

<https://helda.helsinki.fi>

---

## Miten hoidan Eisenmengerin oireyhtymää?

Pentikäinen, Markku

2022

---

Pentikäinen , M & Kandolin , R 2022 , ' Miten hoidan Eisenmengerin oireyhtymää? ' ,  
Sydänääni : Suomen kardiologisen seuran lehti , Vuosikerta. 33 , Nro 1A , Sivut 176-180 . <  
[https://www.fincardio.fi/site/assets/files/5377/sydanaani\\_1a\\_22\\_teema\\_netti.pdf](https://www.fincardio.fi/site/assets/files/5377/sydanaani_1a_22_teema_netti.pdf) >

---

<http://hdl.handle.net/10138/346262>

---

publishedVersion

---

*Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.*

*This is an electronic reprint of the original article.*

*This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.*

*Please cite the original version.*

# Miten hoidan Eisenmengerin oireyhtymää?

Markku Pentikäinen, dosentti, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri, HUS Sydän- ja keuhkokeskus

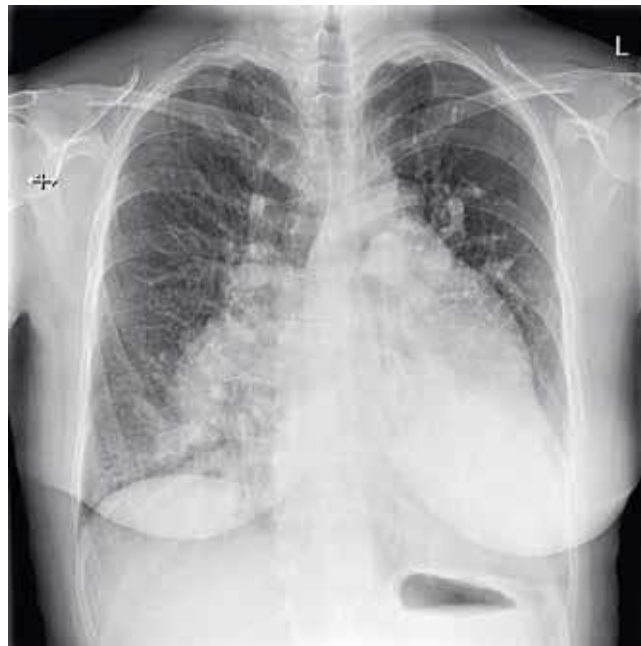
Riina Kandolin, LT, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri, HUS Sydän- ja keuhkokeskus

## Tiivistelmä

Eisenmengerin oireyhtymä kehittyy usein ison VSD:n tai avoimen valtimotiehyen ja harvoin ASD:n seurauksena, kun vaikea pulmonaalihypertensio johtaa oikovirtauksen kääntymisen oikealta vasemmalle. Eisenmengerin oireyhtymä on vakava systeemissairaus, jossa elämänlaatu ja elinikä ovat alentuneet. Potilaiden ennuste paranee hyvällä yleishoidolla ja spesifisellä pulmonaalihypertension lääkityksellä, ja osa potilaista on elinsiirron piirissä. Eisenmenger-potilaiden anestesia vaatii erityisosaamista. Yksinkertaisiin synnynnäisiin sydänvikoihin liittyvän Eisenmengerin oireyhtymän hoito on keskitetty Meilahden sairaalan pulmonaalihypertensiopoliklinikalle taudin harvinaisuuden ja vaikeuden vuoksi.

## Patofysiologia ja yleisyys

Eisenmengerin oireyhtymä (ES) kehittyy, kun sydämen sisäinen tai aortopulmonaalinen (vasemmalta oikealle / systeemikierrosta keuhkokiertoon) oikovirtaus johtaa vaikeaan pulmonaalihypertensioon ja lopulta oikovirtauksen kääntymiseen oikealta vasemmalle (tai bidirektionaaliseksi) ja syanoosiin. Taulukossa 1 esitetään syitä Eisenmengerin oireyhtymälle. Tavallisimmat syyt ovat iso VSD (33 %), ASD (30 %) tai avoin valtimotiehyt (14 %) (1). Oikovirtauksen koko ja sijainti vaikuttavat ES:n kehittymisen todennäköisyyteen: oireyhtymä kehittyy suurelle osalle potilaista, joilla on iso VSD, mutta vain alle 10 %:lle ASD-potilaista. On pohdittu, onko ASD-potilailla, joille ES kehittyy, pii-



