

STUDIENPLAN

1 Projekttitle

Myokarditis-Register für Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr – ein multizentrisches Register im Rahmen des Kompetenznetzes Angeborene Herzfehler e. V. und des Nationalen Registers für angeborene Herzfehler e. V. (**MYKKE-Register**)

Studienplan, Version 220715

2 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 Verdacht auf 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.

Die Infrastruktur und der datenschutzrechtliche Rahmen für das Mykke-Register wird vom Nationalen Register für angeborene Herzfehler e. V. (**NRAHF**), dem Kernprojekt im Kompetenznetz Angeborene Herzfehler (s. www.kompetenznetz-ahf.de), bereitgestellt. Das NRAHF ist im Sinne der Datenschutzgrundverordnung Art. 26 DSGVO gemeinsam mit den einschließenden Einrichtungen für die Datenhaltung und die Einhaltung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen verantwortlich.

3 Verantwortlichkeiten

MYKKE-Studiengruppe	<p>Dr. med. Franziska Seidel (Studienleiterin) Deutsches Herzzentrum Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Tel 030 4593 2814, Fax 030 4593 2900, seidel@dhzb.de</p> <p>PD Dr. med. Daniel Messroghli (Studienleiter) Deutsches Herzzentrum Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Tel 030 4593 2814, Fax 030 4593 2900, dmessroghli@dhzb.de</p> <p>Prof. Dr. med. Stephan Schubert (Studienleiter) Herz- und Diabeteszentrum NRW, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, Kinderherzzentrum/Zentrum für Angeborene Herzfehler, Georg Str. 11, D-32545 Bad Oeynhausen, Tel.: +49 (0) 5731-971380, -1381, Fax: +49 (0) 5731-972131, sschubert@hdz-nrw.de</p> <p>Nele Rolfs (Studienärztin) Deutsches Herzzentrum Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Tel 030 4593 2814, Fax 030 4593 2900, rolfs@dhzb.de</p> <p>Eicke Schwarzkopf (Studienmanagement) Deutsches Herzzentrum Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Tel 030 4593 2814, Fax 030 4593 2900, schwarzkopf@dhzb.de</p> <p>Prof. Dr. Tim Friede (Biometrie) Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Medizinische Statistik, Humboldtallee 32, 37073 Göttingen</p>
Kooperationspartner	<p>Nationales Register für angeborene Herzfehler e. V. (www.kompetenznetz-ahf.de) Ansprechpartner: PD Dr. rer. nat. Thomas Pickardt, Augustenburger Platz</p>

Management, IT-Datenbanken Verantwortlich für die Datenhaltung gemeinsam mit den beteiligten Einrichtungen	1, 13353 Berlin, Tel +49 30 4593 7279, Mobil 0174 3420011, Fax +49 30 4593 7278, pickardt@kompetenznetz-ahf.de
Registrierung:	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02590341
Finanzierung:	<ul style="list-style-type: none"> • 2015-2017: Deutsche Herzstiftung e.V., Bockenheimer Landstr. 94-96, 60323 Frankfurt am Main, Telefon 069 955128-0, Fax 069 955128-313, info@herzstiftung.de • Ab 2017: Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzen e. V., Elsa-Brändström-Str. 21, 53225 Bonn, Tel 0228 422800, Fax 0228 355722, info@kinderherzen.de • 2021-2023: Die Datenerhebung impfassoziierter myokardialer Veränderungen nach Impfung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland mit mRNA-COVID-19-Impfstoffen wird vom 01.10.2021 bis 31.12.2023 durch das Paul-Ehrlich-Institut und Zuweisung von Bundesmitteln des Bundesministeriums für Gesundheit gefördert (Förderkennzeichen ZMI1-2521KIG900) • Die Infrastruktur des Nationalen Registers für angeborene Herzfehler wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert (Förderkennzeichen 01KX2140).
Webseiten	https://mykke.de/ https://www.kompetenznetz-ahf.de/forscher/forschen-mit-uns/mykke/

4 Wissenschaftlicher Hintergrund und Fragestellung

Myokarditis tritt – mit einem Häufigkeitsgipfel um das 20. Lebensjahr - bei Patienten aller Altersgruppen auf. Im Kindesalter ist es eine häufige Ursache für schwere Herzinsuffizienz und die Notwendigkeit von Kreislaufunterstützungssystemen und Herztransplantationen. 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 Kardiomyopathie (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, auch genetische Ursachen werden diskutiert.

