the start of bosentan treatment and after 7 days of treatment (Table 2). Overall, 39.1% of non-responders and 25.9% of responders had an abnormal GLS ($\geq -16.0\%$) at the initiation of bosentan ($p=0.230$). A PDA was observed in 56.5% and 37.0% of non-responders and responders, respectively ($p=0.373$; Table 2). Significantly fewer responders received bosentan at discharge when compared to non-responders (44% vs. 74%, $p=0.037$). The duration of ECMO therapy, mechanical ventilation and hospital stay did not significantly differ between both groups. Elevation of liver function tests was seen in 8 neonates (16%) within an average of 32 days after starting bosentan treatment. The median length of hospital stay only calculated for surviving patients was 78 days, with a median of 66.4 days in the non-responder group and a median of 85.8 days in the responder group.

Primary and secondary outcome

At baseline PH was severe in 18 infants (36%), moderate in 29 infants (58%) and mild in 3 infants (6%). PH improved in 27 patients from baseline to 1 week with 8 infants (16%)

Table 1 Baseline characteristics at birth. Data is demonstrated as absolute numbers with percentages or median with interquartile range (IQR)

Variables	Responder $n=27$	Non-responder $n=23$	P -value
Demographics			
Gender (n)	15 (56%)	11 (48%)	0.589
Gestational age (weeks)	38.0 [36.6–38.6]	36.4 [34.9–38.1]	0.055
Birth weight (kg)	3.2 [2.7–3.3]	2.7 [2.1–2.9]	0.054
Prenatal diagnosis (n)	25 (93%)	21 (91%)	0.868
Left-sided CDH (n)	22 (81%)	19 (83%)	0.918
o/e LHR (%)	38.0 [30.5–43.3]	31.0 [28.5–39.0]	0.087
Intra-thoracic liver (n)	20 (74%)	21 (91%)	0.118
Isolated CDH (n)	18 (86%)	10 (57%)	0.686
FETO (n)	6 (22%)	6 (26%)	0.752

CDH congenital diaphragmatic hernia, o/e LHR observed-to-expected lung-to-head ratio, FETO fetal endoscopic tracheal occlusion

Table 2 Comparison between responder and non-responder in bosentan treatment, concomitant therapies, echocardiographic and outcome data. Data is demonstrated as absolute numbers with percentages or median with interquartile range (*IQR*)

