

Ergebnisbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Förderkennzeichen:	01VSF17036
Akronym:	OptAHF
Projekttitel:	Versorgungsoptimierung bei Kindern und Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern
Autoren:	Gerhard-Paul Diller, Helmut Baumgartner, Holger Reinecke, Joachim Gerß, Ursula Marschall, Ulrike Bauer
Förderzeitraum:	1. Mai 2018 – 30. April 2022

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	2
II.	Abbildungsverzeichnis.....	2
III.	Tabellenverzeichnis	3
1.	Zusammenfassung.....	4
2.	Beteiligte Projektpartner	5
3.	Projektziele	5
4.	Projektdurchführung.....	8
5.	Methodik.....	9
6.	Projektergebnisse	13
7.	Diskussion der Projektergebnisse	26
8.	Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung.....	28
9.	Erfolgte Veröffentlichungen.....	30
10.	Literaturverzeichnis	30
11.	Anhang.....	31
12.	Anlagen	31

I. Abkürzungsverzeichnis

AHF	angeborene Herzfehler
AIC	Akaike Information Criterion
CFR	case fatality rate
CoA	Coarctatio aortae
DESTATIS	Daten des Statistischen Bundesamtes
EMAH	Erwachsene mit angeborenem Herzfehler
HR	Hazard Ratio
HLM	Herz-Lungen-Maschine
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
KDFV	Kontrollierte Datenfernverarbeitung
NRAHF	Nationales Register für angeborene Herzfehler
OPS	operatives und prozedurales System
OR	Odds Ratios
OptAHF	Versorgungsoptimierung bei Kindern und Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern
STRATOS	Strengthening Analytical Thinking for Observational Studies

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Übersicht über die lebenslang möglichen Komplikationen und den erforderlichen Versorgungsbedarf bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern (eigene Darstellung)	Seite 6
Abbildung 2	Darstellung der Projektstruktur mit ihren verschiedenen Datenquellen	Seite 9

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.	Übersicht der beteiligten Projektpartner.....	5
Tabelle 2.	Übersicht über die Teilprojekte sowie die zu Grunde liegenden Datensätze...	10
Tabelle 3.	Übersicht der primären und sekundären Endpunkte der jeweiligen Unterprojekte.....	11
Tabelle 4.	Übersicht der statistischen Verfahren zur Beantwortung der einzelnen Fragestellungen.	12
Tabelle 5:	Daten von Patienten mit angeborenen Herzfehlern (KHK), die sich einer nicht-kardialen Operationen unterziehen, stratifiziert nach Operationen mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko.....	19
Tabelle 6:	Krankenhausdaten zu Patienten mit angeborenen Herzfehlern (AHF), die eine nicht-kardiale Operation erhielten, im Vergleich zur Vergleichskohorte ohne AHF.....	20

1. Zusammenfassung

Hintergrund:

Angeborene Herzfehler (AHF) sind der häufigste angeborene Defekt des Menschen. Während bis in die 1950/60er Jahre über 85 % der Betroffenen im Kindesalter verstarben, überleben heute über 90 % bis ins Erwachsenenalter. Eine lebenslange Nachbetreuung ist jedoch erforderlich, da Patientinnen und Patienten mit AHF lebenslang chronisch herzkrank bleiben. Als Folge sind sie häufig von verschiedenen Komplikationen wie z. B. Herzinsuffizienz oder Rhythmusstörungen betroffen. Ziel war es, umfassend die Versorgungsrealität und mögliche Versorgungsdefizite bei Patientinnen und Patienten mit AHF in Deutschland abzubilden und zu analysieren.

Methodik:

Es wurden Querschnittanalysen und longitudinale Studien basierend auf sekundären Daten der Routineversorgung mit unterschiedlicher Bevölkerungsabdeckung und Datentiefen [DESTATIS, BARMER, Nationales Register für angeborene Herzfehler (NRAHF)] durchgeführt.

Ergebnisse:

Über die Zahl der AHF-Betroffenen in Deutschland und insbesondere deren Versorgung in spezialisierte Zentren und bei Kinder-/Kardiologen konnten flächendeckend Informationen gewonnen werden. Dabei zeigte sich, dass ca. 50 % der erwachsenen AHF-Patientinnen und Patienten nur hausärztlich versorgt werden. Dies betrifft auch über 25 % der Patientinnen und Patienten mit komplexen AHF und widerspricht den durch Leitlinien empfohlenen Handlungsanweisungen. Darüber hinaus zeigte sich, dass AHF-Patientinnen und Patienten, die nur hausärztlich behandelt wurden, eine Übersterblichkeit aufwiesen. Ein weiteres Kernthema des Projektes waren die schwangerschaftsassozierten Komplikationen bei AHF-Patientinnen. Hier konnte gezeigt werden, dass Frauen mit AHF eine höhere mütterliche Komplikationsrate (z. B. für Schlaganfälle) als Frauen ohne AHF haben. Noch deutlicher waren die Unterschiede bei den Neugeborenen. Hier fanden sich sehr deutliche Unterschiede in der Frühmortalität, der Notwendigkeit der intensivmedizinischen Behandlung und auch bezüglich der Fehlbildungen des Neugeborenen zwischen Kindern von AHF und nicht-AHF Müttern. Weitere Analysen umfassten mit Herzrhythmusstörungen assoziierte Komplikationen sowie die zunehmend relevante Problematik der viralen Lungenentzündung sowie der COVID-19 assoziierten Morbidität und Mortalität.

Diskussion:

Aus Versorgungssicht sind die erhobenen Daten von großer Bedeutung da sie zum einen das Ausmaß der Problematik illustrieren, zeigen, dass eine große Zahl von Betroffenen nicht adäquat durch Spezialisten versorgt wird und zudem demonstrieren, dass die Morbidität und Mortalität weiterhin sehr hoch sind. Zudem konnten wir relevante Versorgungsprobleme mit direkter Behandlungsrelevanz aufzeigen (z. B. ausschließliche hausärztlich Versorgung, Schwangerschaftskomplikationen, COVID-19 Komplikationen und Bedeutung der zentralisierten Versorgung).

2. Beteiligte Projektpartner

Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 1) gibt eine Übersicht über die beteiligten Projektpartner.

Einrichtung	Institut	Projektleitung	Verantwortlichkeit
Universitätsklinikum Münster	Klinik für Kardiologie III: Angeborene Herzfehler (EMAH) und Klappenerkrankungen Klinik für Kardiologie I: Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Angiologie	Prof. Dr. Dr. med. Gerhard-Paul Diller Univ.-Prof. Dr. med. Helmut Baumgartner Prof. Dr. med. Holger Reinecke	Konsortialführung/Projektleitung Konzeption/Datenanalyse Ansprechpartner: Diller gerhard.diller@ukmuenster.de
Westfälische Wilhelms-Universität Münster	Institut für Biometrie und Klinische Forschung	Dr. rer. nat. Joachim Gerß	Biometrie Ansprechpartner: Gerß joachim.gerss@ukmuenster.de
BARMER Krankenkasse	Institut für Gesundheits- systemforschung Forschungsbereichs- leitung Medizin/ Versorgungsforschung	Dr. med. Ursula Marschall, Dipl. oec.	Konsortialpartner Datenbasis/Versorgungsdaten Ansprechpartner: Marschall ursula.marschall@barmer.de
Kompetenznetz Angeborene Herzfehler e. V. Nationales Register für angeborene Herzfehler e. V.	Register für angeborene Herzfehler	Dr. med. Ulrike Bauer	Konsortialpartner Datenbasis/Registerdaten Patienten-/Laienkommunikation Ansprechpartner: Bauer ubauer@kompetenznetz-ahf.de

Tabelle 1. Übersicht der beteiligten Projektpartner.

3. Projektziele

Hintergrund

Herzfehler sind der häufigste angeborene Defekt des Menschen. Ca. 1 % der Neugeborenen ist davon betroffen [1]. Während bis in die 1950/60er Jahre über 85 % der Betroffenen im Kindesalter verstarben, überleben heute über 90 % bis ins Erwachsenenalter. Eine lebenslange spezialisierte Nachbetreuung ist jedoch erforderlich, da Patientinnen und Patienten mit AHF chronisch herzkrank bleiben. Aus Versorgungssicht sind diese Betroffenen von besonderer Bedeutung, da die wesentlichen Faktoren, die zu medizinischen Problemen führen und die die wichtigsten Kostentreiber darstellen, medizinische Komplikationen und eine fehlende spezialisierte Nachsorge sind.

Die pädiatrische kardiologische Versorgung ist seit einigen Jahrzehnten auf einem hohen Niveau und hat zum steilen Anstieg des Überlebens geführt.

Für die Verbesserung der Versorgung der Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) wurden in den letzten Jahren entsprechende Strukturvorgaben für die Weiterbildung von EMAH-Spezialisten und die Akkreditierung von EMAH-Zentren in Deutschland etabliert [2, 3]. Außerdem existieren Leitlinien für die Behandlung [4]. Für eine adäquate lebenslange Versorgung dieser speziellen Patientinnen und Patienten ist die die Kontinuität der

Behandlung jedoch eine besondere Herausforderung, ganz besonders beim Übergang vom Kindes- ins Erwachsenenalter (Transitionsphase) [5]. (siehe Abb. 1).

Grundsätzlich profitieren bis auf vernachlässigbar wenige Ausnahmen alle AHF-Patientinnen und Patienten von einer spezialisierten Nachsorge.

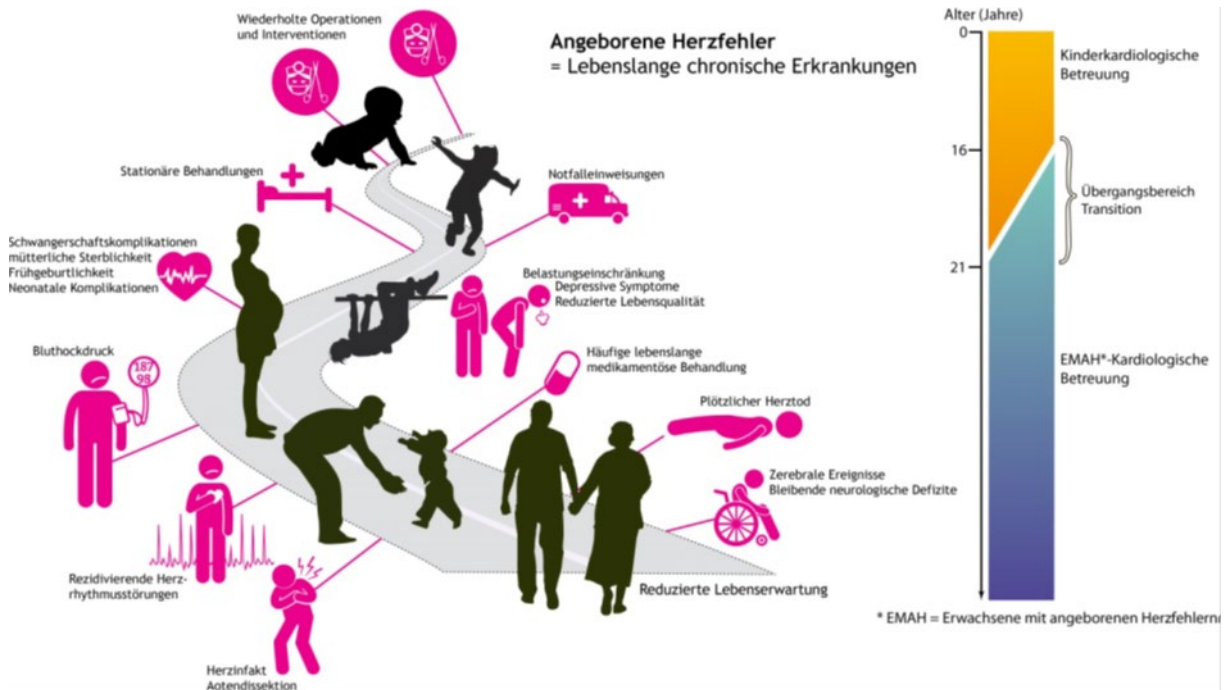


Abbildung 1: Übersicht über die lebenslang möglichen Komplikationen und den erforderlichen Versorgungsbedarf bei Patienten mit AHF (eigene Darstellung).

Ziele

Es sollten flächendeckend die Versorgungsrealität bei AHF-Patientinnen und Patienten in Deutschland analysiert und Versorgungsdefizite aufgezeigt werden, um Fehlversorgungen in Kernbereichen beseitigen zu können.

Primäre Endpunkte

1) Fehlversorgung im Bereich der Schwangerschaftsversorgung bei Patientinnen mit AHF:

Kindliche und mütterliche Morbidität und Mortalität bei AHF-Patientinnen. Es besteht die Hypothese, dass AHF-Patientinnen die vor und während der Schwangerschaft nicht durch eine Spezialistin oder Spezialisten betreut werden, eine höhere Komplikationsrate in der Schwangerschaft haben. Dies umfasst eine höhere mütterliche und kindliche Sterblichkeit, Frühgeburtlichkeit sowie längere Krankenhausaufenthalte und eine höhere Zahl erforderlicher Re- und Notfalleingriffe. Zudem wurde vermutet, dass nicht adäquat angebundene Patientinnen eine unnötig hohe Kaiserschnitttrate haben, die ihrerseits mit mütterlichen und kindlichen Komplikationen assoziiert sind.

2) Fehlversorgung bei Patientinnen und Patienten mit Aortenisthmusstenose und potentiell behebbaren Gefäßengstellen:

Medikamentöse Behandlung und Morbidität von Patientinnen und Patienten mit einer angeborenen Enge der Körperhauptschlagader (Aortenisthmusstenose). Es bestand die Annahme, dass Aortenisthmusstenosepatienten langfristig unzureichend untersucht und bei Bedarf chirurgisch/interventionell behandelt werden. Dies könnte zu mangelnder Blutdruckeinstellung und vermeidbaren kardiovaskulären Langzeitkomplikationen wie

Herzinfarkt, Schlaganfällen und vorzeitigem Tod führen. Es war anzunehmen, dass durch geeignete Betreuung und Behandlung in spezialisierten Zentren nicht nur die Komplikationsrate reduziert werden könnten, sondern auch die Verordnung unnötiger und mit Nebenwirkungen verbundenen Blutdruckmedikamenten reduziert werden könnte.

3) Erhöhte Komplikationsrate und Sterblichkeit bei Patientinnen und Patienten im Rahmen von nicht-kardialen operativen Eingriffen:

Sterblichkeit während Operationen am Herzen bei AHF-Patientinnen und Patienten. Viele AHF Patienten unterziehen sich planbarer allgemeinchirurgischer Maßnahmen in regionalen Einrichtungen. Es gab Anhaltspunkte aus wissenschaftlichen Analysen, dass diese planbaren Eingriffe mit einer vermeidbar erhöhten Komplikations- und Sterblichkeitsrate verbunden sind, wenn sie nicht an einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden und im Vorfeld keine Vorstellung bei AHF/EMAH-Spezialisten stattgefunden hat.

