

Aus der Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Intensivmedizin  
und Neonatologie  
(Prof. Dr. med. T. Paul)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Langzeitverlauf von Erwachsenen mit  
angeborenem Herzfehler – Morbidität  
und Mortalität im Fokus – eine 15-  
jährige Beobachtungsstudie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Caroline Sophie Jonas**

aus

Bad Wildungen

Göttingen 2023

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

### **Betreuungsausschuss**

Betreuerin: Prof. Dr. med. C. Dellas

Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. T. Tirilomis

### **Prüfungskommission**

Referent/in: Prof. Dr. med. C. Dellas

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. T. Tirilomis

Drittreferent/in: Prof. Dr. med. R. Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: 08.08.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Langzeitverlauf von Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler – Morbidität und Mortalität im Fokus – eine 15-jährige Beobachtungsstudie“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den ..... ..

(Unterschrift)

Die Daten auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Müller MJ, Norozi K, **Jonas C**, Sedlak N, Bock J, Paul T, Geyer S, Dellas C (2022):  
Morbidity and mortality in adults with congenital heart defects in the third and fourth life  
decade. Clin Res Cardiol 1–12

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einführung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern – eine Patientengruppe im demografischen Wandel.....	2
1.2 Mortalität.....	5
1.3 Morbidität – Folge- und Restzustände bei EMAH-Patienten .....	6
1.4 Versorgungsstruktur für Patienten mit angeborenen Herzfehlern .....	9
1.5 Lebenschancen 1 .....	11
1.6 Ziel der Dissertation.....	12
<b>2 Patienten und Methoden.....</b>	<b>13</b>
2.1 Lebenschancen 2 .....	13
2.2 Untersuchungen und Datenerfassung .....	14
2.3 Statistische Auswertung.....	15
2.4 Datenschutzkriterien und Literaturrecherche.....	15
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>16</b>
3.1 Darstellung des Patientenkollektivs.....	16
3.1.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs.....	16
3.1.2 Diagnosen LC1 vs. LC2.....	18
3.1.3 Geschlechterverteilung .....	23
3.1.4 Altersverteilung LC1 vs. LC2.....	24
3.1.5 Schweregrade der angeborenen Herzfehler LC1 vs. LC2 .....	26
3.2 Hospitalisierung der Studienpatienten .....	27
3.3 Medikation der Studienteilnehmer LC1 vs. LC2.....	32

---

3.4	Mortalität.....	42
3.5	Lost to Observation.....	48
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>51</b>
4.1	Patientenkollektiv im Vergleich zu anderen Studien.....	51
4.2	Morbidität von EMAH Patienten.....	55
4.3	Medikamenteneinnahme bei EMAH Patienten .....	57
4.4	Mortalität bei EMAH Patienten.....	60
4.5	Lost to Observation von EMAH.....	63
4.6	Ausblick und Limitation .....	65
4.7	Schlussfolgerung.....	66
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>67</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>68</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Auswahl des Spektrums angeborener Herzfehler (modifiziert nach Schwedler et al. 2011).....	2
Abbildung 2: Übersicht Zusammensetzung des Patientenkollektivs. ....	17
Abbildung 3: Diagnosen LC1 vs. LC2. Die gestrichelte Linie bei dem Wert 14 grenzt die acht größten Diagnosegruppen ab. ....	21
Abbildung 4: Die zehn Diagnosegruppen. ....	22
Abbildung 5: Alter pro Diagnosegruppe der zehn Diagnosegruppen LC1 (n = 364) und LC2 (n = 249); (*p < 0,05). ....	25
Abbildung 6: Übersicht der Schweregradverteilung im Vergleich LC1 und LC2.....	26
Abbildung 7: Anzahl der Patienten, die jeweils 0 bis >10 Tage zwischen LC1 und LC2 hospitalisiert waren. ....	29
Abbildung 8: Anzahl der Patienten, welche zwischen LC1 und LC2 aufgrund kardialer Ursache hospitalisiert waren, untergliedert nach Schweregraden des jeweiligen AHF. ....	30
Abbildung 9: Anzahl der Patienten, die zwischen LC1 und LC2 aufgrund kardialer Ursache hospitalisiert waren, untergliedert nach den zehn Diagnosegruppen. ....	31
Abbildung 10: Anzahl der Patienten mit bzw. ohne regelmäßige Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt LC1 vs. LC2.....	32
Abbildung 11: Anzahl der eingenommenen Wirkstoffklassen LC1 vs. LC2; unter der Rubrik „Sonstige“ sind alle weiteren eingenommenen Wirkstoffe subsummiert, die keiner der Medikamentenklassen der Tabelle 9 zugeordnet werden konnten.....	35
Abbildung 12: Änderung der Einnahme kardialer Medikamente und Antikoagulantien im Vergleich zwischen LC1 vs. LC2. ....	37
Abbildung 13: Anzahl eingenommener Wirkstoffe zum Zeitpunkt LC1 vs. LC2 in Abhängigkeit vom Schweregrad der AHF (*p < 0,01). ....	38
Abbildung 14: Anzahl der durchschnittlich eingenommenen Wirkstoffe LC1 vs. LC2 nach Diagnosegruppen (*p < 0,03). ....	39
Abbildung 15: Übersicht zur Wirkstoffeinnahme bestimmter Diagnosegruppen im Vergleich LC1 vs. LC2. ....	40
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für das Langzeitüberleben nach Schweregraden der AHF (*p < 0,001). ....	44
Abbildung 17: Lost to Observation vs. Not lost to Observation. ....	48
Abbildung 18: Schweregrade nLtO vs. LtO (*p < 0,005). ....	50

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht einer Auswahl AHF geordnet nach Schweregraden (modifiziert nach Baumgartner et al. 2021).....	3
Tabelle 2: Übersicht über wichtige Rest- und Folgezustände nach operativer Behandlung ausgewählter angeborener Herzfehler (modifiziert nach Neidenbach et al. 2019). ....	7
Tabelle 3: Erhobene Parameter secuTrial®. ....	14
Tabelle 4: Art des AHF bei Fontanpatienten zum Zeitpunkt LC1 vs. LC2. ....	19
Tabelle 5: Geschlechterverteilung innerhalb der zehn Diagnosegruppen zum Zeitpunkt LC1; (*p < 0,05).....	23
Tabelle 6: Altersverteilung LC1 vs. LC2. ....	24
Tabelle 7: Eintretene Ereignisse im Zeitraum zwischen LC1 und LC2. ....	27
Tabelle 8: Deskriptive Statistik der Hospitalisierung zwischen LC1 und LC2. ....	28
Tabelle 9: Wirkstoffklassen Überblick LC1 und LC2. ....	33
Tabelle 10: Zuordnung der Medikamente zu Gruppen. ....	36
Tabelle 11: Verstorben vs. Nicht verstorben zum Zeitpunkt LC2 nach Schweregraden. ....	42
Tabelle 12: Mortalität der Patienten eingeteilt in die zehn Diagnosegruppen. ....	43
Tabelle 13: Übersicht der 24 Todesfälle. ....	45
Tabelle 14: Übersicht der summierten Patientenzahre sowie der Mortalitätsrate pro Schweregrad der angeborenen Herzfehler. ....	46
Tabelle 15: Cox-Regression für Mortalität nach AHF-Schweregrad.....	46
Tabelle 16: Mittleres Alter der verstorbenen Patienten zum Zeitpunkt von LC1 und 10-Jahres-Risiko für tödliche Ereignisse. ....	47
Tabelle 17: Diagnosegruppen nLtO vs. LtO. ....	49



## Abkürzungsverzeichnis

- ACEI - Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer  
AHF – Angeborene/r Herzfehler  
AI - Aorteninsuffizienz  
AK - Aortenklappe  
ARNI - Angiotensin-Rezeptor-Nepriysin-Inhibitor  
AS - Aortenstenose  
ASD - Vorhofseptumdefekt  
ASO - Arterielle Switch Operation  
ARB - Angiotensin-Rezeptorblocker  
AV-Klappe - Atrioventrikuläre Klappe  
AV-Kanal - Atrioventrikularkanal  
AVSD - Atrioventrikulärer Septumdefekt  
BBL - Betablocker  
ccTGA - *congenitally corrected transposition of the great arteries*  
D-TGA - Dextro-Transposition der großen Arterien  
DCRV - *double chambered right ventricle*  
DILV - *double inlet left ventricle*  
DORV - *double outlet right ventricle*  
EMAH – Erwachsene/n mit angeborenem Herzfehler  
HI - Herzinsuffizienz  
HOCM/HCM - hypertrophe (obstruktive) Kardiomyopathie  
HTX - Herztransplantation  
IQR - Interquartilsabstand  
ISTA - Aortenisthmusstenose  
KHK - Koronare Herzkrankheit  
LC - Lebenschancen  
LtO - *Lost to Observation*  
LTX - Lungentransplantation  
LV/RV - Linker Ventrikel/Rechter Ventrikel  
MW - Mittelwert  
nLtO - *Not lost to Observation*  
NMH - Nicht molekulares Heparin  
NOAK - Neue orale Antikoagulantien  
NSAID - Nichtsteroidales Antirheumatikum  
PDA - Persistierender Ductus arteriosus Botalli  
PFO - Persistierendes Foramen ovale

PS - Pulmonalstenose

RVOT - *right ventricular outflow tract tachycardia*

SAS - Subvalvuläre Aortenstenose

SD - Standardabweichung

SVT - Supraventrikuläre Tachykardie

TOF - Fallotsche Tetralogie

UVH - Univentrikuläres Herz

VSD - Ventrikelseptumdefekt

# 1 Einführung

Bis vor einigen Jahrzehnten war die Diagnose eines angeborenen Herzfehlers (AHF) häufig eine sichere Todesprognose. Eine Vielzahl der betroffenen Kinder verstarb noch vor Erreichen des Grundschulalters (Neidenbach et al. 2019). Aufgrund gewaltiger Fortschritte und Erfolge in der Diagnostik, den Interventionen, den chirurgischen Eingriffen sowie der Betreuung von Patienten mit AHF in den vergangenen Jahrzehnten ist die Zahl der Patienten, die das Erwachsenenalter erreichen, stetig gestiegen (Neidenbach et al. 2018). Heute erreichen über 90 % der Kinder mit dem gesamten Spektrum AHF das Erwachsenenalter. Man spricht also von einem Wandel innerhalb der Population von Patienten mit AHF, die stetig expandiert und weiterhin altert (Bouma und Mulder 2017; Baumgartner et al. 2021). Fast alle Patienten mit AHF gelten jedoch unabhängig vom Schweregrad auch nach Operation ihres AHF als chronisch krank. Zahlreiche Spätkomplikationen und zusätzliche Komorbiditäten erschweren den Alltag der Patienten und machen eine lebenslange medizinische Nachsorge unumgänglich (Seidel et al. 2020). Neben der offensichtlich anhaltenden Morbidität, verminderter körperlicher Leistungsfähigkeit und der Notwendigkeit weiterer elektrophysiologischer, chirurgischer oder interventioneller Eingriffe im Laufe des Lebens von Patienten mit einem angeborenen Vitium ist die Mortalität erhöht. Folglich stehen medizinisches Fachpersonal und Forscher vor der Aufgabe, den zunehmenden Bedarf medizinischer Versorgung dieser besonderen Patientengruppe gerecht zu werden und zwar deutlich früher als aufgrund des biologischen Alters zu erwarten wäre (Diller et al. 2015). Vor diesem Hintergrund befasst sich die vorliegende Dissertation mit dem Langzeitverlauf eines großen Spektrums chirurgisch korrigierter oder pallierter angeborener Herzfehler bei Patienten einer tertiären EMAH-Einrichtung und untersucht die Morbidität und Mortalität.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. In dieser Dissertation wird die Sprachform des generischen Maskulinums als Synonym für alle Geschlechter (m/w/d) angewandt.

## 1.1 Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern – eine Patientengruppe im demografischen Wandel

Die Vielfalt kardiovaskulärer Fehlbildungen ist groß und etwa jedes hundertste geborene Kind ist davon betroffen. Damit sind angeborene Herzfehler (AHF) die häufigste isolierte angeborene Organfehlbildung. Alleine in Deutschland werden pro Jahr mehr als 6500 Kinder mit AHF geboren (Schwedler et al. 2011). Bei einer weltweit jährlichen Geburtenrate von ca. 150 Millionen Geburten entspricht dies ca. 1,35 Millionen Lebendgeburten mit angeborenem Herzfehler pro Jahr (van der Linde et al. 2011; Liu et al. 2019).

In der Abbildung 1 ist das Spektrum der AHF bei Neugeborenen innerhalb Deutschlands dargestellt. Der am häufigsten beobachtete angeborene Herzfehler ist der ventrikuläre Septumdefekt (VSD) mit einer Prävalenz von 52,7 pro 10.000 Lebendgeburten (Schwedler et al. 2011).

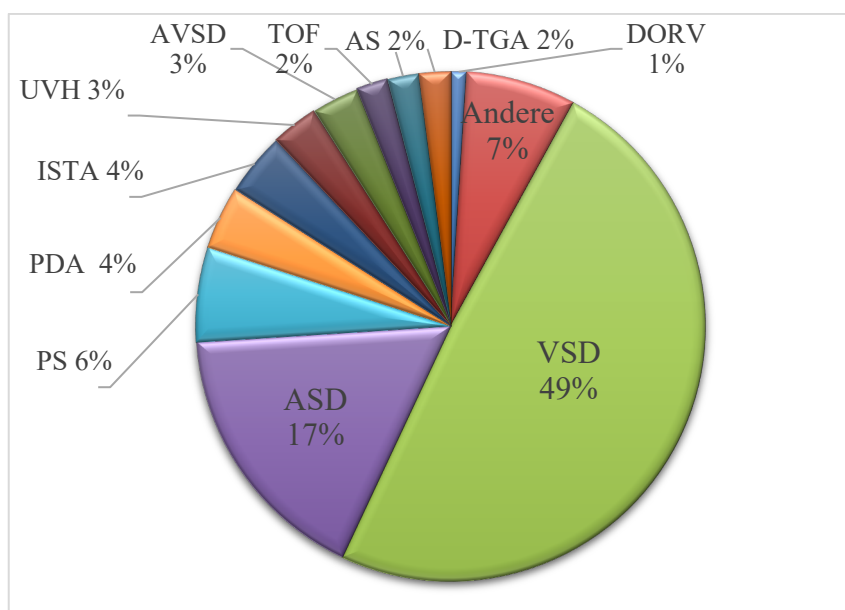


Abbildung 1: Auswahl des Spektrums angeborener Herzfehler (modifiziert nach Schwedler et al. 2011).

Legende zu Abbildung 1: ASD = Vorhofseptumdefekt, AS = Aortenstenose, AVSD = Atrioventrikulärer Septumdefekt, DORV = *double outlet right ventricle*, D-TGA = Dextro-Transposition der großen Arterien, ISTA = Aortenisthmusstenose, PDA = Persistierender Ductus arteriosus Botalli, PS = Pulmonalstenose, TOF = Fallotsche Tetralogie, UVH = Univentrikuläres Herz

Den aktuellen Leitlinien zufolge erfolgt die Einteilung angeborener Herzfehler in drei Schweregrade (Baumgartner et al. 2021). Die Tabelle 1 zeigt eine Auswahl der AHF untergliedert in einfache, moderate und komplexe angeborene Herzfehler.

Tabelle 1: Übersicht einer Auswahl AHF geordnet nach Schweregraden (modifiziert nach Baumgartner et al. 2021).

<b>Einfach</b>	<b>Moderat</b>	<b>Schwer</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Isolierte angeborene Aortenklappenerkrankung und bikuspidale Aortenerkrankung</li> <li>- Isolierte angeborene Mitralklappenerkrankung (außer Fallschirmklappe, Spaltflügel)</li> <li>- Leichte isolierte Pulmonalstenose (infundibulär, valvulär, supra-valvulär)</li> <li>- Isolierter kleiner ASD, VSD, PDA</li> <li>- Reparierter ASD (Typ-II), Sinus-Venosus-Defekt, VSD oder PDA ohne Residuen oder Folgeerscheinungen, wie Kammervergrößerung, oder ventrikuläre Dysfunktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anomale pulmonalvenöse Verbindung (teilweise oder vollständig)</li> <li>- Anomale Koronararterie, die aus der Pulmonalarterie entspringt oder aus dem gegenüberliegenden Sinus entspringt</li> <li>- Aortenstenose (sub/-supra-valvulär)</li> <li>- AVSD, partiell oder vollständig, einschließlich ASD primum (ohne pulmonale Gefäßerkrankung)</li> <li>- ASD (Typ-II), mäßig oder groß, nicht repariert (ausgenommen pulmonale Gefäßerkrankung)</li> <li>- Koarktation der Aorta</li> <li>- Zweikammeriger RV</li> <li>- PDA, mäßig oder groß, nicht repariert (außer pulmonale Gefäßerkrankung)</li> <li>- Periphere pulmonale Stenose</li> <li>- Pulmonalstenose (infundibulär, valvulär, supra-valvulär), mittel-schwer -schwer</li> <li>- Sinus-Valsalva-Aneurysma/Fistel</li> <li>- Sinus-Venosus-Defekt</li> <li>- Reparierte Fallot-Tetralogie</li> <li>- TGA nach Switch-OP</li> <li>- VSD mit assoziierten Anomalien (außer pulmonaler Gefäßerkrankung) und/oder Shunt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jeder AHF (repariert oder nicht repariert) in Verbindung mit einer pulmonalen Gefäßerkrankung (einschließlich Eisenmenger-Syndrom)</li> <li>- Jegliche zyanotische AHF (nicht operiert oder palliiert)</li> <li>- Ventrikel mit doppeltem Auslass</li> <li>- Fontankreislauf</li> <li>- Unterbrochener Aortenbogen</li> <li>- Pulmonale Atresie (alle Formen)</li> <li>- Transposition der großen Arterien (außer bei Patienten mit Arterienwechseloperation)</li> <li>- Univentrikuläres Herz (einschließlich doppelter LV/RV, Trikuspidal-/Mitralatresie, hypoplastisches Linksherzsyndrom, jede andere anatomische Anomalie mit einem funktionell einzelnen Ventrikel)</li> <li>- Truncus arteriosus</li> <li>- Andere komplexe Anomalien der AV- und ventrikuloarteriellen Verbindung (z. B. Crisscross-Herz, Heterotaxie-syndrome, Ventrikelinversion).</li> </ul>

Bis 1940 ist noch ein Großteil der Kinder mit AHF innerhalb der ersten Lebensjahre aufgrund von unzureichenden Diagnose- und operativen Behandlungsmöglichkeiten verstorben (Neidenbach et al. 2019). Mit den enormen Fortschritten in der Diagnostik und Behandlung, die Kinderkardiologen und Herzchirurgen in den letzten Jahrzehnten verzeichnen konnten, steigt jedoch die Zahl der Erwachsenen, die einen angeborenen Herzfehler überlebt haben, weiter an. Tatsächlich gibt es heute mehr Erwachsene als Kinder, die mit einem angeborenen Herzfehler leben (MacGillivray und Lin 2019).

In keiner anderen Fachdisziplin der Kardiologie ist die Sterberate in den vergangenen Jahren nachweislich derart drastisch gesunken, wie bei den angeborenen Fehlbildungen des Herzkreislaufsystems (Meinertz et al. 2017). Das altersstandardisierte Sterbeziffer der Patienten mit angeborenem Herzfehler entwickelt sich seit 1990 kontinuierlich zurück. Bereits seit 2007 bewegt sich diese im Bereich zwischen 0,5 und 0,6 in einer sehr niedrigen Größenordnung (Sterbeziffer / 100000 Einwohner). So sind, verglichen mit dem Jahr 1990, im Jahr 2014 über 60 % weniger Menschen durch angeborene Fehlbildungen des Herzkreislaufsystems gestorben (Meinertz et al. 2017).

## 1.2 Mortalität

Derzeit leben in Deutschland mehr als 300.000 Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) (Seidel et al. 2020). Entsprechende Schätzungen zu Europa gehen bei einer etwaigen Bevölkerung von ungefähr 730 Mio. Einwohnern von 4,2 Mio. Patienten mit angeborenem Herzfehler aus, von denen etwa 2,3 Mio. erwachsen sind (Neidenbach et al. 2017). Infolgedessen erscheint es plausibel, dass die Patientenpopulation mit AHF nicht länger nur der Aufmerksamkeit des Fachbereichs der Pädiatrie bzw. der Pädiatrischen Kardiologie bedarf, sondern viel mehr die Fachkenntnisse eines multidisziplinären Teams benötigt (Deanfield et al. 2003; Taylor 2014).

Mit steigender anatomischer Komplexität der angeborenen Herzfehler besteht nicht nur ein deutlich erhöhtes Risiko an einer Herzinsuffizienz zu erkranken, sondern auch ein dreifach erhöhtes Risiko daran zu versterben (Rodriguez et al. 2013). Hinzu kommt, dass EMAH-Patienten, anders als gewöhnliche HI-Patienten, bereits von Geburt mit einer deutlichen kardialen Einschränkung leben. Infolgedessen werden kleine Veränderungen ihrer körperlichen Belastbarkeit oft selbst nicht bemerkt. Die Symptome werden verharmlost und der Arzt häufig erst zu spät aufgesucht. Dies kann dazu führen, dass das Ausmaß ventrikulärer Dysfunktion sowie von Klappenerkrankungen zum Zeitpunkt des Arztbesuches bereits irreversibel fortgeschritten ist (Krieger und Valente 2014). Betrachtet man die Letalität aller Altersgruppen von Patienten mit einer angeborenen kardiovaskulären Fehlbildung, fällt auf, dass im Jahr 2018 im Vergleich zu 2011 mehr Patienten verstorben sind. Während die Mortalität im Säuglings- und Kindesalter dem sinkenden Trend der vorherigen Jahre folgte, zeichnete sich ein deutlicher Anstieg der Sterblichkeit in der Gruppe der Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern ab (Deutsche Herzstiftung e.V. 2020).

### 1.3 Morbidität – Folge- und Restzustände bei EMAH-Patienten

Wenngleich die Letalität der Patienten mit angeborenem Herzfehler in den vergangenen Jahren insgesamt eindrücklich gesunken ist, ist die Morbidität dieses besonderen Patientenkollektivs erheblich, wird aber weithin unterschätzt und findet oft nur unzureichende Beachtung (Neidenbach et al. 2018). In den vergangenen Jahrzehnten festigte sich die Annahme, dass ein Patient mit angeborenem Herzfehler kurativ chirurgisch versorgt werden kann. Prinzipiell ist die vollständige Korrektur oder Reparatur der angeborenen Herzfehler das Ziel der Operation. Dadurch lässt sich eine annähernd normale Herzfunktion erzielen und aufrechterhalten. Diese führt wiederum zu einer deutlich gesteigerten Lebenserwartung. Dennoch ist eine vollständige Heilung des angeborenen Herzfehlers nur selten möglich und die Realität zeigt, dass in den meisten Fällen auch nach der operativen Versorgung weitere Interventionen erforderlich sind (Andonian et al. 2018; Seidel et al. 2020).

Bis heute dauert der Prozess an, in dem sich behandelnde Ärzte und Patienten bewusst werden, dass die meisten Patienten, die unter einem angeborenen Herzfehler leiden, auch nach Operation chronisch krank sind (Baumgartner et al. 2014). Sie bedürfen somit, ob mit einem nativen oder mit einem interventionell- bzw. chirurgisch behandelten AHF, einer lebenslangen medizinischen Nachsorge (van der Linde et al. 2011). Vor diesem Hintergrund erscheint der Begriff „Korrektur“ eines angeborenen Herzfehlers eher veraltet und wird auch in der Literatur durch den Begriff der „Reparatur“ zunehmend ersetzt (Stark 1989). Es bestehen nahezu regelhaft für die jeweiligen Herzfehler spezielle Rest- und Folgezustände.

Neidenbach et al. (2018) beschreibt Restzustände als anatomische oder hämodynamische Abweichungen, die meist von Natur aus mit dem Herzfehler verbunden sind. Sie lagen zum Zeitpunkt des Eingriffes bereits vor und konnten auch im Rahmen des Eingriffes nicht korrigiert werden.

Folgezustände resultieren hingegen aus dem spezifisch durchgeführten Eingriff und bestimmen den Langzeitverlauf maßgeblich.

Die Tabelle 2 zeigt eine Zusammenstellung relevanter Rest- und Folgezustände nach operativer Behandlung ausgewählter angeborener Herzfehler, modifiziert nach Neidenbach et al. (2019).



Tabelle 2: Übersicht über wichtige Rest- und Folgezustände nach operativer Behandlung ausgewählter angeborener Herzfehler (modifiziert nach Neidenbach et al. 2019).