Variables	Study population <i>n</i> = 50	Responder <i>n</i> = 27	Non-responder <i>n</i> = 23	<i>P</i> -value
Concomittant therapies				
Inhaled nitric oxide (<i>n</i>)	50 (100%)	27 (100%)	23 (100%)	1.000
IV sildenafil (<i>n</i>)	50 (100%)	27 (100%)	23 (100%)	1.000
ECMO (<i>n</i>)	37 (74%)	19 (70%)	18 (78%)	0.530
Operated (<i>n</i>)	48 (96%)	27 (100%)	21 (95%)	0.268
Patch repair (<i>n</i>)	45 (90%)	24 (89%)	21 (95%)	0.409
Baseline data (treatment start)				
RV_D/LV_D ratio at baseline	1.2 [1.1–1.4]	1.2 [1.1–1.4]	1.1 [1.0–1.4]	0.300
ECMO at baseline (<i>n</i>)	15 (30%)	8 (30%)	7 (30%)	0.951
Mechanical ventilation at baseline (<i>n</i>)	40 (80%)	20 (77%)	20 (87%)	0.370
CPAP at baseline (<i>n</i>)	9 (18%)	6 (22%)	3 (13%)	0.405
Bosentan dose at baseline (mg/kg/d)	2.0 [1.9–2.2]	2.0 [1.8–2.2]	2.0 [1.9–2.4]	0.107
Age starting bosentan (days)	12.5 [7.4–19.2]	12.8 [6.0–19.5]	11.5 [8.0–19.3]	0.977
Inhaled nitric oxide (<i>n</i>)	49 (98%)	27 (100%)	22 (95.6%)	0.279
IV sildenafil (<i>n</i>)	50 (100%)	27 (100%)	23 (100%)	1.000
Milrinone (<i>n</i>)	41 (82%)	22 (81.5%)	19 (82.6%)	0.918
Dobutamine (<i>n</i>)	33 (66%)	17 (63%)	16 (69.6%)	0.627
Norepinephrine (<i>n</i>)	28 (56%)	16 (59.3%)	12 (52.3%)	0.618
Vasopressin (<i>n</i>)	21 (42%)	10 (37%)	11 (47.8%)	0.446
Diuretics (<i>n</i>)	46 (92%)	26 (96.3%)	20 (87%)	0.230
Steroids (<i>n</i>)	16 (32%)	7 (25.9%)	9 (39.1%)	0.323
Persistent ductus arteriosus (<i>n</i>)	23 (46%)	10 (37%)	13 (56.5%)	0.373
Global longitudinal strain (GLS) > −16% (<i>n</i>)	16 (32%)	7 (25.9%)	9 (39.1%)	0.230
Echocardiography				
No persistent ductus arteriosus (PDA) (<i>n</i>)	27 (54%)	17 (63%)	10 (43.5%)	0.305
PDA: Left-to-right shunt (> 75%) (<i>n</i>)	16 (32%)	7 (25.9%)	9 (39.1%)	0.514
PDA: bidirectional shunt	7 (14%)	3 (11.1%)	4 (17.4%)	0.356
RV_D/LV_D ratio after 1 week	1.0 [0.9–1.2]	1.0 [0.9–1.2]	1.0 [0.9–1.3]	0.156
RV_D/LV_D ratio after 2 weeks	0.9 [0.9–1.1]	0.9 [0.8–1.1]	1.0 [0.9–1.3]	0.028
RV_D/LV_D ratio at discharge	0.9 [0.8–1.1]	0.9 [0.8–1.0]	0.9 [0.9–1.3]	0.303
LV -GLS at baseline	−17.6 [−20.3–15.2]	−17.7 [−19.7–15.3]	−17.6 [−20.5–15.9]	0.819
LV -GLS after 1 week	−18.8 [−20.5–16.7]	−18.9 [−20.1–17.5]	−18.1 [−20.7–15.9]	0.582
Outcome				
Discharge with bosentan (<i>n</i>)	29 (58%)	12 (44%)	17 (74%)	0.037
Mortality (<i>n</i>)	21 (42%)	9 (33%)	12 (52%)	0.183
Mechanical ventilation (days)	27.9 [16.0–38.5]	26.8 [14.7–37.0]	27.9 [14.1–45.3]	0.771
Length of hospital stay (days)	72.4 [43.2–126.6]	80.0 [3.0–152.3]	65.5 [35.2–107.6]	0.209
ECMO duration (days)	8.0 [3.0–14.0]	6.0 [1.0–16.3]	8.0 [3.0–14.0]	0.848
LFT > 3 × ULN (<i>n</i>)	8 (16%)	3 (11%)	5 (22%)	0.312

CPAP continuous positive airway pressure, IV intravenous, ECMO extracorporeal membrane oxygenation. RV_D/LV_D ratio the ratio of right ventricular diameter to left ventricular diameter, LFT liver function test, ULN upper limit of normal, PDA persistent ductus arteriosus, GLS global longitudinal strain

P-values presented in bold indicate $p < 0.05$

showing severe, 21 infants (42%) moderate and 21 infants (42%) mild PH ($p < 0.001$). Improvement of at least one severity grade of PH was observed in 72% of patients after 2 weeks of bosentan therapy ($p < 0.001$). The distribution of PH severity between responders and non-responders was

not significantly different at baseline ($p = 0.103$). Changes in PH severity and RV_D/LV_D ratio over time in both groups are demonstrated in Fig. 2. Among the 29 survivors, PH severity at discharge was mild in 27 (93%) and moderate in 2 patients, while in non-survivors moderate PH was