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 davontragen 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.
- **Therapie:** Noch wesentlich unübersichtlicher ist die Situation bei der Therapie der Myokarditis. Hier reicht das Prozedere 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 kindlicher Myokarditis. Dies gilt selbst für die (einzige) allgemein anerkannte Empfehlung, körperliche Belastungen in der ersten Zeit nach Diagnosestellung zu vermeiden.

5 Ziel des Projekts

Ziel dieses Projektes ist die systematische Erfassung von minderjährigen Patienten mit der Verdachtsdiagnose Myokarditis und die Erhebung von medizinischen Daten im Langzeitverlauf. Die Datenbank-Infrastruktur und der datenschutzrechtlichen Rahmen für das Mykke-Register wird vom Nationalen Register für angeborene Herzfehler e. V. (NRAHF) bereitgestellt.

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

6 Studientyp

Es handelt sich um ein offenes, zeitlich und bzgl. der Zahl der eingeschlossenen Patienten nicht begrenztes Beobachtungsregister.

7 Studienpopulation und -umfang

Die Studienpopulation sind minderjährige Patienten mit einem Verdacht auf eine Myokarditis, die während des Studienzeitraums in einer der teilnehmenden Kliniken aufgenommen und behandelt werden. Die Zahl der Studienteilnehmer ergibt sich aus der Gesamtzahl der während des Studienzeitraums eingeschlossenen Patienten.

Einschlusskriterien:

- Minderjährige/Kinder und Jugendliche mit der Verdachtsdiagnose Myokarditis, die in einer der beteiligten Kliniken aufgenommen werden. Eine Einwilligungserklärung der/des Erziehungsberechtigten* liegt vor.

*Patienten, die als Minderjährige von den Sorgeberechtigten angemeldet wurden, erhalten vor 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:

- Nichtvorliegen der Einwilligungserklärung
- Patienten über 18 Jahre bei initialem Einschluss

8 Methodik und Durchführung

Das MYKKE-Register nutzt die NRAHF-Infrastruktur für die multizentrische, eCRF-basierte Datenerhebung und Erhebung von Bilddaten, sowie für das Einwilligungsmanagement.

8.1 Studienablauf

8.1a Einwilligung: Nach Aufklärung der Eltern/Sorgeberechtigten und der Patienten und Einwilligung wird das Original der Einwilligung an das NRAHF per Post gesendet, jeweils eine Kopie erhalten der Patient und die betreuende Einrichtung.

8.1.b Datenerhebung: Es findet eine fortlaufende Datenerhebung in den beteiligten Einrichtungen statt. Die Datenerhebung wird im Rahmen der Behandlung durch die jeweils betreuenden Ärztinnen/Ärzte durchgeführt. Daten werden nur bei vorliegender Einwilligung erhoben.

Die Erfassung der Daten (s. Anlage Datenerhebungsbogen) erfolgt größtenteils eCRF-basiert über einen Webbrowser und ist mit einem Pseudonym-Generator (s. u. [28]) gekoppelt, der als zentrales Identitätsmanagement dient. Durch die eindeutige Vergabe eines Pseudonyms (PID) können Follow-Up-Daten zu den Patienten erfasst werden. Die teilnehmenden Zentren werden eingewiesen sowie über eine Telefon-Hotline betreut. Des Weiteren erhalten sie ein Handbuch für die Datenbank-Benutzung sowie inhaltliche Ausfüllanleitungen.