Sekundäre Endpunkte

1) Kontinuierliche, der Krankheitsschwere angepasste kardiologische Anbindung und Behandlung führt zur Reduktion von Notfallvorstellungen und Komplikationen :

Mortalität und Morbidität von EMAH-Patienten die nicht regelmäßig kardiologisch nachbetreut werden. Es wurde vermutet, dass entgegen geltender Leitlinienempfehlung viele AHF/EMAH-Patientinnen und Patienten nicht in kontinuierlicher Expertennachsorge sind und komplexe und komplikationsträchtige Eingriffe häufig außerhalb von Expertenzentren durchgeführt werden. AHF/EMAH-Patientinnen und Patienten bedürfen häufig einer notfallmäßigen oder dringenden Behandlung im Rahmen von akuten Ereignissen. Viele dieser Komplikationen sind aber voraussehbar und könnten durch proaktive/elektive (insbesondere auch ambulante) Behandlungen verhindert werden. Es ist zudem bekannt, dass Notfallbehandlungen mit deutlich längeren stationären Aufenthalten und Kosten verbunden sind. Es gab Hinweise, dass Betroffene, die nicht leitliniengerecht versorgt werden, häufiger notfallmäßig vorstellig werden, eine erheblich schlechtere Prognose mit mehr kardialen und neurologischen Komplikationen und höherer Sterblichkeit haben und somit signifikant höhere Gesamtkosten für das Gesundheitssystem verursachen.

Zusammenfassend vermuteten wir erhebliches Potential zur Verbesserung der Versorgung von AHF/EMAH-Patientinnen und Patienten durch Optimierung der lebenslangen Behandlung.

2) Morbidität antiarrhythmischer Therapie bei EMAH Patienten

EMAH-Patienten haben eine hohe Arrhythmiebelastung und es existieren wenige medizinische Alternativen zu Amiodaron (einem potenten Klasse III Antiarrhythmikum). Allerdings ist Amiodaron mit einem erhöhten Risiko von Schilddrüsenkomplikationen vergesellschaftet. Im Rahmen dieses Subprojektes wurde die Hypothese untersucht, dass Amiodarontherapie mit einer erhöhten Rate an Schilddrüsenkomplikationen bei AHF Patienten im Vergleich zu nicht-AHF Patienten assoziiert ist. Darüber hinaus wollten wir unabhängige Risikofaktoren für eine Schilddrüsenfunktionsstörung nach der Einnahme von Amiodaron identifizieren und die therapeutischen Konsequenzen einer diagnostizierten Amiodaron-induzierten Schilddrüsenfunktionsstörung bewerten.

Aufgrund der aktuell aufgetretenen Pandemie während der Förderphase wurden die Ziele Fragestellungen zur Infektionslage erweitert.

4) Untersuchung der Morbidität und Mortalität von hospitalisierten AHF-Patienten mit viraler Pneumonie in der prä- und post COVID-19 Ära

Das Hauptziel war die Analyse der Morbidität und Mortalität der viralen Pneumonie bei AHF-Patientinnen und Patienten und die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Komorbiditäten, Medikamenteneinnahme, Impfungen und Komplikationen oder Tod speziell bei Patientinnen und Patienten mit AHF, die wegen viraler Pneumonie einen Krankenhausaufenthalt benötigten.

4. Projektdurchführung

Wie im Projektantrag und im Meilensteinplan vorgesehen wurden nach Vorbereitungsarbeiten wie Abschluss von Weiterleitungsvertrag und Kooperationsvereinbarungen, zeitgerecht ein Datenschutzkonzept erarbeitet und ein entsprechendes Ethikvotum eingeholt. Anschließend erfolgte die Einarbeitung der Kollegen der Biometrie auf die beteiligten Datenbanken. In der Folge wurden, wie geplant, die entsprechenden Datenskripte erstellt und getestet sodass die erforderlichen Daten abgefragt, bereinigt, zusammengeführt und analysiert werden konnten. In der Folge erfolgte die Analyse der Datensätze und die Erstellung von entsprechenden Fachpublikationen. Parallel dazu wurden alle Forschungsergebnisse laienverständlich und zielgruppengerecht auf der Webseite des Projektes (<https://www.kompetenznetz-ahf.de/forscher/forschung/laufende-studien/optahf-verbesserung-der-versorgung/>) kommuniziert. Zusätzlich wurden für die Betroffenen und ihre Familien wichtigen Information über facebook und die Medien der Patienten- und Elternverbände verbreitet.

Im Rahmen der durch die COVID-19-Situation bedingten kostenneutralen Projektverlängerung erfolgten zusätzliche Datenbankabfragen zur COVID-Erkrankung bei AHF-Patienten. Die entsprechenden Daten wurden aufbereitet und zuletzt analysiert. Es erfolgte eine regelmäßige Information der Betroffenen zum Stand des Wissens über die Pandemie und die notwendigen Verhaltensmaßnahmen über die o. g. Medien. Eine zusätzliche Umfrage unter den NRAHF-Teilnehmern zu Pandemieauswirkungen wurde durchgeführt. (<https://www.kompetenznetz-ahf.de/aktuelles/meldungen/neues-corona-spezial-2022/>).

Das vorliegende Projekt untersuchte flächendeckend und umfassend die Versorgungsrealität und Versorgungsdefizite bei Betroffenen mit angeborenen Herzfehlern (AHF) in Deutschland. Dazu wurde das Krankheitsspektrum der AHF-Patienten in Deutschland analysiert. Hierzu wurden DeSTATIS-Abfragen sowie Abfragen der BARMER Datenbank durchgeführt und durch Daten des Nationalen Registers für angeborene Herzfehler (NRAHF) ergänzt.

Im Rahmen dieser Analysen konnten wir flächendeckend Informationen zur Anbindung der AHF-Patienten an spezialisierte Zentren und spezialisierte Kinder-/Kardiologen erfassen. Diese Daten fehlen bislang vollständig. Die Betroffenen wurden über die gewonnenen Ergebnisse zeitnah informiert:

<https://www.kompetenznetz-ahf.de/forscher/forschung/ergebnisse/lueckenhafte-nachsorge/>

Ein weiteres Kernthema des Projektes waren schwangerschaftsassozierte Komplikationen bei AHF-Patientinnen. Hier konnten wir erstmals die mütterliche Komplikationsrate (z.B. für Schlaganfälle) bei Frauen mit AHF im Vergleich zu solchen ohne AHF untersuchen. Zudem wurden Unterschiede in der Frühmortalität, der Notwendigkeit der intensivmedizinischen Behandlung und auch bezüglich der Fehlbildungen des Neugeborenen zwischen Kindern von AHF und nicht-AHF Müttern untersucht. Diese Daten sind neuartig und haben eine hohe Behandlungs- und Patienteninformationsrelevanz. Auch die Ergebnisse dieser Studie wurden im renommierten European Heart Journal veröffentlicht. Die Betroffenen wurden zeitnah über die o. g. Medien informiert:

Akronym: OptAHF
Förderkennzeichen: 01VSF17036

<https://www.kompetenznetz-ahf.de/forscher/forschung/ergebnisse/wunsch-nach-eigenem-kind-oft-erfuellbar/>

Zudem konnten neue deutschlandweite Daten zur Versorgung von Patienten mit Aortenisthmusstenose, AHF-Patienten mit Arrhythmien die mittels Antiarrhythmika behandelt werden sowie infektiologischer Komplikationen bei AHF Patienten erhoben und publiziert werden. Weiterhin haben wir erstmals flächendeckend Daten zur nicht-COVID sowie COVID-19 assoziierten viralen Pneumonie bei AHF-Patienten erhoben und publiziert. Die Betroffenen wurden zeitnah über die o. g. Medien informiert. (www.kompetenznetz-ahf.de)

Das vorliegende Projekt war zudem das erste auf administrativen, flächendeckenden Daten basierende Projekt, das in Deutschland Analysen von Medikamentenverschreibungen bei AHF-Patienten erlaubt. Basierend auf dieser Möglichkeit, haben wir die langfristigen Komplikationsraten bei Verschreibung von antiarrhythmischen Medikamenten untersucht. Diese Daten sollten eine zielgerichtetere Therapie und eine bessere Nutzen-Risikoabwägung bei AHF-Patienten ermöglichen.

Aus Versorgungssicht sind die erhobenen Daten von großer Bedeutung da sie zum einen das Ausmaß der Problematik illustrieren, und zeigen, dass die Morbidität und Mortalität weiterhin sehr hoch sind. Zudem konnten wir relevante Versorgungsprobleme mit direkter Behandlungsrelevanz zeigen.

5. Methodik

Studiendesign:

Gegenstand des vorliegenden Forschungsantrags war eine umfassende Querschnitt- (DESTATIS) und longitudinale (BARMER) Analyse von Routinedaten auf nationaler Ebene im Bereich der AHF.

Das Projekt basierte auf drei großen sekundären Datenquellen, die sich hinsichtlich Ausrichtung, Größe und Detaillierungsgrad unterschieden.

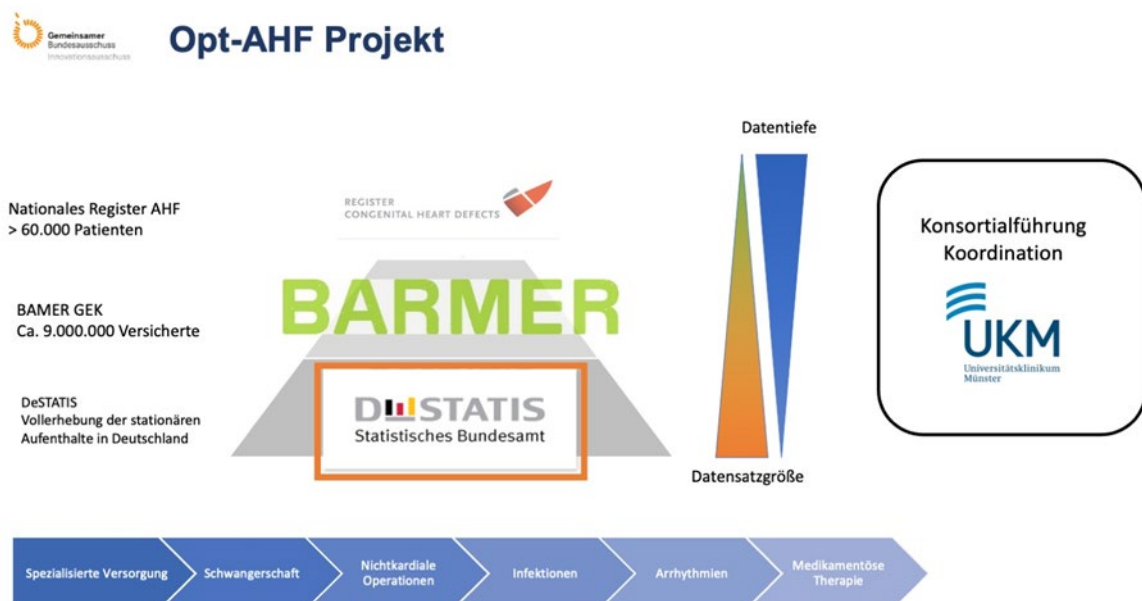


Abbildung 2: Darstellung der Projektstruktur mit ihren verschiedenen Datenquellen

Fallbasierte Information zu allen Hospitalisierungen in Deutschland einschließlich Diagnosen und Interventionen konnten der Datenbank des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) entnommen werden. Standardisierte Informationen zu Hospitalisierungen werden routinemäßig übermittelt. Alle deutschen Krankenhäuser sind verpflichtet, Daten entsprechend geltenden Kodierungsrichtlinien zu übermitteln und diese Informationen sind Grundlage der Vergütung der Krankenhausbehandlung. Entsprechend war die Datenqualität sehr hoch. Zudem war die Datenbasis Gegenstand automatisierter Plausibilitätschecks und ca. 20 % der Fälle wurden einer manuellen Überprüfung zugeführt. Die DESTATIS Datenbank erlaubte es, Querschnittuntersuchungen auf Basis aggregierter Informationen zu bestimmten klinischen Fragestellungen (z. B. Erkrankungsstadium), zu diagnostischen und therapeutischen Prozeduren, Komplikationen (z. B. Krankenhausmortalität, relevante kardiovaskuläre Ereignisse, Schlaganfall, Herzinfarkt etc.) sowie zu den Kosten der Behandlung durchzuführen. Diese Datenbasis erlaubte es, flächendeckend und präzise Informationen zu Komplikationen, therapeutischen Prozeduren und zeitlichen Trends in der Behandlung von AHF/EMAH Patienten zu erheben.

Als zweite Datenquelle dienten die Daten der BARMER Krankenkasse mit Patientendaten ihrer >9 Millionen Versicherten (ca. 10 % der Gesamtbevölkerung). Die BARMER Datenbasis umfasst neben stationären Behandlungsdaten auch Gesundheitsdaten aus dem ambulanten Sektor und rehabilitativer Einrichtungen. Da die Daten hier patientenbezogen in pseudonymisierter Form vorliegen, war eine Nachverfolgung über bis zu 15 Jahre möglich. Dies ermöglichte eine longitudinale detaillierte Analyse der auf patientenbezogenen kardiovaskulären Krankheitsverläufe. Zudem beinhalten die Daten der Krankenkasse weitere wichtige nicht mit ICD Behandlungsdetails (z. B. Medikation, Parameter eines möglichen Krankheitsprogresses, ambulante Therapieverfahren) sowie Angaben zu den Gesundheitskosten auch im ambulanten Bereich und im Langzeitverlauf. Anhand der Versichertendaten der BARMER konnte in einem repräsentativen Patientenkollektiv die Prozess-, Struktur und Ergebnisqualität der Behandlung von AHF- Patientinnen und Patienten evaluiert werden. Diese Datenbank erlaubte es Kohortenstudien durchzuführen und unterschiedliche Behandlungsstrategien mittels fortgeschrittener statistischen Methoden (z. B. multivariate Regressionsanalysen, Propensity Scoring Systemen etc.) zu vergleichen.

Die dritte Datenquelle des Nationalen Registers für angeborene Herzfehler (NRAHF) bot direkten Zugang zu allen relevanten klinischen Parametern, inklusive Laborbefunden, Ergebnisse von Bildgebungsuntersuchungen sowie anderer klinischen und apparativen Befunden von einer bundesweiten Stichprobe AHF-Patientinnen und Patienten. Mit mehr als 50.000 registrierten Betroffenen mit AHF zählt das NRAHF zu den weltweit größten Forschungsbasen für die patientenorientierte Verbundforschung im Bereich AHF. Das Register ist repräsentativ für das Spektrum der angeborenen Herzerkrankungen in Deutschland. Die Daten sind pseudonymisiert.

