

**PROSPEKTIVES, MULTIZENTRISCHES, DEUTSCHES REGISTER FÜR DIE KLINISCHE EVALUIERUNG
DES TRANSMEDICS® ORGAN CARE SYSTEM (OCS™)
FÜR HERZTRANSPLANTATIONEN**

Sponsor des Registers: TransMedics, Inc.
200 Minuteman Road, Suite 302
Andover, MA 01810, USA

Kontaktperson des Sponsors: John Sokolowski
VP of Global Clinical and Regulatory Affairs
Telefon: +1-978-552-0957
Fax: +1-978-552-0979

Protokoll: Prof. Dr. Martin Strüber
Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations-
und Gefäßchirurgie
Telefon: +49-511-532-3435
Fax: +49-511-532-5625

VERTRAULICH – GESCHÜTZTE INFORMATIONEN

	Version Nr.	Ausgabedatum
Aktuelle Fassung	2.2	25.07.2011
	(deutsch)	(12:00 Uhr)

Prüfarzt-Vereinbarung und Zertifizierung

PROSPEKTIVES, MULTIZENTRISCHES, DEUTSCHES REGISTER FÜR DIE KLINISCHE EVALUIERUNG DES TRANSMEDICS® ORGAN CARE SYSTEM (OCS™) FÜR HERZTRANSPLANTATIONEN

Ich willige hiermit in die Teilnahme an dieser von TransMedics®, Inc. (nachfolgend der „Registersponsor“) gesponserten klinischen Untersuchung des Organ Care System (OCS™) ein. Ich willige ein, diese Untersuchung den Anforderungen des vom Registersponsor bereitgestellten Protokolls entsprechend und in Übereinstimmung mit den geltenden Bestimmungen und den von der zuständigen Ethikkommission (EC) auferlegten Bedingungen durchzuführen. Ich willige ein, sicherzustellen, dass von allen Register-Patienten eine angemessene Einwilligungserklärung eingeholt wird, bevor ihre Informationen in dieses Register aufgenommen werden.

Ich verstehe, dass dieses Register von einem vom Sponsor bestimmten unabhängigen Monitor überwacht wird. Diese Überwachung umfasst regelmäßige Visiten im Transplantationszentrum und eine andauernde Überprüfung der von mir zu der Datenbank des Registers eingereichten Daten.

Mein aktueller Lebenslauf wurde dem Registersponsor vorgelegt, zusammen mit den Lebensläufen der Ärzte an dieser Institution, die für die Durchführung der wissenschaftlichen Untersuchung verantwortlich sind. Dies umfasst das Ausmaß und die Art unserer relevanten Erfahrungen mit entsprechenden Daten und Orten.

Angenommen von:

Verantwortlicher Arzt im Registerzentrum

Datum

Name in Druckschrift

Name des Registerzentrums

INHALTSVERZEICHNIS

TABELLENVERZEICHNIS.....	6
PROTOKOLL-SYNOPSE	8
1. EINFÜHRUNG.....	19
1.1 Name und Verwendungszweck.....	19
1.2 Herztransplantationen in Deutschland	19
1.3 Vorherige Tests	20
1.4 Größe, Nachbeobachtung der Patienten und Dauer des Registers	20
2. BEGRÜNDUNG UND ZIELSETZUNGEN DES REGISTERS	20
3. DESIGN DES REGISTERS.....	21
3.1 Registertyp	21
3.2 Registerbehandlungen.....	21
3.3 Registerpopulation.....	21
4. ENDPUNKTE DES REGISTERS	21
5. REGISTERPOPULATION	21
5.1 Einwilligungserklärung.....	22
5.2 Eignungskriterien für Spender.....	22
5.3 Eignungskriterien für Empfänger – Screening und Tag der Transplantation.....	23
6. BESCHREIBUNG DES GERÄTS.....	24
7. PRÄOPERATIVE REGISTERVERFAHREN	25
7.1 Vorbeurteilung des Empfängers vor der Transplantation.....	25
7.2 Screening-Besuch des Empfängers am Tag der Transplantation.....	26
7.3 Spender-Screening und -Annahme	26
7.4 Konservierung und Beurteilung des Spenderherzens mittels OCS™ bis zum Hautschnitt Empfänger	27
7.5 Vor der Transplantation	28

8.	OPERATIVES UND UNMITTELBAR POSTOPERATIVES REGISTERVERFAHREN	29
8.1	Öffnen der Aortenklemme.....	29
8.2	Einzelheiten der Transplantation.....	29
8.3	Eurotransplant-Empfänger-ID	29
8.4	Funktionsbeurteilung:	29
8.5	Nachbeobachtung (Tage 0, 1, 3, 30 und 1 Jahr nach der Herztransplantation)	30
9.	BEURTEILUNG DER UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSE	31
9.1	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	31
9.2	Aufzeichnung und Meldung schwerwiegender unerwünschter herzbezogener Ereignisse.....	31
10.	STATISTISCHE ANALYSE.....	33
10.1	Allgemeines.....	33
10.2	Analyse-Population	33
10.3	Wirksamkeit	33
10.4	Sicherheitsanalyse.....	35
10.5	Bestimmung der Probengröße	36
11.	REGULATORISCHE UND ETHISCHE AUFLAGEN	36
11.1	Einwilligungserklärung	36
11.2	Ethikkommission	36
12.	MANAGEMENT DER DATENERFASSUNG DES REGISTERS	37
12.1	Datenerfassung.....	37
12.2	Quellendokumente	37
13.	VERLAUFSKONTROLLE.....	37
13.1	Kontrolle	37
13.2	Periodische Kontrollbesuche	37
13.3	Frequenz der Kontrollbesuche	38
13.4	Abschlussbesuche	38
13.5	Berichte über Kontrollbesuche.....	38
13.6	Protokollabweichungen	38

13.7	Internationaler Datenüberwachungsausschuss	39
13.8	Schulung des Prüfarztes	39
14.	BEANSTANDUNGEN UND FEHLFUNKTIONEN VON GERÄTEN.....	40
15.	VERTRAULICHKEIT.....	40
16.	ÄNDERUNGSRICHTLINIEN	40
17.	REGISTERZENTREN UND PRÜFÄRZTE.....	41
	QUELLENANGABEN	42
	APPENDIX B : HISTOPATHOLOGISCHE UNTERSUCHUNG BEI ABLEHNUNG EINES OCS™- SPENDERHERZENS.....	17-1

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 5-1: Einschlusskriterien für Spenderherzen	22
Tabelle 5-2: Ausschlusskriterien für Spenderherzen	23
Tabelle 5-3: Einschlusskriterien für Empfänger – Am Tag der Transplantation	23
Tabelle 5-4: Ausschlusskriterien für Empfänger – Am Tag der Transplantation	24

LISTE DER ABKÜRZUNGEN

AE	unerwünschtes Ereignis	ISO	International Standards Organization
CI	Herzindex	KHK	koronare Herzkrankheit
CK-MB	Creatin-Kinase Myokardtyp	LAD	linksatrialer Blutdruck
CMV	Cytomegalovirus	LVAD	linksventrikuläres Herzunterstützungssystem
CRO	Clinical Research Organization	LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
CVP	zentralvenöser Blutdruck	MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
DMB	Datenüberwachungsausschuss	OCS	Organ Care System
EC	Ethikkommission	PAP	pulmonalarterieller Blutdruck
ECMO	extrakorporale Membranoxygenation	PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck
eCRF	elektronisches Fallberichtsformular	RR	Blutdruck
EF	Ejektionsfraktion	RVAD	rechtsventrikuläres Herzunterstützungssystem
EKG	Elektrokardiogramm	SAE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
Hct	Hämatokrit	SOC	Standardtherapie (Standard of Care)
HF	Herzfrequenz	TIA	transitorische ischämische Attacke
IABP	intraaortale Ballonpumpe	TPG	transpulmonaler Gradient
ICU	Intensivstation	VAD	ventrikuläres Herzunterstützungssystem

**PROSPEKTIVES, MULTIZENTRISCHES DEUTSCHES REGISTER FÜR DIE KLINISCHE BEURTEILUNG
DES TRANSMEDICS® ORGAN CARE SYSTEM (OCS™)
FÜR HERZTRANSPLANTATIONEN
PROTOKOLL-SYNOPSE**

Titel des Protokolls	Prospektives, multizentrisches deutsches Register für die klinische Beurteilung des TransMedics® Organ Care System® (OCS™) für Herztransplantationen
Verwendungszweck des OCS™-Herzgerätes	Konservierung und Überwachung eines Spenderherzens zur späteren Transplantation bei einem Empfänger
Ziele	<p>Beurteilung der Auswirkung bei Einsatz der physiologischen Konservierungs-, Überwachungs- und Diagnosefunktionen des OCS™-Herzgerätes auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Überlebensergebnisse bei Spenderherzen mit reduzierter Ischämietoleranz 30 Tage und 1 Jahr nach der Transplantation im Vergleich Spenderherzen mit kalter Ischämietoleranz zur kalten Konservierung. • den prozentualen Anstieg (%) der Anzahl von Herztransplantationen an den teilnehmenden Zentren im Vergleich zum Mittelwert aus 2009 und 2010, bezogen auf die Anzahl der eingesetzten OCS™-Systeme.
Evaluierungsdesign	Prospektives, multizentrisches Register mit gleichzeitiger (zeitlich befristeter) paralleler Kontrollgruppe
Registergruppen	<ul style="list-style-type: none"> • OCS™: Maximal 8 Prüfzentren und 245 männliche oder weibliche Patienten, die primäre Kandidaten für eine Herztransplantation sind. • Kontrolle: Transplantationsempfänger von durch Kaltlagerung konservierten Herzen an den gleichen 8 Prüfzentren und im gleichen Zeitraum
Behandlungsplan	<ul style="list-style-type: none"> • Primäre Empfänger von Herztransplantaten werden für die Teilnahme am Register eingeschlossen. • Spenderherzen werden von der Deutschen Stiftung Organtransplantation nach den unten angegebenen Kriterien A, B und C evaluiert und kategorisiert. • Eurotransplant führt die Allokation der genannten Spenderherzen nach den aktuellen deutschen Richtlinien durch. • Das teilnehmende Zentrum überprüft die Kategorisierung des Spenderherzens bei der Annahme: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wenn das Spenderherz der Kategorie A die Alters- und Ischämiezeitkriterien für den OCS™-Einsatz erfüllt, wird es mit dem OCS™-System konserviert und bewertet. ▪ Wenn ein Herz der Kategorie B für die Entnahme angenommen wird, wird es mit dem OCS™-System konserviert und bewertet. ▪ Spenderherzen der Kategorie A und B von Organspendern außerhalb des Eurotransplantbereichs mit einer geschätzten

