

Pulmonal arterielle Hypertonie bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern

Veronika Anna Concetta Habdank

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Lutz Renders

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Oktay Tutarel
2. Prof. Dr. Jürgen Hörer

Die Dissertation wurde am 29.12.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 03.07.2024 angenommen.

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	- 4 -
Abbildungsverzeichnis	- 6 -
Tabellenverzeichnis	- 7 -
1 Einleitung	- 8 -
1.1 Pulmonale Hypertonie.....	- 8 -
1.2 Weltgesundheitsorganisation Gruppe 1 - Pulmonal arterielle Hypertonie.....	- 9 -
1.2.1 Pulmonal arterielle Hypertonie bei angeborenen Herzfehlern.....	- 10 -
2 Zielsetzung der Arbeit	- 23 -
3 Methoden	- 24 -
3.1 Studienpopulation und Studienzeitraum.....	- 24 -
3.2 Datenerfassung und Datenquellen.....	- 24 -
3.3 Erfasste Parameter	- 25 -
3.3.1 Allgemeines	- 25 -
3.3.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	- 25 -
3.3.3 Schweregrad der Herzinsuffizienz	- 26 -
3.3.4 Laborparameter	- 26 -
3.3.5 Relevante Komorbiditäten.....	- 27 -
3.3.6 Vorkommen von Ereignissen	- 27 -
3.3.7 (Apparative) Untersuchungen	- 27 -
3.3.8 Eingenommene Medikamente mit Dosis.....	- 28 -
3.3.9 Endpunkt.....	- 29 -
3.4 Statistische Auswertung.....	- 29 -
4 Ergebnisse	- 30 -

4.1	Allgemeine Patientencharakteristika	- 30 -
4.1.1	Verteilung der angeborenen Herzfehler	- 30 -
4.1.2	Kardiovaskuläres Risiko.....	- 31 -
4.1.3	Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie	- 32 -
4.1.4	Ereignisse und Hospitalisierungen.....	- 32 -
4.1.5	Echokardiographie	- 33 -
4.1.6	Sonstiges	- 33 -
4.2	Mortalität der Kohorte.....	- 35 -
4.3	Mortalitätsprädiktoren.....	- 36 -
4.3.1	Univariate Analyse	- 36 -
4.3.2	Univariate und multivariate Analyse unter dem Einbezug von N-terminalem pro B-Typ natriuretischem Peptid	- 36 -
5	Diskussion.....	- 41 -
5.1	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid.....	- 41 -
5.2	C-reaktives Protein.....	- 42 -
5.3	Harnsäure	- 43 -
5.4	Eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion	- 44 -
5.5	New York Heart Association-Klassifikation	- 44 -
5.6	Mortalität	- 45 -
5.7	Risikoabschätzung	- 45 -
5.8	Zukunftsaussicht.....	- 47 -
5.9	Limitationen.....	- 47 -
6	Zusammenfassung.....	- 48 -
	Literaturverzeichnis	- 50 -
	Danksagung	- 56 -

Abkürzungsverzeichnis

6MGT	<i>6-Minuten-Gehtest</i>
AHF	<i>angeborener Herzfehler</i>
ASD	<i>Vorhofseptumdefekt</i>
AUC	<i>Area under the Curve</i>
AVSD	<i>atrioventrikulärer Septumdefekt</i>
BNP	<i>B-Typ natriuretisches Peptid</i>
cAMP	<i>zyklisches Adenosinmonophosphat</i>
cGMP	<i>zyklisches Guanosinmonophosphat</i>
CRP	<i>C-reaktives Protein</i>
DHM	<i>Deutsches Herzzentrum München</i>
EKG	<i>Elektrokardiogramm</i>
EMAH	<i>Erwachsene mit angeborenem Herzfehler</i>
ES	<i>Eisenmenger Syndrom</i>
ET-1	<i>Endothelin-1</i>
GTP	<i>Guanosintriphosphat</i>
LV	<i>linksventrikulär</i>
mmHg	<i>Millimeter Quecksilbersäule</i>
mPAP	<i>mittlerer pulmonal arterieller Druck</i>
NO	<i>Stickstoffmonoxid</i>
NT-proBNP	<i>N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid</i>
PAH	<i>Pulmonal arterielle Hypertonie</i>
PAWP	<i>pulmonal arterieller Verschlussdruck</i>
PDE-5	<i>Phosphodiesterase-Typ-5</i>
peak VO ₂	<i>maximale Sauerstoffaufnahme</i>
PH	<i>pulmonale Hypertonie</i>
PVR	<i>pulmonal vaskulärer Widerstand</i>
QTc-Intervall	<i>frequenzkorrigiertes QT-Intervall</i>
RV	<i>rechtsventrikulär</i>
sO ₂	<i>Sauerstoffsättigung</i>
sPAP	<i>systemischer pulmonal arterieller Druck</i>
TAPSE	<i>Tricuspid annular plane systolic excursion</i>
VSD	<i>Ventrikelseptumdefekt</i>
WHO	<i>Weltgesundheitsorganisation</i>

WU
ZVD

Wood Units
Zentraler Venendruck

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Formen der PH.....	- 8 -
Abbildung 2: Untergruppen PAH bei EMAH.....	- 12 -
Abbildung 3: Untergruppen PAH bei EMAH.....	- 13 -
Abbildung 4: Aufteilung der AHF der gesamten Kohorte.....	- 30 -
Abbildung 5: Aufteilung der NYHA-Klassen für die Kohorte der Lebenden und Verstorbenen.....	- 31 -
Abbildung 6: Verteilung der speziellen PAH-Therapien der gesamten Kohorte.....	- 32 -
Abbildung 7: Todesursachen der im beobachteten Zeitraum verstorbenen Patienten	- 35 -
Abbildung 8: Grenzwertoptimierungskurve für NT-proBNP als Prädiktor für die Mortalität	- 39 -
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve.....	- 40 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: In Deutschland zugelassene Medikamente zur PAH Therapie -	17 -
Tabelle 2: NYHA-Klassifikation Herzinsuffizienz	- 26 -
Tabelle 3: Referenzwerte der in dieser Studie erfassten Laborparameter des Instituts für Laboratoriumsmedizin des DHM	- 27 -
Tabelle 4: Patientencharakteristika dieser Studie	- 33 -
Tabelle 5: Univariate Analyse von Prädiktoren für die Gesamtmortalität der gesamten Kohorte	- 36 -
Tabelle 6: Laborwerte der Patienten	- 37 -
Tabelle 7: Univariate und multivariate Analyse von Prädiktoren für die Mortalität unter dem Einbezug von NT-proBNP	- 38 -

Vorbemerkung:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde im Text die kürzere männliche Sprachform benutzt. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten jedoch für jegliches Geschlecht.

1 Einleitung

1.1 Pulmonale Hypertonie

Pulmonale Hypertonie (PH) beschreibt einen Krankheitszustand, bei dem der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) in Ruhe auf ≥ 20 mmHg erhöht ist (Humbert et al., 2022).

Seit dem ersten Weltsymposium zur PH 1973 in Genf galt ein mPAP von ≥ 25 mmHg als PH (Luthy, 1975). Verschiedene Studien zeigten jedoch, dass bereits ein mPAP zwischen 21 und 24 mmHg mit einem geringeren Überleben und einer höheren Hospitalisierungsrate einhergeht (Heresi et al., 2013) (Kovacs et al., 2014). Deshalb wurde 2018 vom Expertengremium des 6. Weltsymposiums zur PH ein Grenzwert von 20 mmHg empfohlen (Condon et al., 2019). Gesichert wird die Diagnose einer PH mittels Rechts-Herz-Katheter. Unter physiologischen Bedingungen beträgt der mPAP in Ruhe $14\text{mmHg} \pm 3\text{mmHg}$ (Kovacs et al., 2009).

Von der PH sind weltweit ca. 1 % der Bevölkerung betroffen, bei den über 65-Jährigen ca. 10 % (Hoepfer, Humbert, et al., 2016).

Die PH umfasst laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) 5 verschiedene Formen, diese sind in *Abbildung 1* dargestellt.

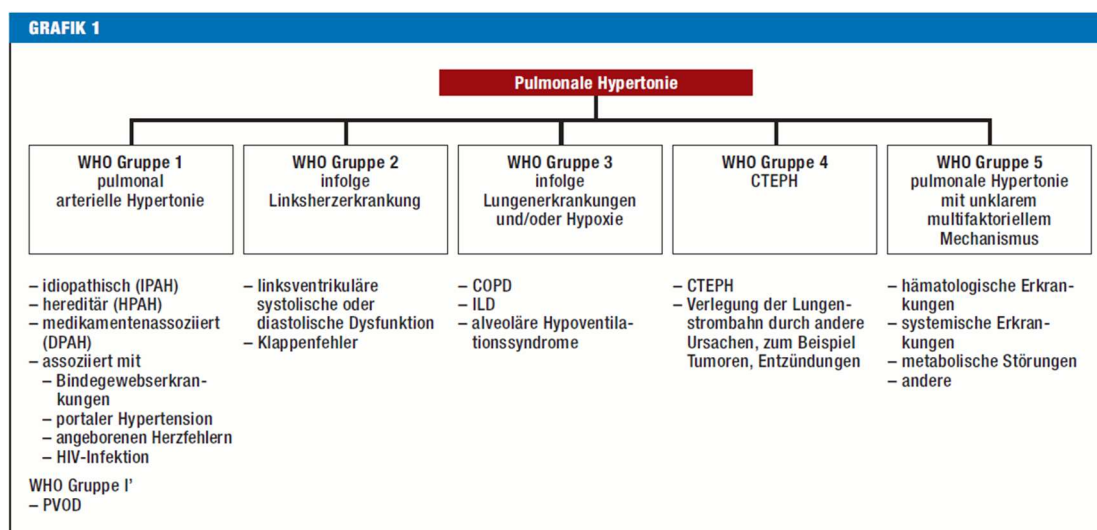


Abbildung 1: Formen der PH (Hoepfer, Ghofrani, et al., 2017), mit freundlicher Abdruckerlaubnis des Deutschen Ärzteblattes

Neben den durch die WHO definierten Gruppen kann die PH anhand der hämodynamischen Messgrößen pulmonal arterieller Verschlussdruck (PAWP), der ein Maß für den Druck im linken Ventrikel darstellt, und pulmonal

vaskulärer Widerstand (PVR) beschrieben werden. Dabei kann die PH in prä- und postkapillär unterteilt werden. Die präkapilläre PH wird definiert durch einen PAWP von ≤ 15 mmHg und einen PVR > 3 Wood units (WU). Die postkapilläre PH kann man wiederum unterteilen in die isolierte postkapilläre PH sowie die kombinierte prä- und postkapilläre PH. Für die postkapilläre PH gilt ein PAWP von > 15 mmHg, die isolierte postkapilläre PH ist von einem PVR < 3 WU und die kombinierte prä- und postkapilläre PH von einem PVR ≥ 3 WU gekennzeichnet. (Humbert et al., 2022)

Die Symptome der PH sind eher unspezifisch, weshalb die Krankheit oft erst spät diagnostiziert wird. Sie umfassen u.a. Dyspnoe bei Belastung, Müdigkeit und Erschöpfung. Im späteren Verlauf können Synkopen auftreten, vor allem während oder nach körperlicher Belastung (Hoeper, Ghofrani, et al., 2017).

Das Auftreten einer PH ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert, unabhängig von der jeweiligen Klassifikation und zugrunde liegenden Ätiologie (Hoeper, Humbert, et al., 2016).

1.2 Weltgesundheitsorganisation Gruppe 1 - Pulmonal arterielle Hypertonie

Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) ist eine seltene, aber schwere Form der PH. Sie zählt zur präkapillären PH und ist nicht durch Lungenerkrankungen oder erworbene Linksherzerkrankungen bedingt (Vazquez & Klinger, 2020). Durch Remodelling der Intima (innere Gefäßwandschicht, bestehend aus Endothelzellen) und Media (mittlere Gefäßwandschicht, bestehend aus glatter Muskulatur) der kleinen Pulmonalarterien kommt es zu einer Erhöhung des PVR. Des Weiteren kommt es aus histologischer Sicht zu einem Verschluss von kleinen Pulmonalarterien, In-situ Thrombosen und Infiltration von Progenitorzellen sowie inflammatorischen Zellen. (Archer et al., 2010)

Wichtige hämodynamische Messgrößen sind ein mPAP ≥ 20 mmHg, ein PAWP ≤ 15 mmHg sowie ein PVR von ≥ 3 WU (Humbert et al., 2022).

Die Epidemiologie der PAH ist uneindeutig. Die US-amerikanische REVEAL Studie berichtet von einer Inzidenz von 2 Fällen pro 1 Million Einwohner pro Jahr und einer Prävalenz von 10 Fällen pro 1 Million Einwohner (Badesch et al., 2010). In Deutschland lag die Inzidenz im Jahr 2014 bei 3,9 pro 1 Million,

die Prävalenz bei 25,9 (Hoeper, Huscher, et al., 2016). Dadurch zählt die PAH insgesamt zu den seltenen Erkrankungen.

Die Symptome der PAH sind ebenso wie bei der PH unspezifisch und beinhalten Dyspnoe bei Belastung, Müdigkeit, Brustschmerz, Synkopen, Palpitationen und Ödeme (Rich et al., 1987).

Die PAH kann anhand von Pathophysiologie, Ätiologie und Therapieansprechen nach der Nizza-Klassifikation weiter in folgende Gruppen unterteilt werden (Simonneau et al., 2013):

1. Idiopathische PAH
2. Hereditäre PAH
3. Medikamenten- oder Toxin-induzierte PAH
4. PAH assoziiert mit: Bindegewebserkrankungen, HIV-Infektion, Pfortader Hochdruck, angeborenen Herzfehlern (AHF), Schistosomiasis
5. PAH mit gutem Langzeitansprechen auf Calcium-Kanal-Blocker
6. PAH mit offensichtlichen Hinweisen auf pulmonalvenöse/kapilläre Beteiligung
7. Persistierende PAH des Neugeborenen

Auf die PAH bei AHF wird im Folgenden näher eingegangen.

1.2.1 Pulmonal arterielle Hypertonie bei angeborenen Herzfehlern

1.2.1.1 Überblick / Epidemiologie

Mitchel et al definierte einen AHF 1971 als "eine grobe strukturelle Anomalie des Herzens oder der intrathorakalen großen Gefäße, die tatsächlich oder potenziell von funktioneller Bedeutung ist" (Mitchell et al., 1971), was die Heterogenität der Erkrankung widerspiegelt.

AHF gelten als häufigste angeborene Organfehlbildung bei Neugeborenen (Fahed et al., 2013). Weltweit kommt ca. 1% aller Neugeborenen mit einem AHF auf die Welt. Die entspricht ungefähr 1,5 Millionen Kindern pro Jahr. In Europa beträgt die Prävalenz von AHF bei Lebendgeburten ungefähr 8 pro

1000, in Amerika ungefähr 7 pro 1000 (van der Linde et al., 2011). In Deutschland kommen aktuell jährlich ca. 8700 Kinder mit einem AHF zur Welt (Herzstiftung, 2022).