Übersicht über die Fragestellungen / Subpopulationen und Verwendung von Datensätzen im Projekt:

Im Folgenden wird tabellarisch aufgezeigt, welche Teilprojekte mit welchen Datensätzen untersucht wurden (Tabelle 2):

Subprojekt	Datensatz	Subpopulation
1. Schwangerschaftsversorgung	BARMER	Alle schwangeren AHF Patientinnen (2005-2018)
2. Aortenisthmusstenose (CoA)	BARMER / NRAHF	Alle CoA Patienten in der BARMER Datenbasis

		(2005-2018) sowie alle CoA Patienten in der Datenbasis des NRAHF
3. Nichtkardiale Operationen	DESTATIS	Alle nichtkardialen Operationen bei AHF Patienten (2005- 2020)
4. Versorgungsqualität / kardiologische Anbindung	BARMER	Alle EMAH Patienten (2014 -2019)
5. Herzrhythmusstörungen	BARMER	Alle EMAH Patienten (2005-2018)
6. Virale Pneumonie / COVID	BARMER	Alle AHF Patienten (2005-2018) sowie 2020

Tabelle 2. Übersicht über die Teilprojekte sowie die zu Grunde liegenden Datensätze.

DESTATIS = statistisches Bundesamt, NRAHF = Nationales Register für angeborene Herzfehler

Datenanalyse und -verarbeitung:

Primäre Zielgrößen der geplanten Analysen waren Mortalität, Auftreten von sog. schweren kardiovaskulären Komplikationen sowie Komplikation in der Indexperiode sowie im Follow-up. Als sekundäre Zielgrößen dienen: Therapiemaßnahmen (kathetergestützt endovaskulär, operativ, medikamentös-konservativ), weitere Komplikationen (u. a. Infektionen, Niereninsuffizienz, neonatale Fehlbildungen). Die primären und sekundären Endpunkte der jeweiligen Unterprojekte sind in der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 3) aufgeführt:

Primäre Endpunkte	Sekundäre Endpunkte	Matching / Adjustierung
1. Subprojekt/Subpopulation: Schwangerschaftsversorgung		
Mütterlicher Tod Kindlicher Tod / Frühgeburlichkeit	Mütterliche Morbidität Kindliche Morbidität Kindlicher Fehlbildungen	Altersgematchte Kohorte sowie multivariable Adjustierung
2. Subprojekt/Subpopulation: Aortenisthmusstenose		
Medikamentöse Behandlung Interventionelle Therapie	Reduktion der Blutdruckmedikation nach interventionellem Eingriff	Keine (deskriptive Analyse)
3. Subprojekt/Subpopulation: Nichtkardiale Operationen		
30-Tagesmortalität	Mittlere Aufenthaltsdauer Therapiekosten	Altersgematchte Kohorte / Propensity scoring sowie multivariable Adjustierung
4. Subprojekt/Subpopulation: Versorgungsqualität / kardiologische Anbindung		
Tod jeglicher Ursache	Tod oder schwere Komplikationen	Propensity matching sowie multivariable Adjustierung
5. Subprojekt/Subpopulation: Herzrhythmusstörungen		
Schilddrüsendysfunktion / Hyperthyreose / Hypothyreose	-	Propensity score matching
6. Subprojekt/Subpopulation: Virale Pneumonie / COVID		
Tod	Tod/ Beatmung / mechanische Kreislaufunterstützung	Alterstratifizierung

Tabelle 3. Übersicht der primären und sekundären Endpunkte der jeweiligen Unterprojekte.

Alle statistischen Auswertungen wurden gemäß den Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie sowie gemäß den Guidelines der STRATOS-Initiative („Strengthening Analytical Thinking for Observational Studies“) durchgeführt. Die Programmierung erfolgte mit der Software SAS®. Um eine formale Anonymisierung der Daten des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) sicherzustellen, wurden die Auswertungen über eine Kontrollierte Datenfernverarbeitung (KDFV) durchgeführt. Die statistischen Auswertungen umfassten deskriptive Verfahren zur Beschreibung der Patientenpopulation hinsichtlich demografischer und klinischer (Verlaufs-)Parameter und Ereignisse, der angewandten diagnostischen und therapeutischen Prozeduren (inkl. einer Darstellung von Versorgungsdefiziten und leitlinieninkongruenter Behandlungen) und der Gesundheitskosten.

Eine Verlinkung von Datensätzen oder eine Zusammenführung von Daten zur Analyse ist nicht erfolgt. Bei den zugrundeliegenden Daten handelt es sich um administrative Versorgungsdaten, entsprechend sind die Daten vollständig und keine Datensätze mussten aufgrund fehlender Werte von der Analyse ausgeschlossen werden.

Weitere statistische Analysen richteten sich insbesondere darauf, Einflussfaktoren der oben definierten primären und sekundären Zielgrößen zu identifizieren, d. h. Einflussfaktoren für die Zeit bis zum Eintritt klinischer Ereignisse, Liegezeiten, Therapiemaßnahmen (inkl. Versorgungsdefizite und leitlinieninkongruente Behandlungen) und entstandene Gesundheitskosten. Dazu wurden zunächst deskriptive und univariable inferenzstatistische Verfahren eingesetzt. Mit Hilfe statistischer Signifikanztests wurden Gruppen von Patienten, z. B. Frauen und Männer, verschiedene Altersgruppen oder Patienten mit verschiedenen Begleiterkrankungen, hinsichtlich einer bestimmten Zielgröße miteinander verglichen. Bei binären Zielgrößen wurde der χ^2 -Test angewendet und bei stetigen Zielgrößen je nachdem, ob eine Normalverteilung vorliegt oder nicht, Student's t-Test oder der Wilcoxon-Test. Im Fall von Ereigniszeiten wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und der Log-Rank-Test angewendet; bei konkurrierenden Risiken wurde die kumulative Inzidenz jedes Ereignisses mit Hilfe des Aalen-Johansen-Schätzers bestimmt und Gray's Tests angewendet. Zusätzlich zu den Signifikanztests wurden interessierende Kenngrößen wie Mittelwerte, Mediane, Ereignisraten, Risikodifferenzen, relative Risiken, Odds Ratios und Hazard Ratios in Form von Punktschätzern mit dazugehörigen Konfidenzintervallen zum Niveau 95 % berechnet.

Aufbauend auf den Ergebnissen der univariablen Analysen wurden anschließend multivariable statistische Analysen zur Erstellung relevanter Modelle und zur Adjustierung von Einflussgrößen durchgeführt. Mögliche Einflussgrößen waren demografische und klinische Größen wie insbesondere das Geschlecht, Alter, mögliche Begleiterkrankungen usw. Für binäre Zielgrößen wurden logistische Regressionsmodelle und für metrische Zielgrößen lineare Modelle erstellt. Regressionsmodelle wurden im Fall longitudinaler Daten um Zufallseffekte ergänzt (gemischte lineare und verallgemeinerte lineare Modelle). Für Ereigniszeiten wurden Cox-Regressionsmodelle erstellt, ggf. für konkurrierende Risiken.

Spezifische statistische Verfahren zur Beantwortung der einzelnen Fragestellungen sind in folgender Tabelle (Tabelle 4) aufgeführt:

1. Subprojekt/Subpopulation: Schwangerschaftsversorgung Altersgematchte Kohorte sowie multivariable Adjustierung Multivariable (mixed effects) logistische Analyse
2. Subprojekt/Subpopulation: Aortenisthmusstenose Deskriptive Analyse, Gruppenvergleich mittels parametrischer und nicht-parametrischen Tests

3. Subprojekt/Subpopulation: Nichtkardiale Operationen Multivariable logistische Analyse
4. Subprojekt/Subpopulation: Versorgungsqualität / kardiologische Anbindung Propensity matching sowie multivariable Adjustierung Multivariable Cox-proportional hazard Analyse
5. Subprojekt/Subpopulation: Herzrhythmusstörungen Propensity score matching Zeitabhängige multivariable Cox Analyse
6. Subprojekt/Subpopulation: Virale Pneumonie / COVID Uni- und multivariable logistische Regression

Tabelle 4. Übersicht der statistischen Verfahren zur Beantwortung der einzelnen Fragestellungen.

6. Projektergebnisse

6.1. Schwangerschaftsversorgung bei Patientinnen mit AHF

Unter Verwendung administrativer Daten sollten aktuelle bevölkerungsbasierte Daten zu Komplikationen und Ergebnissen bei Müttern mit AHF und deren Neugeborenen dokumentiert, das mütterliche und neonatale Risiko untersucht werden und potenzielle Prädiktoren für Komplikationen bei Müttern oder Neugeborenen evaluiert werden.

Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Analyse auf Basis administrativer Daten der BARMER. Um die Schwangerschaftsergebnisse bei EMAH-Patienten mit Frauen ohne angeborene Herzfehler zu vergleichen, wurde auch eine altersentsprechende Kohorte von Frauen ohne AHF in die Beobachtung einbezogen. Patienten mit angeborenen Herzfehlern wurden anhand der deutschen Modifikation der ICD-10-Codes (Q20-26) identifiziert. Wir schlossen alle AHF/EMAH-Frauen ein, die während des Studienzeitraums zwischen 10 und 55 Jahre alt waren. Frauen mit einem isolierten Vorhofseptumdefekt wurden ausgeschlossen, da dieser Defekt im deutschen ICD-10-System einen ICD-Code mit dem offenen Foramen ovale teilt. Schwangerschaften wurden anhand eines Panels von schwangerschaftsspezifischen ICD- und stationären Verfahrenscodes (Deutsches OPS [operatives und prozedurales System]) sowie Erstattungs_codes, die ausschließlich von niedergelassenen Ärzten verwendet werden, identifiziert. Mit einem ähnlichen System von Codes wurden Fehlgeburten, Abtreibungen, Komplikationen und die Art der Entbindung erfasst. Neugeborene wurden über eine gemeinsame Identifikationsnummer mit der Mutter verknüpft und die Häufigkeit von neonatalen Komplikationen, Wiederbelebung, Mortalität und Wiederauftreten angeborener Herzfehler wurde bewertet. Um die Rezidivraten von angeborenen Herzfehlern zu quantifizieren und eine mögliche Fehlübertragung eines ICD-Codes von der Mutter zum Neugeborenen zu berücksichtigen, wurde auch die Rate der herzspezifischen Operationen / Interventionen bei Neugeborenen bewertet. Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission im Rahmen des übergreifenden Forschungsprojekts mit anonymisierten administrativen Krankenversicherungsdaten (OptAHF-Projekt) genehmigt. Der Zusammenhang zwischen mütterlichen Baseline-Merkmalen und neonatalen unerwünschten Ergebnissen wurde unter Verwendung von uni- und multivariablen logistischen Regressionsanalysen mit mixed effect Analysen untersucht und Odds Ratios (OR) angegeben. Die Regressionsmodelle berücksichtigen Clusterbildung der Daten, z.B. Mütter, die

Mehrlingsgeburten zur Analyse beitragen. Die Modellauswahl erfolgte mit stepwise-backward Regressionsmethoden auf Basis des Akaike Information Criterion (AIC).

Insgesamt bildeten 25.585 Frauen mit EMAH (aus der BARMER Datenbasis) im Alter zwischen 10 und 55 Jahren, die während des Untersuchungszeitraums in die Datenbank aufgenommen wurden, die Grundlage der Analyse. Davon hatten 4.015 zwischen 2005 und 2018 mindestens eine Schwangerschaft. Darüber hinaus wurde eine altersentsprechende Kohorte von 50.813 Frauen ohne angeborene Herzfehler identifiziert und diente als Kontrollgruppe. In dieser Nicht-EMAH-Gruppe wurden 6.502 Frauen im Beobachtungszeitraum mindestens einmal schwanger. Insgesamt wurden 7.512 Schwangerschaften in der EMAH-Gruppe und 11.225 Schwangerschaften in der Nicht-EMAH-Gruppe beobachtet. Von den 7.512 Schwangerschaften in der EMAH-Gruppe führten 4.663 (62,1 %) zur Entbindung, 2.592 (34,5 %) zu Fehlgeburten/Schwangerschaftsabbrüchen und in 257 Fällen (3,4 %) konnte das Ergebnis nicht bestimmt werden (z.B., weil der Krankenversicherungsvertrag während der Schwangerschaft beendet wurde). Die Mehrzahl, der nicht abgeschlossenen Schwangerschaften war auf Fehlgeburten/Spontanaborte zurückzuführen (n=1.879; 72,5%), während 713 (27,5%) ärztlich abgebrochen wurden. Die Rate der Fehlgeburten/Aborte war in der EMAH-Kohorte leicht, aber signifikant höher als in der Nicht-EMAH-Kohorte (34,5% vs. 31,0%; $p < 0,001$). Das Alter bei der Schwangerschaft in der angeborenen Kohorte betrug $30,5 \pm 6,5$ Jahre, wobei 13 (0,17%) der Frauen bei Beginn der Schwangerschaft ≤ 14 Jahre, 53 (0,71%) 15-16 Jahre und 146 (1,96%) 17-18 Jahre alt waren. Die überwiegende Mehrheit der EMAH-Geburten erfolgte im Krankenhaus (n=4.642; 99,5%), was der Nicht-EMAH-Kontrollgruppe ähnelte (n=6.623 von insgesamt 6.686 Entbindungen, 99,1%).

Die Schwangerschaftsrate pro Patientin unter Follow-up war in der EMAH-Kohorte im Vergleich zur Nicht-EMAH-Kohorte etwas höher (0,29 vs. 0,22 Schwangerschaften pro Patientin, $p < 0,001$). Unter Berücksichtigung verschiedener mütterlicher Diagnosen wurde die niedrigste Schwangerschaftsrate insgesamt bei Patienten mit Eisenmenger-Syndrom beobachtet (13%). Insgesamt wurden 21 erfolgreiche Geburten für 14 Eisenmenger-Mütter (mütterliches Alter $28,5 \pm 5,6$ Jahre) bei einer medianen Schwangerschaftswoche von 38,4 Jahren verzeichnet. Die weitere Charakterisierung dieser Patienten zeigte, dass alle bis auf 2 Eisenmenger-Patienten einen isolierten Ventrikelseptumdefekt als zugrunde liegende Läsion aufwiesen und keine der Patientinnen vor der Schwangerschaft mit spezifischen Medikamenten gegen pulmonale Hypertonie behandelt wurde. In der komplexen Krankheitsgruppe war die Rate der Komplikationen, die zu einer Abtreibung führten, bei der Transposition der großen Arterien am niedrigsten (17,8% Abbruch der Schwangerschaft aufgrund von Komplikationen), verglichen mit 32,8% bei Frauen mit univentrikulärem Herz, 22,9% beim Eisenmenger-Syndrom und 20,0% bei komplexen unkorrigierten angeborenen Herzfehlern. Die Kaiserschnitttrate stieg mit der EMAH-Krankheitskomplexitätsgruppe der Mutter (Kaiserschnitt in den einfachen/mittelschweren und komplexen Herzfehlergruppen: 39,3/42,1/44,8 %; $p = 0,031$).