**KUVA 1.** Eisenmenger-potilaan keuhkokuva. Tärkeimpänä löydöksenä massiivisesti laajentuneet keuhkovaltimot.

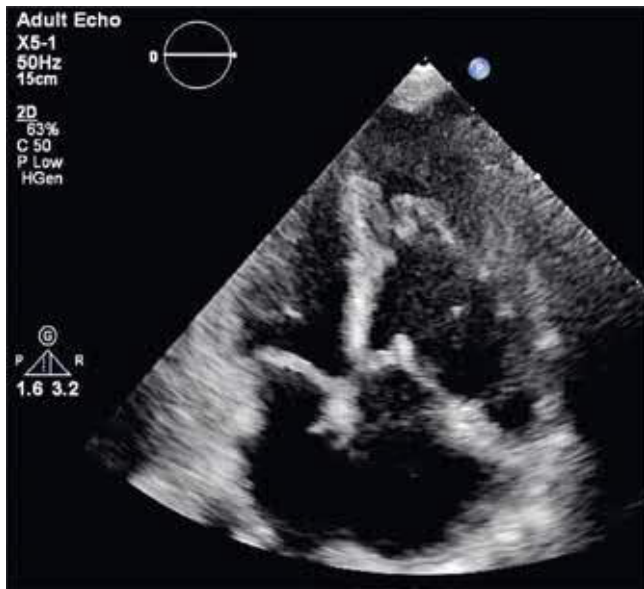
levä idiopaattien pulmonaalihypertensio, mutta idiopaattiselle pulmonaalihypertensiolle tyypillinen BMPR2-mutaatio ei ole heillä yleinen ja ASD:n koko vaikuttaa ES:n kehittymisen todennäköisyyteen (2). Eisenmenger-tyyppinen tilanne kehittyy myös harvinaisissa monimutkaisissa synnynnäisissä sydänvicioissa (esim. yksikammioset sydämet), mutta näitä potilaita hoitavat synnynnäisiin sydänvikoihin erikoistuneet kardiologit. Downin oireyhtymään liittyy runsaasti synnynnäisiä sydänvikoja, ja merkittävällä osalla ES-potilaista on Downin oireyhtymä. Arviolta 1–4 %:lle synnynnäistä sydänvikaa sairastavista kehittyy ES (3,4). ES on vähentynyt voimakkaasti kehittyneissä maissa synnynnäisten sydänvikojen paremman tunnistuksen ja varhaisen hoidon ansiosta, mutta se on edelleen merkittävä, jopa kasvava ongelma kehitysmaissa, mikä heijastuu suomalaisenkin maahanmuuttajapopulaatioon.

## Kliininen kuva ja diagnoosi

ES:n oireisiin kuuluvat dyspnea, voimattomuus ja synkopee. Synkopee voi johtua rytmihäiriöstä, hypoksiasta tai hypotensiosta. Osa potilaista kärsii rintakivuista. Potilaat ovat usein syanoottisia, ja osalle kehittyy rumpupalikkasormet ja -varpaat.

### TAULUKKO 1. Eisenmenger-potilaiden defektit (Saha 1994).

Mikä tahansa kookas suntti (jossa alun perin oikovirtaus systeemi → keuhkokierro)	Osuus Eisenmenger-potilaista
VSD (yleensä > 1 cm)	33 %
ASD (yleensä > 2 cm)	30 %
Avoin valtimotiehyt	14 %
Yhdistelmä edellisistä	5 %
Loput aiheuttavat kompleksit sydänviat ja sydämen ulkoiset systeemi → pulmonaalihyhteydet	
Lisäksi noin kolmanneksella Downin syndrooma	



**KUVA 2.** Dilatoitunut ja hypertrofoitunut oikea kammio ES-potilaalla; kuvassa oikealla oikea kammio.

Osalla syanoosi on todettavissa vain rasituksessa. Suorituskyky on alentunut, ja myöhäisessä vaiheessa kehittyvät sydämen vajaatoiminta, eteis- ja kammioeräisiä a rytmioita sekä veriyskää. Veriyskää on seurausta keuhkojen sisäisestä verenvuodosta.