Eine Studie aus Birmingham zeigte, dass zwischen 1940 und 1949 ca. 60 % der Kinder mit einem AHF im ersten Lebensjahr verstarben (Macmahon et al., 1953). Durch Fortschritte in der Herzchirurgie, Kinderkardiologie, Intensivmedizin und Anästhesie hat sich die Prognose seither erheblich verbessert (Moons et al., 2010). Inzwischen erreichen über 90 % der Kinder mit AHF das Erwachsenenalter. So leben derzeit in Deutschland ca. 300 000 Erwachsene mit angeborenem Herzfehler (EMAH) (Herzstiftung, 2022). Dadurch ist die Zahl der EMAH größer als die der Kinder mit einem AHF. Weltweit beträgt die Prävalenz von EMAH ungefähr 3 pro 1000 Erwachsene (van der Bom et al., 2011).

Unklar ist, wie viele Patienten mit einem AHF eine PAH entwickeln. Anhand von Schätzungen wird davon ausgegangen, dass ca. 5-10 % aller Patienten mit AHF im Laufe der Zeit eine PAH entwickeln (Diller & Gatzoulis, 2007; Duffels et al., 2007). Die Prävalenz einer PAH bei EMAH steigt mit zunehmendem Alter: während in der Gruppe der unter 30-Jährigen ca. 3 % an einer PAH leiden, liegt dieser Wert bei den 70-80-Jährigen bei ca. 35 % (van Riel et al., 2014).

Weltweit beträgt die geschätzte Prävalenz einer PAH bei AHF 25 pro 1 Million Menschen (Hoepfer, Humbert, et al., 2016).

1.2.1.2 Klassifikation

Zur Klassifikation einer PAH bei einem AHF bestehen zwei Systeme, das klinische und das anatomisch-physiologische.

Die anatomische Klassifikation unterteilt nach Lokalisation und Art des Defektes in a) Prätrikuspidalklappen Shunts (wie z.B. der Vorhofseptumdefekt (ASD)), b) Posttrikuspidalklappenshunts (wie z.B. der Ventrikelseptumdefekt (VSD)) und c) Komplexe Defekte (wie z.B. der atrioventrikuläre Septumdefekt (AVSD)) (Papamichalis et al., 2020).

Die klinische Klassifikation unterscheidet anhand von Richtung des Blutflusses, Größe des Defekts sowie Korrekturoperationen in 4 Gruppen (Simonneau et al., 2013):

Zur **Gruppe 1** zählen alle Patienten mit einem Eisenmenger Syndrom (ES). Dabei liegen große intra- und extrakardiale Defekte vor, die zu einem Rechts-Links-Shunt und Zyanose führen.

Zur **Gruppe 2** zählen alle Patienten mit einer PAH bei systemisch-pulmonalen Shunts (Links-Rechts-Shunt). Die Herzfehler sind leicht bis schwer ausgeprägt, und entweder operierbar oder nicht operierbar. Der PVR ist moderat erhöht, eine Zyanose liegt nicht vor.

Zur **Gruppe 3** zählen Patienten mit einer PAH bei kleinen Defekten bzw. koinzidentellen Defekten. Es liegt ein erhöhter PVR vor, der jedoch nicht durch den Herzfehler bedingt ist. Der AHF ist hier nicht Ursache der PAH. Ein Defektverschluss ist kontraindiziert.

Zur **Gruppe 4** zählen Patienten mit einer PAH nach Korrektur des Herzfehlers. Dabei besteht die PAH entweder konstant weiter, oder entsteht Monate oder Jahre nach der OP neu.

In *Abbildung 2* und *Abbildung 3* sind die beschriebenen Gruppen graphisch dargestellt.

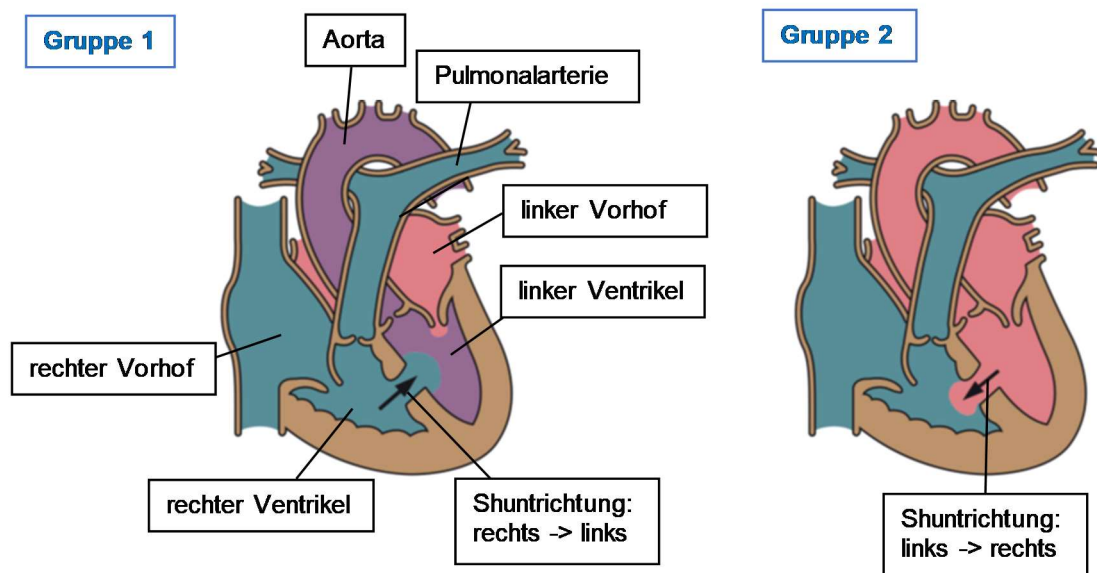


Abbildung 2: Untergruppen PAH bei EMAH, Farbe blau: desoxygeniertes Blut, Farbe pink: oxygeniertes Blut, Farbe lila: gemischt desoxygeniertes und oxygeniertes Blut, links: PAH bei ES, rechts: PAH bei systemisch-pulmonalen Shunts, modifiziert nach Brida & Gatzoulis, mit freundlicher Abdruckerlaubnis der Autoren

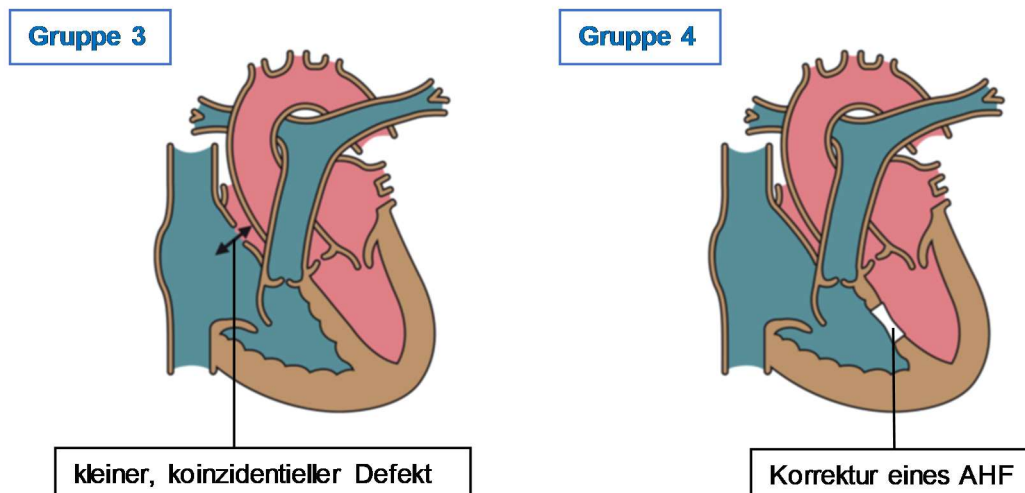


Abbildung 3: Untergruppen PAH bei EMAH, Farbe blau: desoxygeniertes Blut, Farbe pink: oxygeniertes Blut, Farbe lila: gemischt desoxygeniertes und oxygeniertes Blut; links: PAH bei kleinen/koinzidentuellen Defekten, rechts: PAH nach Korrektur eines AHF, modifiziert nach Brida & Gatzoulis, mit freundlicher Abdruckerlaubnis der Autoren

Die anteilmäßige Verteilung der Gruppen einer PAH bei EMAH veränderte sich in den letzten Jahren. Durch die frühe Diagnosestellung und Behandlung von AHF sank die Häufigkeit des ES, wohingegen die Häufigkeit der postoperativen PH anstieg (van Dissel et al., 2017).

1.2.1.3 Pathophysiologie

Die Entstehung einer PAH bei einem AHF ist multifaktoriell. Histopathologisch liegt bei den genannten Gruppen ein vaskuläres Remodelling zugrunde. Es kommt zu Vasokonstriktion sowie proliferativem und obstruktivem Umbau von Intima und Media der Gefäßwand. Außerdem können inflammatorische Zellen in die Gefäßwand einwandern und Thrombosen entstehen. (Diller & Gatzoulis, 2007)

Bei Patienten mit einem AHF und einem Links-Rechts-Shunt kommt es zu erhöhtem Blutfluss vom systemischen ins pulmonale System. Um das Voranschreiten einer PAH zu verhindern, muss der Shunt rechtzeitig im Kindesalter operiert werden (Ikawa et al., 1995). Sobald die PAH fortgeschritten ist, sollte eine Korrekturoperation vermieden werden. Das Outcome von Patienten mit einem operierten AHF und einer fortgeschrittenen PAH ist schlechter als das Outcome der Patienten mit einem ES (Somerville, 1998).

Bei fortbestehendem Shunt kommt es, sobald der erhöhte PVR den peripheren Gefäßwiderstand des Körperkreislaufs erreicht bzw. übertrifft, zu

einer Shuntumkehr. Es entsteht ein Rechts-Links-Shunt, der durch Umgehung des Lungenkreislaufs zu einer Zyanose führt. Dies wird als ES bezeichnet (Wood, 1958). Das ES stellt die fortgeschrittenste Form der PAH bei einem AHF dar. Das Risiko, ein ES zu entwickeln, hängt von der Position und Größe des Herzfehlers sowie vom Ausmaß des Shunts ab (Simonneau et al., 2004). Typische Symptome eines ES sind Dyspnoe, Zyanose, Trommelschlegelfinger, Müdigkeit und Synkopen. Im Rahmen eines chronischen ES kommt es durch die chronische zentrale Zyanose und Hypoxämie zur Multiorganbeteiligung mit Blutungsereignissen wie beispielsweise Hämoptysen, Infektionen (z.B. bakterielle Endokarditis, Pneumonie), progressive Rechtsherzinsuffizienz, kardiale Arrhythmie und plötzlicher Herztod, sowie renale und hepatische Dysfunktion (Diller & Gatzoulis, 2007).

Nach Korrekturoperation eines AHF kann als schwerwiegende Komplikation eine postoperative PAH entstehen. Der genaue Mechanismus ist dabei unklar. Als Risikofaktor werden eine eingeschränkte rechtsventrikuläre (RV) Funktion, eine genetische Disposition, ein präoperativ bereits erhöhter PVR sowie Endothelschädigung durch eine Herz-Lungen-Maschine diskutiert (Hill et al., 2009).

Die Entstehung einer PAH bei kleinen, hämodynamisch nicht relevanten Defekten ist nicht durch den AHF bedingt, die Assoziation ist zufällig. Das klinische Bild entspricht am ehesten dem der idiopathischen PAH.

1.2.1.4 Therapie

Aufgrund des komplexen Krankheitsbildes sollten EMAH mit einer PAH von Experten in spezialisierten Zentren behandelt werden.

Die Therapiemaßnahmen bestehen aus den allgemeinen Maßnahmen, der unterstützenden Therapie sowie der spezifischen, krankheitsmodifizierenden Therapie.

Die allgemeinen Maßnahmen umfassen eine Immunisierung gegen Influenza und Pneumokokken, psychologische Betreuung sowie die Empfehlung regelmäßiger moderater körperlicher Aktivität. Eine Schwangerschaft birgt ein sehr hohes Risiko für Mutter und Fötus, weshalb eine Empfängnisverhütung empfohlen wird. Eingriffe unter Allgemeinanästhesie stellen bei EMAH mit

einer PAH ein Risiko dar. Durch den erhöhten PVR verzögern sich hämodynamische Anpassungsmechanismen durch Anästhetika oder bleiben aus. Aus diesem Grund sollten operative Eingriffe ebenfalls nur an spezialisierten Zentren erfolgen (Baumgartner et al., 2021).

Die unterstützende Therapie umfasst die Gabe von Diuretika bei Patienten mit Rechtsherzinsuffizienz, erhöhtem Jugularvenendruck und Flüssigkeitsretention. Bei Patienten mit einem ES muss die Diuretika-Gabe vor Therapiebeginn sorgfältig diskutiert werden, da eine ausreichende Vorlast wichtig für eine adäquate Zirkulation ist (Somerville, 1998). Die Behandlung von Arrhythmien unterscheidet sich nicht von der anderer Herzerkrankungen. Arrhythmien können bei EMAH durch postoperative Narben, myokardiale Fibrosen oder eine Verschlechterung der hämodynamischen Situation entstehen. Eine Antikoagulation sollte individuell nach Nutzen-Risiko-Abwägung gegeben werden. Zyanotische Patienten haben zum einen ein erhöhtes Blutungsrisiko, zum anderen aber auch ein erhöhtes Risiko für pulmonalarterielle Thrombosen (Broberg et al., 2007).

Zur spezifischen, krankheitsmodifizierenden Therapie stehen unterschiedlichen PAH-Medikamente zur Verfügung, welche in der Regel über einen der drei für die PAH pathogenen Signalwege wirken.

Endothelin-Signalweg:

Endothelin-1 (ET-1) führt über den ET-1 Rezeptor zur Kalziumausschüttung und Vasokonstriktion pulmonaler Gefäße. ET-1-Rezeptor-Antagonisten hemmen den ET-1 Rezeptor und führen dadurch zur Vasodilatation. In der Therapie der PAH werden Ambrisentan, Macitentan und Bosentan eingesetzt.

Stickstoffmonoxid (NO)-Weg:

Phosphodiesterase-Typ-5 (PDE-5)-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil) und Guanylatzyklasestimulatoren (Riociguat) wirken über den NO-Signalweg. Sie verstärken die Wirkung von NO, welches vasodilatatorisch wirkt. PDE-5-Inhibitoren hemmen die PDE-5, die für den Abbau von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) verantwortlich ist. Dadurch kommt es zu erhöhten cGMP-Spiegeln. cGMP führt über eine Relaxation der glatten Muskulatur zur Vasodilatation. Guanylatzyklasestimulatoren stimulieren die lösliche Guanylatzyklase, die die Umwandlung von Guanosintriphosphat (GTP) in cGMP katalysiert. Dadurch erhöht sich ebenfalls der cGMP-Spiegel und in Folge kommt es zur Vasodilatation.

Prostacyclin-Weg:

Prostacyclin wird von Endothelzellen der Blutgefäße gebildet. Nach seiner Freisetzung bindet es an den Prostacyclinrezeptor, einen G-Proteingekoppelten Rezeptor. Dadurch wird vermehrt zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) gebildet. Dieses hemmt die Gefäßkontraktion und bewirkt dadurch eine Vasodilatation. In der Therapie der PAH werden Prostacyclin-Analoga (Epoprostenol, Iloprost, Treprostinil) und Prostacyclin-Rezeptor-Analoga (Selexipag) eingesetzt.

In *Tabelle 1* sind die in Deutschland zugelassenen Medikamente zur Therapie der PAH dargestellt.