Während der Schwangerschaft und bis zu 90 Tage nach der Entbindung wurde in der EMAH-Gruppe kein mütterlicher Todesfall beobachtet, und eine Frau starb in der Nicht-EMAH-Gruppe. Maternale Komplikationen waren bei EMAH-Patienten tendenziell höher als bei der Nicht-EMAH-Kontrollgruppe. Eine statistische Signifikanz für die Differenz wurde nur für die zerebrale Ischämie erreicht. Die Schlaganfallrate war 9,8-mal höher für Patientinnen mit moderater Defektkomplexität und 6,6-mal höher für Patientinnen mit hoher Komplexität im Vergleich zu Nicht-EMAH-Kontrollen ($p < 0,001$ für beide). Ein koexistenter Vorhofseptumdefekt (ICD-10-Code Q21.1), Arrhythmien und Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten in der Anamnese oder eine antithrombotische medikamentöse Behandlung (die

Risikofaktoren und Prothesenklappen widerspiegelt) waren signifikant mit dem Schlaganfallrisiko in dieser EMAH-Gruppe verbunden. Um die mütterliche Morbidität während der Schwangerschaft weiter zu beurteilen, wurde die Inzidenz von Herzinsuffizienzaufnahmen während der Schwangerschaft oder die Neuverschreibung von Schleifendiuretika während der Schwangerschaft untersucht. Patientinnen, die im Jahr vor der Schwangerschaft ähnliche Episoden erlebten, wurden ausgeschlossen. Obwohl in absoluten Zahlen niedrig, war die Rate der Herzinsuffizienz-Aufnahme / Neuverschreibung von Diuretika bei EMAH-Patienten während der Schwangerschaft signifikant höher (0,84% vs. 0,03%, $p < 0,001$) als in der nicht-EMAH Gruppe. In ähnlicher Weise hatten EMAH-Patientinnen, eine signifikant höhere Rate an Herzinsuffizienz-bezogenen Aufnahmen im Vergleich zu Nicht-EMAH-Frauen (0,69 vs. 0,02%, $p < 0,001$). Die Komplikationsraten während der Schwangerschaft stiegen mit zunehmender EMAH-Komplexität an (einfache/mittelschwere und komplexe Herzfehlergruppen: 0,48%, 0,94% bzw. 2,84%). In ähnlicher Weise hatten schwangere EMAH-Patienten eine höhere Rate an arrhythmiebedingten Komplikationen während der Schwangerschaft (0,82 % vs. 0,12%, $p < 0,001$). Innerhalb der EMAH-Gruppe hatten Patienten mit mittelschweren und komplexen Herzfehlern höhere Arrhythmieraten (1,46 bzw. 1,32%) im Vergleich zu Patienten mit einfachen Defekten (0,54%).

Insgesamt war der Anteil der Totgeburten bei EMAH-Patienten signifikant höher als bei der nicht-EMAH Kohorte (1,4% vs. 0,4%, $p < 0,001$). Patienten mit einfachen Defekten hatten eine Totgeburtenrate von 0,7%, Patienten mit mittelkomplexen Defekten von 2,2% und EMAH-Patienten mit schweren Komplexitätsdefekten von 4,2%. Bei Patientinnen mit hoher Komplexität wiesen solche mit univentrikulärem Herzen eine Totgeburtenrate von 8,2 % auf ($p < 0,001$ vs. nicht angegebene Kontrollen). Unter den Lebendgeburten unterschied sich der Prozentsatz der Zwillinge bei EMAH nicht signifikant im Vergleich zu nicht AHF-Frauen (1,66% vs. 1,61%, $p = 0,82$). Die Mutter und das Neugeborenen konnten insgesamt in 85,7% der Entbindungen (3.906 EMAH und 5.745 Nicht-EMAH-Lieferungen) über die angegebene eindeutige Identifikationsnummer verknüpft werden. Bei Neugeborenen, die von EMAH-Müttern geboren wurden, war die Säuglingssterblichkeit im Vergleich zu Kontrollen signifikant höher. Die Säuglingssterblichkeit in der ersten Lebenswoche (erster Monat) betrug 0,5% (0,83%) bei Neugeborenen von EMAH-Müttern, verglichen mit 0,19% (0,22%) bei Neugeborenen von Nicht-EMAH-Frauen ($p = 0,004$ bzw. $p < 0,001$). Neugeborene von EMAH-Müttern hatten signifikant mehr Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht und extrem niedriges Geburtsgewicht als Neugeborene von Nicht-EMAH-Müttern. Darüber hinaus hatten diese Neugeborenen höhere Morbiditätsraten und benötigten eine intensivere Behandlung einschließlich mechanischer Beatmung und mechanischer Kreislaufunterstützung. Vergleiche zwischen den wichtigsten sichtbaren Anomalien bei Neugeborenen mit EMAH- und Nicht-EMAH-Müttern zeigten, dass Kinder von EMAH-Müttern eine 2-fache Erhöhung der Rate der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und eine etwa 4-fache Erhöhung des Risikos für genetische Syndrome im Vergleich zu Neugeborenen von Nicht-EMAH-Müttern hatten.

Um Risikofaktoren für das neonatale Ergebnis zu bewerten, wurden logistische Regressionsanalysen durchgeführt, die verschiedene demographische und klinische Parameter vor der Schwangerschaft mit dem neonatalen Ergebnis korrelierten. Zu diesem Zweck wurde ein primärer zusammengesetzter Endpunkt aus Tod, neonatale Krampfanfälle, Bedarf an Thoraxdrainagen, mechanischer Beatmung, Reanimation, Transfusion, intensivmedizinischer Therapie oder mechanischer Kreislaufunterstützung verwendet. In der multivariaten Analyse unter Einbeziehung verschiedener potenzieller Risikofaktoren

kristallisierten sich die Komplexität von Herzfehlern, die arterielle Hypertonie, die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten im Jahr vor der Schwangerschaft sowie die Fertilitätsbehandlungen vor der Schwangerschaft als signifikante nachteilige Prädiktoren für das Ergebnis heraus. Weitere multivariate Analysen zeigten einen Zusammenhang zwischen der Diagnose einer Herzinsuffizienz (OR 2,0, $p=0,02$), maternaler arterieller Hypertonie (OR 1,4, $p=0,02$), Vitamin-K-Antagonistenbehandlung (innerhalb eines Jahres vor der Schwangerschaft, OR=3,2, $p=0,004$) und vorheriger Fertilitätsbehandlung (innerhalb eines Jahres vor der Schwangerschaft, OR=1,5, $p=0,004$) mit neonataler Unreife oder niedrigem Geburtsgewicht. Darüber hinaus erwiesen sich das Alter der Mutter (OR 2,1/10 Jahre, $p<0,001$) und der mütterliche Herzfehler mittlerer Komplexität (OR 2,26 vs. einfache Defekte, $p<0,001$) als signifikante Prädiktoren für neonatale Chromosomenanomalien oder sichtbare Anomalien in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse. Um die Rezidivraten bei Neugeborenen von Müttern mit angeborenen Herzfehlern im Vergleich zur Kontrollpopulation zu bewerten, wurde der Prozentsatz der Neugeborenen/Kinder mit einem dokumentierten AHF-Code quantifiziert. Insgesamt wurde bei 17,7% der Kinder von EMAH-Müttern und bei 2,9% der Kinder aus der nicht-AHF Kontrollgruppe ein angeborener Herzfehlercode dokumentiert ($p<0,001$). Um eine zu liberale Kodierung, einschließlich des bloßen Verdachts auf AHF, weiter auszuschließen, wurde auch der Prozentsatz der Kinder untersucht, die eine Herzoperation mit Herz-Lungen-Maschine (HLM)-Unterstützung benötigten. Da einige Herzfehler nicht sofort bei der Geburt erkannt werden können und es zu Zeitverzögerungen bei der Kodierung kommen kann, haben wir die Prävalenz angeborener Codes innerhalb des ersten Lebensmonats, des ersten Lebensjahres sowie des ≤ 6 . Lebensjahres untersucht. Im Alter von 1 Monat hatten 3,18% der Kinder angeborener Mütter im Vergleich zu 0,21% der Neugeborenen in der Kontrollgruppe einen dokumentierten Code für angeborene Herzfehler und eine Herzoperation mit HLM war erforderlich ($p<0,001$). Innerhalb des ersten Lebensjahres (≤ 6 Jahre) benötigten 5,47% (5,95%) der Kinder von AHF-Müttern gegenüber 0,36% (0,39%) der Kinder in der Kontrollgruppe eine Operation für einen Herzfehler ($p<0,001$ für beide). Innerhalb der Gruppe der lebend geborenen Kinder von AHF-Müttern stieg der Prozentsatz der Kinder mit Herzfehlern, die eine Herzoperation mit HLM benötigten, von 1,77% (2,03%) auf 9,06% (9,93%) und 21,48% (22,60%) im Alter von ≤ 1 (≤ 6 Jahre) ($p<0,001$ für beide) mit zunehmender Herzfehlerkomplexität der Mutter (einfacher vs. mittelschwerer vs. komplexer Defekt). In dieser Gruppe war das Rezidivrisiko für angeborene Herzfehler, die eine Operation mit HLM erforderten, bei Müttern mit univentrikulärem Herzen am höchsten (26. 5% ≤ 6 Jahre).

Zusammenfassend, stützt - basierend auf einem großen administrativen Datensatzes bei Frauen mit AHF und Schwangerschaft - die aktuelle Studie die Annahme, dass der Tod von AHF-Müttern in modernen, ressourcenstarken Gesundheitssystemen, die eine angemessene Behandlung und Beratung für AHF-Frauen bieten, selten ist. In dieser Studie, die über 7.000 AHF-Schwangerschaften umfasste, starb keine betroffene Frau an den Folgen einer Schwangerschaft. Obwohl die mütterliche Morbidität in absoluten Zahlen niedrig war, war sie dennoch im Vergleich zu Nicht-AHF-Kontrollen deutlich erhöht und insbesondere neonatale Komplikationen einschließlich Mortalität waren häufiger. Darüber hinaus wies ein relevanter Anteil der Neugeborenen sichtbare oder chromosomale Anomalien auf oder hatte selbst einen AHF, so dass innerhalb der ersten Lebensjahre eine Herzoperation erforderlich war. Daher deuten die Daten darauf hin, dass sich neben den fortgesetzten Bemühungen, von Risikoschwangerschaften abzuraten, der Schwerpunkt der Beratung bei Frauen mit AHF, die mit einem akzeptablen Schwangerschaftsrisiko verbunden sind, auf neonatale

Gesundheitsprobleme und Komplikationen verlagern sollte. Der Anteil der Neugeborenen mit angeborenen Herzfehlern nahm mit der Komplexität der Erkrankung zu. Die wichtigsten multivariablen Prädiktoren für unerwünschte neonatale Ergebnisse waren das Alter der Mutter, die Komplexität des zugrunde liegenden Herzfehlers, die Notwendigkeit einer Antikoagulation vor der Schwangerschaft und eine vorherige Fertilitätsbehandlung.

Diese Arbeit wurde im European Heart Journal publiziert und ist frei über folgenden Link zugänglich:

<https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/41/4252/6390149?>

Referenz: Lammers AE, Diller GP, Lober R, Möllers M, Schmidt R, Radke RM, De-Torres-Alba F, Kaleschke G, Marschall U, Bauer UM, Gerß J, Enders D, Baumgartner H. Maternal and neonatal complications in women with congenital heart disease: a nationwide analysis. Eur Heart J. 2021 Nov 1;42(41):4252-4260. doi:10.1093/eurheartj/ehab571. PMID: 34638134.

Die Betroffenen wurden zudem zeitnah über die o. g. Medien über die Ergebnisse der Studie in laienverständlicher Form informiert.

(<https://www.kompetenznetz-ahf.de/forscher/forschung/ergebnisse/wunsch-nach-eigenem-kind-oft-erfuellbar/>).

6.2. Morbidität und vermeidbare Komplikationen bei Patienten mit Aortenisthmusstenose (CoA)

Patienten mit Aortenisthmusstenose (Coarctatio aortae - CoA) – einer angeborenen Enge der Körperschlagader – leiden häufiger unter Bluthochdruck und die Morbidität und Mortalität dieser Patienten ist deutlich erhöht. Es bestand die Hypothese, dass Patienten mit einer Aortenisthmusstenose langfristig unzureichend untersucht und chirurgisch/interventionell behandelt werden und dass dies zu mangelnder Blutdruckeinstellung und vermeidbaren kardiovaskulären Langzeitkomplikationen wie vorzeitigem Tod, Herzinfarkt und Schlaganfällen führt. Im Rahmen dieses Projektes sollte untersucht werden ob durch adäquate Behandlung (interventionell oder chirurgisch) die Komplikationsrate reduziert werden kann, und der Bedarf an unnötigen und mit Nebenwirkungen verbundenen Blutdruckmedikamenten reduziert werden kann. Dazu standen Daten der BARMER sowie des Nationalen Registers für angeborene Herzfehler zur Verfügung.

Dazu wurden 7.637 Patienten mit CoA aus dem Datensatz der BARMER GEK identifiziert. Davon hatten 451 Patienten eine entsprechende chirurgische oder interventionelle Therapie der CoA im Beobachtungszeitraum. Nach Ausschluss von Patienten, die im ersten Lebensjahr behandelt worden sind (n=153) sowie von Patienten, die nicht 1 Jahr vor und nach Intervention bei der BARMER versichert waren (n=50), verblieben 248 für die finale Analyse. Die Kohorte bestand aus 149 Männer und 99 Frauen im mittleren Alter bei Intervention von 30 Jahren (Median 21 Jahre, minimales Alter 1,05 Jahre, maximales Alter 83 Jahre). Davon erhielten 72 (29,0%) Patienten einen operativen Eingriff, bei 176 (71,0%) Patienten erfolgte eine interventionelle Behandlung. Eine ausgiebige Analyse der kardialen Medikation vor und nach der Intervention konnte keinen eindeutigen Nachweis einer Reduktion der Blutdruckmedikation nach einer interventionellen/operativen Behandlung der CoA zeigen. Dies galt sowohl für die Gesamtkohorte als auch in den Untergruppen der Kinder/Erwachsenen sowie der Patienten mit interventioneller oder operativer Therapie. Im Trend zeigte sich eher eine Zunahme der Medikation mit Betablockern (+23,6%) sowie mit ACE-Hemmern (+7,5%) und AT-II Rezeptorantagonisten (+25,4%). Dies ist nicht als Folge der Intervention zu sehen, sondern deutet auf eine unzureichende prä-interventionelle medikamentöse Therapie als Ausdruck von Versorgungsdefiziten hin. Durch die Tatsache, dass offenbar die Einleitung einer adäquaten medikamentösen Therapie erst mit der

interventionellen/chirurgischen Behandlung des Herzfehlers zusammenfiel, konnten wir den spezifischen Einfluss der interventionell/chirurgischen Therapie auf die Notwendigkeit der Blutdruckmedikation nicht wie geplant isoliert untersuchen. Die Studie legt aber offenkundige Versorgungslücken dar, denn es scheint, dass eine konsequente Blutdrucktherapie erst bei Anbindung an Expertenzentren, die auch eine interventionelle Therapieoption anbieten, erfolgt.