	<p>Transportzeit von über 180 Minuten können mit dem OCS konserviert und in das Register aufgenommen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle sonstigen angenommenen Spenderherzen werden nach den aktuellen deutschen Richtlinien durch Kaltlagerung konserviert. • Spenderherzen werden am teilnehmenden Zentrum nach Standardprotokollen bei einem entsprechenden Empfänger transplantiert. • Alle Empfänger von Herztransplantaten der am Register teilnehmenden Zentren werden für bis zu 1 Jahr nach der Transplantation beobachtet.
OCS™ Perfusions- und Bewertungsparameter	<p>Während der Konservierung mit den OCS™ einzuhaltende Parameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlerer Koronarflussbereich: 400 – 900 ml/min • Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)-Bereich: 50 mmHg - 90 mmHg • Mittlerer Herzfrequenzbereich: 50 - 120 Schläge pro Minute • Arteriell Laktat (gesamt): < 5 mmol/l • Hämatokritwert im OCS System: > 15 % <p>Können diese Parameter nicht eingehalten werden, erfolgt der Ausschluss des Spenderherzens aus dem Register.</p>
Registerendpunkte	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überleben des Patienten 1 Jahr nach der Transplantation <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überleben des Patienten und des Implantats 30 Tage nach der Transplantation • Überleben des Implantats 1 Jahr nach der Transplantation • Prozentualer Anstieg (%) der Anzahl an Herztransplantationen an den teilnehmenden Zentren bezogen auf den Einsatz von OCS™
Auswertungspopulation	Die primäre Auswertung aller Endpunkte basiert auf der Population gemäß Protokoll.
Zwischenanalyse	Zum Überleben von Patient und Implantat 30 Tage nach der Transplantation wird eine Zwischenauswertung nach 100 Transplantationen unter Verwendung des OCS™ durchgeführt.
OCS™-Registerausschlusskriterien	<p>Ausschlusskriterien für Spenderherzen:</p> <p>Spenderherzen der Kategorie C, d. h. mit irreversibler, morphologischer Schädigung oder Vorliegen einer instabilen Hämodynamik (Schock) des Organspenders nach folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nachgewiesene oder sehr wahrscheinliche koronare Herzkrankheit (KHK) II.°-III.° • Myokardinfarkt • signifikante Herzklappenerkrankung (Stenose oder Insuffizienz >I. Grades) • schwere linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) (Septum- oder posteriore linksventrikuläre Wanddiameter > 17 mm) • Definition Schock: (MAP< 60, zentralvenöser Blutdruck/CVP >15,

	<p>pulmonalkapillärer Verschlussdruck/PCWP >15) unter Dobutamin >10 µg/kg/min und/oder Noradrenalin >0,5 µg/kg/min oder Adrenalin >0,2 µg/kg/min</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle weiteren Ausschlusskriterien folgen den allgemeinen Richtlinien für die Organspende (Infektion, Tumoren) <p>Ausschlusskriterien für Organempfänger:</p> <ul style="list-style-type: none"> • irreversible, persistierende pulmonale Hypertonie, definiert als transpulmonaler Gradient (TPG) >15 mmHg • chronisches Nierenversagen, definiert mittels chronischem Serumkreatinin > 2,5 mg/dl für eine Dauer von mehr als 2 Wochen und/oder erforderliche Hämodialyse (außer bei Hämodialyse oder Hämofiltration infolge von Flüssigkeitsüberschuss) • Beatmung zum Zeitpunkt der Transplantation • Panel-reaktive Antikörper > 40% und positiv prospektives und/oder faktisches Cross-Match
<p>Einschlusskriterien für die OCS™-Gruppe</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Spenderalter: <ul style="list-style-type: none"> • Spenderherzen der Kategorie A mit einem Alter zwischen 55 und 65 Jahren und B mit einem Alter ≤65 Jahre 2. Spenderherz Kategorie A nach der Tabelle unten (beschränkt auf Spender im Alter von 55 bis 65 Jahren) <ul style="list-style-type: none"> • keine Anzeichen von KHK • LVH: Septum- oder LV Hinterwanddicke ≤12 mm (diastolisch) • keine rechtsventrikuläre Funktionsstörung • EKG (Elektrokardiogramm): Sinusrhythmus • Linksherz-Ejektionsfraktion (EF) >50% • Herzklappenerkrankungen: keine Stenose und keine bis minimale Regurgitation (Echokardiographie) • stabile Hämodynamik: (MAP >60 mmHg, CVP = 2–15 mmHg, PCWP = 4–15 mmHg, Herzindex (CI) > 2,4 (l/min/m²)) • inotrope Unterstützung: keine bis mäßig, bei einer maximalen Dosis von Dobutamin von 6 µg/kg/min, und oder Noradrenalin 0,1 µg/kg/min 3. Spenderherz Kategorie B mit einem Alter ≤65 Jahre nach folgenden Kriterien: (die Erfüllung mindestens eines Kriteriums ist ausreichend) <ul style="list-style-type: none"> • Koronare Ein-Gefäß-Erkrankung • LVH: Septum- oder LV Hinterwanddicke 13 -17 mm (diastolisch) • mäßige rechtsventrikuläre Insuffizienz • EKG: Sinusrhythmus • Linksherz-EF 30-50%

- | | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none">• stabile Hämodynamik unter Dobutamin $\geq 0,6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, Adrenalin $\leq 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, Noradrenalin $0,1 \leq 0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ |
|--|---|

4. Erwartete Ischämiezeit beim Spenderherzen:

- Organspender außerhalb des Eurotransplantbereiches mit einer Transportzeit von >180 Minuten

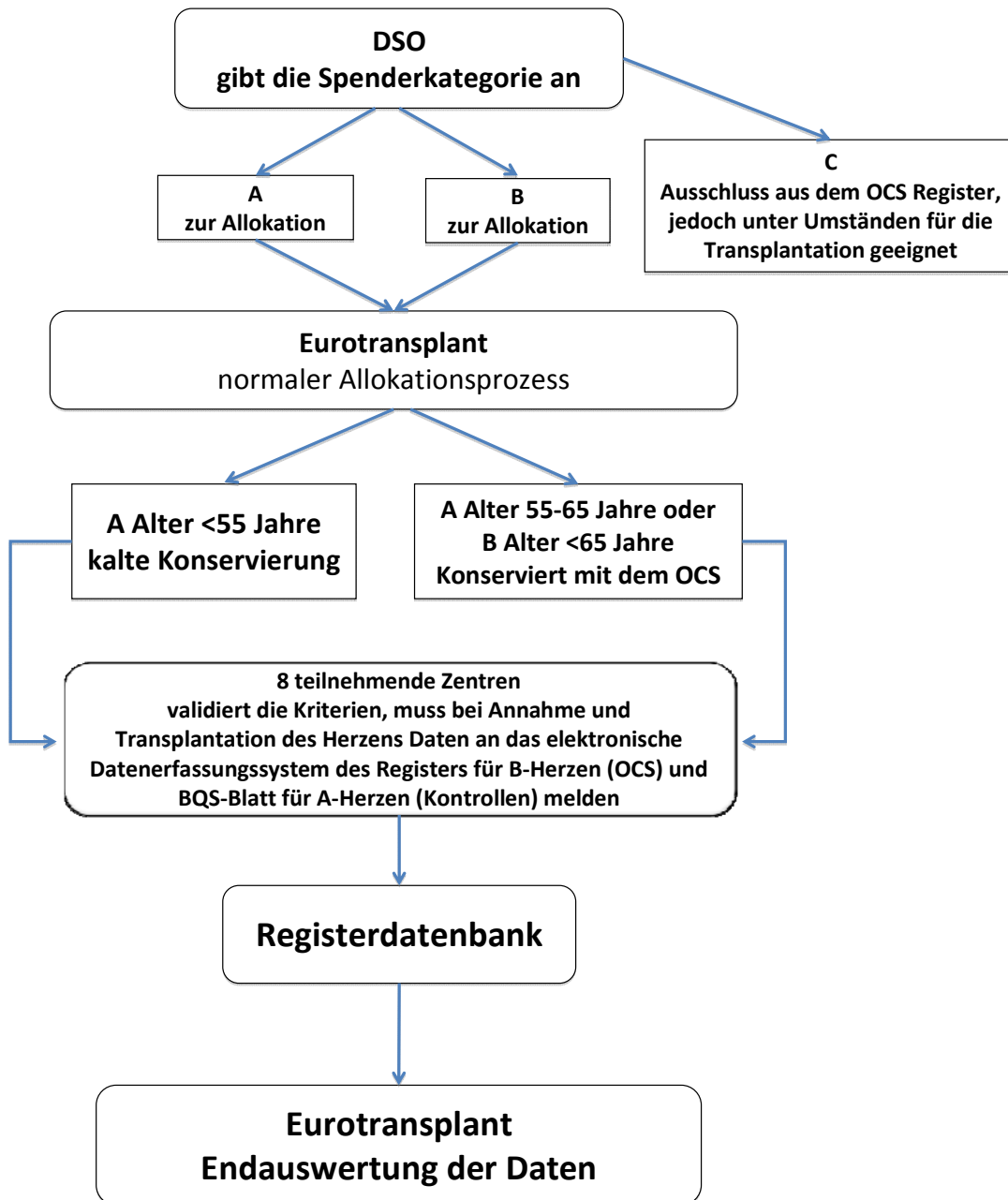
Spenderherzkategorien des deutschen OCS™-Registers