Tabelle 1: In Deutschland zugelassene Medikamente zur PAH Therapie, modifiziert nach Hoeper et al. 2017

Wirkstoffgruppe	Substanz	Zugelassene Dosierung und Applikationsweg
ET-1-Rezeptor-Antagonisten	Ambrisentan	1 x 5 mg/Tag oder 10 mg/Tag p.o.
	Bosentan	Startdosis 2 x 62,5 mg/Tag, Zieldosis 2 x 125 mg/Tag p.o.
	Macitentan	1 x 10 mg/Tag p.o.
PDE-5-Inhibitoren	Sildenafil	3 x 20 mg/Tag p.o.
	Tadalafil	1 x 40 mg/Tag p.o.
Guanylatzyklasestimulatoren	Riociguat	Startdosis 3 x 1,0 mg/Tag, Zieldosis 3 x 2,5 mg/Tag p.o.
Prostacyclin-Analoga	Epoprostenol	Individuelle Dosierung, Zieldosis meist 20-50 ng/kg/min i.v.
	Iloprost	2,5 µg oder 5 µg 6-9x/Tag per inhalationem
	Treprostinil	Individuelle Dosierung, Zieldosis meist 20-50 ng/kg/min i.v. oder s.c.
Prostacyclin-Rezeptor-Analoga	Selexipag	Individuelle Dosierung, Startdosis 2 x 200 µg/Tag, Höchstdosis 2 x 1600 µg/Tag

1.2.1.5 Studienlage zur pulmonal arteriellen Hypertonie bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern

Generell ist die Studienlage zu PAH bei EMAH überschaubar und die Daten sind älter. Die größte Studienlage existiert zum ES.

Mortalität bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern mit pulmonaler Hypertonie:

Lowe et al. beschrieben in ihrer retrospektiven Studie von 1983 bis 2005 den Einfluss einer PH Diagnose bei EMAH auf Mortalität und Morbidität. Das Gesamtmortalitätsrisiko wurde durch die Diagnose PH mehr als doppelt so hoch, das Morbiditätsrisiko dreimal so hoch. (Lowe et al., 2011) Zuvor wurde im Dutch Congenital Corvitia registry die Mortalität von EMAH mit der Mortalität der Normalbevölkerung verglichen. Hier zeigte sich eine 3-fach erhöhte Mortalität von EMAH mit einer PAH im Vergleich zur Normalbevölkerung.

(Verheugt et al., 2010) Lowe et al. zeigte nun, dass die Diagnose PH bei EMAH die Mortalität nicht nur im Vergleich zur Normalbevölkerung sondern auch im Vergleich zu EMAH ohne PH erhöht.

Mortalität bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern mit pulmonalarterieller Hypertonie:

Engelfriet et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Studie durch Auswertung der Datenbank der Euro Heart Survey die Rolle einer PAH bei EMAH. Die Euro Heart Survey ist eine retrospektive Kohorten Studie mit einem 5-Jahres Follow-up zwischen 1998 und 2004. Die Mortalität war durch das Vorhandensein einer PAH erhöht: Bei operativ verschlossenem ASD lag das 5-Jahres-Überleben bei Vorhandensein einer PAH bei 94,8 %, ohne einer PAH bei 98,4 %. Bei einem operativ verschlossenen VSD lag dieser Wert bei Vorhandensein einer PAH bei 93,1 %, ohne das Vorhandensein einer PAH bei 99,1 %. Bei Patienten mit einem ES betrug das 5-Jahres-Überleben nur 79,6 %, unabhängig vom zugrundeliegenden Herzfehler. In Bezug auf Blutungsereignisse ergab sich, dass EMAH mit einem ES im Vergleich zu Patienten mit einem anderen zyanotischen Defekt eine 22-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Blutungsereignis hatten. Des Weiteren zeigte sich eine starke Korrelation zwischen der NYHA-Klasse und dem systolischen pulmonal arteriellen Druck (sPAP): je höher der sPAP, desto schlechter war die NYHA-Klasse. Insgesamt zeigte sich, dass die Diagnose einer PAH bei EMAH zu klinischer Verschlechterung und vermehrter Symptomatik führte. (Engelfriet et al., 2007)

Manes et al. verglichen in ihrer retrospektiven Studie aus Bologna das Überleben sowie hämodynamische, klinische und funktionelle Aspekte der vier Untergruppen von EMAH mit einer PAH zwischen 1998 und 2011. Als Vergleichsgruppe wurde eine Kohorte mit Patienten mit idiopathischer PAH herangezogen. In die Studie wurden 192 Patienten einbezogen, davon 90 mit einem ES, 48 mit einem systemisch-pulmonalen Shunt, 10 mit kleinen Defekten und 4 mit einer PAH nach operativem Verschluss des AHF. Im gesamten Beobachtungszeitraum kam es zu 43 Todesfällen (21 durch Herzinsuffizienz, 16 durch plötzlichen Herztod, 2 durch Hämoptysen und 2 durch Pneumonie). Das 20-Jahres Überleben betrug bei einem ES 87 %, bei einem systemisch-pulmonalen Shunt 86 %, bei kleinen Defekten 66 %, bei

einer PAH nach OP 36 % sowie bei idiopathischer PAH 36 %. Es zeigte sich damit ein besseres Überleben von EMAH mit einer PAH im Vergleich zu Patienten mit idiopathischer PAH. (Manes et al., 2014)

Risikofaktoren bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern mit einer pulmonalarteriellen Hypertonie:

Den prognostischen Wert von C-reaktivem Protein (CRP) bei EMAH mit einer PAH untersuchten Scognamiglio et al. In die Studie wurden 225 EMAH-PAH Patienten einbezogen. Über einen Zeitraum von 12 Jahren wurden regelmäßig die CRP-Werte untersucht, im Mittel 4 Messungen pro Patient. Hohe CRP-Werte auf Grund von Infektionen oder Bluttransfusionen wurden dabei nicht in die Auswertung miteinbezogen. Es zeigte sich, dass dem CRP-Wert eine hohe Aussagekraft in Bezug auf die Überlebensrate zukommt: Patienten mit einem CRP-Wert > 10 mg/L hatten ein ca. 4-mal höheres Risiko zu sterben im Vergleich zu Patienten mit CRP-Werten im Normbereich. Des Weiteren zeigte sich, dass erhöhte CRP-Werte > 10 mg/L mit zugleich auftretender starker Zyanose (Sauerstoffsättigung (sO₂) < 80 %) einhergingen. (Scognamiglio et al., 2014)

In einer Studie aus China untersuchten Deng et al. EMAH mit einer PAH zwischen 2014 und 2016. Insgesamt wurden 105 Patienten in die Studie einbezogen. Im untersuchten Zeitraum verstarben 27,6 % der Patienten. In der multivariaten Analyse zeigten sich ein N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) Wert von < 300 pg/ml sowie im 6-Minuten-Gehtest (6MGT) eine Strecke von > 400 m prädiktiv für eine bessere Prognose. (Deng et al., 2019)

Maurer et al. führten ebenfalls eine Studie zu PAH bei EMAH durch. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren mindestens 40 Jahre alt und wurden zwischen 2005 und 2018 in der Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrum München (DHM) behandelt. Es ergab sich eine Patientenzahl von 65. 20 % der Patienten hatten ein Down-Syndrom. Über eine mediane Follow-up Zeit von 4,2 Jahren starben 24,6 % der Patienten. In der univariaten Analyse zeigten sich NT-proBNP, Kreatinin und Arrhythmien in der Vergangenheit als prädiktiv für die Mortalität. In der multivariaten Analyse waren NT-proBNP und Kreatinin unabhängige Prädiktoren für die Mortalität. (Maurer et al., 2020)

Risikofaktoren bei Patienten mit einem Eisenmangel Syndrom:

Diller et al. identifizierten in ihrer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie vom Jahr 2000 - 2005 Prädiktoren für den Tod sowie Überlebenschancen bei Patienten mit einem ES. Insgesamt wurden 171 Patienten eines großen tertiären Zentrums in die Studie einbezogen. Als prädiktive Parameter für das Überleben zeigten sich die funktionelle NYHA-Klasse und klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz. Im Elektrokardiogramm (EKG) waren ein verlängerter QRS Komplex und ein verlängertes frequenzkorrigiertes QT-Intervall (QTc-Intervall) sowie laborchemisch ein niedriger Albumin- und Kaliumspiegel Prädiktoren für den Tod. Des Weiteren waren Herzrhythmusstörungen, Verschlechterung der NYHA-Klasse sowie der Bedarf einer aggressiveren medikamentösen Therapie innerhalb eines Jahres vor dem letzten Follow-up mit einer niedrigen Mortalität assoziiert. Nicht signifikant unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen die Medikation, die echokardiographische Beurteilungen des rechten Ventrikels, pulmonal venöse oder systemische Emboli, zurückliegende pulmonale Infekte oder Hämoptysen sowie Präsynkopen oder Synkopen. Ein Eisenmangel zeigte sich häufig bei Patienten mit einem ES (24 von 129 darauf untersuchten Patienten) und war häufig mit einer Phlebotomie assoziiert. Das Überleben der Patienten mit einem einfachen AHF und einer PAH war im Vergleich zur Normalbevölkerung um 20 Jahre reduziert, für Patienten mit komplexen AFH um 40 Jahre. (Diller et al., 2006)

In einer weiteren Studie evaluierten Diller et al. die Beziehung zwischen B-Typ natriuretischem Peptid (BNP) und dem Outcome von Patienten mit einem ES. In diese retrospektive Studie wurden 181 ES Patienten einbezogen, die zwischen 2003 und 2010 am Zentrum für PH am Royal Brompton Hospital behandelt wurden. Von diesen Patienten hatten 153 laborchemisch erhöhte BNP-Werte (> 4 pmol/L bzw. $> 13,9$ pg/L). Die BNP-Ausgangswerte unterschieden sich nicht signifikant zwischen Patienten mit einfachen und komplexen zugrunde liegenden AHF. Hohe laborchemische BNP-Spiegel zeigten sich prädiktiv für die Gesamtmortalität, sowohl bei ES Patienten mit Down-Syndrom als auch ohne Down-Syndrom. Dabei waren BNP-Werte > 30 pmol/L (bzw. $> 104,2$ pg/ml) mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert: die Gesamtmortalität erhöhte sich um das 4,6-fache, die Mortalität

bei Patienten mit Down-Syndrom erhöhte sich um das 7,8-fache. Auch vorübergehende BNP-Anstiege waren signifikant mit einer höheren Mortalität assoziiert. Weitere univariate Mortalitätsprädiktoren waren der 6MGT, die sO_2 in Ruhe sowie laborchemisch ein erhöhter Kreatinin-Wert. Nicht signifikant mit dem Überleben assoziiert war die funktionelle NYHA-Klasse. (Diller et al., 2012)

Dimopoulos et al. untersuchten den Einfluss einer spezifischen, krankheitsmodifizierenden PAH Therapie auf das Überleben von ES Patienten. In die retrospektive Studie wurden 229 Patienten einbezogen, von welchen 68 Patienten eine spezifische krankheitsmodifizierende PAH-Therapie erhielten. Die 5-Jahres Mortalität betrug insgesamt 23,3 %. Im gesamten Zeitraum verstarben 52 Patienten, 2 dieser Patienten erhielten eine spezifische PAH Therapie, 58 erhielten keine spezifische PAH Therapie. Dies zeigte den positiven Einfluss einer PAH Therapie auf das Überleben. (Dimopoulos et al., 2010)

Eine weitere Studie aus dem Jahr 2016 unterteilte 894 Patienten mit einem Down- Syndrom und einem AHF anhand des Auftretens eines ES in 2 Gruppen. Es zeigte sich ein signifikant schlechteres Überleben in der Gruppe der Patienten mit ES verglichen mit der Gruppe der Patienten ohne ES (Korten et al., 2016).

Der Zusammenhang zwischen Echokardiographie und Mortalität bei ES Patienten wurden von Mocerri et al. untersucht. In die Studie wurden 181 ES Patienten einbezogen. Von diesen Patienten starben insgesamt 19 im beobachteten Zeitraum, darunter 7 an Herzinsuffizienz oder Multiorganversagen, 5 an einem plötzlichen Herztod, 2 an Hämoptysen und 5 an unbekannter Todesursache. Als stärkste Prädiktoren für Mortalität zeigten sich die „trikuspid annular plane systolic excursion“ (TAPSE), die systolische Spitzenflussgeschwindigkeit, die myokardiale Performance (Verhältnis der isovolumetrischen Kontraktionszeit zu isovolumetrischer Relaxationszeit) sowie ein erhöhter zentralvenöser Druck (ZVD). Dabei zeigte sich, dass Patienten mit einer TAPSE < 15 mm eine Mortalitätsrate von > 30 % über 3 Jahre hatten. Es wurde ein Score mit folgenden Parametern entwickelt: TAPSE < 15 mm, Verhältnis von rechtsventrikulärer systolischer zu diastolischer Dauer $\geq 1,5$, rechter Vorhof ≤ 25 cm² sowie Verhältnis von

rechtem zu linkem Vorhof $\geq 1,5$. Das Ergebnis dieses Scores hing stark mit der Mortalität und dem klinischen Outcome der Patienten zusammen. (Moceri et al., 2012)

Kempny et al. bezogen in ihre Multicenter-Studie zwischen 2000 und 2015 1098 Patienten mit einem ES ein. Über eine mittlere Follow-up Periode von 3,1 Jahren verstarben 278 Patienten (25 %). Ca. 40 % der Patienten erhielten im gesamten Zeitraum keine PAH spezifische Therapie. In der univariaten Analyse zeigten sich 12 Faktoren prädiktiv für das Outcome der Patienten: das Alter der Patienten, die Art des Shunts, NYHA-Klasse $> II$, die O_2 -Sättigung in Ruhe, die Distanz im 6MGT, das Vorhandensein eines Sinusrhythmus und eines Perikardergusses, die TAPSE, spezifische PAH Therapie, Albumin-Wert, BNP-Wert sowie CRP-Wert. In der multivariaten Analyse zeigten sich das Alter der Patienten, ein prätrikuspider Shunt, die O_2 -Sättigung in Ruhe, das Vorhandensein eines Sinusrhythmus sowie das Vorhandensein eines Perikardergusses als Prädiktoren für den Tod. (Kempny et al., 2017)

Es zeigt sich, dass bereits in mehreren Studien Risikofaktoren für die Kohorte der Patienten mit einem ES evaluiert wurden. Für die gesamte Kohorte der EMAH mit einer PAH existieren einzelne Studien zu Risikofaktoren, jedoch fehlen aktuelle Daten. Die Gruppe an Patienten mit einem AHF und einer PAH ohne einem ES nimmt zu. Daher erscheint es notwendig, hier weiter zu forschen. Die aktuelle Studie von Maurer et al. vom DHM untersucht Risikofaktoren für Patienten ab 40 Jahren mit einem AHF und einer PAH (Maurer et al., 2020). Darauf aufbauend soll diese Arbeit Risikofaktoren für die gesamte Kohorte der EMAH mit einer PAH evaluieren.

2 Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Studie soll Risikofaktoren für die Kohorte EMAH mit einer PAH untersuchen.

Bereits in mehreren Studien wurden Risikofaktoren für die Kohorte der Patienten mit einem ES evaluiert wurden. Für die gesamte Kohorte der EMAH mit einer PAH existieren einzelne Studien zu Risikofaktoren, jedoch fehlen aktuelle Daten. Dabei nimmt gerade die Gruppe an Patienten mit einem AHF und einer PAH ohne einem ES nimmt zu. Daher erscheint es notwendig, hier weiter zu forschen.