Zusätzlich wurden Daten aus der Datenbank des Nationalen Registers für angeborene Herzfehler e. V. gezielt nach zu Patienten mit CoA untersucht. Neben demographischen Informationen wurden Daten zu vorangegangenen Korrekturingriffen, assoziierten Herzfehlern, Hypertonie, antihypertensiver Therapie und Komplikationen erhoben. Insgesamt waren Daten zu 706 Patienten mit CoA verfügbar. Davon waren 15 Patienten unkorrigiert, während 596 eine primär chirurgische und 86 eine primär interventionelle Therapie erhalten hatten. Das mediane Alter bei chirurgischer bzw. interventioneller Erstbehandlung war 0,8 bzw. 13,6 Jahre. Die chirurgische Erstkorrektur bestand aus: End-zu-End Anastomose (n=390, 65,4%), Subclavian flap (n=54, 9,1%), Patchplastik (n=79, 13,3%) und Prothesengraft (n=29, 4,9%). Bei interventioneller Ersttherapie erfolgte eine Ballondilatation bei 39 Patienten (45,3%) und eine Stentimplantation bei 43 Patienten (50,0%). Über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 20,7 Jahren seit Erstbehandlung, waren bei dem Kollektiv 337 interventionelle (2% pro Patientenjahr) und 118 operative Reeingriffe (1% pro Patientenjahr) der Aortenisthmusstenose erforderlich. Bei der letzten klinischen Vorstellung hatten 349 Patienten (49,4%) die Diagnose einer arteriellen Hypertonie, im Rahmen der Vorstellung wurden bei 159 Patienten hypertensive Werte gemessen (RR>140/90 mmHg). Dies betraf auch 28 Patienten ohne bisherige Diagnose einer arteriellen Hypertonie. Hypertensive Patienten wurden im Median mit 1 Antihypertensivum (IQR 1-2) behandelt (1 Medikament: 38,3%, 2 Medikamente 23,4%, 3 Medikamente 9,8%, 4 und mehr Medikamente 4,7 %). In der logistischen Regressionsanalyse war arterielle Hypertonie mit dem Patientenalter (Odds Ratio [OR] 1,68/10 Jahre, $p<0,0001$), dem Alter bei Primäreingriff (OR 1,54 /10 Jahre, $p<0,0001$) und dem nichtinvasiven Blutdruckgradienten (OR 1,23/10 mmHg, $p=0,0002$) korreliert. 10,7 % der Patienten hatten einen Gradienten über 20mmHg in der nicht-invasiven ABI-Messung. Diese Patienten hatten einen signifikant höheren Bedarf an antihypertensiver Medikation (61,0% mit Medikation) verglichen mit Patienten mit einem niedrigeren Gradienten (42,3% mit Medikation, $p=0,003$). Im Verlauf entwickelten 89 Patienten (12,6%) ein Aneurysma im Bereich des Aortenisthmus und 59 Patienten (8,4%) eine Ektasie/Aneurysma der Aorta ascendens. Bei 8 Patienten (1,1%) kam es zu einer Aortendissektion (davon 2 in Zusammenhang mit interventionellen Eingriffen; 1 Todesfall). Eine rezente Großgerätebildgebung (CT oder MRT) der Aorta war bei 220 Patienten (31,1%) dokumentiert. Neurologische Komplikationen traten bei 16 Patienten (2,2%) auf. Arterielle Hypertonie, Aneurysmata und Re-Stenosen im Bereich der Coarctation waren häufige Langzeit-Komplikationen. Schwere neurologische Komplikationen (Schlaganfall, Hirnblutung) oder Aortendissektionen traten bei diesem jungen Kollektiv relativ selten im Beobachtungszeitraum auf. Jedoch war arterieller Hypertonus häufig und mehr als die Hälfte der Patienten nach Primärkorrektur bedurften im Verlauf weiterer interventioneller oder operativer Re-Eingriffe.

6.3. Erhöhte Komplikationsrate und Sterblichkeit bei Patientinnen und Patienten im Rahmen von nicht-kardialen operativen Eingriffen

Ziel dieser Studie war es, die Häufigkeit und das Ergebnis nicht-kardiochirurgischer Eingriffe bei EMAH-Patienten auf Basis aller Krankenhauseinweisungen in Deutschland zwischen 2011 und 2018 zu analysieren. Die Daten stammen retrospektiv aus dem Datensatz des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS). Zu statistischen Zwecken werden alle stationären Diagnosen, Operationen und andere Eingriffe vom Gesundheitsdienstleister dokumentiert. Sie wurden anhand der deutschen Modifikation der Internationalen Statistischen Klassifikation

der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10-GM) bewertet. Eingriffe und Operationen werden mit den Codes der Deutschen Verfahrensklassifikation (OPS) dokumentiert. Alle Fälle von EMAH-Patienten ≥ 18 Jahren, die innerhalb des Zeitraumes vom 1. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2018 chirurgisch behandelt wurden, wurden eingeschlossen. Operationen wurden in Verfahren mit niedrigem, mittlerem und hohem Operationsrisiko gemäß den aktuellen ESC/ESA-Richtlinien für nicht-kardiale Chirurgie gruppiert. Angeborene Herzfehler wurden nach aktuellen ESC-Richtlinien in leichte, mittelkomplexe und komplexe Herzfehler unterteilt. Um das spezifische Risiko für angeborene Herzfehler zu beurteilen, wurden EMAH-Patienten mit einer gematchten nicht-EMAH-Kohorte unter Verwendung eines Propensity-Score-Matching-Algorithmus verglichen.

Bei AHF-Patienten, die sich einer nicht-kardiologischen Operation unterzogen, wurden Ausgangsmerkmale und Komorbiditäten anhand von diagnostischen und prozeduralen Codes im Krankenhaus zum Zeitpunkt des Indexes identifiziert. Als Endpunkte wurden die Mortalität sowie schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE), schwere infektiöse Komplikationen, schwere Blutungsereignisse (MBE) und schwere thromboembolische Ereignisse (MTE) vordefiniert und in der EMAH-Kohorte untersucht.

Insgesamt erhielten 13,041 AHF-Patienten während der Analysezeit eine nicht-kardiale Operation. **Tabelle 5** zeigt die Anzahl der Patienten, die sich nicht-kardialen Operationen unterziehen, stratifiziert nach Art und Komplexität der AHF. Mit zunehmender Komplexität angeborener Herzfehler sowie mit zunehmendem geschätztem perioperativem Risiko nahm die Tendenz zu Komplikationen im Krankenhaus zu (**Tabelle 6**). Die mittlere Dauer des Krankenhausaufenthalts sowie die mediane Beatmungszeit stiegen als Indikator für steigende Kosten in Abhängigkeit von der Komplexität der AHF-Diagnose und dem Operationsrisiko. Insbesondere im Vergleich zur übereinstimmenden Nicht-AHF-Gruppe war die Komplikationsrate in der AHF-Gruppe insgesamt und speziell in den komplexeren Gruppen höher. Zum Beispiel wurde bei Hochrisikooperationen eine Sepsis bei 4,3% (n=215) Patienten ohne AHF, bei 3,3% (n=143) der einfachen AHF-Gruppe, 7,4% (n=44) bei mittlerer AHF-Komplexität und 10,8% (n=17) bei komplexer AHF-Diagnose ($p < 0,001$) festgestellt. Zudem war in dieser Hochrisiko Kohorte das Risiko für Tod 5,1% in der Kontrollkohorte jedoch 12,7% bei EMAH-Patienten mit hochkomplexen Herzfehlern.

n=13,041	Risikoarme Operation	Operation mit mittlerem Risiko	Operation mit hohem Risiko	Gesamt
Einfache AHF Defekte	2148 (16,5%)	2904 (22,3%)	4281 (32,8%)	9,333 (71,6%)
Isolierter Ventrikelseptumdefekt – n (%)	930 (7,1)	1.182 (9,1)	403 (3,1)	2.515 (19,3)
Persistierender Duktus arteriosus – n (%)	92 (0,7)	96 (0,7)	63 (0,5)	251 (1,9)
Isolierte angeborene Klappenerkrankung – n (%)	1.110 (8,5)	1.562 (12,0)	3.723 (28,5)	6.395 (49,0)
Andere angeborene Fehlbildungen der großen Arterien – n (%)	16 (0,1)	64 (0,5)	92 (0,7)	172 (1,3)
AHF mittlerer Komplexität	983 (7,5)	1161 (8,9)	598 (4,6)	2742 (21,0%)
Fallot-Tetralogie – n (%)	389 (3,0)	399 (3,1)	138 (1,1)	926 (7,1)
Ebstein-Anomalie – n (%)	112 (0,9)	166 (1,3)	64 (0,5)	342 (2,6)
Aortenisthmusstenose, unterbrochener Aortenbogen – n (%)	213 (1,6)	258 (2,0)	229 (1,8)	700 (5,4)

Atrioventrikulärer Septumdefekt – n (%)	246 (1,9)	299 (2,3)	119 (0,9)	664 (5,1)
Partielle anomale pulmonale Venenverbindung – n (%)	23 (0,2)	39 (0,3)	48 (0,4)	110 (0,8)
AHF hoher Komplexität	410 (3.1)	398 (3.1)	158 (1.2)	966 (7,4%)
Univentrikuläres Herz – n (%)	197 (1,5)	181 (1,4)	58 (0,4)	436 (3,3)
Eisenmenger-Syndrom – n (%)	36 (0,3)	42 (0,3)	28 (0,2)	106 (0,8)
Transposition der großen Arterien – n (%)	156 (1,2)	151 (1,2)	63 (0,5)	370 (2,8)
Andere komplexe Herzfehlbildungen – n (%)	21 (0,2)	24 (0,2)	9 (0,1)	54 (0,4)

Tabelle 5: Daten von Patienten mit angeborenen Herzfehlern (KHK), die sich einer nicht-kardialen Operationen unterziehen, stratifiziert nach Operationen mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko.

Zusammenfassend zeigt diese Untersuchung, dass EMAH-Patienten, die sich einer nicht-kardialen Operation unterziehen ein deutlich erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche Komplikationen oder Tod verglichen mit nicht-EMAH Patienten haben. Zudem ist der Ressourcenverbrauch bei diesen Patienten höher. Diese Daten illustrieren, dass EMAH-Patienten auch bei nicht-kardialen elektiven Operationen an ein erfahrenes high-volume Zentrum mit besonderer kardiologischer Expertise überwiesen werden sollten.

	Kein AHF	Einfacher AHF	Mittelschwere AHF	Schwere AHF	p-Wert AHF versus Nicht-AHF
Alle Patienten	13,041	9,333	2,742	966	
Durchschnittliche Aufenthaltsdauer – Tage (±SD)	10,4	10,9	12,0	14,5	
Koronarangiographie - n (%)	1.273 (9,8)	1.298 (13,9)	117 (4,3)	26 (2,7)	0,0007
Perkutane Koronarintervention – n (%)	185 (1,4)	77 (0,8)	7 (0,3)	3 (0,3)	<0,001
Koronararterien-Bypass-Transplantat – n (%)	196 (1,5)	790 (8,5)	59 (2,2)	7 (0,7)	<0,001
Extrakorporale Membranoxygenierung – n (%)	100 (0,8)	78 (0,8)	16 (0,6)	10 (1,0)	0,78
Stroke – n (%)	349 (2,7)	281 (3,0)	81 (3,0)	20 (2,1)	0,22
Kardiogener Schock – n (%)	180 (1,4)	82 (0,9)	28 (1,9)	11 (1,1)	0,0006
Bluttransfusion – n (%)	2.767 (21,2)	2.545 (27,3)	447 (16,3)	154 (15,9)	<0,001
Akutes Nierenversagen/Dialyse – n (%)	1259 (9,7)	887 (9,5)	291 (10,6)	102 (10,6)	0,66
Sepsis – n (%)	401 (3,1)	282 (3,0)	90 (3,3)	38 (3,9)	0,75
Reanimation – n (%)	307 (2,4)	239 (2,6)	68 (2,5)	23 (2,4)	0,36
Beatmung – n (%)	2.052 (15,7)	1.751 (18,8)	350 (12,8)	118 (12,2)	0,005
Mediane Beatmungszeit – h (Q1, Q3)	114,7	75,3	99,5	139,8	
MACE – n (%)	937 (7,2)	754 (8,1)	233 (8,5)	73 (7,6)	0,004
MTE – n (%)	406 (3,1)	324 (3,5)	99 (3,6)	26 (2,7)	0,13
MTE oder Tod – n (%)	736 (5,6)	546 (5,9)	207 (7,5)	69 (7,1)	0,02
MBE – n (%)	2.894 (22,2)	2.611 (28,0)	481 (17,5)	164 (17,0)	<0,001
MBE oder Tod – n (%)	2.979 (22,8)	2.661 (28,5)	509 (18,6)	172 (17,8)	<0,001

Todesfälle im Krankenhaus – n (%)	414 (3,2)	278 (3,0)	126 (4,6)	50 (5,2)	0,17
-----------------------------------	-----------	-----------	-----------	----------	------

Tabelle 6: Krankenhausdaten zu Patienten mit angeborenen Herzfehlern (AHF), die eine nicht-kardiale Operation erhielten, im Vergleich zur Vergleichskohorte ohne AHF.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden auf dem Europäischen Kardiologenkongress 2019 (Paris) vorgestellt und sind im Supplement des European Heart Journal publiziert. P4697 Complications and mortality related to non-cardiac surgery in adult congenital heart disease Results of a nationwide study including 20,450 cases. Eur Heart J (Supplement 1) DOI: 10.1093/eurheartj/ehz745.1078. Eine entsprechende Publikation ist zum Zeitpunkt des Berichtes in Vorbereitung.