	A	B ¹	C (Organspender mit irreversibler, morphologischer Schädigung oder Schockzustand)
KHK	keine KHK	KHK I.°	KHK II.°-II.° oder Myokardinfarkt
LVH	≤ 12 mm	13 – 17 mm	>17 mm Septum oder posterior LV Wanddiameter
Klappenstenose			Stenose
Klappeninsuffizienz			Insuffizienz > I.°
RV-Insuffizienz	keine RVI	mäßige RVI	schwere RVI
EKG			STEMI, VHF
Ejektionsfraktion (%)	EF > 50%	EF 30 - 50%	EF < 30%
Hämodynamik			Schock (siehe Kriterien Kategorie C)
Dobutamin (µg/kg/min)	bis 6	≥ 6	
Noradrenalin (µg/kg/min)	bis 0,1	0,1 ≤ 0,5	> 0,5
Adrenalin (µg/kg/min)	nein	Ja, ≤ 0,2	> 0,2

¹ Für die Zuordnung zu den Kategorien ist die Erfüllung von einem Kriterium ausreichend

Gesamtablaufdiagramm der klinischen Implementierung

Das folgende Ablaufdiagramm beschreibt die klinische Implementierung der Registerkriterien:



Auswirkung auf die Allokation des Spenderorgans	Es gibt keinerlei Auswirkungen auf den Allokationsprozess. Die Empfängerauswahl wird weder durch die Spenderkategorien noch durch die Anwendung der OCS™-Technologie beeinflusst.
Wissenschaftliche und klinische Beaufsichtigung	<p>Es wird ein Steering Committee aus je einem Vertreter der 8 teilnehmenden Zentren, der DSO und TransMedics®, gebildet, um alle Aspekte der klinischen Umsetzung dieses Registerprotokolls, der Datenerfassung und das Monitoring zu überwachen sowie die Kommunikation mit dem unabhängigen Institut für die endgültige Beurteilung der Registerdatenbank zu beaufsichtigen.</p> <p>Das Steering Committee beschließt Änderungen des Studienprotokolls (Amendments), falls notwendig, um die Ziele des OCS™-Registers zu erreichen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gewährleistung der Sicherheit der Patienten 2. Erhöhung der Transplantationszahl durch OCS™ <p>Die TPG Auftraggeber werden von geplanten Protokolländerungen unverzüglich in Kenntnis gesetzt.</p> <p>Zusätzlich zum Steering Committee wird ein internationales Daten-Monitoring-Board (Datenüberwachungsausschuss/DMB) eingerichtet, das die klinischen Ergebnisse des Registers überwacht. Das DMB besteht aus 3 internationalen Experten, die nicht in das Register involviert sind. Es wird mit der Überwachung der Patientensicherheit betraut. Es orientiert sich dabei an den Überlebensraten nach Herztransplantation in Deutschland, wie sie im Bericht des Aqua Institutes für 2010 veröffentlicht sind. Es kann den Einsatz des OCS™ im Rahmen des Registers beenden, wenn es die Patientensicherheit gefährdet sieht. Das DMB hat die folgende Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herz- und Thorax-Transplantationschirurg/-in • Herzinsuffizienz-Kardiologe/-in • Biostatistiker/in
Datenerfassung	<p>Die Datenerfassung und -überwachung wird von einem unabhängigen Vertragsforschungsunternehmen (Meditech™) gemäß den Normen guter Klinikpraxis und den internationalen Datenschutzgesetzen durchgeführt.</p> <p>Die Registerdatenbank wird auf einem elektronischen Datenerfassungssystem aufgesetzt und von Medidata® Solutions Worldwide gepflegt.</p>
Endauswertung der Registerdaten	Eurotransplant ist beauftragt, die Endauswertung gemäß Statistikplan vorzunehmen. Die Verantwortung für die protokollgemäße Datenauswertung liegt beim Steering Committee.
Statistikplan	Stetige Variablen werden mit Hilfe beschreibender Statistik, namentlich des arithmetischen Mittels, des Medianwerts, der Standardabweichung, des Minimums und des Maximums, zusammengefasst. Kategorische Variablen werden mit Hilfe von Häufigkeiten und Prozentanteilen zusammengefasst. Sämtliche einseitigen statistischen Überprüfungen werden mit einem Signifikanzniveau von 0,025 und alle zweiseitigen statistischen Überprüfungen mit einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt, soweit nicht anders angegeben.

Die Population gemäß Protokoll wird aus allen Empfängern bestehen, die in den teilnehmenden Zentren herztransplantiert wurden und bei denen keine bedeutenden Verstöße gegen das Protokoll vorliegen. **Als bedeutende Verstöße gegen das Protokoll, die einen Empfänger von der Berücksichtigung in der Population ausschließen, gelten:**

- Nicht berücksichtigungsfähig, weil Einschluss- und/oder Ausschlusskriterien für den Empfänger nicht eingehalten wurden.
- Nicht berücksichtigungsfähig, weil Einschluss- und/oder Ausschlusskriterien für Spenderherz nicht eingehalten wurden.

Bei Analysen auf Grundlage der Population gemäß Protokoll erfolgt die Auswertung je Empfänger entsprechend der Behandlungsform, mit der das Spenderherz behandelt wurde.

Die Population der Transplantationsempfänger wird aus allen Empfängern bestehen, die während des Registerzeitraumes in den teilnehmenden Zentren herztransplantiert wurden. Die Sicherheitsanalyse wird auf Grundlage der Population der Transplantationsempfänger durchgeführt. Die Auswertung der Empfänger erfolgt entsprechend der Behandlungsform, die das Spenderherz erfahren hat.

In diesem Register sind die OCS™-Spenderherz-Population und die Standardtherapie (Standard of Care/SOC)-Spenderherz-Population nicht vergleichbar, da bei den OCS™-Spenderherzen mindestens ein Risikofaktor mehr besteht als bei den SOC-Spenderherzen. Wenn beide Behandlungsformen gleich wirksam wären, wären die Überlebensraten der Empfänger und der Transplantate nach 30 Tagen und nach 1 Jahr für OCS™-Spenderherz-Empfänger höher einzuschätzen als für SOC-Spenderherz-Empfänger.

Die Wirksamkeitsanalyse wird die Frage behandeln, ob die OCS™-Behandlung gegenüber der SOC-Behandlung nicht unterlegen (oder überlegen) ist, wenn die Behandlungsformen an zwei unterschiedlichen Populationen erprobt werden, wobei die OCS™-Behandlung bei risikoreicheren Spenderherzen und die SOC-Behandlung bei Spenderherzen mit geringerem Risiko angewandt werden sollen. Eine Anpassung im Hinblick auf Risikofaktoren erfolgt dabei nicht.

Obwohl eine Zwischenstudie nach Transplantation der 100 ersten OCS™-Herztransplantate erfolgen wird, dient diese Zwischenstudie nicht dazu, die gesamte Registerstudie möglicherweise bereits zu diesem Zeitpunkt abzubrechen. Daher werden auch keine Anpassungen der Vielheiten vorgenommen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt für dieses Register ist das Überlebensergebnis des Empfängers 1 Jahr nach der Transplantation. Die primäre Hypothese für diese Registerstudie ist, dass die OCS™-Behandlung gegenüber der Standardbehandlung am Maßstab der Überlebensrate 1

Jahr nach der Transplantation nicht unterlegen ist. Diese grundlegende Hypothese lautet wie folgt:

$$H_0: \pi_{\text{OCS}} < \pi_{\text{SOC}} - \delta \quad \text{und}$$

$$H_1: \pi_{\text{OCS}} \geq \pi_{\text{SOC}} - \delta,$$

wobei π_{OCS} und π_{SOC} jeweils die Anteile der Empfänger sind, die ein Jahr nach der OCS™-Behandlung bzw. nach der Standardbehandlung noch leben und δ der Grenzwert, bei dem eine Unterlegenheit der OCS™-Behandlung nicht mehr besteht, hier angenommen mit dem Wert 0,15.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wird nach Maßgabe der Kaplan-Meier-Methode ermittelt, um Einschätzungen der 1-Jahres-Überlebensraten und die damit verbundenen Standardfehler für jede Behandlungsgruppe zu erhalten. Diese Einschätzungen werden benutzt, um 95%-Konfidenzintervalle auf Grundlage der Normalapproximation für die tatsächlichen 1-Jahres-Überlebensraten für die jeweilige Behandlungsgruppe zu berechnen. Außerdem wird ein 95%-Konfidenzintervall auf Grundlage der Normalapproximation für den Unterschied zwischen den beiden Populationen ($\pi_{\text{SOC}} - \pi_{\text{OCS}}$) errechnet. Eine obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls kleiner oder gleich $\delta = 0,15$ würde zur Ablehnung der Nullhypothese (H_0) zugunsten der Alternativhypothese (H_1) und schließlich zur Erfüllung des Erfolgsmaßstabs für den primären Wirksamkeitsendpunkt führen.