Maurer et al. gaben bereits einen aktuellen Überblick über Risikofaktoren bei der Kohorte der Erwachsenen ab 40 Jahren mit einem AHF und einer PAH (Maurer et al., 2020). Die folgende Arbeit soll die Kohorte erweitern und alle Patienten ab 18 Jahren untersuchen. Zudem sollen alle Untergruppen der PAH bei einem AHF eingeschlossen werden.

Dazu soll die primäre Zielgröße Tod aus jeglicher Ursache untersucht und analysiert werden.

3 Methoden

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive klinische Studie. Die Studie entspricht den Anforderungen der Deklaration von Helsinki und die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München hat dem Studienprotokoll zugestimmt.

3.1 Studienpopulation und Studienzeitraum

Für das Patientenkollektiv wurde die Datenbank des DHM mit den Stichworten AHF und PAH oder ES abgefragt. Es ergab sich eine initiale Liste mit 1070 Patienten, die im weiteren Vorgehen einzeln untersucht wurden.

Aufgenommen in die Studie wurden alle Patienten mit einem Alter ab 18 Jahren mit einem AHF und einer PAH, die im Zeitraum von Januar 2010 bis September 2019 mindestens einmal ambulant oder stationär in der Kinderkardiologie im DHM behandelt wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten jünger als 18 Jahre sowie Patienten ohne einen AHF und ohne einer PAH.

Es wurden für folgende zwei Zeitpunkte Daten gesammelt: als Anfangspunkt des Beobachtungs-Zeitraums (Follow-up) wurde der erste ambulante oder stationäre Aufenthalt seit dem Jahr 2010 gewählt, als Endpunkt des Follow-up wurde der am kürzesten zurückliegenden Aufenthalt gewählt. Zwischen diesen beiden Zeitpunkten mussten mindestens 3 Monate liegen. Wenn dies nicht der Fall war, gab es nur einen Anfangspunkt. Kam es im Behandlungszeitraum zum Tod des Patienten, wurde dieser erfasst, insofern dies in den klinischen Dokumenten (Arztbriefe, etc.) hinterlegt worden war.

Wenn der Patient während des Follow-ups verstarb, war der Todeszeitpunkt das Ende des Follow-up.

3.2 Datenerfassung und Datenquellen

Die Datenerhebung erfolgte anhand der im Krankenhausinformationssystem abrufbaren Informationen mittels digitalisierter Arztbriefe, Befunde und Laborwerte. Alle Patientendaten wurden schriftlich erfasst und in einer für diese Studie entworfenen Excel Tabelle gespeichert. Die Daten wurden dabei pseudonymisiert.

3.3 Erfasste Parameter

Im Folgenden werden die einzelnen für die Studie erfassten Parameter beschrieben und erläutert.

3.3.1 Allgemeines

Zunächst wurden folgende allgemeine Daten zum Patienten beschrieben: Geburtsdatum und Geschlecht des Patienten sowie seine Hauptdiagnose.

Dabei wurde die Diagnose einer PAH bei einem AHF durch Echokardiographie, Herz-MRT und/oder Herzkatheter diagnostiziert. Der zugrunde liegende AHF wurde wie folgt eingeteilt:

1. Prätrikuspider Shunts: ASD, Anomalie des pulmonalvenösen Abflusses
2. andere Shunt-Läsionen: VSD, AVSD, persistierender Ductus arteriosus, aortapulmonaler Shunt
3. Komplexer AHF: PAH in Verbindung mit einem komplexen AHF, z. B. Transposition der großen Arterien nach atrialer Switch-Operation mit verbleibendem VSD
4. AHF mit einer segmentalen PAH: PAH aufgrund von großen aortapulmonalen Kollateralarterien

3.3.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Folgende kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden für die Studie erfasst und ausgewertet: Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie.

3.3.3 Schweregrad der Herzinsuffizienz

Die Einteilung des Herzinsuffizienz-Schweregrades erfolgte gemäß der NYHA-Klassifikation in Grad I bis IV. Diese geht auf die New York Heart Association zurück und teilt Patienten anhand ihrer Leistungsfähigkeit in vier Stadien ein (siehe *Tabelle 2*). Dabei ist ein Wechsel in eine niedrigere NYHA-Klasse als Therapieerfolg zu werten.

Tabelle 2: NYHA-Klassifikation Herzinsuffizienz, modifiziert nach Bundesärztekammer et al., 2019

NYHA I (asymptomatisch)	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II (leicht)	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung. Stärkere körperliche Belastung (z.B. Bergaufgehen oder Treppensteigen) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III (mittelschwer)	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung (z.B. Gehen in der Ebene) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV (schwer)	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

3.3.4 Laborparameter

Folgende Laborparameter wurden erfasst:

Hämoglobin, Hämatokrit, Ferritin, Transferrin-Sättigung, NT-proBNP, Kreatinin, CRP, Harnsäure und Gesamt-Bilirubin.

Als Normwerte gelten dabei die in *Tabelle 3* dargestellten Referenzbereiche der klinischen Chemie des DHM.

Tabelle 3: Referenzwerte der in dieser Studie erfassten Laborparameter des Instituts für Laboratoriumsmedizin des DHM, Quelle: Klinische Chemie des Instituts für Laboratoriumsmedizin des DHM

	Frauen	Männer
Hämoglobin	11-14 g/dl	13-16,5 g/dl
Hämatokrit	0,36-0,43	0,40-0,46
Ferritin	15-400 ng/ml	30-400 ng/ml
Transferrin-Sättigung	6-45 %	6-45 %
NT-proBNP	< 400 ng/l	< 280 ng/l
Kreatinin	0,6-1,2 mg/dl	0,6-1,3 mg/dl
CRP	< 5mg/l	< 0,5 mg/l
Harnsäure	2,3-6,1 mg/dl	3,6-8,4 mg/dl
Gesamt-Bilirubin	< 1,2 mg/dl	< 1,2 mg/dl

3.3.5 Relevante Komorbiditäten

Es wurde dokumentiert, welche Komorbiditäten begleitend zur Grunderkrankung vorlagen. Außerdem wurde festgehalten, ob ein Down-Syndrom vorlag oder nicht.

3.3.6 Vorkommen von Ereignissen

Folgende klinische Ereignisse wurden mit dem Datum des Auftretens erfasst: ein Tod aus jeglicher Ursache, ein verhinderter plötzlicher Herztod sowie eine Hospitalisierung.

Des Weiteren wurde festgehalten, ob Endokarditiden, Hämoptysen, Hirnabszesse, Thromboembolien, Gallensteine oder Synkopen auftraten.

3.3.7 (Apparative) Untersuchungen

6-Minuten-Gehtest

Erfasst wurde, ob ein 6MGT durchgeführt wurde und wie viele Meter der Patient in dieser Zeit gehen konnte.

Echokardiographie

In der Echokardiographie wurde die linksventrikuläre (LV) Funktion sowie RV-Funktion semiquantitativ eingestuft als normal, oder als leicht, mäßig oder stark beeinträchtigt. Des Weiteren wurde die TAPSE mittels M-Mode im Vierkammerblick gemessen. Diese beschreibt die Bewegung des Trikuspidalklappenannulus. Die TAPSE gilt als einfaches echokardiographisches Mittel, um die RV-Funktion zu bestimmen. Außerdem wurde erfasst, ob Perikardergüsse vorhanden waren.

Spiroergometrie

Zur Beurteilung der Lungenfunktion wurde die maximale Sauerstoffaufnahme (peak VO₂) mittels spiroergometrischer Untersuchung dokumentiert.

Elektrokardiogramm

Des Weiteren wurde darauf geachtet, ob im EKG Arrhythmien aufgetreten sind. Dazu zählen sowohl supraventrikuläre als auch ventrikuläre Arrhythmien.

Ablation/ Kardioversion

Wenn im EKG Arrhythmien vorhanden waren, wurde festgehalten, ob darauffolgend eine Kardioversion oder Ablation durchgeführt wurde.

Eingriffe (Interventionen und Operationen)

Es wurde dokumentiert, ob eine Herzkatheteruntersuchung oder ein Herzkatheter-Eingriff, eine OP oder eine Reanimation durchgeführt sowie ein kardiales Device (z.B. ein Herzschrittmacher) implantiert wurde.

3.3.8 Eingenommene Medikamente mit Dosis

Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Medikamenteneinnahme gelegt. Es wurden alle Medikamente zur Therapie der PAH beschrieben. Dazu gehören ET-1 Rezeptor-Antagonisten (Bosentan, Macitentan, Ambrisentan), PDE5-Inhibitoren (Tadalafil, Sildenafil), Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (Riociguat), Prostazyklin-Analoga (Iloprost) sowie Prostacyclin-Rezeptor-Antagonisten (Selexipag).

Erfasst wurde die jeweilige Dosierung sowie, wenn vorhanden, eine Dosisänderung.

3.3.9 Endpunkt

Als Endpunkt der Studie wurde das Auftreten eines Todesfalls jeglicher Ursache definiert. Wenn die Todesursache bekannt war, wurde diese miterfasst.

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS Version 28 (IBM Corp., USA) und MedCalc Version 20.210 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgien). Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Median (Interquartilabstand) und kategoriale Variablen als Zahl (Prozentwert) angegeben. Gruppenvergleiche erfolgten mittels T-Test oder Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Variablen und mittels Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen. Der Zusammenhang zwischen den Variablen und des Endpunkts Tod wurde mittels einer univariaten Cox Regressionsanalyse untersucht. Signifikante Variablen ($p < 0,05$) aus der univariaten Analyse wurden anschließend schrittweise in ein multivariates Modell aufgenommen. Für signifikante Variablen aus der multivariaten Cox Regressionsanalyse wurde eine Grenzwertoptimierungskurve abgeleitet. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt, und für alle Analysen galt ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Insgesamt beinhaltete die initiale Liste mit 1070 Patienten 158 für die Studie geeignete Patienten (Patienten ≥ 18 Jahre mit einer PAH und einem AHF). Die restlichen 912 Patienten waren entweder jünger als 18 Jahre oder hatten keine PAH. Von den 158 in die Studie aufgenommenen Patienten waren 102 Frauen (64,6 %). Das mittlere Alter lag bei $39,9 \pm 15,4$ Jahren. Die mediane Follow-up Zeit betrug $5,1 \pm 3,4$ Jahre. 30 Patienten wiesen ein Down-Syndrom auf (19 %). Während der gesamten Follow-up Zeit von Januar 2010 bis September 2019 verstarben insgesamt 10 Patienten (6,3 %).

4.1.1 Verteilung der angeborenen Herzfehler

Hinsichtlich der AHF ergab sich folgende Verteilung: 28 Patienten (17,7 %) hatten einen prätrikuspiden Shunt, 81 Patienten (51,3 %) einen anderen Shunt, 36 Patienten (22,8 %) einen komplexen AHF und 13 Patienten (8,2 %) einen AHF mit segmentaler PAH. Die Aufteilung der einzelnen AHF ist in *Abbildung 4* dargestellt.

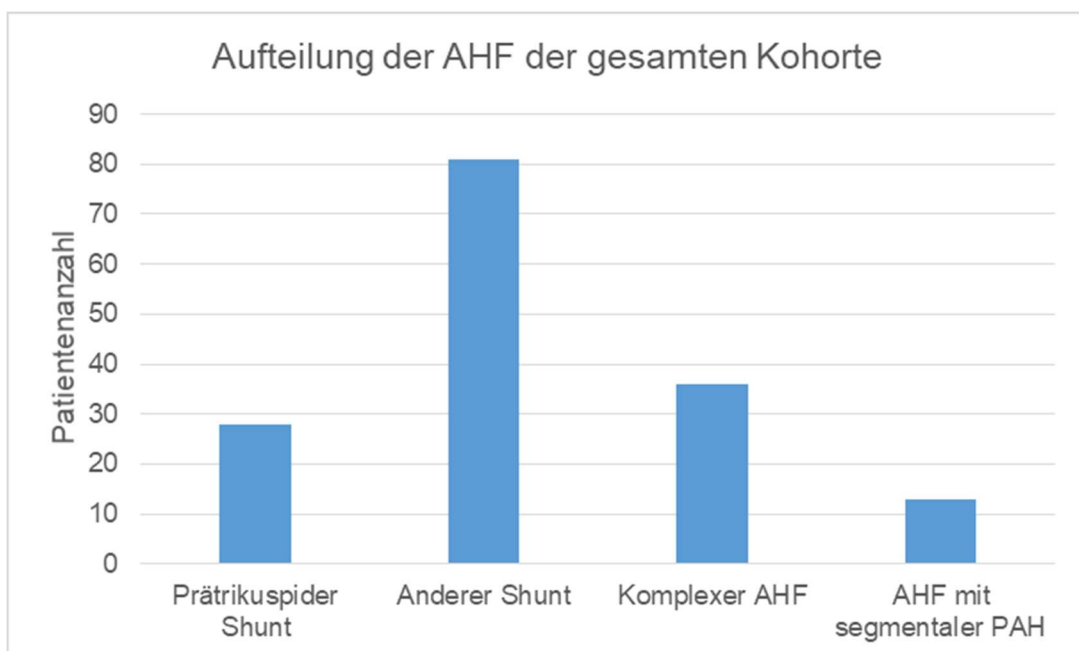


Abbildung 4: Aufteilung der AHF der gesamten Kohorte

4.1.2 Kardiovaskuläres Risiko

In Bezug auf das kardiovaskuläre Risikoprofil ergab sich folgendes Ergebnis: 5 Patienten (3,2 %) waren Raucher, 9 Patienten (5,7 %) litten an Diabetes mellitus Typ 1 oder 2, 29 Patienten (18,4 %) an einer arteriellen Hypertonie sowie 6 Patienten (3,8 %) an einer Hypercholesterinämie. Die kardiovaskulären Risikofaktoren unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen der Kohorte der Lebenden und der Kohorte der Verstorbenen.

NYHA-Klassifikation

Insgesamt 18 Patienten (11,4 %) wurden der NYHA-Klasse I, 62 Patienten (39,2 %) der NYHA-Klasse II, 62 Patienten (39,2 %) der NYHA-Klasse III sowie 12 Patienten (7,6 %) der NYHA-Klasse IV zugeordnet. Bei 4 Patienten (2,5 %) war weder eine NYHA-Klasse noch eine Angabe zur Belastbarkeit vorhanden.

Die Verteilung der einzelnen NYHA-Klassen unterschied sich signifikant zwischen der Kohorte der Lebenden und der Verstorbenen ($p < 0,05$): In der Kohorte der Lebenden wurden 17 Patienten (11,5 %) NYHA I, 58 Patienten (39,2 %) NYHA II, 60 Patienten (40,5 %) NYHA III und 9 Patienten (6,1 %) NYHA IV zugeordnet. In der Kohorte der Verstorbenen wurde 1 Patient (10 %) NYHA I, 4 Patienten (40 %) NYHA II, 2 Patienten (20 %) NYHA III sowie 3 Patienten (30 %) NYHA IV zugeordnet (*Abbildung 5*).

