

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <http://www.researchgate.net/publication/280598005>

Meine Patientin hat einen angeborenen Herzfehler und will schwanger werden. ISSN 2198-8811

ARTICLE · OCTOBER 2014

DOWNLOADS

2

VIEWS

7

2 AUTHORS, INCLUDING:



[Harald Kaemmerer](#)

Deutsches Herzzentrum München

181 PUBLICATIONS **2,297** CITATIONS

SEE PROFILE

Meine Patientin hat einen angeborenen Herzfehler ... und will schwanger werden



PD Dr. med. Nicole Nagdyman
Klinik für Kinderkardiologie
und angeborene Herzfehler,
Deutsches Herzzentrum München



Prof. Dr. med. KTM Schneider
Abteilung für Perinatalmedizin
der Technischen Universität München
im Klinikum rechts der Isar, München



Prof. Dr. Dr. med. Harald Kaemmerer
Klinik für Kinderkardiologie
und angeborene Herzfehler,
Deutsches Herzzentrum München

Was ist wichtig?

- Die meisten Frauen mit angeborenen Herzfehlern können unter adäquater geburtshilflicher und kardiologischer Führung eine oder mehrere Schwangerschaften und Geburten tolerieren.
- Sowohl bei Frauen mit nativen angeborenen Herzfehlern (AHF), aber auch bei Patientinnen, die bereits operativ oder interventionell behandelt wurden, ist eine frühzeitige Schwangerschaftsplanung essentiell.
- Schon präpartal sollten Rest- und Folgezustände einer Behandlung bekannt sein, um potenzielle schwangerschaftsbedingte Risiken besser einschätzen zu können.
- Es gibt auch heutzutage noch Herzfehler, bei denen eine Schwangerschaft ein überproportional hohes Risiko darstellt, so dass unter Umständen sogar von einer Schwangerschaft abgeraten werden muss.
- Bei der Führung von Frauen mit AHF stellt die interdisziplinäre Absprache zwischen Geburtshelfern und Kardiologen einen der wichtigsten Punkte dar.
- Inhalt dieser Absprache ist ein Konsens über medikamentöse Therapien, Entbindungsmodus sowie eine adäquate peripartale Überwachung.

Bei einer stetig wachsenden Zahl von Frauen mit angeborenen Herzfehlern (AHF), die bei guter Lebensqualität schwanger werden möchten, ergibt sich ein zunehmender Informationsbedarf hinsichtlich Beratung und Betreuung.

Da Spektrum und Schweregrad der AHF breit und unterschiedlich sind, sind allgemeingültige Aussagen nur bedingt möglich und die Beratung und Betreuung dieser Patienten ist nicht immer einfach.

Für die Führung solcher Patienten ist es wichtig, dass der betreuende Arzt

Niedriges Risiko ^a	Mittleres Risiko	Hohes Risiko	Sehr hohes Risiko ^b
WHO-Risikoklasse I	WHO-Risikoklasse II	WHO-Risikoklasse III	WHO-Risikoklasse IV
Zustand nach biologischem Herzklappenersatz bei regelrechter Klappen- und Ventrikelfunktion	Zustand nach Reparatur einer ISTA ohne Aneurysma oder Restenose	Systemischer rechter Ventrikel (ccTGA, TGA nach Vorhofumkehr) mit eingeschränkter Funktion	Hochgradige, symptomatische Aorten- oder Mitralklappenstenose
Leichte Pulmonalklappenstenose	Univentrikuläres Herz (z. B. Fontan-Hämodynamik) mit regelrechter Ventrikelfunktion	Univentrikuläres Herz (z. B. Fontan-Hämodynamik) mit eingeschränkter Ventrikelfunktion	Aortendilatation (>50 mm) bei bikuspidaler Aortenklappe
Asymptomatische Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz bei regelrechter Ventrikelfunktion	Höhergradige Pulmonalklappenstenose	Marfan-Syndrom mit Erweiterung der Aortenwurzel	Eisenmenger-Syndrom
	(Re-)ISTA	Sonstige komplexe Herzfehler	Schwere, native ISTA
	Marfan-Syndrom ohne Erweiterung der Aortenwurzel	Zyanotischer Herzfehler ohne PAH	Eingeschränkte Ventrikelfunktion bei Herzfehler (NYHA III–IV bzw. linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 30 %)
	Reparierte Fallot-Teralogie ohne Residuen (z. B. relevante Pulmonalklappeninsuffizienz) oder rechtsventrikuläre Dysfunktion		
	Links-Rechts-Shunt ohne PAH (z. B. VSD, ASD)		
	Systemischer rechter Ventrikel (ccTGA, TGA nach Vorhofumkehr) mit regelrechter Funktion		

Tabelle 1: Schwangerschaftsrisiken entsprechend der WHO-Klassifikation (1)

^a Erhöhtes Morbiditätsrisiko, kein erhöhtes Mortalitätsrisiko.
^b Schwangerschaft kontraindiziert.

