

# **Studienprotokoll**

## **HP 4.1**

**NICHTINVASIVE BILDGEBUNG UND OBJEKTIVIERTE  
BELASTUNGSUNTERSUCHUNGEN BEI FALLOT-TETRALOGIE -  
INTERVENTION UND VERLAUF BEI PATIENTEN > 8 JAHRE**

### **HP 4.1 Fallot-Tetralogie - Beobachtungsstudie**

Datum des Studienprotokolls: 17.01.2005

Version des Studienprotokolls: 1.6

## I. NOTFALLADRESSEN UND -TELEFONNUMMERN

<b>Studiennummer:</b>	HP 4.1
<b>Titel der Studie:</b>	<b>Nichtinvasive Bildgebung und objektivierte Belastungsuntersuchungen bei Fallot-Tetralogie - Intervention und Verlauf bei Patienten &gt; 8 Jahre</b>
<b>Kurztitel:</b>	<b>Fallot-Tetralogie - Intervention und Verlauf</b>
<b>Datum des Studienprotokolls:</b>	17.01.2005
<b>Version des Studienprotokolls:</b>	1.6

**Im Falle eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses muss innerhalb von 24 Stunden per Telefon oder Telefax mit Herrn Dr. med. Philipp Beerbaum Verbindung aufgenommen werden:**

Dr. med. Philipp Beerbaum  
Oberarzt der Klinik für Angeborene Herzfehler  
Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen  
Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum  
Georgstr. 11  
32545 Bad Oeynhausen

☎ +49 5731/97-3630

☎ +49 5731/97-2409

[pbeerbaum@hdz-nrw.de](mailto:pbeerbaum@hdz-nrw.de)

Dr. med. Ulrike Bauer  
Geschäftsführerin  
Kompetenznetz Angeborene Herzfehler  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

☎ +49 30/450 576-772

☎ +49 30/450 576-972

[ubauer@dhzb.de](mailto:ubauer@dhzb.de)

Patienten steht in dringenden Fällen folgende **24-Stunden-Notrufnummer** zur Verfügung:

☎ **+49 5731/97-1317**

**Kinderkardiologische Intensivstation  
Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen**

## II. LISTE DER VERANTWORTLICHEN PERSONEN

### Leiter der klinischen Studie:

Dr. med. Philipp Beerbaum  
Oberarzt der Klinik für Angeborene Herzfehler  
Herz- und Diabeteszentrum NRW  
Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum  
Georgstr. 11  
D - 32545 Bad Oeynhausen  
[pbeerbaum@hdz-nrw.de](mailto:pbeerbaum@hdz-nrw.de)

☎ +49 5731/97-3631 (Studienkoordinatorin Frau Kirsten Ernst)  
☎ +49 5731/97-2409

### Biometrie:

PD Dr. Siegfried Kropf/Brigitte Peters  
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
Institut für Biometrie und Medizinische Informatik  
Leipziger Str. 44  
D - 39120 Magdeburg  
[siegfried.kropf@medizin.uni-magdeburg.de](mailto:siegfried.kropf@medizin.uni-magdeburg.de)

☎ +49 391/6713535 (Frau Peters: Endziffern 45)  
☎ +49 391/6713536

### III. SYNOPSIS

**Studiennummer:** HP 4.1

**Titel der Studie:** **Nichtinvasive Bildgebung und objektivierte Belastungsuntersuchungen bei Fallot-Tetralogie – Intervention und Verlauf bei Patienten >8 Jahre**

**Datum des Studienprotokolls:** 17.01.2005

**Version des Studienprotokolls:** 1.6

**Sponsor:** Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)  
Kompetenznetz Angeborene Herzfehler

#### Primäre Studienziele

#### Hauptstudienziele:

- 1) Standardisierte kardiale Funktionsdiagnostik mit nichtinvasiver Bildgebung in Korrelation mit leistungsphysiologischen Daten zur Analyse des kardiopulmonalen Systems bei Fallot-Tetralogie nach Korrekturoperation. **Ziel ist die Erarbeitung und Validierung neuer nichtinvasiver Funktionsparameter zur Beurteilung der kardialen Reserve bei Fallot-Tetralogie nach Korrektur,**
- 2) Bestimmung von Häufigkeit, Art und Schweregrad **postoperativer Residuen nach Korrekturoperation** inklusive der Prävalenz von Herzrhythmusstörungen und Erfassung der Lebensqualität in multizentrischer Studie,
- 3) Prospektive **Wirksamkeitsüberprüfung bei Rezidiv-eingriffen** nach Korrekturoperation, auch im Vergleich zu nichttherapierten Patienten.

**Nebenstudienziel** (in Kooperation mit dem Nationalen Register für angeborene Herzfehler):

Initiierung einer prospektiven Erfassung des **postoperativen Langzeitverlaufs** der erfassten Patienten mit dem Ziel der Erarbeitung evidenzbasierter Therapieleitlinien

**Studiendesign:** Multizentrische, offene, nicht randomisierte Querschnittsstudie mit angefügtem 1-Jahres-Follow-up und Initiierung einer Langzeiterfassung der Patienten.

**Studiencharakter:** Es werden in dieser Studie klinisch geläufige und allgemein anerkannte Untersuchungsverfahren am Patienten eingesetzt, wie sie in einer klinischen Untersuchung ebenfalls stattfinden könnten. Einzige Besonderheit ist die Konzentration der Untersuchungen auf einen Tag, um Fehlereinflüsse aus unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten auszuschließen.

Als einzige Ausnahme wäre die 2. MRT-Untersuchung bei denjenigen Patienten zu nennen, die **keine** wesentlichen Residualbefunde bei Visite 1 hatten und im Beobachtungszeitraum keiner therapeutischen Maßnahme unterzogen wurden. Einzig diese Untersuchung hat

---

vorwiegend wissenschaftlichen Charakter, während die anderen Ergebnisse klinisch für den einzelnen Patienten relevant sind.

Der eigentliche klinische Studiencharakter (jenseits einer reinen Beobachtungsstudie) besteht damit (1) in der angestrebten Standardisierung der Diagnosedatengewinnung und -auswertung sowie (2) in der zentralen Datenarchivierung.

Es ist **keine** Testung neuer Medikamente oder invasiver Therapieverfahren vorgesehen, daher fällt diese Studie nicht unter das Arzneimittelgesetz (AMG) oder das Medizinproduktegesetz (MPG).

---

**Studienpopulation:** 350 - 500 Fallot-Patienten nach Korrekturoperation (inklusive Pulmonalatresie mit VSD), die gut kooperieren können (in der Regel älter als 8 Jahre)

---

**Gesamtzahl der Prüfzentren:** 5 - 8 Prüfzentren, zusätzlich regionale Kooperation der Prüfzentren mit niedergelassenen Kinderkardiologen und Kardiologen

---

**Selektionskriterien:**

**Einschlusskriterien:**

- schriftliche Einverständniserklärung des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters,
- Patienten mit Fallot-Tetralogie (inklusive Pulmonalatresie mit VSD als Extremform, weitere siehe 3.2.1) **nach Korrekturoperation,**
- der korrigierende Eingriff muss **mindestens 1 Jahr zurückliegen,**
- **Spiroergometrie und MRT-Untersuchung müssen ambulant absolviert werden können (Patienten in der Regel älter als 8 Jahre)**
- **Die Patienten werden nicht nach funktionellem Status selektiert,** d. h. inklusive evtl. notwendiger Re-Interventionsmaßnahmen (z. B. HK-Intervention, Pulmonalklappenersatz).

**Ausschlusskriterien:**

- fehlende Einverständniserklärung,
- Fallot-Tetralogie oder Pulmonalatresie mit VSD **ohne korrigierende Operation** (oder weniger als 1 Jahr zurückliegende Korrekturoperation),
- Pulmonalklappenagenesie, DORV (falls deutliche Diskontinuität zwischen Mitral- und Aortenklappe), siehe auch 3.2.2,
- assoziierte schwerwiegende Herzfehler (z. B. AV-Kanal),
- andere klinisch-relevante Erkrankungen, wie z. B.: Malignom oder floride Erkrankungen (ggf. nach Einschätzung des Prüfarztes),
- Patient kann keine Spiroergometrie (Fahrrad/Laufband) absolvieren oder bestehende Kontraindikation,
- absolute MRT-Kontraindikation, wie z. B. Herzschrittmacher,
- schwangere und stillende Patientinnen,
- fehlende Herzkatheter- oder MRT-Befunde vor Erstoperation.

---

**Wirksamkeitsparameter:**

- Beurteilung der biventrikulären Funktion anhand bildgebender Verfahren: MRT, Farb-Doppler-Echokardiographie, Realtime-3D-Echo (optional), Tissue-Doppler sowie Stressechokardiographie (bei Kooperationsfähigkeit),
  - objektive Leistungsfähigkeit anhand Spiroergometrie (Fahrrad oder Laufband, bei Kooperationsfähigkeit),
-

- Lebensqualität (je nach Alter KINDL-Fragebogen resp.SF-36-Fragebogen),
  - EKG-Parameter (Rhythmus, AV-Überleitung, Blockbilder, QRS-Dauer/-Zunahme, QT-/JT-Dispersion, Holter-Monitoring)
  - Mortalität (vor allem bei Rezidiveingriffen, wie interventioneller Herzkatheter oder Operation),
  - Morbidität (= schwere unerwünschte Ereignisse [= SUE]), vor allem bei Rezidiveingriffen, wie interventioneller Herzkatheter oder Operation).
-

---

**Sicherheitsparameter:** Komplikationsraten bei den nach der Erstuntersuchung eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen.

Sämtliche Therapieentscheidungen im Beobachtungszeitraum werden durch die jeweiligen teilnehmenden Kliniken ohne Vorgaben getroffen. Es handelt sich damit nicht um eine Studie nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) oder Medizinproduktegesetz (MPG). Eine zusätzliche Probandenversicherung nach AMG/MPG ist damit nicht erforderlich.

---

**Studienablauf:**

- 1) Erfassung von Daten zum präoperativen Status (i.d.R. Herzkatheter) und zur Erstoperation/Palliation (OP-Berichte), exakte Codierung (European Paediatric Cardiac Coding System = EPCC).
- 2) Erstevaluation mit klinischen, bildgebenden, elektrokardiographischen und spiroergometrischen standardisierten Methoden und Protokollen, zusätzlich Lebensqualitätsassessment, MRT obligat.
- 3) **Ergibt sich daraus die Indikation eines Rezidiveingriffs, wie HK-Intervention und/oder Re-Operation, wird diese innerhalb von maximal vier bis sechs Monaten durchgeführt. Bei entsprechender Indikation und Zustimmung sollte der Patient auch in die Studie HP 1 (Pulmonalstenosen) einbezogen werden.**
- 4) Die Zweitevaluation erfolgt in gleicher Weise etwa 1 Jahr nach der Erstevaluation als Abschlussuntersuchung (Studienende). Bei Patienten, die zusätzlich in die Studie HP 1 (Pulmonalstenosen) eingeschlossen werden, erfolgt diese in der um die Re-Herzkatheteruntersuchung erweiterten Abschlussuntersuchung für beide Studien gemeinsam, so dass die Patienten nicht mehrfach belastet werden.

---

**Statistische Methoden:**

Deskriptive Analyse der Daten aus Erst-Evaluation, Vergleich von Untergruppen, die nach den Angaben zur Erstoperation gebildet wurden. Korrelationen von Daten aus bildgebenden Verfahren, Belastungsuntersuchungen und Lebensqualität. Repeated-Measurement-Analysen zum Vergleich von Erst- und Abschlussuntersuchung, Untergruppenanalysen nach zwischenzeitlich erfolgter therapeutischer Versorgung, Untersuchung der Korrelationen der zeitlichen Veränderungen zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Untersuchungsverfahren.

---

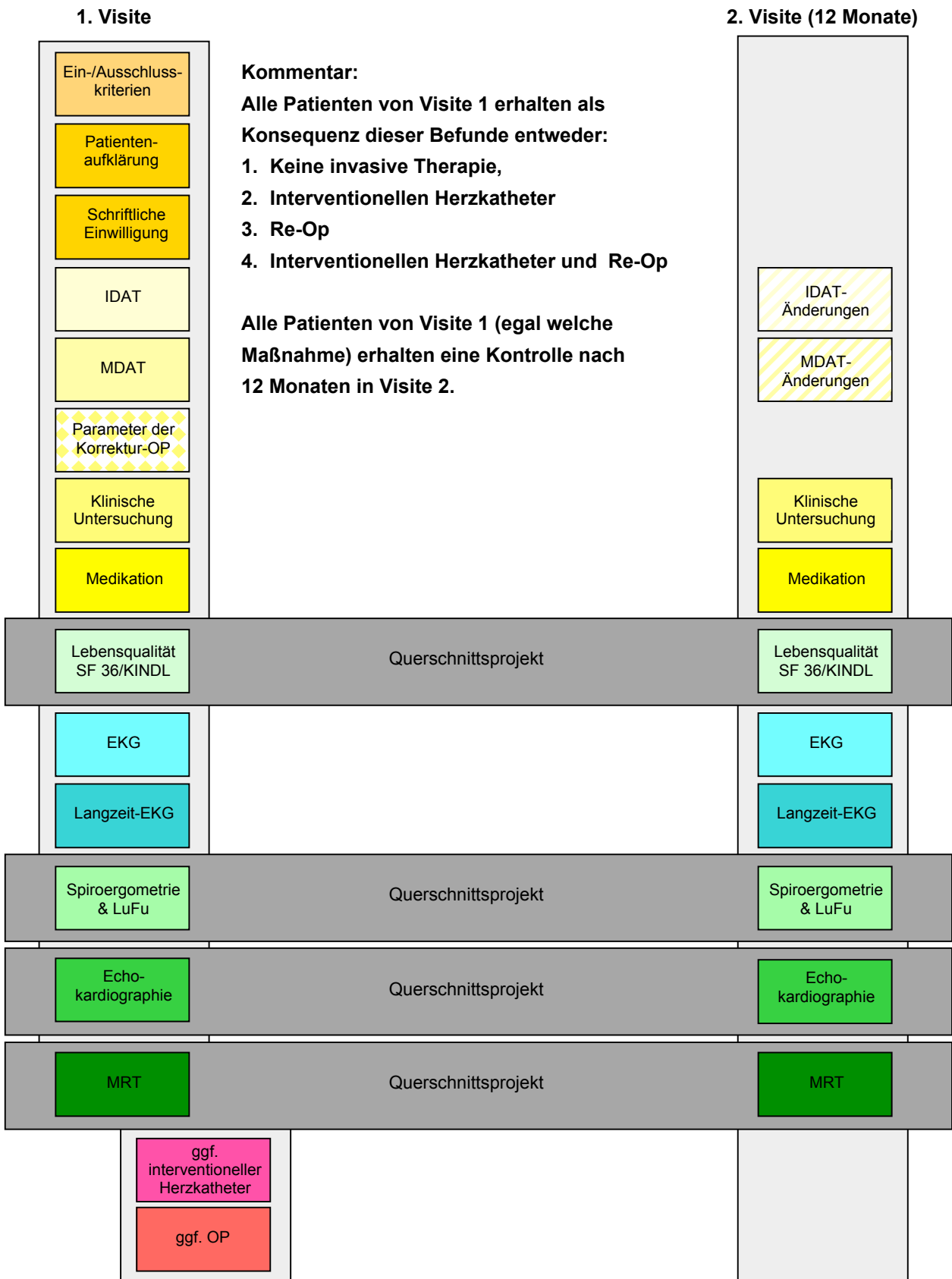
**Dauer der Studie:**

Voraussichtlicher Beginn: Januar 2005

Voraussichtliches Ende: Dezember 2006 (Verlängerung angestrebt)

---

**IV. ABLAUFDIAGRAMM FALLOT-BEOBACHTUNGSSTUDIE**



## V. ABKÜRZUNGEN

AMG	Arzneimittelgesetz
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BWA	Brustwandableitungen (EKG)
BSA	Body surface area (Körperoberfläche)
CO	Cardiac output
DORV	Double-outlet right ventricle
ECHO	Echokardiographie
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion in % $([SV/EDV]*100)$
EKG	Elektrokardiogramm
ESV	endsystolisches Volumen
Fallot	Fallot-Tetralogie
GCP	Good Clinical Practice
HOLTER	24-Stunden-Langzeit-EKG
IVA	isovolumetrische Akzeleration (Tissue-Doppler-Index)
JT-Dispersion	maximales JT-Intervall minus minimales JT-Intervall „in any of the 12 leads“ <sup>1</sup>
KN AHF	Kompetenznetz Angeborene Herzfehler
LA	linkes Atrium
LKS	Leiter der klinischen Studie
LV	linker Ventrikel
MAPCA	Major Aortopulmonary Collateral Arteries
MPG	Medizinproduktgesetz
MRT	Magnetresonanztomographie
NYHA	New York Heart Association
PAVSD	Pulmonalatresie mit VSD (Maximalform des TOF)
QRS-Dauer	maximale QRS-Dauer „in any of the 12 leads from the first inflection to the final sharp vector crossing the isoelectric line“ <sup>2</sup>
QT-Dispersion	maximales QT-Intervall minus minimales QT-Intervall „in any of the 12 leads“ <sup>1,2</sup>
RA	rechtes Atrium
RV	rechter Ventrikel
RVOT	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
RVOTO	Obstruktion des RVOT
RVSP	right ventricular systolic pressure
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SV	Schlagvolumen
TDI	Tissue-Doppler-Imaging = Myokard-Gewebe-Doppler
TOF	Tetralogy of Fallot
VES	ventrikuläre Extrasystolie
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VT	ventrikuläre Tachycardie
TAP	transannuläre Patcherweiterung (RVOT-Pulmonalis)
UE	unerwünschtes Ereignis

