

Studienplan

Myokarditis-Register für Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr - Etablierung eines bundesweiten Registers im Rahmen des Kompetenznetzes Angeborene Herzfehler e. V

Studienleiter:	PD Dr. med. Daniel Messroghli Deutsches Herzzentrum Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin Tel 030 4593 2800, Fax 030 4593 2900 messroghli@dhzb.de PD Dr. med. Stephan Schubert Deutsches Herzzentrum Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin Tel 030 4593 2800, Fax 030 4593 2900 sschubert@dhzb.de
Projektträger/Management	Kompetenznetz Angeborene Herzfehler e. V. und Register für angeborene Herzfehler e. V. PD Dr. Thomas Pickardt Augustenburger Platz 1 13353 Berlin Tel +49 30 4593 7279 Fax +49 30 4593 7278 pickardt@kompetenznetz-ahf.de

1 Zusammenfassung

Im Vergleich zu anderen Herzerkrankungen ist die Myokarditis bislang in vielerlei Hinsicht unzureichend erforscht. Um dieser Patientengruppe künftig eine adäquate Behandlung anbieten zu können, bedarf es der Akquisition und Auswertung entsprechender Daten. Ziel des Projektes ist die Etablierung eines bundesweiten Registers zur Erfassung von minderjährigen Patienten mit der Diagnose Myokarditis sowie der Erhebung von Follow-Up Daten. Auf diese Weise wird eine systematische Erforschung der Myokarditis bei Kindern und Jugendlichen ermöglicht. Auf der Basis von Auswertungen der Registerdaten können zukünftig Diagnostik, Therapie und Versorgung der betroffenen Patienten erheblich verbessert und standardisiert werden.

2 Hintergrund und Fragestellung

Myokarditis tritt – mit einem Häufigkeitsgipfel um das 20. Lebensjahr - bei Patienten aller Altersgruppen auf und ist eine häufige Ursache für Herzinsuffizienz und die Notwendigkeit einer Herztransplantation im Kindesalter. Gutartige Verläufe ohne Einschränkung der Herzfunktion kommen genauso vor wie plötzlicher Herztod durch maligne Rhythmusstörungen. Bei schweren Verlaufsformen ähnelt die morphologische und funktionelle Präsentation des Herzens der Dilatativen Cardiomyopathie (DCM). Umgekehrt geht man davon aus, dass bei einem großen Anteil der Patienten, bei denen im Erwachsenenalter eine DCM diagnostiziert wird, initial eine klinisch unbemerkte und im Nachhinein nicht mehr sicher nachweisbare Myokarditis die Ursache war. Der Myokarditis voraus gehen in der Regel virale Infekte der Atemwege oder des Gastrointestinaltraktes. Die Tatsache, dass diese durch vergleichsweise wenig virulente Erreger ausgelöst werden und es sich in der Regel um banale, klinisch wenig bedeutsame oder sogar inapparente Infektionen handelt, weist auf eine starke immunologische Komponente bei der Entstehung der Myokarditis hin, welche möglicherweise genetisch determiniert ist.

Im Vergleich zu anderen Herzerkrankungen ist die Myokarditis bislang in vielerlei Hinsicht unzureichend erforscht:

- Epidemiologie: Es liegen keine zuverlässigen Zahlen darüber vor, wie viele Kinder und Jugendliche pro Jahr an einer Myokarditis erkranken, wie groß der Anteil schwerer Verläufe ist und mit welchem Aufwand ihre Behandlung verbunden ist.

- Klinischer Verlauf: Es ist nicht bekannt wie viele der Patienten, die im Kindes- und Jugendalter an einer Myokarditis erkranken, später eine dauerhafte Einschränkung der Herzleistung davon tragen und eine DCM entwickeln.
- Diagnostik: Die Diagnostik der Myokarditis ist bislang nicht standardisiert. Während einige Einrichtungen grundsätzlich eine invasive Diagnostik inkl. Endomyokardbiopsie (EMB) durchführen, beschränken sich andere auf nicht-invasive Untersuchungen, wobei die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) hierbei einen besonderen Stellenwert hat. Ein Nachweis einer genetischen Prädisposition ist bislang nicht möglich.