ASD Vorhofseptumdefekt; **ccTGA** kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße; **ISTA** Aortenisthmusstenose; **NYHA** New York Heart Association; **PAH** pulmonalarterielle Hypertonie; **TGA** Transposition der großen Gefäße; **VSD** Ventrikelseptumdefekt; **WHO** Weltgesundheitsorganisation.

sich genauestens mit allen Problemen des jeweiligen Herzfehlers und der vorausgegangenen Behandlung oder Operation auskennt.

Günstig ist es, wenn eine Schwangerschaft zusammen mit den Patientinnen geplant wird und sie sich vor der Schwangerschaft noch einmal gründlich untersuchen lässt. Dabei sollte auch angesprochen werden, dass das Kind einen höheren Gefährdungsgrad hat, auch einen Herzfehler zu bekommen. Das Risiko hängt von der familiären Belastung sowie der Art des Herzfehlers ab.

Bei Frauen mit hohem Wiederholungsrisiko (z. B. Marfan-Syndrom, Syndrome usw.), sollte eine genetische Beratung angeboten werden.

Folgt man der WHO-Klassifikation, so kann man allerdings grob orientierend den Herzfehler in eine von vier Risikoklassen zuordnen (Tabelle 1). Entscheidend für die Schwangerschaftsführung ist,

- welcher Herzfehler vorliegt,
- ob es sich um einen nativen oder vorbehandelten Herzfehler handelt,
- welche Residualzustände bestehen,
- wie die aktuelle gesundheitliche Situation und Belastbarkeit zum Zeitpunkt des Kinderwunsches ist, und
- wie die klinischen Befunde vor dem Hintergrund einer geplanten Schwangerschaft zu gewichten sind.

Umstellungsreaktionen und Geburt. Für die Risikostratifizierung ist es

wichtig, die schwangerschaftsbedingten Umstellungsreaktionen des mütterlichen Kreislaufsystems zu kennen (Tabelle 2). Unmittelbar mit der Konzeption beginnen die Umstellungsreaktionen, die vor allem Blutvolumen, Herzzeitvolumen, Herzfrequenz, Blutdruck sowie den peripheren Gefäßwiderstand betreffen (2).

Zwerchfellhochstand, Konfigurationsänderungen des Thorax und veränderte Lungenfunktionsparameter beeinflussen zusätzlich die Hämodynamik. Der Grad der Veränderungen ändert sich in jedem Stadium der Schwangerschaft.

Mit Wehenbeginn wird Blut in die Gefäßperipherie freigesetzt und

Tabelle 2: Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft. (SSW: Schwangerschaftswoche)

Parameter	Veränderungen	Beginn (SSW)	Maximum (SSW)	Ausmaß [%]
Herzzeitvolumen	↑	± 10	20–30	30–50
Herzfrequenz	↑	10–14	40	15–30
Blutvolumen	↑	6–10	32–36	25–50
Plasmavolumen	↑	6–10	32	40–50
Erythrozytenmasse	↑	6–10	40	20–40
Blutdruck	Anfangs ↓ später ↑	1. Trimenon 3. Trimenon	20 40	∅
Widerstand der peripheren Gefäße	↓	6–10	20–24	40–50
Atemfrequenz	↑	6–10	40	40–50

das Herzzeitvolumen (HZV) erhöht. Blutdruck und Herzfrequenz steigen an, und der Sauerstoffverbrauch ist auf ein Mehrfaches erhöht (3). Während und nach der Entbindung wird dem Gefäßsystem durch Uteruskontraktionen und durch Dekompression der V. cava inferior innerhalb kurzer Zeit eine große Blutmenge zugeführt, die ebenfalls zu einer Steigerung des HZV beitragen.

Nach der Entbindung sinken Herzfrequenz und HZV, und erst nach mehreren Wochen oder Monaten werden bestenfalls die vor der Konzeption vorhandenen Ausgangswerte wieder erreicht. Diese Umstellungsreaktionen werden von Herzgesunden weitgehend toleriert, können aber bei Frauen mit AHF zu mütterlicher sowie zu kindlicher Beeinträchtigung führen.