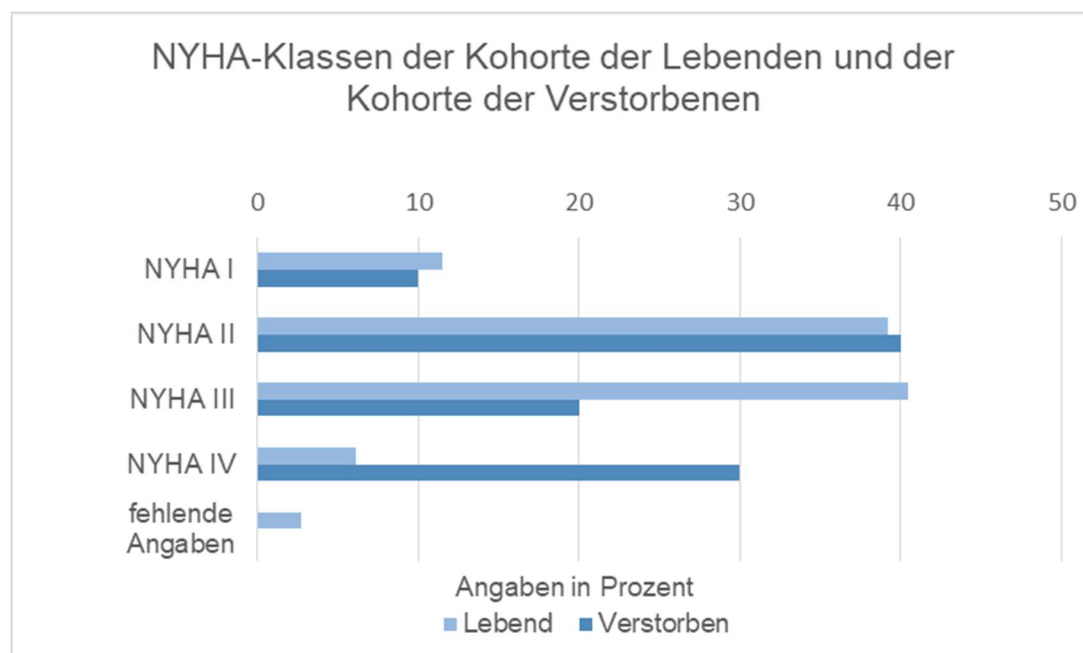


Abbildung 5: Aufteilung der NYHA-Klassen für die Kohorte der Lebenden und Verstorbenen

4.1.3 Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie

Eine spezielle PAH Therapie erhielten 85 Patienten (53,8 %). Dabei erhielten 70 Patienten (44,3 %) eine Monotherapie, 14 Patienten (8,9 %) eine duale Therapie und 1 Patient (0,6 %) eine Dreifach-Therapie. Insgesamt erhielt die gesamte Kohorte der im Beobachtungszeitraum Verstorbenen eine Monotherapie, während in der Kohorte der Lebenden 43,2 % eine Monotherapie, 9,5 % eine Duale Therapie und 0,7 % eine Dreifach-Therapie erhielten.

Die Verteilung der verschiedenen Therapievarianten für die gesamte Kohorte ist in *Abbildung 6* dargestellt.

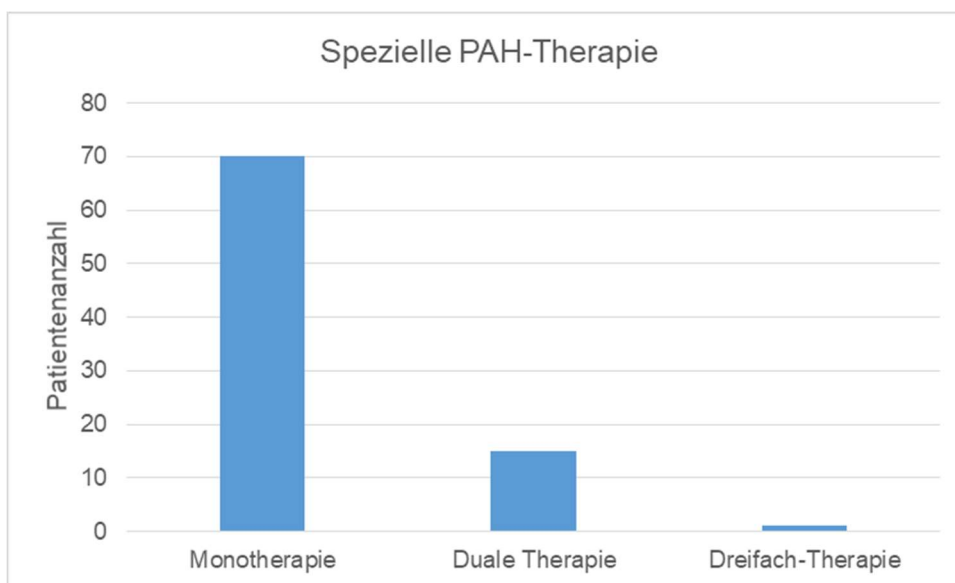


Abbildung 6: Verteilung der speziellen PAH-Therapien der gesamten Kohorte

4.1.4 Ereignisse und Hospitalisierungen

Über eine mittlere Follow-up Zeit von $5,1 \pm 3,4$ Jahren wurden bei 11 Patienten (7 %) Hämoptysen, bei 22 Patienten (14,1 %) Thromboembolien, bei 4 Patienten (2,5 %) Endokarditiden, bei 3 Patienten ein Hirnabszess (1,9 %) und bei 5 Patienten (3,5 %) ein Perikarderguss verzeichnet. Keiner der Patienten hatte Gallensteine (0 %). Eine Synkope wurde bei 8 Patienten (5,2 %) verzeichnet. 40 Patienten (25,5 %) zeigten supraventrikuläre Arrhythmien, kein Patient hatte ventrikuläre Arrhythmien. Eine Ablation erhielten insgesamt 14 Patienten (12,5 %), eine Kardioversion 19 Patienten (16,8 %). Während der Follow-up Zeit wurde bei 83 Patienten (52,5 %) eine Herzkatheteruntersuchung oder ein Herzkatheter-Eingriff durchgeführt.

Bei 80 Patienten (53,7 %) kam es im Beobachtungszeitraum zu mindestens einer Hospitalisierung. Dabei waren 29 ungeplant oder Notfalleinweisungen. Gründe für diese ungeplanten Hospitalisierungen waren bei 14 Patienten eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz, bei 13 Patienten Arrhythmien, bei einem Patienten Brustschmerzen sowie bei einem Patienten eine Infektion.

4.1.5 Echokardiographie

In der Echokardiographie zeigte sich bei 116 Patienten (73,4 %) eine normale LV-Funktion. Bei 7 Patienten (4,4 %) war die Funktion mild eingeschränkt, bei 8 Patienten (5,1 %) moderat eingeschränkt, bei 3 Patienten (1,9 %) schwer eingeschränkt und bei 24 (15,2 %) Patienten wurde keine LV-Funktion erfasst.

Die RV-Funktion war bei 104 Patienten (65,8 %) normal, bei 8 Patienten (5,1 %) mild eingeschränkt, bei 16 Patienten (10,1 %) moderat eingeschränkt und bei 4 Patienten (2,5 %) schwer eingeschränkt. Bei 26 Patienten (16,5 %) wurde keine RV-Funktion erfasst.

4.1.6 Sonstiges

Nicht weiter ausgewertet wurden die Ergebnisse der Spiroergometrie, da diese bei nur 49 Patienten vorhanden waren, der 6MGT, der bei nur 33 Patienten vorhanden war sowie die TAPSE in der Echokardiographie, die bei nur 14 Patienten beschrieben wurde.

In *Tabelle 4* sind die Patientencharakteristika nochmal zusammengefasst.

Tabelle 4: Patientencharakteristika dieser Studie

	Gesamt	Lebend	Verstorben	p
n	158	148	10	
Mittleres Alter in Jahren	39,9 ± 15,4	39,9 ± 15,7	40,2 ± 10,7	0,76
Weiblich, n (%)	102 (64,6)	95 (64,2)	7 (70,0)	0,71
Down-Syndrom	30 (19,0)	27 (18,2)	3 (30,0)	0,36
AHF, n (%)				0,56
Prätrikuspider Shunt	28 (17,7)	27 (18,2)	1 (10,0)	
Andere Shunts	81 (51,3)	77 (52,0)	4 (40,0)	
Komplex	36 (22,8)	32 (21,6)	4 (40,0)	

Segmental	13 (8,2)	12 (8,1)	1 (10,0)	
Auftreten von, n (%)				
Supraventrikuläre Arrhythmien	40 (25,5)	38 (25,9)	2 (20,0)	0,68
Ventrikuläre Arrhythmien				
Hämoptysen	11 (7,0)	10 (6,8)	1 (10,0)	0,70
Thromboembolien	22 (14,1)	19 (13,0)	3 (30,0)	0,14
Endokarditiden	4 (2,5)	4 (2,7)	0	0,60
Hirnabszesse	3 (1,9)	3 (2,1)	0	0,65
Perikarderguss	5 (3,5)	4 (3,0)	1 (10,0)	0,25
Spezielle PAH Therapie	85 (53,8)	79 (53,4)	6 (60,0)	0,68
Monotherapie	70 (44,3)	64 (43,2)	6 (60,0)	0,64
Duale Therapie	14 (8,9)	14 (9,5)	0	
Dreifach-Therapie	1 (0,6)	1 (0,7)	0	
NYHA-Klasse, n (%)				<0,05
I	18 (11,4)	17 (11,5)	1 (10,0)	
II	62 (39,2)	58 (39,2)	4 (40,0)	
III	62 (39,2)	60 (40,5)	2 (20,0)	
IV	12 (7,6)	9 (6,1)	3 (30,0)	
Fehlend	4 (2,5)	4 (2,7)	0	
LV-Funktion, n (%)				0,15
Normal	116 (73,4)	109 (73,6)	7 (70,0)	
Mild eingeschränkt	7 (4,4)	5 (3,4)	2 (20,0)	
Moderat eingeschränkt	8 (5,1)	7 (4,7)	1 (10,0)	
Schwer eingeschränkt	3 (1,9)	3 (2,0)	0	
Fehlend	24 (15,2)	24 (16,2)	0	
RV-Funktion, n (%)				0,10
Normal	104 (65,8)	100 (67,6)	4 (40,0)	
Mild eingeschränkt	8 (5,1)	7 (4,7)	1 (10,0)	
Moderat eingeschränkt	16 (10,1)	13 (8,8)	3 (30,0)	
Schwer eingeschränkt	4 (2,5)	4 (2,7)	0	
Fehlend	26 (16,5)	24 (16,2)	2 (20,0)	
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Rauchen, n (%)	5 (3,2)	5 (3,4)	0	0,75

Diabetes mellitus, n (%)	9 (5,7)	9 (6,1)	0	0,42
Arterielle Hypertonie, n (%)	29 (18,4)	29 (19,6)	0	0,12
Hypercholesterinämie, n (%)	6 (3,8)	6 (3,8)	0	0,52

4.2 Mortalität der Kohorte

Während der gesamten Follow-up Zeit verstarben insgesamt 10 Patienten (6,3 %). Die Todesursache war bei vier Patienten Herz-Kreislaufversagen, bei drei Patienten eine Sepsis und bei den restlichen drei Patienten unbekannt.

In *Abbildung 7* sind die verschiedenen Todesursachen graphisch dargestellt.

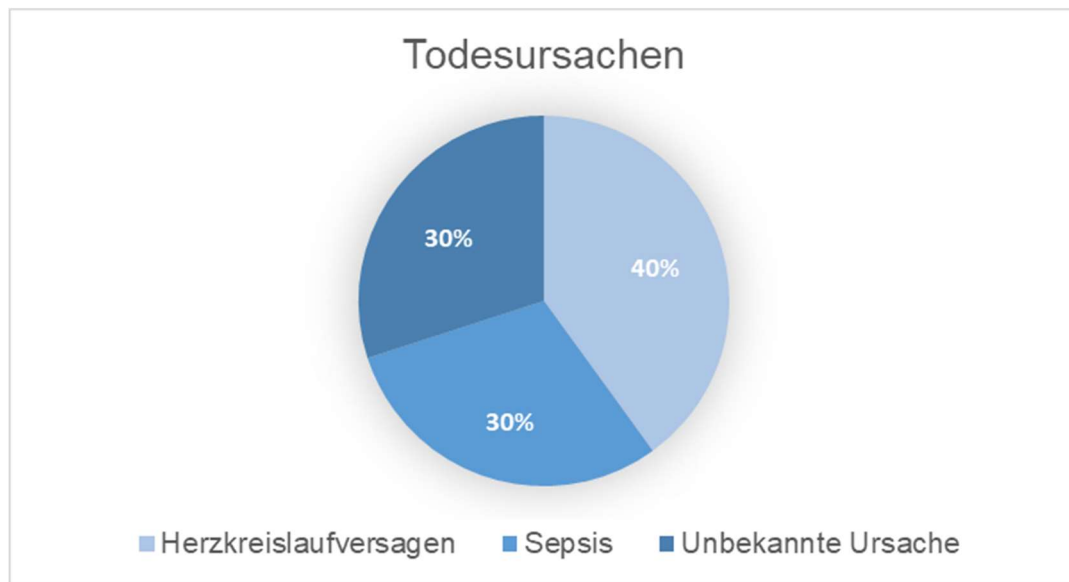


Abbildung 7: Todesursachen der im beobachteten Zeitraum verstorbenen Patienten

4.3 Mortalitätsprädiktoren

4.3.1 Univariate Analyse

In der univariaten Analyse konnte für die gesamte Kohorte kein statistisch signifikanter Mortalitätsprädiktor gefunden werden.

Das Ergebnis der univariaten Analyse ist in *Tabelle 5* genauer dargestellt.

Tabelle 5: Univariate Analyse von Prädiktoren für die Gesamtmortalität der gesamten Kohorte

Univariate Analyse		
Variable	HR (95% KI)	p
Alter	1,02 (0,98-1,07)	0,38
Männliches Geschlecht	0,65 (0,17-2,52)	0,53
Reduzierte LV-Funktion	3,30 (0,85-12,81)	0,08
NYHA-Klasse	1,99 (0,89-4,41)	0,09
Reduzierte RV-Funktion	3,06 (0,86-10,86)	0,08
Down-Syndrom	1,64 (0,42-6,35)	0,47

HR=hazard ratio, KI=Konfidenzintervall

4.3.2 Univariate und multivariate Analyse unter dem Einbezug von N-terminalem pro B-Typ natriuretischem Peptid

Die unterschiedlichen Laborwerte wurden nicht in die univariate Analyse für die gesamte Kohorte einbezogen, da sie nicht für alle Patienten vorhanden waren.

NT-proBNP-Laborwerte waren für 95 Patienten (60,1 %) vorhanden. In Bezug auf Alter ($p = 0,090$), Geschlecht ($p = 0,429$), Art des Herzfehlers ($p = 0,436$), Vorhandensein eines Down-Syndroms ($p = 0,987$), Follow-up Zeit ($p = 0,182$) und Mortalität ($p = 0,510$) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit vorhandenem NT-proBNP-Wert und den Patienten ohne NT-proBNP-Wert. Zudem zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied für die NT-proBNP Werte zwischen Patienten mit prätrikuspidem Shunt (1868 ng/L), anderen Shuntläsionen (1219 ± 2430 ng/L) und Patienten mit einer PAH bei einem komplexen AHF (1618 ± 1955 ng/L, $p = 0,091$). Deshalb wurde eine zweite Analyse bezüglich der Mortalitätsprädiktoren nur für die Patientenkohorte mit vorhandenem NT-proBNP-Wert durchgeführt.