## VI. INHALTSVERZEICHNIS

<b>HP 4.1</b>	<b>1</b>
<b>I. NOTFALLADRESSEN UND -TELEFONNUMMERN</b>	<b>2</b>
<i>Kurztitel:</i>	2
<b>II. LISTE DER VERANTWORTLICHEN PERSONEN</b>	<b>3</b>
<b>III. SYNOPSIS</b>	<b>4</b>
STUDIENUMMER:	4
TITEL DER STUDIE:	4
DATUM DES STUDIENPROTOKOLLS:	4
VERSION DES STUDIENPROTOKOLLS:	4
SPONSOR:	4
<b>PRIMÄRE STUDIENZIELE</b>	4
STUDIENDESIGN:	4
STUDIENCHARAKTER:	4
STUDIENPOPULATION:	6
<b>GESAMTZAHL DER PRÜFZENTREN:</b>	6
<b>SELEKTIONSKRITERIEN:</b>	6
<b>WIRKSAMKEITSPARAMETER:</b>	6
<b>SICHERHEITSPARAMETER:</b>	8
STUDIENABLAUF:	8
STATISTISCHE METHODEN:	8
DAUER DER STUDIE:	8
<b>IV. ABLAUFDIAGRAMM FALLOT-BEOBACHTUNGSSTUDIE</b>	<b>9</b>
<b>V. ABKÜRZUNGEN</b>	<b>10</b>
<b>VI. INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>11</b>
<b>1. WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND</b>	<b>14</b>
1.1 HINTERGRUND ZUR INDIKATION	14
1.2 BEGRÜNDUNG FÜR DIE DURCHFÜHRUNG DER STUDIE	16
1.3 STAND DER WISSENSCHAFT UND TECHNIK MIT BEZUG AUF DIE STUDIEN-METHODIK	16
<b>2. ZIELE DER KLINISCHEN PRÜFUNG</b>	<b>18</b>
2.1 PRIMÄRE STUDIENZIELE	18
2.2 SEKUNDÄRE STUDIENZIELE	18
2.3 ERWARTETE BEDEUTUNG	19
<b>3. AUSWAHLKRITERIEN DER PATIENTEN</b>	<b>19</b>
3.1 GESAMTZAHL DER PATIENTEN	19
3.2 PATIENTENAUSWAHL	19
3.2.1 <i>Einschlusskriterien</i>	19
3.2.2 <i>Ausschlusskriterien</i>	20
3.2.3 <i>Begleiterkrankungen</i>	20
3.2.4 <i>Begleitmedikation</i>	20
<b>4. STUDIENABLAUF</b>	<b>20</b>
4.1 ALLGEMEINE ANMERKUNGEN ZUM STUDIENABLAUF	20
4.1.1 <i>Dauer und vorzeitige Beendigung der Studie</i>	20
4.1.2 <i>Studiencharakter und klinische Relevanz der Untersuchungsmethoden</i>	21
4.1.3 <i>Anzahl der Studienzentren</i>	21
4.2 STUDIENDESIGN	21

<a href="#">4.2.1 Hauptstudienziel 1</a>	21
<a href="#">4.2.2 Hauptstudienziel 2</a>	22
<a href="#">4.2.3 Hauptstudienziel 3</a>	22
<a href="#">4.2.4 Nebenstudienziel</a>	23
<a href="#">4.3 SCREENING</a>	23
<a href="#">4.4 VISITE</a>	23
<a href="#">4.5 WEITERER STUDIENABLAUF</a>	24
<a href="#">4.6 SPEZIELLE STUDIENMETHODIK</a>	24
<a href="#">4.6.1 Anamnese und klinische Untersuchung</a>	24
<a href="#">4.6.2 Standard-12-Kanal-EKG</a>	24
<a href="#">4.6.3 Farbdopplerechokardiographie</a>	24
<a href="#">4.6.4 Tissue-Doppler Imaging, Strain-rate imaging, 3D-Realtime-Echokardiografie</a>	24
<a href="#">4.6.5 Stress-Echokardiographie</a>	25
<a href="#">4.6.6 Langzeit-EKG (24 Std.)</a>	25
<a href="#">4.6.7 Kardiales MRT</a>	25
<a href="#">4.6.8 Objektive Belastbarkeit (Lungenfunktion, Spiroergometrie)</a>	26
<b>5. STATISTISCHE ASPEKTE</b>	<b>27</b>
<a href="#">5.1 BESCHREIBUNG DER STATISTISCHEN METHODE</a>	27
<a href="#">5.2 FALLZAHLBERECHNUNG</a>	27
<b>6. ETHISCHE ASPEKTE</b>	<b>28</b>
<a href="#">6.1 GUTE KLINISCHE PRAXIS</a>	28
<a href="#">6.2 DEKLARATION VON HELSINKI</a>	28
<b>7. VERANTWORTLICHKEIT DES LEITERS DER KLINISCHEN STUDIE</b>	<b>28</b>
<b>8. VERANTWORTLICHKEIT DES STUDIENARZTES</b>	<b>28</b>
<a href="#">8.1 ETHISCHE ASPEKTE</a>	28
<a href="#">8.1.1 Gute Klinische Praxis</a>	28
<a href="#">8.1.2 Deklaration von Helsinki</a>	28
<a href="#">8.1.3 Ethikkommission</a>	28
<a href="#">8.1.4 Einwilligung nach Aufklärung/datenschutzrechtliche Einwilligung</a>	29
<a href="#">8.1.5 Ausscheiden eines Patienten/Probanden</a>	29
<a href="#">8.1.6 Anonymität eines Patienten/Probanden</a>	29
<a href="#">8.1.7 Benachrichtigung zuweisender Ärzte</a>	29
<a href="#">8.2 ERGÄNZUNGEN ZUM STUDIENPROTOKOLL (AMENDMENTS)</a>	30
<a href="#">8.3 DOKUMENTATIONSBÖGEN</a>	30
<a href="#">8.4 ORIGINALDATENABGLEICH</a>	30
<a href="#">8.5 PUBLIKATION</a>	30
<a href="#">8.6 ARCHIVIERUNG</a>	31
<a href="#">8.7 AUDIT</a>	31
<a href="#">8.8 QUALITÄTSKONTROLLE UND QUALITÄTSSICHERUNG (AUDIT)</a>	31
<a href="#">8.9 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE</a>	31
<a href="#">8.9.1 Definition „Unerwünschtes Ereignis“</a>	31
<a href="#">8.9.2 Definition „Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“</a>	31
<a href="#">8.9.3 Erfassung und Dokumentation (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse</a>	32
<a href="#">8.9.4 Erfassungszeitraum für (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse</a>	34
<a href="#">8.9.5 Meldeverpflichtung für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</a>	34
<a href="#">8.9.6 Follow-up (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse</a>	35
<b>9. UNTERSCHRIFTEN</b>	<b>36</b>
<b>10. LITERATUR</b>	<b>37</b>
<b>11. ANHANG</b>	<b>41</b>
<a href="#">11.1. ANHANG I ETHIKANTRAG</a>	41
<a href="#">11.2. ANHANG II PATIENTENINFORMATION FÜR ELTERN UND KINDER</a>	41
<a href="#">11.3. ANHANG III PATIENTENINFORMATION FÜR PATIENTEN</a>	41

Studie: Fallot-Tetralogie  
(Nichtinvasive Bildgebung und objektive Belastungsuntersuchung bei Fallot-Tetralogie  
- Intervention und Verlauf bei Patienten > 8 Jahre)  
Studien-Nr: HP 4.1 Beobachtungsstudie Gruppe 1

Version: 1.6

Datum: 17.01.05

<a href="#">11.4. ANHANG IV</a>	<a href="#">EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG FÜR ELTERN UND KINDER</a> .....	41
<a href="#">11.5. ANHANG V</a>	<a href="#">EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG PATIENTEN</a> .....	41
<a href="#">11.6. ANHANG VI</a>	<a href="#">DOKUMENTATIONSBÖGEN (CRF'S = „ITEMLISTEN“)</a> .....	41
<a href="#">11.7. ANHANG VII</a>	<a href="#">MRT-ARBEITSANLEITUNG KNAHF</a> .....	41

## 1. WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

### 1.1 Hintergrund zur Indikation

Die Fallot-Tetralogie ist ein angeborener Herzfehler, der charakterisiert ist durch eine Fehlentwicklung des rechtsventrikulären Infundibulums<sup>3-5</sup>. Dabei ist das Infundibulumseptum (= Conusseptum, Auslasseptum) samt seiner parietalen Extensionen nach anterior und links verlagert<sup>3,4</sup>. Das parietale (rechtsseitige) Ende des Infundibulumseptums ist nach anterior rotiert und verläuft mehr anterior-inferior zur freien Wand des rechten Ventrikels (RV). Dadurch steht es mehr in der sagittalen als in der frontalen Ebene des normalen Herzens<sup>3-5</sup>. Dieses Malalignment des Infundibulumseptums ist assoziiert mit einer Stenose (Extremform: Atresie) des rechtsventrikulären Ausflustraktes (RVOT) und einem großen druckangleichenden „subaortalen“ (perimembranös-conoventrikulären) Ventrikelseptumdefekt (VSD). Bedingt durch das verlagerte Infundibulumseptum sowie eine begleitende rechts-anteriore Verlagerung der Aortenwurzel hat die oft sehr kräftige Aortenwurzel einen biventrikulären Ursprung durch „Überreiten“ des VSD. Ist das Infundibulum zudem sehr hypoplastisch, befindet sich der VSD dann auch näher an der Pulmonalklappe<sup>5</sup>. Der RV ist hypertrophiert, die freie Wand weist zudem oft zusätzliche kräftige Trabekularisierungen auf. Über den großen VSD besteht ein bidirektionaler Shunt, bei ausgeprägter RVOT-Stenose resultiert deutlicher Rechts-Links-Shunt mit zentraler Zyanose, während bei Überwiegen eines Links-Rechts-Shunts die Zyanose nur gering sein kann. Hypoplasie und Stenosegrad von RVOT, Pulmonalklappe und supra-valvulären Pulmonalarterien sind dabei sehr variabel<sup>5,6</sup>.

Eine operative Korrektur dieses häufigsten zyanotischen Herzfehlers<sup>6</sup> ist prinzipiell seit etwa 50 Jahren erfolgreich möglich<sup>5,7,8</sup>, die Langzeit-Überlebensrate der in der Anfangszeit operierten Patienten ist insgesamt recht gut, ohne jedoch eine normale Lebenserwartung zu erreichen<sup>9-11</sup>. In den letzten 20 Jahren hat sich zunehmend die frühmöglichst einschrittige Korrektur des Fehlers im ersten Lebensjahr verbreitet<sup>12-14</sup>, während zuvor üblicherweise ein 2-stufiges Vorgehen mit zunächst palliativer Shuntoperation und nachfolgend Korrektur im späteren Kindes- oder Jugendalter erfolgte<sup>8,15,16</sup>. Die Frühsterblichkeit ist heute mittlerweile meist gering<sup>14,17</sup>. Wichtige Faktoren dieser - auch von lokalen chirurgischen Präferenzen abhängigen Entwicklung zur früheren Korrekturoperation sind neben Verfeinerung von Operationstechniken<sup>5,10,18,19</sup> die verbesserten Verfahren des peri- und postoperativen Managements<sup>5,20-24</sup>.

Die große Variabilität von Morphologie und Schweregrad der Fallot-Tetralogie wirkt sich unmittelbar auf Ausmaß und Zeitpunkt der Entwicklung klinischer Symptome aus<sup>5</sup>. Dadurch wird die Entwicklung eines einheitlichen, palliativen oder korrigierenden Behandlungskonzepts erschwert, es besteht kein einheitlicher Konsens<sup>5,25</sup>.

Eine **Kontroverse besteht zum einen in der Behandlung der symptomatischen Neugeborenen und Säuglinge, wo Verfahren der katheterinterventionellen Pulmonalklappendilatation<sup>26,27</sup>, der operativen Shunt-Palliation<sup>28-30</sup> oder der Frühkorrektur<sup>13,30</sup> in unterschiedlichen Zentren jeweils bevorzugt angewandt werden.** Für das letztere Verfahren spielt die Morphologie eine entscheidende Rolle. Meist besteht in dieser Konstellation eine diffuse Hypoplasie des Infundibulums mit dann meist deutlicher Pulmonalarterienhypoplasie bei hypoplastischem Annulus und bicuspidaler Pulmonalklappe mit „tethered cusps“ und ggf. Abgangsstenosen der Pulmonalisäste, was einen **transannulären Patch** über einen **transinfundibulären** Zugang nach zuvoriger Beseitigung der infundibulären Stenosen und VSD-Patchverschluss oft unvermeidlich macht<sup>5,13</sup>. Andere favorisieren jedoch auch in dieser Situation einen **transatrialen** Zugang und **transpulmonaler** Erweiterung einer hypoplastischen Pulmonalis und allenfalls limitierter Erweiterung des RVOT-PA-„Annulus“. Bei Pulmonalatresie mit VSD wurden auch frühe Palliationen mittels katheterinterventioneller RVOT-/Pulmonalklappen-Perforation und anschließender Ballondilatation<sup>27</sup> und/oder Ductus-Stent<sup>31</sup> vorgeschlagen.

**Weiterhin ungeklärt ist der optimale OP-Zeitpunkt und das bevorzugte OP-Verfahren beim „asymptomatischen“ Patienten (sog. „pink Fallot“)**<sup>25</sup>. Einige Zentren streben auch in dieser Konstellation fast ausschliesslich die Frühkorrektur an, um das Risiko hypoxämischer Anfälle und evtl. Komplikationen von Palliativeingriffen zu vermeiden, akzeptieren damit jedoch auch eine größere Rate von transannulärer Patcherweiterung oder RVOT-PA-Conduits<sup>12,13,32</sup>. Andere wiederum bevorzugen zur Vermeidung dieser Nachteile eher individualisierte Konzepte, die auch initiale Shunt-Palliationen großzügiger indizieren<sup>28</sup>. Zudem gibt es auch bei den elektiven Eingriffen die o.a. Diskussion über Vor- und Nachteile eines transatrialen<sup>33-35</sup> versus transventrikulären Zugangswegs. Daraus resultiert auch in der heutigen Praxis ein insgesamt **sehr heterogenes Patientengut**. Es fehlen verlässliche Daten, die Therapiepräferenzen jenseits lokaler Gegebenheiten erlauben würden<sup>11</sup>.

Das es sich bei diesen Überlegungen um grundsätzlich sehr relevante Probleme und nicht um modische Erscheinungsformen annähernd als gleichwertig zu betrachtender „modischer“ Therapieformen handelt, macht das folgende aktuelle Problem älterer korrigierter Fallot-Patienten sehr deutlich. In früheren Jahren wurde bei der Korrekturoperation eine Pulmonalinsuffizienz durch grosszügigen Einsatz eines transannulären Patches (TAP) billigend in Kauf genommen und für unbedenklich gehalten<sup>12,36</sup>. Während dies tatsächlich in den ersten postoperativen Jahren gut toleriert wird<sup>12,36</sup>, geht man heute davon aus, dass die dadurch bedingte chronische Volumenbelastung der rechten Kammer langfristig nachteilig ist<sup>1,11,37,38</sup>. Dies ist besonders dann der Fall, wenn zusätzliche Stenosen der Pulmonalarterienäste bestehen (teilweise iatrogen durch Distorsionen nach Shuntoperation), was die Pulmonalinsuffizienz aggraviert und eine kombinierte Volumen- und Druckbelastung der rechten Kammer bedingt<sup>39</sup>. Dabei ist offenbar nicht allein die Pulmonalinsuffizienz kausal wirksam, wie eine interessante Studie mit Vergleich von isolierter Pulmonalinsuffizienz und solche nach Fallot-Korrektur ergab<sup>40</sup>. Die funktionelle Integrität des subpulmonalen Infundibulums könnte demnach wichtiger als angenommen für die langfristige Kompetenz der (postoperativen) Fallot-Pulmonalklappe<sup>40</sup> und die systolischen RV-Funktion sein<sup>40,41</sup>.