Tutkittaessa sydänauskultaatiossa on kuultavissa voimakas P2, ja EKG:ssä nähdään RVH/oikean puolen kuormitus. Keuhkokuvassa näkyy laajat keuhkovaltimot ja laajentunut sydämen oikea puoli (kuva 1). Sydämen ultraäänitutkimuksessa havaitaan oikean kammion hypertrofia ja usein suurentuneet oikean puolen lokerot sekä trikuspidaalivuoto, jonka gradientti on korkea, ja laajentuneet keuhkovaltimot (kuva 2). Diagnoosi perustuu kohonneeseen pulmonaalipaineeseen, syanoosiin ja kuvantamisella varmistettuun sydändefektiin. Diagnoosi varmistetaan sydänkatetrisaatiolla.

Verikokeissa todetaan korkea hemoglobiinipitoisuus (sekundaarinen erytrozytoosi hypoksemian aiheuttaman lisääntyneen EPO-tuotannon seurauksena) ja usein trombositopenia sekä munuaisten vajaatoiminta (syanoottinen nefropatia). Potilailla on sekä tromboottisia komplikaatioita (keuhkovaltimoiden tromboosit, paradoksaaliset emboliat) että verenvuotoja limakalvoilta. Lisäksi potilailla on poikkeava infektioaltuus (mm. pneumonioita, endokardiitteja, aivoabskesseja). Lisääntynyt punasolujen metabolia aiheuttaa hyperurikemiaa ja hy-

## TAULUKKO 2. Ennustetta heikentävät tekijät Eisenmengerin oireyhtymässä.

Korkea ikä
Pre-trikuspidaalisuntti
Matala happisaturaatio (levossa < 85 %)
WHO:n toimintakykyluokka ≥ III
6 minuutin kävelytestin tulos < 400 m
NT-proBNP > 500 pg/mL
Raudanpuute (transferriniinimat. < 20 %)
Muu kuin sinusrytmi
Oikean kammion vajaatoiminta (perikardiumeffuusio)

perbilirubinemiaa, ja tämän vuoksi osa potilaista kärsii kihdistä ja sappikivistä.

### Ennuste

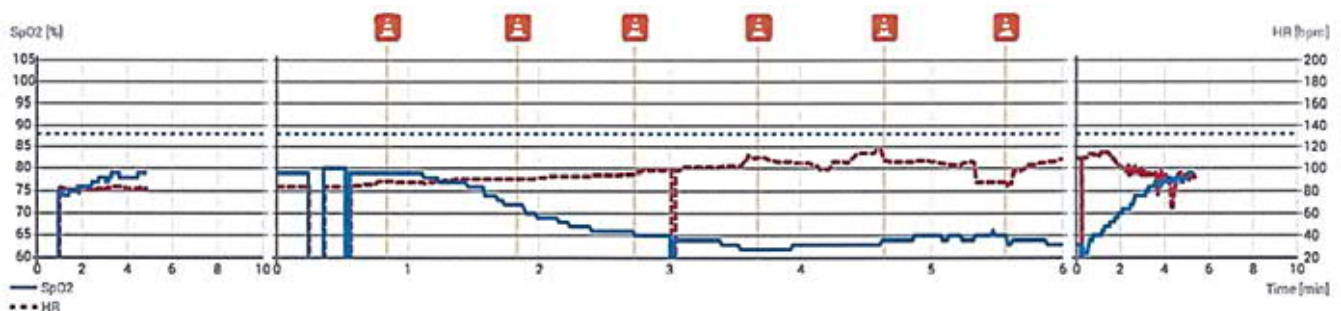
Potilaiden elinikä on lyhentynyt: saksalaisessa rekisterissä lähes puolet potilaista eli 40-vuotiaiksi ja yksittäiset potilaat jopa 70-vuotiaiksi (5). Ennuste seurannassa on kuitenkin yleensä parempi kuin primaarissa pulmonaalihypertensiossa. Tämän on ajateltu johtuvan sekä hyvin kehittyvästä oikean kammion hypertrofiasta että siitä, että vaikeassa taudissa oikovirtaus oikealta vasemmalle sallii riittävän sydämen minuuttitilavuuden, vaikka aiheuttaakin desaturatiota. Spesifinen pulmonaalihypertension lääkehoito parantaa potilaiden ennustetta (6). Kuten muissa sydänsairauksissa, eteispeptidipitoisuus ja suorituskyky korreloivat potilaiden ennusteeseen ja reagoivat hoitoon (7–9). Monimuuttujamallissa ennustetta itsenäisesti huonontavia tekijöitä olivat eteistason oikovirtaus, korkea ikä, matala happisaturaatio, muu kuin sinusrytmi ja perikardiumin nestekertymä (10). Joka kolmannella potilaalla on raudanpuute (11), joka huonontaa ennustetta (12) (taulukko 2).