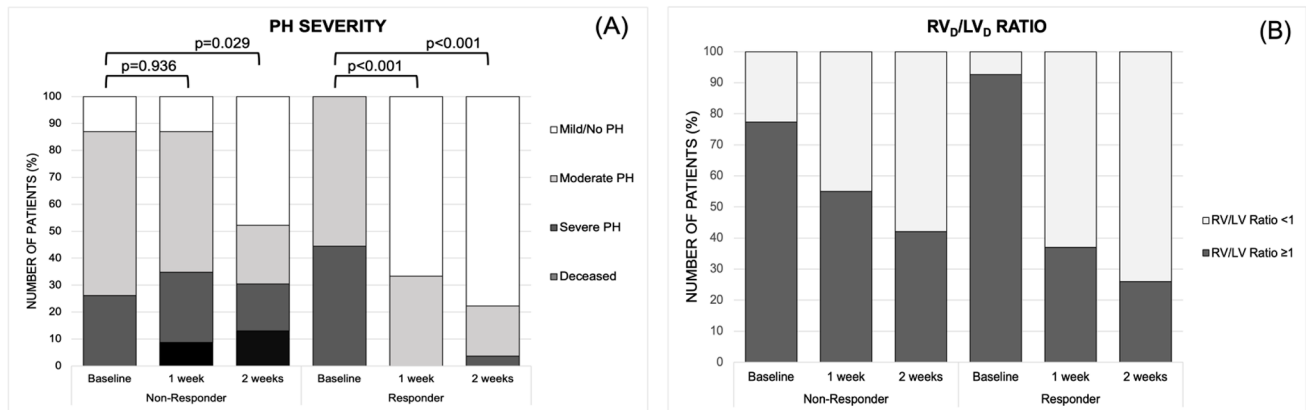


Fig. 2 **A** Pulmonary hypertension severity during 2 weeks after commencing bosentan. PH, pulmonary hypertension. *P*-values indicate differences in PH severity compared to baseline. **B** Effects of bosentan on the RV_D/LV_D ratio. $n=22$ at baseline, $n=20$ after 1 week and $n=19$ after 2 weeks in the group of non-responders. $n=27$ in the

group of responders. Declining study population in the group of non-responders is due to missing echocardiographic data for 1 patient during the study period and due to the death of 3 patients (2 patients in the first week and one patient in the second week). RV_D/LV_D ratio, right ventricular to left ventricular diameter ratio

observed in 48% and severe PH in 38% of patients on their last echocardiogram. Follow-up of PH severity 12 months after discharge was available for 21 survivors. Two of the 21 patients had a remaining moderate PH 12 months after discharge, and 19 patients had no or mild PH at that time. The RV_D/LV_D ratio at baseline was ≥ 1.0 in 85.7% of patients ($n=42$, missing data in one patient). When comparing responder to non-responder, the RV_D/LV_D ratio was equally distributed at baseline ($p=0.3$). We observed a significantly better mean RV_D/LV_D ratio 2 weeks after starting treatment in the responder group (responder 0.9 vs. non-responder 1.0, $p=0.028$) (Table 2). The mean RV_D/LV_D ratio after 1 week of therapy and at discharge did not differ significantly between responder and non-responder, but improved overall, with 67.4% with a RV_D/LV_D ratio ≥ 1.0 and 31 of 46 patients with a RV_D/LV_D ratio <1.0 . At baseline, 15 neonates (30%) received ECMO; 41 neonates (82%) were mechanically ventilated and 9 neonates (18%) received CPAP. Overall, the respiratory status improved significantly at 1 week ($p=0.040$) and 2 weeks ($p<0.001$) after starting bosentan. A significant improvement at 2 weeks was observed in both responders and non-responders (Fig. 3A). Of the 15 patients (30%) on ECMO therapy at baseline, 8 patients (16%) remained on ECMO after 1 week, and no patients required ECMO after 2 weeks. The proportion of newborns on mechanical ventilation decreased from 82 to 68% and 54% after 1 and 2 weeks of bosentan therapy, respectively. Seven patients were successfully extubated in the first week and six in the second week. Longitudinal changes in FiO_2 , MAP and OI in responders and non-responders after starting bosentan are demonstrated in Fig. 3 B, C and D. We did not observe significant changes of either parameter from baseline to 1 week. Respiratory support with FiO_2 was higher

for non-responder at baseline, but irrespective of response or non-response, the respiratory support with FiO_2 improved in both groups over the course of 2 weeks (Fig. 3B). Overall, 38.5% of infants with an $OI<20$ or $SOP1<5$ (15/39) at baseline demonstrated an improved oxygenation index after commencing bosentan, while this was observed in 54.5% of infants with an $OI\geq 20$ or $SOP1\geq 5$ (6/9).