Als **Folgen der chronischen Volumenlast nach Fallot-Korrektur** wurden eine Einschränkung der biventrikulären Funktion<sup>42,43</sup> und der körperlichen Belastbarkeit<sup>44</sup> beobachtet, sowie assoziiert eine zunehmende elektrische Instabilität mit häufigen, meist ventrikulären Dysrhythmien<sup>1,11,38,45,46</sup>. Während vorwiegend rechtsventrikuläre Dilatation mit ventrikulären Dysrhythmien korreliert ist, findet man atriale Dysrhythmien besonders bei (zusätzlicher) Tricuspidalinsuffizienz mit konsekutiver rechtsatrialer Dilatation<sup>1</sup>. Letztere kann auch sekundär bei Gefügedilatation des rechten Herzens auftreten<sup>1</sup>. Das Risiko eines plötzlichen Herztodes ist in dieser Konstellation deutlich erhöht<sup>1,38,47</sup>, während dies nicht für Konstellationen mit erhöhtem systolischem RV-Druck bei Reststenosen gefunden wurde<sup>1</sup>. Ventrikuläre Extrasystolen und „non-sustained“ ventrikuläre Tachycardien sind jedoch keine sicheren Prädiktoren des plötzlichen Herztodes<sup>48,49</sup>, weshalb eine prophylaktische antiarrhythmische Therapie heute nicht mehr generell empfohlen wird<sup>1,49</sup>, obwohl in früheren Zeiten noch gefordert<sup>50</sup>. Bei „sustained“ ventrikulärer Tachycardie muss dagegen ein lebensbedrohlicher Zustand unterstellt und ein implantierbarer Defibrillator samt Beseitigung hämodynamischer Residuen respektive ggf. antiarrhythmischer chirurgischer Maßnahmen erwogen werden<sup>2,51</sup>. Zwar konnte bereits gezeigt werden, dass ein Pulmonalklappenersatz eine quantitativ nachvollziehbare Besserung der Hämodynamik<sup>52-55</sup>, der Belastbarkeit<sup>54,56,57</sup> und der Rhythmusstörungen<sup>2</sup> bewirken kann. **Unbeantwortet ist jedoch weiterhin die Frage der genauen Notwendigkeitskriterien und des optimalen Zeitpunkts von Re-Interventionen, wie Ballondilatation peripherer Pulmonalstenosen und Re-Operation mit Pulmonalklappenersatz im Langzeitverlauf**<sup>5,10,11,51,56</sup>.

**Einigkeit besteht dagegen darüber, dass eine Korrekturoperation im späteren Lebensalter eindeutig im Langzeitverlauf einen Risikofaktor** für schlechten NYHA-Status<sup>43</sup>, reduzierte linksventrikuläre Funktion<sup>58,59</sup>, Prävalenz ventrikulärer Rhythmusstörungen<sup>45</sup>, sowie allgemein reduzierte Überlebensrate<sup>9</sup> und speziell für plötzlichen Herztod<sup>1</sup> darstellt. Ein plötzlicher Herztod bei Fallot-Patienten<sup>60</sup> ist signifikant häufiger bei schlechter LV-Funktion, schwerer Pulmonalinsuffizienz mit rechtsventrikulärer Dilatation, vergrößerter Cor-Thorax-Ratio und verbreiterten QRS-Komplexen<sup>1,61</sup>. Exakt diese Konstellation findet sich auch bei korrigierten Fallot-Patienten mit Neigung zu ventrikulären Tachycardien, weshalb hier ursächlich in erster Linie an ventrikuläre

Dysrhythmien gedacht wird. Gatzloulis et al. (2000) fanden jedoch in der Patientengruppe mit plötzlichem Herztod zusätzlich ein signifikant späteres Alter bei Korrekturoperation<sup>1</sup>.

## 1.2 Begründung für die Durchführung der Studie

Prinzipiell müssten randomisierte, multizentrische und prospektive Langzeitstudien sowohl das geeignete Operationsverfahren und seine optimale Terminierung ermitteln, als auch den optimalen Zeitpunkt der evtl. notwendigen Re-Operation mit Pulmonalklappenersatz feststellen. Dies ist jedoch wegen der Heterogenität des Herzfehlers und der Unterschiedlichkeit der lokalen Gegebenheiten nicht realistisch zu organisieren<sup>10</sup>.

Dieses Teilprojekt des Kompetenznetzes Angeborene Herzfehler beabsichtigt deshalb eine Datengrundlage zu schaffen, um trotz dieser methodischen Schwierigkeiten neue Einsichten für eine mehr evidenzbasierte Behandlung zu erarbeiten. **Inbesondere soll die Frage näher untersucht werden, welche Parameter die beginnende Irreversibilität kardialer Funktionseinschränkung am besten charakterisieren.** Hierfür in Frage kommen neuere bildgebende Methoden und deren Korrelation zu standardisiert erhobenen Daten der objektiven Belastbarkeit des kardiopulmonalen Systems, sowie laborchemische und elektrokardiografische Parameter. **So erscheint es aussichtsreich, den optimalen Reinterventionszeitpunkt besser zu definieren, wenn es gelingt, multizentrisch eine grosse Patientenzahl mit unterschiedlichen Ausgangsbedingungen und Nachbeobachtungszeiten einzuschließen.** Eine strenge methodische Standardisierung sämtlicher eingesetzter Verfahren ist dabei eine weitere absolute Erfolgsvoraussetzung und große organisatorische Herausforderung.

Die zugrundeliegenden methodischen Überlegungen werden im folgenden Abschnitt erläutert.

## 1.3 Stand der Wissenschaft und Technik mit Bezug auf die Studien-Methodik

Mit der Etablierung **des kardialen MRT als nichtinvasive Methode der Funktionsdiagnostik** angeborener Herzfehler<sup>62,63 64-66</sup> kann man seit einigen Jahren die rechts- und linksventrikuläre Herzfunktion quantitativ und ohne Strahlenbelastung erfassen und im Verlauf beurteilen<sup>43,55,63</sup>. **Damit steht jetzt ein nichtinvasives Instrument zur Verfügung, klinische Zustände mit quantitativen kardialen Funktionsdaten zu verbinden, um daraus eine Grundlage für kausale Bewertung von Einflussfaktoren auf den Langzeitverlauf nach Fallotkorrektur zu schaffen.** Zur Bewertung derart gewonnener Daten im Einzelfall fehlen als Bezugsrahmen jedoch Normwerte kardiovaskulärer Strukturen, abgesehen von einzelnen Arbeiten<sup>67</sup>. Insbesondere für das Kindesalter wurden nur wenig Daten publiziert<sup>68-70</sup>. Erst recht ist unbekannt, welche MRT-Ventrikelvolumina und -Myokardmassen bei einem gut operierten Fallot-Patienten als normal gelten können. Entsprechend fehlen die aus Echokardiographie und Herzkatheterangiografie bekannten z-Scores (= Standardabweichungen von der Norm), die auf statistisch definierten Populationen beruhen<sup>5,71-73</sup>. Nur so kann jedoch differenziert werden, ob beispielsweise eine Größenzunahme des rechten Ventrikels überproportional zum Körperwachstum erfolgt. Dies zu erarbeiten ist im Kompetenznetz vorgesehen, wie im Teilprojekt 7 „MRT“ im Detail erläutert.

Das große **Potential der MRT-Methode zur Bestimmung des „point of no return“** der Herzfunktion wird anhand jüngerer Publikationen zur kardialen Funktionsanalyse bei Fallot-Patienten deutlich. Geva et al. (2004) konnten bei korrigierten Fallot-Patienten mittels einfacher MRT-Volumetrie zeigen, dass neben dem späterem Operationszeitpunkt eine reduzierte Ejektionsfraktion des rechten (EF <35%), stärker jedoch noch des linken Ventrikels (EF <50%) hochsignifikant mit schlechtem NYHA-Status assoziiert sind<sup>43</sup>. Dagegen waren das Ausmaß der Pulmonalinsuffizienz zwar mit dem **enddiastolischen** RV-Volumen, *nicht* jedoch mit schlechtem NYHA-Status oder reduzierter systolischer rechts- oder linksventrikulärer Funktion assoziiert<sup>43</sup>. Ein **endsystolisches** RV-Volumen von (indiziert auf die Körperoberfläche) >95 ml/m<sub>2</sub> bedeutete RV-Dysfunktion (EF <35%), ein endsystolisches LV-Volumen von >50 ml/m<sub>2</sub> analog LV-Dysfunktion (EF <50%). Der rechte Ventrikel ist demnach nur Teil des Problems, dem linken Ventrikel kommt eine große Bedeutung zu, besonders wenn die Korrektur erst in späteren Lebensjahren erfolgte<sup>43,59,60,74</sup>. Damit

wird deutlich, dass die Zusammenhänge offenbar komplexer sind als in der Literatur zunächst angenommen<sup>63</sup>. Die Rolle von Interaktionen zwischen den Ventrikeln<sup>75-77</sup> eines akinetischen oder aneurysmatischen RVOT<sup>40,41,78</sup> und Faktoren wie RV-Hypertrophie und –Wandspannung<sup>43,79,80</sup> sind wenig erforscht, aber wahrscheinlich bedeutsam. Vliegen et al. (2002) konnten mittels MRT quantifizieren, in welchem Ausmass ein Pulmonalklappenersatz bei relevanter Insuffizienz rechtsventrikuläre Funktionsparameter zu bessern vermag und dies klinisch korrelieren (NYHA)<sup>55</sup>. Diese Arbeiten basieren jedoch allesamt auf hochselektierten Patientenpopulationen an einzelnen Institutionen, die Ergebnisse sind daher nur bedingt zu generalisieren. Zudem ist die NYHA-Kategorisierung zu ungenau, verglichen mit spiroergometrischen Daten, wie sie im Rahmen des Kompetenznetzes systematisch erhoben werden sollen.

Eine wichtige neue Entwicklung zum selben Thema ist die **Kombination von definierter Belastung mit nichtinvasiver Bildgebung**. Damit können auch solche Funktionseinschränkungen erkennbar werden, die unter Ruhebedingungen schwierig, unter Last jedoch eindeutig zu charakterisieren sind. Roest et al. (2002) haben mittels MRT unter physischer submaximaler Belastung gefunden, dass bei asymptomatischen jungen Erwachsenen mit relevanter Pulmonalinsuffizienz nach Fallot-Korrektur das endsystolische RV-Volumen nicht mehr abnimmt<sup>81</sup>. Ein vermehrtes Schlagvolumen des rechten Ventrikels kann nur durch Steigerung des enddiastolischen Volumens (Frank-Starling Mechanismus) generiert werden, statt durch Verminderung des endsystolischen Volumens wie bei Herzgesunden. Auch dies verdeutlicht, dass neue diagnostische Wege beschritten werden müssen, wenn neue und klinisch anwendbare Erkenntnisse zu Funktionsreserven des rechten Ventrikels erbracht werden sollen. Quantitative Bildgebung unter Belastung könnte eine diagnostische Lücke schließen, wenn es um die Bestimmung der kardialen Reserve geht.

Während jedoch die Methode des Belastungs-MRT durch Fahrradergometrie im Liegen relativ unphysiologisch, sehr aufwendig und im Kindesalter schwer durchzuführen ist, besteht mit der **Stress-Echokardiographie** eine prinzipiell flexiblere Methode zur Verfügung, die Änderung der rechtsventrikulären Funktion unter Lastbedingungen zu erfassen. Die Erfahrungen in der Beurteilung des rechten Ventrikels sind jedoch mit dieser Methode noch gering und die Datenlage unzureichend<sup>82</sup>. Hier fehlende Validierungsdaten sollen im Rahmen des Kompetenznetzes durch Korrelation mit Ruhe-MRT und Spiroergometrie geschaffen werden. Es müssen neue Konzepte zur optimierten Flächenerfassung des rechten Ventrikels überprüft werden, um in Korrelation mit dem kardialen MRT- zumindest semiquantitative Aussagen über Volumenänderungen machen zu können<sup>83</sup>. Es sollen geeignete Parameter definiert werden, um dann zu erarbeiten, wann und unter welchen Bedingungen im Verlauf nach Korrekturoperation Änderungen eintreten und welche klinische Bedeutung ihnen unterstellt werden kann, in Bezug auf die gleichzeitig erhobene Spiroergometrie. Es wird auch zu prüfen sein, ob Realtime 3D-Echokardiografie<sup>84</sup> hier mit reproduzierbarer quantitativer RV-Volumetrie helfen kann.

In jüngster Zeit wurden mit Methoden des kardialen „**Tissue Doppler Imaging**“ (TDI) neue Parameter der Ventrikelfunktion vorgeschlagen, die wertvolle zusätzliche Informationen erbringen könnten. So ist beispielsweise von Vogel et al. (2002, 2003) die „isovolumetrische Akzeleration“ (=IVA) als nützlicher und vor allem relativ last-unabhängiger Parameter der Kontraktilität beschrieben und validiert worden<sup>85,86</sup>. Dieser Index wurde bereits kürzlich bei Fallot-Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Pulmonalinsuffizienz nach Korrektur überprüft<sup>87</sup>. Man fand einen signifikant niedrigeren IVA als bei altersentsprechenden Herzgesunden und eine inverse Korrelation zum Grad der Pulmonalinsuffizienz, ohne jedoch detailliertere kardiale Funktionsdaten zum Vergleich anzubieten<sup>87</sup>. Im Gegensatz dazu sind die mit MRT erhobenen volumetrischen Funktionsdaten abhängig von Vor- und Nachlast. Hier ist also möglicherweise von Seiten des TDI eine sinnvolle Ergänzung des MRT zu erwarten, dessen klinischer Wert aber noch zu bestimmen ist, Referenzwerte fehlen derzeit noch<sup>87</sup>. Ferner erscheinen Verformungs-/Zeit-Analysen („**strain-rate imaging**“) auf der Basis von TDI aussichtsreich, um neue Einblicke in rechtsventrikuläre regionale Funktion und ventrikulo-ventrikuläre Interaktion zu erarbeiten<sup>88,89</sup>. Auch die Rolle neuer Techniken der Realtime-3D Echokardiografie soll an ausgewählten Einrichtungen evaluiert werden<sup>84</sup>.

Die **Spiroergometrie** ergänzt die Evaluation durch Bestimmung der maximalen

Sauerstoffaufnahme, die ein robuster Parameter der maximalen Herzauswurfleistung ist. Zudem erlaubt die begleitende **Lungenfunktionsuntersuchung** vor und nach Belastung die Analyse begleitender pulmonaler Ko-Morbidität und damit die Differenzierung nach vorwiegend kardialer oder pulmonaler Genese einer Funktionseinschränkung.

Die systematische Miterfassung von **12-Kanal-EKG** und **24-Std-Langzeit-EKG** sollen helfen, durch Korrelation mit leistungsbezogenen und bildgebenden Daten die Frage zu klären, wann und in welcher postoperativen Konstellation die ersten Anzeichen einer elektrischen Instabilität festzustellen sind. Bestimmt werden sollen dazu Parameter wie Grundrhythmus, QRS-Breite und deren Zunahme im Langzeitverlauf, QT- und JT-Dispersion, atriale und ventrikuläre Heterotypien, und Nachweis von ventrikulären Tachykardien („non-sustained“/“sustained“), die im Spätverlauf als prognostisch relevant eingeschätzt werden<sup>44,47</sup>. Ferner kommen in Betracht die maximale Amplitude von R in den rechtspräcordialen BWA und die T-Wellen-Polarität in den linkspräcordialen BWA.