Therapie: Noch wesentlich unübersichtlicher ist die Situation bei der Therapie der Myokarditis. Hier ist teilweise selbst innerhalb einzelner Zentren keine einheitliche Linie erkennbar, und das Procedere reicht von „watch and wait“ über medikamentöse prophylaktische und symptomatische Herzinsuffizienztherapie bis zu immun-modulatorischen und –supprimierenden Ansätzen. Bislang existieren keine überzeugenden, auf Multi-Center-Studien basierenden Daten zu irgendeiner Therapieform bei Myokarditis. Dies gilt selbst für die (einzige) allgemein anerkannte Empfehlung, körperliche Belastungen in der ersten Zeit nach Diagnosestellung zu vermeiden.

3 Ziel des Projekts

Ziel dieses Projektes ist die Etablierung eines bundesweiten Registers zur systematischen Erfassung von minderjährigen Patienten mit der Diagnose Myokarditis. Als Plattform soll dazu die Datenbankstruktur des Kompetenznetzes Angeborene Herzfehler e. V. und des Nationalen Registers für Angeborene Herzfehler e. V. dienen.

Hypothese: Auf der Basis von Auswertungen der Registerdaten können zukünftig Diagnostik, Therapie und Versorgung der betroffenen Patienten erheblich verbessert und standardisiert werden.

4 Studientyp

Es handelt sich um eine prospektive Beobachtungsstudie.

5 Studienpopulation

Studienpopulation sind minderjährige Patienten mit der Diagnose „Myokarditis“, die während des Studienzeitraums in einer der teilnehmenden Kliniken aufgenommen werden.

6 Studienumfang

Erfasst werden sollen alle minderjährigen Patienten mit der Diagnose „Myokarditis“, die im Studienzeitraum in einer der teilnehmenden Kliniken aufgenommen werden. Die Zahl der Studienteilnehmer ergibt sich aus der Gesamtzahl der während des Studienzeitraums aufgenommenen Patienten.

7 Auswahl- und Rekrutierungsverfahren der Studienteilnehmer

Die Studienteilnehmer werden über die beteiligten Kliniken im Rahmen der Behandlung rekrutiert.

Einschlusskriterien:

1. Minderjährige/Kinder und Jugendliche mit der Verdachtsdiagnose Myokarditis, die in einer der beteiligten Kliniken aufgenommen werden
2. Einwilligungserklärung der/des Erziehungsberechtigten*

*Patienten, die als Minderjährige von den Sorgeberechtigten angemeldet wurden, erhalten in ihrem 18. Lebensjahr eine Aufklärung und ein Einwilligungsformular, in dem sie der weiteren Haltung und Erhebung ihrer medizinischen Daten zustimmen oder widersprechen können. Auf diese Weise kann die Langzeitbeobachtung ggf. auch im Erwachsenenalter fortgeführt werden

Ausschlusskriterien:

1. Nichtvorliegen der Einwilligungserklärung
2. Patienten über 18 Jahre

8 Zu erhebende Items und Messverfahren

Sämtliche Variablen werden durch den jeweils betreuenden Arzt erhoben und per eCRF in die Datenbank des Kompetenznetz Angeborene Herzfehler e. V. eingegeben. Die Eingabe umfasst folgende Items:

	Titel	Eingabe
	Identifikation	
	Geburtsdatum	xx.xx.xxxx
	PID (Pseudonym)	xxx
Nur bei 1. Eingabe	Anamnese	
	Symptombeginn	xx.xx.xxxx
	Infekt <6 Wochen vor Symptombeginn	ja / nein
	Fieber <6 Wochen vor Symptombeginn	ja / nein
	Kardiale Vorerkrankung	ICD 10
	Initiale Beschwerden	
	Angina pectoris	ja / nein
	Luftnot	ja / nein
	Leistungsminderung	ja / nein
	Synkope	ja / nein
	Rhythmusstörungen	ja / nein
	Trinkschwäche	ja / nein
	Überlebter plötzlicher Herztod	ja / nein
sonstige	<i>Freitext</i>	
Bei jeder Eingabe	Aktueller Aufenthalt	
	Datum	xx.xx.xxxx
	Zuweisung	Selbststeller/ Rettungsstelle/ Ambulanz/ Überweisung/ Verlegung
	falls stationär: Intensivstation	ja / nein
	falls stationär: Länge des stationären Aufenthaltes (d)	xxx
	Aktuelle Beschwerden	
	Luftnot: NYHA-Klasse	I / II / III / IV
	Rhythmusstörungen, subjektiv	ja / nein
	Rhythmusstörungen, dokumentiert	ja / nein
	Brustschmerzen: CCS-Klasse	0/II/III/IV
	Müdigkeit, Abgeschlagenheit	ja / nein
	sonstige Beschwerden	<i>Freitext</i>
	Diagnostik	
	12-Kanal-EKG	ja / nein
24h-EKG	ja / nein	