Discussion

Our case series demonstrates that PH severity improved in 54% and 72% of neonates after 1 and 2 weeks of bosentan treatment, respectively. Even non-responders demonstrated a significant improvement of PH severity after 2 weeks of treatment ($p=0.029$). The study also reveals a significant improvement in the RV_D/LV_D ratio, which normalized in 55.3% after 1 week and 67.4% after 2 weeks of bosentan treatment. Based on the study design and dynamic changes in the individual treatment, it is not possible to conclusively link the improvement in the RV_D/LV_D ratio to bosentan treatment alone. However, a presumed decrease in the pulmonary arterial pressure might be associated with a normalization of morphological changes such as RV dilatation or ventricular disproportion. This is supported by the finding that non-responders demonstrated a significantly higher RV_D/LV_D ratio after 2 weeks of treatment. In terms of respiratory outcome; 8 patients showed improvement after 1 week, and an additional 9 patients improved after 2 weeks. Irrespective to responder or non-responder, the respiratory status improved in both groups over the course of 2 weeks. The need for ECMO therapy declined, with no patients receiving ECMO after 2 weeks. However, a risk of overestimating the

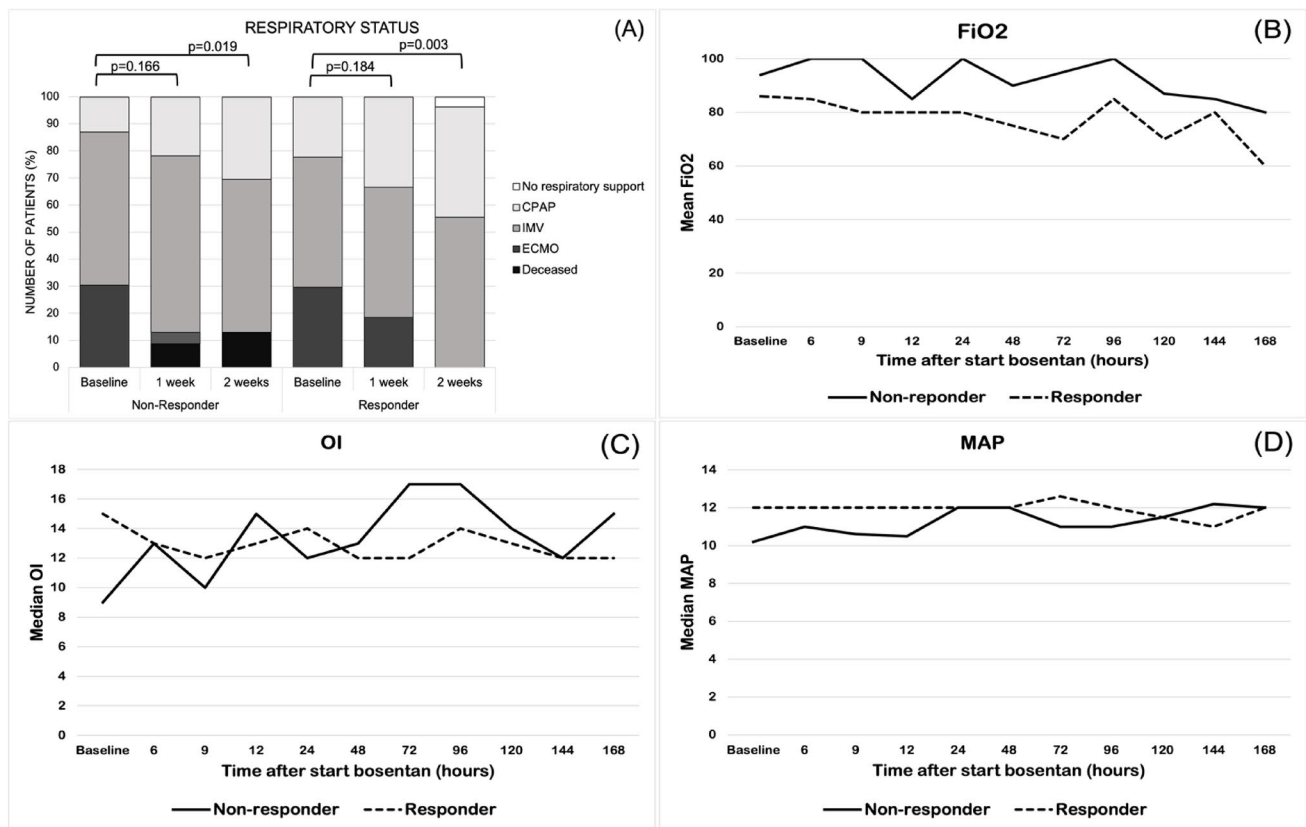


Fig. 3 A The respiratory status was observed during 2 weeks after starting bosentan. Intubated patients who were also on ECMO therapy were excluded in the total count of IMV. *P*-values indicate differences in respiratory status compared to baseline. Effects of bosentan

on FiO₂ (B), oxygenation index (OI) (C) and mean airway pressure (MAP) (D) observed during 1 week after starting bosentan. CPAP, continuous positive airway pressure; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; IMV, invasive mechanical ventilation

therapeutic effect of bosentan persists, as 8 patients were still on ECMO at 1 week after starting bosentan.