<b>Angeborener Herzfehler</b>	<b>Restzustände</b>	<b>Folgezustände</b>
Pulmonal-/Aortenklappenstenose	-Restgradient -Ventrikeldysfunktion	-Klappeninsuffizienz
Aortenisthmusstenose	-Restgradient -Arterieller Hypertonus -Bikuspide Aortenklappe	-Reststenose -Aortenaneurysma -Schäden der <i>A.subclavia</i>
Vorhofseptumdefekt	-Rest-Shunt	-Postkardiotomiesyndrom -Rhythmusstörungen -Pulmonale Hypertonie
Ventrikelseptumdefekt	-Rest-Shunt	-Rhythmusstörungen -Trikuspidalinsuffizienz - Pulmonale Hypertonie
Fallot'sche Tetralogie	-Restgradient -Restdefekte	-Pulmonalinsuffizienz -Aneurysma des rechtsventrikulären Ausflusstraktes -Rhythmusstörungen
Transposition der großen Arterien	-RV als Systemventrikel -Trikuspidalinsuffizienz -Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes -Rest-Shunt	-Systemvenenkanal-/Lungenvenenkanal-Baffle-Obstruktion -Rhythmusstörungen
Zustand nach Conduit-Interposition	-Rest-Shunt -Ventrikeldysfunktion	-Verkalkungen -Degenration - Obstruktion
Zustand nach Fontan-OP	-Rest-Shunt -Ventrikeldysfunktion	-Thromben - Eiweißverlustsyndrom

Hinzu kommen mit steigendem Alter Komorbiditäten, die den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflussen können oder aber deren eigener Verlauf durch den Herzfehler entscheidend modifiziert wird. Von kardialer Seite erscheinen hier die Koronare Herzkrankheit (KHK), die Herzinsuffizienz (HI), Herzrhythmusstörungen sowie die infektiöse Endokarditis besonders erwähnenswert (Neidenbach et al. 2019). Singh et al. (2018) beschreibt weiterhin das Auftreten zahlreicher extrakardialer Komorbiditäten sowie psychischer Erkrankungen wie Depressionen oder Angststörungen. Viele dieser Folge- und Restzu-

stände sowie Komorbiditäten manifestieren sich anders, als bei erworbenen Herzerkrankungen, sodass sich etablierte Therapieregime aus diesem Bereich nur bedingt und unter Berücksichtigung der pathologisch-anatomischen und pathophysiologischen Besonderheiten auf die kongenitale Anomalie übertragen lassen (Kaemmerer und Breithardt 2006; Ministeri et al. 2016). Darüber hinaus ist kürzlich aufgefallen, dass selbst simple, früher nach Operation als weitgehend harmlos eingestufte Herzfehler mit zunehmendem Alter schwerwiegende Probleme bereiten können. Ein prädestinierendes Beispiel dafür ist die Entwicklung einer pulmonalarteriellen Hypertonie bei „korrigiertem“ Vorhof- und Ventrikelseptumdefekt (ASD/VSD) (van Riel et al. 2015).

## 1.4 Versorgungsstruktur für Patienten mit angeborenen Herzfehlern

Um eine möglichst optimale, kompetente ärztliche Betreuung für die EMAH-Patienten zu gewährleisten, stehen inzwischen in Deutschland 19 überregionale EMAH-Zentren, vier EMAH-Schwerpunktkliniken und acht EMAH-Schwerpunktpraxen (Stand April 2020) zur Verfügung. Weiterhin wurden im März 2017 in Deutschland 325 zertifizierte EMAH-Ärzte/-innen, von denen 234 aus der Facharztgruppe der Kinderkardiologen und 91 aus der Erwachsenenkardiologen stammen, registriert. Die Kinderherzstiftung der Deutschen Herzstiftung e.V. verwaltet diese Daten auf ihrer Webseite (Deutsche Herzstiftung e.V. 2020).

Trotz dieser flächendeckend zertifizierten Versorgungsstrukturen gilt die EMAH-Population als das am schlechtesten versorgte kardiologische Patientenkollektiv mit ca. 200.000 Patienten, die nicht in regelmäßiger EMAH-zertifizierter Betreuung sind (Neidenbach et al. 2017; Neidenbach et al. 2019). Demzufolge bleibt die medizinische Versorgung trotz der stark verbesserten Behandlungsmöglichkeiten und des großen Nachsorgebedarfs von EMAH-Patienten oft mangelhaft. Ursächlich dafür ist beispielsweise die Tatsache, dass der erste Weg vieler EMAH-Patienten bei Auftreten gesundheitlicher Probleme zum Haus- oder Allgemeinarzt führt, welcher die primäre Gesundheitsversorgung durchführt (Seidel et al. 2020). Allerdings sind diese oft unerfahren und ungeschult im Umgang mit Patienten mit angeborenem Herzfehler (Neidenbach et al. 2018). Angesichts der Heterogenität und Vielfalt angeborener kardiovaskulärer Fehlbildungen und ihrer unterschiedlichen Verläufe sowie der großen Anzahl von Behandlungsverfahren ist es für ungeschulte Ärzte nahezu unmöglich, den aktuellen kardialen Status der EMAH-Patienten adäquat zu beurteilen und Risiken frühzeitig zu erkennen (Cohen et al. 2013). Somit können Folge- und Restzustände leichter übersehen und Komplikationen unterschätzt werden. Hinzu kommen die oft nur geringen oder fehlenden Kenntnisse der behandelnden Hausärzte, Allgemeinärzte und Internisten über die zur Verfügung stehenden Versorgungsstrukturen für EMAH-Patienten, sodass zahlreichen Patienten mit angeborenem Herzfehler der Zugang zu einer fachspezifischen Nachsorge in einer EMAH-spezifizierten Einrichtung oft nicht ermöglicht wird (Neidenbach et al. 2019). Vor dem Hintergrund, dass Patienten mit AHF nur einen kleinen Prozentsatz der vom Hausarzt betreuten Patientenpopulation ausmachen, spielt auch die häufig fehlende Motivation von Fachärzten sich mit den komplexen Krankheitsbildern von EMAH-Patienten auseinanderzusetzen eine Rolle (Seidel et al. 2020).

Dennoch gilt das Bewusstsein der Allgemeinmediziner und Hausärzte für potenziell häufige Komplikationen und die routinemäßige Untersuchung von Patienten mit AHF auf herzkreislaufspezifische Störungen als entscheidend (van der Linde et al. 2011).

In dem dreistufigen Pyramidensystem zur Versorgung von Patienten mit angeborenem Herzfehler greift in der zweiten Stufe die erste EMAH-spezifische Patientenbetreuung. Diese umfasst die fachärztliche Versorgung durch ausgebildete EMAH-zertifizierte Erwachsenenkardiologen oder Kinderkardiologen in Schwerpunktpraxen oder regionalen EMAH-Zentren. Die Spitze der Pyramide bilden überregionale EMAH-Zentren, in denen ein interdisziplinäres Team aus Ärzten sowie Psychologen und Sozialarbeitern in enger fachübergreifender Kooperation die bestmögliche Versorgung der Patienten mit angeborenem Herzfehlern sicherstellen (Kaemmerer und Breithardt 2006).

Aktuellen internationalen Richtlinien zufolge sollen quasi alle EMAH-Patienten zumindest einmal von einem EMAH-zertifizierten Kardiologen behandelt werden, denn dies ermöglicht eine qualitativ hochwertige Empfehlung und Einschätzung des notwendigen Versorgungsniveaus des Patienten sowie die Festlegung der Nachsorgeintervalle auf individueller Patientenbasis (Baumgartner et al. 2021). Cordina et al. (2018) zufolge wurde unter Anwendung dieses Versorgungsmodell eine geringere Mortalität nachgewiesen.

Zusammenfassend hat der große Erfolg in der pädiatrischen Kardiologie der vergangenen Jahrzehnte eine Verschiebung der Mortalität innerhalb der EMAH-Population vom Kindes- ins Erwachsenenalter bewirkt. Dies stellt die Gesundheitsversorgung nun vor die große Herausforderung, dieser wachsenden Population Erwachsener mit angeborenen Herzfehlern, die häufig unter Herzerkrankungen leiden und eine erhebliche Morbidität mit sich bringen, ein gleichbleibendes Versorgungsniveau zu bieten (Cordina et al. 2018). Um eine ideale medizinische Versorgung während des gesamten Lebens von EMAH-Patienten gewährleisten zu können, müssen Gesundheitssysteme so konfiguriert werden, dass der Zugangsweg zu einer spezifizierten EMAH-Versorgung vereinfacht wird und die Überleitung jugendlicher Patienten mit angeborenem Herzfehler in die EMAH-Versorgung möglichst lückenlos abläuft (Kempny et al. 2016; Cordina et al. 2018). Diese Übergangsphase sollte idealerweise von einer Übergangsunterstützung begleitet werden, die sich entsprechend den Bedürfnissen der Patienten bis ins frühe Erwachsenenalter fortsetzt (Baumgartner et al. 2021).

## 1.5 Lebenschancen 1

Forscherteams der Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Intensivmedizin und Neonatologie des Universitätsklinikums Göttingen und der Medizinischen Soziologie der Medizinischen Hochschule Hannover interessierten sich für den Werdegang, die gesundheitliche und beruflich-soziale Entwicklung, kurzum für die „Lebenschancen“ (LC) von Patienten mit angeborenem Herzfehler. Um ein umfassendes Bild dieser speziellen Patientengruppe zu erhalten, beschäftigten sich diese intensiv mit „Herzkindern“ nach Operation ihres jeweiligen angeborenen Herzfehlers. Bereits von 2003 bis 2004 entstand somit das gemeinsame Projekt der Studie Lebenschancen 1 (LC), in welcher 364 erwachsene Patienten, die in Göttingen an einem angeborenen Herzfehler operiert worden waren, kardiologisch und medizin-soziologisch umfassend untersucht wurden. Die Ergebnisse dieser Studie wurden bereits umfangreich publiziert. Nothroff et al. (2006) beschäftigten sich beispielsweise mit der Frage, ob eine Herzschrittmachertherapie von EMAH ein gesteigertes Risiko für Herzversagen während der lebenslangen Nachbeobachtungszeit darstellt. Andere Studien thematisierten den Zusammenhang verschiedener Risikofaktoren und der Herzinsuffizienz bei EMAH-Patienten (Norozi et al. 2006). Norozi et al. (2007) untersuchten welches Klassifizierungssystem besser zur Beurteilung von Herzinsuffizienz bei postoperativen EMAH-Patienten geeignet ist. Sie konnten feststellen, dass trotz unterschiedlicher Herangehensweise die NYHA-Klassifikation und der Ability-Index gleichermaßen geeignet sind.

## 1.6 Ziel der Dissertation

Grundlage der vorliegenden Arbeit war die bereits von 2003 bis 2004 in Göttingen durchgeführte Studie LC1, in die 364 Patienten mit einem operierten angeborenen Herzfehler eingeschlossen und umfangreich kardiologisch sowie soziomedizinisch untersucht worden waren.

Im Rahmen der Folgestudie Lebenschancen 2 wurden die Teilnehmer der Studie LC1 kontaktiert um somit über einen 15-jährigen Beobachtungszeitraum einen umfassenden klinischen Eindruck des individuellen Krankheitsverlaufs zu erhalten. Ziel der Arbeit ist die Auswertung, in welchem Maß die operative Behandlung des AHF „Lebenschancen“ eröffnet. Neben der Darstellung des Patientenkollektivs soll in dieser Arbeit der Schwerpunkt auf der Morbidität und der Mortalität des Patientenkollektivs liegen. Dazu wurden Hospitalisierungen sowie die Medikamenteneinnahmen verglichen. Weiterhin wurden Mortalität sowie die Mortalitätsraten innerhalb verschiedener Diagnosegruppen und Schweregrade angeborener Herzfehler beobachtet und bewertet.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Lebenschancen 2

Anknüpfend an die Vorgängerstudie LC1 entstand innerhalb des Zeitraums Mai 2017 bis April 2019, gefördert durch die Fördergemeinschaft „kinderherzen e.V.“ das Nachfolgeprojekt „Lebenschancen nach der Operation angeborener Herzfehler 2– eine Nachuntersuchung nach mehr als 10 Jahren“ an der Universitätsklinik Göttingen.

Einschlusskriterien der Patienten für die Folgestudie LC2 war somit die bereits stattgefundene Teilnahme an der Studie LC1, ohne weitere Ausschlusskriterien. Die Kontaktaufnahme zu den 364 Studienpatienten aus LC1 erfolgte telefonisch oder postalisch. Die Patienten erhielten Informationen und die Bitte zur Teilnahme an der Studie LC2. Bei Nicht-Erreichbarkeit eines Patienten versuchte man unter Zuhilfenahme des Einwohnermeldeamtes und des behandelnden Hausarztes (drei Kontaktversuche pro Patient) Kontakt herzustellen.

Es wurde versucht, alle Patienten der Studie LC1 zu rekrutieren, auch jene, die nicht an allen Untersuchungen teilnehmen konnten, da sie zum Beispiel durch eine Erkrankung oder aktuelle Schwangerschaft keine Ergometrie durchführen konnten. Die Patienten erhielten zunächst schriftlich einen Patientenflyer zur besseren Übersicht über das Forschungsprojekt sowie eine Patienteninformationen mit der Einladung zur Teilnahme an der Studie LC2, in welcher das Vorgehen sowie das Ziel der Studie erläutert wurde. Anschließend erhielten alle Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Untersuchung sowie der pseudonymisierten Verarbeitung der Daten zu wissenschaftlichen Zwecken.

## 2.2 Untersuchungen und Datenerfassung

Die finalen 221 kontaktierbaren Patienten, welche sich bereit erklärten, an der Studie LC2 teilzunehmen, wurden innerhalb des Zeitraums von Mai 2017 bis April 2019 in die Poliklinik der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin der Universitätsmedizin Göttingen einbestellt. Jeder einzelne Patient durchlief eine Reihe an Untersuchungen, die den üblichen Routineuntersuchungen eines EMAH-Patienten entsprechen. In Abhängigkeit vom organisatorischen Ablauf und unter Einschluss von Wartezeiten wurden pro Tag bis zu zwei Studienpatienten untersucht.

Dabei erhielt jeder Patient eine umfassende Anamnese. Ziel hierbei war insbesondere das Erfassen und exakte Dokumentieren aktueller Leitsymptome, wie zum Beispiel Dyspnoe und Schmerzen. Des Weiteren wurde eine Medikamentenanamnese, eine Familien- und Sozialanamnese sowie eine vegetative Anamnese erhoben. Die sozialwissenschaftlichen Informationen wurden im Rahmen einer Kombination aus Selbstausfüllerbogen und persönlichem Interview mit einem Mitarbeiter der Medizinischen Soziologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) erfasst. Im Anschluss wurde eine körperliche Untersuchung, ein Ruhe-EKG und ein Langzeit-EKG, ein Echokardiogramm, eine Spiroergometrie und eine Blutentnahme durchgeführt. Alle erhobenen Patientendaten wurden mithilfe von secuTrial®, einem „vollständig browserbasierten GCP-konformen EDC-System“ in pseudonymisierter Form mithilfe eines vierstelligen Codes erfasst (Firma: interActive Systems, Berlin, Deutschland). Die erfassten Daten sind aufgeteilt nach LC1 und LC2 sowie den Rubriken entsprechend untergeordnet.

Einen Überblick dafür gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Erhobene Parameter secuTrial®.

<b>Erhobene Parameter secuTrial®</b>
1. Anamnese und Klinische Diagnose
2. Labordaten
3. Medikation
4. EKG
5. Spiroergometrie
6. Echokardiographie
7. Ereignisbogen



### 2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte nach Aufnahme der Daten durch das Programm Microsoft Excel (Version 15.17 für Mac) mit dem Programm SPSS Statistics (Version 24.0 für Mac) der Firma IBM. Anschließend wurden die Daten durch deskriptive Statistik beschrieben und über die Ausgabefunktion visualisiert. Dabei wurden relative und absolute Häufigkeiten erfasst sowie die Angaben für Mittelwert, Standardabweichung, Median und Streuung der metrisch skalierten Daten aufgezeichnet. Unterschiedlichkeiten in parametrischen Daten wurden per Mann-Whitney-U-Test errechnet. Als weiterer statistischer Test wurde bei unabhängigen Daten der Kruskal-Wallis-Test mit Bonferroni-Korrektur verwendet. Ebenso wurden Zusammenhänge mit dem Chi-Quadrat-Test und einer Cox Regression erfasst. Das Gesamtüberleben der Patienten konnte mit Kaplan-Meier-Analysen dargestellt und zugehörigem Log-Rank-Test verglichen werden. Als Signifikanz wurde ein  $p < 0,05$  festgelegt. Zur Veranschaulichung der Daten wurden Balkendiagramme, Kreisdiagramme, Kreuztabellen und Tabellen verwendet.

### 2.4 Datenschutzkriterien und Literaturrecherche

Die Auswertung der Daten erfolgte nach den strengen Regeln des Datenschutzes. Darüber hinaus hat die Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen dem Antrag zur Durchführung des Projekts zugestimmt (Antragsnummer: 15/8/14).

Begleitend zum Arbeitsprozess wurde eine intensive Literaturrecherche durchgeführt. Dabei wurden vorwiegend die elektronischen Datenbanken von Medline und National Library of Medicine über den HAN-Server der Staats- und Universitätsbibliothek Göttingen genutzt. Die wesentlichen Suchparameter waren hierbei Folgende: *congenital heart disease, comorbidities, complications, outcome, medical care* sowie *management*.

Zur Quellendokumentation wurde das Programm Zotero verwendet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Darstellung des Patientenkollektivs

#### 3.1.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Die Studie LC2 begann am 01.05.2017 mit der Kontaktaufnahme zu den 364 Studienteilnehmern aus der Studie LC1. 48 Patienten waren nicht erreichbar, 22 waren verstorben. Zusammenfassend gelang also die Kontaktaufnahme zu 294 Patienten.

Von diesen Patientengruppen lehnten 45 die Teilnahme an der Studie LC2 ab und 28 erklärten sich nur zur schriftlichen Teilnahme an der Folgestudie bereit. Von 14 dieser Patienten mit nur schriftlicher Teilnahme lagen Arztberichte vor, die für die Auswertung verwendet wurden (bei 6 Patienten datierten diese zuletzt verfügbaren Berichte zurück bis ins Jahr 2010).

Schlussendlich gelang also der Einschluss von 249 aktiven und passiven Studienpatienten, also 68 % der initialen 364 Studienteilnehmer innerhalb des Zeitraums vom 01.05.2017 bis zum 30.04.2019 in die Studie LC2. Da 28 dieser Patienten nur einer schriftlichen Teilnahme an der Folgestudie LC2 zustimmten, verblieben 221 aktive Studienteilnehmer. Der erste Patient zur klinischen Nachsorgeuntersuchung erschien am 30.05.2017 und der letzte am 11.04.2019. Im weiteren Verlauf dieser Dissertation wurden für Mortalitätsvergleiche 316 Patienten betrachtet, also die initialen 364 Studienteilnehmer abzüglich der 48, die nicht erreichbar waren. Bei Analysen von LC1 wurde die gesamte Patientenklientel von 364 Patienten berücksichtigt, bei LC2 die 249 finalen Studienteilnehmer. Für klinische Daten der Studie LC2 wurden die 28 Patienten, die nur einer schriftlichen Teilnahme zustimmten, nicht mitgewertet. Demnach wurden zum Vergleich klinischer Daten der Studie LC2 insgesamt 221 Patienten analysiert. Zwei Patienten verstarben kurz nach Einschluss in die Studie LC2. Abbildung 2 veranschaulicht die Zusammensetzung des Patientenkollektivs der Studie LC2.

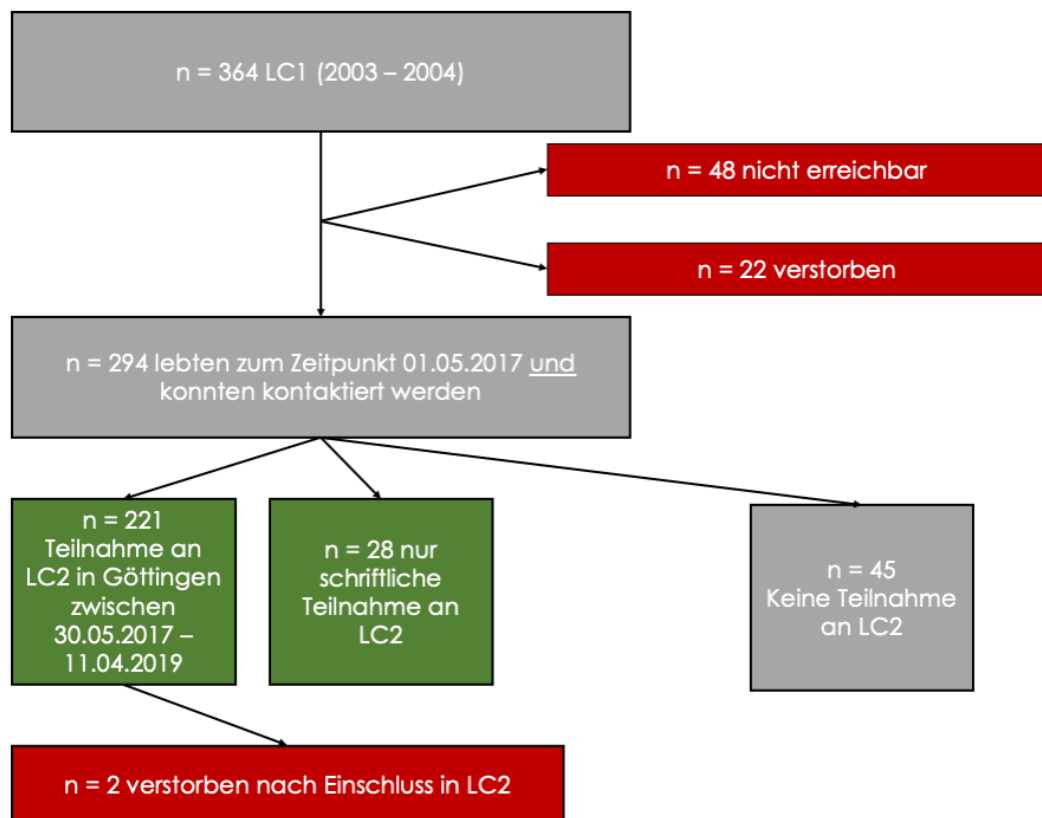


Abbildung 2: Übersicht Zusammensetzung des Patientenkollektivs.

Insgesamt nahmen 115 Patienten (32%) nicht an der Studie LC2 teil.

Gründe für die Nicht-Teilnahme waren:

- Patient war trotz mehrfacher telefonischer und schriftlicher Kontaktaufnahme (auch unter Zuhilfenahme des uns bekannten Hausarztes und dem Einwohnermeldeamt) nicht erreichbar (n=48; 13% des Gesamtkollektivs)
- Patient wollte nicht teilnehmen (n=45)
- Patient war verstorben (n=22), zwei weitere Patienten verstarben kurz nach dem Einschluss in die Studie LC2.

Patienten, die nicht teilnehmen wollten, zu denen jedoch eine Kontaktaufnahme gelungen ist, wurden für die Auswertung mit dem Status „lebend“ zum Zeitpunkt der Studie LC2 ausgewertet. In weiteren Belangen fielen diese Patienten jedoch aus der Auswertung heraus.

### 3.1.2 Diagnosen LC1 vs. LC2

Eine der besonderen Stärken der Studie LC2 besteht darin, dass die zu untersuchende Kohorte nicht auf einen einzigen angeborenen Herzfehler beschränkt ist, sondern vielmehr das annähernd gesamte Spektrum angeborener Herzfehlbildungen einschließt: vom einfachen Septumdefekt bis zum singulären Ventrikel und zahlreichen weiteren seltenen angeborenen Herzfehlbildungen.

Die acht am stärksten vertretenen Diagnosegruppen mit >14 Patienten pro Gruppe zum Zeitpunkt der Studie LC1 entfielen auf:

- Fallot'sche Tetralogie
- Aortenisthmusstenose bzw. den engen Aortenbogen
- D-TGA (ohne arteriellen Switch)
- AV-Kanal (partiell/komplett)
- Aortenklappenprobleme (AS, AI, Sinus-Valsalva-Probleme)
- Vorhofseptumdefekte vom Secundum-Typ
- Ventrikelseptumdefekt
- Pulmonalstenose

Zudem wurden die Patienten mit einem Fontankreislauf zusätzlich als neunte Gruppe zusammengefasst, die sich aus unterschiedlichen komplexen angeborenen Herzfehlern zusammensetzt. Die Hauptdiagnosen der 17 Fontanpatienten zum Zeitpunkt der Studie LC1 bzw. der 9 Fontanpatienten zum Zeitpunkt der Studie LC2 sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Damit sind 298 Patienten (82%) der 364 Studienteilnehmer von LC1 bzw. 206 Patienten (82%) der 249 Studienteilnehmer von LC2 einer dieser neun Gruppen zugeordnet.

Tabelle 4: Art des AHF bei Fontanpatienten zum Zeitpunkt LC1 vs. LC2.

