

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 250509

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 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 der Charité Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Tel 030 4593 2814, Fax 030 4593 2900, franziska.seidel@dhzc-charite.de</p> <p>PD Dr. med. Daniel Messroghli (Studienleiter) Medizinische Universität Lausitz – Carl Thiem, Klinik für Kardiologie, Rhythmologie und Angiologie, Thiemstr. 111, 03048 Cottbus, Tel. 0355 46 2576</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 der Charité Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Tel 030 4593 2814, Fax 030 4593 2900, nele.rolfs@dhzc-charite.de</p> <p>Eicke Schwarzkopf (Studienmanagement) Deutsches Herzzentrum der Charité Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Tel 030 4593 2814, Fax 030 4593 2900, eicke.schwarzkopf@dhzc-charite.de</p> <p>Prof. Dr. Tim Friede (Biometrie) Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Medizinische Statistik, Humboldtallee 32, 37073 Göttingen</p>
---------------------	--

Kooperationspartner Management, IT-Datenbanken Verantwortlich für die Datenhaltung gemeinsam mit den beteiligten Einrichtungen	Nationales Register für angeborene Herzfehler e. V. (www.kompetenznetz-ahf.de) Ansprechpartner: PD Dr. rer. nat. Thomas Pickardt, Augustenburger Platz 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) • 2025-2028: Teilförderung durch das Paul-Ehrlich-Institut und Zuweisung von Bundesmitteln des Bundesministeriums für Gesundheit (Förderkennzeichen ZMII2-2525KLCC01) • 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 ausreichend 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. Es werden ausschließlich Daten aus der klinische Versorgung in der Datenbank erfasst. Dazu zählen auch die Ergebnisse der Beurteilung der Lebensqualität, die im Rahmen der Nachuntersuchungen durch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte über validierte Fragebögen erhoben werden (PedsQL / EQ-5D-Y).

7 Studienpopulation und -umfang

Die Studienpopulation besteht aus Patienten, die erstmals vor dem 18. Geburtstag wegen des Verdachts auf eine Myokarditis behandelt wurden. Die Zahl der Studienteilnehmer ergibt sich aus der Gesamtzahl der während des Studienzeitraums eingeschlossenen Patienten.

Einschlusskriterien:

- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahre, die mit der Verdachtsdiagnose Myokarditis behandelt werden.
- Erwachsene, deren initialer Krankheitsbeginn der Myokarditis im Kindes- und Jugendalter vor dem 18. Geburtstag lag
- Eine Einwilligungserklärung liegt vor (bei Minderjährigen der/des Sorgeberechtigten*)

**Patienten, die als Minderjährige von den Sorgeberechtigten angemeldet wurden, erhalten zu ihrem 18. Geburtstag 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 einer Einwilligungserklärung
- Patienten über 18 Jahre bei initialem Krankheitsbeginn

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 Sorgeberechtigten/Patienten und Unterzeichnen der Einwilligung wird das Original der Einwilligung an das NRAHF per Post gesendet, jeweils eine Kopie erhalten die Sorgeberechtigten/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 werden ebenfalls per Post an das NRAHF gesendet. Im NRAHF werden die Unterlagen und Bilddaten pseudonymisiert.

8.1.c Ergebnisse aus Fragebögen: Die im Rahmen von Nachuntersuchungen üblicherweise erhobenen Daten zur Beurteilung der Lebensqualität durch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte über validierte Fragebögen (PedsQL/EQ-5D-Y) werden im Freitextfeld „*Diagnostik – sonstige Diagnostik*“ (s. u. 8.2) zusammengefasst.

8.1.d 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 Studiengruppe ist Prof. Dr. Tim Friede (Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Medizinische Statistik).

8.1.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.

8.1.f Publikation der Ergebnisse Datenauswertung: 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 (Webseite www.kompetenznetz-ahf.de/patienten). Alle teilnehmenden Zentren definieren einen verantwortlichen Autor/Co-Autor pro Veröffentlichung.