Yleisimmät kuolinsyyt ovat sydämen oikean puolen vajaatoiminta, pulmonaalihypertensiokriisi, veriyskää ja a rytmiat.

### Seuranta ja hoito

#### Yleishoito

Potilaita tulee seurata säännöllisesti erityispoliklinikalla, ja kontrollien yhteydessä tulee arvioida kliinistä tilannetta ja saturaatiota sekä suorituskykyä kuuden minuutin kävelytestillä (kuva 3). Down-potilaiden suorituskyvyn ja oireisuuden arvioiminen on



**KUVA 3.** Eisenmenger-potilaan 6 minuutin kävelytesti. Kävelymatka 346 metriä (71 % viitearvosta). Huomattava desaturaatio 82 → 61 % rasituksessa.



**TAULUKKO 3. Hoidossa huomioitavaa.**

Verenkuvan seuraaminen	Hb > 160 g/l. Venesektioita erityistä harkintaa noudattaen, jos HKR > 65 %, hyperviskositeettioireet eikä raudanpuutetta tai kuivumaa.
Raudanpuutteen hoitaminen	Korjaus varovasti po tai iv
Antikoagulaatio, jos eteisvärinä/lepatus, embolisaatio tai keuhkovaltimotromboosi	Ei rutiinomaisesti. Jos tarpeen, yleensä varfariini.
Happihoito	Ei paranna ennustetta. Vain mikäli todistetusti parantaa sekä oireita että desaturatiota.
Sydämen vajaatoiminnan hoito	Vältetään vasodilatoivia lääkkeitä. Diureetit välttämättä kuivumaa.
Spesifinen pulmonaalihypertension lääkehoito	Endoteliinireseptorisalpaajat (bosentaani, ambrisentaani, masitentaani). PDE5-estäjät (sildenafil, tadalafil). Prostaglandiini inhalaatio (iloprosti, treprostinili). Prostaglandiinireseptoriagonisti (seleksipagi).
Endokardiittiprofylaksi	
Rokotukset	Influenssa, pneumokokki.
Raskauden ehkäisy	Äitikuolleisuus 10–50 %.
Elinsiirto	Valikoiduille potilaille. Onko sydänvika korjattavissa elinsiirron yhteydessä?
Elektiivisten toimenpiteiden välttäminen	Toimenpiteet vain Eisenmenger-potilaiden hoitoon perehtyneissä yksiköissä.

erityisen haasteellista. Korkea hemoglobiini (> 160 g/l) on luonnollinen seuraus syanoosista ja edellytys potilaiden hyvälle suorituskyvyllä (taulukko 3). Optimaalista hemoglobiinipitoisuutta (g/l) on arvioitu kaavalla  $10 \cdot (61 - O_{2sat} / 2)$  (13). Potilaiden rautastatusta tulee seurata ja raudanpuute korvata varovasti po tai iv (varoen ilmaemboliaa). Normaali hemoglobiinipitoisuus on ES-potilaalla epänormaalia ja käynnistää anemiaselvittelyt. Korkea hematokriitti (> 65 %) voi aiheuttaa hyperviskositeetin oireita (päänsärky, huimaus, heikotus, tinnitus, näköhäiriöt, parestesiät) ja altistaa aivohalvauksille, ja aiemmin potilaille ohjelmoitiin herkästi venesektioita. Nykykäsityksen mukaan venesektioiden suhteen ollaan pidättäytyviä – ensisijaisesti varmistetaan potilaan normaali hydraatio ja ettei potilaalla ole raudanpuutetta, joka aiheuttaa samantyyppisiä oireita.

Matala happisaturaatio levossa (< 85 %) tarkoittaa huonoa keuhkoverenkiertoa ja on yhdessä huonon suorituskyvyn ja NYHA III -luokan oireiden kanssa indikaatio spesifiselle pulmonaalihypertension lääkähoidolle. Happihoito ei paranna potilaiden ennustetta (14), ja vaste happihoidolle on heikko oikovirtauksen vuoksi. Näin ollen happihoitoa tulee tarjota vain, jos se todistetusti vähentää sekä desaturatiota että oireita.