Für eine Reihe von Items (s.u. 8.2 *Zu erhebende Items und Messverfahren*, Kennzeichnung in der Tabelle) erfolgt eine zentrale, standardisierte Eingabe der Daten durch Mitglieder der Studiengruppe, um eine hohe Datenqualität zu gewährleisten. Hierzu zählen Messwerte aus Bilddaten (MRT, Echo) und Befunde von Biopsien. Zur Durchführung werden Bilddaten je nach technischer Voraussetzung per Upload in eine internet-basierte Bilddatenbank oder in Form einer CD/DVD per Postsendung dem NRAHF zur Verfügung gestellt. Befunddaten aus Biopsieuntersuchungen werden ebenfalls per Post an das NRAHF gesendet. Im NRAHF werden die Unterlagen und Bilddaten pseudonymisiert.

8.1.c Datenauswertung: Sämtliche Daten werden der Mykke-Studiengruppe (s. o. [3]) im Rahmen eines Nutzungsvertrages für die Auswertung in pseudonymisierter Form zur Verfügung gestellt.

Die Daten werden regelmäßig ausgewertet. Verantwortlich für die Biometrie und Mitglied der Studien-
gruppe ist Prof. Dr. Tim Friede (Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Medizinische Statistik).

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

8.1.e Publikation der Ergebnisse Datenauswertung: Die Ergebnisse werden in entsprechenden Fach-Jour-
nals für die medizinisch-wissenschaftliche Community publiziert. Geplant sind weiterhin Publikationen in ge-
eigneter und laienverständlicher Form in Print- und Onlinemedien für Patienten und Eltern sowie die interes-
sierte Öffentlichkeit (Webseite www.kompetenznetz-ahf.de/patienten). Alle teilnehmenden Zentren definie-
ren einen verantwortlichen Autor/Co-Autor pro Veröffentlichung.

8.2 Zu erhebende Items und Messverfahren

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

	Titel	Eingabe	Erklärung
	Identifikation		
	Geburtsdatum		
	Geschlecht		
	PID		

Allgemeinbogen (nur beim 1. Aufenthalt)	Anamnese (nur bei erster Registrierung)		
	Symptombeginn	xx.xx.xxxx	Datum des Symptombeginns; falls nicht genau be- kannt bitte schätzen
	Infekt <6 Wochen vor Symptombeginn	ja / nein	
	Fieber <6 Wochen vor Symptombeginn	ja / nein	
	Vorbestehende Herzerkrankung	Keine / Primäre Kardiomyopathie / AHF-isoliert / AHF-komplex / Sonstige	
	Auftreten der Symptome nach SARS- CoV2-Impfung	ja / nein	
	Datum 1. Impfung	xx.xx.xxxx	
	Impfstoff 1. Impfung	(Auswahl)	
	Datum 2. Impfung	xx.xx.xxxx	
	Impfstoff 2. Impfung	(Auswahl)	
	Datum x. Impfung	xx.xx.xxxx	
	Impfstoff x Impfung	(Auswahl)	
	SARS-CoV2 Tests	ja / nein	
	Datum	xx.xx.xxxx	
	Methode	(Auswahl)	
	Ergebnis	pos / neg	
	Sportliches Niveau	nicht bekannt / altersgemäß / Vereins- sport / Leistungssport	
	Pränatale Infektion der Mutter	ja / nein / n. a.	
	Wurde gestillt?	ja / nein / nicht bekannt	
	Initiale Beschwerden (nur bei erster Registrierung)		
Angina pectoris	ja / nein / n. a.	Schmerzen oder Druckgefühl im Brustbereich bei Belastung oder in Ruhe	
Luftnot	ja / nein	Atemnot bei Belastung oder in Ruhe	
Leistungsminderung	ja / nein	Abnahme der körperlichen Belastbarkeit im Ver- gleich	
Synkope	ja / nein	Plötzlicher Bewußtseinsverlust ohne externe Ur- sache	
Rhythmusstörungen	ja / nein	Vom Patienten verspürtes Herzrasen oder Herz- stolpern	
Trinkschwäche	ja / nein / n. a.	Bei Säuglingen	
Überlebter plötzlicher Herztod	ja / nein	Durch Reanimation überlebter Herz-Kreislauf- Stillstand	
sonstige	<i>Freitext</i>	Andere Beschwerden, durch die die medizinische Abklärung in Gang gesetzt wurde	