## 2. ZIELE DER KLINISCHEN PRÜFUNG

### 2.1 Primäre Studienziele

- 1) Standardisierte kardiale Funktionsdiagnostik mit nichtinvasiver Bildgebung in Korrelation mit leistungsphysiologischen Daten zur Analyse des kardiopulmonalen Systems bei Fallot-Tetralogie nach Korrekturoperation: **Erarbeitung und Validierung neuer nichtinvasiver Funktionsparameter zur Beurteilung der kardialen Reserve bei Fallot-Tetralogie nach Korrekturoperation**. Wenn sich diese Annahmen bezüglich der Aussagekraft der unter 1.3 angesprochenen neueren bildgebenden Verfahren zur Herzfunktion bestätigen, könnte das Problem der **Notwendigkeitskriterien und des Zeitpunkts von Re-Interventionen und/oder Pulmonalklappenersatz nach Korrektur der Fallot-Tetralogie** einer Lösung näher gebracht werden. Die Ziele sind im Detail in den Querschnittsprojekten „MRT“ und dem Teilprojekt „Echokardiographie“ dargelegt.
- 2) Bestimmung von Häufigkeit, Art und Schweregrad postoperativer Residuen nach Korrekturoperation, inklusive der Prävalenz von Herzrhythmusstörungen und Erfassung der Lebensqualität in multizentrischer Studie. Der **wirkliche Anteil an Patienten mit therapiebedürftigen hämodynamischen Residualbefunden** wird als realistisches aktuelles Querschnittsbild dieser Patientengruppe wiedergegeben, indem die beteiligten Studienzentren alle von ihnen betreuten Patienten einschließen, sofern sie die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie erfüllen.
- 3) Die **Wirksamkeit von Re-Interventionen und –Operationen** in dieser Untergruppe soll durch serielle MRT-Untersuchung, Spiroergometrie, Stressechokardiografie sowie Tissue-Dopplerabgeleitete Indices objektiviert werden. Ferner werden elektrokardiografische Parameter gemessen. Hieraus lassen sich auch ergänzende Erkenntnisse zu I. gewinnen. Zusätzlich wird die Lebensqualität standardisiert erfasst. Die Art der Behandlung soll in den Zentren frei bestimmt werden (keine Studien-Vorgaben), auf der Grundlage fachbezogener Leitlinien bzw. nach derzeitigem internationalem Kenntnisstand (vgl. 8.1.1.). Die Bewertung der Veränderungen erfolgt auch im Vergleich mit Patienten mit ähnlichem Krankheitsbild bei denen keine entsprechende Re-Intervention oder Re-Operation durchgeführt wurde.

### 2.2 Sekundäre Studienziele

Es sollen kooperative Infrastrukturen durch das Kompetenznetz geschaffen werden, die eine systematisch-standardisierte Verlaufsbeobachtung der in den Hauptprojekten 1-3 eingeschlossenen Fallot-Patienten nach Korrekturoperation auch jenseits des KN-AHF-Förderzeitraums im Sinne einer prospektiven Langzeitstudie erlauben. Dazu ist eine enge

Kooperation mit dem "Nationalen Register AHF" notwendig. Die Zielvorstellung ist langfristig die Erarbeitung möglichst evidenzbasierter Therapie-Leitlinien.

## 2.3 Erwartete Bedeutung

- 1) **Klinische Bedeutung** Diese ist vorwiegend in den Hauptzielen berührt. Die rechtsventrikuläre Insuffizienz, als limitierender Faktor für Lebensqualität und Lebenserwartung, ist zur Zeit in ihren frühzeitigen Phasen nicht sicher zu diagnostizieren. Daher wird eine rechtsventrikuläre Insuffizienz in den Anfangsphasen nicht therapiert oder auf deren Basis die Indikation zur frühzeitigen Behandlung von pathologischen postoperativen Lastbedingungen des rechten Ventrikels gestellt. Wahrscheinlich ist der Prozentsatz der Patienten mit behandlungspflichtigen Residualbefunden deutlich höher als in der Literatur angegeben, weil dort meist einzelne Zentren retrospektiv analysiert wurden. Falls indiziert, werden jetzt im Rahmen dieser Studie die Wirksamkeit von therapeutischen Massnahmen nach Fallot-Korrekturoperation in einem bis dahin nicht praktizierten Umfang und Niveau objektiviert.
- 2) **Gesundheitspolitische Bedeutung** Diese ist vorwiegend in den Nebenzielen berührt. Wenn es gelingt, mithilfe der Datenbank des Netzwerkes die jetzt Neugeborenen mit Fallot-Tetralogie mit ihren Ausgangsparametern zu erfassen und im weiteren prospektiv zu verfolgen, wird exemplarisch für einen komplexen Herzfehler ein System etabliert, das sowohl zur Qualitätssicherung als auch für umfassende Langzeitstudien zur Verfügung steht. Das Umsetzen eines solchen Konzeptes erfordert ein Umdenken aller Beteiligten. Daher wird es besonderer Anstrengungen bedürfen, es zum Ende der Förderperiode flächendeckend umzusetzen, auch wenn Daten über das Netz allen Netzwerkpartnern zur Verfügung gestellt werden, in Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen über das Konzept diskutiert wird, Vorträge insbesondere im Rahmen der Jahrestagungen gehalten werden und Symposiumsbände über dieses Thema zur Verfügung gestellt werden.

## 3. AUSWAHLKRITERIEN DER PATIENTEN

### 3.1 Gesamtzahl der Patienten

In diesen 5-8 Zentren könnte eine Gesamtzahl von etwa 350-500 Patienten nach Fallot-Korrekturoperationen resultieren, die älter als 8 Jahre sind und damit bei MRT, Stressechokardiographie und Spiroergometrie kooperieren können müssten. Die grobe Schätzung basiert auf einer interne Aufarbeitung in Bad Oeynhausen, die ca. 170 potentiell geeignete Patienten dieser Altersgruppe ergab (bei Hinzunahme von Pulmonalatresie/VSD 240 Patienten).

### 3.2 Patientenauswahl

Die nachfolgenden Kriterien für die Patientenauswahl sind im Rahmen der Prüfung verpflichtend. Sie dürfen nach Prüfungsbeginn und der Unterzeichnung des Prüfplans durch den Prüfarzt nicht mehr eigenmächtig verändert werden.

#### 3.2.1 Einschlusskriterien

- 1) schriftliche Einverständiserklärung des Patienten und/oder dessen gesetzlichem Vertreter
- 2) Fallot-Tetralogie **nach Korrekturoperation**, inklusive Pulmonalatresie mit VSD als Extremform und inklusive DORV mit subaortalem VSD und infundibulärer / valvulärer Pulmonalstenose, solange kein VSD-Patchtunnel nötig wird (d.h. keine side-by-side Stellung der großen Arterien).
- 3) Die Korrektur-Operation muss mindestens 1 Jahr zurückliegen.

- 4) Eine Spiroergometrie und MRT-Untersuchung muss ambulant absolviert werden können, d.h. die Patienten werden in der Regel älter als 8 Jahre sein.
- 5) Die Patienten sollen unabhängig vom funktionellen Status, also **nicht präselektiert eingeschlossen werden**. Ausdrücklich sollen sowohl Patienten mit Hinweisen auf relevante Residuen als auch Patienten ohne solche Hinweise berücksichtigt werden.

### 3.2.2 Ausschlusskriterien

- 1) fehlende Einverständniserklärung
- 2) Fallot-Tetralogie oder Pulmonalatresie mit VSD **ohne korrigierende Operation** (oder weniger als ein Jahr zurückliegende Korrektur-OP).
- 3) Pulmonalklappenagenesie, DORV (falls side-by-side-Stellung der grossen Arterien und/oder deutliche Diskontinuität zwischen Mitral- und Aortenklappe und VSD-Tunnel statt VSD-Patch notwendig)
- 4) assoziierte schwerwiegende Herzfehler (z.B. AV-Kanal, multiple VSD's, etc.)
- 5) andere klinisch relevante Erkrankungen wie z.B.: Malignom oder floride Erkrankungen (ggf. nach Einschätzung des Prüfarztes)
- 6) Patient kann keine Spiroergometrie (Fahrrad/Laufband) absolvieren, bzw. Belastung kontraindiziert (siehe TP Spiroergometrie)
- 7) absolute MRT-Kontraindikation wie z.B. Herzschrittmacher
- 8) Schwangere und stillende Patientinnen
- 9) fehlende MRT- oder Herzkatheterbefunde vor Korrekturoperation

### 3.2.3 Begleiterkrankungen

Patienten mit einer pulmonalen Erkrankung müssen adäquat therapiert sein (siehe Bodyplethysmographie).

### 3.2.4 Begleitmedikation

Keine studienbedingten Einschränkungen der allgemeinpädiatrische Medikationen.

## 4. STUDIENABLAUF

### 4.1 Allgemeine Anmerkungen zum Studienablauf

#### 4.1.1 Dauer und vorzeitige Beendigung der Studie

Der Einschluss der Patienten beginnt mit Erhalt des zustimmenden Ethikvotums in jedem teilnehmenden Zentrum (möglich ab Januar 2005). Die Rekrutierung der Patienten wird sich vermutlich über einen Gesamtzeitraum von ca. 1 bis 1\_ Jahren erstrecken.

Die Studiennetzwerkzentrale behält sich das Recht vor, im Falle dauerhafter Verletzungen des Prüfplans bzw. aus administrativen oder anderen stichhaltigen oder ethischen Gründen die Studie vorzeitig zu beenden.

#### 4.1.2 Studiencharakter und klinische Relevanz der Untersuchungsmethoden

Prinzipiell handelt es sich um eine klinische Studie mit (1) standardisierter zentral vorgegebener Diagnostik und (2) zentraler Datennachverarbeitung und Datenarchivierung. Nur durch diese Eigenschaften unterscheidet sich das Projekt von einer reinen Beobachtungsstudie.

Während der Standardisierung der Diagnostik größte Bedeutung eingeräumt wird, entspricht die Art der Untersuchungsverfahren im Wesentlichen der üblichen klinischen Praxis. **Es werden keine Techniken eingesetzt, die nicht auch in der üblichen kardiologischen Untersuchung eingesetzt werden könnten.** Allerdings werden die Untersuchungen auf einen Termin zusammengezogen, um Fehlerquellen unterschiedlicher Zeitpunkte zu vermeiden.

Als einzige Ausnahme wäre die 2. MRT-Untersuchung bei denjenigen Patienten zu nennen, die keine wesentlichen Residualbefunde bei Visite 1 hatten und im Beobachtungszeitraum keiner therapeutischen Massnahme unterzogen wurden. Einzig diese Untersuchungen haben vorwiegend wissenschaftlichen Charakter, während die anderen Ergebnisse klinisch für den einzelnen Patienten relevant sind.

**Grundsätzlich sind keine Testungen neuer Medikamente oder neuer katheter-interventioneller oder operativer Verfahren vorgesehen.** Sämtliche Therapieentscheidungen im Beobachtungszeitraum werden durch die jeweiligen teilnehmenden Kliniken ohne Vorgaben getroffen. **Es handelt sich damit NICHT um eine Studie nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) oder Medizinproduktegesetz (MPG).** Eine zusätzliche Probanden-Versicherung nach AMG oder MPG ist damit nicht erforderlich.

#### 4.1.3 Anzahl der Studienzentren

Der erste Abschnitt dieser Studie wird in ca. 5 - 8 Zentren in Deutschland durchgeführt. Bei den Prüfzentren handelt es sich um Kliniken, die über das volle Spektrum der Diagnostik und Therapie angeborener Herzfehler verfügen. In diesen 5-8 Zentren könnte ferner eine Gesamtzahl von etwa 350-500 Patienten nach Fallot-Korrekturoperation rekrutiert werden, die älter als 8 Jahre sind und damit bei MRT, Stressechokardiographie und Spiroergometrie kooperieren können müssten (vgl. auch 3.1.). In den späteren Abschnitten wird angestrebt, bis zu 20 Zentren für den Einschluss von Fallot-Patienten (prä- und post-Korrekturoperation) zu gewinnen.

### 4.2 Studiendesign

Im **Hauptstudienziel 1 und 2** (siehe Synopsis) handelt es sich um eine **multizentrische, offene nicht-randomisierte Querschnittsstudie** bei Patienten mit Fallot-Tetralogie nach Korrekturoperation. Eingeschlossen werden sollen alle Patienten ab einem Alter von etwa 8 Jahren, in dem eine Kooperation für MRT-Untersuchung, Spiroergometrie und Stressechokardiographie erwartet werden kann. Falls diese Bedingungen gegeben sind, können gelegentlich auch jüngere Patienten berücksichtigt werden. Die Studienziele sind ausführlich unter „Synopsis“ (III.), „Stand der Wissenschaft und Technik mit Bezug auf die Studienmethodik“ (1.3) und unter „Ziele der klinischen Prüfung“ (2.1. und 2.2.) dargelegt. **Dagegen sind Hauptstudienziel 3 sowie das Nebenstudienziel im Rahmen eines Follow-Up zu gewährleisten; das Hauptstudienziel 3 zunächst unmittelbar im Verlaufe dieser Studie, das Nebenstudienziel durch eine mit dieser Studie initiierten offenen nicht-randomisierten prospektiven Langzeitstudie.**

#### 4.2.1 Hauptstudienziel 1

Beabsichtigt ist die **Erarbeitung und Validierung neuer nichtinvasiver Funktionsparameter zur Beurteilung der kardialen Reserve bei Fallot-Tetralogie nach Korrekturoperation.** Daraus sollen Erkenntnisse gewonnen werden, um **Notwendigkeitskriterien und Zeitpunkt von Re-Interventionen und/oder Pulmonalklappenersatz nach Korrekturoperation genauer zu charakterisieren.** Dafür ist eine systematische und standardisierte Untersuchung mittels

Echokardiographie, MRT, Tissue-Doppler, Stress-Echokardiographie, Lungenfunktion und Spiroergometrie zu Beginn der Studie sowie nach ca. einem Jahr geplant.

#### 4.2.2 Hauptstudienziel 2

Da die Patienten **nicht präselektiert** sind und **multizentrisch** eingeschlossen werden sollen, ist zu erwarten, dass sich bei einer relevanten Anzahl therapiebedürftige Residualbefunde ergeben. Während Angaben aus der Literatur Inzidenzen von 10-15% angeben, wird der wahre Prozentsatz mit grosser Wahrscheinlichkeit höher ausfallen. Grund hierfür ist, dass die Literaturangaben meist monozentrisch und retrospektiv erhoben sind, und sich nicht selten lediglich auf Befragungen statt regulärer kardiologischer Nachuntersuchungen stützen<sup>9,10,12</sup>.

Aus diesen Grund soll die vorliegende Studie (**Hauptstudienziel 2**) multizentrisch die Häufigkeit sowie Art und Schweregrad postoperativer Residuen nach Korrekturoperation auf der Grundlage von hochwertigen, aufwendigen und detaillierten kardiologischen Daten definieren. Dabei soll zudem die Prävalenz von Herzrhythmusstörungen und die subjektive Lebensqualität erfasst werden. Der wirkliche Anteil an Patienten mit therapiebedürftigen hämodynamischen Residualbefunden soll als realistisches aktuelles Querschnittsbild dieser Patientengruppe wiedergegeben werden.

#### 4.2.3 Hauptstudienziel 3

Diese **Residualbefunde sollen dann therapiert werden**, wobei hier keinerlei inhaltliche Vorgaben bezüglich Indikation und Technik durch das Studienprotokoll jenseits der derzeit aktuellen Therapieleitlinien der „Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie“<sup>90</sup> vorgegeben sind. Durch eine methodisch aufwendige, analog der Eingangsevaluation konzipierte **Nachuntersuchung nach einer therapeutisch-invasiven Massnahme im Abstand von 6-9 Monaten soll dann eine effektive prospektive Wirksamkeitsanalyse durch direkten Vergleich mit den präinterventiven Befunden** erfolgen. Hierbei handelt es sich um Patienten mit Fallot-Tetralogie nach Korrekturoperation. Je deutlicher sich die kardiopulmonalen Befunde bessern, desto besser wurde der Re-Interventionszeitpunkt offenbar gewählt. Dies ist selbstverständlich abhängig von den Ausgangsbedingungen des einzelnen Patienten, sowohl das anatomische Substrat betreffend, als auch die eingereichte Qualität der primärkorrigierenden Massnahmen. Auf dieser Grundlage ist es sehr wahrscheinlich, dass sich weitere Rückschlüsse auf den optimalen Re-Interventionszeitpunkt und die Qualität der eingesetzten Massnahmen ziehen lassen. Wegen eben dieser unterschiedlichen Ausgangsbedingungen ist es allerdings obligat (a) multizentrisch und (b) mit einer genügend großen Patientenzahl zu arbeiten. Nur so lassen sich Subgruppen mit Patientenzahlen bilden, die eine Analyse mit statistisch verwertbaren Resultaten erbringen.