To our knowledge, this is the first retrospective study investigating the effect of adjunctive bosentan therapy on the clinical course in CDH neonates. In the past, inhaled nitric oxide (iNO) and intravenous sildenafil have been widely used to treat CDH-PH, but not all patients respond sufficiently. This is often due to the underlying pathophysiology of the lung, insufficient lung recruitment, hyperinflation and differences in LV dysfunction and shunting. Current treatment of CDH-PH often relies on clinical experience rather than evidence from RCTs. Although a few case reports and exploratory RCTs on the effect of bosentan in newborns with PH have been published, these studies primarily included PPHN or preterm premature rupture of membranes (pPROM). A recent systematic review by Gao et al. [26] of nine RCTs and one retrospective study on the effect of bosentan in the treatment of PPHN revealed mixed results. While early trials showed favourable responses without any adverse events, the lack of iNO or ECMO therapy in some trials and the small sample sizes limit the strength of these findings [18]. Bosentan as an endothelin-1 receptor antagonist is however

suggested as a potential therapeutic option for CDH-PH by following research showing that dysregulation of ET-A receptors and elevated ET-1 may contribute to CDH-PH. ET-1 acts as a potent pulmonary vasoconstrictor by binding to endothelin-A (ET-A) and endothelin-B (ET-B) receptors. ET-A receptors, located on vascular smooth muscle cells, cause vasoconstriction, whereas ET-B receptors mediate vasodilatation [6, 10]. De Lagausie et al. and Mous et al. have shown a significant overexpression of ET-A and ET-B receptors in the lungs of CDH patients or newborns with PPHN, with a predominance of ET-A compared to ET-B receptors [5, 11]. Additionally, higher ET-1 plasma levels have been associated with higher disease severity and poorer outcome in CDH neonates [12–14]. Contrary to the above-mentioned echocardiographic findings and respiratory status, we observed only minor changes in oxygenation status and ventilator settings. Several physiological and clinical factors could explain this, such as the transition from more invasive to less invasive respiratory support, which might increase FiO₂ requirements despite the improved PH. The OI as a useful marker of oxygenation status is limited to neonates receiving mechanical ventilation. When transitioning