6.4. Charakterisierung der Patientenpopulation und Beschreibung der Versorgungsqualität; Bedeutung der fachkardiologischen Anbindung bei AHF-Patienten:

Unter Verwendung eines umfassenden stationären und ambulanten Datensatzes administrativer Daten sollten die Auswirkungen der ambulanten kardiologischen Nachsorge auf Morbidität und Mortalität im Vergleich zu isolierter hausärztlicher Versorgung über das gesamte EMAH-Spektrum untersucht werden. Basierend auf den Verwaltungsdaten der BARMER, die rund 1/9 der deutschen Bevölkerung, also ca. 9 Millionen Mitglieder, versichert, standen alle ambulanten und stationären Eingriffe und Diagnosen zur Verfügung, die im Zeitraum 2005-2019 kodiert wurden. Der zugrunde liegende Datensatz enthält eine anonymisierte Version der Daten, die für Vergütungszwecke erforderlich sind. Die Daten sind somit vollständig und Datenqualität wie Datenintegrität und Repräsentativität für die allgemeine Bevölkerung Deutschlands wurden nachgewiesen. Für die Analyse konzentrierten wir uns auf Patienten im Alter ≥ 18 und < 70 Jahren mit angeborenen Herzfehlern (wie sie auf der Grundlage der deutschen Modifikation der ICD-10-Codes (Q20-26)) kodiert wurden. Die zugrunde liegenden angeborenen Herzfehler wurden basierend auf veröffentlichten Empfehlungen in leichte, mittelschwere und schwere Herzdefekte stratifiziert. Patienten mit einem isolierten Vorhofseptumdefekt konnten nicht eingeschlossen werden, da sich dieser Herzfehler im deutschen ICD-10-System einen ICD-Code mit dem offenen Foramen ovale teilt. Patienten wurden eingeschlossen, wenn bei ihnen zwischen 2005 und 2019 ein relevanter ICD-10 Code für angeborene Herzfehler dokumentiert wurde. In Übereinstimmung mit früheren Publikationen wurden zur Sicherstellung der Datenqualität nur Patienten berücksichtigt, bei denen relevante ICD-10-Codes wiederholt erfasst wurden oder bei denen der relevante Code von einem Kardiologen oder während eines stationären Aufenthalts bereitgestellt wurde. Um den Zusammenhang zwischen dem Versorgungsgrad (d. h. nur hausärztliche Versorgung vs. Nachsorge durch einen Kinderkardiologen oder Erwachsenenkardiologen) zu beurteilen, wurden die Patienten danach stratifiziert, ob sie nur hausärztlich nachverfolgt wurden oder ob sie sich im Zeitraum 2014-2016 unabhängig von der hausärztlichen Versorgung mindestens einmal einem Kardiologen oder an einem EMAH-Zentrum vorstellten. Dieses Dreijahresintervall wurde gewählt, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass insbesondere Patienten mit einfacheren Herzfehlern möglicherweise nur alle 3-5 Jahre eine fachärztliche Konsultation auf Basis aktueller Leitlinienempfehlungen benötigen. Die Patienten wurden in den Jahren 2017 – 2019 beobachtet und das Auftreten einer Gesamtmortalität oder einer Kombination aus Tod oder schweren Komplikationen wurde beurteilt. Dieser kombinierte Endpunkt umfasste Tod (jeglicher Ursache), erfolgreicher Wiederbelebung, Herztransplantation, Implantation eines Herzunterstützungsgeräts, Myokardinfarkt, akuter Notfallaufnahme in eine kardiologische oder herzchirurgische Abteilung oder nicht-traumatischen zerebralen ischämischen oder hämorrhagischen Ereignissen. Um unterschiedliche Baseline- Merkmale und Risikoprofile zu berücksichtigen, wurden sowohl eine multivariable statistische Anpassung als auch eine statistische Anpassung mittels Propensity Scores durchgeführt. Insgesamt wurden 24.139 Patienten identifiziert, die die Einschlusskriterien erfüllten und die Grundlage der Analyse bildeten. Nur 260 Patienten (1,1%) hatten keinen Kontakt zum Gesundheitssystem, während 11.872 (49,2%) Patienten mit

mindestens einem Hausarzt in Kontakt standen und die restlichen 12.007 Patienten (49,7%) einen Kardiologen (Erwachsenen- oder Kinderkardiologen) oder ein EMAH-Zentrum mindestens einmal während des Zuteilungszeitraums (2014-2016) konsultierten. Patienten, die kardiologischen Kontakt hatten, waren signifikant älter (Median 46 [IQR 31-59] Jahre) im Vergleich zu rein hausärztlichen Follow-up-Patienten (Median 40 [IQR 28-55] Jahre, $p<0,001$). Darüber hinaus hatten ausschließlich hausärztlich behandelte EMAH-Patienten einen signifikant geringeren Anteil an mittelschweren / schweren Herzdefekten (73,7% leichte, 20,5% mittelschwere und 5,8% schwere Herzläsionen) im Vergleich zu EMAH-Patienten unter kardiologischer Nachbeobachtung (65,0% einfache, 25,0% mittlere Komplexität und 10% hochkomplexe Läsionen, $p<0,001$).

Während eines kumulativen Beobachtungszeitraums von 69.414 Jahren nach dem Allokationszeitraum (was einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 2,88 Jahren/Patient entspricht), starben 524 Patienten und bei 2.517 Patienten kam es zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis. Die Hauptursache für nicht-letale schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren kardiologische oder neurologische Notfallaufnahmen ($n=1.831$), neurologische Komplikationen ($n=501$), überlebte Reanimation ($n=371$), akuter Myokardinfarkt ($n=246$) und Herztransplantation oder Implantation eines Herzunterstützungsgeräts ($n=11$). Nach umfassender multivariabler und Propensity-Score-Anpassung war die kardiologische Nachbetreuung mit einem signifikant geringeren Sterberisiko (Hazard Ratio [HR] 0,81, 95% KI 0,67-0,98, $p=0,03$) und Risiko von schweren unerwünschten Ereignissen (HR 0,85; 95% KI 0,78-0,92, $p<0,001$) im Vergleich zu Patienten, die nur von Hausärzten nachverfolgt wurden, assoziiert. Diese Ergebnisse wurden sowohl bei multivariabler Anpassung ohne Propensity-Scores (HR 0,81, 95% KI 0,67-0,98; $p=0,03$ und HR 0,86, 95%-KI 0,79-0,93; $p<0,001$, für die Mortalität bzw. den kombinierten Endpunkt) als auch nach Anpassung mittels Propensity Scores (HR 0,78, 95%-KI 0,65-0,95; $p=0,015$ und HR 0,84, 95% KI 0,77-0,92; $p<0,001$, für die Mortalität bzw. den kombinierten Endpunkt) bestätigt. In vordefinierten Subgruppenanalysen war die kardiologische Nachuntersuchung mit einem signifikant geringeren Sterberisiko speziell bei Frauen (HR 0,65; $p=0,005$), Patienten über 45 Jahre (HR 0,76; $p=0,01$) sowie Patienten mit mittelschwerer oder hoher Komplexität des zugrunde liegenden Herzfehlers (HR 0,73; $p=0,048$) verbunden. Für den kombinierten Endpunkt Tod oder schwere unerwünschte Ereignisse zeigten multivariate Propensity-Score-adjustierte Subgruppenanalysen ein signifikant reduziertes Risiko bei Männern (HR 0,82; $p=0,001$), Frauen (HR 0,88; $p=0,046$), Patienten über 45 Jahre (HR 0,77; $p<0,001$), Patienten mit einfachen zugrunde liegenden Herzfehlern (HR 0,85; $p=0,003$) sowie solche mit Herzfehlern mittel- oder hoher Komplexität (HR 0,81; $p=0,007$).

Zusammenfassend konnte diese Analyse, basierend auf einem großen repräsentativen, bundesweiten Datensatz mit über 20.000 EMAH-Patienten, nachweisen dass – entgegen den aktuellen Leitlinienempfehlungen – ca. 50% der EMAH-Patienten nicht an eine reguläre kardiologische Versorgung angebunden waren. Trotz fehlender kardiologischer Nachsorge hatten fast alle Patienten während des Studienzeitraums mindestens einen Kontakt zu einem Hausarzt, was darauf hindeutet, dass Möglichkeiten zur Überweisung von Patienten an Herzspezialisten vorhanden waren, aber diese von den jeweiligen Hausärzten nicht wahrgenommen wurden. Dies ist beunruhigend, da festgestellt wurde, dass die kardiologische Versorgung tatsächlich mit einem besseren Überleben und einer geringeren Rate schwerer kardialer und neurologischer Komplikationen in dieser Population verbunden ist.

Diese Arbeit wurde im European Heart Journal publiziert und ist frei über folgenden Link zugänglich:

<https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/41/4241/6322391?>

Referenz: Diller GP, Orwat S, Lammers AE, Radke RM, De-Torres-Alba F, Schmidt R, Marschall U, Bauer UM, Enders D, Bronstein L, Kaleschke G, Baumgartner H. Lack of specialist care is associated with

increased morbidity and mortality in adult congenital heart disease: a population-based study. Eur Heart J. 2021 Nov 1;42(41):4241-4248. doi: 10.1093/eurheartj/ehab422. PMID: 34269382.

Die Betroffenen wurden zeitnah über die o. g. Medien informiert. (www.kompetenznetz-ahf.de/forscher/forschung/ergebnisse/lueckenhafte-nachsorge/)

6.5: Herzrhythmusstörungen bei AHF-Patienten: Morbidität antiarrhythmischer Therapie

Datenbasis der Analyse waren die Daten der BARMER GEK. Insgesamt wurden während des gesamten Studienzeitraums (2005-2018), 101.570 Patientinnen und Patienten ≥ 16 Jahre mit Amiodaron behandelt. Zur Analyse verblieben nach Anwendung der Ausschlusskriterien 48.891 Nicht-AHF-Betroffene (37, % weiblich, medianes Alter 73,4 Jahre) und 886 AHF-Betroffene (34,0% weiblich; medianes Alter 65,9 Jahre). Die demographischen Daten zeigten, dass AHF- Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Erstverschreibung von Amiodaron jünger waren als Nicht-AHF Patientinnen und Patienten ($p < 0,001$). Eine Rechtsherzinsuffizienz ist bei Patientinnen und Patienten mit AHF häufiger dokumentiert ($p = 0,01$), wogegen es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Prävalenz der Linksherzinsuffizienz zwischen AHF und Nicht-AHF-Patientinnen und Patienten gab ($p = 0,36$). Für eine ausgeprägtere kardiale Morbidität der Nicht-AHF-Patientinnen und Patienten spricht, dass diese signifikant häufiger eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie im Vergleich zu AHF-Patientinnen und Patienten einnahmen.

In insgesamt 184 787 Patientenjahren (mediane Beobachtungszeit 2,7 Jahre (IQR 1,0 - 5,7 Jahre) bei Nicht-AHF Patienten und 3,5 Jahre (IQR 1,3-6,3 Jahre) bei AHF- Patientinnen und Patienten wurde in 10 677 Fällen (21,8 %) eine Schilddrüsendysfunktion bei Nicht-AHF und 198 (22,3 %) bei AHF- Patientinnen und Patienten dokumentiert. Folglich liegt kein signifikanter Unterschied zwischen beiden untersuchten Kohorten vor ($p = 0,71$). Das 10-Jahres-Risiko für Auftreten einer Schilddrüsendysfunktion bei Amiodaroneinnahme betrug 38 % bei Nicht-AHF und 35 % bei AHF- Patientinnen und Patienten.

Insgesamt stieg das Risiko einer Schilddrüsendysfunktion bei Nicht-AHF-Patientinnen und Patienten mit der Dauer der Amiodaroneinnahme an (HR 3,55 nach vier Jahren Therapie, $p < 0,001$). Auftreten einer Schilddrüsendysfunktion unter Einnahme von Amiodaron war mit jüngerem Patientenalter (HR 0,97/ 10 Jahre, $p = 0,009$), dem weiblichen Geschlecht (HR 1,42, $p < 0,001$), einer vorangegangenen Herzschrittmacherimplantation (HR 1,10, $p = 0,006$), Implantation eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (HR 1,23, $p < 0,001$), chronischer Niereninsuffizienz (HR 1,49, $p < 0,001$), Alkoholmissbrauch (HR 1,17, $p < 0,001$) und Nikotinabusus (HR 1,13, $p < 0,001$) assoziiert. Darüber hinaus war das Vorhandensein eines AHF nicht signifikant mit dem Risiko einer Schilddrüsenerkrankung verbunden (HR 0,98, $p = 0,80$).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Schilddrüsendysfunktionen nach Einnahme von Amiodaron innerhalb von 10 Jahren bei etwa 35-40 % der Patientinnen und Patienten auftreten. Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens konnten keine relevanten Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten mit und ohne AHF nachgewiesen werden. Bei Patientinnen und Patienten mit AHF ist jede Amiodaronexposition im Vergleich zu AHF-Patienten ohne Amiodaroneinnahme mit einem etwa 4-fach erhöhten Risiko verbunden, eine Schilddrüsendysfunktion im Langzeitverlauf zu entwickeln.

Die Ergebnisse dieser Studie sind als open-access Publikation veröffentlicht.

Die Arbeit ist frei über folgenden Link zugänglich:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8999848/>

Referenz: Fischer AJ, Enders D, Eckardt L, Köbe J, Wasmer K, Breithardt G, De Torres Alba F, Kaleschke G, Baumgartner H, Diller GP. Thyroid Dysfunction under Amiodarone in Patients with and without

Congenital Heart Disease: Results of a Nationwide Analysis. J Clin Med. 2022 Apr 5;11(7):2027. doi:10.3390/jcm11072027. PMID: 35407633; PMCID: PMC8999848.

Die Betroffenen wurden zeitnah über die o. g. Medien informiert. (www.kompetenznetz-ahf.de/forscher/forschung/ergebnisse/schilddruesenerkrankung-das-amiodaron-risiko/).

6.6 Virale Pneumonien und COVID-19 bei AHF-Patienten

Untersuchung der Morbidität und Mortalität von hospitalisierten AHF-Patienten mit viraler Pneumonie in der prä-COVID-19 Ära