Wenn die Gleichwertigkeit nachgewiesen ist, wird ein entsprechender (zweiseitiger) Test der Überlegenheit auf Grundlage der Normalapproximation durchgeführt, wobei die aus der Kaplan-Meier-Analyse gewonnenen Einschätzungen für die Prüfung der Unterschiede zwischen den Behandlungsformen am Maßstab der Überlebensergebnisse 1 Jahr nach der Transplantation genutzt werden. Die Null- und die Alternativhypothese für die Überlegenheit lauten wie folgt:

$$H_0: \pi_{\text{OCS}} = \pi_{\text{SOC}} \quad \text{und}$$

$$H_1: \pi_{\text{OCS}} \neq \pi_{\text{SOC}} .$$

Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt für dieses Register lautet wie folgt:

- Überlebensergebnis des Transplantats 1 Jahr nach Transplantation
- Überlebensergebnis des Empfängers 30 Tage nach Transplantation
- Überlebensergebnis des Transplantats 30 Tage nach Transplantation
- Prozentualer Anstieg der Herztransplantationen in den teilnehmenden Zentren

	<p>Die Überlebensergebnisse für das Transplantat ein Jahr nach der Transplantation, für den Empfänger 30 Tage nach der Transplantation und für das Transplantat 30 Tage nach der Transplantation werden in derselben Weise ermittelt wie bei der Ermittlung des primären Wirksamkeitseindpunkts.</p> <p>Die prozentuale Steigerung der Herztransplantationen wird wie folgt berechnet: Prozentuale Steigung = $(N_{OCS} - N_{alt}) * 100 / N_{alt}$</p> <p>Die Werte werden bezogen auf die Anzahl des Einsatzes von OCS™.</p> <p>Prozentuelle Steigung / n_{OCS}</p> <p>N_{OCS} ist dabei die mittlere Anzahl der Herztransplantationen in den teilnehmenden Zentren während der Registerstudie pro Jahr. N_{alt} ist die mittlere Anzahl der Herztransplantationen pro Jahr in den teilnehmenden Zentren in 2009 und 2010.</p> <p>n_{OCS} ist die Anzahl der pro Jahr verwendeten OCS™-Systeme.</p> <p>Lediglich behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (AEs) sollen zusammengestellt und analysiert werden. Die Anzahl und der Prozentanteil der Patienten mit mindestens einem AE, mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SAE) oder mindestens einem das Herz betreffenden SAEs werden von der Behandlungsgruppe für die Population der Transplantationsempfänger ermittelt und vorgelegt.</p> <p>Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit AEs werden nach Art des Ereignisses sortiert für jede Behandlungsgruppe gesondert ausgewiesen. AEs werden in Abhängigkeit von der Art und Schwere des Ereignisses und nach dem Zusammenhang mit dem Gerät für die Behandlungsgruppe zusammengefasst.</p>
<p>Fallzahlberechnung</p>	<p>Die Berechnung der Teilnehmerzahl für das Register beruht auf folgenden Vorgaben:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nichtunterlegenheitsregister 2. Zwei Gruppen: OCS™ und SOC 3. Endpunkt ist Überlebensanteil 1 Jahr nach der Transplantation 4. Gleichwertigkeitsgrenzwert = 0,15 5. Einseitiger Test 6. Alpha = 0,025 7. Tatsächlicher Anteil bei Standardbehandlung (SOC) ist 0,70 8. Tatsächlicher Anteil bei OCS™ ist 0,70 9. Leistungsfähigkeit = 90%

10. Verhältnis von SOC-Empfängern zu OCS™-Empfängern ist 1:1

Auf Grundlage dieser Vorgaben liegt die erforderliche Teilnehmerzahl bei 197 Patienten je Behandlungsgruppe. Unter Berücksichtigung und in der Erwartung, dass in bis zu 20% der Fälle die OCS™-Spenderherzen nicht transplantiert werden oder Empfänger nach der Transplantation in der Folge nicht weiter teilnehmen, liegt die notwendige Teilnehmerzahl bei 244 Patienten je Behandlungsgruppe.

1. Einführung

1.1 Name und Verwendungszweck

Das TransMedics® OCS™ ist ein tragbares Perfusions- und Überwachungsmedizinischer, das ein Spenderherz in einem fast physiologischen, schlagenden Zustand für eine Transplantation bei einem Empfänger konservieren soll.

Das OCS™ hält die Lebensfähigkeit des Organs aufrecht, indem es eine kontrollierte Umgebung bereitstellt und das Spenderorgan kontinuierlich mit erwärmtem, mit Sauerstoff angereichertem Blut versorgt, ergänzt durch eine Herzperfusionslösung von TransMedics®. Das Blut wird dem Spender entnommen und in einem geschlossenen Kreislauf mit dem Herzperfusionslösung in dem Organ zirkuliert.

Das OCS™ ist nur für den Gebrauch durch qualifizierte medizinische Fachkräfte vorgesehen, die auf Organtransplantationen spezialisiert und im Gebrauch dieses Geräts geschult sind.

1.2 Herztransplantationen in Deutschland

Herztransplantationen sind zum Goldstandard in der Therapie von Patienten mit Herzkrankheiten im Endstadium geworden.¹ In den letzten 30 Jahren wurden signifikante Fortschritte hinsichtlich Behandlung des Spenders, Operationstechnik, Immunsuppressionsplänen und postoperativer Versorgung gemacht. Trotz dieser jüngsten Fortschritte leisten primäre Dysfunktion des Transplantats und akutes Herzversagen weiterhin einen signifikanten Beitrag zu postoperativer Morbidität und Mortalität nach Herztransplantationen.² Die Ätiologie dieser Fehlschläge basiert wahrscheinlich auf vielen Faktoren, suboptimale Konservierung des Herzens und nachfolgende Ischämie oder Reperfusionverletzung des Herzens spielen jedoch eine Rolle. Neue Methoden zur Konservierung von Spenderherzen, die diese Probleme aufgreifen, könnten zur Förderung von Herztransplantationen beitragen.

Die Herztransplantationssituation in Deutschland ist heute aufgrund der folgenden wichtigen Fakten an einem kritischen Punkt angekommen:

- Die Notwendigkeit von Herztransplantationen nimmt jedes Jahr zu. Im Jahr 2009 befanden sich in Deutschland mehr als 900 Patienten auf der Warteliste für eine Herztransplantation. Dieser Bedarf wird aufgrund der Patientendemographie und der Inzidenz von fortgeschrittener Herzkrankheit weiter wachsen.
- Aufgrund des zunehmenden Alters der Organspender mit einer höheren Inzidenz von Herzerkrankungen nehmen die Anforderungen für die Herzkonservierungstechnik und die Beurteilung für Spenderherzen zu. Es wurden im Jahr 2009 nur ca. 35-40 % der Spenderherzen für Transplantationen genutzt. Obwohl das durchschnittliche Alter der verwendeten Spenderorgane in Deutschland in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat. Dies führte zur geringsten Anzahl von Herztransplantationen in Deutschland seit 10 Jahren, mit nur 346 Transplantationen im Jahr 2009.
- Diese enorme Diskrepanz zwischen Angebot und Nachfrage führte zu einer signifikant gesteigerten Verwendung von mechanischen Herzunterstützungssystemen in

Deutschland in den letzten Jahren. Diese Geräte sind sehr teuer und weisen signifikante Komplikationsraten auf, die weiter zur enormen Kostenlast des Systems beitragen. Die Überlebensraten sind im Vergleich zu Herztransplantationen sehr niedrig.

Das OCS™ verwendet eine Kombination von technologischen Merkmalen und umfasst eine Reihe von Funktionen zur Beurteilung der Organperfusions- und Konservierungsbedingungen, einschließlich Flussraten, Drücke und Temperaturen.

1.3 Vorherige Tests

Das OCS™-Herzsystem trägt das CE-Zeichen, erfüllt alle notwendigen International Standards Organization (ISO)-Standards und entspricht allen Anforderungen der europäischen Richtlinie über Medizinprodukte (Medical Device Directive).

Das OCS™ wurde umfangreichen präklinischen Tests unterzogen, um seine Sicherheit, Wirksamkeit und Eignung für den klinischen Gebrauch unter Beweis zu stellen. Präklinische Untersuchungen und Tierstudien zeigen, dass das OCS™ ein Herz konserviert und überwacht und dass es wie beabsichtigt funktioniert. Das kardiale Einwegset wurde in Übereinstimmung mit ISO-10993 „Biological Evaluation of Medical Devices“ evaluiert und getestet, einschließlich Tests auf akute Toxizität, Reizung, Sensibilisierung, Zytotoxizität, Hämolyse, Genotoxizität und Pyrogenität. Die Testergebnisse zeigen, dass das Gerät und seine Materialien biokompatibel und für ihren beabsichtigten Zweck geeignet sind. Das Herzperfusionsset und das Herzperfusionslösung sind mit validierten Methoden sterilisiert und zur Erhaltung der Sterilität angemessen verpackt.

Das OCS™ wurde ebenfalls umfangreichen präklinischen Tests unterzogen, einschließlich elektrischer Sicherheitstests, elektromagnetischer Kompatibilitätstests sowie Validierungs- und Verifizierungstests (einschließlich einer Evaluierung der Software des Geräts). Alle Tests und Ergebnisse zeigen, dass das OCS™ die Leistungsspezifikationen erfüllt und für den beabsichtigten klinischen Gebrauch sicher und geeignet ist. Das OCS™ wurde in Europa und den USA auch unter klinischen Bedingungen getestet. Die jüngste Analyse vom 21. Oktober 2007 ist in Abschnitt 14 dieses Dokuments enthalten.