	Häufigkeit LC1	Häufigkeit LC2
Atresie Trikuspidalklappe	35% (6 von 17)	22% (2 von 9)
DILV (double inlet left ventricle)	29% (5 von 17)	33% (3 von 9)
M. Ebstein	6% (1 von 17)	0
Andere AV/VA-Diskonnektionen	18% (3 von 17)	22% (2 von 9)
Pulmonalatresie (alle Formen)	12% (2 von 17)	22% (2 von 9)
<b>Gesamt</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

66 Teilnehmer der Studie LC1 bzw. 43 Teilnehmer der Studie LC2 konnten keiner der neun großen Diagnosegruppen zugeordnet werden. Diese bilden gemeinsam die zehnte Gruppe und sind unter der Bezeichnung „Andere/Sonstige“ subsummiert. Die Diagnosen der Studienteilnehmer der Gruppe „Andere/Sonstige“ sind:

- Sinus Venosus Defekt
- persistierendes Foramen Ovale (PFO)
- ASD und VSD (aber kein AV-Kanal)
- persistierender Ductus Arteriosus (PDA)
- Lungenvenenfehlöffnung (partiell/komplett)
- Atresie der Trikuspidalklappe sowie der Pulmonalklappe
- double outlet right ventricle (DORV)
- double inlet left ventricle (DILV)
- double chambered right ventricle (DCRV)
- Ebsteinsche Anomalie
- congenitally corrected transposition of the great arteries (ccTGA)
- hypertrophe (obstruktive) Kardiomyopathie
- weitere angeborene Herzfehler
- D-TGA mit arterieller Switch-Operation

Eine Übersicht über die Anzahl der zu einer bestimmten Diagnosegruppe zugehörigen Studienpatienten bietet das Balkendiagramm in Abbildung 3. In dem Balkendiagramm

---

sind in Blau die Anzahl der Studienteilnehmer der Studie LC1 ihren entsprechenden Diagnosen zugeordnet, dargestellt. Die Anzahl der Studienteilnehmer der Studie LC2 in dieser Abbildung sind in Rot dargestellt.

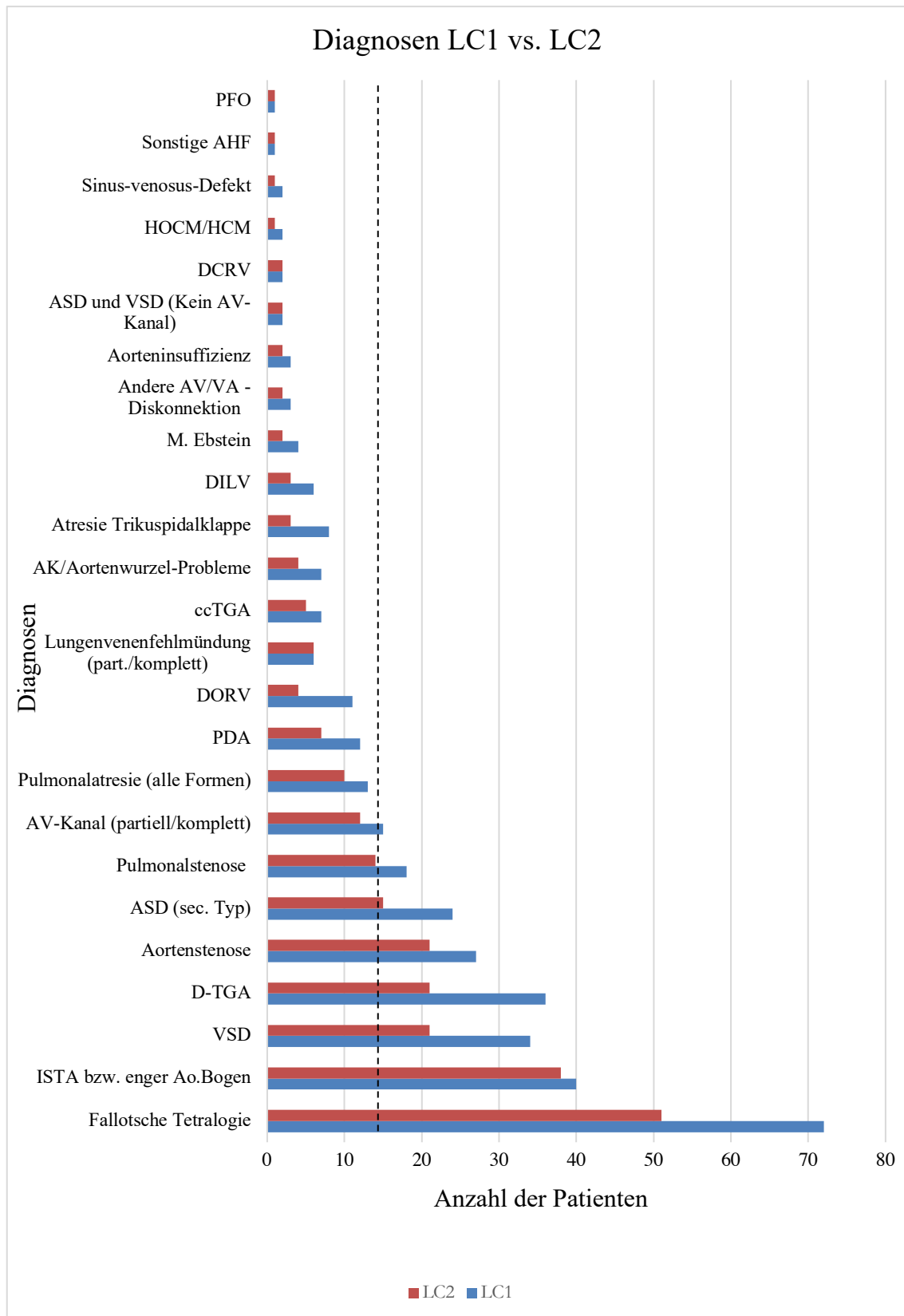


Abbildung 3: Diagnosen LC1 vs. LC2. Die gestrichelte Linie bei dem Wert 14 grenzt die acht größten Diagnosegruppen ab.

Die zusammengefassten zehn Diagnosegruppen sind in Abbildung 4 im Vergleich LC1 vs. LC2 veranschaulicht dargestellt.

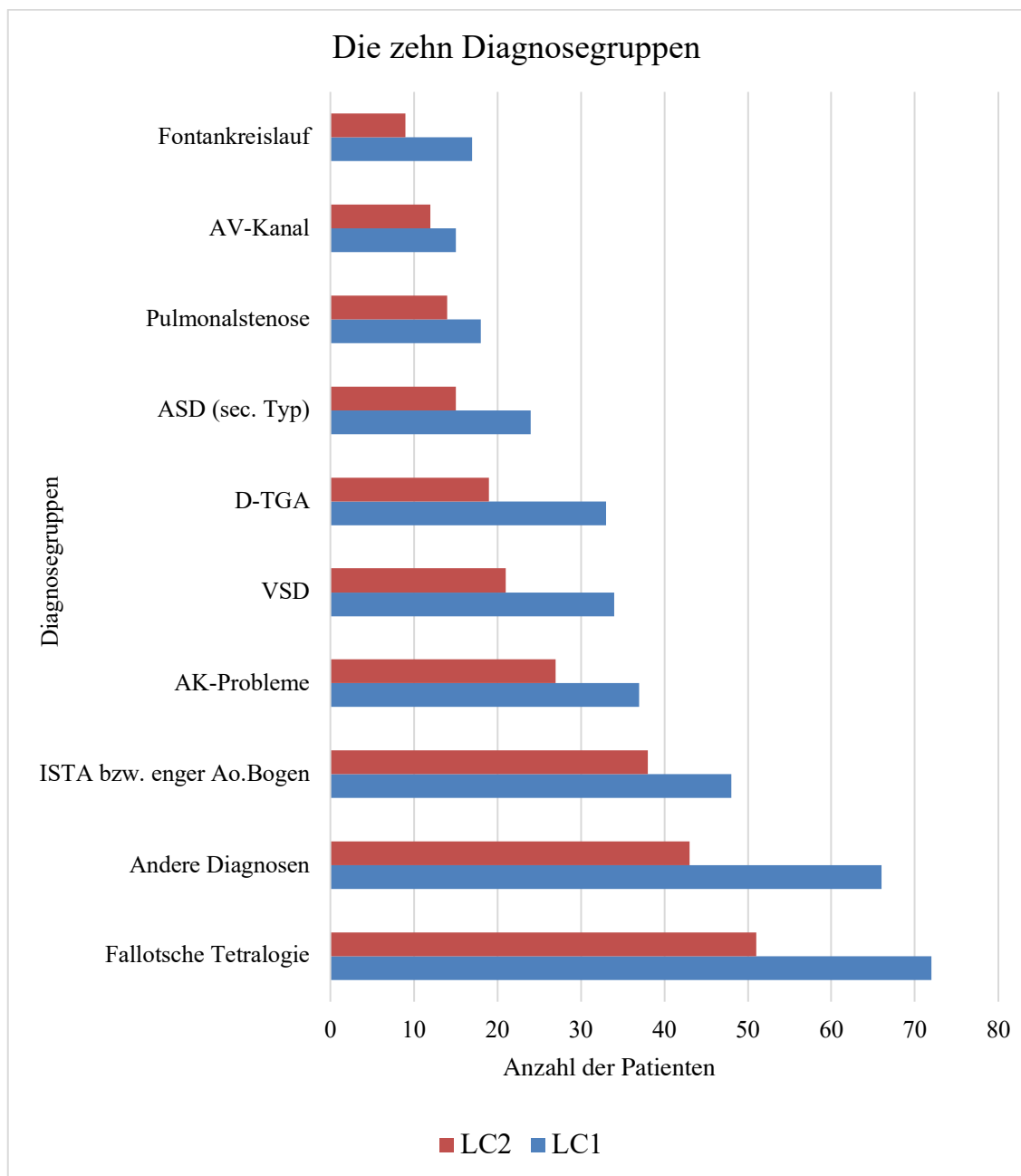


Abbildung 4: Die zehn Diagnosegruppen.



### 3.1.3 Geschlechterverteilung

Die 364 Studienpatienten, die an der Studie LC1 teilgenommen hatten, setzten sich aus 154 (42 %) weiblichen und 210 (58 %) männlichen Teilnehmern zusammen.

Von den insgesamt 249 Studienteilnehmern an der Studie LC2 waren 105 (42 %) weiblich und 144 (58 %) männlich. Damit blieb die prozentuale Geschlechterverteilung innerhalb der beiden Studien LC1 und LC2 gleich. Bezogen auf die 28 Patienten, welche nur schriftlich an der Studie LC2 teilnahmen, blieb die prozentuale Geschlechterverteilung ebenfalls identisch.

Schaut man sich die Geschlechterverteilungen innerhalb der zehn Diagnosegruppen an, dann fällt auf, dass in den Gruppen VSD, ISTA, D-TGA und AK-Problemen signifikant mehr Männer als Frauen vertreten sind (Qui-Quadrat-test  $p < 0,05$ ). Alle anderen Gruppen sind symmetrisch zur Gesamtgeschlechterverteilung. Die Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Geschlechterverteilung innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen.

Tabelle 5: Geschlechterverteilung innerhalb der zehn Diagnosegruppen zum Zeitpunkt LC1; (\* $p < 0,05$ ).

Diagnosegruppe	Geschlecht		N Gesamt
	männlich	weiblich	
ASD (sec. Typ)	10 (42%)	14 (58%)	24
VSD*	21 (62%)	13 (38%)	34
AV-Kanal	7 (47%)	8 (53%)	15
Pulmonalstenose	10 (56%)	8 (44%)	18
TOF	38 (53%)	34 (47%)	72
ISTA bzw. enger Ao.bogen*	30 (63%)	18 (38%)	48
D-TGA*	26 (79%)	7 (21%)	33
Fontankreislauf	8 (48%)	9 (53%)	17
AK-Probleme*	29 (78%)	8 (22%)	37
Andere	31 (47%)	35 (53%)	66
<b>Gesamt</b>	<b>210 (58%)</b>	<b>154 (42%)</b>	<b>364</b>

### 3.1.4 Altersverteilung LC1 vs. LC2

Das durchschnittliche Alter der 364 Studienpatienten bei Teilnahme an der Studie LC1 lag bei ca. 25,77 Jahren. Bei Teilnahme an der Nachfolgestudie LC2 lag das durchschnittliche Alter der insgesamt 249 Studienpatienten bei 40,05 Jahren.

Tabelle 6 stellt einen Überblick der Altersverteilung der Studienpatienten zum Zeitpunkt der Studien LC1 vs. LC2 da.

Tabelle 6: Altersverteilung LC1 vs. LC2.

<b>Alter</b>	<b>LC1</b>	<b>LC2</b>
Anzahl Studienteilnehmer	364	249
Mittelwert (Jahre)	25,77	40,05
Minimum (Jahre)	14	27
Maximum (Jahre)	45	60

Die Abbildung 5 veranschaulicht die Altersverteilung innerhalb der zehn Diagnosegruppen. Es wurden alle Patienten analysiert, die jeweils an der Studie LC1 und LC2 teilgenommen haben. Somit sind die einzelnen Altersgruppen pro gleiche Diagnosegruppe unterschiedlich groß. Mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests konnte bei der unabhängigen Stichprobe das Signifikanzniveau ( $p < 0,05$ ) überprüft werden. Post-hoc wurden die Werte mittels Bonferroni-Korrektur angepasst. Es wurde untersucht, ob sich das jeweilige Durchschnittsalter bestimmter Diagnosegruppe signifikant vom Mittelwert des Alters aller Diagnosegruppen zum Zeitpunkt LC1 bzw. LC2 unterscheidet. Sowohl in der Studie LC1 als auch in der Studie LC2 führte die Diagnosegruppe TOF mit einem Durchschnittsalter von 30,6 Jahren bzw. 44,9 Jahren den Altersdurchschnitt aller Diagnosegruppen an (TOF LC1  $p < 0,001$ ; TOF LC2  $p < 0,001$ ). Der paarweise Vergleich in Bezug auf die Diagnosegruppe der TOF-Patienten zum Zeitpunkt LC1 zeigte auf, dass die p-Werte von D-TGA ( $p = 0,002$ ), VSD ( $p = 0,011$ ), ASD (sec.Typ) ( $p < 0,001$ ) und die Gruppe Andere ( $p = 0,006$ ) signifikant waren. Zum Zeitpunkt LC2 war dieser Sachverhalt ebenso statistisch darstellbar für die Diagnosegruppen ASD (sec.Typ) ( $p = 0,021$ ), D-TGA ( $p = 0,006$ ) und die Gruppe andere Diagnosen ( $p = 0,003$ ). Nur die p-Werte für VSD waren nicht mehr signifikant (p-Wert = 0,316).

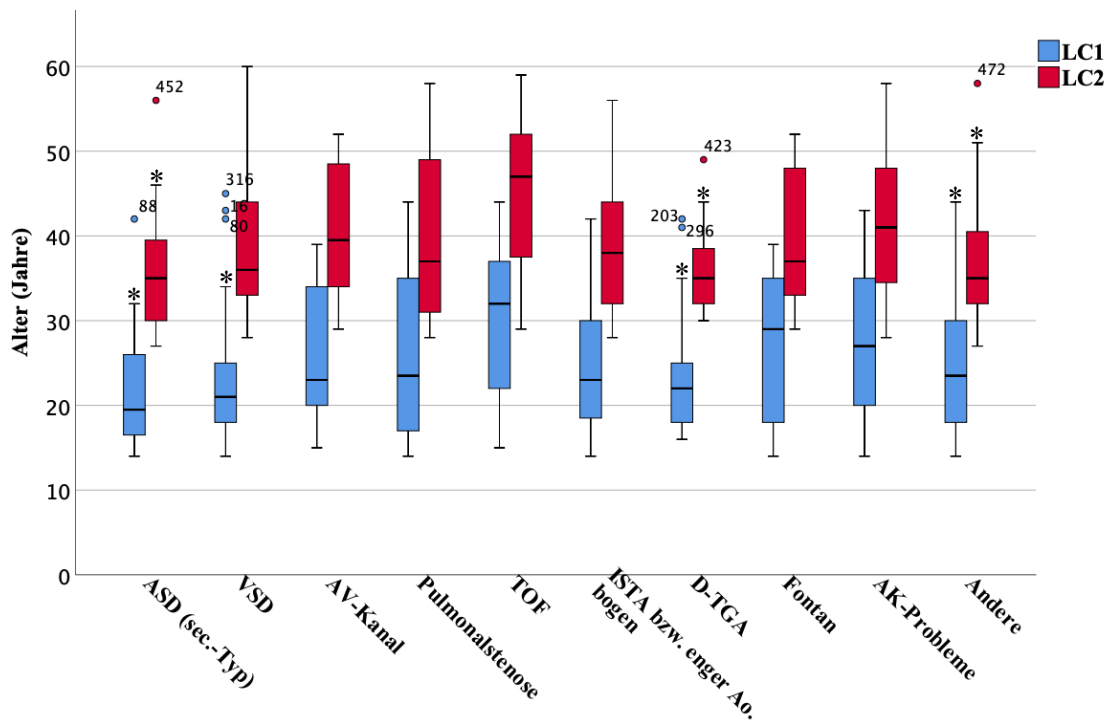


Abbildung 5: Alter pro Diagnosegruppe der zehn Diagnosegruppen LC1 (n = 364) und LC2 (n = 249); (\*p < 0,05).

Zum Zeitpunkt der Studie LC1 lag das durchschnittliche Alter der Patienten mit einem einfachen AHF bei 24,0 Jahren. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit einem moderaten AHF lag bei 26,7 Jahren und das der Patienten mit einem komplexen AHF bei 25,5 Jahren. Somit zeigte die Gruppe der Patienten mit einem moderaten AHF das höchste Durchschnittsalter auf. Die statistische Untersuchung der Daten des Alters zum Zeitpunkt der Studie LC1 wurde mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) untersucht und war signifikant ( $p = 0,043$ ). Post-hoc wurden die Werte mittels Bonferroni-Korrektur angepasst. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen einfachen und moderaten AHF ( $p = 0,04$ ).

Zum Zeitpunkt der Studie LC2 lag das durchschnittliche Alter der Patienten mit einem einfachen AHF bei 39,8 Jahren. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit einem moderaten AHF lag bei 39,9 Jahren und das der Patienten mit einem komplexen AHF bei 38,7 Jahren. Bei der statistischen Untersuchung der Daten des Alters zum Zeitpunkt der Studie L2 mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) zeigte sich keine Signifikanz ( $p = 0,58$ ).

### 3.1.5 Schweregrade der angeborenen Herzfehler LC1 vs. LC2

Von den 364 Studienteilnehmern an der Studie LC1 hatten 81 Patienten (22 %) einen nach den ESC Leitlinien (Baumgartner et al. 2021) klassifizierten einfachen, 199 Patienten (55 %) einen mittelschweren und 84 Patienten (23 %) einen komplexen angeborenen Herzfehler. Die Verteilung der Schweregrade der angeborenen Herzfehler hat sich bei der Studie LC2 (249 Studienteilnehmer) nicht wesentlich geändert. 52 Patienten (21 %) hatten einfache, 150 Patienten (60 %) moderate und 47 Patienten (19 %) komplexe Herzfehler. Die Abbildung 6 zeigt die Schweregradverteilung der angeborenen Herzfehler zum Zeitpunkt der Studie LC1 bzw. LC2. Die beiden Kreisdiagramme verdeutlichen, dass sich der Anteil der mittelschweren bis komplexen Herzfehler in beiden Studien leicht zugunsten der moderaten AHF verändert hat. In der Studie LC1 hatten insgesamt 81 Patienten (22 %) einen einfachen Herzfehler und 283 Patienten (78 %) einen moderaten oder komplexen Herzfehler. In der Studie LC2 hatten von 249 Studienpatienten insgesamt 52 Patienten (21 %) einen einfachen und 197 Patienten (79 %) einen moderaten oder komplexen Herzfehler.

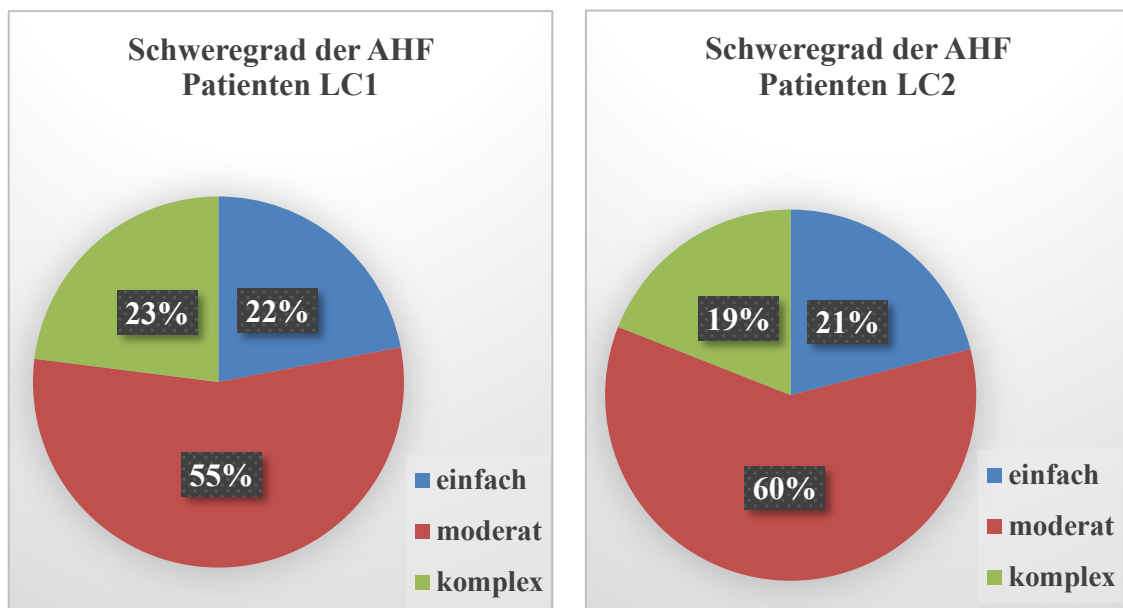


Abbildung 6: Übersicht der Schweregradverteilung im Vergleich LC1 und LC2.

### 3.2 Hospitalisierung der Studienpatienten

Neben den zahlreichen Untersuchungen im Rahmen der Studie LC2 wurde darüber hinaus auch der medizinische Verlauf jedes Studienpatienten innerhalb des Zeitraums zwischen den Studien LC1 und LC2 untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass zahlreiche Studienteilnehmer keinen komplikationslosen medizinischen Verlauf hatten, sondern teilweise mehrfach hospitalisiert waren. Die untenstehende Tabelle 7 bietet eine Übersicht über die eingetretenen definierten Ereignisse der 249 Teilnehmer an der Studie LC2.

Tabelle 7: Eingetretene Ereignisse im Zeitraum zwischen LC1 und LC2.

<b>Definiertes Ereignis</b>	<b>n-Anzahl Patienten</b>	<b>%</b>
Hospitalisierung	148	59,4 %
Kardiale Hospitalisierung	127	51,0 %
Kardiale Operation	83	33,3 %
Nicht kardiale Operation	9	3,6 %
Herzkatheteruntersuchung	108	43,4 %
Intervention	40	16,1 %
Elektrophysiologische Untersuchung (EPU)	58	23,3 %
Tod nach Einschluss in LC2	2	0,8 %

Innerhalb des Beobachtungsraum von ca. 15 Jahren zwischen den beiden Studien LC1 und LC2 wurden viele Patienten aufgrund in Tabelle 7 genannter medizinischer Maßnahmen im Rahmen ihrer AHF hospitalisiert. In der vorliegenden Arbeit liegt das Augenmerk auf der Hospitalisierungsrate, die im Nachfolgenden genauer thematisiert wird.

Insgesamt hat bei 148 der 249 Studienteilnehmer an LC2 eine Hospitalisierung als definiertes Ereignis stattgefunden. 127 dieser Hospitalisierungen sind auf kardiale Ursachen zurückzuführen. Von den übrigen Patienten waren von 13 Teilnehmern, die nur schriftlich an der Studie LC2 teilnahmen, keine Information zur Hospitalisierung verfügbar, so dass letztendlich für 109 von 249 Patienten festgestellt werden konnte, dass keine Hospitalisierung aus kardialer Ursache stattgefunden hatte. Bei sechs der 127 Patienten, die

eine kardiale Hospitalisierung durchliefen, konnte die exakte Anzahl der Tage des Krankenhausaufenthalts nicht mehr rekonstruiert werden. Demzufolge konnte eine genaue Angabe der Tage der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus im Rahmen einer kardialen Hospitalisierung von 121 Studienteilnehmern erhoben werden. Tabelle 8 zeigt eine Übersicht der Anzahl der Tage im Krankenhaus im Rahmen einer kardialen Hospitalisierung, der generellen Anzahl sowie der Anzahl pro Jahr.

Tabelle 8: Deskriptive Statistik der Hospitalisierung zwischen LC1 und LC2.

	<b>Häufigkeit der kardialen Hospitalisierung insgesamt bei 127 Patienten</b>	<b>Häufigkeit der kardialen Hospitalisierungen pro Jahr bei 127 Patienten</b>	<b>Anzahl der Tage kardialer Hospitalisierungen bei 121 Patienten</b>
<b>Mittelwert</b>	4,72	0,33	33,21
<b>Median</b>	3	0,20	21
<b>25.Perzentile</b>	1,00	0,07	8,50
<b>75.Perzentile</b>	6,00	0,43	39,00
<b>Minimum</b>	1	0,06	1
<b>Maximum</b>	36	2,50	346

Das nachfolgende Kreisdiagramm in Abbildung 7 veranschaulicht grafisch die Anzahl der Aufenthaltstage, die von den Studienpatienten während einer kardialen Hospitalisierung im Krankenhaus verbracht wurden. Zur besseren Übersicht wurde die Anzahl der Aufenthaltstage zu sechs Gruppen zusammengefasst und die Patientenzahl den jeweiligen Gruppen entsprechend zugeordnet. Bei 13 Patienten, welche nur schriftlich an der Studie LC2 teilgenommen haben, konnten keine Informationen bezüglich einer kardialen Hospitalisierung erfasst werden.