Es handelte es sich um eine retrospektive Analyse auf Basis administrativer Daten der BARMER zwischen 2005 und 2018. Während des Studienzeitraums traten 26.262 Fälle von viraler Pneumonie, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten, bei 24.980 Patientinnen und Patienten (51,2 % männlich, Medianalter 33 Jahre [IQR 1-74; Altersbereich 0-105 Jahre]) auf. Von diesen 1.180 Fällen traten 1.040 bei AHF- Patientinnen und Patienten auf (54,3 % männlich, medianes Alter 2 [IQR 1-3; Altersbereich 0-90 Jahre], 72,8 % mit einfachen zugrunde liegenden Defekten, 15,6 % mit Defekten mittlerer Komplexität, 11,6 % mit Defekten schwerer Komplexität. Insgesamt folgte die Altersverteilung bei der Diagnose einer viralen Pneumonie einer bimodalen Verteilung mit einem Höhepunkt in der frühen Kindheit und einem zweiten Höhepunkt nach dem 70. Lebensjahr. Über die gesamte Kohorte machten Influenzaviren 47,1 % der Infektionen aus, gefolgt von respiratorischen Synzytialviren (RSV) mit 28,7 %, Adenoviren (2,7 %), Parainfluenza (1,8 %) und humanen Metapneumoviren (1,3 %). In 20,4 % der Fälle wurde kein spezifisches Virus kodiert. In der pädiatrischen Bevölkerung (<18 Jahre) war die RSV-Infektion mit 55,5 % der Fälle die häufigste Ursache, gefolgt von Influenza (14,2 %), Adenoviren (4,5 %), humanem Metapneumovirus (1,8 %) und Parainfluenza (1,3 %) Viren. Interessanterweise waren Influenza, Parainfluenza und humanes Metapneumovirus jedoch bei Kindern, die starben, eine Wiederbelebung, mechanische Herzunterstützung oder Transplantation benötigten, relativ überrepräsentiert (28,3 % vs. 14,2 %, 5,8 % vs. 1,3 % bzw. 5,0 % vs. 1,8 % in der Ereignisgruppe vs. der gesamten pädiatrischen Population). Im Gegensatz dazu war RSV bei Patientinnen und Patienten mit Ereignissen im Vergleich zur Gesamtpopulation relativ unterrepräsentiert (41,7 % vs. 55,5 %). Bei erwachsenen Patientinnen und Patienten machte das Influenza Virus 76,8 % der Fälle aus. Die Krankenhaus-Fallsterblichkeitsrate (CFR) betrug insgesamt 8,5 % mit wichtigen Unterschieden zwischen Altersgruppen sowie AHF- und Nicht-AHF-Patientinnen und Patienten: Kinder mit AHF im Alter von 0-9 Jahren hatten einen Krankenhaus-CFR von 1,3 % im Vergleich zu 0,3 % bei Nicht-AHF-Kindern derselben Altersgruppe. In ähnlicher Weise hatten AHF-Kinder und Jugendliche im Alter von 10-19 Jahren eine höhere Sterblichkeitsrate im Vergleich zu Nicht-AHF-Gleichaltrigen (8,5 % vs. 3,0 %). Nur 40 AHF- Patientinnen und Patienten im Alter von 20-59 Jahren benötigten während des Studienzeitraums einen Krankenhausaufenthalt wegen Virus Pneumonie und wurden daher in die Analyse einbezogen. Sechs dieser Patientinnen und Patienten starben jedoch (Krankenhaus-CFR 15 %), verglichen mit 9,5 % bei Nicht-AHF-Patientinnen und Patienten derselben Altersgruppe. Im Mittel übertraf die Krankenhaus-CFR in der 20-59-jährigen KHK-Kohorte die CFR bei Nicht-AHF- Patientinnen und Patienten im Alter von 60-69 Jahren (14,4 %) und näherte sich der Sterblichkeitsrate bei 70-79-jährigen Nicht-AHF- Patientinnen und Patienten (17,2 %) an. Der kombinierte Endpunkt Tod, erfolgreiche Reanimation, mechanische Herzunterstützung oder Herztransplantation trat bei 4,0 %, 10,6 % und 22,5 % der AHF- Patientinnen und Patienten und 0,5 %, 3,1 % und 13,7 % Nicht-AHF-Patientinnen und Patientinnen und Patienten im Alter von 0-9, 10-19 bzw. 20-59 Jahren auf. Zum Vergleich: Die Ereignisraten bei Nicht-AHF- Patientinnen und Patienten im Alter von 60-69, 70-79 und 80-89 Jahren für diesen Endpunkt betragen 17,7%, 18,8 % bzw. 21,6 %. Daher hatten erwachsene AHF höhere Ereignisraten als diejenigen, die in der über 80-jährigen nicht-angeborenen Kohorte beobachtet wurden. Während AHF-Kinder ein relativ geringeres absolutes Komplikationsrisiko haben, ist im Vergleich zu ihren altersentsprechenden Nicht-

AHF-Altersgenossen ein relativer Risikoanstieg für Tod oder schwere akute Komplikationen zu verzeichnen, der zwischen 3,5 und 6,3 liegt. In der uni- und multivariablen logistischen Regressionsanalyse kristallisierten sich die AHF-Komplexität, Herzinsuffizienz, eine Vorgeschichte von Herzrhythmusstörungen sowie eine Reihe von extrakardialen Komorbiditäten als signifikante Prädiktoren für das Ergebnis heraus. Alter, frühere Virus-Lungenentzündungsepisoden, männliches Geschlecht, Komplexität des zugrundeliegenden AHF, begleitende Chromosomenanomalien, Vorgeschichte einer Krebsdiagnose, Übergewicht, Rauchen und Alkoholmissbrauch sowie die Verwendung von Herzmedikamenten, Antipsychotika oder Antikonvulsiva, Antidiabetika und Immunsuppressiva waren signifikante multivariable Prädiktoren für unerwünschte Ergebnisse. Im Gegensatz dazu waren Impfungen gegen Pneumokokken-Erkrankungen und Influenza in dieser Analyse mit niedrigeren Ereignisraten verbunden. Zusammenfassend, erlauben unsere Daten - basierend auf einem großen landesweiten administrativen Datensatz von Virus-Pneumonie-Fällen im Krankenhaus bei 24.980 Patienten über einen Zeitraum von 13 Jahren - neue Mortalitäts- und Morbiditätsschätzungen für AHF- Patientinnen und Patienten. Die Analyse zeigt, dass AHF-Patientinnen und Patienten im Vergleich zu ihren Altersgenossen ein schlechteres Outcome hatten, und die Mortalitäts- oder Morbiditätsraten bei jungen oder erwachsenen AHF-Patientinnen und Patienten mittleren Alters waren vergleichbar mit denen, die bei nicht AHF-Personen im Alter von 60 Jahren und älter beobachtet wurden. Daher legen die aktuellen Daten nahe, dass AHF-Betroffene mit mittelschweren und komplexen AHF als Patientinnen und Patienten mit höherem Risiko im Rahmen schwerer Virusinfektionen betrachtet werden sollten, und diese Informationen können dazu beitragen, die medizinische Behandlung in dieser gefährdeten Bevölkerungsgruppe zu leiten. Während in unserer Analyse Kinder mit AHF insgesamt niedrigere absolute Mortalitäts- und Komplikationsraten aufwiesen, war ihr relatives Risiko für unerwünschte Ergebnisse dennoch 3,5- bis 6-fach höher als bei ihren nicht AHF-Altersgenossen. Folglich könnten auch Kinder mit AHF aufgrund der aktuellen Analyse als Personen mit höherem Risiko angesehen werden. Wir identifizierten auch Komorbiditäten, die mit einem höheren Sterberisiko oder unerwünschten Ergebnissen verbunden sind, einschließlich höherem Alter, männlichem Geschlecht, Komplexität des zugrunde liegenden Herzfehlers, Chromosomenanomalien, Krebs, Herzmedikamenten sowie Immunsuppressiva.

Die zugrunde liegende Arbeit ist frei über folgenden open-access Link zugänglich:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8223651/>

Referenz: Diller GP, Enders D, Lammers AE, Orwat S, Schmidt R, Radke RM, Gerss J, DeTorres Alba F, Kaleschke G, Bauer UM, Marschall U, Baumgartner H. Mortality and morbidity in patients with congenital heart disease hospitalised for viral pneumonia. *Heart*. 2020 Oct 27;107(13):1069–76. doi:10.1136/heartjnl-2020-317706. PMID: 33109710; PMC 8223651.

Untersuchung der Morbidität und Mortalität von hospitalisierten AHF-Patienten mit COVID im Jahr 2020

Insgesamt wurden im Jahr 2020, 338 von 83.276 in der Datenbank registrierten AHF-Betroffenen im Krankenhaus mit COVID-19 Infektion ohne Pneumoniediagnose behandelt (54 % weiblich, medianes Alter 62,7 Jahre (Interquartilenbereich (IQR) 24,3 – 81,3)). Zusätzlich wurden 65 Patientinnen und Patienten (44 % weiblich, medianes Alter 72,6 Jahre (IQR 57,9 – 80,9)) mit COVID-19 und assoziierter Pneumonie (COVID-19+p) behandelt. Es gab deutliche Unterschiede zwischen AHF- Patientinnen und Patienten mit COVID-19 und solchen Patienten mit COVID-19+p je nach Patientenalter. Kinder und Jugendliche wurden häufiger mit COVID-19 diagnostiziert als Erwachsene, aber mit zunehmendem Alter wiesen AHF- Patientinnen und Patienten häufiger eine assoziierte Lungenentzündung auf. Der Alterseffekt auf das Auftreten einer Pneumonie war signifikant ($p=0,04$). Obwohl teilweise nicht signifikant, wurden kardiale

Komorbiditäten häufiger bei Patientinnen und Patienten mit Lungenentzündung beobachtet als bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19-Diagnose ohne Pneumonie. So wurden beispielsweise Adipositas ($p=0,06$), Dyslipidämie ($p<0,001$) und Diabetes mellitus ($p=0,08$) tendenziell häufiger bei Patientinnen und Patienten mit Lungenentzündung beobachtet.

Während der gesamten Analysezeit benötigten signifikant mehr Patientinnen und Patienten mit Lungenentzündung eine intensivmedizinische Behandlung als solche mit COVID-19-Infektion ohne Pneumonie ($p=0,02$). Insgesamt wurden 15 Patientinnen und Patienten (4,4 %) mit COVID-19 auf der Intensivstation behandelt ($n=8$; 12,3 % mit Lungenentzündung). Eine invasive Beatmung war in der Pneumonie-Kohorte signifikant häufiger notwendig ($p=0,02$)

7,1 % ($n=22$) der hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit COVID-19 ohne assoziierte Pneumonie starben innerhalb von 30 Tagen nach der Diagnose. In der Kohorte der Patientinnen und Patienten mit COVID-19+p verstarben 27,5% ($n=14$) innerhalb von 30 Tagen ($p<0,001$). Auffallend war, dass kein Kind in unserem Datensatz in Zusammenhang mit COVID-19 verstarb und auch in der Gruppe der Patientinnen und Patienten im Altersbereich von 18-65 Jahren die Mortalität deutlich niedriger war (30-Tages Mortalität 2,1 % bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19 ohne Pneumonie verglichen mit 5,9% bei solchen mit assoziierter Pneumonie).

Somit bestätigte diese Analyse, dass die Krankenhausmortalität im Wesentlichen auf die AHF-Patientinnen und Patienten > 65 Jahre konzentriert war. In der multivariaten logistischen Regression waren höheres Lebensalter (OR 2,99/10 Jahre, 95% KI 2,37 - 9,56; $p=0,027$) sowie mittelschwere bis schwere Komplexität der AHF (OR 7,81, 95% KI 1,25 - 71,67; $p=0,039$) unabhängig voneinander mit der adjustierten 30-Tage-Mortalität assoziiert. Insgesamt zeigt die aktuelle Studie, dass fortgeschrittenes Alter und kardiovaskuläre Komorbiditäten einen tiefgreifenden Einfluss auf das Auftreten von Lungenentzündung bei Patientinnen und Patienten mit AHF mit COVID-19-Infektion sowie deren tödlichen Verlauf in der Zeit vor der Impfung hatten. Kinder mit AHF waren deutlich weniger betroffen und hatten eine Mortalitätsrate von 0 % in unserer Studie.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie werden sich direkt Handlungsanweisungen für den alltäglichen Umgang mit AHF- Patientinnen und Patienten ableiten lassen, die sowohl die Prognose der Betroffenen wie auch die Zusammenarbeit der einzelnen Leistungserbringer positiv beeinflussen sollten. Die vorliegende Analyse legt zudem den Grundstein für künftige Pilotprojekte die ggf. Möglichkeit einer strukturierten Nachsorge von AHF- Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko testen sollen. Zudem ist geplant, gemeinsam mit dem Kompetenznetz Angeborene Herzfehler ein Online-Tool zur Risikostratifizierung vor elektiven nicht-kardialen Operationen sowie mit möglichen Behandlungspfaden für gängige AHF-Diagnosen und Szenarien sowohl für Patientinnen und Patienten als auch für Ärzte zu erstellen. Weiterhin werden neben der üblichen Vorstellung der Ergebnisse auf wissenschaftlichen Kongressen und Publikationen in entsprechenden Fachzeitschriften die Ergebnisse direkt über die Webseite des NRAHF allen beteiligten Leistungserbringern (und Patienten) zugänglich gemacht. Dies betrifft insbesondere auch Patienten, Patienteneltern und Patientenorganisationen. Das Nationale Register hat mit seiner Webpräsenz (www.kompetenznetz-ahf.de/aktuelles/meldungen/wer-behandelt-dein-herz) ein etabliertes Portal zur Verbreitung von unabhängigen, verständlichen Informationen zu AHF. Zudem wird angestrebt, dass die Ergebnisse, (v. a. die Risikoscores) Eingang in die geltenden nationalen und internationalen Leitlinien finden.

7. Diskussion der Projektergebnisse

Das vorliegende Projekt untersuchte erstmalig und flächendeckend umfassend die Versorgungsrealität und Versorgungsdefizite bei Patientinnen und Patienten mit AHF in Deutschland. Dazu wurde das gesamte Krankheitsspektrum der AHF- Patientinnen und

Patienten in Deutschland basierend auf drei Datensätzen mit unterschiedlicher Datenmenge und Datentiefe untersucht (DeSTATIS-Abfragen, Abfragen der BARMER Datenbank und Daten des NRAHF).

Im Rahmen dieser Analysen konnten wir flächendeckend Informationen über die Zahl der AHF-Patienten in Deutschland und insbesondere zur Anbindung an spezialisierte Zentren und spezialisierte Kinder-/Kardiologen erfassen. Diese Daten fehlen bislang vollständig. Dabei zeigten sich, deutliche Versorgungslücken. Speziell war festzustellen, dass entgegen geltender Leitlinienempfehlung über 40 % der erwachsenen AHF-Patienten nur vom Hausarzt versorgt werden. Dies betrifft auch über 35 % der Patienten mit komplexen AHF und widerspricht den durch Leitlinien empfohlenen Handlungsanweisungen. Somit konnte hier ein Versorgungsproblem mit Relevanz für das optimale, evidenzbasierte Management von AHF identifiziert werden. Ein weiteres Kernthema des Projektes sind die schwangerschaftsassozierten Komplikationen bei AHF-Patientinnen. Hier konnten wir erstmals zeigen, dass Frauen mit AHF eine höhere mütterliche Komplikationsrate (z. B. für Schlaganfälle) als Frauen ohne AHF haben. Noch deutlicher waren die Unterschiede bei den Neugeborenen. Hier fanden sich sehr deutliche Unterschiede in der Frühmortalität, der Notwendigkeit der intensivmedizinischen Behandlung und auch bezüglich der Fehlbildungen des Neugeborenen zwischen Kindern von AHF und nicht-AHF Müttern. Diese Daten sind neuartig und haben eine hohe Behandlungs- und Patienteninformationsrelevanz. Das vorliegende Projekt ist das erste auf administrativen, flächendeckenden Daten basierende Projekt, das in Deutschland Analysen von Medikamentenverschreibungen bei AHF-Patientinnen und Patienten erlaubt. Basierend auf dieser Möglichkeit, haben wir die langfristigen Komplikationsraten bei Verschreibung von bestimmten Blutverdünnungsmitteln und antiarrhythmischen Medikamenten untersucht. Auch dabei fanden wir, dass AHF-Patientinnen und Patienten eine angepasste medikamentöse Behandlung benötigen, um Komplikationen zu reduzieren. Diese neuartigen Daten erlauben eine zielgerichtetere Therapie und eine bessere Nutzen-Risikoabwägung bei AHF-Patienten.

Aus Versorgungssicht sind die erhobenen Daten von großer Bedeutung da sie zum einen das Ausmaß der Problematik illustrieren, zeigen dass die Zahl der Betroffenen höher als angenommen ist und zudem demonstrieren, dass die Morbidität und Mortalität weiterhin sehr hoch sind. Zudem konnten wir relevante Versorgungsprobleme mit direkter Behandlungsrelevanz zeigen (z. B. ausschließliche hausärztlich Versorgung, Antikoagulation und Amiodarontherapie).