1.4 Größe, Nachbeobachtung der Patienten und Dauer des Registers

Dieses Register wird an 8 Herztransplantationszentren in Deutschland durchgeführt und wird bis zu 245 Patienten umfassen, die ein Transplantat mithilfe des OCS™ erhalten haben, und mindestens 245 Patienten, die im gleichen Zeitraum mit konventionell konservierten Organen transplantiert werden. Die Patienten im OCS™-Register werden für bis zu 1 Jahr ab dem Datum der Transplantation beobachtet.

2. Begründung und Zielsetzungen des Registers

Das OCS™-Herzsystem wurde entwickelt, um die Organkonservierung zu verbessern und die Einschränkungen der derzeitigen Kaltlagerungstechnik zu überwinden. Außerdem bietet das OCS™ zusätzliche Diagnose- und Behandlungsfähigkeiten für Spenderherzen, um die Transplantationsfähigkeit von Spenderherzen sowie die Ergebnisse nach der Transplantation möglichst zu verbessern.

Die primäre Zielsetzung dieses Registers besteht darin, den klinischen Nutzen bzw. die klinischen Vorteile der Verwendung des OCS™-Medizingeräts für Herzen hinsichtlich folgender Kriterien zu beurteilen:

- die Überlebensergebnisse bei Spenderherzen mit reduzierter Ischämietoleranz 30 Tage und 1 Jahr nach der Transplantation im Vergleich Spenderherzen mit kalter Ischämietoleranz zur kalten Konservierung.

3. Design des Registers

3.1 Registertyp

Dies ist ein prospektives, multizentrisches Register für alle Herztransplantatempfänger, die ein Spenderherz mit erhöhter Ischämieempfindlichkeit erhalten haben, dass mit dem OCS™-Herzsystem konserviert wurde, mit einer parallelen Kontrollgruppe.

3.2 Registerbehandlungen

Nach dem Screening und der Bestätigung der Eignung werden die Spenderherzen mit reduzierter Ischämietoleranz mithilfe des OCS™-Herzgeräts konserviert und beurteilt. Spenderorgane mit normaler Ischämietoleranz werden mit dem Standardverfahren der teilnehmenden Zentren und einer kalten Ischämie angesetzt. Geeignete Empfänger werden einer Herztransplantation unterzogen, die dem Standardverfahren der teilnehmenden Registerzentren entspricht.

3.3 Registerpopulation

- Alle Patienten, die ein mit dem OCS™ konserviertes Herz erhalten.
- Alle Spenderherzen, die mit dem OCS™ konserviert wurden.
- Alle Spenderherzen und beabsichtigten Empfänger werden verknüpft.
- Alle Patienten, die ein Herz erhalten, das am Registerzentrum mit Kaltlagerung konserviert wurde.

4. Endpunkte des Registers

Primärer Endpunkt

- Überleben der Patienten 1 Jahr nach der Transplantation

Sekundäre Endpunkte:

- Überleben der Patienten und des Transplantats 30 Tage nach der Transplantation
- Überleben des Transplantates 1 Jahr nach der Transplantation.
- Anstieg der Herztransplantationszahlen in Prozent (%) an den teilnehmenden Zentren in Bezug auf die Verwendung des OCS™-Registers

5. Registerpopulation

Bis zu 245 Patienten, die primäre Herztransplantatempfänger mittels des OCS™ sind, werden in das Register aufgenommen und mindestens die gleiche Anzahl von Patienten nach Transplantation mit konventioneller Konservierung.

5.1 Einwilligungserklärung

Von allen Registerpatienten (oder deren Vormund oder gesetzlichem Vertreter) wird vor der Durchführung der Herztransplantation eine schriftliche Einwilligungserklärung eingeholt. Die Aufklärung erfolgt idealerweise mit Aufnahme auf die Warteliste bzw. während der Wartezeit.

Die Prüfärzte sind ethisch und gesetzlich dafür verantwortlich, sicherzustellen, dass jeder Patient, der für die Aufnahme in dieses Register in Erwägung gezogen wird, eine vollständige Erklärung des Protokolls erhält. Dies wird in einer schriftlichen Einwilligungserklärung dokumentiert, die von der gleichen Ethikkommission (EC) genehmigt wird, die auch für die Genehmigung des Registers verantwortlich ist. Jede Einwilligungserklärung wird die von den in Deutschland geltenden Vorschriften verlangten Elemente umfassen. Für jede in diesem Register verwendete schriftliche Einwilligungserklärung ist die Genehmigung des Sponsors einzuholen.

Die von der EC genehmigte schriftliche Einwilligungserklärung wird vom Patienten und dem Prüfarzt, der die Einwilligung einholt (oder Prüfarzt und vom Institutional Review Board/EC autorisierten Vertreter) unterzeichnet. Der Patient wird eine Kopie der unterzeichneten Einwilligungserklärung erhalten. Das Original wird in den Akten des Prüfarztes aufbewahrt.

5.2 Eignungskriterien für Spender

5.2.1 Einschlusskriterien für Spender

Organspender der Kategorie A und B gehen in das Register ein, soweit das Transplantat an einen Patienten der teilnehmenden Zentren alloziert wird.

Für die OCS Gruppe müssen die in Tabelle 5-1 angegebenen Einschlusskriterien erfüllt werden.

1.	Alter des Spenders <ul style="list-style-type: none">Spenderherzen der Kategorie A mit einem Alter zwischen 55 und 65 Jahren und B mit einem Alter ≤ 65 Jahre
2.	Spenderherz Kategorie A nach der Tabelle unten (beschränkt auf Spender im Alter von 55 bis 65 Jahren) <ul style="list-style-type: none">keine Anzeichen von KHKLVH: Septum- oder LV Hinterwanddicke ≤ 12 mm (diastolisch)keine rechtsventrikuläre FunktionsstörungEKG: SinusrhythmusLinksherz-EF $> 50\%$Herzklappenerkrankungen: keine Stenose und keine bis minimale Regurgitation (Echokardiographie)stabile Hämodynamik: (MAP > 60 mmHg, CVP = 2–15 mmHg, PCWP = 4–15 mmHg, Herzindex (CI) = 2,4 (l/min/m²))inotrope Unterstützung: keine bis mäßig, bei einer maximalen Dosis von Dobutamin von 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, und oder Noradrenalin 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

3.	Spenderherz Kategorie B mit einem Alter ≤ 65 Jahre nach folgenden Kriterien: (die Erfüllung mindestens eines Kriteriums ist ausreichend) <ul style="list-style-type: none"> • koronare Ein-Gefäßerkrankung • LVH: Septum- oder LV Hinterwanddicke 13 -17 mm (diastolisch) • mäßige rechtsventrikuläre Insuffizienz • Linksherz-EF 30-50% • stabile Hämodynamik unter Dobutamin $\geq 6 \mu\text{g/kg/min}$, Adrenalin $\leq 0,2 \mu\text{g/kg/min}$, Noradrenalin $0,1 \leq 0,5 \mu\text{g/kg/min}$
4.	Erwartete Ischämiezeit beim Spenderherzen <ul style="list-style-type: none"> • Organspender außerhalb des Eurotransplantbereiches mit einer Transportzeit von >180 Minuten

5.2.2 Ausschlusskriterien für Spender

Spenderherzen werden ausgeschlossen, wenn sie eines der in Tabelle 5-2 angegebenen Kriterien erfüllen.

Tabelle 5-2: Ausschlusskriterien für Spenderherzen	
1.	Spenderherz Kategorie C <ul style="list-style-type: none"> • nachgewiesene oder sehr wahrscheinliche KHK II.°-III.° • Myokardinfarkt • signifikante Herzklappenerkrankung (Stenose oder Insuffizienz >1. Grades) • schwere LVH (Septum- oder posteriore linksventrikuläre Wanddiameter > 17 mm) • Definition Schock: (MAP < 60, CVP >15, PCWP >15) unter Dobutamin $>10 \mu\text{g/kg/min}$ und/oder Noradrenalin $> 0,5 \mu\text{g/kg/min}$ oder Adrenalin $>0,2 \mu\text{g/kg/min}$ • alle weiteren Ausschlusskriterien folgen den allgemeinen Richtlinien für die Organspende (Infektion, Tumoren)
2.	Verhältnis Körpergewicht Spender-Empfänger - $<0,6$

5.3 Eignungskriterien für Empfänger – Screening und Tag der Transplantation

5.3.1 Einschlusskriterien

Empfänger müssen zum Zeitpunkt des Screenings und noch einmal am Tag der Transplantation die in Tabelle 5-3 angegebenen Kriterien erfüllen.

Tabelle 5-3: Einschlusskriterien für Empfänger – am Tag der Transplantation	
1.	Registrierte/r Kandidat oder Kandidatin für ein primäres Herztransplantat
2.	≥ 18 Jahre
3.	Unterzeichnete schriftliche Einwilligungserklärung und Genehmigung zur Verwendung und Offenlegung von geschützten Gesundheitsinformationen

5.3.2 Ausschlusskriterien

Empfänger werden ausgeschlossen, wenn sie zum Zeitpunkt des Screenings und noch einmal am Tag der Transplantation eines der in Tabelle 5-4 angegebenen Kriterien erfüllen.