EKG-Monitoring	ja / nein
Labor: Blutbild	ja / nein
Labor: CRP	ja / nein
Labor: Troponin	ja / nein
Labor: BNP oder nt-proBNP	ja / nein
Labor: serologischer Virusnachweis	ja / nein
Röntgen Thorax	ja / nein
Echokardiographie	ja / nein
Kardio-MRT	ja / nein
Herzkatheter: Koronarangiographie	ja / nein
Herzkatheter: EMB RV	ja / nein
Herzkatheter: EMB LV	ja / nein
sonstige Diagnostik	<i>Freitext</i>
LV-Funktion	
minimale EF (%)	≥55; 54-45; 44-30;<30
benutzte Methode zur Bestimmung	Echo/MRT/HK
Therapie	
körperliche Schonung	ja / nein
Beatmung	ja / nein
Medikamentös	
Herzinsuffizienztherapie	ja / nein
Katecholamine	ja / nein
Antiarrhythmische Therapie	ja / nein
Nicht-steroidale Antiphlogistika	ja / nein
Kortikosteroide	ja / nein
Interferon -β	ja / nein
Immunglobuline	ja / nein
Virostatikum	ja / nein
Device	
Herzschritmacher	ja / nein
ICD	ja / nein
CRT	ja / nein
Assist	ja / nein
Sonstige Therapie	<i>Freitext</i>
Komplikationen	
Tod	ja / nein
Herztransplantation	ja / nein
Maligne Rhythmusstörung, bradykard	ja / nein
Maligne Rhythmusstörung, tachykard	
Dekompensation	ja / nein

	sonstige Komplikationen	<i>Freitext</i>
	Entlassung	
	Anbindung	<i>keine/ Zentrum/ Kinderkardiologe/ Kardiologe/ Kinderarzt/ Hausarzt</i>

9 Potentielle Fehlerquellen

Nicht gänzlich ausschließen lassen sich lediglich die bei jeder elektronischen Dateneingabe üblicherweise auftretenden Fehleingaben.

10 Studienablauf

a) Datenbankstruktur

- Einrichtung einer relationalen Datenbank mit webbasierter Online-Erfassung zur formularbasierten Eingabe der Daten in Teildatensätzen
- Gesonderter Datenbankbereich zur separaten webbasierten Erfassung von personenidentifizierenden und medizinischen Daten
- Datensicherungskonzept nach aktuellem Standard
- Genehmigtes Datenschutzkonzept
- Implementierung von fachbezogenen Plausibilitätskriterien

Für diese Struktur wird das im KNAHF bestehende Datenbanksystem mit Patientenliste (IDAT) und medizinischem Datensatz (MDAT, basierend auf dem European Pediatric Cardiac Code [EPCC]) genutzt.

b) Datenerhebung

Während des Studienzeitraums wird eine konsekutive Datenerhebung in den beteiligten Einrichtungen stattfinden. Die Datenerhebung wird im Rahmen der Behandlung durch den jeweils betreuenden Arzt durchgeführt. Daten werden nur bei gegebenem Einverständnis erhoben.

c) Dateneingabe und -verwaltung

Dem Kompetenznetz Angeborene Herzfehler e. V. ist mit der Einrichtung des Nationalen Registers für angeborene Herzfehler e. V. ein zentrales Datenbanksystem zur Sammlung und Verarbeitung unterschiedlicher Datenformate angegliedert. In diesem Zusammenhang verfügt es über ein entsprechendes Datenschutzkonzept. Die Dateneingabe erfolgt über einen herkömmlichen Webbrowser und ist mit einem PID-Generator (Patientenidentifikator) gekoppelt, der als zentrales Identitätsmanagement dient. Durch die eindeutige Vergabe eines PID können potentiell Follow-up-Daten zu den Patienten erfasst werden. In Abhängigkeit von der persönlichen Einwilligung jedes Patienten wird hierdurch zukünftig eine longitudinale Betrachtung möglich. Die teilnehmenden Zentren werden eingewiesen und durch eine telefonisch betreut. Des Weiteren erhalten sie ein Handbuch für die Datenbank-Benutzung sowie inhaltliche Ausfüllanleitungen.