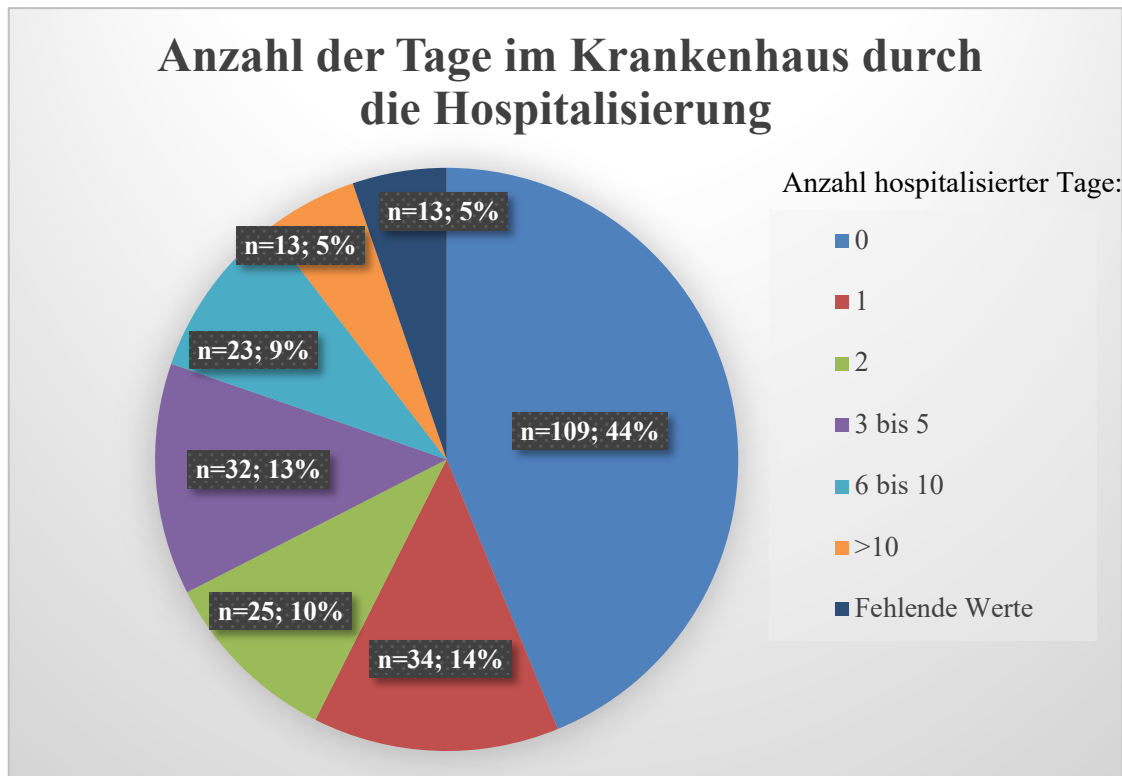


Abbildung 7: Anzahl der Patienten, die jeweils 0 bis >10 Tage zwischen LC1 und LC2 hospitalisiert waren.

Das Balkendiagramm in Abbildung 8 zeigt die Anzahl kardialer Hospitalisierungen zugeordnet zu den drei Schweregraden der angeborenen Herzfehler der 249 Studienteilnehmer an LC2. Es wird deutlich, dass kardiale Hospitalisierungen gehäuft bei Patienten mit moderaten (73 von 141; 52 %) und insbesondere komplexen Vitien (41 von 47 Patienten; 87 %) auftraten, verglichen mit einfachen Herzfehlern (13 von 48 Patienten; 27 %).

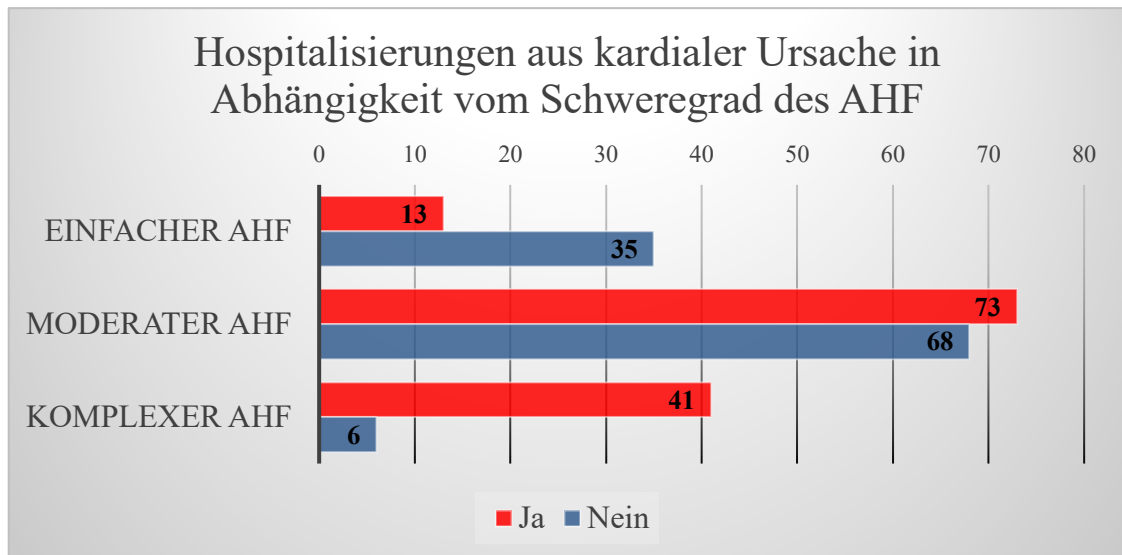


Abbildung 8: Anzahl der Patienten, welche zwischen LC1 und LC2 aufgrund kardialer Ursache hospitalisiert waren, untergliedert nach Schweregraden des jeweiligen AHF.

Die Abbildung 9 zeigt eine Übersicht der kardialen Hospitalisierungen zugeordnet zu den zehn größten Diagnosegruppen. Auffällig ist in dieser Grafik, dass gerade Patienten mit TOF und D-TGA häufig stationär im Krankenhaus behandelt werden mussten. Auch jeder der neun Patienten mit einem Fontankreislauf, die an LC2 teilgenommen haben, wurde kardial hospitalisiert, somit 100 % der Patienten mit einem Fontankreislauf. Patienten mit einem ASD oder VSD waren im Gegensatz dazu weniger häufig hospitalisiert.



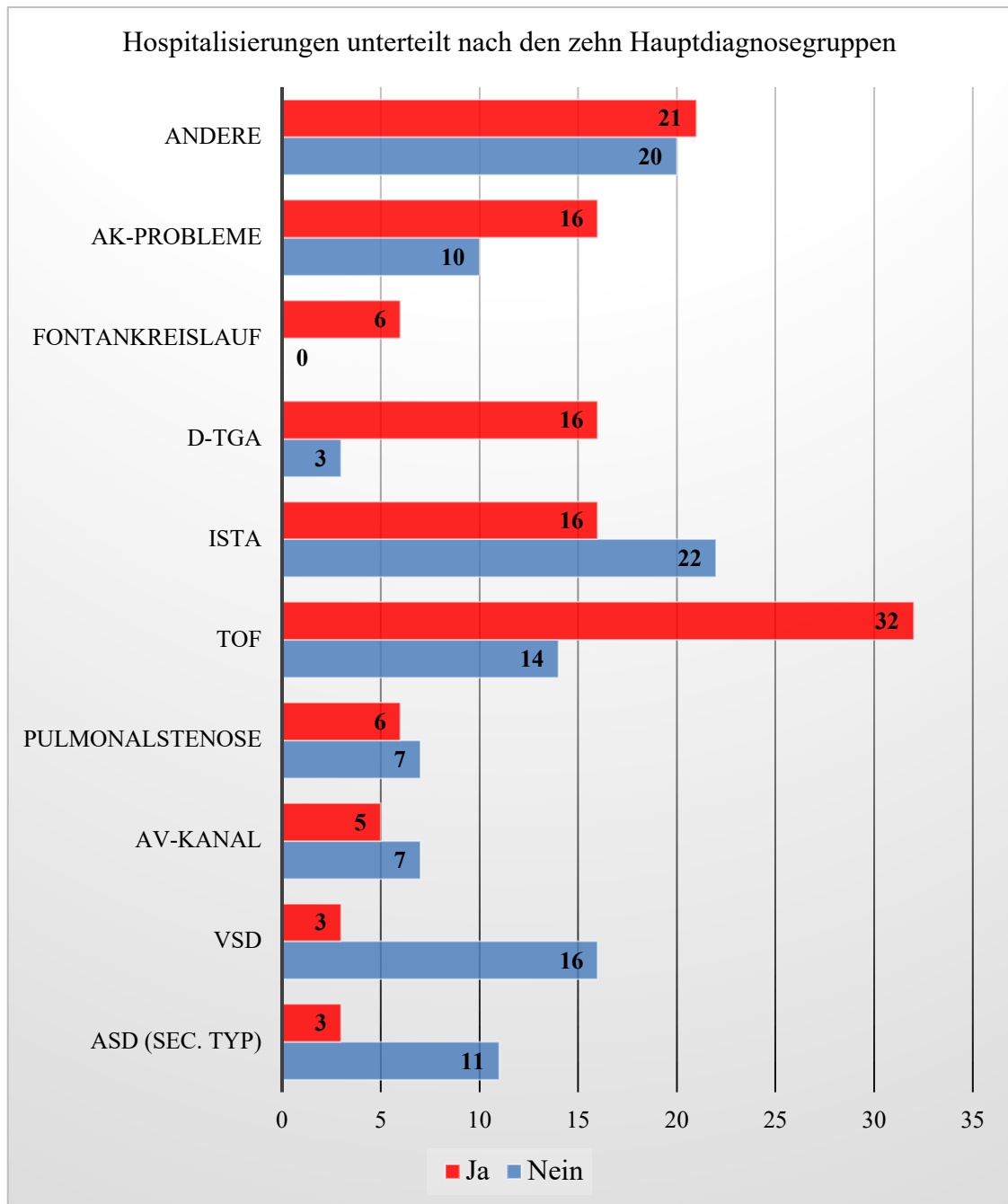


Abbildung 9: Anzahl der Patienten, die zwischen LC1 und LC2 aufgrund kardialer Ursache hospitalisiert waren, untergliedert nach den zehn Diagnosegruppen.

Diese Untersuchungen zeigen zusammengefasst, dass innerhalb des Beobachtungszeitraums zwischen LC1 und LC2 insgesamt 148 der 249 Studienteilnehmern an LC2 hospitalisiert wurden. Bei 127 von 148 (85 %) Patienten, die hospitalisiert waren, bestand eine kardiovaskuläre Ursache dafür. Diese traten häufiger bei Patienten mit moderaten (73 von 141; 52 %) und komplexen Vitien (41 von 47 Patienten; 87 %) auf, als bei Patienten mit einfachen AHF (13 von 48 Patienten; 27 %)

### 3.3 Medikation der Studienteilnehmer LC1 vs. LC2

Neben der Hospitalisierung stellt die Einnahme von Medikamenten sowie deren Veränderung innerhalb des Zeitraums zwischen den beiden Studien LC1 und LC2 einen wichtigen Gesundheitsindikator der untersuchten Patientenpopulation dar. Daher wurde im Folgenden zunächst die generelle Einnahme von Medikamenten zum Zeitpunkt der Studie LC1 mit der von LC2 verglichen. Um eine möglichst gute Vergleichbarkeit der Daten hinsichtlich der Medikation der einzelnen Patienten zu erzielen, wurden nur die 249 Studienpatienten ausgewertet, die an beiden Studien teilgenommen haben.

Von 32 dieser 249 Studienteilnehmer (13 %) lagen keine Informationen bezüglich der Medikation vor, sodass von insgesamt 217 (87 %) Studienteilnehmern zum Zeitpunkt der Studie LC1 Informationen bezüglich der Medikation festgehalten werden konnten.

92 Patienten (92 von 217; 42 %) nahmen zum Zeitpunkt der Studie LC1 eine Medikation ein und 125 Patienten (125 von 217; 58 %) wiesen keine Medikation auf.

Bei 14 (6 %) der Teilnehmer an der Studie LC2 wurden keine Informationen bezüglich der Medikation eingetragen, sodass zum Zeitpunkt der Studie LC2 Informationen von 235 der 249 Studienteilnehmer (94 %) vorlagen. 159 Patienten (159 von 235; 67 %) nahmen eine Medikation ein und 76 Patienten (76 von 235; 33 %) wiesen keine Medikamenteneinnahme vor. Somit war die Anzahl der Patienten, die eine Medikation einnahmen, bei der Studie LC2 signifikant höher als bei der Studie LC1 ( $p < 0,001$ ). Die grafische Darstellung in Abbildung 10 verdeutlicht die Zunahme der Medikamenteneinnahme im Vergleich der beiden Studien in Bezug auf 217 (LC1) bzw. 235 (LC2) Patienten.

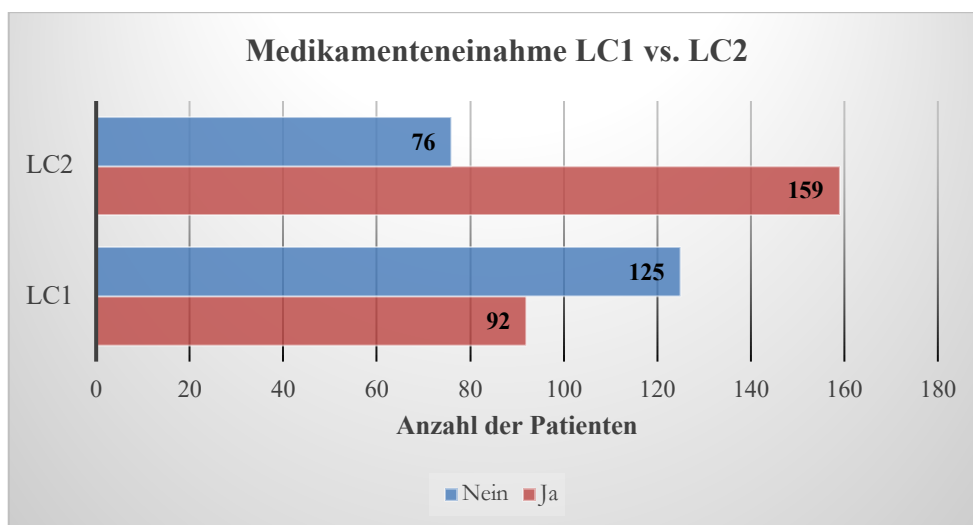


Abbildung 10: Anzahl der Patienten mit bzw. ohne regelmäßige Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt LC1 vs. LC2.

Die nachfolgende Tabelle 9 bietet einen detaillierten Einblick in die Häufigkeit der Einnahme der unterschiedlichen Wirkstoffe im Vergleich der beiden Studien LC1 und LC2.

Tabelle 9: Wirkstoffklassen Überblick LC1 und LC2.

<b>Medikamentenklasse/ Wirkstoffe</b>	<b>LC1 Anzahl n</b>	<b>% von LC1 Gesamt (n = 217)</b>	<b>LC2 Anzahl n</b>	<b>% von LC2 Ge- samt (n = 235)</b>
<b>ACE-Hemmer</b>	<b>18</b>	<b>8,3%</b>	<b>69</b>	<b>29,4%</b>
Enalapril	12	5,5%	29	12,3%
Ramipril	0	0,0%	37	15,7%
Lisinopril	5	2,3%	3	1,3%
Fosinopril	1	0,5%	0	0,0%
<b>AT1 Rezeptor Blocker</b>	<b>5</b>	<b>2,3%</b>	<b>24</b>	<b>10,2%</b>
Candesartan	1	0,5%	12	5,1%
Irbesartan	1	0,5%	1	0,4%
Valsartan	3	1,4%	6	2,6%
Losartan	0	0,0%	5	2,1%
<b>Renininhibitor (Aliskiren)</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>
<b>Betablocker</b>	<b>22</b>	<b>10,1%</b>	<b>70</b>	<b>29,8%</b>
Metoprolol	7	3,2%	38	16,2%
Bisoprolol	10	4,6%	24	10,2%
Atenolol	5	2,3%	2	0,9%
Carvediol	0	0,0%	4	1,7%
Propranolol	0	0,0%	1	0,4%
Nebivolol	0	0,0%	1	0,4%
<b>Antiarrhythmika</b>	<b>18</b>	<b>8,3%</b>	<b>18</b>	<b>7,7%</b>
Propafenon	2	0,9%	1	0,4%
Herzglykoside	14	6,5%	3	1,3%
Sotalol	7	3,2%	2	0,9%
Ivabradin	0	0,0%	7	3,0%
Flecainid	0	0,0%	4	1,7%
Amiodaron	0	0,0%	2	0,9%
Dronedaron	0	0,0%	1	0,4%
<b>Thiazide</b>	<b>13</b>	<b>6,0%</b>	<b>18</b>	<b>7,7%</b>
<b>Schleifendiuretika</b>	<b>2</b>	<b>0,9%</b>	<b>13</b>	<b>5,5%</b>
<b>Aldesteronrezeptor Anta.</b>	<b>1</b>	<b>0,5%</b>	<b>13</b>	<b>5,5%</b>
<b>Sonstige Diuretika</b>	<b>1</b>	<b>0,5%</b>	<b>2</b>	<b>0,9%</b>
<b>Nitrate</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>1</b>	<b>0,4%</b>
<b>Ranolazin</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>1</b>	<b>0,4%</b>
<b>Calciumantagonisten</b>	<b>1</b>	<b>0,5%</b>	<b>7</b>	<b>3,0%</b>
<b>Statine</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>8</b>	<b>3,4%</b>
<b>Sonstige Lipidsenker</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>
<b>Ezetimib</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>

<b>Medikamentenklasse/ Wirkstoffe</b>	<b>LC1 Anzahl n</b>	<b>% von LC1 Gesamt (n = 217)</b>	<b>LC2 Anzahl n</b>	<b>% von LC2 Ge- samt (n = 235)</b>
<b>ASS</b>	<b>8</b>	<b>3,7%</b>	<b>32</b>	<b>13,6%</b>
<b>ADP-Rez.-Antag.</b>	<b>1</b>	<b>0,5%</b>	<b>1</b>	<b>0,4%</b>
<b>Vit. K abh. Gerinnungsh.</b>	<b>20</b>	<b>9,2%</b>	<b>31</b>	<b>13,2%</b>
Phenprocoumon	20	9,2%	29	12,3%
<b>NOAKs (Apixaban)</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>6</b>	<b>2,6%</b>
<b>NMH</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>
<b>Insulin</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>3</b>	<b>1,3%</b>
<b>Orale Antidiabetika</b>	<b>1</b>	<b>0,5%</b>	<b>4</b>	<b>1,7%</b>
<b>NSAIDs</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>2</b>	<b>0,9%</b>
<b>Antiobstruktiva Pulmonal</b>	<b>5</b>	<b>2,3%</b>	<b>7</b>	<b>3,0%</b>
<b>Antidepressiva</b>	<b>1</b>	<b>0,5%</b>	<b>8</b>	<b>3,4%</b>
<b>Schlafmittel</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>3</b>	<b>1,3%</b>
<b>Antikonvulsiva</b>	<b>5</b>	<b>2,3%</b>	<b>6</b>	<b>2,6%</b>
<b>L-Thyroxin</b>	<b>5</b>	<b>2,3%</b>	<b>21</b>	<b>8,9%</b>
<b>Orale Kontrazeptiva (Nur ♀)</b>	<b>7</b>	<b>3,2%</b>	<b>6</b>	<b>2,6%</b>

In der Abbildung 11 ist eine grafische Übersicht der Anzahl der eingenommenen Wirkstoffklassen im Vergleich der beiden Studien LC1 und LC2 dargestellt.

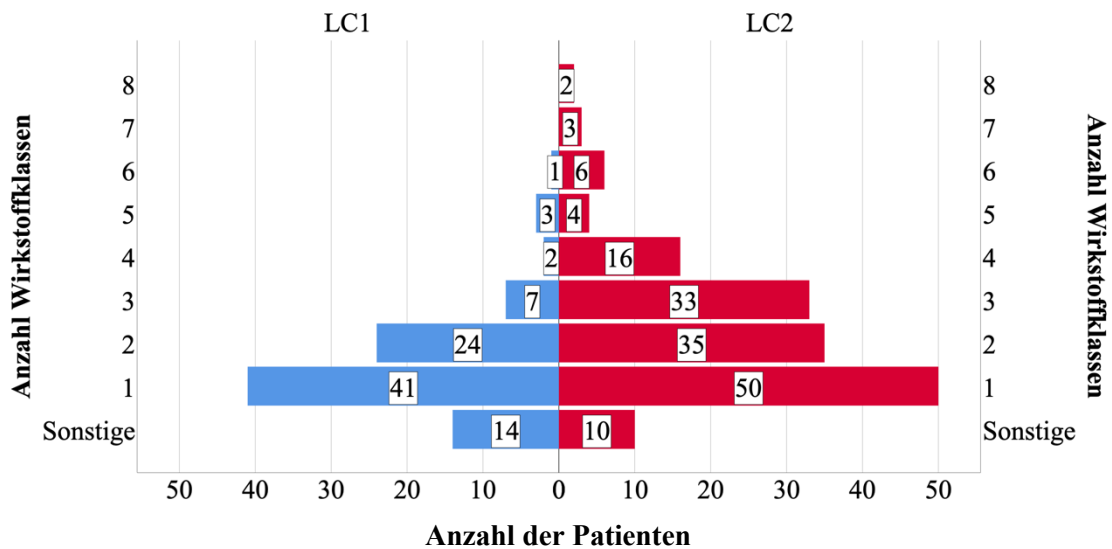


Abbildung 11: Anzahl der eingenommenen Wirkstoffklassen LC1 vs. LC2; unter der Rubrik „Sonstige“ sind alle weiteren eingenommenen Wirkstoffe subsummiert, die keiner der Medikamentenklassen der Tabelle 9 zugeordnet werden konnten.

Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests ist eine signifikante Zunahme der Tablettenanzahl im Vergleich der beiden Studien LC1 und LC2 ( $p < 0,001$ ) beweisbar. Die mittlere Anzahl der Wirkstoffe nahm von LC1 mit  $0,6 \pm 1,1$  zu LC2  $1,6 \pm 1,8$  zu.

In der Tabelle 10 erfolgt zunächst eine Einteilung der eingenommenen Wirkstoffklassen in die Gruppe kardialer Medikamente und die Gruppe der Antikoagulantien.

Tabelle 10: Zuordnung der Medikamente zu Gruppen.

<b>Zuordnung kardiale Medikamente</b>	<b>Zuordnung Antikoagulantien</b>
ACE-Hemmer	ASS
Angiotensin-Rezeptorantagonisten	ADP-Rezeptorantagonisten
Aliskiren	Vitamin-K-Antagonisten
ARNI	NOAK
Betablocker	Niedermolekulare Heparine
Antiarrhythmika	
Thiaziddiuretika	
Schleifendiuretika	
Aldosteronrezeptorantagonisten	
Weitere Diuretika	
Nitrate	
Ranolazin	
Calciumantagonisten	

Abbildung 12 verdeutlicht die Zunahme der Patienten, die Wirkstoffe aus der Gruppe der kardialen Medikation zum Zeitpunkt der Studie LC1 (n=52; 24 % aller 217 Patienten zum Zeitpunkt LC1) vs. LC2 (n=116; 49 % aller 235 zum Zeitpunkt LC2) eingenommen haben. Die Ergebnisse sind signifikant (Chi-Quadrat-Test  $p < 0,001$ ). Die Zunahme der Patienten, die Wirkstoffe aus der Gruppe der Antikoagulantien eingenommen haben, ist im Vergleich von LC1 (n= 29; 13 % aller 217 Patienten zum Zeitpunkt LC1) vs. LC2 (n=69; 29 % aller 235 Patienten zum Zeitpunkt LC2) signifikant (Chi-Quadrat-Test  $p < 0,001$ ). Da Patienten sowohl kardiale Medikamente als auch Antikoagulantien eingenommen haben können, ist die Gesamtzahl größer als die Patienten, die überhaupt Medikamente einnehmen.