1.	Irreversible, persistierende pulmonale Hypertonie, definiert als TPG >15 mmHg
2.	Chronisches Nierenversagen, definiert mittels chronischem Serumkreatinin >2,5 mg/dl für eine Dauer von mehr als 2 Wochen und/oder erforderliche Hämodialyse (außer bei Hämodialyse oder Hämofiltration infolge von Flüssigkeitsüberschuss)
3.	Beatmungsabhängigkeit zum Zeitpunkt der Transplantation
4.	Verwendung eines ventrikulären Herzunterstützungssystems (VAD)-Systems für <30 Tage
5.	Verwendung eines VAD-Systems für >30 Tage und Bestehen einer der folgenden Komplikationen: Sepsis, intrakranielle Blutung oder Heparin-induzierte Thrombozytopenie
6.	Lymphozytotoxische Antikörper (sogenannte Panel Reactive Antikörper) >40% und positives Crossmatch und/oder positives virtuelles Crossmatch
7.	Patient, der nach Ansicht des Prüfarztes zur Hochrisikogruppe gehört
8.	Verwendung eines in der Erprobung befindlichen Medikaments oder Geräts außer dem OCS™ während des Registers
9.	Gleichzeitige Transplantation eines Nicht-Herz-Allotransplantats

6. Beschreibung des Geräts

Das OCS™ kann in einer Vielzahl von physischen Umfeldern verwendet werden, wie Operationssaal, Ambulanz, Hubschrauber, Flugzeug oder Geländelimousine. Die Installation und Wartung des Geräts erfolgt durch Vertreter von TransMedics®. Es umfasst die folgenden wiederverwendbaren und nicht wiederverwendbaren Komponenten:

Organ Care System: Das OCS™ besteht aus wiederverwendbaren Komponenten, wie die permanenten Infusions- und Kreislaufpumpen, die Batterien, die Elektronik, die Gasversorgungsgeräte, die Überwachungsuntersysteme und den drahtlosen Monitor enthält. Der drahtlose Monitor ermöglicht dem Benutzer die Anpassung verschiedener Einstellungen des Systems und zeigt Informationen an.

Herzperfusionsset: Das Herzperfusionsset ist eine sterile Organkammer und ein extrakorporaler Kreislauf für den Einmalgebrauch. Es umfasst eine Organkammer, Schlauchleitungen, Konnektoren, Blutreservoir und Oxygenator, Pumpenkopf (Kuppel) für die Schnittstelle mit der Kreislaufpumpe des OCS™, Wärmeaustausch, benutzerkontrollierte Ventile und integrierte Druck-, Temperatur- und Herzfrequenz (HF)-Sensoren. Es liefert einen geschlossenen Kreislauf zur Perfusion des Herzens mit oxygeniertem, warmem Blut, das durch die Herzperfusionslösung ergänzt ist, um das Organ und seine Konservierungsbedingungen während des Gebrauchs zu konservieren und zu beurteilen.

Herzperfusionslösung: Die Herzperfusionslösung ist eine sterile Einweglösung zur Spülung des Herzperfusionssets und Auffrischung des erforderlichen Substrats während der Perfusion des Herzens mit warmem Blut während des Transports.

Beurteilungsplan:

Tabelle 7-1 liefert einen Überblick über die Empfänger- und Spender-Evaluierungen beim Screening, an der Baseline und bei der Nachbeobachtung. Dieser Plan gilt für beide Gruppen des Registers, d. h. für die OCS™- und Standardversorgungsgruppe.

Tabelle 7-1 Überblick über das Register								
	Empfänger	Spender	Spenderherz		Transplantationsverfahren			
	Screening	Screening	Vor der Entnahme des Spenderherzens	Konservierung des Herzens und Gebrauch des OCS™	Tag 1	Tag 3	Tag 30	Jahr 1
Einverständniserklärungsformular	X							
Demographie	X	X						
Medizinische/chirurgische/m edikamentöse Vorgeschichte	X	X						
Merkmale des Empfängers/Spenders	X	X						
Labor	X	X						
Verwendung der Herz-/Lungenunterstützung	X	X			X	X	X	
Operationsdetails			X					
OCS™-Details				X				
Herzfunktion	X	X			X	X	X	
Angiogramm (falls verfügbar) ^e		X						
Echokardiogramm		X				X	X	
Beurteilung der Eignung	X	X						
Lungen-/Nierenstatus	X							
EKG		X						
Beurteilung des Herzens			X	X				
Transport- und OCS™-Konservierungsdetails				X				
Kalte ischämische/warme Perfusionszeit				X				
Intensivstations-/Krankenhausaufenthalt					X	X	X	
Überlebensstatus des Patienten					X	X	X	X
Überlebensstatus des Transplantats							X	X
Medikamente (nur in Zusammenhang mit SAEs) Vasoaktive Medikamente Immunsuppressive Medikamente					X	X	X	X
Unerwünschte Ereignisse (einschließlich aller SAEs (herzbezogen und nicht-herzbezogen) und Abstoßungsepisoden)					X	X	X	X
Beendigungsstatus von Patienten							X	X

7. Präoperative Registerverfahren

7.1 Vorbeurteilung des Empfängers vor der Transplantation

Die Prüfarzte der Registerstudie und ihre Mitarbeiter sind dafür verantwortlich, eine schriftliche Einverständniserklärung zu erhalten, die sich auf die Nutzung und Veröffentlichung geschützter Gesundheitsdaten in anonymisierter Form bezieht. Sie müssen

außerdem eine vorläufige Beurteilung der Eignung des Patienten für die Teilnahme an dem Register vornehmen.

Die Eignung der Teilnehmer wird erneut am Tag der Transplantation geprüft und bestätigt.

7.2 Screening-Besuch des Empfängers am Tag der Transplantation

Zweck der transplantationsvorbereitenden Visite am Tag der Transplantation ist es, eine abschließende Beurteilung durchzuführen, ob der Empfänger die Eignungskriterien erfüllt. Die folgenden Informationen werden für den Tag der Transplantation überprüft und dokumentiert:

Eignung: Der Prüfarzt wird prüfen und bestätigen, dass der Empfänger alle Voraussetzungen erfüllt, um in das Register aufgenommen zu werden und keines der Ausschlusskriterien vorliegt.

Demographische Informationen/Eigenschaften: Die demographischen Daten des Empfängers, wie der Geburtstag, das Geschlecht, die Ethnizität, das Gewicht und die Größe werden ermittelt. Der Tag der Einverständniserklärung, die Eurotransplant-ID und der Titer panel-reaktiver Antikörper werden aufgezeichnet. Andere spenderspezifische Charakteristika wie die Blutgruppe und der Rhesus-Faktor werden ebenfalls dokumentiert.

Medizinische/chirurgische Krankengeschichte (kardiologisch): Die kardiologische Anamnese, einschließlich der Ursache der Herzerkrankung, z. B. KHK, Herzklappenerkrankung, Kardiomyopathie, angeborener Herzfehler wird schriftlich fixiert. Der Prüfarzt oder -koordinator dokumentiert den Therapiebeginn, wenn der Empfänger am Tag der Transplantation an irgendeine Art mechanischer Herzunterstützung, z. B. intraaortale Ballonpumpe (IABP), VAD, und Extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO), angeschlossen ist.

Nierenstatus: Der Prüfarzt prüft, ob der Patient einer Nierenersatztherapie unterliegt an irgendeine Form der folgenden Geräte zur Nierenersatztherapie angeschlossen ist: Hämofiltration, Peritonealdialyse.

Pulmonalvaskulärer Widerstand: Der pulmonalvaskuläre Widerstand wird durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung ermittelt. Bei einem TPG >15 mmHg wird eine Reversibilitätstestung durchgeführt.

7.3 Spender-Screening und -Annahme

Unter Berücksichtigung der Akzeptanz- oder Ablehnungskriterien wird der Prüfarzt die Daten des Organspenders untersuchen und die Qualität und Eignung des Herzens für das Register prüfen. Die folgenden Untersuchungen müssen zu diesem Zeitpunkt durchgeführt und dokumentiert werden:

- **Eurotransplant-ID**
- **Demographische Werte:** Geburtsdatum, Geschlecht, Ethnizität des Spenders.
- **Spendereigenschaften:** Blutgruppe, Größe und Gewicht sowie Rhesusfaktor.
- **Todesursache des Spenders:** Umstände im Zusammenhang mit dem Tod des Spenders, einschließlich der Todesursache sowie Tag und Uhrzeit der Hirntod-Erklärung werden dokumentiert. Das Auftreten und die Dauer von hypotensiven Phasen und Einzelheiten zum Auftreten eines Herzstillstandes werden ebenfalls aufgenommen sowie der Umstand, ob dies in Anwesenheit von Zeugen erfolgt ist.

- **Anamnese:** Die relevante medizinische Vorgeschichte, einschließlich Diabetes, Hypertonie und andere Vorerkrankungen, Informationen zur Lebensführung (Alkohol- und Tabakkonsumgewohnheiten, Vorgeschichte von Medikamenten- und/oder Drogenmissbrauch) des Spenders werden herangezogen. Auch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten in den letzten 3 Stunden vor der Entnahme wird dokumentiert.
- **Vasoaktive Medikation:** Die Nutzung vasoaktiver Medikamente, einschließlich Typ, Dosis, Einheiten pro Zeiteinheit zum Zeitpunkt des Ausklemmens des Herzens werden dokumentiert.
- **Blutbild:** Für den Einsatz des OCS™ sollte ein Hämatokrit (Hct) von 30 % mit einem Hämoglobinspiegel von ≥ 10 mg/dl angestrebt werden. Das Blutbild vor Herzentnahme wird dokumentiert.
- **Herzfunktion:** Systolischer arterieller Blutdruck (RR), diastolischer arterieller RR, HF und CVP werden dokumentiert.
- **Angiogramm (falls durchgeführt):** Wenn eine Koronarangiographie vorliegt, werden die Ergebnisse aufgezeichnet. Es wird außerdem eine Kopie des Quellendokumentes angefertigt.
- **Echokardiogramm:** Eine EF, die das Vorliegen oder die Abwesenheit von Wandbewegungsstörungen und Herzklappenanomalien anzeigt, sowie die Dicke von Septum und Hinterwand wird geprüft und dokumentiert. Eine Kopie der Originalechokardiographie wird angefertigt, wenn dies möglich ist.
- **EKG:** Die Informationen aus dem EKG wird dokumentiert, eine Kopie des Quellendokuments ist zu erstellen.
- **Abschließende Inspektion des Spenderherzens vor der Konservierung:** Das Spenderherz wird auf träge Wandbewegungen, Vergrößerung und erhebliche Abnormitäten wie z. B. Verfärbung geprüft.
- **Eignungsassessment:** Der Spender wird auf die Einhaltung der Eignungskriterien untersucht, damit dies dokumentiert werden kann.