Die beschriebenen schwangerschaftsphysiologischen Veränderungen der

Hämodynamik beeinflussen sowohl das klinische Bild als auch die Untersuchungsbefunde, so dass Symptome einer bereits bestehenden organischen Herzerkrankung gegenüber schwangerschaftsbedingten Beschwerden oder Befundveränderungen abgegrenzt werden müssen. Dies kann bei uncharakteristischen Beschwerden wie Leistungsabnahme, Dyspnoe, Schwindel sowie Palpitationen, die auch bei herzgesunden schwangeren Frauen häufig auftreten, durchaus schwierig sein.

Verallgemeinert gilt, je besser das Ausgangsstadium der Patientin vor Eintritt einer Schwangerschaft ist, desto besser verläuft diese zumeist auch. Startet die Schwangerschaft aus einem relativ schlechten Status heraus, ergeben sich eher Komplikationen und die Schwangerschaft kann auch durchaus eine Bedrohung für das Leben von Mutter und Kind darstellen.

Schwangerschaftsverlauf bei einigen angeborenen Herzfehlern

Prinzipiell bestimmt die Art des Herzfehlers, seine Ausprägung und sein Behandlungszustand bzw. seine Residuen mit den damit assoziierten Problemen den individuellen Schwangerschaftsverlauf. Die Datenlage zum Schwangerschaftsverlauf bei AHF ist spärlich und nur wenige aktuelle prospektive Studien (5, 12) bieten eine Grundlage für die Beratung. Bei komplexen Herzfehlern existieren sogar nur kasuistische Berichte. So macht es aus Sicht der Autoren Sinn, anhand sogenannter Prädiktoren (z. B. Herzrhythmusstörungen in der Anamnese, zyanotischer Herzfehler, Kunstklappe, höhere Funktionsklasse-Klasse etc.) eine Risikoabschätzung für kardiale Komplikationen während einer Schwangerschaft durchzuführen (13). Tabelle 3 soll einen ersten Überblick über typische Probleme in der

Schwangerschaft bei einigen häufigen nativen oder vorbehandelten angeborenen Herzfehlern geben (4–11, 14). Wenngleich viele Patienten mit AHF eine Schwangerschaft gut tolerieren, so gibt es aber durchaus auch solche, bei denen klar von einer Schwangerschaft abgeraten werden sollte (7). Hierzu gehören Patientinnen mit höhergradiger pulmonaler Hypertonie, insbesondere solche mit fixiertem pulmonalem Gefäßwiderstand im Sinne eines Eisenmenger-Syndroms. Patientinnen mit schwerer Obstruktion der Aortenklappe, Pulmonalklappe oder im Isthmusbereich sowie Frauen mit Marfan-Syndrom und Aortenwurzel-Ektasie sollte vor einer Schwangerschaft zu einer Therapie ihres Vitiums geraten werden.

Zudem sind Patientinnen, die – unabhängig von der Art des zugrunde liegenden Vitium – eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz aufweisen, gefährdet

im Rahmen einer Schwangerschaft eine Progression ihrer Herzinsuffizienz zu entwickeln.

Praktische Hinweise zur Schwangerschaftsführung und Entbindung

Allgemein sollte schwangere Patientinnen von sehr anstrengender körperlicher Belastung abgeraten werden. Aber auch Inaktivität sollte vermieden werden. Damit kein Vena-cava-Syndrom auftritt, sollte die Patientin vorzugsweise in Linksseitenlage ruhen.

Eine Anämie sollte ggf. ausgeglichen werden, da eine Herzfrequenzerhöhung zu einer Verschlechterung der Hämodynamik führen kann. Die Entbindung sollte, insbesondere bei Risikopatientinnen, in einer Klinik geplant und durchgeführt werden, die über eine geburtshilfliche, kar-

diologische sowie neonatologische Abteilung verfügt, in der intensivmedizinische und in Einzelfällen auch kardiochirurgische Behandlungsmöglichkeiten vorgehalten werden (ideal: Level-1-/Level-2-Zentrum).