Sydämen vajaatoimintaa hoidetaan tarvittaessa diureetein. Kliinisen arvion lisäksi alaonttolaskimon arviointi ultraäänellä voi tukea hoitopäätöksessä. Diureettihoidon tulee kuitenkin toteuttaa varovasti, sillä dehydraatio pahentaa oireistoa. Verisuonia laajentavat lääkkeet (myös ACE-estäjät ja AT2-salpaajat) ovat vasta-aiheisia, koska vasodilataatio aiheuttaa oikealta vasemmalle oikovirtauksen pahenemisen. Beetasalpaajia sitä vastoin voidaan käyttää. Sydämen ultraäänitutkimuksessa oleellinen asia on sydämen oikean puolen koko ja funktio, jotka ovat ennustetekijöitä. Pulmonaalipainetaso on VSD-potilailla sama kuin systeemiverenpaine. Oikealta vasemmalle oikovirtauksen astetta voidaan arvioida happisaturaatiolla, ja sydänkatetrisaatiolle on harvoin tarvetta seurantatutkimuksena.

Yleishoitoon kuuluu rokotuksista huolehtiminen, voimakkaan rasituksen välttäminen, endokardiittiprofylaksi ja raskauden ehkäisy. Antikoagulaatiota voidaan harkita matalan vuotoriskin potilailla, joilla on eteisarytmioita, sairastettuja ja tromboembolioita tai trombosoitunut pulmonaalivaltimon aneurysma. Antikoagulaatio toteutetaan ensisijaisesti varfariinilla (INR 2–2,5), koska tällä potilasryhmällä suorista oraalisista antikoagulanteista tutkimusnäyttöä on vähän ja saksalaisessa rekisterissä synnynnäistä sydänvikaa sairastavilla suorien oraalistien antikoagulanttien käyttäjillä oli varfariinin käyttäjiä enemmän vuoto-ongelmia ja kardiovaskulaaritahtumia (15). Sinusrytmien ylläpito on yleensä tavoitteena hemodynamiikan optimoimiseksi, ja kardioversiota tulee tehdä tarvittaessa. Tiheään uusiutuva eteisvärinä voidaan käynnistää amiodaronia.

**Spesifinen pulmonaalihypertension lääkehoito**

Eisenmenger-potilaita ei ole otettu mukaan pulmonaalihypertension isoihin lääkehoitotutkimuksiin, ja tutkimusnäyttö on siten rajoittunutta. Primaarin pulmonaalihypertension hoitoon käytettävät kalsiumsalpaajat ovat kontraindisoituja, koska ne aiheuttavat voimakasta perifeeristä vasodilataatiota ja niin ollen oikealta vasemmalle oikovirtauksen lisääntymistä.

Satunnaistamattomissa tutkimuksissa ES-potilaiden on osoitettu hyötyvän endoteliinireseptorisalpaajista (bosentaani ja ambrisentaani), sildenafilista ja prostaglandiineista (iloprosti, prostasykliini ja treprostinili) sekä näiden yhdistelmistä (16–23).

Satunnaistetussa tutkimuksessa bosentaanin on osoitettu parantavan NYHA III -oireisten ES-potilaiden suorituskykyä ja vähentävän keuhkoverenkierron vastusta (24). Uudemmassa tutkimuksessa masitentaani pienensi NT-proBNP-pitoisuutta ja keuhkoverenkierron vastusta, vaikka primaari päätetapahtuma (6 min kävelytesti) jäi neutraaliksi (25). PDE5-estäjä sildenafili paransi bosentaanilla hoidettujen ES-potilaiden saturaatioita (26).

Käytännössä oireisille ES-potilaille aloitetaan joko endoteeliinireseptorin salpaaja tai PDE5-estäjä, ja jos vaste ei ole tyydyttävä, aloitetaan toinen lääke (27). Prostaglandiinin aloittamiseen on korkeampi kynnys johtuen annostelun hankaluudesta, sivuvaikutuksista ja hinnasta. Kokemukset peroraalisesta prostaglandiiniinireseptoriagonisti seleksipagista tässä potilasryhmässä ovat vielä vähäisiä: sivuvaikutukset vaikuttavat rajoittavan lääkkeen käyttöä ES-potilailla (28).