Durch die Heterogenität der AHF-Kohorte sowie der Tatsache, dass Patientinnen und Patienten, die an tertiären Zentren angebunden sind, überdurchschnittlich häufig eine kostenintensive interventionelle oder chirurgische Therapieform erhalten, war die Abschätzung von Kosteneffekten solcher Maßnahmen erschwert.

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu beachten, dass folgenden Limitationen aufgrund der Datenverfügbarkeit gegeben sind:

Die Daten der BARMER umfassen ca. 1/9 der Bevölkerung in Deutschland und erlauben eine longitudinale Analyse. Die DESTATIS-Daten umfassen alle stationären Behandlungsfälle in Deutschland, erlauben aber keine Verlaufserhebungen, weil es sich um anonymisierte Fälle handelt. Ambulante Behandlungsdaten werden hier nicht erfasst. Die Daten des NRAHF sind pseudonymisiert und erlauben Verlaufsbeurteilungen, beruhen aber auf einer freiwilligen Anmeldung der Betroffenen und Zustimmung für die Übermittlungen ihrer Gesundheitsdaten aus dem Versorgungsalltag an das Register. Obwohl in einer Studie die *Repräsentativität für Stichproben* nachgewiesen werden konnte, muss trotzdem von einem gewissen Bias ausgegangen werden.

Limitationen der Analysen:

Die Verwendung von Versorgungsdaten von Krankenkassen bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern ist mit diversen Limitationen verbunden. Diese umfassen u.a.:

1. Vollständigkeit der Daten: Versorgungsdaten von Krankenkassen haben eine beschränkte Datentiefe und können nicht alle Aspekte der medizinischen Versorgung und medikamentösen Therapie abdecken. Diese Aspekte umfassen z.B. die Adhärenz des Patienten an die Medikation, Symptome, Laborwerte und den allgemeinen Gesundheitszustand.
2. Limitationen der zugrunde liegenden ICD-10 Codes. Die zugrunde liegenden ICD-10-Codes wurden nicht speziell für angeborene Herzfehler entwickelt und berücksichtigen in diesem Zusammenhang wichtige anatomische Details nicht vollständig. Idealerweise wäre zu diesem Zweck ein speziell für diese Patientenkohorte entwickeltes Nomenklatursystem wie das International Pediatric and Congenital Cardiac Code System wünschenswert.
3. Heterogenität der Patientenpopulation: Patienten mit angeborenen Herzfehlern sind eine heterogene Gruppe sein, mit unterschiedlichen Arten und Schweregraden von Herzfehlern, Begleiterkrankungen und Lebensstilen. Dies macht es schwierig, allgemeingültige Schlussfolgerungen zu ziehen.
4. Kausalität: Versorgungsdaten ermöglichen die Beschreibung und Assoziationen und Korrelationen, aber nicht unbedingt kausale Schlussfolgerungen.
5. Aktualität der Daten: Therapien und Behandlungsansätze entwickeln sich ständig weiter. Die zugrunde liegenden Versorgungsdaten der Krankenkassen haben eine Latenz von ca. 2 Jahren sind und diese sollte bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden.

8. Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Die aus den erhobenen Daten resultierenden Analysen wurden in hochkarätigen internationalen Journalen publiziert und die Ergebnisse auf nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt und fanden große Beachtung.

Durch die Heterogenität der AHF-Kohorte sowie der Tatsache, dass Patienten, die an tertiären Zentren angebunden sind, überdurchschnittlich häufig eine kostenintensive interventionelle oder chirurgische Therapieform erhalten war die Abschätzung von Kosteneffekten der Therapie von AHF Patienten an überregionalen oder spezialisierten Zentren erschwert. Zudem war durch die begrenzte Nachverfolgungszeit zwischen der Etablierung von spezialisierten Versorgungsstrukturen in Deutschland und dem Ende der Nachbeobachtung, die Zahl der Ereignisse limitiert und erlaubte uns nicht den Effekt einer solchen Versorgung auf die Morbidität und Mortalität von AHF Patienten sowie die Kosteneffizienz der spezialisierten Therapie differenziert herauszuarbeiten. Entsprechend konnte das Projekt keine belastbaren Daten, die die Erarbeitung von Selektivverträgen zwischen den Krankenkassen und niedergelassenen Kollegen erlauben, generieren. Durch die u.g. Fortführung des Projektes erhoffen wir entsprechende Daten jedoch in Zukunft zur Verfügung stellen zu können. Dazu bestanden während der gesamten Projektlaufzeit sowie auch weiterhin Gespräche mit Repräsentanten der niedergelassenen EMAH Kardiologen und der BARMER GEK. Dieser Austausch soll in der Zukunft fortgeführt werden und die Basis neuer Analysen mit einer längeren Nachbeobachtungszeit liefern.

Das Projekt hat zusätzlich zu den wissenschaftlichen Ergebnissen auch neue methodische Möglichkeiten im Bereich der versorgungsdatenbasierten AHF-Forschung mit weiterem Forschungsbedarf aufgezeigt. Insbesondere die Möglichkeit quasi-experimenteller Studien zum Vergleich verschiedener Therapiemöglichkeiten anhand von administrativen Daten ist von großer praktischer Relevanz. Entsprechend konnten wir die Fortführung und Weiterentwicklung des Projekts nach Ende der Förderung mit einer Anschlussfinanzierung durch eine Stiftung in Höhe von 450.000 € für weitere 3 Jahre akquirieren.

Das OptAHF-Projekt ist eines der umfassendsten Forschungsprojekte, welches es je zur medizinischen Versorgung von AHF-Patienten gegeben hat. Die Forschungsergebnisse zeigen, worauf es für ein langes und gutes Leben mit AHF ankommt, und zwar über die gesamte Lebensspanne hinweg. Die Studienergebnisse zeigen, wie wichtig eine spezialisierte Versorgung ist. Schon zwischen 15 und 25, erst recht jedoch ab einem Alter von 45 steigen die Risiken bei mittleren und schweren AHF erheblich an. Dem ließe sich gezielt vorbeugen. Für die zunehmend größer werdende Patientengruppe ist das ein Problem.

Die Ergebnisse lassen sich allgemein auf alle chronischen angeborenen Erkrankungen übertragen, Auch hier treten in der Versorgung vermutlich ähnliche Probleme auf.

Es ist essentiell, dass darüber alle Betroffenen laienverständlich und zeitnah informiert werden und dass dieser Wissenstransfer den Dialog mit den Betroffenen unterstützt. Nur so kann die Versorgung dieser speziellen lebenslang chronisch kranken Patientengruppe verbessert werden. Der direkte Kontakt zu den Betroffenen wird über das Nationale Register gepflegt.

Auf Grundlage von OptAHF gilt es daher, die Betroffenen und ihr familiäres Umfeld sowie die behandelnden Ärztinnen und Ärzte für die Notwendigkeit der spezialisierten, konsistenten und kontinuierlichen therapeutischen Begleitung über die gesamte Lebensspanne hinweg zu sensibilisieren, das Potenzial der bislang zu wenig beachteten Handlungsspielräume aufzuzeigen und den Zugang zu einer adäquaten medizinischen Versorgung zu erleichtern. Dies muss einerseits mit gezielten Maßnahmen des Betroffenen-Empowerments zur Förderung der Compliance und der Überwindung von Hürden der Transition sowie andererseits mit Maßnahmen einhergehen, die die behandelnde und zuweisende breite Ärzteschaft unterschiedlicher Fachrichtungen im ambulanten und klinischen Sektor zur intensiven Zusammenarbeit mit spezialisierten Kolleginnen und Kollegen motivieren.

Gerade für Menschen mit komplexen Grunderkrankungen sind Zeit und ein Aufklärungsgespräch, bei dem ihnen zugehört wird, entscheidende salutogenetische Faktoren.

Für die Sicherstellung der Gesundheitsversorgung und die Verhinderung einer Überlastung der sozialen Sicherungssysteme wird es darauf ankommen, massiv auch dafür zu werben, bestehende bewährte Strukturen der spezialisierten EMAH-Versorgung stärker zu bündeln und zu nutzen, um die ebenso effektive wie effiziente kardiologische Begleitung der vulnerablen und stetig wachsenden Patientengruppe durch eine sektorenübergreifende Zusammenarbeit im ambulanten und klinischen Bereich sicher zu stellen.

Familien und Erwachsene mit AHF sind inzwischen eine digital hoch affine Zielgruppe mit hohen Ansprüchen an eine nutzerintuitive digitale Kommunikation. Gesundheitsinformationen werden bevorzugt über die digitalen Kanäle der klassischen Medienformate gesucht, aber auch über die sozialen Kanäle. Dabei spielt der Peer-to-Peer Austausch unter den Betroffenen als den Expertinnen und Experten für den Umgang mit der eigenen Erkrankung eine Schlüsselrolle für den Multiplikator-Effekt, der der Community den Zugang zu den für sie wichtigen Forschungserkenntnissen erleichtert.

Für die crossmediale Themen- und Formatentwicklung zu den OptAHF-Ergebnissen und für das „Finetuning“ der Maßnahmen der flankierenden Pressearbeit inklusive Medienkontaktmanagement entlang einer Roadmap (wichtige Anlässe, Termine) berücksichtigen wir die jeweiligen Anliegen und „Schmerzpunkte“ der Zielgruppen sowohl in inhaltlichen Sachen wie Patientensicherheit, Therapie- und Versorgungssicherheit als auch in Sachen User Experience. Auf diese Weise identifizieren wir geeignete „Matching-Points“ mit den aus den Studienergebnissen abzuleitenden dringenden Empfehlungen/Botschaften und generieren Inhalte, die ankommen und nachhaltig wirken.

Die Ergebnisse der Analysen wurden wie geplant als laienverständliche Patientenkommunikation über die Webseite des Kompetenznetzes für AHF zur Verfügung gestellt. Alle interessierten Parteien und insbesondere AHF Patienten und ihre Angehörigen

können dort die relevanten Ergebnisse des Projektes unter „Optimal versorgt ein Leben lang“ (www.kompetenznetz-ahf.de/optahf-spezial/) finden.

9. Erfolgte Veröffentlichungen

1. Fischer AJ, Enders D, Eckardt L, Köbe J, Wasmer K, Breithardt G, De Torres Alba F, Kaleschke G, Baumgartner H, Diller GP. Thyroid Dysfunction under Amiodarone in Patients with and without Congenital Heart Disease: Results of a Nationwide Analysis. *J Clin Med*. 2022 Apr 5;11(7):2027. doi:10.3390/jcm11072027. PMID: 35407633; PMCID: PMC8999848.
2. Maser M, Freisinger E, Bronstein L, Köppe J, Orwat S, Kaleschke G, Baumgartner H, Diller GP, Lammers A. Frequency, Mortality, and Predictors of Adverse Outcomes for Endocarditis in Patients with Congenital Heart Disease: Results of a Nationwide Analysis including 2512 Endocarditis Cases. *J Clin Med*. 2021 Oct 29;10(21):5071. doi: 10.3390/jcm10215071. PMID: 34768591; PMCID:PMC8584301.
3. Lammers AE, Diller GP, Lober R, Möllers M, Schmidt R, Radke RM, De-Torres-Alba F, Kaleschke G, Marschall U, Bauer UM, Gerß J, Enders D, Baumgartner H. Maternal and neonatal complications in women with congenital heart disease: a nationwide analysis. *Eur Heart J*. 2021 Nov 1;42(41):4252-4260. doi:10.1093/eurheartj/ehab571. PMID: 34638134.
4. Fischer AJ, Enders D, Wasmer K, Marschall U, Baumgartner H, Diller GP. Impact of specialized electrophysiological care on the outcome of catheter ablation for supraventricular tachycardias in adults with congenital heart disease: Independent risk factors and gender aspects. *Heart Rhythm*. 2021 Nov;18(11):1852-1859. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.07.009. Epub 2021 Jul 13. PMID:34271174.
5. Diller GP, Orwat S, Lammers AE, Radke RM, De-Torres-Alba F, Schmidt R, Marschall U, Bauer UM, Enders D, Bronstein L, Kaleschke G, Baumgartner H. Lack of specialist care is associated with increased morbidity and mortality in adult congenital heart disease: a population-based study. *Eur Heart J*. 2021 Nov 1;42(41):4241-4248. doi: 10.1093/eurheartj/ehab422. PMID: 34269382.
6. Freisinger E, Gerß J, Makowski L, Marschall U, Reinecke H, Baumgartner H, Koeppel J, Diller GP. Current use and safety of novel oral anticoagulants in adults with congenital heart disease: results of a nationwide analysis including more than 44 000 patients. *Eur Heart J*. 2020 Nov 14;41(43):4168-4177. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa844. PMID: 33184662.
7. Diller GP, Enders D, Lammers AE, Orwat S, Schmidt R, Radke RM, Gerss J, DeTorres Alba F, Kaleschke G, Bauer UM, Marschall U, Baumgartner H. Mortality and morbidity in patients with congenital heart disease hospitalised for viral pneumonia. *Heart*. 2020 Oct 27;107(13):1069–76. doi:10.1136/heartjnl-2020-317706. Epub ahead of print. PMID: 33109710; PMCID:PMC8223651.

10. Literaturverzeichnis

1. Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense HW. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany : a study

of the Competence Network for Congenital Heart Defects. Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society 100, 12, 1111-7, (2011).

2.Hess J, Bauer U, de Haan F, Flesch J, Gohlke-Baerwolf C, Hagl S, Hofbeck M, Kaemmerer H, Kallfelz HC, Lange PE, Nock H, Schirmer KR, Schmaltz AA, Tebbe U, Weyand M, Breithardt G. Recommendations for adult and paediatric cardiologists on obtaining additional qualification in "Adults with Congenital Heart Disease" (ACHD). International journal of cardiology 149, 2, 186-191, (2011).

3.Kaemmerer H, Bauer U, de Haan F, Flesch J, Gohlke-Bärwolf C, Hagl S, Hess J, Hofbeck M, Kallfelz HC, Lange PE, Nock H, Schirmer KR, Schmaltz AA, Tebbe U, Weyand M, Breithardt G. Recommendations for improving the quality of the interdisciplinary medical care of grown-ups with congenital heart disease (GUCH). International journal of cardiology 150, 1, 59-64, (2011).

4.Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, Lung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos-Hesselink JW, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. Eur Heart J. 2021 Feb 11;42(6):563-645. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa554. PMID: 32860028

5.Helm PC, Kaemmerer H, Breithardt G, Sticker EJ, Keuchen R, Neidenbach R, Diller GP, Tutarel O, Bauer UMM. Transition in Patients with Congenital Heart Disease in Germany: Results of a Nationwide Patient Survey. Frontiers in pediatrics 5, 115, (2017).

11. Anhang

Nicht zutreffend.

12. Anlagen

Nicht zutreffend.