Aktueller Aufenthalt		
Art des Aufenthaltes	ambulant / stationär	
Datum	xx.xx.xxxx	Datum der Aufnahme
Zuweisung	Selbststeller/ Rettungsstelle/ Ambulanz/ Überweisung/ Verlegung	Auf welchem Wege ist der Patient zur behandelnden Einrichtung gekommen?
falls stationär: Intensivstation	ja / nein	Kam es im Laufe des stationären Aufenthaltes zu intensivmedizinischer Behandlung?
falls stationär: Länge des stationären Aufenthaltes (d)	xxx	Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen
Größe (in cm)		
Gewicht (in kg)		
Aktuelle Beschwerden - Beschwerden, die zur aktuellen Aufnahme geführt haben (fortbestehend oder nicht)		
Luftnot: NYHA-Klasse	I / II / III / IV / n. a.	I = keine Luftnot; II = Luftnot bei starker Belastung; III = Luftnot bei geringer Belastung; IV = Luftnot in Ruhe
Rhythmusstörungen, subjektiv	ja / nein / n. a.	Herzrasen oder Herzstolpern
Rhythmusstörungen, dokumentiert	ja / nein	Tachykarde oder Bradykarde Rhythmusstörungen im 12-Kanal-EKG oder im Langzeit-EKG
Brustschmerzen: CCS-Klasse	0 / I / II / III / IV / n. a.	I = Brustschmerzen unbekannt; II = Brustschmerzen bei starker Belastung; III = Brustschmerzen bei geringer Belastung; IV = Brustschmerzen in Ruhe
Müdigkeit, Abgeschlagenheit	ja / nein	Subjektive Einschätzung der Patienten/ der Eltern im Vergleich zum Normalzustand
sonstige Beschwerden	Freitext	Sonstige Beschwerden
Diagnostik - Untersuchungen die während oder unmittelbar vor dem aktuellen Aufenthalt durchgeführt wurden		
EKG		
12-Kanal-EKG	ja / nein	
Datum	xx.xx.xxxx	
HF/min	xxx	
ST-Elevation	ja / nein	
ST-Senkung	ja / nein	
T-Negativierung	ja / nein	
AVB	Nein / I / II / III	
Monitorüberwachung/24h-EKG	ja / nein	
Datum	xx.xx.xxxx	
HRST	ja / nein	
Labor		
Erythrozyten	Nicht bestimmt / normal / erhöht	WERT ___ Mio/µl
Hämoglobin	Nicht bestimmt / normal / erhöht	WERT ___ g/dl
Leukozyten	Nicht bestimmt / normal / erhöht	WERT ___ Tsd/µl
Thrombozyten	Nicht bestimmt / normal / erhöht	WERT ___ Tsd/µl
CRP	Nicht bestimmt / normal / erhöht	WERT ___ mg/l
BNP oder nt-proBNP	Nicht bestimmt / normal / erhöht	WERT BNP ___ pg/ml; nt-pro ___ ng/l
Troponin	Nicht bestimmt / normal / erhöht	WERT T ___ ng/ml Ths ___ ng/l I ___ ng/ml Ihs ___ pg/ml
serologischer Virusnachweis	Nicht bestimmt / positiv / negativ VIRUS BESCHREIBUNG:	
Röntgen Thorax		
Datum	xx.xx.xxxx	
Kardiomegalie	ja / nein	
Echokardiographie¹		
Datum	xxx	
LV-EF in % (biplan)	xxx	
LV-EF in % (M-Mode)	xxx	
LVEDD (M-Mode, mm)	xxx	
LV vergrößert	ja / nein	