Auch bei postoperativen Fallot-Patienten „ohne“ (**als relevant eingeschätzte**) **Residualbefunde** soll jedoch eine solche Zweit-Evaluation nach ca. 1 Jahr erfolgen. Hauptgrund hierfür: Wegen der o.a. Therapiefreiheit wird es in den einzelnen Zentren unterschiedliche Gewichtungen bei grenzwertigen Befunden geben, je nach eigenen Erfahrungen und daraus resultierender Klinikpolitik. Da derzeit eindeutige Re-Interventions-Kriterien fehlen (Intention der vorliegenden Studie ist es, hier weiterzuhelfen), wird die Nachuntersuchung ggf. zeigen lassen können, welcher Weg der Überlegene ist, wenn eine Institution beispielsweise mit Pulmonalklappenersatz tätig wurde, während eine andere in vergleichbarer Situation bei noch ausreichend erscheinender rechtsventrikulärer Funktion zugewartet hat. Erst durch Rückmeldung über den optimal dokumentierten Verlauf können künftig Entscheidungshilfen erwachsen. **Auch hier gilt: (1) Erst eine genügend große Patientenzahl wird orientierende Aussagen in diesem Sinne ermöglichen; (2) es muss analoge Nachfolgeuntersuchungen auch langfristig nach Ende der offiziellen Förderung durch das KN-AHF geben.**

#### 4.2.4 Nebenstudienziel

Dies leitet zum **Nebenstudienziel** über, das die effektive Organisation von langfristigen kardiologischen Follow-up-Studien in Kooperation/Anbindung an das „Nationale Register Angeborene Herzfehler“ vorsieht. Das Register ist integraler Bestandteil des KN-AHF, und erlaubt via Pseudonymisierung die Verfolgung der einmal eingeschlossenen Patienten auch langfristig jenseits des Förderzeitums. Bei Fallot-Patienten ohne klinischen oder echokardiografischen Anhalt für erwähnenswerte Restbefunde entstehen methodisch wichtige Daten im Sinne der Normwerterhebung bei „guten“ Fallot-Patienten (‘The fate of the „good“ Fallot’). Im Vergleich zur Erst-Evaluation können Reproduzierbarkeitsaussagen gemacht werden, Wachstumskorrelationen erstellt und weitere Ausgangsdaten für späteres Follow-up gewonnen werden. Wird ein solches Follow-up bei allen postoperativen Patienten über eine Dekade möglich, sollten auf diese Weise wertvolle und prospektiv generierte klinische Informationen entstehen.

#### 4.3 Screening

Das Screening der Patienten erfolgt während der routinemäßigen Vorstellung der Patienten zu Kontrolluntersuchungen in den teilnehmenden Zentren. Bei Vorliegen einer der unter Einschlusskriterien aufgeführten Konstellation erfolgt eine Information des Patienten über die hier vorliegende Studie und die allgemeine Klärung einer Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie (siehe Patienteninformation und Einwilligung im Anhang). Zugleich wird der adäquate Lebensqualitätserfassungsbogen ausgehändigt und erläutert. Die Bearbeitung durch den Patienten respektive der Familie erfolgt zuhause, die Rückgabe zur Auswertung bei Wiedervorstellung zur Studienuntersuchung. Das Screening der Patienten kann auch telefonisch erfolgen, wenn eine routinemäßige Vorstellung des Patienten in der nächsten Zeit nicht geplant ist. In diesem Fall wird der Lebensqualitätsbogen zugeschickt und telefonisch erläutert. Bei Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie (Unterzeichnung der Einverständniserklärung) wird ein Termin für eine ambulante Vorstellung zur Durchführung der im Rahmen dieser Studie durchgeführten Untersuchungen vereinbart.

#### 4.4 Visite

Bei den Patienten der Studie HP 4.1 wird die Dauer der Untersuchungen einen Zeitraum von ca. 5-6 Stunden umfassen. Es werden aus organisatorischen Gründen bei jedem Untersuchungsblock ggf. zwei separate Termine nötig sein, weil MRT, Spiroergometrie und ggf. Stressechokardiographie etc. nicht an einem Tag durchzuführen sind. **Die Durchführung einzelner Untersuchungen kann auch zwischen den niedergelassenen Kinderkardiologen und den Kliniken aufgeteilt werden, falls eine entsprechende strenge Standardisierung der Methodik unter diesen Bedingungen erreicht werden kann.** Nach Unterschrift zur Einverständnis könnte eine sinnvolle Abfolge der einzelnen Tests an 2 Terminen innerhalb von 2-4 Wochen beispielsweise wie folgt aussehen:

1. **Vorstellungstermin:**  
Entgegennahme des zuvor (ggf. zuhause) ausgefüllten LQ-Bogens. Anamnese und körperliche Untersuchung, 12-Kanal-EKG, Farbdopplerechokardiographie, Tissue-Doppler, anschließend ggf. Stressechokardiographie und Anlage des Holter-Monitorings.
2. **Vorstellungstermin:**  
MRT mit vorheriger Anlage eines peripher-venösen Zugangs, Lagerung, MRT-Untersuchung mit abschließender kontrastverstärkter MR-Angiographie (zugelassenens Kontrastmittel!). Anschließend (oder vor dem MRT) Spiroergometrie und Lungenfunktionsuntersuchung (Vermeiden von Nüchternheit).

## 4.5 Weiterer Studienablauf

Wenn sich bei der Erstuntersuchung ein Bedarf an einer Re-Intervention oder Re-Operation ergibt, so sollte diese Behandlung möglichst innerhalb der nächsten vier bis sechs Monate **nach dem Ermessen der Studienärzte und ohne weitere Vorgaben durch die Studienzentrale** erfolgen. Soweit es sich dabei um Patienten mit Pulmonalstenosen handelt und die Ein- und Ausschlussbedingungen für das Studienprojekt HP 1 erfüllt sind, ist nach entsprechender Patientenaufklärung und –Einwilligung die parallele Erfassung des Patienten in beiden Studien anzustreben. Die Abschlussuntersuchung findet etwa ein Jahr nach der Erstuntersuchung mit gleichem Ablauf wie dort statt. Wenn ein Patient zusätzlich in die Studie HP 1 eingeschlossen wurde, wird die dann um die Herzkatheteruntersuchung erweiterte Abschlussuntersuchung gleichzeitig für beide Studien durchgeführt, so dass für die Patienten und für die Studienärzte keine doppelte Belastung entsteht.

Alle Patienten sind im Studienverlauf durch eine Nummer identifizierbar. Jeder Patient, der gescreent wurde, erhält gleich zu Beginn der Studie eine Pseudonymisierung für die gesamte Studiendauer.

## 4.6 Spezielle Studienmethodik

### 4.6.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Im Rahmen der Anamnese soll auch das aktuelle NYHA-Stadium erfasst werden. Es schließt sich eine allgemeine körperliche Untersuchung mit Dokumentation der wesentlichen kardiovaskulären Befunde sowie eine Erhebung der subjektiven Lebensqualität mittels Fragebogen (KINDL bis einschließlich 16. Lebensjahr, danach SF-36) an. Entscheidend zur späteren korrekten Analyse von Subgruppen ist die richtige Kodierung sämtlicher Diagnosen und Vorprozeduren nach aktuellem europäischem Standard der AEPC (EPCC, 6-stellig; ICD-10, OPS).

### 4.6.2 Standard-12-Kanal-EKG

Übliche EKG-Ableitung mit V3 als V3R, 12-Kanal-Aufzeichnung, 50 mm/sec., Eichung 1 cm = 1 mV. Vermessung siehe Itemliste, insbesondere Dokumentation der Zeiten (P, PQ, QRS, QT), Grundrhythmus, AV-Überleitung, Blockbilder, QRS-Breite, QT- und JT-Dispersion, Heterotypie.

### 4.6.3 Farbdopplerechokardiographie

Echokardiografie ist **integraler Bestandteil** der Patientenevaluation. **Patientendatensätze ohne Echokardiografie können nicht akzeptiert werden.** Die entsprechenden Parameter der Morphologie, Dimension sowie systolischer und diastolischer Funktion sind im Studien-Prüfbogen ausführlich beschrieben und für alle Hauptprojekte des KNAHF einheitlich konzipiert. Sie werden innerhalb des zuständigen separaten Querschnittsprojekts „Echokardiografie“ auf überwiegend digitaler Basis (DICOM-Standard) zentral ausgewertet. Die Methodik folgt dabei internationalen Standards<sup>91,92</sup>.

### 4.6.4 Tissue-Doppler Imaging, Strain-rate imaging, 3D-Realtime-Echokardiografie

**Dieser Untersuchungsteil ist nicht verpflichtend**, weil nicht allorts die nötigen technischen Bedingungen vorausgesetzt werden können, wie sie vom Querschnittsprojekt „Echokardiografie“ konkret vorgegeben werden (Kontaktaufnahme über die Studienzentrale des KNAHF in Berlin möglich, Frau Dr. Bauer, Adresse unter I. auf Seite 2). Prinzipiell soll im Anschluss an die Erhebung der konventionellen, echokardiographischen Parameter die Durchführung eines Tissue-Doppler mit Dokumentation der systolischen sowie diastolischen (früh- und spätdiastolischen) Wandbewegungsgeschwindigkeiten der rechts- und linkslateralen Wand, des Septums sowie der linksventrikulären Hinterwand erfolgen. Zusätzliche Methoden wie „Strain-rate imaging“ kommen ebenfalls zum Einsatz. Diese Parameter werden ebenfalls innerhalb des zuständigen separaten

Querschnittsprojekts „Echokardiografie“ auf digitaler Basis (DICOM-Standard) zentral ausgewertet. Auch weitere Techniken wie z.B. 3D-Echokardiografie unter Realtime-Bedingungen werden derzeit in einem neuen Protokoll des Querschnittsprojektes „Echokardiografie“ definiert. Sie sollen auch in diesem Hauptprojekt 4.1 optional eingesetzt werden, wenn die lokalen technischen Gegebenheiten vorhanden sind.

#### 4.6.5 Stress-Echokardiographie

**Auch diese Untersuchung ist nicht verpflichtend, da nicht allseits verfügbar.** Die entsprechenden Parameter der Dimension sowie der systolischen und diastolischen Funktion können bei Interesse über die Projektleitung HP 4.1 (Dr. Beerbaum, Adresse siehe unter I.) erfragt werden. Wissenschaftlicher Hintergrund und klinische Intention sind in diesem Studienprotokoll erläutert. Zusätzlich zu den üblichen Schnittführungen/Einstellungen<sup>92</sup> besteht besonderes Interesse an einer modifizierten Schnittebene, die ungefähr zwischen parasternal, kurzer und langer Achse die Einstellung der Tricuspidalklappe, des RV-Apex und des Pulmonalanulus in einer Schicht ermöglichen soll. Damit könnten unter Lastbedingungen alle drei Kompartimente des RV darzustellen sein. Diese Projektion soll zum einen direkt mit einer analogen MRT-Schicht verglichen (im Querschnittsprojekt „MRT“ im Detail beschrieben), zum anderen mit MRT-Volumetrie zumindest unter Ruhebedingungen korreliert werden. Ziel ist, semiquantitative Aussagemöglichkeiten zu RV-Volumenänderungen unter Lastbedingungen zu erhalten.

#### 4.6.6 Langzeit-EKG (24 Std.)

Durchführung eines Langzeit-EKG zur Erkennung von Rhythmusstörungen.

#### 4.6.7 Kardiales MRT

Siehe hierzu ausführliche Darstellung in der „Arbeitsanleitung MRT für KN AHF“ vom 10.02.2005, im Studienprotokoll von Querschnittsprojekt „MRT“, sowie **detaillierte Angaben im HP 4.1 Fallot-Prüfbogen (=Item-Liste)**, ferner sei zur Diskussion der wissenschaftlichen und klinischen Aspekte auf Punkt 1 und 2 dieses Protokolls verwiesen.

Die strenge Standardisierung des Vorgehens ist dabei eine entscheidende Voraussetzung für eine erfolgreiche Projektdurchführung, weil der MRT-Methode Referenzcharakter für die Messung der Ventrikelfunktion zukommt, andere bildgebende Methoden sollen anhand dieser Daten validiert und kontrolliert werden. **Vor Einschluss des ersten Fallot-Patienten ist daher persönliche Rücksprache mit den Koordinatoren des MRT-Projektes (Dres. Beerbaum, Gutberlet, Kühne) erforderlich, der Einschluss von erhobenen Daten kann ansonsten nicht erfolgen!** Die Auswertung der für das Kompetenznetzwerk relevanten Daten wird zentral in den Standorten Bad Oeynhausen und Berlin erfolgen. Anschliessend sollen die Daten später in eine zentrale Datenbank überführt und dort verwaltet werden (in Planung, siehe unten).

Die Daten der MRT-Untersuchungen sollen zunächst jedoch in der Anfangsphase der Studie (nach derzeitigem Planungsstand) auf einer CD-Rom in DICOM-Format gespeichert und per Post an eine der beiden zentralen Auswertestellen versandt werden. **Die entsprechenden Adressen und Routinen werden bei Einschluss in die Studie durch die Projektleitung (Dr. Beerbaum) mitgeteilt.** Eine internetbasierte Lösung für Datentransfer und Datenbankerstellung (klinische Daten und separat hiervon Bilddaten von MRT und Echokardiografie) ist in Vorbereitung. Auf der CD sollen nur die für das Kompetenznetzwerk relevanten Untersuchungen (siehe „Arbeitsanleitung MRT für KNAHF“ vom 10.02.2005) sowie die Planungsebenen enthalten sein. Bei MR-Angiographien sollen vor allem **Rohaufnahmen** sowie allenfalls ausgewählte MIPs beigefügt werden. Weitere

Informationen zum Querschnittsprojekt MRT sind demnächst ab März 2005 auf der Webseite des Kompetenznetzes Angeborene Herzfehler unter [www.kompetenznetz-ahf.de](http://www.kompetenznetz-ahf.de) ausgestellt. Dort finden Sie künftig detaillierte Informationen zu Sequenzparametern, Einstellungen von Planungs- und Messebenen und eine Beschreibung des Verfahrens der zentralen Datenauswertung.

Die Durchführung einer Kontrastmittel-MR-Angiographie ist in Hauptprojekt 4.1 obligat (2-3 Dynamiken mit Darstellung der Lungenstrombahn, der Aorta und in der Rezirkulation der venösen Verbindungen, **vorzugsweise jedoch 2 separate Kontrastmittelinjektionen für Pulmonalis und Aorta.**

#### **4.6.8 Objektive Belastbarkeit (Lungenfunktion, Spiroergometrie)**

Siehe hierzu separate Darstellung im Studienprotokoll zur objektivierten Belastungsuntersuchung (Spiroergometrie). Die kardiopulmonale Belastungsuntersuchung ermöglicht eine nichtinvasive Leistungsbewertung, die in Ergänzung zur echokardiographischen und kernspintomographischen Beurteilung der Pumpfunktion des Herzens vor allem für die Verlaufsbeobachtung von Bedeutung ist. Die Stärke dieser Methode liegt in einer Objektivierung der körperlichen Belastbarkeit durch die Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme, die eng mit der maximalen kardialen Auswurfleistung korreliert. Zur Bestimmung der objektiven Belastbarkeit wird nach standardisiertem Protokoll eine Lungenfunktionsprüfung sowie eine Spiroergometrie durchgeführt. Bestimmt werden sollen die maximale Leistung (W/kg) sowie die maximale Sauerstoffaufnahme. Außerdem erfolgt nach Möglichkeit zu 3 Zeitpunkten eine Blutgasanalyse. Bevorzugt wird die Spiroergometrie auf dem Laufband (A). Wenn diese aus technischen oder patientenbedingten Gründen nicht möglich ist, sollte die Spiroergometrie auf dem Fahrrad (B) erfolgen.

##### **(A) Spiroergometrie auf dem Laufband**

Im Anschluss an eine Ruhephase von 90 Sekunden erfolgt eine Belastung mit einer Geschwindigkeit zu Beginn von 2,5 km/h bei 0 % Steigung. Alle 1,5 Minuten erfolgt eine Steigerung um 0,5 km/h und 3 % Steigung. Die maximale Steigung beträgt 21 %. Die maximale Geschwindigkeit ist nicht begrenzt. Im Anschluss folgt eine Erholungsphase bei 2km/h zu ebener Erde. Abbruchkriterium ist das Levelling-Off für eine Dauer von 30 Sekunden in der spiroergometrischen Gasanalyse im Sinne einer Ausbelastung. Erhoben werden: Laufdistanz, Laufdauer, maximale Geschwindigkeit und Steigung, minimaler und maximaler, systolischer und diastolischer Blutdruckwert, respiratorischer Quotient bei Belastungsabbruch und die Belastungsdauer im Verhältnis zur Erholungsdauer bis zum Erreichen der Ruheherzfrequenz. Außerdem werden jeweils in Ruhe, an der anaeroben Schwelle und bei Ausbelastung folgende Parameter bestimmt: Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>), Herzfrequenz, Atemfrequenz, Atemminutenvolumen, Sauerstoffpuls, Laktat und Atemäquivalent CO<sub>2</sub> und O<sub>2</sub>. Zu Beginn und im Anschluss an die Belastungsuntersuchung sollte eine bodyplethysmographische Untersuchung erfolgen: Inspiratorische Vitalkapazität in Ruhe und nach Belastung, TLC, FEV<sub>1</sub> in Ruhe und nach Belastung, Totaler Atemwegswiderstand in Ruhe und nach Belastung, MEF 25-75 in Ruhe und nach Belastung, ITGV in Ruhe und nach Belastung.