8.2 Zu erhebende Items und Messverfahren

Die Variablen werden durch den jeweils betreuenden Arzt erhoben und per eCRF in die Datenbank des Nationalen Registers für angeborene Herzfehler e. V. eingegeben. Eine Ausnahme bilden die Daten zur Endokardbiopsie sowie der Z-Score (s. u. grün markiert, siehe dazu Abschnitt 8.3). Die Eingabe umfasst folgende Items:

	Titel	Eingabe	Erklärung
	Patientenidentifikator (PID)	Nachname Vorname Geburtsname Geburtsdatum Geschlecht Adresse	Bei der Erfassung der personenidentifizierenden Informationen wird mittels eines Pseudonymisierungsdienstes jedem Registerteilnehmer ein eindeutiges Pseudonym (PID, 8-stelliger alphanumerischer Code) zugewiesen. Die Daten zur Erzeugung des PID sind für die Studiengruppe nicht sichtbar

Allgemeinbogen (nur beim 1. Aufenthalt)	Anamnese (nur bei erster Registrierung)		
	Symptombeginn	TT.MM.JJJJ	Datum des Symptombeginns; falls nicht genau bekannt bitte schätzen
	Infekt <6 Wochen vor Symptombeginn	ja / nein	
	Fieber <6 Wochen vor Symptombeginn	ja / nein	
	wenn ja: gemessene Temp.	<input type="checkbox"/> ≤ 39 °C <input type="checkbox"/> > 39 °C <input type="checkbox"/> unbekannt	
	Vorbestehende Herzerkrankung	Keine / Primäre Kardiomyopathie / AHF-isoliert / AHF-komplex / Sonstige außer keine: zusätzlich Freitext	
	Sportliches Niveau	nicht bekannt / altersgemäß / Vereinssport / Leistungssport	
	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 Vergleich
Synkope	ja / nein	Plötzlicher Bewußtseinsverlust ohne externe Ursache	

Rhythmusstörungen	ja / nein	Vom Patienten verspürtes Herzrasen oder Herzstolpern
Trinkschwäche	ja / nein / n. a.	Bei Säuglingen
Überlebter plötzlicher Herztod	ja / nein	Durch Reanimation überlebter Herz-Kreislauf-Stillstand
Pränatale Infektion der Mutter	ja / nein / n. a.	
Wurde gestillt?	ja / nein / nicht bekannt	
sonstige	<i>Freitext</i>	Andere Beschwerden, durch die die medizinische Abklärung in Gang gesetzt wurde
Impfung		
Impfung in den letzten 21 Tagen vor Symptombeginn?	Ja / nein	
Impfung	SARS-CoV-2: 1. Impfung SARS-CoV-2: 2. Impfung SARS-CoV-2: 3. Impfung SARS-CoV-2: 4. Impfung andere: _____	
Impfstoff	Corminaty (Biontech) Spikevax anderer Impfstoff: _____	
Chargen-Nr.		
Impfdatum	__./__./____	
Test auf SARS-CoV-2?		
Test auf SARS-CoV-2?	Ja / nein	
wenn ja: Testmethode	Antigen PCR Antikörper	
wenn ja: Testdatum	__./__./____	
wenn ja: Testergebnis	negativ positiv	

Aufenthaltsbogen (bei jedem Aufenthalt)	Aktueller Aufenthalt		
	Art des Aufenthaltes	ambulant / stationär	
	Datum	TT.MM.JJJJ	Datum der Aufnahme
	Zuweisung	Rettsstelle/ 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	Tachykardie oder Bradykardie Rhythmusstörungen im 12-Kanal-EKG oder im Langzeit-EKG
	Brustschmerzen: CCS-Klasse	0 / I / II / III / IV / n. a. / sonstige (Freitext)	I = Brustschmerzen unbekannt; II = Brustschmerzen bei starker Belastung; III = Brustschmerzen bei geringer Belastung; IV = Brustschmerzen in Ruhe; sonstige = z.B. intermittierende Herzstiche, atypische Brustschmerzen
	Müdigkeit, Abgeschlagenheit	ja / nein	Subjektive Einschätzung der Patienten/ der Eltern im Vergleich zum Normalzustand
	sonstige Beschwerden	<i>Freitext</i>	Sonstige Beschwerden
	Diagnostik - Untersuchungen die während oder unmittelbar vor dem aktuellen Aufenthalt durchgeführt wurden		
	EKG		
12-Kanal-EKG	ja / nein		
Datum	TT.MM.JJJJ		
HF/min	xxx		