Der Planung der Entbindung kommt besonders zum Ende der Schwangerschaft eine zentrale Bedeutung zu. Schmerzen und Angstzustände sollten so weit wie möglich vermieden werden. Daher ist eine großzügige Schmerzbehandlung mit Lokalanästhetika oder einer systemischen Analgesie wichtig. Bei kontinuierlicher rückenmarksnaher Anästhesie müssen potenzielle Gefährdungen durch eine periphere Vasodilatation mit konsekutiven, hypovolämie-bedingten Blutdruckabfällen Beachtung finden.

Die Frage, wie die Patientin entbinden soll, ist häufiger Diskussionsgegenstand.

Tabelle 3. Schwangerschaftsverlauf bei einigen angeborenen Herzfehlern

Herzfehler	Typische Gefahren		Risikoerschätzung und Empfehlungen
	Vor Therapie	Nach Therapie	
Shuntvitien Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp	Volumenbelastung des rechten Herzens durch Zunahme des LRS bei Absinken des R_s , Rechtsherzversagen, HRST, paradoxe Embolien	HRST, Rest-Shunts, Störungen der Ventrikelfunktion	Native, unkomplizierte Formen meist unproblematisch, größte Gefährdung nach der 12. SSW
Ventrikelseptumdefekt	Größere Defekte: Herzinsuffizienz, paradoxe Embolien, HRST, bei RR-Abfall und bei PH Shuntumkehr mit RLS Kleiner Defekt ohne PH: keine Probleme	Normalerweise keine Schwierigkeiten, wenn postoperativ keine PH besteht und VSD verschlossen ist, HRST	Verlauf abhängig von Defektgröße sowie den pulmonalen Druck- und Widerstandsverhältnissen, größte Gefährdung nach der 12. SSW
Persistierendes Ductus arteriosus	Herzinsuffizienz, Shuntumkehr bei kleinem PDA keine Gefährdung	Kein Risiko nach komplettem Verschluss	Bei geringem Shunt, leicht erhöhtem Pulmonaldruck und normaler Ventrikelfunktion kaum Probleme, größte Gefährdung nach der 12. SSW
Linksherz-obstruktionen Aortenklappenstenose	Synkope, plötzlicher Herztod, HRST, Endokarditis, Herzinsuffizienz, Spontanaborte oder Mangelgeburten	Endokarditis, Thromboembolien nach Klappenersatz	Bei $KÖF > 1,0 \text{ cm}^2$ wird SS meist toleriert, Bei $KÖF < 1,0 \text{ cm}^2$ von SS abraten bis zur BVP bzw. Operation, größte Gefährdung in der Spät-SS, während Entbindung und im Puerperium
Aortenisthmusstenose	Aortendissektion, Aortenruptur, Ruptur zerebraler Aneurysmen, Endokarditis, Linksherzinsuffizienz kindliche Letalität bei herabgesetztem uterinem Blutfluss	Aneurysmabildungen im Bereich der ehemaligen CoA oder in der Aorta ascendens Besonders bei persistierender arterieller Hypertonie: Aortendissektion, Aortenruptur, Ruptur eines Aneurysmas im OP-/Interventionsbereich, Ruptur eines zerebralen Aneurysmas Bei Normotonie: geringes Risiko	Größte Gefährdung nach der 12. SSW Mütterliche Todesfälle evtl. schon vor der Entbindung im 3. Trimenon
Zyanotischer Herzfehler ohne pulmonale Hypertonie (z.B. TOF)	Zunahme des RLS, Blutungen, HRST, Endokarditis Frühgeburten, Mangelgeburten, Spontanaborte Abortrate bei Hämatokrit $> 65\%$ und arterieller O_2 -Sättigung $< 80\%$	Geringer, wenn systolischer Druck $RV < 50\%$ des DruckesLV. Bei bedeutsamen postoperativen Residuen: Rest-VSD, rechtsventrikuläre Ausflusshobstruktion, PI: Gefahr der Rechtsherzinsuffizienz, HRST	Größte Gefährdung in Spät-SS, Entbindung, Puerperium u.a. durch zunehmende HRST Ein plötzlicher Abfall des R_s kann bei unoperiertem Vitium über den vermehrten RLS zum Tod der Mutter führen!
Eisenmenger-Reaktion	Häufige mütterliche Todesursachen: Hypovolämie, therapierefraktärer Schock bei Blutungen während oder nach der Entbindung, Ruptur der Pulmonalarterien, Hirnabszesse		Kontraindikation für eine SS wegen hoher mütterlicher und kindlicher Letalität Frühzeitig SS-Abbruch zu empfehlen, allerdings ebenfalls mit Risiko Die meisten Todesfälle ereignen sich während oder in der 1. Woche nach der Entbindung! Gefahr postpartal durch hormonell-vermittelten Anstieg des R_p bzw. Abfall des R_s
Transposition der großen Gefäße Vorhofumkehroperation (nach Mustard oder Senning) Arterielle Switch Operation nach Jatene		Erhöhtes Risiko für HRST, Eingeschränkte Funktion des morphologisch rechten Systemventrikels, Obstruktion im Vorhofbaffle-Bereich Bisher kaum Daten – Ektasie der Neo-Aorta, Koronarstenosen?	
Komplexe Herfehler mit univentrikulärer Zirkulation: Fontan-Operation oder deren Modifikationen		Wenig Möglichkeiten, das Herzzeitvolumen zu steigern, Flüssigkeitsretention, hoher Venendruck, HRST, Thromboembolien	