4.3.2.1 Laborwerte

Es zeigte sich, dass Patienten, die im Beobachtungszeitraum verstarben, einen signifikant höheren NT-proBNP- ($p = 0,022$), CRP- ($p = 0,019$) und Harnsäure-Wert ($p = 0,011$) hatten als die überlebenden Patienten. In Bezug auf NT-proBNP ergab sich für die Kohorte der Lebende ein Mittelwert von 1450 ± 2267 ng/l, für die Kohorte der Verstorbenen ein Mittelwert von 2422 ± 1399 ng/l, für CRP für die Kohorte der Lebenden ein Mittelwert von $6,7 \pm 13,2$ mg/l, für die Kohorte der Verstorbenen ein Mittelwert von $14,8 \pm 12,2$ mg/l und für Harnsäure für die Kohorte der Lebenden ein Mittelwert von $6,9 \pm 2,3$ mg/dl und für die Kohorte der Verstorbenen ein Mittelwert von $9,5 \pm 2,1$ mg/dl.

Die Hämatokrit-, Hämoglobin-, Kreatinin-, Harnsäure- und Bilirubin-Werte unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen der Kohorte der Lebenden und Verstorbenen.

Die Auswertung der Laborwerte der Kohorte, in der die Zielgröße Tod auftrat im Vergleich zur Kohorte, in der die Zielgröße Tod nicht auftrat, ist in *Tabelle 6* dargestellt. Alle statistisch signifikanten Parameter sind hervorgehoben.

Tabelle 6: Laborwerte der Patienten

	Lebend	Verstorben	p
Hämoglobin	$17,3 \pm 3,9$ g/dl	$19,9 \pm 4,1$ g/dl	0,10
Hämatokrit, in %	$51,5 \pm 10,9$	$57,1 \pm 11,1$	0,19
NT-proBNP	1450 ± 2267 ng/l	2422 ± 1399 ng/l	0,022
CRP	$6,7 \pm 13,2$ mg/l	$14,8 \pm 12,2$ mg/l	0,019
Kreatinin	$0,93 \pm 0,28$ mg/dl	$0,91 \pm 0,09$ mg/dl	0,72
Harnsäure	$6,9 \pm 2,3$ mg/dl	$9,5 \pm 2,1$ mg/dl	0,011
Bilirubin	$0,99 \pm 0,69$ mg/dl	$1,22 \pm 0,62$ mg/dl	0,23

4.3.2.2 Univariate und multivariate Analyse der Mortalitätsprädiktoren

In der univariaten Analyse konnte herausgearbeitet werden, dass CRP (HR 3,35, KI [1,07-10,48], $p = 0,037$), NT-proBNP (HR 7,10, KI [1,57-32,23], $p = 0,011$) und Harnsäure (HR 1,37, KI [1,05-1,79], $p = 0,020$) mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert waren.

In der multivariaten Analyse blieb NT-proBNP (HR 6,91, KI [1,36-35,02], $p = 0,0196$) der einzige unabhängige Mortalitätsprädiktor.

Das Ergebnis der univariaten und multivariaten Analyse von Mortalitätsprädiktoren unter dem Einbezug von NT-proBNP ist in *Tabelle 7* dargestellt. Alle statistisch signifikanten Parameter sind hervorgehoben.

Tabelle 7: Univariate und multivariate Analyse von Prädiktoren für die Mortalität unter dem Einbezug von NT-proBNP

Variable	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR (95% KI)	p	HR (95% K)	p
Alter	1,02 (0,97-1,08)	0,46		
Männliches Geschlecht	1,04 (0,23-4,67)	0,96		
Reduzierte-LV Funktion	4,03 (0,90-18,11)	0,07		
NYHA-Klasse	1,82 (0,67-4,91)	0,24		
Reduzierte-RV Funktion	4,06 (0,91-18,18)	0,07		
Down-Syndrom	1,24 (0,24-6,42)	0,80		
Kreatinin (log)	8,03 (0,01-7423)	0,55		
CRP (log)	3,35 (1,07-10,48)	0,037		
NT-proBNP (log)	7,10 (1,57-32,23)	0,011	6,91 (1,36-35,02)	0,0196
Harnsäure	1,37 (1,05-1,79)	0,020		

4.3.2.3 Relevanz der prognostischen Aussagekraft von N-terminalem pro B-Typ natriuretischem Peptid in der Grenzwertoptimierungskurve

Zur Verdeutlichung der prognostischen Aussagekraft von NT-proBNP wurde die Grenzwertoptimierungskurve zu Hilfe genommen. Diese ist in *Abbildung 8* dargestellt. Als Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve (AUC = Area under the curve) ergab sich ein Wert von 0,761.

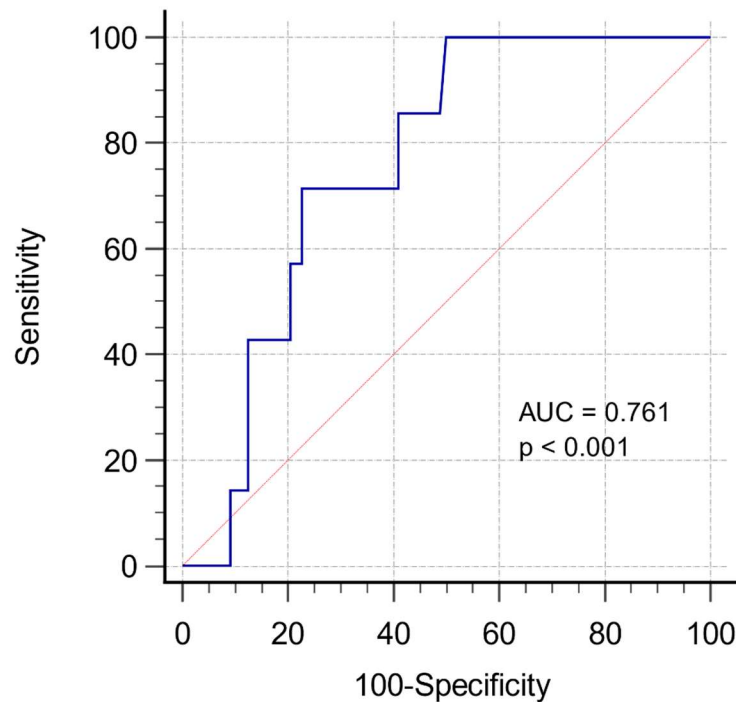


Abbildung 8: Grenzwertoptimierungskurve für NT-proBNP als Prädiktor für die Mortalität (Maurer et al., 2023), mit freundlicher Abdruckerlaubnis der Autoren

Der Grenzwert für NT-proBNP betrug 538 ng/L. Patienten, bei denen der NT-proBNP Wert über dem Grenzwert lag, hatten eine verringerte Überlebensrate. Dies ist in der Kaplan-Meier Kurve in *Abbildung 9* graphisch dargestellt.

Insgesamt lässt sich sagen, dass NT-proBNP eine statistisch signifikante prognostische Aussagekraft hinsichtlich der Mortalität hat.

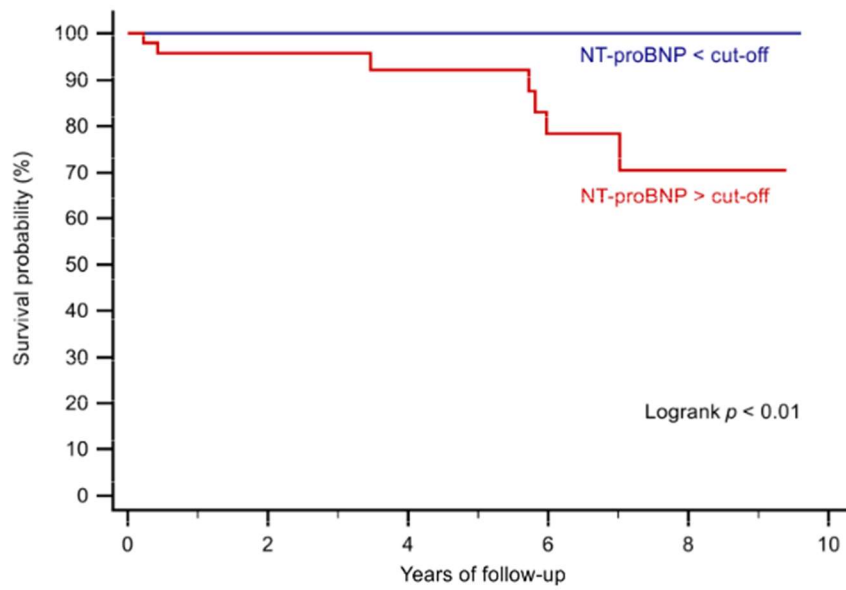


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve zur Stratifizierung der Patienten anhand des NT-proBNP Werts über und unter dem NT-proBNP Grenzwert von 538 ng/L (Maurer et al., 2023), mit freundlicher Abdruckerlaubnis der Autoren

5 Diskussion

In dieser Studie wurden EMAH mit einer PAH untersucht. Über einen medianen Beobachtungszeitraum von 5,3 Jahren verstarben 6,7 % der untersuchten Patienten. Darüber hinaus war das beobachtete Patientenkollektiv mit einer erheblichen Morbidität belastet: bei mehr als 50 % der Patienten kam es im Beobachtungszeitraum zu einer Hospitalisierung, in 20 % der Fälle war diese ungeplant bzw. notfallmäßig. Es konnte herausgearbeitet werden, dass CRP, Harnsäure und NT-proBNP mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert waren. In der multivariaten Analyse blieb NT-proBNP der einzige unabhängige Mortalitätsprädiktor und zeigte insgesamt die stärkste Assoziation mit der Mortalität.

5.1 N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

Die natriuretischen Peptide BNP sowie dessen inaktive Vorstufe NT-proBNP sind Biomarker, die sich in den letzten Jahren in der Klinik für verschiedene kardiovaskuläre Erkrankungen sowie besonders für die Diagnose der Herzinsuffizienz etabliert haben. Zudem werden sie in Bezug auf die Herzinsuffizienz zur Risikostratifizierung und Therapiesteuerung genutzt (McDonagh et al., 2022). Auch bei einer PAH oder einem AHF spielen die natriuretischen Peptide eine Rolle.

Baggen et al. untersuchten den prognostischen Wert von NT-proBNP bei EMAH. In die Studie wurden über eine mediane Follow-up Zeit von 4,4 Jahren insgesamt 602 Patienten einbezogen. Dabei imponierte ein Anstieg von NT-proBNP vor dem Auftreten bestimmter Ereignisse (Herzinsuffizienz, Hospitalisierung, thromboembolische Ereignisse, Auftreten einer Arrhythmie, kardiale Intervention oder Tod) (Baggen et al., 2018). Auf EMAH mit einer PAH wurde in dieser Studie jedoch nicht speziell eingegangen.

Der prognostische Wert von BNP bei Patienten mit einer PAH wurde kürzlich in einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Hendriks et al. bewertet. Insgesamt wurden 16 Studien mit 6999 Patienten eingeschlossen. Erhöhte BNP- und NT-proBNP-Spiegel waren mit einem signifikanten Mortalitäts- oder Lungentransplantationsrisiko verbunden. (Hendriks et al., 2022) Dementsprechend sind in den aktuellen europäischen Leitlinien zur

Diagnostik und Therapie der PH die BNP-/NT-proBNP-Laborwerte Teil der umfassenden Risikobewertung bei Patienten mit einer PAH (Humbert et al., 2022).

Auch für EMAH mit einer PAH wurde NT-proBNP in mehreren Studien als Mortalitätsprädiktor herausgearbeitet. In die größte Studie von Kempny et al. wurden 1098 Patienten mit einem ES einbezogen. Über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 3,1 Jahren verstarben 278 Patienten (25 %). Der NT-proBNP-Wert war nur in der univariaten, nicht aber in der multivariaten Analyse signifikant für das Überleben der Patienten. (Kempny et al., 2017) Auch Diller et al. evaluierten die Beziehung zwischen NT-proBNP und dem Outcome von ES Patienten. In ihre große monozentrische Studie wurden 181 Patienten einbezogen, die zwischen 2003 und 2010 am Zentrum für PH am Royal Brompton Hospital behandelt wurden. Insgesamt verstarben über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 3,3 Jahren 20 Patienten (11 %). Dabei prognostizierten die BNP-Konzentrationen das Überleben unabhängig von der Nierenfunktion, dem Vorhandensein eines Down-Syndroms oder eines 6MGT. (Diller et al., 2012) In der von Deng et al. publizierten Studie aus China mit 105 EMAH mit einer PAH zeigte sich NT-proBNP ebenfalls sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse als Mortalitätsprädiktor. (Deng et al., 2019) Unsere Ergebnisse von NT-proBNP als unabhängigem Prädiktor für die Gesamtmortalität stimmen mit diesen Ergebnissen überein. Die Patientenzahl mit vorhandenem NT-proBNP lag in dieser Studie bei 95. Des Weiteren stimmt das Ergebnis dieser Studie mit der ebenfalls vom DHM stammenden Studie von Maurer et al. überein. In dieser Studie wurden 65 EMAH mit einer PAH mit einem Mindestalter von 40 Jahren untersucht, die zwischen 2005 und 2018 in der Kinderkardiologie des DHM behandelt wurden. Die Mortalität betrug 24,6 %. NT-proBNP zeigte sich als Mortalitätsprädiktor sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse (Maurer et al., 2020).

5.2 C-reaktives Protein

In der vorliegenden Studie zeigte sich in der univariaten Analyse CRP als Prädiktor für die Gesamtmortalität. CRP ist ein Akute-Phase-Protein, das von Hepatozyten als Reaktion auf Zytokine synthetisiert wird und in der klinischen

Praxis als Marker zur Beurteilung von Entzündungen fungiert. Seine Assoziation mit einem erhöhten Risiko sowohl bei Gesunden als auch bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten ist belegt. (Scognamiglio et al., 2014) Bei Patienten mit idiopathischer PAH und chronischer thromboembolischer PH korrelierte der CRP-Wert mit der NYHA-Klasse, dem rechtsatrialen Druck und der Strecke im 6-MGT und war bei im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten signifikant höher als bei überlebenden Patienten (Quarck et al., 2009). Für Patienten mit einer PAH und einem AHF zeigte die Studie von Scognamiglio et al. aus Großbritannien, dass CRP unabhängig von Alter, Vorhandensein eines Down-Syndroms oder fortgeschrittenen PAH-Therapien ein starker Prädiktor für die Mortalität ist. (Scognamiglio et al., 2014) Dieses Ergebnis stimmt mit unserem Ergebnis überein. In der multivariaten Analyse blieb jedoch nur NT-proBNP als unabhängiger Prädiktor übrig. Leider wurden BNP- oder NT-proBNP-Messungen in die Studie aus Großbritannien nicht einbezogen (Scognamiglio et al., 2014). Deshalb lässt sich die Rolle von CRP als unabhängigem Prädiktor für die Mortalität bei EMAH mit einer PAH aus dieser Studie nicht endgültig klären. Jedoch erscheint es sinnvoll, für diese Patientengruppe neben NT-proBNP, das vor allem die hämodynamische Belastung des Herzens widerspiegelt, auch CRP zu messen, um den Krankheitsprozess aus einem anderen Blickwinkel zu sehen.