### Elinsiirto

Osa ES-potilaista soveltuu elinsiirtoon. Elinsiirron oikean ajankohdan arvioiminen on haastavaa, koska potilaat ovat toisaalta jo varhaisessa vaiheessa huomattavan oireisia ja suorituskyky on huono, mutta varhainen elinsiirto ei välttämättä paranna elinajanodotetta. Oikea aika elinsiirtojonoon asettamiselle vaikuttaa olevan silloin, kun potilas on spesifisistä lääkeshoidoista huolimatta vaikeasti oireinen ja on ilmaantunut komplikaatioita (esim. veriyskää, keuhkovaltimoaneurysma ym.). Aiemmin ES-potilaille tehtiin lähinnä blokkisiirtoja (29), mutta nykyisin pyritään ensisijaisesti korjaamaan sydändefekti ja tekemään keuhkonsiirto (30), mikä on perusteltua myös siirteiden huonon saatavuuden vuoksi. Elinsiirron pitkäaikaistulokset ovat hyvät, jos potilas selviää välittömistä elinsiirron jälkeisistä ongelmista (31).

### Raskaus

Eisenmenger-potilaiden raskauteen liittyvä kuolleisuus on erityisen suuri, eri tutkimusten mukaan 10–50 % (32,33). Kuolleisuus on suurinta ensimmäisen kuukauden kuluessa synnytyksestä, mutta potilas voi menehtyä myös raskauden tai synnytyksen aikana tai myöhemmin synnytyksen jälkeen. Näin ollen raskautta ei suositella ES-potilaille. Jos potilas kieltäytyy raskauden keskeyttämisestä, tulee häntä luonnollisesti seurata tiiviisti ja moniammatillisesti raskauden aikana ja suunnitella synnytyksen huolella. Synnytystapana suositellaan keisarinleikkausta ilman yleisanestesiaa (34). Raskauden ehkäisyyn suositellaan pitkävaikutteisia progestiini- ja progesteronilääkkeitä, mm. hormonikierukkaa.

### Eisenmenger-potilaiden kirurgia

Keskeistä ES-potilaiden hoidossa on välttää toimenpiteitä, jotka voivat romahduttaa stabiilin kompensaatiotilanteen. ES-potilaiden leikkauksiin liittyy korkea riski (kuolleisuus jopa 30 %). Systemiseen hypotensioon liittyy lisääntynyt oikealta vasemmalle suuntautuva verenkierron romahtamisen riski, erytrosytoosi altistaa aivojenkiertohäiriöille ja tromboosille, ja potilaat vuotavat trombosytopenian ja poikkeavan verihietaleiden funktion vuoksi ja ovat herkkiä saamaan supraventrikulaarisia ja ventrikulaarisia arytmioita. Näin ollen kirurgisten toimenpiteiden riskit ja hyödyt tulee punnita tarkasti ja toimenpiteet tehdä yksikössä, jossa on perehtyneisyyttä ES-potilaiden anestesiaan (yliopistosairaalat).

### Lopuksi

Eisenmenger-potilaat ovat sairaita mutta elävät kohtalaisen pitkään. Huolehtimalla perusasioista ja käyväällä tarvittaessa pulmonaalihypertension lääkeshoitoja voidaan potilaiden ennustetta parantaa. Elinsiirto tulee kyseeseen joidenkin potilaiden kohdalla. ■

*Markku Pentikäinen*

*Dosentti, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri  
HUS Sydän- ja keuhkokeskus*

*Riina Kandolin*

*LT, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri  
HUS Sydän- ja keuhkokeskus*