KÖF Klappenöffnungsfläche, SS Schwangerschaft, SSW Schwangerschaftswoche, HRST Herzrhythmusstörungen, p Drücke in mmHg, PH pulmonale Hypertonie, R_s Systemwiderstand, R_p Lungengefäßwiderstand, RR Blutdruck, LRS/RLS Links-Rechts-/Rechts-Links-Shunt, VSD Ventrikelseptumdefekt, PI Pulmonalklappeninsuffizienz, BVP Ballonvalvuloplastie.

Natürlich spielen dabei geburtshilfliche Aspekte, wie beispielsweise Lage und Größe des Kindes, eine entscheidene Rolle.

Die Ansicht, dass eine Sectio caesarea für herzkrankte Patientinnen schonender sei als eine vaginale Entbindung, ist immer noch weit verbreitet. Aus Sicht der Autoren sollte jedoch eher eine vaginale Entbindung angestrebt werden, wenn dies aus geburtshilflicher Sicht vereinbar ist. Eine Sectio caesarea bringt meist keine Vorteile, da sie mit einem höheren Blutverlust verbunden ist, einer Narkose/Anaesthesie für den abdominalchirurgischen Eingriff bedarf, eine höhere Rate thrombembolischer Komplikationen mit sich bringt und jede Folgeschwangerschaft zur Risikoschwangerschaft wird (2).

Zu Hochrisiko-Patientinnen, die schon primär einer Sectio caesarea zugeführt werden sollten, zählen insbesondere:

- kardial erheblich beeinträchtigte Patientinnen,

- Patientinnen mit Marfan-Syndrom und weiter Aortenwurzel,
- hochgradige Stenosen im Bereich der Aorten- oder Pulmonalklappenklappe, der Aorta ascendens sowie hochgradige Aortenisthmusstenosen.

Wichtig ist, dass sich eine Frau mit Schwangerschaftswunsch schon im Vorfeld vergegenwärtigt, dass sie mit einer Schwangerschaft lebenslange Verpflichtungen für ihr Kind übernimmt, denen sie gewachsen sein sollte.

Die werdende Mutter muss zusammen mit ihrem Kardiologen versuchen, schon vorher abzuschätzen, ob sie auch noch nach Jahren in der Lage sein wird, ein Kind adäquat zu versorgen.

Für einen komplikationsarmen Verlauf einer Schwangerschaft bei AHF ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Kardiologen und Geburtshelfern, die über spezielle Erfahrung in der Betreuung von angeborenen Herzfehlern im Erwachsenenalter verfügen, unabdingbar.