##### **(B) Spiroergometrie auf dem Fahrrad**

Beginn mit 0,5 Watt/kg Körpergewicht, Steigerung alle 2 Minuten um 0,5 Watt/kg Körpergewicht. Abbruchkriterium ist das Levelling Off für eine Dauer von 30 Sekunden in der spiroergometrischen Gasanalyse im Sinne einer Ausbelastung. Erhoben werden: max. Leistung in Watt, Belastungsdauer, maximale Geschwindigkeit und Steigung, minimaler und maximaler, systolischer und diastolischer Blutdruckwert, respiratorischer Quotient bei Belastungsabbruch und die Belastungsdauer im Verhältnis zur Erholungsdauer bis zum Erreichen der Ruheherzfrequenz. Außerdem werden jeweils in Ruhe an der anaeroben Schwelle und bei Ausbelastung folgende Parameter bestimmt: Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>), Herzfrequenz, Atemfrequenz, Atemminutenvolumen, Sauerstoffpuls, Laktat und Atemäquivalent CO<sub>2</sub> und O<sub>2</sub>. Zu Beginn und im Anschluss an die Belastungsuntersuchung sollte eine bodyplethysmographische Untersuchung erfolgen: Inspiratorische Vitalkapazität in Ruhe und nach Belastung, TLC, FEV<sub>1</sub> in Ruhe und nach

Belastung, totaler Atemwegwiderstand in Ruhe und nach Belastung, MEF 25-75 in Ruhe und nach Belastung, ITGV in Ruhe und nach Belastung.

## 5. STATISTISCHE ASPEKTE

### 5.1 Beschreibung der statistischen Methode

Die biometrische Auswertung der Daten und ihre Planung erfolgt zentral (CBO). Eingeleitet werden die statistischen Berechnungen mit deskriptiven Analysen für alle Variablen in allen Patientengruppen und zu allen Zeitpunkten. Eine wichtige Angabe ist der Anteil und die Charakterisierung von Patienten mit Re-Interventions- bzw. Re-Operationsbedarf bei der Eingangsuntersuchung.

Ein weiterer Schwerpunkt ist die Untersuchung der Abhängigkeiten der Befunde der Eingangsuntersuchung von präoperativen und operativen Parametern der Erstkorrektur sowie der Korrelation zwischen den Parametern der verschiedenen Betrachtungsebenen (bildgebende Verfahren, klinische Parameter, Belastungsuntersuchung, Lebensqualität).

Univariate und multivariate Varianzanalysen zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten werden auch Aufschluss über Unterschiede zwischen Subgruppen der Patienten liefern.

Danach werden hauptsächlich Repeated Measurement-Analysen zum Einsatz kommen. Mit ihnen werden die zeitlichen Veränderungen zwischen den Untersuchungszeitpunkten (Studienbeginn und nach einem Jahr) in Abhängigkeit von möglichen Einflussfaktoren und Angaben zur Re-Intervention bzw. Re-Operation ermittelt. Da die Entscheidungen über den Bedarf für eine Re-Intervention/Re-Operation nicht zentral in der Studie gesteuert werden, ergibt sich voraussichtlich bis zu einem gewissen Grad die Möglichkeit, Fälle mit etwa vergleichbaren Ausgangsbefunden, aber mit unterschiedlicher Therapieentscheidung in ihrem Verlauf zu vergleichen.

Eine besondere Bedeutung kommt dabei den multivariaten Verfahren zu. Sie ermöglichen es, mehrere Variablen (Funktionsvariable des rechten Ventrikels oder mehrere klinische Variable) zu einem Score zusammenzufassen, um zu globalen Aussagen bezüglich der Patientengruppen zu kommen. Die simultane Wirkung verschiedener möglicher Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg wird zusätzlich in multiplen linearen und logistischen Regressionen untersucht.

### 5.2 Fallzahlberechnung

Merkmale zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion sind z.B. das enddiastolische Volumen und die rechtsventrikuläre freie Wandmasse. Als Normalwerte werden für Kinder in der Literatur (C. H. Lorenz, *Pediatric Cardiology*, 21, 2000)<sup>93</sup> Mittelwert und Standardabweichung mit  $70 \pm 11$  ml und  $26 \pm 3$  g pro  $m^2$  Körperoberfläche angegeben.

Geht man davon aus, dass ca. 300 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, dann kann man auf der Grundlage einer näherungsweisen Korrelation der Variablen zu Studienbeginn und ein/drei Jahre danach von 0,5 Veränderungen im enddiastolischem Volumen ab 1,79 ml und für die rechtsventrikuläre freie Wandmasse Veränderungen ab 0,49 g pro  $m^2$  Körperoberfläche nachweisen.

Bei Subgruppenvergleichen (z. B. Vergleich zweier Patientengruppen oder zweier Operationsstrategien) können unter Annahme von ca. 60 Patienten pro Gruppe beim enddiastolischem Volumen Unterschiede ab 5,67 ml und bei der freien Wandmasse Unterschiede ab 1,55 g zwischen den Gruppen erkannt werden.

Dabei wurde zugrunde gelegt, dass alle statistischen Tests auf dem 5%-Niveau bei zweiseitiger Fragestellung ausgeführt werden und eine Power von 80% bei Vorliegen der jeweiligen Alternative angestrebt wird.

## **6. ETHISCHE ASPEKTE**

### **6.1 Gute Klinische Praxis**

Die Gute Klinische Praxis (GCP) ist eine Richtlinie für klinische Studien, die Aspekte wie Design, Durchführung, Monitoring, Beendigung, Audit, Auswertung, Berichterstattung und Dokumentation der Studien umfasst und sicherstellt, dass die Studien ethisch gerechtfertigt, wissenschaftlich fundiert und dass die klinischen Eigenschaften des diagnostischen/therapeutischen/prophylaktischen Prüfpräparates ordnungsgemäß dokumentiert sind.

### **6.2 Deklaration von Helsinki**

Die geltende Fassung der Deklaration von Helsinki ist die anerkannte ethische Grundlage für klinische Studien und muss von allen, die an Forschungen am Menschen beteiligt sind, uneingeschränkt beachtet und respektiert werden. Ausnahmen müssen begründet und im Studienprotokoll festgehalten werden. Die unabhängige Gewährleistung des Schutzes der Patienten ist nur durch das Votum einer Ethikkommission sowie die freie Einwilligung der Probanden/Patienten nach Aufklärung gegeben.

## **7. VERANTWORTLICHKEIT DES LEITERS DER KLINISCHEN STUDIE**

Der Leiter der klinischen Studie (LKS) holt das Votum der für ihn zuständigen Ethikkommission ein und vertritt die Studie gegebenenfalls vor dieser Ethikkommission. Der LKS trägt die ärztliche und gesetzliche Verantwortung für den Beginn und die praktische Durchführung der Studie. Er hat die Befugnis, über Studienfortführung oder -abbruch zu entscheiden. Der LKS muss mit allen Studienunterlagen und den voraussichtlich mit der klinischen Studie verbundenen Risiken vertraut sein und das Studienprotokoll sowie alle Amendments unterzeichnen. Er bewertet alle zu dokumentierenden unerwünschten Ereignisse und veranlasst gegebenenfalls Maßnahmen und steht als Ansprechpartner der Studienärzte während der Dauer der Studie zur Verfügung.

## **8. VERANTWORTLICHKEIT DES STUDIENARZTES**

Es liegt in der Verantwortung des Studienarztes, sicherzustellen, dass die Studie gemäß dem Studienprotokoll durchgeführt wird und dass das gesamte an der klinischen Studie beteiligte Personal vollständig über die Studie sowie die einzelnen erforderlichen Maßnahmen informiert wird.

### **8.1 Ethische Aspekte**

#### **8.1.1 Gute Klinische Praxis**

Der Studienarzt ist dafür verantwortlich, dass die Studie in Übereinstimmung mit den internationalen Richtlinien der Good Clinical Practice und allen nationalen gesetzlichen Regelungen über klinische Studien durchgeführt wird.

#### **8.1.2 Deklaration von Helsinki**

Der Studienarzt ist dafür verantwortlich, dass die Studie in völliger Übereinstimmung mit den Grundsätzen der aktuell gültigen Fassung der Deklaration von Helsinki durchgeführt wird (zuletzt revidiert in Edinburgh, Schottland, Oktober 2000).

#### **8.1.3 Ethikkommission**

Der Studienarzt ist dafür verantwortlich, dass er gemäß § 15 der Berufsordnung für Ärzte seiner Verpflichtung nachkommt, sich von der für ihn zuständigen, von der Ärztekammer oder bei einer Medizinischen Fakultät gebildeten Ethikkommission über die mit seinem Vorhaben verbundenen

berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten zu lassen. Im Schreiben der Ethikkommission müssen die einzelnen Mitglieder der Kommission und ihre Funktion aufgeführt sein. Ein zustimmendes Beratungsergebnis der Ethikkommission muss vor Beginn der Studie vorliegen.

### **8.1.4 Einwilligung nach Aufklärung/datenschutzrechtliche Einwilligung**

Der Studienarzt ist dafür verantwortlich, von jedem an der Studie teilnehmenden Probanden/Patienten nach Aufklärung über Ziele, Methoden, Nutzen und mögliche Risiken der Studie eine Einwilligungserklärung einzuholen. Die Einwilligung muss vorliegen, bevor der Proband/Patient irgendwelchen Maßnahmen im Rahmen der Studie unterzogen wird. Bei Probanden/Patienten, die aus verschiedensten Gründen nicht in der Lage sind, ihre rechtsgültige Einwilligung zu erteilen, muss diese von ihrem gesetzlichen Vertreter gegeben werden, ggf. zusätzlich vom Probanden/Patienten, wenn dieser in begrenztem Maße in der Lage ist, den Inhalt und die Bedeutung der Studie zu verstehen und seinen Willen danach zu bestimmen. Jedem Probanden/Patienten muss klar und unmissverständlich mitgeteilt werden, dass es ihm freisteht, die Teilnahme an der Studie abzulehnen, oder dass er seine Einwilligung jederzeit und aus beliebigen Gründen zurückziehen kann, ohne dass ihm daraus ein Nachteil entsteht oder ihm eine Therapie vonseiten des Studienarztes vorenthalten würde.

Gleichzeitig gibt der Proband/Patient mit seiner Unterschrift auch die Einwilligung, dass die erhobenen Daten - unter Wahrung datenschutzrechtlicher Bestimmungen - zum Originaldatenabgleich vom Monitor/Auditor/behördlichen Inspektor mit der Originalkrankenakte verglichen werden können. Das vom Patienten eigenhändig unterschriebene und datierte Einwilligungsformular muss vom Studienarzt archiviert und das Vorliegen der Einwilligungserklärung im Dokumentationsbogen und in der Krankenakte des Probanden/Patienten dokumentiert werden.

### **8.1.5 Ausscheiden eines Patienten/Probanden**

Der Studienarzt hat das Recht, einen Probanden/Patienten aus Gründen, die in dessen Interesse liegen, wie z. B. eine neu auftretende Begleiterkrankung, unerwünschte Ereignisse oder Therapieversagen, aus der Studie zu nehmen. Wenn ein Proband aus irgendeinem Grund aus einer Studie ausscheidet, muss für diesen Probanden/Patienten eine abschließende Bewertung der Studie unter Angabe der Gründe für das Ausscheiden vorgenommen werden. Bei vorzeitigem Ausscheiden wegen Nichterscheinsens des Probanden/Patienten muss der Fall nachverfolgt werden, um den Grund für das Nichterscheinen zu erfahren. Vorzeitiges Ausscheiden aufgrund von neu aufgetretenen Begleiterkrankungen oder unerwünschten Ereignissen muss vollständig im Dokumentationsbogen dokumentiert werden, etwaige ergänzende Informationen sind beizufügen.

### **8.1.6 Anonymität eines Patienten/Probanden**

Der Studienarzt muss sicherstellen, dass die Anonymität des Probanden/Patienten gewahrt bleibt. Auf allen Dokumenten dürfen die Probanden/Patienten nur durch einen Code identifiziert sein, nicht durch ihren Namen oder die Klinik bzw. Krankenakten-Nummer. Der Studienarzt muss ein eigenes vertrauliches Aufnahmeprotokoll führen, in welchem die Identifizierungscodes den Namen und Adressen der Probanden/Patienten zugeordnet sind. Diese Unterlagen sind vom Studienarzt streng vertraulich aufzubewahren.

### **8.1.7 Benachrichtigung zuweisender Ärzte**

Die Probanden/Patienten können entscheiden, ob der zuweisende bzw. betreuende Haus- oder Facharzt vom Studienarzt über die Teilnahme an der klinischen Studien informiert werden soll. Jede Entscheidung des Probanden/Patienten - ob für oder gegen eine Benachrichtigung des behandelnden Arztes - muss in den Krankenunterlagen dokumentiert werden.

## 8.2 Ergänzungen zum Studienprotokoll (Amendments)

Stellt sich im Verlauf einer klinischen Studie heraus, dass eine Änderung im Studienprotokoll erforderlich ist, so ist dies schriftlich in Form einer Ergänzung festzulegen, vom Leiter der klinischen Studie, den Studienärzten und vom Auftraggeber zu unterzeichnen und sämtlichen im Umlauf befindlichen Studienprotokollen hinzuzufügen.

Studienprotokolländerungen, die sich auf die Sicherheit der Teilnehmer und/oder die wissenschaftliche Auswertung der Studie auswirken, erfordern ein erneutes Votum der zuständigen Ethik-kommission und eine erneute schriftliche Einwilligung der Patienten einschließlich der bereits in die Studie aufgenommenen Patienten, sofern sie diese Änderungen betreffen (z. B. Änderungen der primären Endpunkte, der Ein-/Ausschlusskriterien, der Dosierung, der Vergleichsmedikation, der Behandlungsdauer oder der Behandlungsgruppen).

Änderung des Studienprotokolls, die lediglich aus logistischen oder administrativen Gründen erfolgen und somit nicht die Gesundheitsinteressen des Patienten berühren, sind der Ethikkommission zur Kenntnis zu geben, erfordern aber kein erneutes Votum.

## 8.3 Dokumentationsbögen

Der Prüfarzt ist für die Vollständigkeit und die Richtigkeit der Angaben in den Dokumentationsbögen verantwortlich. Für jeden Probanden/Patienten, der an der Prüfung teilnimmt, muss ein Dokumentationsbogen existieren. Der Bogen muss gut leserlich mit schwarzem Kugelschreiber ausgefüllt werden. Eventuelle Fehler dürfen nicht unkenntlich gemacht werden, sondern sind mit einer einzigen Linie durchzustreichen. Danach ist die Korrektur einzutragen, vom Studienarzt oder zuständigen Studienassistent mit Datum und Initialen zu versehen und abzuzeichnen. **Im Verlaufe des Jahres 2005 soll eine internetbasierte PC-Eingabe-Technologie mit zentraler Datenbank bereitgestellt werden und das o.a. Ausfüllen der Print-Dokumentationsbögen ersetzen.**

## 8.4 Originaldatenabgleich

Gemäß den Bestimmungen des Datenschutzgesetzes müssen alle im Verlauf einer klinischen Studie erhobenen Daten vertraulich behandelt werden, um die Persönlichkeitsrechte des Patienten/Probanden zu gewährleisten.

Der Studienarzt muss sich bereit erklären, dem Monitor/Auditor/behördlichen Inspektor den Zugang zu allen Studienunterlagen zu gewähren, die für den Originaldatenabgleich und die ordnungsgemäße Überprüfung des Studienverlaufs notwendig sind. Laut §§ 4-4a Bundesdatenschutzgesetz muss der Proband/Patient hierzu seine schriftliche Einwilligung gegeben haben.

## 8.5 Publikation

Es ist vorgesehen, die Ergebnisse der klinischen Studie möglichst bald nach Abschluss der Studie zu veröffentlichen. Der Autor der Publikation wird nach den Regeln des Kompetenznetzes bestimmt. Die Zusammensetzung der Studiengruppe wird im Anhang der Publikation aufgelistet. Grundsätzlich ist einer Gesamtpublikation der klinischen Studie den Vorzug zu geben. Bei Multicenterstudien muss der Leiter der klinischen Studie sicherstellen, dass Publikationen oder Vorträge der einzelnen Studienzentren, in denen Daten aus der Studie verwendet oder ausgewertet werden, nicht vor der Erstpublikation der Gesamtstudie veröffentlicht werden. Veröffentlichungen oder Vorträge der Ergebnisse aus der klinischen Studie wie auch eines einzelnen Studienzentrums bedürfen der vorherigen Kenntnisnahme und einer vorgehenden Kommentierung und Genehmigung durch den Leiter der klinischen Studie. Für alle Veröffentlichungen gilt, dass der Datenschutz sowohl für alle Patienten-/Probandendaten als auch für die Daten der teilnehmenden Ärzte gewahrt bleibt.

## 8.6 Archivierung

Der Studienarzt ist dafür verantwortlich, ordnungsgemäße Aufzeichnungen über die klinische Studie zu führen. Kopien aller Unterlagen der Studie müssen für die Dauer von mindestens 15 Jahren (oder länger, falls gesetzlich gefordert) archiviert werden. Alle Unterlagen sind an einem sicheren Ort aufzubewahren und vertraulich zu behandeln.