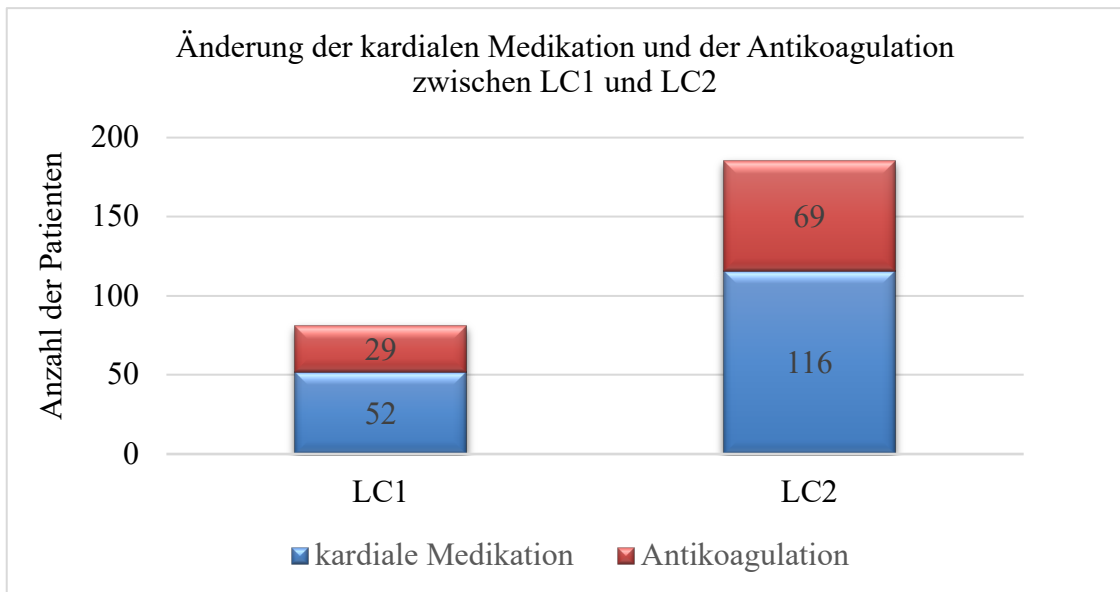


Abbildung 12: Änderung der Einnahme kardialer Medikamente und Antikoagulantien im Vergleich zwischen LC1 vs. LC2.

In Abbildung 13 ist die Anzahl der durchschnittlich eingenommenen Wirkstoffe, zum Zeitpunkt der Studie LC1 vs. LC2 nach Schweregraden geordnet, dargestellt. Die Grafik verdeutlicht, dass mit zunehmendem Schweregrad zum Zeitpunkt der Studie LC2 mehr Medikamente eingenommen wurden als bei der Studie LC1. Die Ergebnisse sind signifikant für den Vergleich von gepaarten Stichproben (T-Test;  $p < 0,01$ ) innerhalb eines Schweregrads (Einfacher AHF LC1 vs. LC2  $p = 0,006$ , Moderater AHF LC1 vs. LC2  $p < 0,001$ , Schwerer AHF LC1 vs. LC2  $p < 0,001$ ).

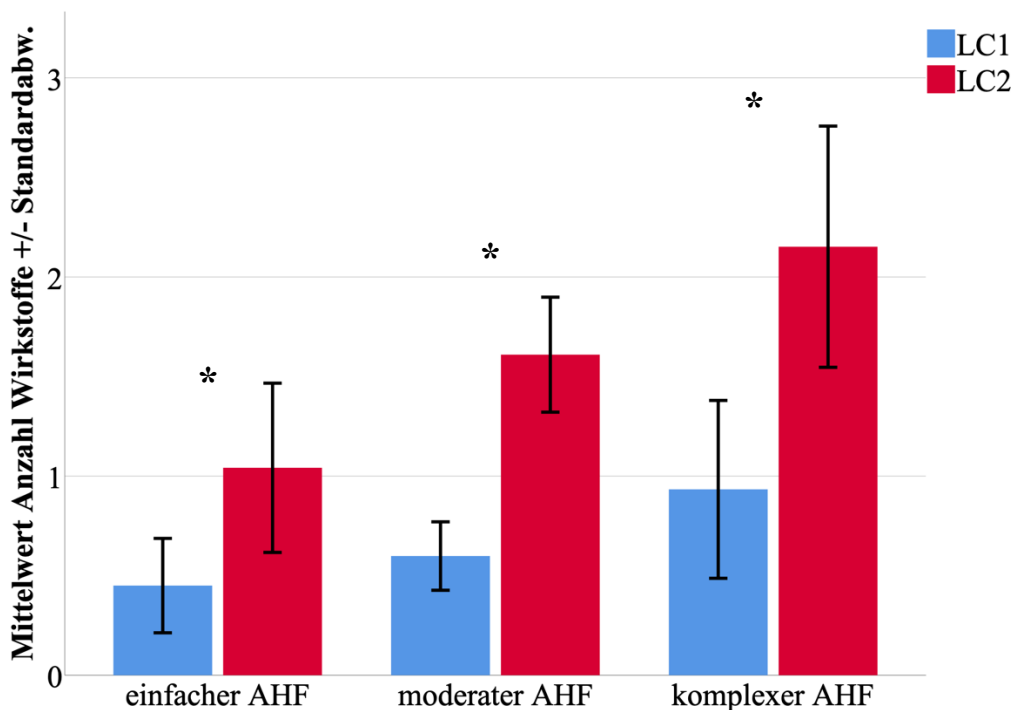


Abbildung 13: Anzahl eingenommener Wirkstoffe zum Zeitpunkt LC1 vs. LC2 in Abhängigkeit vom Schweregrad der AHF (\* $p < 0,01$ ).

Die Abbildung 14 veranschaulicht die durchschnittlich eingenommenen Wirkstoffe zum Zeitpunkt der Studie LC1 vs. LC2, geordnet nach den zehn Diagnosegruppen. Auffällig ist in dieser Grafik, dass insbesondere Patienten mit Fontankreislauf, TOF und Aortenklappenproblemen zum Zeitpunkt LC2 die höchste Rate an Medikation aufwiesen. Insgesamt zeigt die Grafik eine Zunahme der eingenommenen Wirkstoffe im Vergleich von LC1 zu LC2 mit einem signifikanten Zuwachs bei den Diagnosegruppen: TOF ( $p = 0,001$ ), D-TGA ( $p = 0,001$ ), AV-Kanal ( $p = 0,025$ ), ISTA ( $p = 0,001$ ), Fontan ( $p = 0,022$ ), AK-Probleme ( $p < 0,001$ ) und Andere Diagnosen ( $p = 0,007$ ). Nicht signifikant waren ASD ( $p = 0,389$ ), VSD ( $p = 0,305$ ) sowie Pulmonalstenose ( $p = 0,42$ ).



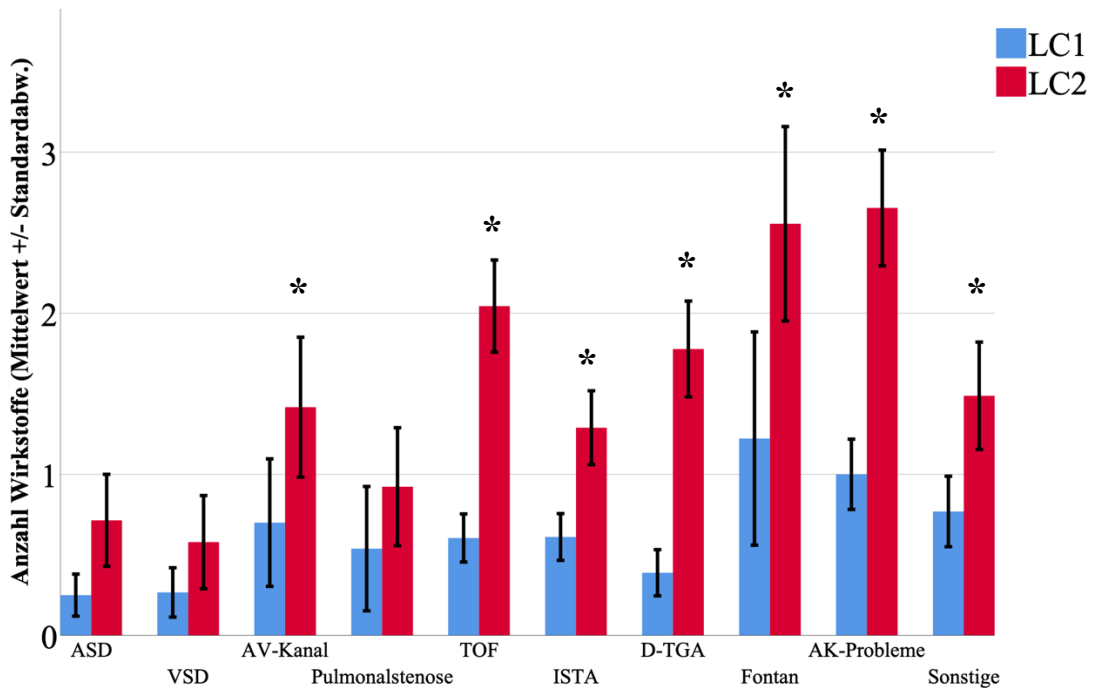


Abbildung 14: Anzahl der durchschnittlich eingenommenen Wirkstoffe LC1 vs. LC2 nach Diagnosegruppen (\* $p < 0,03$ ).

Die Abbildung 15 zeigt eine Übersicht zur Medikamenteneinnahme der Diagnosegruppen im Vergleich LC1 vs. LC2. Dargestellt sind die Diagnosegruppen TOF, ISTA, AK-Probleme, Fontan und D-TGA. Bei der Diagnosegruppe TOF fällt auf, dass im Vergleich der Studien LC1 vs. LC2 sowohl deutlich mehr Patienten Antikoagulantien als auch kardiale Medikamente (vor allem ACEI und Betablocker) eingenommen haben. Bei den ISTA-Patienten dominiert vor allem die Zunahme der Patienten, die ACEI eingenommen haben, wohingegen die Einnahme von Betablockern sogar abgenommen hat. Bei der Diagnosegruppe AK-Probleme zeigt sich eine ähnliche Tendenz wie bei den TOF-Patienten, wobei auffällt, dass bereits zum Zeitpunkt LC1 Antikoagulantien von vielen Patienten eingenommen wurden. Innerhalb der Diagnosegruppe Fontan zeigte sich ebenfalls, dass im Vergleich der Studien LC1 vs. LC2 sowohl mehr Patienten Antikoagulantien als auch kardiale Medikamente eingenommen haben. D-TGA Patienten zeigten im Vergleich der Studien LC1 vs. LC2 eine deutliche Zunahme bei der Einnahme von ACE-Hemmern/Sartanen und eine gewisse Zunahme der Antikoagulantien.

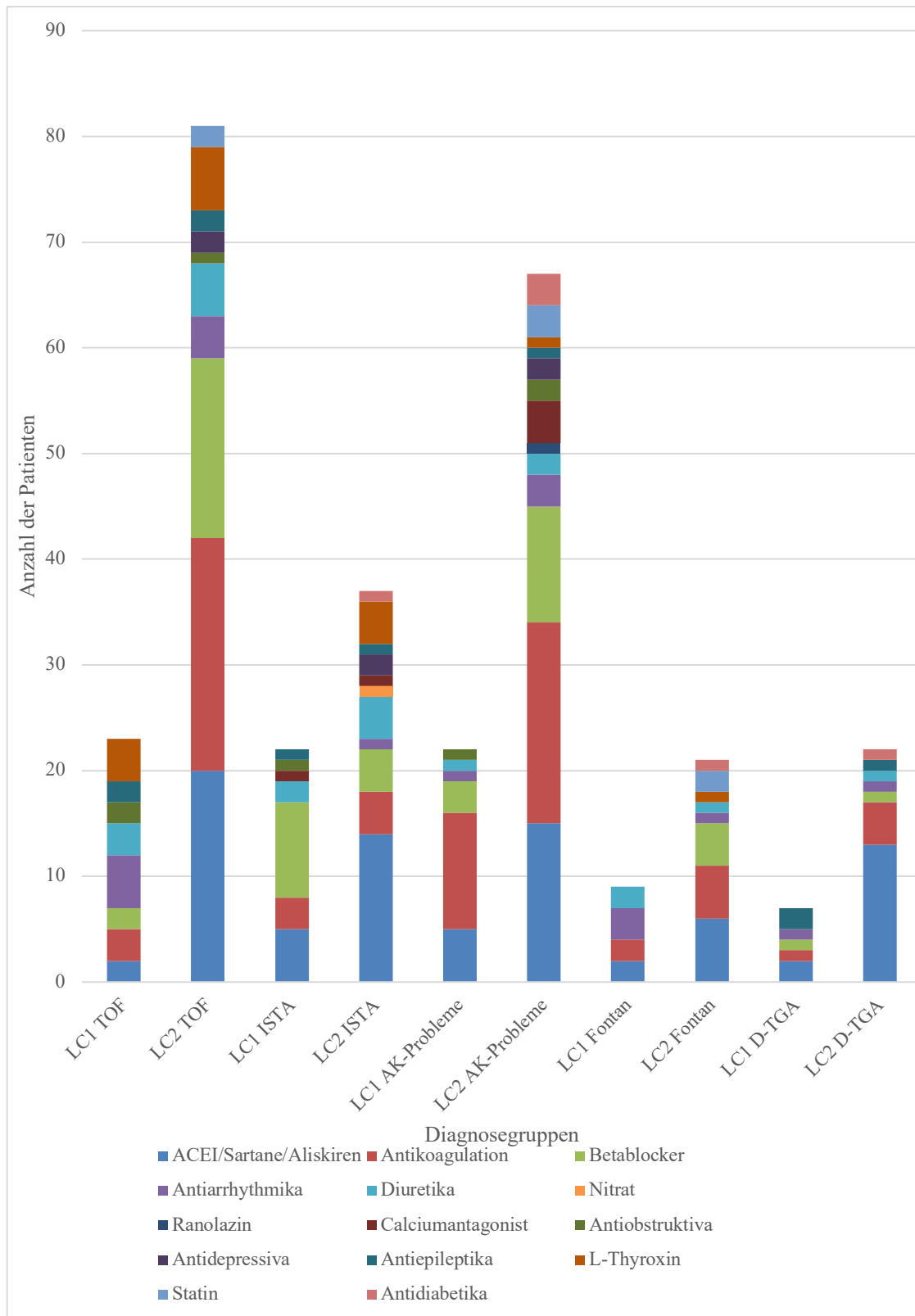


Abbildung 15: Übersicht zur Wirkstoffaufnahme bestimmter Diagnosegruppen im Vergleich LC1 vs. LC2.

Insgesamt ergab diese Untersuchung, dass in der Studie LC2 (159 von 235; 67 %) signifikant mehr Patienten einen Wirkstoff einnahmen als bei der Studie LC1 ( $p < 0,001$ ). Eine deutliche Zunahme der Wirkstoffe bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern traten insbesondere für kardiale Medikamente und Antikoagulantien auf. Die statistische Auswertung zeigte signifikante Werte für Patienten mit TOF ( $p = 0,001$ ), D-TGA ( $p = 0,001$ ), AV-Kanal ( $p = 0,025$ ), ISTA ( $p = 0,001$ ), Fontan ( $p = 0,022$ ), AK-Probleme ( $p < 0,001$ ) und Andere Diagnosen ( $p = 0,007$ ).

### 3.4 Mortalität

Um die Mortalität für das gesamte Patientenkollektiv besser beschreiben zu können, wurden Patienten, von denen keinerlei Informationen vorlagen ( $n = 48$ ; 13 %), aus dem Kollektiv zunächst herausgenommen. Demzufolge ist von insgesamt 316 (87 %) der ursprünglichen 364 Studienteilnehmer an der Studie LC1 bekannt, ob diese zum Zeitpunkt des Beginns der Studie LC2 noch gelebt haben oder bereits verstorben waren.

Innerhalb des Beobachtungszeitraums von ca. 15 Jahren seit der Studie LC1 sind insgesamt 24 von 316 Studienpatienten (7,6 %) verstorben (22 Patienten vor der Studie LC2; zwei Patienten kurz nach Einschluss in die Studie). Von 18 der verstorbenen Studienteilnehmer war das Todesdatum bekannt. Die Patienten hatten zum Zeitpunkt des Todes ein mittleres Alter von 42,2 Jahren (IQR, 38 - 49). Das Minimum des Alters der Patienten zum Zeitpunkt des Todeseintritts lag bei 28 Jahren, das Maximum bei 54 Jahren. Von den 24 verstorbenen Patienten, waren 11 weiblich und 13 männlich. Die Geschlechterverteilung der verstorbenen Studienteilnehmer ist nicht signifikant unterschiedlich ( $p\text{-value} > 0,05$ ).

Weiterhin konnte mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests bewiesen werden, dass die verstorbenen Studienteilnehmer bereits zum Zeitpunkt der Studie LC1 ein höheres Alter hatten als jene, die nicht verstorben waren. Die Ergebnisse sind signifikant (mittleres Alter zum Zeitpunkt LC1 der im Verlauf verstorbenen Patienten: 30,3 Jahre; SD +/- 8,8 vs. die Gruppe der Nicht-Verstorbenen: 25,5 Jahre; SD +/- 8,4; Mann-Whitney-U-Test  $p < 0,01$ ). Von den 24 verstorbenen Patienten hatte keiner einen einfachen angeborenen Herzfehler, sieben Patienten (29 %) hatten einen moderaten und 17 Patienten (71 %) litten unter einem als komplex klassifizierten angeborenen Herzfehler. Einen Überblick über die Verteilung der verstorbenen Patienten auf die Schweregrade der angeborenen Herzfehler verdeutlicht Tabelle 11.

Tabelle 11: Verstorben vs. Nicht verstorben zum Zeitpunkt LC2 nach Schweregraden.

	<b>Einfach</b>	<b>Moderat</b>	<b>Komplex</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Nicht verstorben (n)</b>	61	170	61	292
<b>Verstorben (n)</b>	0	7	17	24
<b>Gesamt (m)</b>	61	177	78	316

Tabelle 12 veranschaulicht, zu welcher der zehn Diagnosegruppen die verstorbenen Studienpatienten zugehörig waren.

Tabelle 12: Mortalität der Patienten eingeteilt in die zehn Diagnosegruppen.

<b>Diagnosegruppen</b>	<b>Nicht verstorben (n)</b>	<b>Verstorben (n)</b>	<b>Gesamt (n)</b>
<b>ASD (Sec.-Typ)</b>	18	0	18
<b>VSD</b>	23	0	23
<b>AV-Kanal</b>	13	0	13
<b>Pulmonalstenose</b>	16	0	16
<b>TOF</b>	56	3 (12,5%)	59
<b>ISTA bzw. enger Aortenbogen</b>	46	0	46
<b>D-TGA</b>	25	5 (21%)	30
<b>Fontankreislauf</b>	13	3 (12,5%)	16
<b>AK-Probleme</b>	33	2 (8%)	35
<b>Andere</b>	49	11 (46%)	60
<b>Gesamt</b>	<b>292</b>	<b>24</b>	<b>316</b>

Die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 16 zeigt das Langzeitüberleben der Studienpatienten geordnet nach Schweregraden ihrer angeborenen Herzfehler. Das Diagramm stellt das Überleben der 316 bekannten Studienpatienten im Zeitraum zwischen den beiden Studien LC1 und LC2 in Tagen dar. Bei den Patienten deren Todesdatum nicht bekannt war, wurde das Datum der Evaluation (31.05.2017) verwendet. Der Log-Rank-Test (Mantel-Cox) zeigte ein Signifikanzniveau  $p < 0,001$ .

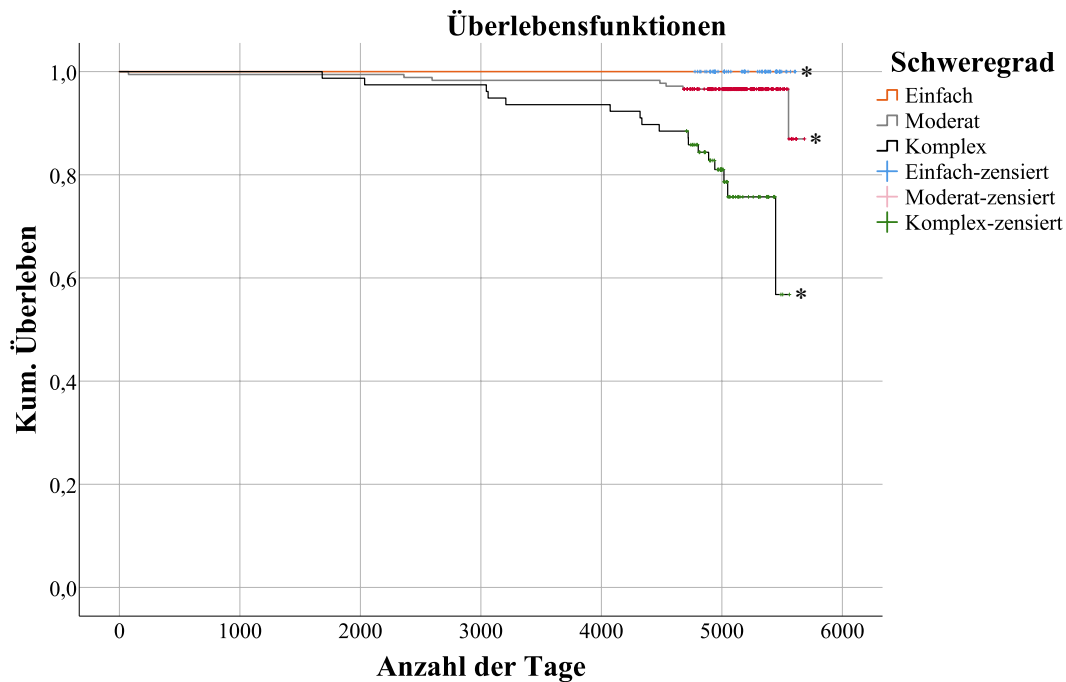


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für das Langzeitüberleben nach Schweregraden der AHF (\* $p < 0,001$ ).

Die Todesursachen der 24 verstorbenen Patienten waren von insgesamt 14 Patienten bekannt, bei zehn davon waren sie kardial bedingt. Die Tabelle 13 zeigt eine Übersicht der Todesursachen, die Schweregrade der angeborenen Herzfehler der 24 Patienten sowie deren Diagnosen.

Tabelle 13: Übersicht der 24 Todesfälle.

Nr.	AHF-Grad	Hauptdiagnose	Diagnosegruppe	LC2 Todesursachen
1	komplex	Pulmonalatresie (alle Formen)	Andere	Multiorganversagen
2	moderat	TOF	TOF	Endokarditis
3	moderat	M. Ebstein	Andere	Multiorganversagen
4	komplex	DORV	Andere	unbekannt
5	komplex	Pulmonalatresie (alle Formen)	Andere	Nierenversagen
6	moderat	TOF	TOF	Malignom
7	komplex	ccTGA (eigenständige AHF)	Andere	unbekannt
8	komplex	D-TGA (ohne ASO)	D-TGA (ohne ASO)	unbekannt
9	komplex	DORV	Andere	unbekannt
10	komplex	ccTGA (eigenständige AHF)	Andere	komplizierter Verlauf nach HTX
11	komplex	M. Ebstein	Fontankreislauf	komplizierter Verlauf nach HTX
12	komplex	Atresie Trikuspidalklappe	Fontankreislauf	komplizierter Verlauf nach HTX
13	komplex	Pulmonalatresie (alle Formen)	Andere	unbekannt
14	komplex	D-TGA (ohne ASO)	D-TGA (ohne ASO)	Kardiales Versagen
15	komplex	DILV	Fontankreislauf	Failing Fontan
16	komplex	Atresie Trikuspidalklappe	Andere	komplizierter Verlauf nach HTX
17	komplex	D-TGA (ohne ASO)	D-TGA (ohne ASO)	unbekannt
18	moderat	HOCM/HCM	Andere	Kardiales Versagen
19	komplex	D-TGA (ohne ASO)	D-TGA (ohne ASO)	Malignom
20	moderat	TOF	TOF	Aspiration
21	komplex	D-TGA (ohne ASO)	D-TGA (ohne ASO)	unbekannt
22	komplex	Pulmonalatresie (alle Formen)	Andere	unbekannt
23	moderat	Aortenstenose	AK-Probleme	unbekannt
24	moderat	Aorto-LV/RV/Sinus-Valsalva-Fistel	AK-Probleme	unbekannt

Um die Mortalitätsrate pro Jahr zu erfassen, wurde der Zeitraum, der zwischen den Studien LC1 und LC2 liegt, betrachtet. Der Beobachtungszeitraum betrug im Median 14 Jahre (IQR, 13-14). Das Minimum von null entstand dadurch, dass ein Studienteilnehmer innerhalb von drei Monaten nach Einschluss in die Studie LC1 verstorben ist. Bei den Patienten, deren Todesdatum nicht bekannt war, wurde das Datum der Evaluation (31.05.2017) verwendet. Summiert man die Jahre zwischen den Studien LC1 und LC2, bzw. bis zum Todeszeitpunkt für 316 Patienten auf, so kommt man auf 4285 Patientenjahren. Die Mortalitätsrate beträgt demzufolge 0,56 % pro Patientengruppe für den Zeitraum zwischen den beiden Studien LC1 und LC2.

Tabelle 14 stellt eine Übersicht der summierten Patientenjahren sowie der Mortalitätsrate pro Schweregrad der angeborenen Herzfehler dar.

Tabelle 14: Übersicht der summierten Patientenjahren sowie der Mortalitätsrate pro Schweregrad der angeborenen Herzfehler.