Literatur

1. Grabitz RG, Kaemmerer H, Mohr FW (2013) Angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter. *Internist* 54: 18–27.
2. Perloff JK (2009) Pregnancy in congenital heart disease: the mother and the fetus. In: Perloff JK, Child JS (Hrsg) *Congenital heart disease in adults*. 3. Aufl. WB Saunders, Philadelphia, S.194–220.
3. Oakley CM (1997) Pregnancy and congenital heart disease. *Heart* 78: 12–14.
4. Connolly HM (2005) Pregnancy in women with congenital heart disease. *Curr Cardiol Rep* 7: 305–309.
5. Kaemmerer H, Schneider KTM, Seifert-Klauss V (2008) Schwangerschaft bei angeborenen Herzfehlern. In: Schumacher G, Hess J, Bühlmeyer K (Hrsg) *Klinische Kinderkardiologie*, 4. Aufl. Springer, Heidelberg, S. 601–608.
6. Kafka H, Johnson MR, Gatzoulis MA (2006) The team approach to pregnancy and congenital heart disease. *Cardiol Clin* 24: 587–605.
7. Karamermer Y, Ross-Hesselink JW (2007) Pregnancy and adult congenital heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 5: 859–869.
8. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C et al (2011) ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of cardiology (ESC) European Society of Gynecology (ESG); Association for European Paediatric Cardiology (AEP); German Society for Gender Medicine (DGesGM), ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 32: 3147–3197.
9. Tobler D, Fernandes SM, Wald et al. (2010) Pregnancy outcomes in women with transposition of the great arteries and arterial switch operation. *Am J Cardiol* 106: 417–420.
10. Trigas V, Bauer U, Oechslin E, Nagdyman N, Rattenhuber J, Seifert-Klauss J, Schneider KTM, Stern H, Berger F, Hess J, Kaemmerer J (2013) Pregnancy after atrial switch operation for transposition of the great arteries. *Circulation Journal*, in press.
11. Uebing A, Gatzoulis MA, von Kaisenberg C, Kramer HH, Strauss A (2008) Congenital heart disease in pregnancy. *Dtsch Arztebl Int* 105: 347–354.
12. Siu SC, Sermer M, Colman JM et al. (2001) Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 104: 515–521.
13. Drenthen W, Boersma E, Balci A et al. (2010) Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 31: 2124–2132.
14. Cleuziou J, Hörer J, Kaemmerer H, Teodorowicz A, Kasner-Samprec J, Schreiber C, Lange R. Pregnancy does not accelerate biological valve degeneration. *Int J Cardiol* 2010, 145: 418–421.

Bedeutung von Registern



Prof. Dr. med. habil. David Pittrow
Institut für Klinische Pharmakologie
Technische Universität Carl Gustav Carus,
Dresden



Prof. Dr. Dr. med. Harald Kaemmerer
Klinik für Kinderkardiologie
und angeborene Herzfehler,
Deutsches Herzzentrum München

Die Anzahl und Bedeutung von Registern in der Medizin haben in den letzten Jahren zugenommen. Ihr Stellenwert als Ergänzung zu randomisierten, klinischen Studien (RCT) ist mittlerweile unbestritten. Dies kommt u. a. in aktuellen Leitlinien verschiedener Fachgesellschaften und Behörden zu Registern zum Ausdruck.

Offene, nicht-randomisierte Studien weisen inhärente methodische Einschränkungen auf (eingeschränkte Kontrolle von Bias) und werden in Leitlinien mit mittleren Evidenzgraden bewertet, ihre Ergebnisse sind jedoch für die Praxis sehr relevant.

Register sind bei seltenen Erkrankungen, zu denen auch die PAH zählt, oft die einzige Möglichkeit, robuste Daten zu Charakteristika, Behandlung und Langzeitergebnissen zu erhalten: Die Anforderungen an die Registerqualität und an die statistischen Auswertungen sind in den letzten Jahren stark gestiegen.

Register können – im Gegensatz zu RCT mit ihren meist starken Einschränkungen hinsichtlich Patientenauswahl (Ausschluss von zahlreichen Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen), Behandlungsoptionen und Studiendauer – Daten von großen unselektierten Patientengruppen über lange Zeit dokumentieren. Somit sind Register geeignet, mehrere Zielsetzungen in einem Projekt zu verfolgen und Daten vorzulegen zur Inzidenz/Prävalenz, zum Erkrankungsbild und Verlauf, zu Behandlungsmustern, klinischen Ergebnissen, Lebensqualität, Sicherheitsaspekten von Medikamenten und Kostenaspekten. Gerade in Hinblick auf die inzwischen verfügbaren Mono- und Kombinationstherapien bei Patienten mit pulmonal (arterieller) Hypertonie (PAH, PH) können sie Evidenz liefern, die aus kontrollierten klinischen Studien (noch) nicht vorliegt. Auf dem Gebiet der Pulmonalen Hypertonie, auch bei Patienten mit **angeborenen Herzfehlern**, ist die

Verfügbarkeit von Registerdaten im Vergleich zu anderen seltenen Erkrankungen ausgesprochen gut. Große landesweite Register werden unter anderem in den USA (REVEAL), Großbritannien, Spanien (REHAB) und Frankreich (ItinerAIR-HTAP) geführt.

„Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA, NCT01347216)“ ist das größte internationale PH-Register.