Kardio-MRT²	ja / nein	
Datum	xxx	
LVEDV (ml/m ²)	xxx	
LV-EF (%)	xxx	
Late Enhancement	ja / nein	
Ödem	ja / nein	
Nachweis Myokarditis	ja / nein / unklar	
Herzkatheter:	ja / nein	
Datum	xx.xx.xxxx	
Koronarangiographie	nicht durchgeführt / normal / auffällig	
Biopsie	nein / RV / LV / LV und RV	
Endokardbiopsie¹ (Eingabe durch die Studiengruppe)		
Endokardbiopsie	ja / nein	
Datum	xx.xx.xxxx	
Lokalisation	LV / RV	
Zellgehalt	Keine / normal / leichtgradig / mittelgradig / schwer erhöht	
Myokardzellnekrosen	ja / nein	
Fibrose	Keine / geringgradig / mittelgradig / hochgradig	
Virusnachweis Myokard	ja / nein	
Virus	<500 copies/µg DNA (persistent/latent) ≥500 <2000 copies/µg DNA (mild) ≥2000 <10e4 copies/µg DNA (moderate) ≥10e4 copies/µg DNA (severe)	
Diagnose EMB	Akute/ abheilende/chronische / Z.n. Myokarditis / DCM / HCM / sonstige	
Besonderheiten	Freitext	
Ergometrie / Spiroergometrie	ja / nein	
Datum	xx.xx.xxxx	
VO ₂ max (ml/min*kg)	xxx	
Watt/kgKG > 2	ja / nein	
EKG-Veränderungen	ja / nein	
sonstige Diagnostik	Freitext	
Diagnose - Mit welcher Sicherheit handelt es sich aus der aktuellen Sicht ursprünglich um eine Myokarditis		
Sicherheit der Diagnose	Ziffer 0 bis 5	5 = sicher, keine Alternative möglich; 4 = sicher, Alternativen theoretisch denkbar; 3 = wahrscheinlich, Alternativen möglich; 2 = möglich, Alternativen gleichrangig; 1 = möglich, Alternativen wahrscheinlicher, 0 = ausgeschlossen, Alternative sicher diagnostiziert
(bei 0 öffnet sich:) Alternativ diagnostizierte Erkrankung Diagnostische Methode	Freitext Freitext	
LV-Funktion		
minimale EF (%)	≥55; 54-45; 44-30;<30	Niedrigste Ejektionsfraktion während des aktuellen Aufenthaltes oder unmittelbar davor
benutzte Methode zur Bestimmung	Echo/MRT/HK	Methode, mit der die angegebene minimale EF bestimmt wurde (wenn mehrere durchgeführt wurden: Echokardiographie)
Therapie - Maßnahmen, die während des aktuellen Aufenthaltes oder unmittelbar davor durchgeführt wurden		
körperliche Schonung	ja / nein	
Beatmung	ja / nein	
Dauer der Beatmung in Tagen	xxx	
Medikamentös		
Betablocker	ja / nein	
ACE-Hemmer	ja / nein	
AT1-Antagonist	ja / nein	
Aldosteronantagonist	ja / nein	
Diuretikum	ja / nein	
Calcium-Kanal-Blocker	ja / nein	
Glykoside	ja / nein	