Das Kompetenznetz muss das Studienprotokoll, Studienunterlagen, Genehmigungen und alle sonstigen wesentlichen studienbezogenen Unterlagen einschließlich der Bescheinigungen über die Durchführung von Audits und Inspektionen 15 Jahre aufbewahren.

## 8.7 Audit

Der Studienarzt erklärt sich bereit, ein Audit der Studie durch die Netzwerkzentrale sowie den Überwachungsbehörden zuzulassen (siehe auch „Originaldatenabgleich“ weiter oben).

## 8.8 Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung (Audit)

Jegliches Material, das im Rahmen von klinischen Studien verwendet wird, unterliegt der Qualitätskontrolle. Diese Studie kann durch das BMBF, die Netzwerkzentrale, durch die Bevollmächtigten der Netzwerkzentrale, die zuständige Gesundheitsbehörde oder durch andere Organisationen (z. B. FDA) überprüft werden, um die Authentizität der aufgezeichneten Daten und die Einhaltung des Studienprotokolls festzustellen. Die in der Studie teilnehmenden Probanden/Patienten müssen darüber informiert werden, dass - selbstverständlich unter Wahrung ihrer Anonymität und Gewährleistung des Datenschutzes - solche Überprüfungen stattfinden können.

## 8.9 Unerwünschte Ereignisse

### 8.9.1 Definition „Unerwünschtes Ereignis“

Jedes ungünstige gesundheitliche Ereignis bei einem Patienten oder bei einem Teilnehmer an einer klinischen Prüfung, bei dem eine operative oder interventionelle Behandlung oder eine Untersuchung durchgeführt wurde, wobei nicht notwendigerweise ein Kausalzusammenhang mit der Behandlung oder Untersuchung bestehen muss.

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) kann deshalb jedes ungünstige oder unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich auffälliger Laborbefunde), Symptom oder jede Erkrankung sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Therapie oder Untersuchung auftritt, unabhängig davon, ob ein Kausalzusammenhang mit dem therapeutischen oder diagnostischen Vorgehen angenommen wird.

Vorbestehende Erkrankungen, die sich im Verlauf einer Studie verschlimmern, sind ebenfalls als unerwünschte Ereignisse zu dokumentieren.

### 8.9.2 Definition „Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) gilt jedes während der festgelegten Untersuchungs- und/oder Behandlungsphase oder innerhalb von 4 Wochen nach Beendigung der klinischen Studie aufgetretene unerwünschte klinische Ereignis, das eine signifikante Gefährdung für einen Studienteilnehmer darstellt.

Die Definition des SUE umfasst jegliches zu erwartende wie unerwartete Ereignis mit oder ohne Kausalzusammenhang mit dem therapeutischen oder diagnostischen Vorgehen.

Als schwerwiegend gelten folgende unerwünschte Ereignisse:

- Todesfälle,
- lebensbedrohliche Ereignisse,
- Ereignisse, die eine stationäre Aufnahme erforderlich machen oder zu einer Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes führen,
- zu bleibenden oder signifikanten Schäden oder Behinderung führende Ereignisse,
- Ereignisse, die eine angeborene Fehlbildung oder einen Geburtsschaden darstellen,
- evtl. sonstige nach Einschätzung des Prüfarztes medizinisch relevante Ereignisse.

Anmerkung: Es ist wichtig, dass der Schweregrad (Intensität) eines UE nicht mit der Eigenschaft "SCHWERWIEGEND" verwechselt wird. So kann beispielsweise stundenlanges Erbrechen als Ereignis von hohem Schweregrad betrachtet werden, aber es muss sich dabei nicht notwendigerweise um ein SUE handeln. Andererseits gilt ein Schlaganfall, der nur geringfügige körperliche Beeinträchtigung nach sich zieht, zwar als leichter Schlaganfall, aber als SUE.

### **8.9.3 Erfassung und Dokumentation (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse**

Die Patienten werden bei jedem Besuch gefragt, ob sie seit dem letzten Besuch neue Symptome oder Veränderungen bemerkt haben.

Im Rahmen dieser Studie werden nur die UEs/SUEs erfasst und dokumentiert, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer nach der Erstuntersuchung eingeleiteten therapeutischen Maßnahme stehen und für die ein kausaler Zusammenhang mit der therapeutischen Maßnahme nicht ausgeschlossen werden kann.

#### *8.9.3.1 Klassifizierung und Beurteilung (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse*

Für die Dokumentation und Meldung (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse sind primär folgende wesentliche Angaben erforderlich:

- Beurteilung der Ernsthaftigkeit des Ereignisses,
- Beurteilung des Schweregrad des Ereignisses,
- Kausalzusammenhang mit der therapeutischen oder diagnostischen Maßnahme,
- Bewertung des Ausgangs des Ereignisses.

##### *8.9.3.1.1 Beurteilung der Ernsthaftigkeit*

Mit Hilfe der oben aufgeführten Definitionen muss der Prüfarzt entscheiden, ob es sich um UE oder um ein SUE handelt.

##### *8.9.3.1.2 Beurteilung des Schweregrades*

Der Schweregrad (Intensität) von unerwünschten Ereignissen wird mittels einer dreistufigen Skala eingestuft und detailliert beschreiben:

Leicht: leichte Beschwerden, die die normalen täglichen Aktivitäten jedoch nicht beeinträchtigen.

Mäßig: die Beschwerden sind so ausgeprägt, dass die normalen täglichen Aktivitäten eingeschränkt oder beeinträchtigt werden

Aktivitäten eingeschränkt oder beeinträchtigt werden.

Schwer: Unfähigkeit zur Arbeit oder zur Ausübung der normalen täglichen Aktivitäten.

#### 8.9.3.1.3 Bestimmung des Kausalzusammenhangs

Ferner muss der Studienarzt den möglichen Kausalzusammenhang zwischen der Behandlung oder Untersuchung und dem Ereignis beurteilen. Für die Beurteilung des Kausalzusammenhangs werden folgende Kriterien herangezogen:

##### Wahrscheinlich (die ersten drei Kriterien müssen erfüllt sein):

Unter diese Kategorie fallen unerwünschte Ereignisse, die mit hoher Gewissheit als durch die Therapie bzw. Untersuchung bedingt eingestuft werden können. Ein unerwünschtes Ereignis kann danach als wahrscheinlich durch die Therapie oder Untersuchung bedingt angesehen werden, wenn es:

- während oder innerhalb eines angemessenen Zeitraums nach deren Durchführung eintritt
- nicht hinreichend durch andere Einflüsse erklärbar ist, wie den bekannten klinischen Zustand, äußere oder toxische Faktoren, andere Behandlungen.

##### Möglich (die ersten beiden Kriterien müssen erfüllt sein):

Unter diese Kategorie fallen solche unerwünschten Ereignisse, bei denen der Zusammenhang mit dem therapeutischen oder diagnostischen Vorgehen als unwahrscheinlich erscheint aber nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Ein unerwünschtes Ereignis kann danach als möglicherweise durch die Therapie oder Untersuchung bedingt angesehen werden, wenn es:

- während oder innerhalb eines angemessenen Zeitraums nach der Therapie oder Untersuchung eintritt,
- jedoch durch andere Einflüsse hinreichend erklärbar ist, wie den bekannten klinischen Zustand, äußere oder toxische Faktoren, andere Behandlungen.

##### Fraglich (die ersten beiden Kategorien müssen zutreffen):

Im Allgemeinen fällt ein Ereignis unter diese Kategorie, wenn es:

- nicht während oder innerhalb eines angemessenen Zeitraums nach Ende der Therapie oder Untersuchung eintritt,
- durch andere Einflüsse ohne weiteres erklärbar ist, wie den bekannten klinischen Zustand, äußere oder toxische Faktoren, andere Behandlungen.

##### Kein Zusammenhang:

Unter diese Kategorie fallen jene unerwünschten Ereignisse, die eindeutig und unwiderlegbar allein auf äußere Ursachen (Erkrankung, Umwelt usw.) zurückgeführt werden können und auf die keines der Kriterien der oben angeführten Kategorien zutrifft.

#### 8.9.3.1.4 Bewertung des Ausgangs des Ereignisses

Bei allen (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen muss der Ausgang des Ereignisses nach verfolgt und dokumentiert werden. Folgende Kategorien sind möglich:

- vollständig wiederhergestellt,
- in Abheilung,
- nicht wiederhergestellt,
- wiederhergestellt mit Folgen,
- tödlicher Ausgang,
- unbekannt.

#### *8.9.3.1.5 Einfluss auf die Therapie innerhalb der Studie*

Bei der Behandlung (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse müssen sämtliche Maßnahmen, die das therapeutische Vorgehen betreffen (Notoperation, Antikoagulation, antibiotische Therapie, Drainagen, parenterale Ernährung, Reanimation, antiarrhythmische Therapie, Schrittmachertherapie) dokumentiert werden.

#### *8.9.3.1.6 Sonstige Angaben*

Ergänzend für die Dokumentation und Meldung (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse sind folgende zusätzliche Angaben notwendig:

- Angaben zum Patienten,
- Angaben zur Studie,
- Beginn und Ende des Ereignisses,
- Art und Beschreibung des Ereignisses,
- Ursache für das Auftreten des Ereignisses,
- Beschreibung der diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen,
- Angaben über Begleitmedikation und Begleiterkrankungen.

#### **8.9.4 Erfassungszeitraum für (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse**

Im Falle einer operativen oder katheterinterventionellen therapeutischen Maßnahme gilt als Erfassungszeitraum für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) der Zeitraum von Beginn der Maßnahme bis zu der ca. 1 Jahr nach Studieneinschluss vorgesehenen Follow-up-Untersuchung, für nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE) der Zeitraum von Beginn der Maßnahme bis zu 8 Wochen nach Abschluss der Maßnahme.

#### **8.9.5 Meldeverpflichtung für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Jedes unerwünschte Ereignis, das gemäß der oben genannten Definition als schwerwiegend eingestuft wird und das nach den Bestimmungen der Abschnitte 8.9.3 und 8.9.4 die Voraussetzungen für die Erfassung und Dokumentation erfüllt, muss vom Studienarzt umgehend,

Studie: Fallot-Tetralogie  
(Nichtinvasive Bildgebung und objektive Belastungsuntersuchung bei Fallot-Tetralogie  
- Intervention und Verlauf bei Patienten > 8 Jahre)  
Studien-Nr: HP 4.1 Beobachtungsstudie Gruppe 1

Version: 1.6

Datum: 17.01.05

das heißt innerhalb von 24 Stunden, an eine der im Studienprotokoll (Teil I) Kapitel I "Notfalladressen und -telefonnummern" benannten Stelle gemeldet werden.

Es steht dem Studienarzt auch frei, zusätzlich in direkten Kontakt mit dem LKS zu treten.

Die Erstmeldung sowie die Follow-up-Berichterstattung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erfolgen auf den dafür vorgesehenen Formblättern.

### **8.9.6 Follow-up (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse**

Alle zu dokumentierenden (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse müssen auf den entsprechenden Seiten im Patientendokumentationsbogen oder den dafür vorgesehenen Formblättern dokumentiert und so lange nachverfolgt werden, bis der Zustand entweder abgeklungen ist, ein stabiler Residualzustand erreicht ist oder eine ausreichende Erklärung dafür vorliegt. Dies gilt auch dann, wenn der Patient die Behandlung im Rahmen der Studie bereits abgeschlossen hat.

## 9. UNTERSCHRIFTEN

Ich habe das vorliegende Protokoll sorgfältig gelesen und überprüft. Ich bin mit den darin genannten Anforderungen und Bedingungen einverstanden und willige ein, die Studie entsprechend den Grundsätzen der Guten Klinischen Praxis (GCP) und den sich daraus ergebenden Anforderungen bezüglich des Originaldatenabgleichs und des Auditings/der Inspektion der Studie durchzuführen. Ich nehme zur Kenntnis, dass Änderungen des Studienprotokolls nur in Form von Ergänzungen, die schriftlich von der Studienzentrale und dem Wissenschaftlichen Beirat genehmigt werden müssen, vorgenommen werden dürfen. Ich nehme zur Kenntnis, dass jede Studienprotokollverletzung zum vorzeitigen Abbruch der Studie führen kann. Ich stimme dem folgenden Zeitplan zu: Die Studie beginnt im Januar 2005 und soll bis Dezember 2006 abgeschlossen sein. Ich bin damit einverstanden, jedes klinische unerwünschte Ereignis, das als schwerwiegend gilt, unabhängig davon, ob es als therapiebedingt eingeschätzt wird oder nicht, innerhalb von 24 Stunden zu melden.

	Datum	Unterschrift
Leiter der klinischen Studie		
<b>Dr. med. Philipp Beerbaum</b>	03.02.2005	
Biometrie		
<b>PD Dr. Siegfried Kropf</b>		
Studienärzte		
<b>Frau Carola Hesse</b>	03.02.2005	
<b>Dr. med. Samir Sarikouch</b>	03.02.2005	
<b>Dr. med. Rainer Görg</b>	03.02.2005	
<b>Dr. med. Susanne Urban</b>	03.02.2005	
<b>Dr. med. Eugenia Crespo-Martinez</b>	03.02.2005	

## 10. LITERATUR

1. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, Rosenthal M, Nakazawa M, Moller JH, Gillette PC, Webb GD, Redington AN. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* 2000;356:975-81.
2. Therrien J, Siu SC, Harris L, Dore A, Niwa K, Janousek J, Williams WG, Webb G, Gatzoulis MA. Impact of pulmonary valve replacement on arrhythmia propensity late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 2001;103:2489-94.
3. Van Praagh R, Van Praagh S, Nebesar RA, Muster AJ, Sinha SN, Paul MH. Tetralogy of Fallot: underdevelopment of the pulmonary infundibulum and its sequelae. *Am J Cardiol* 1970;26:25-33.
4. Anderson RH, Allwork SP, Ho SY, Lenox CC, Zuberbuhler JR. Surgical anatomy of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;81:887-96.
5. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Doty DB, Hanley FL, Karp RB. Cardiac Surgery. In: Kirklin/Barrat-Boyes, ed. Ventricular Septal Defect with Pulmonary Stenosis or Atresia. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003:946-1073.
6. Siwik ES, Patel CR, Zahka KG. Tetralogy of Fallot. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, eds. Moss and Adam's Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:880-902.
7. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Read RC, Aust JB, Dewall RA, Varco RL. Direct vision intracardiac surgical correction of the tetralogy of Fallot, pentalogy of Fallot, and pulmonary atresia defects; report of first ten cases. *Ann Surg* 1955;142:418-42.
8. Kirklin JW, Dushane JW, Patrick RT, Donald DE, Hetzel PS, Harshbarger HG, Wood EH. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (gibbon type): report of eight cases. *Mayo Clin Proc* 1955;30:201-6.
9. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, McGoon DC, Kirklin JW, Danielson GK. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med* 1993;329:593-9.
10. Rosenthal A. Adults with tetralogy of Fallot—repaired, yes; cured, no. *N Engl J Med* 1993;329:655-6.
11. van Doorn C. The unnatural history of tetralogy of Fallot: surgical repair is not as definitive as previously thought. *Heart* 2002;88:447-8.
12. Bacha EA, Scheule AM, Zurakowski D, Erickson LC, Hung J, Lang P, Mayer JE, Jr., del Nido PJ, Jonas RA. Long-term results after early primary repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:154-61.
13. Pigula FA, Khalil PN, Mayer JE, del Nido PJ, Jonas RA. Repair of tetralogy of Fallot in neonates and young infants. *Circulation* 1999;100:II157-61.
14. Alexiou C, Mahmoud H, Al-Khaddour A, Gnanapragasam J, Salmon AP, Keeton BR, Monro JL. Outcome after repair of tetralogy of Fallot in the first year of life. *Ann Thorac Surg* 2001;71:494-500.
15. Arciniegas E, Farooki ZQ, Hakimi M, Green EW. Results of two-stage surgical treatment of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79:876-83.
16. Rittenhouse EA, Mansfield PB, Hall DG, Herndon SP, Jones TK, Kawabori I, Stevenson JG, French JW, Stamm SJ. Tetralogy of Fallot: selective staged management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:772-9.
17. Wu Q. Indication and technique of total correction of tetralogy of Fallot in 228 patients. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1769-74.
18. Yilmaz AT, Cingoz F, Oz BS, Gunay C, Bolcal C, Ozal E, Tatar H. The results of probe technique for transatrial repair of tetralogy of Fallot. *J Card Surg* 2002;17:490-4.
19. Atallah-Yunes NH, Kavey RE, Bove EL, Smith FC, Kveselis DA, Byrum CJ, Gaum WE, Sondheimer HM, Blackman MS, Thomas FD. Postoperative assessment of a modified surgical approach to repair of tetralogy of Fallot. Long-term follow-up. *Circulation* 1996;94:II22-6.
20. Penny DJ, Shekerdemian LS. Management of the neonate with symptomatic congenital heart disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F141-5.
21. Shekerdemian L, Bohn D. Cardiovascular effects of mechanical ventilation. *Arch Dis Child* 1999;80:475-80.
22. Shekerdemian LS, Bush A, Shore DF, Lincoln C, Redington AN. Cardiorespiratory responses to negative pressure ventilation after tetralogy of fallot repair: a hemodynamic tool for patients with a low-output state. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:549-55.
23. Shekerdemian LS, Penny DJ, Novick W. Early extubation after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Cardiol Young* 2000;10:636-7.
24. Shekerdemian LS, Shore DF, Lincoln C, Bush A, Redington AN. Negative-pressure ventilation improves cardiac output after right heart surgery. *Circulation* 1996;94:II49-55.