COMPERA wurde 2007 durch mehrere deutsche PH-Zentren initiiert (investigator initiated). Principal Investigator ist Prof. Marius Hoyer (MHH Hannover), und die Gesellschaft für Wissenschaftstransfer der TU Dresden (GWT-TUD) ist Projektträger und Sponsor im rechtlichen Sinne. Die AHF-Zentren werden durch Prof. Harald Kaemmerer, Deutsches Herzzentrum München, im Steering Board der Studie repräsentiert. Um die dringend erforderlichen Daten

zur Behandlung der Erkrankung unter Bedingungen der klinischen Praxis zu erfassen, dokumentieren inzwischen Zentren in mehreren Ländern im COMPERA-Register prospektiv Daten zur Versorgung und zum klinischen Management von Patienten mit PAH und PH unter klinischen Alltagsbedingungen. Mittlerweile sind über 4.800 (Stand Dez 2013) Patienten mit Pulmonaler Hypertonie aller Dana-Point-Gruppen dokumentiert. Die durchschnittliche Beobachtungszeit der Patienten im Register liegt bei 30 Monaten, insgesamt liegen Daten von nahezu 10.000 Patientenjahren vor.

COMPERA eignet sich aufgrund der Fallzahl und Detailtiefe für differenzierte Analysen. Verschiedene Maßnahmen (Plausibilitäts- und Vollständigkeitsprüfungen, Queries, Monitoring) gewährleisten eine hohe Datenqualität. Unter anderem liegt die Rate der lost-to-follow-up Patienten ständig unter 3 %. Eine Besonderheit

von COMPERA besteht darin, dass nicht nur Patienten mit PAH (Dana Point Gruppe 1) eingeschlossen werden, sondern auch alle anderen PH-Gruppen (Dana Point Gruppen 2 bis 5) dokumentiert werden.

Während für alle Patienten ein gemeinsamer Datensatz erhoben wird, werden in definierten Gruppen (Angeborene Herzfehler, Sarkoidose etc.) zusätzliche Informationen gesammelt.

Für Patienten mit **PAH im Rahmen eines angeborenen Herzfehlers existiert in COMPERA ein erweiterter Erfassungsbogen**. Die Eingabemaske für AHF-Zentren umfasst Zusatzmodule zur detaillierten Erfassung struktureller Herzfehler und der Hämodynamik. Dies ist von besonderer Bedeutung, da in nahezu allen bisher publizierten Studien zur Therapie der PAH-AHF-Patienten fast immer zusammen mit anderen Formen der PAH und anderen Krankheitsentitäten dargestellt werden.

Dies ist irreführend, da es weder der zu Grunde liegenden Ätiologie noch der speziellen Hämodynamik der angeborenen Herzfehler gerecht wird. Im COMPERA-Modul für angeborene Herzfehler werden Patienten prospektiv dokumentiert, sofern sie neu oder – bei stabiler Hämodynamik – seit längerem mit PAH-spezifischen Medikamenten behandelt werden. Außerdem können seit Anfang 2012 auch Patienten mit Eisenmenger-Syndrom eingeschlossen werden, wenn sie (noch) keine PAH-spezifischen Medikamente erhalten.

Eine weitere Besonderheit besteht darin, dass auch die Option besteht, Patienten mit „pulmonal-vaskulärer Dysfunktion“ und „relativer PAH“, z. B. nach cavo-pulmonaler Anastomose (PCPC, modifizierte Fontan-Operation, TCPC, Ebstein'scher Anomalie) zu erfassen, sofern sie mit spezifischen pulmonal-vasoaktiven oder -antiproliferativ wirkenden Medikamenten behandelt werden.

Seit Juni 2013 können auch Kinder aller Altersstufen eingeschlossen werden (COMPERA-KIDS).

Mit Stand vom Juli 2013 hatten von den insgesamt 4.317 PAH/PH-Patienten in der COMPERA-Datenbank 356 eine PAH-AHF (8 % aller Patienten). Diese CHD-Patienten wurden von 45 Zentren in 9 Ländern dokumentiert.

Bezogen auf Patienten mit angeborenen Herzfehlern zeigen die bisher verfügbaren Daten aus COMPERA, dass

- PAH-AHF-Patienten jünger und belastungsfähiger sind und sich seltener in der niedrigsten Funktionsklasse befinden als IPAH-Patienten
- sie jedoch eine vergleichbar eingeschränkte Lebensqualität wie IPAH-Patienten haben
- im Gegensatz zur IPAH die meisten Patienten mit PAH-AHF eine Monotherapie mit PAH-spezifischen Medikamenten erhalten, selten eine Kombinationstherapie

- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und PDE-5-Hemmer werden sehr viel häufiger als Prostazykline eingesetzt
- bei Eisenmenger-Patienten wesentlich seltener eine orale Antikoagulation erfolgt als bei IPAH-Patienten;
- die Überlebensrate der PAH-AHF-Patienten (erwartungsgemäß) deutlich höher als die der IPAH-Patienten ist.