to less invasive modalities such as CPAP, this index cannot be applied. Further, the preexisting underdeveloped alveolar structures and pulmonary vasculature inherent to CDH may be limiting gas exchange capacity even if the PVR decreases. Also, prolonged mechanical ventilation can induce ventilator-associated lung injury, resulting in impaired gas exchange, even after ventilator support is de-intensified. Bosentan and other pulmonary vasodilators could potentially worsen oxygenation by reducing hypoxic pulmonary vasoconstriction (Euler-Liljestrand mechanism) [4]. These agents may increase blood flow to under-ventilated or non-aerated areas of the lung, which increases intrapulmonary shunting and reduces the efficiency of gas exchange, leading to higher FiO_2 requirements despite improvements in PH. Thus, while PH is improved due to reduced PVR, the mismatch between ventilation and perfusion is exacerbated, contributing to the lack of improvement in oxygenation. Although the difference of patient's characteristics including foetal markers of CDH severity were not significantly different between responders vs. non-responders, factors such as lower o/e LHR, intrathoracic liver, less isolated forms of CDH and a lower gestational age at birth might have had a cumulating effect on the disease course. This may result in a higher degree of lung hypoplasia and more aberrant pulmonary vascular development among non-responders, which could cause a lower response rate to bosentan therapy. Our dosage of 2 mg/kg/day aligns with previous literature, but recent findings suggest that up to 5 days of dosing may be required to reach therapeutic levels [18, 22, 26, 27]. This supports our observation of minimal response within the first 72 h after starting bosentan. Pharmacokinetic variability between patients may further explain the difference in response rate, as we were unable to measure bosentan levels in our cohort.

The observation that significantly fewer responders were discharged on bosentan compared to non-responders can likely be explained by the practice of weaning responders to sildenafil monotherapy after achieving clinical improvement. In the responder group, bosentan was discontinued earlier following significant improvements in clinical condition and echocardiographic findings. In contrast, bosentan was often continued in non-responders due to a lack of improvement or was administered until death. A notable limitation of this study is that bosentan therapy was not consistently discontinued in cases where no response was observed after 2 weeks of treatment. The duration of ECMO support, mechanical ventilation, and hospital stay did not differ significantly between responders and non-responder. This lack of significant difference could be influenced by other contributing factors beyond elevated PVR, such as lung injury from prolonged ventilation and lung hypoplasia, opioid withdrawal syndrome or feeding difficulties.

This cohort was highly selective, as only 54 of 210 (25.7%) CDH newborns at our institution received bosentan,

resulting in a relatively high mortality rate of 42% in the study cohort, despite a reduction in ECMO use. This discrepancy indicates that mortality was primarily caused by underlying pulmonary pathophysiology or other causes of death, for which extended ECMO support would not have improved survival. Notably, no patients in this cohort required a second ECMO run. The elevated mortality rate among the 27 patients (54%) who responded favourably to bosentan therapy may be attributed to factors unrelated to PH, including chronic ventilator-induced lung injury, lung hypoplasia or cardiac dysfunction. Importantly, responders and non-responders were classified based on improvement of PH after 1 week of therapy; later improvements, which may take longer to manifest, were not evaluated. In an attempt to quantify LV dysfunction, we compared the *LV-GLS* between responders and non-responders at baseline and after 1 week of treatment. Although an abnormal *LV-GLS* demonstrated LV dysfunction in 25.9% of responders and 39.1% of non-responders at baseline, this difference was not statistically significant. Whether, LV dysfunction may contribute to non-responding to bosentan in CDH neonates, as it has been described in other pulmonary vasodilators such as sildenafil or iNO, needs to be investigated in future trials. However, in most patients LV dysfunction was not severe, presumably not contributing to increased mortality. Finally, 44% of the neonates in this cohort had non-isolated CDH with varying comorbidities, such as DiGeorge syndrome, ventricular septal defect or pulmonary sequestration, all of which could have contributed to the elevated mortality rate.