<b>Schweregrad</b>	<b>Anzahl Patientenjahren (Summe)</b>	<b>Anzahl Ereignisse</b>	<b>Mortalitätsrate in %</b>
Einfach (n = 61)	850	0	0
Moderat (n = 177)	2423	7	0,29
Komplex (n = 78)	1012	17	1,68
Summe (n = 316)	4285	24	0,56

In Tabelle 15 ist die Cox-Regression für die Mortalität im Patientenkollektiv dargestellt. Sie gibt an, wie hoch das Risiko zu versterben (HR) für die jeweilige Schweregradgruppe gegenüber der anderen ist. Das Signifikanzniveau ist in dieser Regression für die Vergleichsgruppe Moderat vs. Komplex ( $p < 0,0001$ ) und Einfach vs. Komplex ( $p = 0,032$ ) erreicht.

Tabelle 15: Cox-Regression für Mortalität nach AHF-Schweregrad.

<b>Vergleichsgruppe</b>	<b>HR</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
Einfach vs. Komplex	8,55	1,20 - 60,75	0,032
Moderat vs. Komplex	7,00	2,86 - 17,13	< 0,0001
Einfach vs. Moderat	31,91	0,02 - 43888,79	0,35



Die Tabelle 16 veranschaulicht das mittlere Alter der Patienten einer bestimmten Diagnosegruppe zum Zeitpunkt der Studie LC1 sowie das 10-Jahresrisiko für tödliche Ereignisse.

Tabelle 16: Mittleres Alter der verstorbenen Patienten zum Zeitpunkt von LC1 und 10-Jahres-Risiko für tödliche Ereignisse.

<b>Diagnosegruppe</b>	<b>Mittleres Alter (LC1)</b>	<b>10-Jahres-Risiko für tödliches Ereignis in %</b>
<b>Fontankreislauf (n = 16)</b>	27 $\pm$ 8	14
<b>D-TGA (n = 30)</b>	22 $\pm$ 6	13
<b>Andere Diagnosen (n = 60)</b>	24 $\pm$ 7	9
<b>TOF (n = 59)</b>	30 $\pm$ 8	9
<b>AK-Probleme (n = 35)</b>	27 $\pm$ 8	4
<b>Insgesamt (n = 316)</b>	25 $\pm$ 8	6

Insgesamt ergab sich in dieser Studie eine hohe Mortalität insbesondere von komplexen angeborenen Herzfehlern wie D-TGA, aber auch bei Patienten mit einer korrigierten Fallotschen Tetralogie und bei Patienten mit einem Fontankreislauf.

### 3.5 *Lost to Observation*

Im folgenden Abschnitt wurden die Studienteilnehmer bezüglich der Kontinuität ihrer medizinischen Betreuung zwischen den beiden Studien LC1 und LC2 untersucht. In der vorliegenden Dissertation definiert der Begriff *Lost to Observation* (LtO) eine Lücke der medizinischen, spezialfachärztlichen Betreuung von Patienten über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren. Der Begriff *Not lost to Observation* (nLtO) beschreibt hingegen, dass Patienten innerhalb eines Zeitraums von fünf Jahren mindestens einmal zur medizinischen Nachkontrolle erschienen sind. Ziel dieser Untersuchung war es, Merkmale der Patienten aus der Gruppe LtO im Vergleich zu den Patienten aus der Gruppe nLtO festzustellen.

Von den insgesamt 364 Studienteilnehmern an LC1 gehörten nach oben genannter Definition 173 (47,5 %) der Gruppe der nLtO-Patienten an und weitere 12 Patienten (3,3 %) wurden in einem externen Zentrum innerhalb von fünf Jahren nachuntersucht. Somit wurden insgesamt 185 Studienteilnehmer (50,8 %) innerhalb des Zeitraums zwischen LC1 und LC2 regelmäßig medizinisch betreut. 179 Patienten (49,2 %) gehören folglich zu der Gruppe LtO.

Abbildung 17 veranschaulicht die Verteilung der LtO-Patienten vs. nLtO-Patienten.

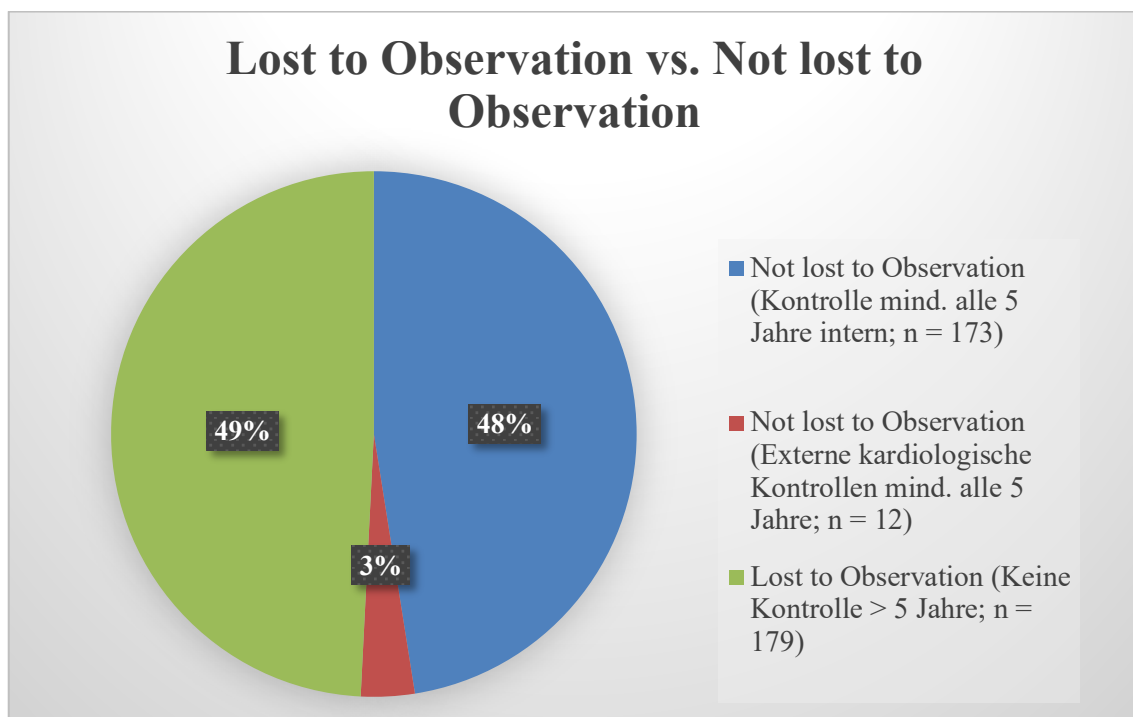


Abbildung 17: *Lost to Observation* vs. *Not lost to Observation*.

Von den 179 LtO-Patienten waren 48 nicht erreichbar, weitere 22 sind zwischen den beiden Studien LC1 und LC2 verstorben und 45 lehnten eine Teilnahme an LC2 ab.

Von den insgesamt 185 nLtO-Patienten waren 107 (57,8 %) männlich und 78 (42,2 %) weiblich. Im Vergleich dazu waren von den 179 LtO-Patienten 103 (57,5 %) männlich und 76 (42,5 %) weiblich. Somit ist kein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilung zwischen den beiden Gruppen LtO und nLtO erkennbar.

Das Durchschnittsalter der LtO-Patienten lag zum Zeitpunkt der Studie LC1 bei 25,6 +/- 8,5 Jahren, während das der nLtO-Patienten bei 26,0 +/- 8,2 Jahren lag. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass LtO-Patienten und nLtO-Patienten zum Zeitpunkt der Studie LC1 annähernd gleich alt waren.

Die Tabelle 17 veranschaulicht die Verteilung der 10 Diagnosegruppen im Vergleich nLtO vs. LtO.

Tabelle 17: Diagnosegruppen nLtO vs. LtO.

Diagnose	Kontrolle <5 Jahre (nLtO)	Kontrolle ≥ 5 Jahre (LtO)	Gesamt
Fontan	12 (71 %)	5 (29 %)	17
D-TGA	22 (67 %)	11 (33 %)	33
TOF	43 (60 %)	29 (40 %)	72
AK-Probleme	22 (59 %)	15 (41 %)	37
ISTA bzw. enger Ao.bogen	28 (58 %)	20 (42 %)	48
Andere	32 (48 %)	34 (52 %)	66
AV-Kanal	7 (47 %)	8 (53 %)	15
Pulmonalstenose	7 (39 %)	11 (61 %)	18
VSD	8 (24 %)	26 (76 %)	34
ASD (secundum-Typ)	4 (17 %)	20 (83 %)	24
<b>Gesamt</b>	<b>185</b>	<b>179</b>	<b>364</b>

In der Abbildung 18 ist die Anzahl der Patienten gruppiert nach den drei Schweregraden im Vergleich nLtO vs. LtO dargestellt. Die einfaktorielle ANOVA-Analyse ergab signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei den paarweisen Vergleichen war das Signifikanzniveau für einfach vs. moderat und einfach vs. schwer < 0,005. Das Signifikanzniveau für moderat vs. komplex betrug 0,09 und war somit oberhalb der Signifikanzschwelle.

Die statistischen Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA-Analyse wurden post-hoc mittels Bonferroni-Korrektur verifiziert. Insgesamt fällt auf, dass das Verhältnis von nLtO zu LtO eins zu drei bei einfachen bzw. annähernd gleich bei moderaten und etwa zwei zu eins bei schweren AHF ist. Demzufolge ist der prozentual höchste LtO in der Gruppe der einfachen AHF zu verzeichnen.

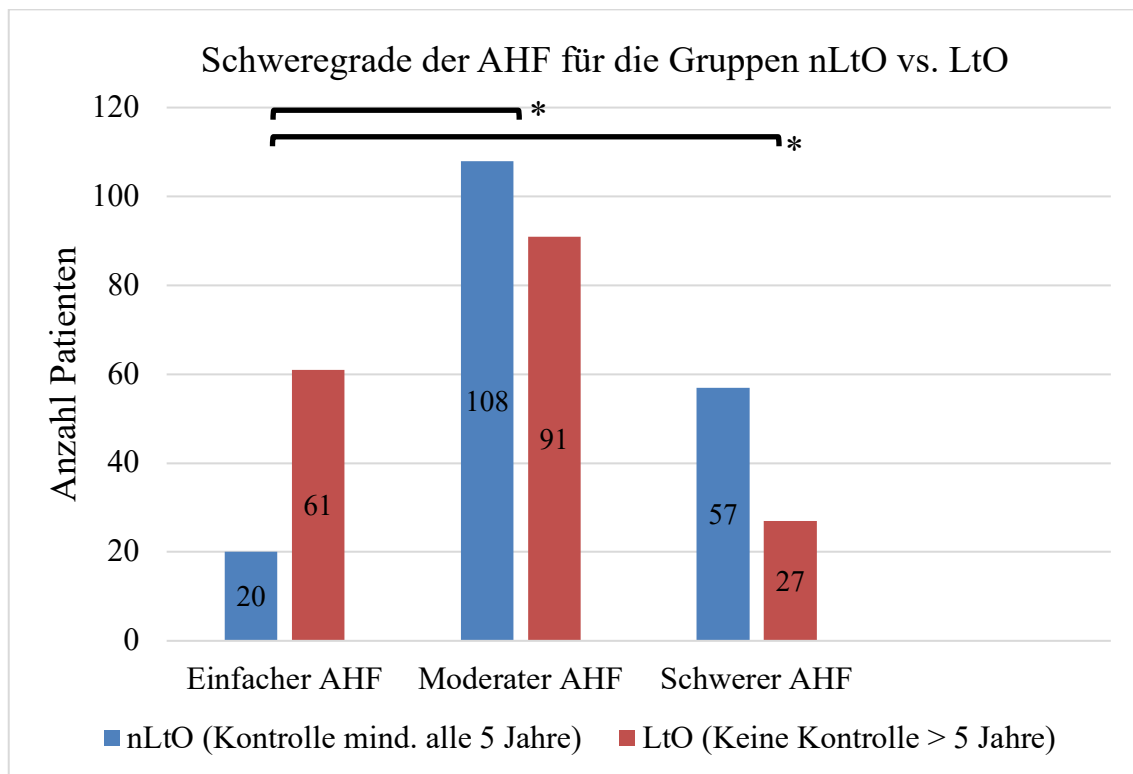


Abbildung 18: Schweregrade nLtO vs. LtO (\* $p < 0,005$ ).

Die nLtO-Patienten wiesen einen Mittelwert von  $15 \pm 9,2$  (Standardabweichung) ambulanten Aufenthalten auf, während die LtO-Patienten einen Mittelwert von zwei Aufenthalten  $\pm 3,2$  (Standardabweichung) aufwiesen.

## 4 Diskussion

Bei der durchgeführten Datenanalyse handelt es sich um eine Follow-up Studie des Projekts „Lebenschancen nach der Operation angeborener Herzfehler“ zur Erfassung des Gesundheitszustandes von 364 Patienten nach einem Zeitraum von 15 Jahren.

Dabei konnte eine ausgesprochen hohe Morbidität und Mortalität festgestellt werden. Insbesondere Patienten mit moderatem und komplexem AHF waren davon betroffen.

### 4.1 Patientenkollektiv im Vergleich zu anderen Studien

Die vorliegenden Daten wurden von Beginn der Studie LC1 im Jahr 2003 bis hin zum Nachfolgeprojekt LC2 von Mai 2017 bis April 2019 in der Universitätsmedizin Göttingen erhoben. Daraus resultierte insgesamt ein Beobachtungszeitraum von etwa 15 Jahren bei 364 Patienten mit einem operierten AHF. Eine der besonderen Stärken der vorliegenden Studie liegt in der Vielfalt der Diagnosen der Studienteilnehmer. Das Patientenkollektiv setzt sich nicht aus ausgewählten Diagnosegruppen zusammen, sondern schließt vielmehr die annähernd gesamte Bandbreite operierter, angeborener kardiovaskulärer Fehlbildungen ein. In der vorliegenden Schrift erfolgt die Einteilung der AHF anhand der aktuellen ESC Leitlinien (Baumgartner et. al 2021), die eine anatomische Einteilung in leicht, mittelgradig und komplexe AHF vornimmt. Insgesamt konnten in der vorliegenden Studie zehn unterschiedliche Diagnosegruppen mit jeweils mindestens 14 Patienten unterteilt werden. Die fünf größten Diagnosegruppen waren in absteigender Reihenfolge: TOF, ISTA, VSD, D-TGA (ohne arteriellen Switch) und AS. In anderen Studien zeigten sich andere Verteilungen der Gruppenstärke, z.B. nach Lin et al. (2014) zufolge in absteigender Reihenfolge: ASD, VSD, PDA, TOF und PS. Während in anderen Fallkollektiven die überwiegende Anzahl der Diagnosen der Gruppe simpler und moderater AHF angehören, fällt auf, dass in der vorliegenden Studie moderate und schwere AHF überwiegen. Gründe für die Unterschiede innerhalb der stark vertretenen Diagnosegruppen können vielfältig sein. Die Daten in der vorliegenden Schrift basieren auf Erhebungen der Universitätsmedizin Göttingen. Das heißt alle Studienteilnehmer wurden über ein tertiäres Zentrum für medizinische Versorgung von EMAH rekrutiert. Zahlreiche Patienten mit angeborener kardiovaskulärer Fehlbildung werden frühzeitig behandelt und benötigen nicht zwangsläufig eine regelmäßige medizinische Nachsorge in einem Versorgungszentrum für

EMAH (Raissadati et al. 2020). In krankenhausbasierten Studien sind Patienten mit einfachen AHF, die keinen größeren chirurgischen Eingriff erfordern, oft unterrepräsentiert, während Patienten mit komplexen Vitien eher in speziellen Fachzentren versorgt werden (Best und Rankin 2016). Dies könnte erklären, weshalb der Anteil moderater- (55% in LC1, 60% in LC2) und schwerer (22% in LC1 und 21% in LC2) AHF in der untersuchten Patientenklientel höher ist, als in Studien, deren Daten Nationaler Gesundheitsinstitute oder multizentrischen Registern entstammen (Lin et al. 2014; Spector et al. 2018). Diese stellen wiederum einen breiteren Querschnitt durch die Population von EMAH dar und repräsentieren die generelle Verteilung AHF in der Gesellschaft besser. In der untersuchten Studienkohorte war das Einschlusskriterium ein operierter AHF, sodass einfache kardiovaskuläre Defekte wie spontan verschlossene oder interventionell behandelte Septumdefekte nicht eingeschlossen wurden. Somit sind einfach klassifizierte Herzfehler eher unterrepräsentiert (23 % in LC1 und 19 % LC2), während diese Gruppe in der Gesamtpopulation der Patienten mit AHF bis zu 65 % bildet (Liu et al. 2019). Die Festlegung einer allgemeingültigen Einteilung von Patienten mit AHF ist in der Literatur nicht einheitlich, jedoch hinsichtlich der Beurteilung des Langzeitrisikos für Morbidität und Mortalität von großer Bedeutung. Die unterschiedlichen Schwerpunkte der jeweiligen Klassifizierungssysteme (z.B. anatomische Klassifizierung nach der 32. Bethesda-Konferenz (Ombelet et al. 2020) vs. Untergliederung in zyanotische und nicht zyanotische Vitien (Lin et al. (2014)) zur Messung der Schwere des AHF bewirken Differenzen in der Häufigkeitsverteilung der Schweregrade zwischen verschiedenen Studien, wodurch eine Vergleichbarkeit erschwert wird (Moons et al. 2005). Unterschiedlich große Patientenkollektive und Beobachtungszeiträume sowie andere Fragestellungen an sich schränken weiterhin die unmittelbare Vergleichbarkeit von Studien ein. Raissadati et al. (2020) berichten beispielsweise in ihren multizentrischen Untersuchungen von 8631 Studienteilnehmern und einem Beobachtungszeitraum von insgesamt 47 Jahren. Moons et al. (2005) untersuchten in ihrer Studie mit 629 Patienten einen Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und dem Gesundheitsempfinden von Patienten mit einem AHF in Abhängigkeit des jeweiligen Schweregrades. In zahlreichen anderen Studien wurden nur bestimmte Diagnosegruppen untersucht. Während Pundi et al. (2015) sich z.B. auf Patienten 40 Jahre nach Fontan-Operation konzentrierten, wurden in anderen Studien beispielsweise nur Patienten mit einem als einfach klassifizierten Herzfehler untersucht (Saha et al. 2019). Somit konnten zwar spezifischere Aussagen über die jeweiligen bestimmten Patientenklientelen, jedoch weniger allgemeingültige Ergebnisse für EMAH festgehalten werden.

Ein ähnlich breites Spektrum wie diese Studie an Diagnosen zeigen andere Studien (Lin et al. 2014; Spector et al. 2018; Raissadati et al. 2020).

### **Geschlecht**

Das vorliegende Patientenkollektiv dieser Studie aus 364 Patienten mit einer angeborenen kardiovaskulären Fehlbildung setzt sich aus 154 weiblichen und 210 männlichen Studienpatienten zusammen. Insgesamt blieb die prozentuale Geschlechterverteilung mit 42 % weiblichen und 58 % männlichen Studienteilnehmern über den gesamten Beobachtungszeitraum annähernd identisch.

Auch in anderen wissenschaftlichen Arbeiten überwog der Anteil männlicher Probanden mit ca. 60 % gegenüber den weiblichen (Moons et al. 2005). Ein höherer Anteil weiblicher Studienteilnehmer mit ca. 62 % zeigte sich in anderen Studien (Lin et al. 2014). Marelli et al. (2014) zufolge war der Anteil von Frauen im Jahr 2000 mit 57 % der EMAH- Population höher als in der Vergleichsgruppe gesunder Menschen. Weiterhin wurde im vorliegenden Kollektiv die Geschlechterverteilung der einzelnen Diagnosegruppen untersucht. Signifikant mehr Männer waren in den folgenden Diagnosegruppen vertreten: VSD, ISTA, D-TGA und AK-Problemen (Qui-Quadrat-Test  $p < 0,05$ ). Andere Studien, deren Teilnehmer ein vergleichbar breit gefächertes Diagnosespektrum aufweisen sind oft nicht im Detail nach Geschlecht aufgeschlüsselt (Olsen et al. 2010).

### **Alter**

Zum Zeitpunkt der Studie LC1 lag das durchschnittliche Alter der 364 Studienpatienten bei ca. 26 Jahren. Bei Teilnahme an der Nachfolgestudie LC2 lag das durchschnittliche Alter der insgesamt 249 Studienpatienten bei 40 Jahren. Die Altersverteilung in anderen Studien ist stark variabel; ein vergleichbares Alter von 48 Jahren (Spanne 16 – 88 Jahre) bestand in der Studie von O'Brien et al. (2018).

Zum Zeitpunkt LC2 war das höchste Alter durch die Gruppe der Patienten mit TOF vertreten. Die TOF-Patienten waren signifikant älter, verglichen mit ASD (sec. Typ), D-TGA und der Gruppe Andere. Sowohl in der Studie LC1 als auch in der Folgestudie LC2 führte die Diagnosegruppe der TOF den Altersdurchschnitt an. TOF ist die häufigste Form eines zyanotischen, angeborenen Herzfehlers (van der Ven et al. 2019). Mit dem Blalock-Taussig Shunt konnte den Kindern bereits 1944 zumindest ein gewisses Überleben durch Palliation ermöglicht werden. Die erste chirurgische Korrektur der TOF er-

folgte bereits im Jahr 1954 und verbesserte sich in der darauffolgenden Zeit kontinuierlich, während andere komplexe AHF erst später „routinemäßig“ operiert werden konnten (Vorhofumkehroperation, Fontanoperation) (Brida und Gatzoulis 2019). Insofern scheint es nicht verwunderlich, dass von den nicht-einfachen Herzfehlern in dieser Studie TOF-Patienten am ältesten sind. In der vorliegenden Studie waren die Patienten mit dem höchsten Alter der Gruppe moderater AHF zugehörig. In anderen Studien ist die Gruppe der Patienten mit moderaten angeborenen kardiovaskulären Fehlbildungen ebenfalls die mit dem höchsten Altersdurchschnitt (O'Brien et al. 2018). Marelli et al. (2014) berichten, dass in ihrer Studie das durchschnittliche Alter von Patienten mit einem schweren AHF im Jahr 2000 noch auf 17 Jahre geschätzt wurde, während es im Jahr 2010 bereits bei 25 Jahren lag. In einer früheren Studie wurde festgestellt, dass das Durchschnittsalter von Patienten mit einem milden oder moderaten AHF im Vergleich deutlich höher bei 42 Jahren lag (Marelli et al. 2007). Der insgesamt immer höher werdende Altersdurchschnitt der Patienten mit AHF korrespondiert mit der kontinuierlichen Verbesserung der Versorgung und der Überlebensrate (Marelli et al. 2014). Der zu beobachtende Anstieg des Altersdurchschnitts der Patienten mit AHF prophezeit eine zunehmend ältere Patientenklientel in den nächsten Jahrzehnten, die nicht nur an schweren AHF leidet, sondern auch an Komorbiditäten, die die Krankheitslast noch erhöhen werden (Afilalo et al. 2011).



## 4.2 Morbidität von EMAH Patienten

Lange Zeit galt das Überleben als die größte Herausforderung für Patienten mit angeborenen kardiovaskulären Fehlbildungen, während heute ein Großteil dieser Patienten, auch mit komplexen Fehlbildungen das Erwachsenenalter erreicht (Raissadati et al. 2020). Die fortlaufenden Innovationen in der Diagnostik und Überwachung mit hochentwickelten bildgebenden Verfahren sowie die Weiterentwicklungen chirurgischer Eingriffe, die verbesserte Organisation der Patientenversorgung und die klinische Forschung der letzten Jahre haben die Überlebenssituation von Patienten mit AHF gravierend verändert. Somit entwickelte sich eine ganz neue Patientenklientel, die EMAH (Bouma und Mulder 2017). Infolgedessen ist es wichtig ein Verständnis dafür zu entwickeln, wie die Patienten überleben und welche Lebenschancen ihnen durch chirurgische Eingriffe und medikamentöse Therapie ermöglicht werden (Best und Rankin 2016). Allerdings kann der klinische Verlauf der EMAH mit zahlreichen Spätfolgen verbunden sein. Aktuelle Studien belegen, dass Patienten mit verschiedenen Arten AHF unter erheblicher kardiovaskulärer und nicht-kardiovaskulärer Morbidität sowie unter einer medikamentenbedingten Morbidität leiden (Nieminen et al. 2001; Best und Rankin 2016; Raissadati et al. 2020). Eine große Anzahl der Patienten muss im klinischen Verlauf erneut operiert werden, was Morbidität und Mortalität weiterhin ansteigen lässt (Zomer et al. 2011).