5.3 Harnsäure

Harnsäure konnte in dieser Studie in der univariaten Analyse ebenfalls als Mortalitätsprädiktor herausgearbeitet werden. Harnsäure als Endprodukt des Purinstoffwechsels gewinnt in der Beurteilung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zunehmend an Bedeutung. Sie steht in engem Zusammenhang zu oxidativem Stress, endothelialer Dysfunktion und einer Entzündungsreaktion (Ding et al., 2023). Darüber hinaus wurde Harnsäure als Marker für das Fortschreiten des Krankheitsprozesses, das Ansprechen auf die Behandlung sowie das Überleben bei Patienten mit verschiedenen Arten von PAH beschrieben (Barst et al., 2004; Cerik et al., 2022; Foris et al., 2013). Auch für Patienten mit einer PAH und einem AHF wurde Harnsäure als Risikofaktor beschrieben. Eine kürzlich in Asien durchgeführte Studie mit 4300 EMAH berichtete von Harnsäure als Prädiktor für ein schlechtes

Langzeitergebnis. In die Studie eingeschlossen wurden alle EMAH, die zwischen 2007 und 2018 am National Taiwan University Hospital behandelt wurden. Patienten, die bereits beim ersten Follow-up eine PAH hatten, wurden ausgeschlossen. Im Beobachtungszeitraum entwickelten insgesamt 190 Patienten eine PAH. Harnsäure zeigte sich sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse als Mortalitätsprädiktor. (Chiu et al., 2022) Weitere Studien sind erforderlich, um die Rolle von Harnsäure bei Patienten mit einem AHF und einer PAH zu evaluieren.

5.4 Eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion

Eine eingeschränkte RV-Funktion als Mortalitätsprädiktor wurde von Mocerì et al. beschrieben. Untersucht wurden über einen Zeitraum von 2005 bis 2011 insgesamt 181 Patienten mit einem ES. Als stärkster Prädiktor für Mortalität zeigte sich unter anderem die TAPSE. Diese ist ein echokardiographischer Parameter zur Beurteilung der systolischen RV-Funktion. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer TAPSE < 15 mm eine Mortalitätsrate von > 30 % über 3 Jahre hatten. (Mocerì et al., 2012) In der vorliegenden Studie zeigte sich keine Assoziation zwischen der RV-Funktion und der Mortalität der Patienten. Als Ursachen hierfür sind aufzuführen, dass in die vorliegende Studie insgesamt weniger Patienten einbezogen wurden und Messungen der RV-Funktion und der TAPSE nicht für alle Patienten vorhanden waren.

5.5 New York Heart Association-Klassifikation

In der zwischen 2000 und 2015 mit 1098 Patienten mit einem ES durchgeführten Studie von Kempny et al. wurde eine NYHA-Klasse > II als Mortalitätsprädiktor beschrieben (Kempny et al., 2017). Auch Diller et al. identifizierten in ihrer zwischen 2000 und 2005 durchgeführten Studie die funktionelle NYHA-Klasse als Prädiktor für das Überleben. Insgesamt wurden in die Studie 171 Patienten mit einem ES eingeschlossen, die Mortalität betrug 11,7 % (Diller et al., 2006). Im Gegensatz zu den genannten Studien war die NYHA-Klasse in der vorliegenden Studie kein statistisch signifikanter Mortalitätsprädiktor.

5.6 Mortalität

Die Mortalität der Kohorte in dieser Studie war mit 6,7 % niedriger als die Mortalität in der Studie von Scognamiglio et al. (22 %) und niedriger als die Mortalität in der Studie mit ES Patienten von Kempny et al. (25 %). Über die Gründe hierfür kann nur spekuliert werden. Eine Möglichkeit ist, dass einzelne Todesfälle in der vorliegenden Studie nicht erfasst wurden. Außerdem umfasste die Studie von Scognamiglio et al. den Zeitraum von 2000 bis 2012 und die Studie von Kempny et al. den Zeitraum von 2000 bis 2015. Der Studienzeitraum der vorliegenden Studie hingegen erstreckte sich von 2010 bis 2019, was eine aktuellere und zeitgenössischere Kohorte widerspiegelt. Des Weiteren umfasste die Studie von Kempny et al. nur ES Patienten, die möglicherweise einen anderen Krankheitsverlauf aufweisen als die gesamte Kohorte der Patienten mit einem AHF und einer PAH. (Kempny et al., 2017) Darüber hinaus erhielten die Patienten in der vorliegenden Studie zu Studienbeginn häufiger eine spezifische PAH-Therapie (53,8 %) als in der Studie von Scognamiglio et al. (13 %). (Kempny et al., 2017; Scognamiglio et al., 2014)

5.7 Risikoabschätzung

Zur Risikoabschätzung von Patienten mit einer PAH existieren verschiedene Modelle.

In den europäischen Leitlinien zur PH wird zur Risikostratifizierung für den Zeitpunkt der Diagnosestellung einer PAH das Drei-Schichten-Modell empfohlen. Anhand verschiedener Parameter werden die Patienten entsprechend der Ein-Jahres-Sterblichkeit eingeteilt in Niedrigrisiko-Patienten (Ein-Jahres-Sterblichkeit < 5 %), Intermediärrisiko-Patienten (Ein-Jahres-Sterblichkeit von 5 - 20 %) sowie Hochrisiko-Patienten (Ein-Jahres-Sterblichkeit von > 20 %). Einbezogene Parameter sind Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz, eine Progression der Symptome und der klinischen Manifestationen, das Auftreten einer Synkope, die funktionelle WHO Klasse (diese beschreibt den funktionellen Status von PH-Patienten, modifiziert nach der NYHA-Klassifikation, entsprechend in 4 Gruppen eingeteilt), der 6MGT, die Spiroergometrie, die natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP, bildgebende Maßnahmen (Echokardiographie und kardiale

Magnetresonanztomographie) sowie die invasiv gemessene Hämodynamik. Die Zuordnung zu einem der drei Risikobereiche erfolgt anhand festgelegter Grenzwerte für jeden Parameter. (Humbert et al., 2022) Mittels großer Registerstudien wurde das Drei-Schichten-Modell evaluiert (Boucly et al., 2018; Hoeper, Kramer, et al., 2017; Kylhammar et al., 2018).

Für die weiteren Follow-ups empfehlen die Leitlinien seit dem Jahr 2022 ein Vier-Schichten-Modell. Bei diesem wird die Gruppe der Intermediärrisiko-Patienten aufgeteilt in eine Gruppe mit intermediär-niedrigem Risiko und eine Gruppe mit intermediär-hohem Risiko. So lässt sich das Risiko der intermediären Gruppe differenzierter einschätzen sowie eine genauere Mortalitätsvorhersage treffen. Die einbezogenen Parameter wurden reduziert auf die funktionelle WHO-Klasse, den BNP/NT-proBNP Spiegel sowie den 6MGT. (Humbert et al., 2022) Das Drei- bzw. Vier-Schichten-Modell wurde von Hoeper et al. anhand der Daten des COMPERA-Registers evaluiert. Dieses europäische Register erfasst seit 2007 prospektiv den klinischen Verlauf von PAH-Patienten, die spezifische PAH-Therapien erhalten. Hoeper et al. analysierten dabei Daten von insgesamt 1655 erwachsenen PAH-Patienten. Im Drei-Schichten-Modell wurde der größte Teil der Patienten sowohl zu Beginn als auch zum Zeitpunkt des ersten Follow-ups der Intermediär-Risikogruppe zugeordnet. Im Vier-Schichten-Modell wurde diese Gruppe weiter aufgeteilt in eine Intermediär-Niedrig- und Intermediär-Hochrisikogruppe. Im Drei-Schichten-Modell kam es in 31,1 % der Fälle zu einer Änderung der Risikozuordnung, wohingegen diese im Vier-Schichten-Modell 49,2 % betrug. (Hoeper et al., 2022) Die Differenz von 18,1 % wäre im Drei-Schichten-Modell unentdeckt geblieben. Hoeper et al. zeigten somit, dass durch das Vier-Schichten-Modell eine differenziertere Risikoabschätzung und Mortalitätsvorhersage möglich ist. Diese kann im klinischen Setting sowie für weitere Studien von Nutzen sein.

Zur Risikoabschätzung von EMAH mit einer PAH fehlt ein eigenes Risikostratifizierungsmodell. In den europäischen Leitlinien zur Behandlung von EMAH aus dem Jahr 2020 wird für alle EMAH mit einer PAH eine Risikostratifizierung entsprechend der PH-Leitlinien aus dem Jahr 2015 empfohlen (Baumgartner et al., 2021). In diesen existierte lediglich das Drei-Schichten-Modell (Galie et al., 2016). In den neuen europäischen Leitlinien zur

PH aus dem Jahr 2022 wird zur Risikostratifizierung von PAH-Patienten das Drei- und Vier-Schichten-Modell empfohlen (Humbert et al., 2022).

5.8 Zukunftsaussicht

Zur Risikoabschätzung von EMAH mit einer PAH existiert aktuell noch kein eigenes Risikostratifizierungsmodell. Bereits in mehreren Studien wurden Risikofaktoren für die Kohorte der Patienten mit einem ES evaluiert. Für die gesamte Kohorte der EMAH mit einer PAH existieren einzelne Studien zu Risikofaktoren, jedoch fehlen umfassendere Daten. Die Gruppe an Patienten mit einem AHF und einer PAH ohne einem ES nimmt zu. Daher erscheint es notwendig, hier weiter zur Risikoabschätzung zu forschen. Als ersten Schritt in diese Richtung ist diese Studie zu sehen. Aufgrund der unten genannten Limitationen der Studie sowie der begrenzten Anzahl an Patienten bedarf es weiterer Studien, um ein umfassendes Modell zur Risikoabschätzung von EMAH mit einer PAH zu entwickeln.

5.9 Limitationen

Eine Einschränkung dieser Studie ist der retrospektive Charakter der Studie mit den damit verbundenen Nachteilen. Zum einen fehlten manche Patientendaten: Variablen wie NT-proBNP wurden nicht bei allen Patienten erhoben, zudem wurden objektive Messungen der körperlichen Leistungsfähigkeit wie der 6MGT nicht regelmäßig und nicht bei allen Patienten durchgeführt. Zum anderen war bei drei Patienten die Todesursache nicht bekannt und ließ sich auf Grund der retrospektiven Natur der Studie nicht eruieren. Des Weiteren könnte es im Beobachtungszeitraum zu zusätzlichen Todesfällen gekommen sein, die nicht an das DHM gemeldet wurden und so nicht erfasst wurden.

6 Zusammenfassung

AHF gelten als häufigste angeborene Organfehlbildung bei Neugeborenen, weltweit kommt ca. 1% aller Neugeborenen mit einem AHF auf die Welt. Ca. 90 % der Kinder mit einem AHF erreichen das Erwachsenenalter. So leben in Deutschland derzeit ca. 300 000 EMAH (Herzstiftung, 2022). Ca. 5-10 % aller EMAH entwickeln im Laufe der Zeit eine PAH (Diller & Gatzoulis, 2007). Das Vorliegen einer PAH führt zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität. In verschiedenen Studien wurden bereits Risikofaktoren für EMAH mit einer PAH ermittelt, die aber noch weiter evaluiert werden müssen. Die vorliegende Studie untersuchte verschiedene Risikofaktoren bei EMAH mit einer PAH. Dabei handelte es sich um eine monozentrische, retrospektive klinische Studie. Eingeschlossen wurden alle Patienten ab einem Alter von 18 Jahren mit einem AHF und einer PAH, die im Zeitraum von Januar 2010 bis September 2019 mindestens einmal ambulant oder stationär in der Kinderkardiologie im DHM behandelt wurden. Endpunkt war ein Tod aus jeglicher Ursache. Außerdem wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren, verschiedene Laborparameter, das Auftreten von Komorbiditäten, Hospitalisierungen sowie verschiedene echokardiographische und spiroergometrische Werte erfasst und analysiert.

Insgesamt wurden 158 Patienten in die Studie aufgenommen, davon 102 Frauen (64,6 %). Das mittlere Alter lag bei $39,9 \pm 15,4$ Jahren, die mediane Follow-up Zeit betrug $5,1 \pm 3,4$ Jahre. Insgesamt verstarben im Beobachtungszeitraum 10 Patienten (6,3 %). In der univariaten Analyse konnte für die gesamte Kohorte kein statistisch signifikanter Prädiktor für die Mortalität gefunden werden. Laborwerte wurden jedoch nicht in die univariate Analyse für die gesamte Kohorte einbezogen, da sie nicht für alle Patienten vorhanden waren. NT-proBNP-Laborwerte waren für 95 Patienten (60,1 %) vorhanden. In Bezug auf Alter ($p = 0,090$), Geschlecht ($p = 0,429$), Art des Herzfehlers ($p = 0,436$), Vorhandensein von Down-Syndrom ($p = 0,987$), Follow-up Zeit ($p = 0,182$) und Mortalität ($p = 0,510$) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit vorhandenem NT-proBNP-Wert und den Patienten ohne NT-proBNP-Wert. Deshalb wurde eine zweite Analyse bezüglich der Mortalitätsprädiktoren nur für die Patientenkohorte mit vorhandenem NT-proBNP-Wert durchgeführt.

Unter Einbezug der Patienten mit vorhandenem NT-proBNP zeigten sich in der univariaten Analyse NT-proBNP, CRP und Harnsäure als statistisch signifikante Mortalitätsprädiktoren. In der multivariaten Analyse blieb nur NT-proBNP (HR 6,61, KI [1,45-30,18], $p < 0,015$) ein Mortalitätsprädiktor. Somit zeigte NT-proBNP insgesamt die stärkste Assoziation zur Mortalität.

In dieser Studie zeigte sich, dass NT-proBNP bei EMAH mit einer PAH mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist.