Common adverse effects of bosentan include elevated LFT, liver failure, anaemia, leukopenia and thrombocytopenia [28]. However, it remains unclear if this was drug-related or due to other factors, such as sepsis or liver bleeding. No patients discontinued treatment due to adverse effects, suggesting a consistent safety profile with previous studies [18–22]. This study is limited by its retrospective design, small sample size and single-centre setting, which may reduce statistical significance of our findings. Additionally, we did not routinely measure ET-1 level or cardiac biomarkers such as proBNP, which have been associated with disease severity in CDH neonates [14, 29]. Furthermore, the lack of a control group receiving alternative therapies or no bosentan therapy limits our ability to compare outcomes directly. Neonates in this study received bosentan predominantly for moderate to severe PH, which introduces potential selection bias. Differences in disease severity or treatment eras likely influenced the decision to use bosentan, making direct comparisons with non-treated patients difficult and subject to confounding factors. Another important limitation is the potential for natural improvement in PH and respiratory status in some patients, independent of bosentan therapy. This possibility highlights the inherent limitations of retrospective case series in determining treatment efficacy. Although bosentan is generally well-absorbed,

variability in feeding schedules and gastrointestinal function in neonates with CDH may have impacted the bioavailability of the drug, leading to inconsistent responses among the study population. Lastly, the timing of bosentan initiation could have influenced response rates, particularly in relation to the surgical CDH repair. While this cohort received bosentan early, the exact timing relative to hernia repair (pre- or post-repair) was not standardized and may have contributed to differences in outcomes. Earlier initiation of bosentan, potentially before repair, may have the potential to reduce the need for ECMO more, though further investigation is needed to clarify this hypothesis.

Conclusion

Based on our findings, the use of enteral adjunctive bosentan was associated with reduced PH in 54% of newborns with CDH-PH after 1 week and in 72% after 2 weeks of treatment. Additionally, 34% of patients showed improvements in respiratory status within 2 weeks. However, oxygenation status remained largely unchanged over the 2-week period, possibly influenced by changes in respiratory support. The variations in response rates for PH, respiratory status and oxygenation warrant further investigation. More large-scale RCTs are needed to elucidate the potential benefits of bosentan in the treatment of CDH-PH.

Author's contribution AdV, LL, NP and FK prepared the initial manuscript draft. AdV, BB and LH prepared collected study data and performed the statistical analysis. AM and FK provided institutional support and supervised the study. All authors reviewed the final manuscript.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Data availability No datasets were generated or analysed during the current study.

Declarations

Competing interest The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Yang MJ, Russell KW, Yoder BA, Fenton SJ (2021) Congenital diaphragmatic hernia: a narrative review of controversies in neonatal management. *Transl Pediatr* 10(5):1432–1447. <https://doi.org/10.21037/tp-20-142>
2. Wagner R, Montalva L, Zani A, Keijzer R (2020) Basic and translational science advances in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol* 44(1):151170. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.07.009>
3. Patel N, Massolo AC, Kipfmüller F (2020) Congenital diaphragmatic hernia-associated cardiac dysfunction. *Semin Perinatol* 44(1):151168. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.07.007>
4. Kipfmüller F, Schroeder L, Berg C, Heindel K, Bartmann P, Mueller A (2018) Continuous intravenous sildenafil as an early treatment in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol* 53(4):452–460. <https://doi.org/10.1002/ppul.23935>
5. Mous DS, Kool HM, Wijnen R, Tibboel D, Rottier RJ (2018) Pulmonary vascular development in congenital diaphragmatic hernia. *Eur Respir Rev* 27(147):170104. <https://doi.org/10.1183/16000617.0104-2017>
6. Gupta VS, Harting MT (2020) Congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension. *Semin Perinatol* 44(1):151167. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.07.006>
7. Altit G, Lapointe A, Kipfmüller F, Patel N (2024) Cardiac function in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg* 33(4):151438. <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2024.151438>
8. De Bie FR et al (2023) Treprostinil in neonates with congenital diaphragmatic hernia-related pulmonary hypertension. *J Pediatr* 259:113420. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2023.113420>
9. Schroeder L, Gries K, Ebach F, Mueller A, Kipfmüller F (2021) Exploratory assessment of levosimendan in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Crit Care Med* 22(7):e382–e390. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002665>
10. More K, Athalye-Jape GK, Rao SC and Patole SK (2016) Endothelin receptor antagonists for persistent pulmonary hypertension in term and late preterm infants. *Cochrane Database Systematic Rev* 2016(8) <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010531.pub2>
11. de Lagausie P et al (2005) Endothelin receptor expression in human lungs of newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Pathology* 205(1):112–118. <https://doi.org/10.1002/path.1677>
12. Rosenberg AA, Kennaugh J, Koppenhafer SL, Loomis M, Chatfield BA, Abman SH (1993) Elevated immunoreactive endothelin-1 levels in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 123(1):109–114. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)81552-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)81552-5)
13. Kobayashi H, Puri P (1994) Plasma endothelin levels in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 29(9):1258–1261. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(94\)90818-4](https://doi.org/10.1016/0022-3468(94)90818-4)
14. Keller RL et al (2010) Congenital diaphragmatic hernia: endothelin-1, pulmonary hypertension, and disease severity. *Am J Respir Crit Care Med* 182(4):555–561. <https://doi.org/10.1164/rccm.200907-1126OC>
15. Channick RN et al (2001) Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 358(9288):1119–1123. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06250-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06250-X)
16. Beghetti M (2009) Bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Curr Vasc Pharmacol* 7(2):225–233. <https://doi.org/10.2174/157016109787455653>
17. Fortas F, Di Nardo M, Yousef N, Humbert M, De Luca D (2021) Life-threatening PPHN refractory to nitric oxide: proposal for a