7.4 Konservierung und Beurteilung des Spenderherzens mittels OCS™ bis zum Hautschnitt Empfänger

Mit dem OCS™ konservierte Spenderherzen sind innerhalb folgender Parameter zu halten:

- Mittlerer Koronarflussbereich: 400 – 900 ml/min
- MAP-Bereich: 50 mmHg – 90 mmHg
- Mittlerer Herzfrequenzbereich: 50 - 120 Schläge pro Minute
- Arterielleres Laktat (gesamt): < 5 mmol/l
- Hämatokritwert im OCS System: > 15 %

Die folgenden Informationen werden gesammelt, während das Spenderherz konserviert und transportiert wird:

- **OCS™ Parameters Displays:** Das OCS™ wird Performanceparameter aufnehmen und speichern, einschließlich Koronarfluss, Flussgeschwindigkeit der Pumpe, Aortendruck, Temperatur, HF und Sauerstoffsättigung.
- **Durch das OCS™ ermöglichte Messungen:** Blutgase, Elektrolyte und folgende laborchemische Parameter werden protokolliert: Laktate, Partialdruck von

- Kohlendioxid (pCO₂), Partialdruck von Sauerstoff (pO₂), und Sauerstoffsättigung, Kalium, Bikarbonat (HCO₃), Calcium, Natrium, Glucose, Wasserstoffionenkonzentration (pH), Hct (arteriell) und Laktat (venös). Die Proben werden unter Nutzung eines tragbaren Blutgasanalysegeräts untersucht (I-Stat).
- **Schema zur Probensammlung für Laktatwerte und andere laborchemische Parameter:** Das Entnahmeteam wird sowohl Proben vom Spender als auch aus dem venösen und arteriellen Zugangsport des Geräts nehmen und mittels Blutgasanalysegerät (I-Stat) entsprechend dem nachfolgend aufgeführten Protokoll entnehmen:
 - Eine Blutprobe des Spenders wird vor dem Ausklemmen (cross-clamp) des Herzens entnommen.
 - Eine Blutprobe wird nach dem Einspeisen des Spenderbluts in den OCS™-Kreislauf und vor dem Anschluss des Spenderherzens entnommen.
 - Eine arterielle und eine venöse Blutprobe wird innerhalb von 10 Minuten nach Perfusion des Herzens durch das OCS™-Gerät entnommen.
 - Abschließend wird eine zusätzliche arterielle und venöse Probe vor Verlassen des Spenderkrankenhauses genommen.
 - Die letzte Laktat-Probe vor Verlassen des Spenderkrankenhauses muss eine negative arterio-venöse Differenz aufweisen.
 - Proben werden aus dem Gerät in etwa stündlichen Abständen und jeweils nach jeder aktiven Koronarfluss-Anpassung oder irgendeiner anderen Anpassung der Einstellungen entnommen.
 - **Hautschnitt beim Empfänger** (für beide Studiengruppen): Der Hautschnitt wird vorgenommen, wenn sich das Entnahmeteam in adäquater räumlicher Nähe zum Transplantationszentrum befindet und wird entsprechend der üblichen chirurgischen Praxis durchgeführt. Der Zeitpunkt wird dokumentiert.

7.5 Vor der Transplantation

Sollten die in 7.4 dargestellten Perfusionskriterien nicht eingehalten werden können oder der Laktatwert am Ende der Perfusion im OCS Gerät nicht unter 5 mmol/l liegen, wird das Spenderherz aus dem Register ausgeschlossen. Sollte der Hämatokritwert im OCS 15 % nicht überschreiten, wird das Herz aus dem Register ausgeschlossen, da für die Hämatokritwerte bis 15 % keine Sicherheitsdaten für das System vorliegen. Der Ausschluss aus dem Register ist nicht gleichbedeutend mit dem Ausschluss zur Transplantation. Diese Entscheidung obliegt dem transplantierenden Chirurgen. Eine solche Protokollverletzung ist unverzüglich dem Steering Committee anzuzeigen.

Es ist möglich, dass der Transplantationschirurg aufgrund seines/ihrer klinischen Urteils entscheidet, das Spenderherz nicht zu transplantieren, um das Wohl des Patienten und seine Sicherheit zu schützen. Jede Entscheidung, ein Spenderherz für die Transplantation abzulehnen soll dem Hauptprüfarzt des teilnehmenden Transplantationszentrums mitgeteilt werden. Jedes OCS™ Spenderherz, das nicht transplantiert wird, muss zum Zwecke einer kompletten histopathologischen Untersuchung eingesendet werden. Bitte ziehen Sie Anhang B, Abschnitt II zu Techniken zur Vorbereitung von Präparaten heran. Der Prüfarzt hat den Grund für die Ablehnung der Transplantation des Herzens, Ergebnisse der Untersuchung und den bestimmungsgemäßen Zustand des potentiellen Empfängers zu dokumentieren und die Protokollverletzung unverzüglich dem Steering Committee anzuzeigen.

Zum OCS™ (Entfernung des Herzens aus dem OCS™): Um die chirurgische Re-Implantation des Spenderherzens beim Empfänger zu ermöglichen, muss das Spenderherz durch eine Kardioplegielösung gekühlt und nicht schlagend sein. Zu diesem Zeitpunkt muss die Zirkulationspumpe abgeschaltet sein. Dann wird das Spenderherz aus dem OCS™ entnommen und in eine sterile Schale, gefüllt mit Kardioplegielösung, platziert. Datum und Uhrzeit der Beendigung der OCS™-Perfusion werden dokumentiert.

8. Operatives und unmittelbar postoperatives Registerverfahren

8.1 Öffnen der Aortenklemme

Der Zeitpunkt des Öffnens der Aortenklemme und damit der Beginn der Reperfusion des Herzens wird sowohl für Empfänger von Herzen nach Konservierung mit dem OCS™, als auch nach kalter Ischämie (Kontrollgruppe) ermittelt.

8.2 Einzelheiten der Transplantation

Informationen über die Vorgehensweise bei der Transplantation, wie Datum der Transplantation, Zeitpunkt der Beendigung der Transplantation, Datum und Uhrzeit der Entfernung der Aortenklemme nach der Transplantation, Anzahl der Versuche der Entwöhnung vom kardiopulmonalen Bypass, Zeitspanne unter Bypass und Zeitpunkt der Entfernung des Bypasses, Herzfunktionsmessung und inotrope Unterstützung zum Zeitpunkt der Herzfunktionsmessung müssen unmittelbar bei Aufnahme in die Intensivstation (ICU), nach 24 und 72 Stunden oder bis der Pulmonalarterien-Katheter entfernt ist, aufgezeichnet werden. Operationszeit und der Zeitpunkt der Aufnahme auf die ICU werden dokumentiert.

8.3 Eurotransplant-Empfänger-ID

Die Empfänger-ID wird aufgezeichnet.

8.4 Funktionsbeurteilung:

8.4.1 Echokardiogramm

EF, Wandbewegungen und mögliche Herzklappenanomalien nach Entfernung des kardiopulmonalen Bypass werden mittels transoesophagealer oder transthorakaler Echokardiographie an den Tagen 3 und 30 nach Transplantation dokumentiert.

8.4.2 Nutzung von Herz- und Atemunterstützung

Typ und Dauer der Nutzung inotroper Substanzen, Respiratoren, VAD, ECMO, oder der IABP werden aufgezeichnet.

8.4.3 Herzfunktion

Die folgende Untersuchung der Herzfunktion wird unmittelbar nach Verlegung aus dem Operationssaal aufgezeichnet (nach Trennung vom kardiopulmonalen Bypass), nach 24 und nach 72 Stunden bis der Katheter entfernt ist: systolischer RR, diastolischer RR, CI, systemischer Gefäßwiderstand, pulmonalarterieller Blutdruck (PAP), PCWP, CVP und TPG.

8.4.4 Krankenhausaufenthalt und Aufenthalt auf der ICU

Tag und Uhrzeit, sowie die klinische Anweisung zur Verlegung von der ICU und Tag und Uhrzeit der tatsächlichen Entlassung bzw. Verlegung aus dem Krankenhaus sind zu

dokumentieren. Jede Wiederaufnahme muss dokumentiert werden. Wenn der Aufenthalt des Patienten durch Komplikationen verlängert wird, die nicht mit der Funktion des Transplantats im Zusammenhang stehen oder die logistische Gründe haben, muss diese Information ebenfalls aufgenommen werden.

8.4.5 Medikation

- Vasoaktive und immunsuppressive Medikation wird dokumentiert und auf den dafür vorgesehenen eCRF-Seiten aufgezeichnet.
- Alle SAE-bezogenen Medikamente werden dokumentiert und auf den dafür vorgesehenen eCRF-Seiten aufgezeichnet.

8.4.6 Unerwünschte Ereignisse

Alle eintretenden AEs, gleich ob SAEs, herzbezogene SAEs, oder Änderungen gegenüber in der Vergangenheit berichteten Ereignissen müssen dokumentiert werden.