Im Rahmen dieser Dissertation wurden die medizinischen Verläufe der Probanden zwischen der Studie LC1 und der Studie LC2 untersucht. Bei zahlreichen Teilnehmern zeigte sich ein komplikationsbehafteter Verlauf, der mit einer nachfolgenden Hospitalisierung der Patienten einher ging. Insgesamt hat bei 148 der 249 Studienteilnehmer an LC2 eine Hospitalisierung als definiertes Ereignis stattgefunden. 127 davon erfolgten aufgrund einer kardialen Ursache. Auch in anderen Studien überwiegen kardiale Hospitalisierungen als Ursache für einen Krankenhausaufenthalt (Cedars et al. 2016). Verheugt et al. (2010) berichten in ihrer Studie, dass zwei Drittel der Krankenhauseinweisungen innerhalb eines etwa fünf-jährigen Beobachtungszeitraums kardiovaskulär bedingt waren. Eine ähnliche Studie beobachtete über einen Zeitraum von etwa zehn Jahren von 2003-2012 in der *United States Nationwide Inpatient Sample Database* ebenfalls einen Anstieg (bis zu 81,5 %) der Krankenhausaufenthalte von Patienten mit AHF unabhängig von den Gründen für den stationären Aufenthalt (Agarwal et al. 2016). Wang et al. (2020) untersuchten in ihrer Studie das Wiederaufnahmerisiko nach Beendigung des ersten AHF-Krankenhausaufenthalts, der im Rahmen der angeborenen kardiovaskulären Fehlbildung stattgefunden hat. Sie teilten den Zeitraum nach der ersten Krankenhausentlassung in drei Phasen ein und

konnten feststellen, dass mit zunehmendem Abstand zum Entlassungszeitpunkt das Wiederaufnahmerisiko immer geringer wurde und sich schließlich stabilisierte. Während in der ersten Phase nach Krankenhausentlassung noch knapp 62 % aller Wiederaufnahmen auf kardiovaskuläre Erkrankungen entfielen, waren es nach sieben Monaten bereits nur noch etwa 43 %. Etwa 33 % der kardialen Hospitalisierungen in der vorliegenden Studie erfolgten im Rahmen einer kardialen Reoperation. Daten anderer Studien weisen hier vergleichbare Werte auf. Zomer et al. (2011) berichten beispielsweise von einer Reoperationsrate von 40 % bei einem annähernd identischen Beobachtungszeitraum von ca. 15 Jahren. Weiterhin betonen sie, dass das Langzeitüberleben von EMAH von der Anzahl der stattgefundenen Operationen in der Vergangenheit abhängig sei. In der Literatur wird außerdem beschrieben, dass der Erwerb kardiovaskulärer Erkrankungen wie z.B. Herzinsuffizienz neben der Häufigkeit von Reoperationen, entscheidend von der Diagnose sowie dem damit einhergehenden Schweregrad und dem Alter der Patienten beeinflusst wird (Norozi et al. 2006; Engelings et al. 2016)

Auch in der vorliegenden Studie wird deutlich erkennbar, dass kardiale Hospitalisierungen vermehrt bei Patienten mit moderaten (73 von 141; 52 %) und insbesondere komplexen Vitien (41 von 47 Patienten; 87 %) auftraten, verglichen mit einfachen Herzfehlern (13 von 48 Patienten; 27 %).

Die höhere Prävalenz von Erkrankungen des kardiovaskulären Systems bei Patienten mit schwerwiegenden Defekten, erscheint vor dem Hintergrund, dass verbleibende kardiale Anomalien, Reoperationen sowie komplexe und umfangreiche Eingriffe eine höhere Belastung für das Herz darstellen, nicht verwunderlich (Raissadati et al. 2020).

Auch andere Studien belegen, dass die Zahl der Patienten, die mehrfach operiert werden müssen, sich mit dem Schweregrad des operierten Defekts oft deckt (Nieminen et al. 2001; Moons et al. 2021). Erikssen et al. (2015) berichten in ihrer Studie von einer Reoperationsrate von etwa 34 % bei der Gruppe mit komplexen Defekten, verglichen mit ca. 12 % innerhalb der Patientengruppe mit einem als einfach klassifizierten AHF.

In der vorliegenden Studie bestand eine hohe Rate an Re-Hospitalisierungen. Die 127 Patienten, die im Beobachtungszeitraum hospitalisiert wurden, waren im Mittel 4,7-mal aufgrund kardiovaskulärer Ursachen im Krankenhaus (Maximum bis 36 Krankenhausaufenthalte), was einer jährlichen Hospitalisierungsrate von 0,33 entspricht.

Eine genaue Angabe der Tage der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus im Rahmen einer kardialen Hospitalisierung konnte von 121 Studienteilnehmern erfasst werden.

Dabei waren ein Drittel der hospitalisierten Patienten mehr als fünf Tage im Krankenhaus. Weiterhin wurden im vorliegenden Patientenkollektiv Patienten mit TOF und D-TGA am häufigsten im Krankenhaus behandelt. Patienten mit einem ASD oder VSD waren im Gegensatz dazu weniger häufig hospitalisiert. Auch in anderen Studien konnte festgestellt werden, dass Patienten mit TOF oder D-TGA eine ähnlich hohe Hospitalisierungsrate hatten (Cedars et al. 2016).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das Risiko einer Wiederaufnahme im Krankenhaus basierend auf einer Vielzahl von Faktoren ansteigt. Als Risikofaktoren für die Wiederaufnahme in ein Krankenhaus gilt sehr junges oder fortgeschrittenes Alter ab 40 Jahren, männliches Geschlecht, längere und wiederholte stationäre Klinikaufenthalte sowie komplexe AHF (Islam et al. 2016).

### 4.3 Medikamenteneinnahme bei EMAH Patienten

In Abschnitt 4.2 wurde bereits beschrieben, dass die Morbidität und die damit einhergehende Inanspruchnahme des Gesundheitssystems dieser Patientengruppe hoch ist. Neben der häufig notwendigen lebenslangen Pflege und medizinischen Kontrolluntersuchungen spielt die pharmakologische Versorgung von Patienten mit AHF eine entscheidende Rolle für das Langzeitüberleben von EMAH (Brida et al. 2019).

Neben der Hospitalisierung stellt die Einnahme von Medikamenten sowie deren Veränderung innerhalb des Zeitraums zwischen den beiden Studien LC1 und LC2 einen wichtigen Gesundheitsindikator der untersuchten Patientenpopulation dar. Insbesondere vor dem Hintergrund der unzureichenden Forschungsergebnisse bezüglich der langfristigen Effizienz sowie Sicherheit der derzeit angewandten pharmakologischen Praxis und dem vermehrten Einsatz der medikamentösen Therapie gegen Spätkomplikationen gilt es, die Medikamenteneinnahme der Patienten zu jeder Zeit kritisch zu hinterfragen (Woudstra et al. 2019). Die Anzahl der Patienten, die im Untersuchungszeitraum von etwa 15 Jahren Medikamente eingenommen hat, hat sich von 42 % auf 67 % erhöht. Ebenso hat sich die mittlere Anzahl der Wirkstoffe von LC1 von  $0,6 \pm 1,1$  auf LC2  $1,6 \pm 1,8$  mehr als verdoppelt. Andere Studien wiesen ebenfalls eine höhere Medikamenteneinnahme in ihren Untersuchungen nach, allerdings im Vergleich zu einer Kontrollgruppe und nicht über einen definierten Zeitraum innerhalb der identischen Patientenkohorte (Billett et al. 2008; Woudstra et al. 2019). Zum Zeitpunkt der Studie LC1 nahmen vier Patienten mindestens

fünf oder mehr Medikamente verschiedener Wirkstoffklassen regelmäßig ein. Zum Zeitpunkt der Studie LC2 nahmen mit 15 Patienten bereits mehr als dreimal so viele Studienteilnehmer mindestens fünf oder mehr Medikamente verschiedener Wirkstoffklassen ein. In der Literatur wird die gleichzeitige Einnahme von mehr als fünf Medikamenten als Polypharmazie definiert (Schöttker et al. 2017). Weiterhin wurde festgestellt, dass es zu einer Zunahme der kardialen Medikation (LC1 (n = 52; 24 %) vs. LC2 (n = 116; 49 %)) und der Antikoagulantien (LC1 (n = 29; 13 %) vs. LC2 (n = 69; 29 %)) kam.

Aktueller Literatur ist zu entnehmen, dass eine starke Assoziation zwischen Polypharmazie und einem deutlichen Anstieg von Morbidität sowie Gesamtmortalität innerhalb der EMAH-Population vorliegt. Fried et al. (2014) und Schöttker et al. (2017) untersuchten diesen Sachverhalt innerhalb der Normalbevölkerung, im Gegensatz zu Oi et al. (2019), welche den Sachverhalt innerhalb der EMAH Population belegen konnten. Um Spätkomplikationen zu behandeln, ist die medikamentöse Therapie von EMAH jedoch ein unabdingbarer Bestandteil in der ganzheitlichen Patientenversorgung (Brida und Gatzoulis 2018). Durch die Freigabe von immer mehr Leitlinien für die klinische Praxis, in denen die medikamentöse Behandlung jeder einzelnen Erkrankung empfohlen wird, summieren sich die eingenommenen Medikamente rasch bis zur Polypharmazie (Charlesworth et al. 2015). Diese kann zur abnehmenden Compliance der Patienten und somit zur mangelnden Therapietreue oder beispielsweise zu einer Doppelteinnahme von Wirkstoffen führen. Mit der Anzahl der eingenommenen Medikamente steigt außerdem sowohl die Gefahr potentiell unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen (UAW) als auch das Risiko potentiell schwerer Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Wirkstoffen an (Field et al. 2004; Johnell und Klarin 2007). Auffällig ist, dass insbesondere Patienten mit Fontankreislauf, TOF, D-TGA und AK-Problemen eine deutliche Zunahme der eingenommenen Wirkstoffe im Vergleich von Studie LC1 zu LC2 aufwiesen. Dies gilt insbesondere für Medikamente zur Antikoagulation und zur Behandlung der Herzinsuffizienz. Karbassi et al. (2017) berichten in ihrer Studie, dass die Prävalenz thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit AHF schätzungsweise bis zu 100x höher ist als bei altersgleichen Kontrollpersonen der Allgemeinbevölkerung. In Bezug dazu stellen Diller et al. (2021) einen möglichen Anstieg der Mortalität aufgrund einer vermehrten Verordnung von NOAKs in den Raum. In dem von ihnen untersuchten Kollektiv von mehr als 44.000 Patienten zeigte sich in der EMAH-Population ein erhöhtes Risiko für Blutungen, akute Myokardinfarkte, ischämische Schlaganfälle sowie rhythmogene Ereignisse wie Kammerflattern/-flimmern ab. Insgesamt zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie eine

deutliche Zunahme der eingenommenen Medikamente im Vergleich von Studie LC1 zu LC2. Darüber hinaus verdeutlichen die Untersuchungen, dass mit zunehmendem Schweregrad des AHF zum Zeitpunkt der Studie LC2 mehr Medikamente als bei der Studie LC1 eingenommen wurden. Diese Tendenz können andere Studien ebenfalls bestätigen (Lee et al. 2019; Woudstra et al. 2019). Die Rate der Inanspruchnahme des Gesundheitswesens, wie z.B. ambulante kardiologische Behandlungen, Besuche in der Notaufnahme und auch die Einnahme von Medikamenten, steigt mit zunehmendem Schweregrad des angeborenen Herzvitiums (Verheugt et al. 2010). Demnach steigen auch die direkten medizinischen Kosten mit zunehmendem Schweregrad des angeborenen Herzdefekts an. Die Kosten für einen schweren AHF können etwa 2,85x höher sein als die eines einfachen AHF (Lee et al. 2019). Zudem werden die Patienten mit AHF immer älter. Somit verbleibt mehr Zeit zum Erwerb von medizinischen Komorbiditäten, sodass der Trend in Richtung zunehmender Inanspruchnahme des Gesundheitssystems zu erwarten ist (Lee et al. 2019). Um die Bedürfnisse der wachsenden und immer weiter alternden Patientengruppe Erwachsener mit einer angeborenen kardiovaskulären Fehlbildung besser zu verstehen und Polypharmazie möglichst zu vermeiden, sind mehr wissenschaftliche Studien auf diesem Gebiet erforderlich und insgesamt besteht ein erheblicher Bedarf an mehr Evidenz für die medikamentöse Therapie von EMAH (Fried et al. 2014; Brida et al. 2019).

#### 4.4 Mortalität bei EMAH Patienten

Obwohl die Rate der Frühsterblichkeit von Patienten mit AHF weiter gesunken ist, bleiben Patienten mit einem angeborenen kardiovaskulären Defekt chronisch krank, denn die Komplikationen kumulieren von Geburt an über die gesamte Lebensspanne (Diller et al. 2021). Mit Blick auf die Zunahme von Spätkomplikationen, die Reoperationen sowie perkutane Eingriffe zur Verringerung der Spätmorbidität und Mortalität notwendig machen, zeigt sich somit die Kehrseite der großen medizinischen Fortschritte und Erfolge der vergangenen Jahre deutlich (Bouma und Mulder 2017). Auch die Mortalitätsrate von EMAH ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung immer noch deutlich erhöht (Nieminen et al. 2007; Verheugt et al. 2010). Der Nutzen einer frühzeitigen Behandlung von Rückständen und schwerwiegenden, potentiell tödlichen Komplikationen ist in neueren Studien belegt (Verheugt et al. 2008). Infolgedessen ist die Notwendigkeit zur weiteren Forschung und Verbesserung der zur Verfügung stehenden Leitlinien zur Behandlung von EMAH unabdingbar.

In der vorliegenden Studie sind von den 316 Patienten, deren Verlauf innerhalb des 15-jährigen Beobachtungszeitraums detailliert bekannt war, 24 Studienpatienten (7,6 %) verstorben (22 Patienten vor der Studie LC2; zwei Patienten kurz nach Einschluss in die Studie). Yu et al. (2018) untersuchten in ihrer Studie eine größere Kohorte, bestehend aus etwa 3000 erwachsenen Patienten mit einem AHF. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,2 Jahren starben 341 Patienten (11 %). In einer anderen Studie, basierend auf einem medianen Beobachtungszeitraum von 3,67 Jahren sind 239 von 2596 Patienten (9,2 %) verstorben (Engelings et al. 2016).

In der vorliegenden Studie hatte keiner der verstorbenen Patienten einen einfach AHF, sieben Patienten (29 %) hatten einen moderaten und 17 Patienten (71 %) litten unter einem als komplex klassifizierten angeborenen Herzfehler. Dies entspricht Mortalitätsraten von 0 %, 0,29 % und 1,68 % pro Patientenjahr bei EMAH mit leichtem, moderatem und komplexem AHF. Das Langzeitüberleben war bei Patienten mit komplexem AHF im Vergleich zu Patienten mit leichtem und moderatem AHF reduziert. Im Vergleich zu Patienten mit leichtem und moderatem angeborenem Herzvitium hatten Patienten mit schwerem AHF ein fast achtfach höheres Mortalitätsrisiko als Patienten mit leichtem AHF und einsechsfach höheres Sterberisiko als Personen mit moderatem AHF (Müller et al. 2022). Andere Studien bestätigen den Trend, dass das Überleben mit zunehmender Komplexität des AHF signifikant abnimmt (Yu et al. 2018).

Gemäß dem ESC-SCORE entsprach die Mortalität der untersuchten Patienten mittleren Alters mit schwerem AHF dem geschätzten 10-Jahres-Risiko für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse in der Allgemeinbevölkerung bei Männern > 60 Jahren oder bei Frauen > 70 Jahren, die mehrere Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Hypercholesterinämie und Rauchen aufweisen und verdeutlicht das erheblich erhöhte kardiovaskuläre Risiko von EMAH (Mach et al. 2020).

Die Todesursachen konnten von 14 der insgesamt 24 verstorbenen Patienten (58,3 %) eruiert werden und waren bei 71 % kardiovaskulär bedingt. Eine ähnlich hohe Rate an kardiovaskulär bedingten Todesursachen wird anhand anderer Studien bestätigt. Verheugt et al. (2010) stellten beispielsweise in ihrer untersuchten Kohorte von 6933 Patienten fest, dass 77 % der insgesamt 197 verstorbenen Patienten eine kardiovaskulär bedingte Todesursache hatten. Auch Nieminen et al. (2007) beobachteten während einer 45-jährigen Nachbeobachtungszeit, dass die meisten Patienten an kardiovaskulären Erkrankungen, bedingt durch ihren AHF verstorben sind. Todesursächlich waren hier beispielsweise mit 40 % der kardiovaskulär bedingten Todesursachen das Herzversagen sowie der plötzliche Herztod mit 22 % und das perioperative Versterben von Patienten mit 26 %. Die Mortalitätsrate innerhalb des vorliegenden Patientenkollektivs beträgt 0,56 % pro Patientenjahr für den Zeitraum zwischen den beiden Studien LC1 und LC2, der insgesamt 4285 Patientenjahre umfasste. Verheugt et al. (2010) beobachteten eine vergleichbare Mortalitätsrate von 0,79 %, basierend auf den Daten von 6933 Patienten und einer Nachbeobachtungszeit von 24865 Patientenjahren.

In Übereinstimmung mit aktueller Literatur dominieren bei Patienten mit einem moderaten oder als schwer klassifizierten AHF höhere Mortalitätsraten, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung. Wie erwartet waren diese bei den als komplex klassifizierten AHF am größten (Engelings et al. 2016).

Die höchste Sterblichkeitsrate innerhalb der vorliegenden Studie trat bei Patienten mit Fontankreislauf auf (18,8 %; 1,4 % / Patientenjahr), gefolgt von Patienten mit D-TGA nach Vorhof-Umkehr-Operation (15,6 %; 1,3 % / Patientenjahr). Aktuelle Forschungsarbeiten bestätigen, dass die höchste Sterblichkeit bei Patienten mit komplexem angeborenem Herzvitium und nach stattgefundener Fontan-Operation vorkommt (Brida und Gatzoulis 2019). Alsaied et al. (2017) berichten in ihrer Studie über Risikofaktoren, welche die Langzeitmortalität von Patienten nach Fontan-Operation beeinflussen. Von insgesamt 6707 Studienteilnehmern sind innerhalb einer durchschnittlichen Nachbeobach-

tungszeit von 8,23 Jahren 1000 Patienten (ca. 15 %) gestorben. Somit ergibt sich ein ähnlicher prozentualer Anteil, wie in der vorliegenden Untersuchung, bei der ca. 19 % aller Patienten mit Zustand nach einer Fontan-Operation innerhalb des etwa 15-jährigen Beobachtungszeitraums verstorben sind.

Das Durchschnittsalter zum Todeszeitpunkt, welches von 18 der verstorbenen Patienten in der vorliegenden Studie bekannt war, lag bei 42,2 Jahren (IQR 38 – 49 Jahre). Das Durchschnittsalter bei Eintritt des Todes betrug Verheugt et al. (2010) zufolge ca. 49 Jahre.

Von den 24 verstorbenen Patienten in der vorliegenden Studie waren 11 weiblich und 13 männlich. Die Geschlechterverteilung der verstorbenen Studienteilnehmer ist somit nicht signifikant unterschiedlich. Das Langzeitüberleben von EMAH, besonders nach Reoperationen im Erwachsenenalter, hängt, neben der Anzahl der chirurgischen Eingriffe in der Vorgeschichte, vom Geschlecht ab. Vergangene Studien bestätigen, dass Männer mit angeborenen kardiovaskulären Fehlbildungen eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, im Erwachsenenalter operiert zu werden und ein schlechteres Langzeitüberleben nach Reoperationen haben, als Frauen (Zomer et al. 2011). Dennoch weisen auch Frauen mit operiertem AHF in der Vorgeschichte im Vergleich zur geschlechtsgleichen Allgemeinbevölkerung höhere standardisierte Mortalitätsraten auf (Spector et al. 2018).



#### 4.5 *Lost to Observation* von EMAH

Der Großteil der Patienten mit einem AHF benötigt eine lebenslange medizinische Nachsorge. Dennoch scheint die Diskontinuität der Betreuung ein anerkanntes Problem zu sein, welches insbesondere beim Übergang zum Erwachsenwerden zunimmt (Mackie et al. 2009). Vor diesem Hintergrund handelt das folgende Kapitel über die *Lost to Observation-Rate* (LtO) innerhalb der untersuchten Patientenkohorte, bestehend aus 364 Patienten.

Zusammenfassend wurden 185 Studienteilnehmer (50,8 %) innerhalb des Zeitraums zwischen LC1 und LC2 regelmäßig medizinisch betreut. 179 Patienten (49,2 %) gehören zu der Gruppe LtO. Mackie et al. (2009) untersuchten in ihrer Studie insgesamt 643 Kinder, die vor ihrem sechsten Lebensjahr einen AHF diagnostiziert bekamen. Zwischen 18 und 22 Jahren waren nur noch 39 % der Probanden ambulant kardiologisch betreut.

Moons et al. (2021) berichten in ihrer Metaanalyse, in der insgesamt 17 Studien analysiert wurden, dass der Anteil an Abbrüchen der medizinischen Nachsorge in Abhängigkeit von regionalen Unterschieden zwischen 3,6 % und 62,7 % liegt. Somit unterstreicht die vorliegende Studie die in der Literatur beschriebene hohe Tendenz zur Diskontinuität in der Nachsorge von Patienten mit AHF.

In der untersuchten Patientenklientel war kein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechtsverteilung zwischen den beiden Gruppen LtO und nLtO erkennbar. Mackie et al. (2009) beschreiben eine höhere Diskontinuitätsrate der medizinischen Nachsorge bei männlichen Patienten, was im Einklang mit der erhöhten Prävalenz von Risikoverhaltensweisen bei Männern stehen würde. Chariatte et al. (2008) berichten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Geschlechterverteilung von LtO-Patienten gefunden zu haben. Das Durchschnittsalter der LtO-Patienten lag zum Zeitpunkt der Studie LC1 bei 25,6 +/- 8,5 Jahren, während das der nLtO-Patienten bei 26,0 +/- 8,2 Jahren lag. Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte weiterhin die Verteilung der Schweregrade festgestellt werden. Insgesamt war das Verhältnis von nLtO zu LtO eins zu drei bei einfachen bzw. annähernd gleich bei moderaten und etwa zwei zu eins bei schweren AHF ist. Folglich ist der prozentual höchste LtO in der Gruppe der einfachen AHF zu verzeichnen.

Mackie et al. (2009) bestätigen in ihrer multivariablen Analyse, dass einfache AHF im Vergleich zu komplexen AHF mit einem höheren Risiko des Verlustes der Nachbeobach-

tung einhergehen. In Übereinstimmung mit dieser Beobachtung konnte in der vorliegenden Studie weiterhin festgestellt werden, dass nLtO -Patienten einen Mittelwert von ca. 15 ambulanten Aufenthalten im Beobachtungszeitraum aufwiesen, während die LtO-Patienten einen Mittelwert von zwei Aufenthalten aufwiesen. Demzufolge scheinen die Patienten mit mildereren Herzvitien deutlich seltener kardiologische Kontrolltermine wahrzunehmen und schließlich auch häufiger die ärztliche Nachkontrolle komplett abbrechen als Patienten mit schwerwiegenderem AHF. Dennoch ist die Diskontinuität der medizinischen Nachsorge auch bei Patienten mit schwerem AHF ein großes Problem. Mehr als einer von fünf jungen Erwachsenen mit schwerem AHF wurde in einem Zeitraum von fünf Jahren (im Alter von 18 bis einschließlich 22 Jahren) nicht von einem Kardiologen untersucht (Mackie et al. 2009) und in der vorliegenden Studie wiesen sogar 1/3 der Patienten mit komplexem Herzfehler eine Unterbrechung der spezialfachärztlichen Versorgung von mehr als 5 Jahre auf.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie, dass der Verlust der Betreuung von Patienten mit AHF, trotz Verbesserungen in der medizinischen Versorgung von EMAH, weiterhin ein großes Problem darstellt. Dieser hohe Anteil an Betreuungsabbrüchen drängt zur Durchführung von Präventionsmaßnahmen, deren Ziel eine deutliche Verringerung der LtO-Zahlen von Patienten mit AHF sein sollte.

Entwicklungsgerechte Gespräche sollten in der Kindheit beginnen und im Jugendalter im Beisein der Eltern fortgeführt werden, denn die Aufklärung zur Notwendigkeit einer lebenslangen kardiologischen Nachsorge kann dazu beitragen die LtO-Rate zu senken (Mackie et al. 2009; Neidenbach et al. 2017). Übergangsprogramme vom Jugend- ins Erwachsenenalter haben Studien zufolge, das Potenzial, die Diskontinuität der medizinischen Versorgung zu verringern und sollten somit Gegenstand zukünftiger Forschungsarbeiten sein (Moons et al. 2021).