25. Van Arsdell GS, Maharaj GS, Tom J, Rao VK, Coles JG, Freedom RM, Williams WG, McCrindle BW. What is the optimal age for repair of tetralogy of Fallot? *Circulation* 2000;102:III123-9.
26. Allen HD, Beekman RH, 3rd, Garson A, Jr., Hijazi ZM, Mullins C, O'Laughlin MP, Taubert KA. Pediatric therapeutic cardiac catheterization: a statement for healthcare professionals from the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 1998;97:609-25.
27. Sluysmans T, Neven B, Rubay J, Lintermans J, Ovaert C, Mucumbitsi J, Shango P, Stijns M, Vliers A. Early balloon dilatation of the pulmonary valve in infants with tetralogy of Fallot. Risks and benefits. *Circulation* 1995;91:1506-11.
28. Fraser CD, Jr., McKenzie ED, Cooley DA. Tetralogy of Fallot: surgical management individualized to the patient. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1556-61; discussion 1561-3.
29. Cole RB, Muster AJ, Fixler DE, Paul MH. Long-term results of aortopulmonary anastomosis for tetralogy of fallot: morbidity and mortality, 1946-1969. *Circulation* 1971;43:263-71.
30. Hennein HA, Mosca RS, Urcelay G, Crowley DC, Bove EL. Intermediate results after complete repair of tetralogy of Fallot in neonates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:332-42, 344; discussion 342-3.
31. Gibbs JL, Rothman MT, Rees MR, Parsons JM, Blackburn ME, Ruiz CE. Stenting of the arterial duct: a new approach to palliation for pulmonary atresia. *Br Heart J* 1992;67:240-5.
32. Cobanoglu A, Schultz JM. Total correction of tetralogy of Fallot in the first year of life: late results. *Ann Thorac Surg* 2002;74:133-8.
33. Edmunds LH, Jr., Saxena NC, Friedman S, Rashkind WJ, Dodd PF. Transatrial resection of the obstructed right ventricular infundibulum. *Circulation* 1976;54:117-22.
34. Edmunds LH, Jr., Saxena NC, Friedman S, Rashkind WJ, Dodd PF. Transatrial repair of tetralogy of Fallot. *Surgery* 1976;80:681-8.
35. Binet JP, Hvass U, Bruniaux J, Langlois J, Planche C, Dreyfus G, Razafinombana A. [Complete correction of tetralogy of Fallot without opening the right ventricle]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1980;73:1185-92.
36. Kirklin JK, Kirklin JW, Blackstone EH, Milano A, Pacifico AD. Effect of transannular patching on outcome after repair of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 1989;48:783-91.
37. Therrien J, Siu S, McLaughlin P, Liu P, Williams W, Webb G. Pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of fallot: are we operating too late? *Circulation* 2000;36:1670-1675.
38. Gatzoulis MA, Till JA, Redington AN. Depolarization-repolarization inhomogeneity after repair of tetralogy of Fallot. The substrate for malignant ventricular tachycardia? *Circulation* 1997;95:401-4.
39. Ilbawi MN, Idriss FS, DeLeon SY, Muster AJ, Gidding SS, Berry TE, Paul MH. Factors that exaggerate the deleterious effects of pulmonary insufficiency on the right ventricle after tetralogy repair. Surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:36-44.
40. d'Udekem Y, Pasquet A, Lebreux L, Ovaert C, Mascart F, Robert A, Rubay JE. Does right ventricular outflow tract damage play a role in the genesis of late right ventricular dilatation after tetralogy of Fallot repair? *Ann Thorac Surg* 2003;76:555-61; discussion 561.
41. Davlouros PA, Kilner PJ, Hornung TS, Li W, Francis JM, Moon JC, Smith GC, Tat T, Pennell DJ, Gatzoulis MA. Right ventricular function in adults with repaired tetralogy of Fallot assessed with cardiovascular magnetic resonance imaging: detrimental role of right ventricular outflow aneurysms or akinesia and adverse right-to-left ventricular interaction. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2044-52.
42. Niezen RA, Helbing WA, van der Wall EE, van der Geest RJ, Rebergen SA, de Roos A. Biventricular systolic function and mass studied with MR imaging in children with pulmonary regurgitation after repair for tetralogy of Fallot. *Radiology* 1996;201:135-40.
43. Geva T, Sandweiss BM, Gauvreau K, Lock JE, Powell AJ. Factors associated with impaired clinical status in long-term survivors of tetralogy of Fallot repair evaluated by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1068-74.
44. Helbing WA, Roest AA, Niezen RA, Vliegen HW, Hazekamp MG, Ottenkamp J, de Roos A, van der Wall EE. ECG predictors of ventricular arrhythmias and biventricular size and wall mass in tetralogy of Fallot with pulmonary regurgitation. *Heart* 2002;88:515-9.
45. Deanfield JE, McKenna WJ, Presbitero P, England D, Graham GR, Hallidie-Smith K. Ventricular arrhythmia in unrepaired and repaired tetralogy of Fallot. Relation to age, timing of repair, and haemodynamic status. *Br Heart J* 1984;52:77-81.
46. Zahka KG, Horneffer PJ, Rowe SA, Neill CA, Manolio TA, Kidd L, Gardner TJ. Long-term valvular function after total repair of tetralogy of Fallot. Relation to ventricular arrhythmias. *Circulation* 1988;78:III14-9.
47. Steeds RP, Oakley D. Predicting late sudden death from ventricular arrhythmia in adults following surgical repair of tetralogy of Fallot. *Qjm* 2004;97:7-13.
48. Deanfield JE. Late ventricular arrhythmias occurring after repair of tetralogy of Fallot: do they matter? *Int J Cardiol* 1991;30:143-50.
49. Cullen S, Celermajer DS, Franklin RC, Hallidie-Smith KA, Deanfield JE. Prognostic significance of ventricular arrhythmia after repair of tetralogy of Fallot: a 12-year prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1151-5.

50. Garson A, Jr., Randall DC, Gillette PC, Smith RT, Moak JP, McVey P, McNamara DG. Prevention of sudden death after repair of tetralogy of Fallot: treatment of ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:221-7.
51. Therrien J, Siu SC, McLaughlin PR, Liu PP, Williams WG, Webb GD. Pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of fallot: are we operating too late? *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1670-5.
52. Bove EL, Kavey RE, Byrum CJ, Sondheimer HM, Blackman MS, Thomas FD. Improved right ventricular function following late pulmonary valve replacement for residual pulmonary insufficiency or stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:50-5.
53. d'Udekem Y, Rubay J, Shango-Lody P, Ovaert C, Vliers A, Caliteaux M, Sluysmans T. Late homograft valve insertion after transannular patch repair of tetralogy of Fallot. *J Heart Valve Dis* 1998;7:450-4.
54. Warner KG, Anderson JE, Fulton DR, Payne DD, Geggel RL, Marx GR. Restoration of the pulmonary valve reduces right ventricular volume overload after previous repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 1993;88:II189-97.
55. Vliegen HW, van Straten A, de Roos A, Roest AA, Schoof PH, Zwinderman AH, Ottenkamp J, van der Wall EE, Hazekamp MG. Magnetic resonance imaging to assess the hemodynamic effects of pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of fallot. *Circulation* 2002;106:1703-7.
56. Warner KG, O'Brien PK, Rhodes J, Kaur A, Robinson DA, Payne DD. Expanding the indications for pulmonary valve replacement after repair of tetralogy of fallot. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1066-71; discussion 1071-2.
57. Eyskens B, Reybrouck T, Bogaert J, Dymarkowsky S, Daenen W, Dumoulin M, Gewillig M. Homograft insertion for pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of fallot improves cardiorespiratory exercise performance. *Am J Cardiol* 2000;85:221-5.
58. Jarmakani JM, Graham TP, Jr., Canent RV, Jr., Jewett PH. Left heart function in children with tetralogy of Fallot before and after palliative or corrective surgery. *Circulation* 1972;46:478-90.
59. Hausdorf G, Hinrichs C, Nienaber CA, Schark C, Keck EW. Left ventricular contractile state after surgical correction of tetralogy of Fallot: risk factors for late left ventricular dysfunction. *Pediatr Cardiol* 1990;11:61-8.
60. Ghai A, Silversides C, Harris L, Webb GD, Siu SC, Therrien J. Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden cardiac death in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1675-80.
61. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. Mechano-electrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation* 1995;92:231-7.
62. Rebergen SA, Niezen RA, Helbing WA, van der Wall EE, de Roos A. Cine gradient-echo MR imaging and MR velocity mapping in the evaluation of congenital heart disease. *Radiographics* 1996;16:467-81.
63. Helbing WA, de Roos A. Clinical applications of cardiac magnetic resonance imaging after repair of tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 2000;21:70-9.
64. Fogel MA. Assessment of cardiac function by magnetic resonance imaging. *Pediatr Cardiol* 2000;21:59-69.
65. Beerbaum P, Korperich H, Gieseke J, Barth P, Peuster M, Meyer H. Rapid left-to-right shunt quantification in children by phase-contrast magnetic resonance imaging combined with sensitivity encoding (SENSE). *Circulation* 2003;108:1355-61.
66. Korperich H, Gieseke J, Barth P, Hoogeveen R, Esdorn H, Peterschroder A, Meyer H, Beerbaum P. Flow Volume and Shunt Quantification in Pediatric Congenital Heart Disease by Real-Time Magnetic Resonance Velocity Mapping. A Validation Study. *Circulation* 2004;109:1987-93.
67. Rominger MB, Bachmann GF, Pabst W, Rau WS. Right ventricular volumes and ejection fraction with fast cine MR imaging in breath-hold technique: applicability, normal values from 52 volunteers, and evaluation of 325 adult cardiac patients. *J Magn Reson Imaging* 1999;10:908-18.
68. Helbing WA, Rebergen SA, Maliepaard C, Hansen B, Ottenkamp J, Reiber JH, de Roos A. Quantification of right ventricular function with magnetic resonance imaging in children with normal hearts and with congenital heart disease. *Am Heart J* 1995;130:828-37.
69. Lorenz CH, Walker ES, Morgan VL, Klein SS, Graham TP, Jr. Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 1999;1:7-21.
70. Lorenz C. The range of normal values of cardiovascular structures in infants, children, and adolescents by magnetic resonance imaging. *Pediatr Cardiol* 2000;21:37-46.
71. Daubeney PE, Blackstone EH, Weintraub RG, Slavik Z, Scanlon J, Webber SA. Relationship of the dimension of cardiac structures to body size: an echocardiographic study in normal infants and children. *Cardiol Young* 1999;9:402-10.
72. Sievers HH, Onnasch DG, Lange PE, Bernhard A, Heintzen PH. Dimensions of the great arteries, semilunar valve roots, and right ventricular outflow tract during growth: normative angiographic data. *Pediatr Cardiol* 1983;4:189-96.
73. King DH, Smith EO, Huhta JC, Gutgesell HP. Mitral and tricuspid valve annular diameter in normal children determined by two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1985;55:787-9.

74. Kondo C, Nakazawa M, Kusakabe K, Momma K. Left ventricular dysfunction on exercise long-term after total repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 1995;92:II250-5.
75. Brookes C, Ravn H, White P, Moeldrup U, Oldershaw P, Redington A. Acute right ventricular dilatation in response to ischemia significantly impairs left ventricular systolic performance. *Circulation* 1999;100:761-7.
76. Fogel MA, Weinberg PM, Fellows KE, Hoffman EA. A study in ventricular-ventricular interaction. Single right ventricles compared with systemic right ventricles in a dual-chamber circulation. *Circulation* 1995;92:219-30.
77. Pinsky MR, Perlini S, Solda PL, Pantaleo P, Calciati A, Bernardi L. Dynamic right and left ventricular interactions in the rabbit: simultaneous measurement of ventricular pressure-volume loops. *J Crit Care* 1996;11:65-76.
78. Geva T, Powell AJ, Crawford EC, Chung T, Colan SD. Evaluation of regional differences in right ventricular systolic function by acoustic quantification echocardiography and cine magnetic resonance imaging. *Circulation* 1998;98:339-45.
79. Gatzoulis MA, Clark AL, Cullen S, Newman CG, Redington AN. Right ventricular diastolic function 15 to 35 years after repair of tetralogy of Fallot. Restrictive physiology predicts superior exercise performance. *Circulation* 1995;91:1775-81.
80. Redington AN, Rigby ML, Hayes A, Penny D. Right ventricular diastolic function in children. *Am J Cardiol* 1991;67:329-30.
81. Roest AA, Helbing WA, Kunz P, van den Aardweg JG, Lamb HJ, Vliegen HW, van der Wall EE, de Roos A. Exercise MR imaging in the assessment of pulmonary regurgitation and biventricular function in patients after tetralogy of fallot repair. *Radiology* 2002;223:204-11.
82. Turkistani SZ, Rhodes J, Banerjee A, Pandian NG. Echocardiographic assessment of the right ventricular response to exercise. *Pediatr Cardiol* 2001;22:107-9.
83. Helbing WA, Bosch HG, Maliepaard C, Rebergen SA, van der Geest RJ, Hansen B, Ottenkamp J, Reiber JH, de Roos A. Comparison of echocardiographic methods with magnetic resonance imaging for assessment of right ventricular function in children. *Am J Cardiol* 1995;76:589-94.
84. Sugeng L, Weinert L, Thiele K, Lang RM. Real-time three-dimensional echocardiography using a novel matrix array transducer. *Echocardiography* 2003;20:623-35.
85. Vogel M, Schmidt MR, Kristiansen SB, Cheung M, White PA, Sorensen K, Redington AN. Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility: comparison with ventricular pressure-volume relations in an animal model. *Circulation* 2002;105:1693-9.
86. Vogel M, Cheung MM, Li J, Kristiansen SB, Schmidt MR, White PA, Sorensen K, Redington AN. Noninvasive assessment of left ventricular force-frequency relationships using tissue Doppler-derived isovolumic acceleration: validation in an animal model. *Circulation* 2003;107:1647-52.
87. Toyono M, Harada K, Tamura M, Yamamoto F, Takada G. Myocardial acceleration during isovolumic contraction as a new index of right ventricular contractile function and its relation to pulmonary regurgitation in patients after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:332-7.
88. Sun JP, Popovic ZB, Greenberg NL, Xu XF, Asher CR, Stewart WJ, Thomas JD. Noninvasive quantification of regional myocardial function using Doppler-derived velocity, displacement, strain rate, and strain in healthy volunteers: effects of aging. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:132-8.
89. Solarz DE, Witt SA, Glascock BJ, Jones FD, Khoury PR, Kimball TR. Right ventricular strain rate and strain analysis in patients with repaired tetralogy of Fallot: possible interventricular septal compensation. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:338-44.
90. Schulz R, Bürsch J. Fallotsche Tetralogie. Urban & Fischer, 1997:M 15.
91. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167-84.
92. Snider AR, Serwer GA, Ritter SB. Echocardiography in Pediatric Heart Disease. St. Louis: Mosby-Year book, 1997.
93. Lorenz CH. The range of normal values of cardiovascular structures in infants, children, and adolescents measured by magnetic resonance imaging. *Pediatr Cardiol* 2000;21:37-46.

## **11. ANHANG**

- |                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>11.1. Anhang I</b>   | <b>Ethikantrag</b>                                  |
| <b>11.2. Anhang II</b>  | <b>Patienteninformation für Eltern und Kinder</b>   |
| <b>11.3. Anhang III</b> | <b>Patienteninformation für Patienten</b>           |
| <b>11.4. Anhang IV</b>  | <b>Einwilligungserklärung für Eltern und Kinder</b> |
| <b>11.5. Anhang V</b>   | <b>Einwilligungserklärung für Patienten</b>         |
| <b>11.6. Anhang VI</b>  | <b>Dokumentationsbögen (CRF's = „Itemlisten“)</b>   |
| <b>11.7. Anhang VII</b> | <b>MRT-Arbeitsanleitung KN AHF</b>                  |