Anderes Antiarrhythmikum	ja / nein
Milrinon	ja / nein
Dobutamin	ja / nein
Levosimendan	ja / nein
Epinephrin	ja / nein
Norepinephrin	ja / nein
Ilomedin	ja / nein
Immunglobuline	ja / nein
Nicht-steroidale Antiphlogistika	ja / nein
Kortikosteroide	ja / nein
Azathioprin	ja / nein
Interferon - β	ja / nein
Virostatikum	ja / nein
Sonstige Therapie	<i>Freitext</i>
Devices	
Herzschrittmacher	ja / nein
Datum	xx.xx.xxxx
ICD	ja / nein
Datum	xx.xx.xxxx
CRT	ja / nein
Datum	xx.xx.xxxx
ECMO	ja / nein
Datum Implantation	xx.xx.xxxx
Datum Explantation	xx.xx.xxxx
Kanülierung	<i>Freitext</i>
VAD	ja / nein
Datum Implantation	xx.xx.xxxx
EMB bei Implantation	ja / nein
geweaned	ja / nein DATUM EXPLANTATION: xx.xx.xxxx
Position	LVAD / RVAD / BIVAD
System	BerlinHeart / Heartware / Heartmate / Levitronix / andere (Mehrfachauswahl möglich)
Komplikationen	Komplikationen während oder unmittelbar vor dem aktuellen Aufenthalt
Tod	ja / nein Tod aus kardialer Ursache
Sterbedatum	xx.xx.xxxx
Herztransplantation	ja / nein / gelistet
Datum HTX	xx.xx.xxxx
Datum Listung	xx.xx.xxxx
Maligne Rhythmusstörung, bradykard	ja / nein Sinusarrest ≥ 3.5 s, AV-Block $\geq II^\circ$
Maligne Rhythmusstörung, tachykard	ja / nein Anhaltende ventrikuläre Tachykardie, Kammerflattern, Kammerflimmern
Dekompensation	ja / nein Zeichen der akuten Rechtsherz- oder Linksherzdekompensation (periphere Ödeme, pulmonale Stauung)
Reanimation	ja / nein
Datum	xx.xx.xxxx
sonstige Komplikationen	<i>Freitext</i>
Entlassung	
Anbindung	<i>Keine / Herzzentrum / Klinik-Ambulanz / Kinderkardiologie / Kardiologie/ Kinderarzt / Hausarzt / Verlegung</i>

¹werden zentral eingegeben, s. Studienablauf/Datenerhebung

8.3 Vermeidung von potenziellen Fehlerquellen

Nicht gänzlich ausschließen lassen sich die bei jeder elektronischen Dateneingabe auftretende Fehlengaben. Für eine Reihe von Items wurden Plausibilitäten eingerichtet, die den Dateneingabe auf Fehlengaben hinweisen. Darüber hinaus werden aufgrund einer Anforderung des Hauptförderers der Studie (Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzen e. V.) bzgl. der Datenqualität zentrale Auswertungen bestimmter Daten (Bilddaten, Analysen von Biopsien) nach Art eines *Corelabs*, nach einheitlichen Standards vorgenommen. Auf diese Weise wird eine hohe Datenqualität gewährleistet (siehe oben *Studienablauf*).

9 Nutzen-Risiko-Abwägungen

Da es sich um eine reine Beobachtungsstudie handelt, besteht für die Teilnehmer kein Risiko aus medizinischer Sicht. Alle Entscheidungen hinsichtlich der gewählten Therapiestrategie werden unabhängig von der Registerfassung getroffen. Im Rahmen des Registers werden Daten lediglich deskriptiv erfasst. Es erfolgen keine studienbedingten Maßnahmen.

Durch die Ergebnisse der Studie ist ein Nutzen für die medizinische Versorgung der an Myokarditis erkrankten Patienten zu erwarten (Gruppennutzen).

Die Teilnahme an Registern, die eine langfristige Nachverfolgung der Patienten und Erhebung von Follow-Up Daten vorsehen, beinhaltet grundsätzlich ein gewisses Risiko aus datenschutzrechtlicher Sicht. Die Eltern der betreffenden, minderjährigen Patienten werden aber in einer Weise aufgeklärt, die es ihnen ermöglicht, eine fundierte Entscheidung bzgl. der Teilnahme ihrer Kinder treffen zu können. Aus Sicht der Studienleitung und aller am Mykke-Register beteiligten Ärzte überwiegt der Nutzen, der langfristig aus den Ergebnissen des Registers generiert werden kann, dieses Risiko.