## 4.6 Ausblick und Limitation

Dank enormer Verbesserungen diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen veränderte sich das Patientenkollektiv der EMAH wie in kaum einem anderen medizinischen Bereich. Es ist zu erwarten, dass die Population von EMAH auf eine geschätzte Größe von 75.000 EMAH pro 10 Millionen Einwohner wachsen wird (Bouma und Mulder 2017). Mit dem Anstieg der numerischen Größe und der zunehmenden Alterung der EMAH-Patienten steigt auch die Zahl von Spätkomplikationen, Komorbiditäten und schließlich der Mortalität an. Untersuchte Patienten mittleren Alters mit schwerem AHF wiesen überspitzt gesagt eine Progerie auf und hatten somit ein vergleichbar geschätztes 10-Jahres-Risiko für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse, wie Patienten mit multiplen Risikofaktoren der Allgemeinbevölkerung (Müller et al. 2022). Betreuende Ärzte, Forscher und Pfleger stehen vor der großen Aufgabe, diesem besonderen Patientenklitel eine möglichst gute lebenslange medizinische Versorgung entgegenzubringen. Während bundesweite Kampagnen zur Prävention kardiovaskulärer Risikofaktoren durchgeführt werden und behandelndes medizinisches Personal umfassend geschult wird, um Spätkomplikationen kardiovaskulärer Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung so gering wie möglich zu halten, ist der Wissensstand deutscher Hausärzte und Internisten über die Versorgung von EMAH weiterhin gering (Seidel et al. 2020). Dennoch stellt der Hausarzt für viele Patienten mit AHF die erste medizinische Anlaufstelle dar. Die Ursachen für die oft mangelhafte medizinische Versorgung dieser speziellen Patientengruppe ist wie im Abschnitt 1.4 bereits erwähnt vielfältig. Die Umstände der Voralterung, die erhöhte Morbidität und Mortalität aufgrund kardiovaskulärer und nicht-kardiovaskulärer Ereignisse unterstreichen jedoch die Notwendigkeit einer engen und spezialisierten Überwachung und lebenslangen medizinischen Nachsorge von Langzeitüberlebenden mit AHF. Neben der Verbesserung der medizinischen Nachsorge von Patienten mit AHF gilt es als wichtige Herausforderung, die Zahl der *Lost to Observation*-Patienten zu verringern.

Durch die Zusammenarbeit von pädiatrischen und erwachsenen kardiologischen Abteilungen können Übergangsprogramme für Patienten mit AHF aufgebaut werden. Mit Hilfe solcher Übergangsprogramme können Patienten durch den sensiblen Zeitraum zwischen Jugend- und Erwachsenenalter geleitet werden und somit eine sichere Weiterbehandlung durch Erwachsenenkardiologen gewährleistet werden (Strijbosch et al. 2016).

Abschließend unterstreicht die vorliegende Studie die große Notwendigkeit zur Verbesserung und Weiterentwicklung der EMAH-Versorgung. Oberstes Ziel in den kommenden

Jahren sollte es sein, die ganzheitliche Patientenversorgung weiterhin zu verbessern. Ansätze diese Verbesserungen in die Tat umzusetzen, wären beispielsweise leichtere Anbindungen der Patienten an Ärzte sowie einfachere Übergänge zwischen betreuenden Einrichtungen, eine Verringerung der *Lost to Observation-Rate*, Weiterbildungen für medizinisches Fachpersonal sowie Verbesserungen der Ausbildungsinhalte von EMAH-Ärzten generell und letztlich die stetige Verbreitung von Wissen durch Seminare, Fortbildungen und Forschungsarbeiten. In Anbetracht des kontinuierlichen Wachstums der EMAH-Population sollte die bisherige Heterogenität der Überlebensberichte zukünftig angeglichen werden. Eine Standardisierung der Berichterstattung ist für eine einheitliche Interpretation von Ergebnissen und somit für die Zukunft essentiell (Buber und Valente 2018). Somit kann die Überlebensrate von EMAH näher an die der allgemeinen altersgleichen Bevölkerung herangeführt werden, insbesondere die von Patienten mit moderatem und schwerem AHF.

Trotz des repräsentativen Patientenquerschnitts muss angemerkt werden, dass die erhobenen Daten einem tertiären Zentrum zur Versorgung von Patienten mit angeborenen kardiovaskulären Defekten entstammen. Entsprechend des medizinischen Versorgungsschwerpunktes von moderaten und schweren AHF eines großen tertiären EMAH-Zentrums sind verglichen mit anderen Studien in das vorliegende Patientenkollektiv weniger Patienten mit leichtem AHF eingeschlossen. Aktuelle Literatur bestätigt, dass sich die tertiäre Versorgung positiv auf das Langzeitüberleben von EMAH auswirkt (Mylotte et al. 2014). Somit ist die wissenschaftliche Aussagekraft der Studie bezogen auf die Gesamtheit der EMAH-Population nur eingeschränkt möglich. Besonders hervor zu heben gilt, dass das vorliegende Fallkollektiv keinerlei Beschränkungen auf bestimmte AHF unterlag, sondern viel mehr das annähernd gesamte Spektrum operierter AHF repräsentiert.

#### 4.7 Schlussfolgerung

Die Studie *Lebenschancen* zum Langzeitverlauf von 364 Patienten mit einem operierten AHF zeigt eine sehr hohe Morbidität, ausgedrückt durch eine hohe Hospitalisierungsrate und deutliche Zunahme der Medikamenteneinnahme sowie eine relevante Mortalität über einen Beobachtungszeitraum von 15 Jahre. Dies trifft insbesondere auf Patienten mit moderaten und komplexen AHF zu, allerdings weisen auch Patienten mit einfachen angeborenen kardiovaskulären Fehlbildungen nicht immer unkomplizierte Krankheitsverläufe auf.

## 5 Zusammenfassung

Infolge der deutlich gebesserten Überlebensprognose von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) rücken heute Spätkomplikationen und Komorbiditäten in den Fokus. Die vorliegende Dissertation befasst sich mit dem Langzeitverlauf von 364 erwachsenen Patienten mit chirurgisch korrigiertem oder palliiertem angeborenem Herzfehler (AHF). Ziel der Göttinger Studie Lebenschancen war es, die Morbidität und Mortalität über einen Gesamtzeitraum von 15 Jahren zu beobachten und zu bewerten. Dafür wurden die Studienteilnehmer der bereits 2003 stattgefundenen Studie LC1 zur Nachuntersuchung eingeladen.

Von Mai 2017 bis April 2019 folgten 249 von 364 Patienten (68 %) dieser Einladung und wurden im Rahmen der Folgestudie LC2 umfassend untersucht. 21 % hatten einen leichten, 60 % einen mittelschweren und 19 % einen komplexen AHF. Innerhalb des Beobachtungszeitraums zwischen LC1 und LC2 wurden insgesamt 148 der 249 Studienteilnehmern an LC2 hospitalisiert. 127 von 148 (85 %) dieser Hospitalisierungen fanden aufgrund von kardiovaskulärer Ursache statt. Diese traten häufiger bei Patienten mit moderaten (73 von 141; 52 %) und komplexen Vitien (41 von 47 Patienten; 87 %) auf, als bei Patienten mit einfachen AHF (13 von 48 Patienten; 27 %). In der Studie LC2 (159 von 235; 67 %) nahmen signifikant mehr Patienten eine Medikation ein als bei der Studie LC1 ( $p < 0,001$ ). Während des Beobachtungszeitraums sind 24 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 42,2 Jahren (IQR, 38 - 49) verstorben. 29 % der verstorbenen Patienten hatten einen moderaten und 71 % einen schweren AHF, was einer Mortalitätsrate von 0 %; 0,29 % und 1,68 % pro Patientenjahr bei EMAH mit leichtem, moderatem und schwerem AHF entspricht. Folglich war das Langzeitüberleben von Patienten mit schwerem AHF im Vergleich zu Patienten mit leichtem oder moderatem AHF signifikant reduziert ( $p < 0,001$ ). Von insgesamt 364 Studienpatienten wurden 185 Studienteilnehmer (50,8 %) innerhalb des Zeitraums zwischen LC1 und LC2 regelmäßig medizinisch betreut. 179 Patienten (49,2 %) gehören zu der Gruppe *Lost to Observation*. Insgesamt fällt auf, dass die Patientengruppe mit einfachem AHF das höchste Risiko zur Diskontinuität der medizinischen Nachsorge aufweisen, aber immerhin auch ein Drittel der Patienten mit komplexem Herzfehler die Nachsorge über mehr als 5 Jahre unterbrochen hatten.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das untersuchte Patientenkollektiv von EMAH trotz chirurgischer Korrektur oder Linderung ihres AHF über den Beobachtungszeitraum von 15 Jahren eine hohe Morbidität und Mortalität aufweist. Insbesondere Patienten mit moderatem und komplexem AHF waren davon betroffen. Daher unterstreichen die Ergebnisse dieser Studie die Notwendigkeit einer lebenslangen medizinischen Betreuung von EMAH sowie der Dringlichkeit zur Forschung und Verbesserung der medizinischen EMAH-Versorgung.

## 6 Literaturverzeichnis

Afilalo J, Therrien J, Pilote L, Ionescu-Ittu R, Martucci G, Marelli AJ (2011): Geriatric Congenital Heart Disease: Burden of Disease and Predictors of Mortality. *J Am Coll Cardiol* 58, 1509–1515

Agarwal S, Sud K, Menon V (2016): Nationwide Hospitalization Trends in Adult Congenital Heart Disease Across 2003–2012. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis* 5, 1–12

Alsaied T, Bokma JP, Engel ME, Kuijpers JM, Hanke SP, Zuhlke L, Zhang B, Veldtman GR (2017): Predicting long-term mortality after Fontan procedures: A risk score based on 6707 patients from 28 studies. *Congenit Heart Dis* 12, 393–398

Andonian C, Beckmann J, Biber S, Ewert P, Freilinger S, Kaemmerer H, Oberhoffer R, Pieper L, Neidenbach R (2018): Current research status on the psychological situation of adults with congenital heart disease. *Cardiovasc Diagn Ther* 8, 799–804

Baumgartner H, Budts W, Chessa M, Deanfield J, Eicken A, Holm J, Iserin L, Meijboom F, Stein J, Szatmari A, et al. (2014): Recommendations for organization of care for adults with congenital heart disease and for training in the subspecialty of ‘Grown-up Congenital Heart Disease’ in Europe: a position paper of the Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 35, 686–690

Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller G-P, Lung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, et al. (2021): 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 42, 563–645

Best KE, Rankin J (2016): Long-Term Survival of Individuals Born With Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis* 5, 1–16

Billett J, Cowie MR, Gatzoulis MA, Muhll IFV, Majeed A (2008): Comorbidity, healthcare utilisation and process of care measures in patients with congenital heart disease in the UK: cross-sectional, population-based study with case–control analysis. *Heart* 94, 1194–1199

Bouma BJ, Mulder BJM (2017): Changing Landscape of Congenital Heart Disease. *Circ Res* 120, 908–922

Brida M, Gatzoulis MA (2018): Pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease. *Heart* 104, 1568–1574

Brida M, Gatzoulis MA (2019): Adult congenital heart disease: Past, present and future. *Acta Paediatr* 108, 1757–1764

Brida M, Diller G-P, Nashat H, Strozzi M, Milicic D, Baumgartner H, Gatzoulis MA (2019): Pharmacological therapy in adult congenital heart disease: growing need, yet limited evidence. *Eur Heart J* 40, 1049–1056

Buber J, Valente AM (2018): Predicting survival in adults with congenital heart disease: what are the odds? *Heart* 104, 1643–1644

Cedars A, Benjamin L, Vyhmeister R, Harris K, Bradley EA, Wadia S, Awad AJ, Novak E (2016): Contemporary Hospitalization Rate Among Adults With Complex Congenital Heart Disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 7, 334–343

Chariatte V, Berchtold A, Akre C, Michaud P-A, Suris J-C (2008): Missed Appointments in an Outpatient Clinic for Adolescents, an Approach to Predict the Risk of Missing. *J Adolesc Health* 43, 38–45

Charlesworth CJ, Smit E, Lee DSH, Alramadhan F, Odden MC (2015): Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988–2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 70, 989

Cohen SB, Ginde S, Bartz PJ, Earing MG (2013): Extracardiac Complications in Adults with Congenital Heart Disease. *Congenit Heart Dis* 8, 370–380

Cordina R, Nasir Ahmad S, Kotchetkova I, Eveborn G, Pressley L, Ayer J, Chard R, Tanous D, Robinson P, Kilian J, et al. (2018): Management errors in adults with congenital heart disease: prevalence, sources, and consequences. *Eur Heart J* 39, 982–989

Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, Webb G, Kolbel F, Hoffman A, Sorenson K, Kaemmerer H, Thilen U, Bink-Boelkens M, et al. (2003): Management of Grown Up Congenital Heart Disease. *Eur Heart J* 24, 1035–1084

Deutsche Herzstiftung e.V. D (2020): Deutscher Herzbericht 2019. Frankfurt am Main. <https://www.herzstiftung.de/e-paper/#0>; abgerufen am 18.02.2021

Diller G-P, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Li W, Babu-Narayan S, Wort SJ, Dimopoulos K, Gatzoulis MA (2015): Survival Prospects and Circumstances of Death in Contemporary Adult Congenital Heart Disease Patients Under Follow-Up at a Large Tertiary Centre. *Circulation* 132, 2118–2125

Diller G-P, Arvanitaki A, Opatowsky AR, Jenkins K, Moons P, Kempny A, Tandon A, Redington A, Khairy P, Mital S, et al. (2021): Lifespan Perspective on Congenital Heart Disease Research: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 77, 2219–2235

Engelings CC, Helm PC, Abdul-Khaliq H, Asfour B, Bauer UMM, Baumgartner H, Kececioglu D, Körten M-A, Diller G-P, Tutarel O (2016): Cause of death in adults with congenital heart disease — An analysis of the German National Register for Congenital Heart Defects. *Int J Cardiol* 211, 31–36

Erikssen G, Liestøl K, Seem E, Birkeland S, Saatvedt KJ, Hoel TN, Døhlen G, Skulstad H, Svennevig JL, Thaulow E, Lindberg HL (2015): Achievements in Congenital Heart Defect Surgery. *Circulation* 131, 337–346



Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR, Rothschild J, DeBellis KR, Seger AC, Auger JC, Garber LA, Cadoret C, Fish LS, et al. (2004): Risk Factors for Adverse Drug Events Among Older Adults in the Ambulatory Setting. *J Am Geriatr Soc* 52, 1349–1354

Fried TR, O’Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK (2014): Health Outcomes Associated with Polypharmacy in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc* 62, 2261–2272

Islam S, Yasui Y, Kaul P, Mackie AS (2016): Hospital Readmission of Patients With Congenital Heart Disease in Canada. *Can J Cardiol* 32, 987.e7-987.e14

Johnell K, Klarin I (2007): The Relationship between Number of Drugs and Potential Drug-Drug Interactions in the Elderly. *Drug Saf* 30, 911–918

Kaemmerer H, Breithardt G (2006): Empfehlungen zur Qualitätsverbesserung der interdisziplinären Versorgung von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH). *Clin Res Cardiol* 95, 76–84

Karbassi A, Nair K, Harris L, Wald RM, Roche SL (2017): Atrial tachyarrhythmia in adult congenital heart disease. *World J Cardiol* 9, 496–507

Kempny A, Diller G-P, Dimopoulos K, Alonso-Gonzalez R, Uebing A, Li W, Babu-Narayan S, Swan L, Wort SJ, Gatzoulis MA (2016): Determinants of outpatient clinic attendance amongst adults with congenital heart disease and outcome. *Int J Cardiol* 203, 245–250

Krieger EV, Valente AM (2014): Heart failure treatment in adults with congenital heart disease: where do we stand in 2014? *Heart* 100, 1329–1334

Lee VWY, Yan BP, Fong TMC, Fung AKP, Cheng FWT (2019): Long-term health-related burden of adult congenital heart diseases in Hong Kong. *J Med Econ* 22, 814–817

Lin Y-S, Liu P-H, Wu L-S, Chen Y-M, Chang C-J, Chu P-H (2014): Major adverse cardiovascular events in adult congenital heart disease: a population-based follow-up study from Taiwan. *BMC Cardiovasc Disord* 14, 1–8

Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy M, Li N, Keavney BD (2019): Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol* 48, 455–463

MacGillivray TE, Lin CH (2019): The Growing Number of Adults Surviving with Congenital Heart Disease. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 15, 97–98

Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, et al. (2020): 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 41, 111–188

Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Therrien J, Pilote L, Abrahamowicz M, Marelli AJ (2009): Children and Adults With Congenital Heart Disease Lost to Follow-Up. *Circulation* 120, 302–309

Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L (2007): Congenital Heart Disease in the General Population. *Circulation* 115, 163–172

Marelli AJ, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M (2014): Lifetime Prevalence of Congenital Heart Disease in the General Population From 2000 to 2010. *Circulation* 130, 749–756

Meinertz T, Hamm C, Schlensak C, Fleck E, Cremer J, Stiller B, Schmaltz AA, Wegscheider K, Friede T, Heinemann M, et al.: Deutscher Herzbericht 2016: 28. Bericht/Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. Deutsche Herzstiftung 2017

Ministeri M, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Dimopoulos K (2016): Common long-term complications of adult congenital heart disease: avoid falling in a H.E.A.P. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 4, 445–462

Moons P, Deyk KV, Geest SD, Gewillig M, Budts W (2005): Is the severity of congenital heart disease associated with the quality of life and perceived health of adult patients? *Heart* 91, 1193–1198

Moons P, Luyckx K, Thomet C, Budts W, Enomoto J, Sluman MA, Wang J-K, Jackson JL, Khairy P, Cook SC, et al. (2021): Patient-Reported Outcomes in Adults With Congenital Heart Disease Following Hospitalization (from APPROACH-IS). *Am J Cardiol* 145, 135–142

Müller MJ, Norozi K, Jonas C, Sedlak N, Bock J, Paul T, Geyer S, Dellas C (2022): Morbidity and mortality in adults with congenital heart defects in the third and fourth life decade. *Clin Res Cardiol*, 1–12

Mylotte D, Pilote L, Ionescu-Ittu R, Abrahamowicz M, Khairy P, Therrien J, Mackie AS, Marelli AJ (2014): Specialized Adult Congenital Heart Disease Care. *Circulation* 129, 1804–1812

Neidenbach R, Kaemmerer H, Pieper L, Ewert P, Schelling J (2017): Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern – Eklatante Versorgungslücke? *DMW - Dtsch Med Wochenschr* 142, 301–303

Neidenbach R, Pieper L, Sanftenberg L, Schelling J, Freilinger S, Seidel L, Oberhoffer R, Nagdyman N, Ewert P, Kaemmerer H, VEMAH (2018): Adults with congenital heart disease: lack of specific disease related medical health care from the general practitioners view. *Eur Heart J* 39, 111–112

Neidenbach R, Achenbach S, Andonian C, Beckmann J, Biber S, Dittrich S, Ewert P, Freilinger S, Huntgeburth M, Nagdyman N, et al. (2019): Medizinische Versorgung von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern. *Herz* 44, 553–572

Nieminen HP, Jokinen EV, Sairanen HI (2007): Causes of Late Deaths After Pediatric Cardiac Surgery: A Population-Based Study. *J Am Coll Cardiol* 50, 1263–1271

Nieminen HP, Jokinen EV, Sairanen HI (2001): Late Results of Pediatric Cardiac Surgery in Finland. *Circulation* 104, 570–575

Norozi K, Wessel A, Alpers V, Arnhold JO, Geyer S, Zoege M, Buchhorn R (2006): Incidence and Risk Distribution of Heart Failure in Adolescents and Adults With Congenital Heart Disease After Cardiac Surgery. *Am J Cardiol* 97, 1238–1243

Norozi K, Wessel A, Buchhorn R, Alpers V, Arnhold JO, Zoege M, Geyer S (2007): Is the Ability index superior to the NYHA classification for assessing heart failure?: Comparison of two classification scales in adolescents and adults with operated congenital heart defects. *Clin Res Cardiol* 96, 542–547

Nothroff J, Norozi K, Alpers V, Arnhold JO, Wessel A, Ruschewski W, Buchhorn R (2006): Pacemaker Implantation as a Risk Factor for Heart Failure in Young Adults with Congenital Heart Disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 29, 386–392

O'Brien EM, Law D, Celermajer D, Grant PW, Waites J (2018): Caring for adults with congenital heart disease in a regional setting. *Aust J Rural Health* 26, 441–446

Olsen M, Christensen TD, Pedersen L, Johnsen SP, Hjortdal VE (2010): Late Mortality Among Danish Patients With Congenital Heart Defect. *Am J Cardiol* 106, 1322–1326

Ombelet F, Goossens E, Van De Bruaene A, Budts W, Moons P (2020): Newly Developed Adult Congenital Heart Disease Anatomic and Physiological Classification: First Predictive Validity Evaluation. *J Am Heart Assoc* 9, 1–5

Pundi K, Johnson J, Dearani J, Pundi K, Li Z, Hinck C, Dahl S, Cannon B, O'Leary P, Driscoll D, Cetta F (2015): 40-Year Follow-Up After the Fontan Operation: Long-Term Outcomes of 1,052 Patients. *J Am Coll Cardiol* 66, 1700–1710

Raissadati A, Haukka J, Pätilä T, Nieminen H, Jokinen E (2020): Chronic Disease Burden After Congenital Heart Surgery: A 47-Year Population-Based Study With 99% Follow-Up. *J Am Heart Assoc* 9, 1–22

Rodriguez FH, Moodie DS, Parekh DR, Franklin WJ, Morales DLS, Zafar F, Adams GJ, Friedman RA, Rossano JW (2013): Outcomes of Heart Failure–Related Hospitalization in Adults with Congenital Heart Disease in the United States. *Congenit Heart Dis* 8, 513–519

Saha P, Potiny P, Rigdon J, Morello M, Tcheandjieu C, Romfh A, Fernandes SM, McElhinney DB, Bernstein D, Lui GK, et al. (2019): Substantial Cardiovascular Morbidity in Adults with Lower-Complexity Congenital Heart Disease. *Circulation* 139, 1889

Schöttker B, Saum K-U, Muhlack DC, Hoppe LK, Holleczeck B, Brenner H (2017): Polypharmacy and mortality: new insights from a large cohort of older adults by detection of effect modification by multi-morbidity and comprehensive correction of confounding by indication. *Eur J Clin Pharmacol* 73, 1041–1048

Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense H-W (2011): Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany: a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects. *Clin Res Cardiol* 100, 1111–1117

Seidel L, Nebel K, Achenbach S, Bauer U, Ewert P, Freilinger S, Gundlach U, Kaemmerer H, Nagdyman N, Oberhoffer R, et al. (2020): Facts about the General Medical Care of Adults with Congenital Heart Defects: Experience of a Tertiary Care Center. *J Clin Med* 9, 1–13

Singh S, Desai R, Fong HK, Sadolikar A, Samani S, Goyal H (2018): Extra-cardiac comorbidities or complications in adults with congenital heart disease: a nationwide inpatient experience in the United States. *Cardiovasc Diagn Ther* 8, 814–819

Spector LG, Menk JS, Knight JH, McCracken C, Thomas AS, Vinocur JM, Oster ME, St Louis JD, Moller JH, Kochilas L (2018): Trends in Long-Term Mortality After Congenital Heart Surgery. *J Am Coll Cardiol* 71, 2434–2446

Stark J (1989): Do we really correct congenital heart defects? *J Thorac Cardiovasc Surg* 97, 1–9

Strijbosch AMM, Zwart R, Blom NA, Bouma BJ, Groenink M, Boekholdt SM, de Winter R, Mulder BJM, Backx AP (2016): Transition from paediatric to adult care of adolescent patients with congenital heart disease: a pathway to optimal care. *Neth Heart J* 24, 682–690

Taylor J (2014): Congenital heart disease is no longer a paediatric specialty. *Eur Heart J* 35, 673–679

van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, Roos-Hesselink JW (2011): Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 58, 2241–2247

van der Ven JPG, van den Bosch E, Bogers AJCC, Helbing WA (2019): Current outcomes and treatment of tetralogy of Fallot. *F1000 Res* 8, 1–15

van Riel ACMJ, Blok IM, Zwinderman AH, Wajon EMCJ, Sadee ASJM, Bakker-de Boo M, van Dijk APJ, Hoendermis ES, Riezebos RK, Mulder BJM, Bouma BJ (2015): Lifetime Risk of Pulmonary Hypertension for All Patients After Shunt Closure. *J Am Coll Cardiol* 66, 1084–1086

Verheugt CL, Uiterwaal CSPM, Grobbee DE, Mulder BJM (2008): Long-term prognosis of congenital heart defects: A systematic review. *Int J Cardiol* 131, 25–32

Verheugt CL, Uiterwaal CSPM, van der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, van Dijk APJ, Vliegen HW, Grobbee DE, Mulder BJM (2010): Mortality in adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 31, 1220–1229

Wang F, Sterling LH, Liu A, Brophy JM, Paradis G, Marelli A (2020): Risk of readmission after heart failure hospitalization in older adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 320, 70–76

Woudstra O, Kuijpers J, Meijboom F, Post M, Jongbloed M, Duijnhouwer A, Apj van D, Jp van M, Tc K, Ah Z, et al. (2019): High burden of drug therapy in adult congenital heart disease: polypharmacy as marker of morbidity and mortality. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 5, 216–225

Yu C, Moore BM, Kotchetkova I, Cordina RL, Celermajer DS (2018): Causes of death in a contemporary adult congenital heart disease cohort. *Heart* 104, 1678–1682

Zomer A, Verheugt C, Vaartjes I, Uiterwaal C, Langemeijer M, Koolbergen D, Hazekamp M, van Melle J, Konings T, Bellersen L, et al. (2011): Surgery in Adults With Congenital Heart Disease. *Circulation* 124, 2195–2201