Es ist zu erwarten, dass das Register COMPERA zu einer Optimierung der gegenwärtigen PAH-/PH-Therapie in Deutschland und weiteren Ländern beiträgt. Hierfür werden die Daten aus COMPERA ständig aktualisiert und in Berichten an die teilnehmenden Zentren und in Publikationen regelmäßig veröffentlicht. Das Register wird durch „Unrestricted Educational Grants“ der Firmen Actelion, Bayer, GSK, Novartis und Pfizer gefördert. Der aktuelle Registerplan und weitere Informationen können unter www.compera.org nach Anmeldung eingesehen werden.

Literatur

- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Senior Editors: RE Gliklich, NA Dreyer. AHRQ Publication No.10-EHC049. Rockville, MD, USA. Second edition, September 2010. Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK49444/>. Zugriff am 4. August 2013.
- Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; 141(2): 354–62.
- Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(2): 151–7.
- European Epidemiology Federation. Good Epidemiological Practice (GEP): Proper Conduct in Epidemiologic Research. Updated 2007. Internet: <http://ieaweb.org/2010/04/good-epidemiological-practice-gep/>. Zugriff am 4. August 2013.
- Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012 (23 Feb online first).
- European Medicines Agency. European Network of Centres for Pharmacovigilance and Pharmacovigilance (ENCePP): ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacovigilance (Revision 1, 13 June 2012). Internet:http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/documents/ENCePPGuideofMethStandardsinPE_2.pdf. Zugriff am 4. August 2013.
- European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD). EUCERD core recommendations on rare disease patient registration and data collection to the European commission, member states and all stakeholders. 5. June 2013. Internet. <http://www.eurordis.org/content/eucerd-recommendations-rare-disease-registries-encourage-interoperability>. Zugriff am 4. August 2013.
- Gaine S, Gomberg-Maitland M. Registries and randomised controlled trials in pulmonary arterial hypertension: are they revealing? *Int J Clin Pract Suppl* 2010(168): 1–2.
- Gomberg-Maitland M, Michelakis ED. A global pulmonary arterial hypertension registry: is it needed? Is it feasible? *Pulmonary vascular disease: the global perspective*. *Chest* 2010; 137(6 Suppl): 95 S–101 S.
- Hoepfer MM. Observational trials in pulmonary arterial hypertension: low scientific evidence but high clinical value. *Eur Respir J* 2007; 29(3): 432–4.
- Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013; 16 871–80 (Epub 17 Nov 2012).
- Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36(3): 549–55.
- Kaemmerer H, Gorenflo, Hoepfer MM, et al. Pulmonalarterielle Hypertonie bei angeborenen Herzfehlern: Problemstellung und Versorgungslage. *Dtsch Med Wochenschr* 2013 Jun; 138(23): 1247–52.
- Kaemmerer H, Mebus S, Apitz C, et al. Klinische Aspekte und Therapieoptionen bei angeborenen Herzfehlern mit pulmonalarterieller Hypertonie. *Med. Welt*, eingereicht.
- Pittrow D, Ghofrani HA, Opitz CF, et al. Internationales, prospektives Register zur Erfassung der Initial- und Dauertherapie von Patienten mit pulmonaler Hypertonie (CompERA-XL). *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134 Suppl 5: S173–5.
- Vandenbroucke JP. Observational research, randomised trials, and two views of medical science. *PLoS Med* 2008; 5(3): e67.

Impressum

Herausgeber

Deutsches Herzzentrum München
Klinik für angeborene Herzfehler
und Kinderkardiologie
Klinik an der Technischen
Universität München
Lazarettstraße 36 · 80636 München

Redaktionsleitung

Prof. Dr. Dr. Harald Kaemmerer
Prof. Dr. med. Peter Ewert

Layout, Satz & Druck

Jungbluth Digital+Print, Freiburg

**Feedback, Fragen, Kritik und
Anregungen** richten Sie bitte an
Kaemmerer@dhm.mhn.de

Nachdruck nur unter genauer Quellenangabe und
mit ausdrücklicher Genehmigung des Herausgebers/
der Autoren gestattet.