10 Biometrie

Die statistischen Auswertungen erfolgen in Zusammenarbeit mit Prof. Tim Friede aus dem Institut für Medizinische Statistik - Universitätsmedizin Göttingen. Die expliziten statistischen Analysen richten sich dabei nach der jeweiligen Hypothese aus dem Mykke-Register.

11 Datenschutz und Datenschutzmanagement

Die Haltung und Speicherung der Daten im Mykke-Register erfolgt im Datenbanksystem des Nationalen Registers für angeborene Herzfehler e. V. (**NRAHF**, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Tel.: 030/4593-7277, Fax: 030/4593-7278, E-Mail: info@kompetenznetz-ahf.de, Webseite www.kompetenznetz-ahf.de). Das NRAHF ist im Sinne der Datenschutzgrundverordnung Art. 26 DSGVO gemeinsam mit den einschließenden Einrichtungen für die Datenhaltung und die Einhaltung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen verantwortlich. Die gemeinsame Verantwortlichkeit ist jeweils vertraglich geregelt.

Das NRAHF ist eine Plattform für die multizentrische Forschung zu angeborenen Herzfehlern bei Patienten aller Altersklassen und erworbenen kardiovaskulären Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Das NRAHF fungiert als Kernprojekt im Kompetenznetz Angeborene Herzfehler und wurde von den drei deutschen Fachgesellschaften der Herzmedizin (D. Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, D. Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung, D. Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie) 2003 als gemeinnütziger Verein gegründet.

Ein Datenschutzkonzept, das auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden kann, bildet die Grundlage für eine standortübergreifende Sammlung von Daten und -Proben und deren Verwendung in der Forschung. Das NRAHF wird beim Berliner Beauftragten für Datenschutz und Informationsfreiheit unter dem Geschäftszeichen 531.390 geführt. Die Mitarbeiter des NRAHF sind vertraglich zur Verschwiegenheit verpflichtet. Mitarbeiter des so genannten Treuhandbereiches im NRAHF haben einen gesonderten Zugriff auf Unterlagen und Datensätze mit personenidentifizierbaren Merkmalen (Festlegung durch ein Rechte- und Rollenkonzept). Datenschutzbeauftragter im NRAHF ist Herr Stefan Beudt (beudt@kompetenznetz-ahf.de).

Um die Qualität der Erfassung zu sichern, um Doppelerfassungen zu vermeiden und um die Daten bestimmten Teilnehmern zuordnen zu können (Follow-Up Erfassung, Langzeitverläufe), werden die Daten im Mykke-Register, entsprechend dem im NRAHF etablierten Konzept der Datenerfassung, personenbezogen-pseudonymisiert erhoben. Bei der Erfassung von personenidentifizierenden Informationen (Name, Geburtsname, Geburtsdatum, Geschlecht, Adresse) wird mittels eines Pseudonymisierungsdienstes (PID-Generator, Reng et al. Generische Lösungen der TMF zum Datenschutz für die Forschungsnetze der Medizin. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, München 2006, eine Dienstleistung der *GWVG, Gesellschaft für wissenschaftliche Datenverarbeitung mbH Göttingen*) jedem Registerteilnehmer ein eindeutiges Pseudonym (PID, 8-stelliger alphanumerischer Code) zugewiesen.

Medizinische Daten werden getrennt von den personenidentifizierenden Daten gehalten. Zugriff auf die Datenbanken haben nur bestimmte Mitarbeiter im NRAHF (Treuhandbereich). Auswertungen erfolgen ausschließlich anhand der pseudonymisierten Daten ohne Personenbezug.

Das Hosting der Datenbanken und die Sicherung sämtlicher Datenbestände durch interne/externe Firewalls sowie regelmäßige Backups erfolgen bei den Partnern des NRAHF, der *ix.mid Software Technologie GmbH* und der *Gesellschaft für wissenschaftliche Datenverarbeitung mbH Göttingen* (GWVG). Die Kommunikation zwischen den Systemen beschränkt sich auf die verschlüsselte und geschützte Übermittlung der IDAT und des Patientenidentifikators (PID).