Datum	TT.MM.JJJJ
Lokalisation	LV / RV
Zellgehalt	Keine / normal / leichtgradig / mittelgradig / schwer erhöht
CD3+ T-Zellen	Keine / normal / leichtgradig / mittelgradig / schwer erhöht WERT ____/mm ²
CD68+ Makrophagen	Keine / normal / leichtgradig / mittelgradig / schwer erhöht WERT ____/mm ²
CD20+ B-Lymphozyten	Keine / einzelne / einige / zahlreich WERT ____/mm ²
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 / Z. n. HTX / sonstige
Besonderheiten	Freitext
Ergometrie / Spiroergometrie	ja / nein
Datum	TT.MM.JJJJ
VO ₂ max (ml/min*kg)	xxx
Watt/kgKG > 2	ja / nein
EKG-Veränderungen	ja / nein
sonstige Diagnostik	Freitext (u. a. Ergebnisse der fragebogen-basierten Untersuchung der Lebensqualität)
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 / jetzt aufgehoben
Beatmung	ja / nein
Dauer der Beatmung in Tagen	xxx
Medikamentös	
Betablocker	ja / nein
ACE-Hemmer	ja / nein
AT1-Antagonist	ja / nein
Sacubitril/Valsartan	ja / nein
Dapagliflozin	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

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 sowie neu eingeschlossene volljährige 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 mit dem PID verknüpft und getrennt von den personenidentifizierenden Daten gehalten. Der Zugriff auf die Datenbanken wird über das o. g. Rechte-/Rollenkonzept geregelt (Treuhand-Personal, Med. Datenbank-Personal). Auswertungen der Daten 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 Präsentationsebene. 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 25.04.2025)

Kinderkardiologische Abteilungen im/der

1. Deutsches Herzzentrum der Charité - Universitätsmedizin Berlin
2. Deutsches Herzzentrum München
3. Evangelisches Krankenhaus Oberhausen GmbH
4. Herz- und Diabeteszentrum NRW, Bad Oeynhausen
5. Herzzentrum Duisburg
6. Herzzentrum Leipzig
7. Kinderspital Zürich
8. Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
9. Klinikum Links der Weser, Gesundheit Nord Klinikverbund Bremen,
10. Klinikum Stuttgart - Olgahospital
11. Klinikum Westbrandenburg GmbH, Standort Potsdam
12. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
13. Medizinische Hochschule Hannover
14. Medizinischen Universität Wien
15. Universitäres Herzzentrum Hamburg
16. Universitäts-Herzzentrum Freiburg Bad Krozingen
17. Universitäts-Kinderspital beider Basel
18. Universitätsklinik Erlangen
19. Universitätsklinik Gießen
20. Universitätsklinik Köln
21. Universitätsklinik Münster
22. Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Kiel
23. Universitätsklinik Tübingen
24. Universitätsklinikum Aachen

25. Universitätsklinikum Bonn
26. Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg
27. Universitätsklinikum Heidelberg
28. Universitätsklinikum Ulm
29. Universitätsmedizin Göttingen

Publikationen (Stand 25.04.2025)

- Messroghli DR, Pickardt T, Fischer M, Opgen-Rhein B., Papakostas K 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, Holtgrewe M, Al-Wakeel-Marquard N, Opgen-Rhein B, Dartsch J et al. *Pathogenic Variants Associated with Dilated Cardiomyopathy Predict Outcome in Pediatric Myocarditis*. Circulation. Genomic and precision medicine 14, 4, e003250, (2021).
- 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)
- Schöffl I, Holler S, Dittrich S, Pickardt T, Opgen-Rhein B et al. *Myocarditis and sports in the young: data from a nationwide registry on myocarditis-"MYKKE-Sport"*. Frontiers in sports and active living 5, 1197640, (2023).
- Rolfs N, Huber C, Schwarzkopf E, Mentzer D, Keller-Stanislawski B et al. *Clinical course and follow-up of pediatric patients with COVID-19 vaccine-associated myocarditis compared to non-vaccine-associated myocarditis within the prospective multi-center registry - "MYKKE": Short Title: Pediatric COVID-19 vaccine-associated myocarditis*. American heart journal 267, 101-115, (2024).
- Rolfs N, Huber C, Opgen-Rhein B, Altmann I, Anderheiden F et al. *Prognostic Value of Speckle Tracking Echocardiography-Derived Strain in Unmasking Risk for Arrhythmias in Children with Myocarditis*. Biomedicines 12, 10, (2024).