Literaturverzeichnis

- Archer, S. L., Weir, E. K., & Wilkins, M. R. (2010). Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies. *Circulation*, 121(18), 2045-2066. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.847707>
- Badesch, D. B., Raskob, G. E., Elliott, C. G., Krichman, A. M., Farber, H. W., Frost, A. E., Barst, R. J., Benza, R. L., Liou, T. G., Turner, M., Giles, S., Feldkircher, K., Miller, D. P., & McGoon, M. D. (2010). Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*, 137(2), 376-387. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1140>
- Baggen, V. J. M., Baart, S. J., van den Bosch, A. E., Eindhoven, J. A., Witsenburg, M., Cuyppers, J., Roos-Hesselink, J. W., & Boersma, E. (2018). Prognostic Value of Serial N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Measurements in Adults With Congenital Heart Disease. *J Am Heart Assoc*, 7(7). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008349>
- Barst, R. J., McGoon, M., Torbicki, A., Sitbon, O., Krowka, M. J., Olschewski, H., & Gaine, S. (2004). Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 43(12 Suppl S), 40S-47S. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.032>
- Baumgartner, H., De Backer, J., Babu-Narayan, S. V., Budts, W., Chessa, M., Diller, G. P., Lung, B., Kluin, J., Lang, I. M., Meijboom, F., Moons, P., Mulder, B. J. M., Oechslin, E., Roos-Hesselink, J. W., Schwerzmann, M., Sondergaard, L., Zeppenfeld, K., & Group, E. S. C. S. D. (2021). 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*, 42(6), 563-645. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
- Boucly, A., Weatherald, J., Humbert, M., & Sitbon, O. (2018). Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 51(3). <https://doi.org/10.1183/13993003.00279-2018>
- Brida, M., & Gatzoulis, M. A. (2018). Pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease. *Heart*, 104(19), 1568-1574. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312106>
- Broberg, C. S., Ujita, M., Prasad, S., Li, W., Rubens, M., Bax, B. E., Davidson, S. J., Bouzas, B., Gibbs, J. S., Burman, J., & Gatzoulis, M. A. (2007). Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol*, 50(7), 634-642. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.056>
- Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. (2019). Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz *Langfassung* 3. Auflage (Version 3). <https://doi.org/10.6101/AZQ/000482>
- Cerik, I. B., Dindas, F., Koyun, E., Dereli, S., Sahin, A., Turgut, O. O., & Gul, I. (2022). New prognostic markers in pulmonary arterial hypertension: CRP to albumin ratio and uric acid. *Clin Biochem*, 100, 22-28. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2021.11.004>
- Chiu, S. N., Lu, C. W., Lin, M. T., Chen, C. A., Wu, M. H., & Wang, J. K. (2022). Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease in Asia: A Distinctive Feature of Complex Congenital Heart Disease. *J Am Heart Assoc*, 11(7), e022596. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022596>

- Condon, D. F., Nickel, N. P., Anderson, R., Mirza, S., & de Jesus Perez, V. A. (2019). The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension: what's old is new. *F1000Res*, 8. <https://doi.org/10.12688/f1000research.18811.1>
- Deng, X., Jin, B., Li, S., Li, Y., Zhou, H., Wu, Y., Yan, M., Hu, Y., Qiu, Q., Zhang, G., & Zheng, X. (2019). Guideline implementation and early risk assessment in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: A retrospective cohort study. *Clin Respir J*, 13(11), 693-699. <https://doi.org/10.1111/crj.13076>
- Diller, G. P., Alonso-Gonzalez, R., Kempny, A., Dimopoulos, K., Inuzuka, R., Giannakoulas, G., Castle, L., Lammers, A. E., Hooper, J., Uebing, A., Swan, L., Gatzoulis, M., & Wort, S. J. (2012). B-type natriuretic peptide concentrations in contemporary Eisenmenger syndrome patients: predictive value and response to disease targeting therapy. *Heart*, 98(9), 736-742. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-301522>
- Diller, G. P., Dimopoulos, K., Broberg, C. S., Kaya, M. G., Naghotra, U. S., Uebing, A., Harries, C., Goktekin, O., Gibbs, J. S., & Gatzoulis, M. A. (2006). Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J*, 27(14), 1737-1742. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl116>
- Diller, G. P., & Gatzoulis, M. A. (2007). Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation*, 115(8), 1039-1050. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592386>
- Dimopoulos, K., Inuzuka, R., Goletto, S., Giannakoulas, G., Swan, L., Wort, S. J., & Gatzoulis, M. A. (2010). Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 121(1), 20-25. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.883876>
- Ding, M., Viet, N. N., Gigante, B., Lind, V., Hammar, N., & Modig, K. (2023). Elevated Uric Acid Is Associated With New-Onset Atrial Fibrillation: Results From the Swedish AMORIS Cohort. *J Am Heart Assoc*, e027089. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027089>
- Duffels, M. G., Engelfriet, P. M., Berger, R. M., van Loon, R. L., Hoendermis, E., Vriend, J. W., van der Velde, E. T., Bresser, P., & Mulder, B. J. (2007). Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol*, 120(2), 198-204. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.09.017>
- Engelfriet, P. M., Duffels, M. G., Moller, T., Boersma, E., Tijssen, J. G., Thaulow, E., Gatzoulis, M. A., & Mulder, B. J. (2007). Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart*, 93(6), 682-687. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.098848>
- Fahed, A. C., Gelb, B. D., Seidman, J. G., & Seidman, C. E. (2013). Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res*, 112(4), 707-720. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.300853>
- Foris, V., Kovacs, G., Tscherner, M., Olschewski, A., & Olschewski, H. (2013). Biomarkers in pulmonary hypertension: what do we know? *Chest*, 144(1), 274-283. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1246>
- Galie, N., Humbert, M., Vachiery, J. L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Vonk Noordegraaf, A., Beghetti, M., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M. A., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L. A., Trindade, P. T., . . . Hoeper, M. (2016). 2015

- ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 69(2), 177. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.01.002>
- Hendriks, P. M., van de Groep, L. D., Veen, K. M., van Thor, M. C. J., Meertens, S., Boersma, E., Boomars, K. A., Post, M. C., & van den Bosch, A. E. (2022). Prognostic value of brain natriuretic peptides in patients with pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*, 250, 34-44. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2022.05.006>
- Heresi, G. A., Minai, O. A., Tonelli, A. R., Hammel, J. P., Farha, S., Parambil, J. G., & Dweik, R. A. (2013). Clinical characterization and survival of patients with borderline elevation in pulmonary artery pressure. *Pulm Circ*, 3(4), 916-925. <https://doi.org/10.1086/674756>
- Herzstiftung, D. (2022). *Leben mit angeborenem Herzfehler*. Deutsche Herzstiftung. Retrieved 26.08.2022 from <https://www.herzstiftung.de/leben-mit-angeborenem-herzfehler>
- Hill, N. S., Roberts, K. R., & Preston, I. R. (2009). Postoperative pulmonary hypertension: etiology and treatment of a dangerous complication. *Respir Care*, 54(7), 958-968. <https://doi.org/10.4187/002013209793800439>
- Hoepfer, M. M., Ghofrani, H. A., Grunig, E., Klose, H., Olschewski, H., & Rosenkranz, S. (2017). Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*, 114(5), 73-84. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0073>
- Hoepfer, M. M., Humbert, M., Souza, R., Idrees, M., Kawut, S. M., Sliwa-Hahnle, K., Jing, Z. C., & Gibbs, J. S. (2016). A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*, 4(4), 306-322. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00543-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00543-3)
- Hoepfer, M. M., Huscher, D., & Pittrow, D. (2016). Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Int J Cardiol*, 203, 612-613. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.11.001>
- Hoepfer, M. M., Kramer, T., Pan, Z., Eichstaedt, C. A., Spiesshoefer, J., Benjamin, N., Olsson, K. M., Meyer, K., Vizza, C. D., Vonk-Noordegraaf, A., Distler, O., Opitz, C., Gibbs, J. S. R., Delcroix, M., Ghofrani, H. A., Huscher, D., Pittrow, D., Rosenkranz, S., & Grunig, E. (2017). Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*, 50(2). <https://doi.org/10.1183/13993003.00740-2017>
- Hoepfer, M. M., Pausch, C., Olsson, K. M., Huscher, D., Pittrow, D., Grunig, E., Staehler, G., Vizza, C. D., Gall, H., Distler, O., Opitz, C., Gibbs, J. S. R., Delcroix, M., Ghofrani, H. A., Park, D. H., Ewert, R., Kaemmerer, H., Kabitz, H. J., Skowasch, D., . . . Rosenkranz, S. (2022). COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 60(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.02311-2021>
- Humbert, M., Kovacs, G., Hoepfer, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A. J. S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira, D. S., Ghofrani, H. A., Giannakoulas, G., Kiely, D. G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K. M., Pepke-Zaba, J., . . . Group, E. E. S. D. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*, 43(38), 3618-3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- Ikawa, S., Shimazaki, Y., Nakano, S., Kobayashi, J., Matsuda, H., & Kawashima, Y. (1995). Pulmonary vascular resistance during exercise late after repair of large ventricular septal defects. Relation to age at the time of repair. *J Thorac*

Cardiovasc Surg, 109(6), 1218-1224. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(95\)70206-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(95)70206-7)

- Kempny, A., Hjortshoj, C. S., Gu, H., Li, W., Opotowsky, A. R., Landzberg, M. J., Jensen, A. S., Sondergaard, L., Estensen, M. E., Thilen, U., Budts, W., Mulder, B. J., Blok, I., Tomkiewicz-Pajak, L., Szostek, K., D'Alto, M., Scognamiglio, G., Prokselj, K., Diller, G. P., . . . Gatzoulis, M. A. (2017). Predictors of Death in Contemporary Adult Patients With Eisenmenger Syndrome: A Multicenter Study. *Circulation*, 135(15), 1432-1440. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023033>
- Korten, M. A., Helm, P. C., Abdul-Khaliq, H., Baumgartner, H., Kececioglu, D., Schlensak, C., Bauer, U. M., Diller, G. P., & Competence Network for Congenital Heart Defects, I. (2016). Eisenmenger syndrome and long-term survival in patients with Down syndrome and congenital heart disease. *Heart*, 102(19), 1552-1557. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309437>
- Kovacs, G., Avian, A., Tscherner, M., Foris, V., Bachmaier, G., Olschewski, A., & Olschewski, H. (2014). Characterization of patients with borderline pulmonary arterial pressure. *Chest*, 146(6), 1486-1493. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0194>
- Kovacs, G., Berghold, A., Scheidl, S., & Olschewski, H. (2009). Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*, 34(4), 888-894. <https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>
- Kylhammar, D., Kjellstrom, B., Hjalmarsson, C., Jansson, K., Nisell, M., Soderberg, S., Wikstrom, G., & Radegran, G. (2018). A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*, 39(47), 4175-4181. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx257>
- Lowe, B. S., Therrien, J., Ionescu-Iltu, R., Pilote, L., Martucci, G., & Marelli, A. J. (2011). Diagnosis of pulmonary hypertension in the congenital heart disease adult population impact on outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 58(5), 538-546. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.033>
- Luthy, E. (1975). Proceedings: The epidemic of primary pulmonary hypertension in Europe. *Pathol Microbiol (Basel)*, 43(2-0), 246-247. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1228586>
- Macmahon, B., McKeown, T., & Record, R. G. (1953). The incidence and life expectation of children with congenital heart disease. *Br Heart J*, 15(2), 121-129. <https://doi.org/10.1136/hrt.15.2.121>
- Manes, A., Palazzini, M., Leci, E., Bacchi Reggiani, M. L., Branzi, A., & Galie, N. (2014). Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J*, 35(11), 716-724. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx072>
- Maurer, S. J., Habdank, V., Horer, J., Ewert, P., & Tutarel, O. (2023). NT-proBNP Is a Predictor of Mortality in Adults with Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease. *J Clin Med*, 12(9). <https://doi.org/10.3390/jcm12093101>
- Maurer, S. J., Stockemann, K., Pujol, C., Horer, J., Ewert, P., & Tutarel, O. (2020). Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease in Adults over the Age of 40 Years. *J Clin Med*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/jcm9124071>
- McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Bohm, M., Burri, H., Butler, J., Celutkiene, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W.,

- Jaarsma, T., Jankowska, E. A., . . . Group, E. S. C. S. D. (2022). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 75(6), 523. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.05.005>
- Mitchell, S. C., Korones, S. B., & Berendes, H. W. (1971). Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation*, 43(3), 323-332. <https://doi.org/10.1161/01.cir.43.3.323>
- Moceri, P., Dimopoulos, K., Liodakis, E., Germanakis, I., Kempny, A., Diller, G. P., Swan, L., Wort, S. J., Marino, P. S., Gatzoulis, M. A., & Li, W. (2012). Echocardiographic predictors of outcome in Eisenmenger syndrome. *Circulation*, 126(12), 1461-1468. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.091421>
- Moons, P., Bovijn, L., Budts, W., Belmans, A., & Gewillig, M. (2010). Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation*, 122(22), 2264-2272. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946343>
- Papamichalis, M., Xanthopoulos, A., Papamichalis, P., Skoularigis, J., & Triposkiadis, F. (2020). Adult congenital heart disease with pulmonary arterial hypertension: mechanisms and management. *Heart Fail Rev*, 25(5), 773-794. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09847-5>
- Quarck, R., Nawrot, T., Meyns, B., & Delcroix, M. (2009). C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 53(14), 1211-1218. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.038>
- Rich, S., Dantzker, D. R., Ayres, S. M., Bergofsky, E. H., Brundage, B. H., Detre, K. M., Fishman, A. P., Goldring, R. M., Groves, B. M., Koerner, S. K., & et al. (1987). Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*, 107(2), 216-223. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-107-2-216>
- Scognamiglio, G., Kempny, A., Price, L. C., Alonso-Gonzalez, R., Marino, P., Swan, L., M, D. A., Hooper, J., Gatzoulis, M. A., Dimopoulos, K., & Wort, S. J. (2014). C-reactive protein in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease and its prognostic value. *Heart*, 100(17), 1335-1341. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305494>
- Simonneau, G., Galie, N., Rubin, L. J., Langleben, D., Seeger, W., Domenighetti, G., Gibbs, S., Lebrec, D., Speich, R., Beghetti, M., Rich, S., & Fishman, A. (2004). Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 43(12 Suppl S), 5S-12S. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.037>
- Simonneau, G., Gatzoulis, M. A., Adatia, I., Celermajer, D., Denton, C., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M. A., Krishna Kumar, R., Landzberg, M., Machado, R. F., Olschewski, H., Robbins, I. M., & Souza, R. (2013). Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 62(25 Suppl), D34-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029>
- Somerville, J. (1998). How to manage the Eisenmenger syndrome. *Int J Cardiol*, 63(1), 1-8. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(97\)00264-7](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(97)00264-7)
- van der Bom, T., Zomer, A. C., Zwinderman, A. H., Meijboom, F. J., Bouma, B. J., & Mulder, B. J. (2011). The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol*, 8(1), 50-60. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.166>
- van der Linde, D., Konings, E. E., Slager, M. A., Witsenburg, M., Helbing, W. A., Takkenberg, J. J., & Roos-Hesselink, J. W. (2011). Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J*

- van Dissel, A. C., Mulder, B. J., & Bouma, B. J. (2017). The Changing Landscape of Pulmonary Arterial Hypertension in the Adult with Congenital Heart Disease. *J Clin Med*, 6(4). <https://doi.org/10.3390/jcm6040040>
- van Riel, A. C., Schuurin, M. J., van Hessen, I. D., Zwinderman, A. H., Cozijnsen, L., Reichert, C. L., Hoorntje, J. C., Wagenaar, L. J., Post, M. C., van Dijk, A. P., Hoendermis, E. S., Mulder, B. J., & Bouma, B. J. (2014). Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification. *Int J Cardiol*, 174(2), 299-305. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.072>
- Vazquez, Z. G. S., & Klinger, J. R. (2020). Guidelines for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Lung*, 198(4), 581-596. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00375-w>
- Verheugt, C. L., Uiterwaal, C. S., van der Velde, E. T., Meijboom, F. J., Pieper, P. G., van Dijk, A. P., Vliegen, H. W., Grobbee, D. E., & Mulder, B. J. (2010). Mortality in adult congenital heart disease. *Eur Heart J*, 31(10), 1220-1229. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq032>
- Wood, P. (1958). The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J*, 2(5099), 755-762. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5099.755>

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Oktay Tutarel für die Möglichkeit der Promotion am Deutschen Herzzentrum, die Überlassung des Themas der Arbeit und die kompetente Betreuung bedanken.

Zudem danke ich meiner Mentorin Susanne Maurer, durch die ich in die Arbeitsgruppe der Kinderkardiologie am Deutschen Herzzentrum gekommen bin und die mir jederzeit bei Fragen oder Problemen zur Hilfe stand. Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, meinen Eltern, Geschwistern, Großeltern und meinem Freund Luca, für eure Motivation und Unterstützung. Ohne euch hätte ich diese Arbeit nie fertiggestellt.