d) Datenauswertung

Es sind regelmäßige, vierteljährliche Auswertungen der Daten durch ein eigens für das Myokarditis-Register eingerichtetes Gremium (Myokarditis Studienboard) des Kompetenznetzes Angeborene Herzfehler vorgesehen.

e) Abbruchkriterien

Da es sich um ein deskriptives Vorhaben handelt, das in keiner Weise in die Behandlung der Studienteilnehmer eingreift und keine studienabhängigen Interventionen vorsieht, bestehen keine Abbruchkriterien.

f) Publikation der Ergebnisse

Die Ergebnisse werden in entsprechenden Fach-Journals für die medizinisch-wissenschaftliche Community publiziert. Geplant sind weiterhin Publikationen in geeigneter und laienverständlicher Form in Print- und Onlinemedien für Patienten und Eltern sowie die interessierte Öffentlichkeit.

11 Mögliche Komplikationen und/oder Risiken durch die Untersuchungsmethoden

Die Teilnahme an der Studie birgt keine Risiken für die Patienten. Alle Entscheidungen hinsichtlich der gewählten Therapiestrategie werden unabhängig von der Registererfassung getroffen. Im Rahmen des Registers werden Daten lediglich deskriptiv erfasst.

Risiko-Nutzen-Abwägung: Durch die Ergebnisse der Studie ist ein Nutzen für die medizinische Versorgung der an Myokarditis erkrankten Patienten Deutschland zu erwarten. Da nur eine deskriptive Datenerfassung während ohnehin indizierter Eingriffe erfolgt, besteht durch das Studienvorhaben weder ein zusätzliches Risiko für die Studienteilnehmer, noch entstehen Nachteile für die Patienten. Somit überwiegt der Nutzen.

12 Datenschutz und ethische Prinzipien

Die vorliegende Studie berücksichtigt in Planung, Umsetzung und Auswertung die Richtlinien für eine „Gute Epidemiologische Praxis“ (GEP) der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie sowie jene der Deklaration von Helsinki.

Die Teilnahme an der Studie erfolgt selbstverständlich freiwillig. Die Eltern/Patienten werden mündlich durch den behandelnden Arzt über das Vorhaben aufgeklärt. Zudem werden ihnen ein Patienteninformationsblatt und eine zu unterschreibende Einverständniserklärung vorgelegt. Die Unterschrift unter letztere gilt als Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie.

Die Daten werden personenbezogen/pseudonymisiert gespeichert, die statistischen Auswertungen erfolgt dagegen ausschließlich ohne Personenbezug. Nur wenige im zentralen Management beschäftigte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Mitarbeiter haben Zugriff auf die Zuordnungsschlüssel. Diese werden nicht an Dritte weitergegeben. Eine Depseudonymisierung der Patientendaten erfolgt nur im Falle einer medizinisch notwendigen Kontaktaufnahme mit Studienteilnehmern über den behandelnden Arzt und unter Einbeziehung des Studienboards (s. u. 13).

Die Speicherung aller Daten erfolgt im Rahmen des Datenschutzkonzeptes des Kompetenznetzes Angeborene Herzfehler e. V./Nationalen Registers für angeborene Herzfehler e. V., welches beim Berliner Beauftragten für Datenschutz und Informationsfreiheit registriert ist (Nr. 531.390).

Die Studie wird zur Begutachtung und Bewilligung den zuständigen Ethikkommissionen vorgelegt.

13 Entscheidungsstrukturen

Für die Überwachung der inhaltlichen Anforderungen der Datenerfassung wird ein Myokarditis Studienboard gebildet. Das Projekt wird außerdem durch das KNAHF „Steeringboard für registerartige und klinische Studien“ (link) kontinuierlich evaluiert.

14 Finanzierung

Das Myokarditis Register kann im Rahmen der Förderung des Kompetenznetzes AHF e.V. und des Registers für Angeborene Herzfehler e.V. durchgeführt werden.