- rational therapeutic algorithm. *Eur J Pediatr* 180(8):2379–2387. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04138-4>
18. Mohamed WA, Ismail M (2012) A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Perinatol* 32(8):608–613. <https://doi.org/10.1038/jp.2011.157>
 19. Nakwan N, Choksuchat D, Saksawad R, Thammachote P, Nakwan N (2009) Successful treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with bosentan. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 98(10):1683–1685. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01386.x>
 20. Goissen C et al (2008) Persistent pulmonary hypertension of the newborn with transposition of the great arteries: successful treatment with bosentan. *Eur J Pediatr* 167(4):437–440. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0531-y>
 21. Radicioni M, Bruni A, Camerini P (2011) Combination therapy for life-threatening pulmonary hypertension in a premature infant: first report on bosentan use. *Eur J Pediatr* 170(8):1075–1078. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1422-9>
 22. Steinhorn RH et al (2016) Bosentan as adjunctive therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn: results of the randomized multicenter placebo-controlled exploratory trial. *J Pediatr* 177:90–96.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.06.078>
 23. Snoek KG et al (2016) Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology* 110(1):66–74. <https://doi.org/10.1159/000444210>
 24. Koestenberger M, Friedberg MK, Nestaas E, Michel-Behnke I, Hansmann G (2016) Transthoracic echocardiography in the evaluation of pediatric pulmonary hypertension and ventricular dysfunction. *Pulm Circ* 6(1):15–29. <https://doi.org/10.1086/685051>
 25. Pugnali F et al (2023) Early postnatal ventricular disproportion predicts outcome in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Respir Crit Care Med* 208(3):325–328. <https://doi.org/10.1164/rccm.202212-2306LE>
 26. Gao N, Lv Y, Cui Y, Wang P and He X (2024) Bosentan in the treatment of persistent pulmonary hypertension in newborns: a systematic review and meta-analysis. *Cardiol Young* 1–8. <https://doi.org/10.1017/S1047951123004456>
 27. Pedersen J, Hedegaard ER, Simonsen U, Krüger M, Infanger M, Grimm D (2018) Current and future treatments for persistent pulmonary hypertension in the newborn. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 123(4):392–406. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13051>
 28. Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL (2016) Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. *Semin Perinatol* 40(3):160–173. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.12.004>
 29. Gupta VS, Patel N, Kipfmüller F, Lally PA, Lally KP, Harting MT (2021) Elevated proBNP levels are associated with disease severity, cardiac dysfunction, and mortality in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 56(6):1214–1219. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.02.042>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.