### Viitteet

1. Saha A, Balakrishnan KG, Jaiswal PK, Venkitachalam CG, Tharakan J, Titus T, Kutty R: Prognosis for patients with Eisenmenger syndrome of various aetiology. *Int J Cardiol.* 1994;45:199.
2. Therrien J, Rambihar S, Newman B ym. Eisenmenger syndrome and atrial septal defect: nature or nurture? *Can J Cardiol.* 2006;22:1133-1136.
3. Oechslin EN, Harrison DA, Connelly MA ym. Mode of death in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1111-1116.
4. Van der Bom T. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 50–60.
5. Diller GP, Korten MA, Bauer UM ym. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. *European heart journal* 2016;37:1449-1455.
6. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S ym. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2010;121:20-25.
7. Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Kempny A ym. B-type natriuretic peptide concentrations in contemporary Eisenmenger syndrome patients: predictive value and response to disease targeting therapy. *Heart.* 2012;98:736-742.
8. Reardon LC, Williams RJ, Houser LS ym. Usefulness of serum brain natriuretic peptide to predict adverse events in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol.* 2012;110:1523-1526.
9. Kempny A, Dimopoulos K, Alonso-Gonzalez R ym. Six-minute walk test distance and resting oxygen saturations but not functional class predict outcome in adult patients with Eisenmenger syndrome. *Int J Cardiol.* 2013;168(5):4784-4789.
10. Kempny A, Hjortshoj CS, Gu H ym. Predictors of Death in Contemporary Adult Patients With Eisenmenger Syndrome: A Multicenter Study. *Circulation* 2017;135:1432-1440.
11. Broberg CS, Bax BE, Okonko DO ym. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:356–365.
12. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A ym. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur Heart J* 2011;32:2790–2799.

13. Broberg CS, Jayaweera AR, Diller GP ym. Seeking optimal relation between oxygen saturation and hemoglobin concentration in adults with cyanosis from congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2011;107:595-599.
14. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T ym. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1682-1687.
15. Freisinger E, Gerß J, Makowski L ym. Current use and safety of novel oral anticoagulants in adults with congenital heart disease: results of a nationwide analysis including more than 44 000 patients. *Eur Heart J.* 2020;41:4168-4177.
16. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99: 1858–1865.
17. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, Mituniewicz JD, Rosenzweig EB. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2011;107:1381-1385.
18. D'Alto M, Romeo E, Argiento P ym. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol.* 2012;155:378-382.
19. Cha KS, Cho KI, Seo JS ym. Effects of inhaled iloprost on exercise capacity, quality of life, and cardiac function in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease (the Eisenmenger syndrome) (from the EIGER Study). *Am J Cardiol* 2013;112:1834–1839.
20. Thomas IC, Glassner-Kolmin C, Gomberg-Maitland M. Long-term effects of continuous prostacyclin therapy in adults with pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2013; 168: 4117–4121.
21. Hascoet S, Fournier E, Jaïs X, et al. Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: a French multicentre study. *Arch Cardiovasc Dis* 2017; 110: 303–316.
22. Skoro-Sajer N, Gerges C, Balint OH ym. Subcutaneous treprostinil in congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2018; 104: 1195–1199.
23. D'Alto M, Constantine A, Balint OH ym. The effects of parenteral prostacyclin therapy as add-on treatment to oral compounds in Eisenmenger syndrome. *The European respiratory journal* 2019;54:10.1183/13993003.13901401-13992019.
24. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA ym. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006;114:48-54.
25. Gatzoulis MA, Landzberg M, Beghetti M ym. Evaluation of Macitentan in Patients With Eisenmenger Syndrome. *Circulation.* 2019;139:51-63.
26. Iversen, K, Jensen, AS, Jensen, TV ym. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J.* 31 (9) (2010), pp. 1124-1131.
27. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV ym. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021 11;42:563-645.
28. van Dissel AC, Post MC, Sieswerda GT ym. Selexipag for pulmonary arterial hypertension in a wide range of adult congenital heart disease. *Int J Cardiol Congenital Heart Disease* 2021;4:100144
29. Waddell TK Bennett L Kennedy R ym. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:731–737.
30. Choong CK Sweet SC Guthrie TJ ym. Repair of congenital heart lesions combined with lung transplantation for the treatment of severe pulmonary hypertension: a 13-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:661–669.
31. Dimopoulos K, Muthiah K, Alonso-Gonzalez R ym. Heart or heart-lung transplantation for patients with congenital heart disease in England. *Heart* 2019;105:596-602.
32. Duan R, Xu X, Wang X ym. Pregnancy outcome in women with Eisenmenger's syndrome: A case series from west china. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:356.
33. Sliwa K, Baris L, Sinning C ym. Pregnant Women With Uncorrected Congenital Heart Disease: Heart Failure and Mortality. *JACC Heart Fail.* 2020;8:100-110.
34. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink, JW, Bauersachs, J ym. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J* 2018; 39:3165–3241.

**Sidonnaisuudet:**

- Markku Pentikäinen: työnantajan määräämä koulutus (MSD), luento- tai konsultaatiopalkkio (Bayer, Janssen, Nordic Infucare).
- Riina Kandolin: ei sidonnaisuuksia.