Für die (de-)zentrale, webbasierte Datenerfassung nutzt das Register eine Drei-Schichten-Architektur, bestehend aus Oracle 10g/11g als Datenbank, einer benutzeradaptierten Version von ixserv.4 der Firma ixmid Software Technologie GmbH als Anwendungsebene und einem integrierten Webserver als Präsentations-ebene. ixserv.4 ist eine modulare, mehrschichtig programmierte Anwendung in Java für einen gesicherten, webbasierten Datenaustausch. Die Client-Server-Kommunikation geschieht über einen Internet-Browser (z.B. IE, Firefox, Chrome, Safari) in verschlüsselter Form über den Port 443 (HTTPS) mit serverseitigem Zertifikat.

Mit den Partnern ix.mid Software Technologie GmbH (Hosting und Software) und der Gesellschaft für wissenschaftliche Datenverarbeitung mbH Göttingen/GWDG (PID Generator) bestehen Verträge zur Auftragsdatenverarbeitung gemäß DSGVO Art. 28.

Im vorliegenden Projekt, dem Mykke-Register, werden die erhobenen Daten der Studiengruppe (s. o.) in pseudonymisierter Form zur Verfügung gestellt. Ein Bezug zu Kontaktdaten der Eltern oder den Daten eines Kindes kann dabei nicht hergestellt werden.

Das Mykke-Register 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 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.

Für die Arbeit des NRAHF ist es wichtig, Forschungsvorhaben und -ergebnisse regelmäßig zielgruppengerecht zu kommunizieren und eine große Sichtbarkeit bei Betroffenen und Eltern zu erreichen. Der Bereich auf der NRAHF-Webseite www.kompetenznetz-ahf.de/patienten gibt Betroffenen die Möglichkeit, sich über die Forschung im NRAHF und über die Nutzung ihrer Daten kontinuierlich informieren zu können.

Anhang

Beteiligte Studienzentren (Stand 12.07.2022)

Kinderkardiologische Abteilungen im/der

Deutschen Herzzentrum Berlin
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Medizinische Hochschule Hannover
Universitätsklinik Erlangen
Herzzentrum Leipzig
Universitäres Herzzentrum Hamburg
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg
Herz- und Diabeteszentrum NRW, Bad Oeynhausen
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinikum Links der Weser, Bremen
Universitätsklinik Tübingen
Deutschen Herzzentrums München
Universitätsklinik Köln
Universitäts-Herzzentrum Freiburg Bad Krozingen
Universitätsklinik Münster
Universitätsklinik Gießen
Universitätsmedizin Göttingen
Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Kiel
Universitätsklinikum Ulm
Universitätsklinikum Bonn
Universitätsklinikum Aachen
Klinikum Stuttgart - Olgahospital
Universitätsklinikum Heidelberg
Herzzentrum Duisburg
Kinderspital Zürich
Universitäts-Kinderspital beider Basel

Publikationen (Stand 12.07.2022)

Messroghli DR, Pickardt T, Fischer M, Opgen-Rhein B., Papakostas et al. Toward Evidence-Based Diagnosis of Myocarditis in Children and Adolescents: Rationale, Design, and First Baseline Data of Mykke, a Multi-center Registry and Study Platform. *Am Heart J* 187, 133-144, (2017)

Schubert S, Opgen-Rhein B, Boehne M, Weigelt A, Wagner R, et al. Severe heart failure and the need for mechanical circulatory support and heart transplantation in pediatric patients with myocarditis: Results from the prospective multicenter registry "MYKKE". *Pediatric transplantation*, e13548, (2019)

Seidel F, Opgen-Rhein B, Rentzsch A, Boehne M, Wannemacher B et al. Clinical characteristics and outcome of biopsy-proven myocarditis in children - Results of the German prospective multicentre registry "MYKKE". *International journal of cardiology* 357, 95-104, (2022)