8.5 Nachbeobachtung (Tage 0, 1, 3, 30 und 1 Jahr nach der Herztransplantation)

Die folgenden Untersuchungen müssen in den vorbestimmten Nachbeobachtungszeiträumen durchgeführt werden:

8.5.1 Herzfunktion (Tag 0, 1 und 3)

Systolischer arterieller RR, diastolischer arterieller RR, HF, Herzzeitvolumen, systemischer Gefäßwiderstand, systolischer PAP, diastolischer PAP, PAP, PCWP und CVP werden aufgezeichnet. Der TPG wird wie folgt berechnet: mittlerer PAP – PCWP. Die Gabe vasoaktiver Substanzen wird ebenfalls zum Zeitpunkt jeder Messung protokolliert.

8.5.2 Echokardiogramm (Tag 3 und 30)

2D-Messungen, Doppleruntersuchungen, Herzklappen, EF, Wandbewegung und Herzklappenanomalien werden aufgezeichnet.

8.5.3 Krankenhausaufenthalt/Rückverlegung auf Intensivstation

Dauer des Krankenhausaufenthaltes und Wiederaufnahme auf die ICU oder in das Krankenhaus innerhalb der 30-Tage-Nachbeobachtungsperiode werden aufgezeichnet.

8.5.4 Mechanische Kreislaufunterstützung

Typ und Dauer der Nutzung von VADs (linksventrikuläres Herzunterstützungssystem/LVAD, biventrikuläres Herzunterstützungssystem/BiVAD, rechtsventrikuläres Herzunterstützungssystem/RVAD), IABP und ECMO werden aufgezeichnet.

8.5.5 Atmungsunterstützung

Jede Nutzung von Beatmungsgeräten wird aufgezeichnet.

8.5.6 Medikamente

- Alle Medikationen im Zusammenhang mit SAE werden auf den dafür vorgesehenen elektronischen Fallberichtformularen (eCRF) aufgenommen.

- Vasoaktive und immunsuppressive Medikation wird auf den dafür vorgesehenen eCRF aufgezeichnet.
- Immunsuppressive Induktion wird auf den dafür vorgesehenen eCRF dokumentiert.

8.5.7 Unerwünschte Ereignisse

Die Dokumentation aller AEs, SAEs und sämtlicher Änderungen zu vorher berichteten Ereignissen ist für sämtliche Patienten des Registers erforderlich. Für Patienten, die nach dem 30-Tage-Zeitraum entlassen werden, werden alle neuen SAEs nach Ablauf der 30-Tage-Periode dokumentiert. Der Tag der Entlassung wird für jeden Registerteilnehmer, unabhängig von dem 30-Tages-Zeitraum, dokumentiert. Todesfälle während der 30-Tages-Periode oder vor Entlassung werden ebenso aufgezeichnet.

8.5.8 Abstoßung

Jeder Fall einer Abstoßung wird auf dem Formular „Abstoßung“ aufgezeichnet. Abstoßung wird klassifiziert als „durch Biopsie nachgewiesen“ oder „nach klinischen Kriterien vermutet“. Immunsuppressive Medikation, einschließlich Typ, Dosis und alle Änderungen werden ebenfalls auf diesem Formular erfasst.

9. Beurteilung der unerwünschten Ereignisse

9.1 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein AE wird als schwerwiegend klassifiziert, wenn es die folgenden Kriterien erfüllt:

- führt oder trägt zum Tod bei;
- ist lebensbedrohlich;
- führt zu permanenter Behinderung oder einer dauerhaften Beeinträchtigung (z. B. dauerhafte Beeinträchtigung einer Körperfunktion oder dauerhafte Schädigung der körperlichen Unversehrtheit);
- erfordert eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder verlängert den Krankenhausaufenthalt;
- macht eine medizinische oder chirurgische Behandlung erforderlich, um eine dauerhafte Behinderung oder Beeinträchtigung zu verhindern;
- führt zu intrauteriner Asphyxie, Tod des Fötus oder einem Geburtsfehler; oder
- entspricht den Kriterien für „schwerwiegend“, definiert in Appendix A.

9.2 Aufzeichnung und Meldung schwerwiegender unerwünschter herzbezogener Ereignisse

Eine Aufstellung aller SAEs ist in Appendix A enthalten. Dieses Verzeichnis beinhaltet:

- Eine Liste aller AEs, die durch das untersuchende Zentrum an den Sponsor zu übermitteln sind.
- Eine Definition, unter welchen Voraussetzungen ein Ereignis als SAE zu qualifizieren ist.
- Festlegung, unter welchen Voraussetzungen ein Ereignis als herzbezogen gilt.

Die Beschreibung der AEs wird das Datum, die Uhrzeit des Beginns, die Dauer, die Nebenwirkungen, vermutete oder bekannte Krankheitsursachen, ob diese erwartet waren oder nicht und die erforderlichen Behandlungsmaßnahmen enthalten. Die AEs werden wie

unter 10.2.1 klassifiziert. Besondere Behandlungsformen als Reaktion auf das AE werden ebenfalls aufgezeichnet.

SAEs, die während des klinischen Registers auftreten, werden dem Sponsor berichtet und in dem zutreffenden eCRF nicht später als 4 Tage nach dem Vorfall dokumentiert. Für alle AEs ist notwendig, dass der Prüfarzt zusätzliche Daten und Informationen anbietet, die der Sponsor oder das Steering Committee für notwendig erachten. Der Bericht wird auch eine Klassifizierung der AEs (siehe 10.2.1), seine Behandlung, Lösung und seine Beziehung zu dem zu untersuchenden Gerät dokumentieren. Ereignisse werden bis zur 30-Tage-Nachbeobachtung aufgezeichnet oder bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus, wenn der Aufenthalt länger als 30 Tage dauert.

9.2.1 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen (AE)

Der Prüfarzt wird die Schwere der Nebenwirkung unter Zugrundelegung der folgenden Kategorien einordnen:

- **leicht:** Das AE ist nur vorübergehend und/oder leicht verkräftbar für den Patienten.
- **moderat:** Das AE verursacht dem Patienten Beschwerden und unterbricht die üblichen Aktivitäten.
- **erheblich:** Das AE verursacht dauerhafte Störungen der üblichen Aktivitäten.

Schwerwiegende Nebenwirkungen (SAE)

Der Prüfarzt wird die Bedeutung „schwerwiegend“ jeder Nebenwirkung unter Zugrundelegung der vorgenannten Definition beurteilen (Abschnitt 11.2). Bitte beachten Sie, dass der Terminus „schwerwiegend“ [“serious”] Nebenwirkung nicht synonym mit einer „erheblichen“ [„severe“] Nebenwirkung ist, wie er auch für die Intensität einer Nebenwirkung, die bei dem Teilnehmer aufgetreten ist, gebraucht werden kann.

9.2.2 Erwartete und unerwartete unerwünschte Ereignisse

Der Prüfarzt wird jedes AE, unabhängig davon, ob es vorzusehen oder nicht vorhergesehen war, beurteilen. Ein unvorhergesehenes AE wird definiert als unerwünschte Wirkung auf die Gesundheit oder Sicherheit oder ein anderes lebensbedrohliches Problem oder der Tod durch oder im Zusammenhang mit einem Gerät, wenn diese Wirkung, das Problem oder der Tod zuvor im natürlichen Umfeld nicht beobachtet wurde, Schwere oder Grad des Auftretens in dem Untersuchungsplan oder der Anwendung (einschließlich eines ergänzenden Plan oder der Anwendung) oder eines anderen unerwarteten schwerwiegenden Problems eines Geräts, das im Zusammenhang mit den Rechten, der Sicherheit und dem Wohlergehen von Patienten steht.

Die nachfolgenden SAEs stehen in Zusammenhang mit Herztransplantationsverfahren und wurden innerhalb der ersten 30 Tage nach einer Herztransplantation festgestellt: akute Abstoßungsreaktion, Herzrhythmusstörungen, arterielle periphere Thromboembolie, Blutung (erheblich), Herztamponade, kardiogener Schock, Tod, Versagen des Transplantats, Hämolyse, hepatische Dysfunktion, Hypotonie, Lymphom, bedeutende Infektionen, bösartiger Tumor, Myokardinfarkt, multiples Organversagen, neurologische Funktionsstörung, perikardiale Flüssigkeitsansammlung, Lungenentzündung, post-transplantative

lymphoproliferative Erkrankung, Nierendysfunktion, Atemversagen, venöse Thromboembolie und Wunddehiszenz.^{7,8}

9.2.3 Vorerkrankungen

Vorerkrankungen werden nicht als Nebenwirkungen gewertet, sofern nicht ein substantieller Zuwachs an Schwere oder Häufigkeit des Auftretens des Problems eintritt, das nicht mehr dem erwarteten Fortschreiten der Vorerkrankung oder einer Vorbedingung der Vorerkrankung zugeschrieben werden kann.

10. Statistische Analyse

10.1 Allgemeines

Stetige Variablen werden unter Nutzung beschreibender Statistik, namentlich des arithmetischen Mittels, des Medianwerts, der Standardabweichung, des Minimums und des Maximums, zusammengefasst. Kategorische Variablen werden mit Hilfe von Häufigkeiten und Prozentanteilen zusammengefasst. Sämtliche einseitigen statistischen Überprüfungen werden mit einem Signifikanzniveau von 0,025 und alle zweiseitigen statistischen Überprüfungen mit einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt, soweit nicht anders angegeben.

10.2 Analyse-Population

10.2.1 Population gemäß Protokoll

Die Population gemäß Protokoll wird aus allen Empfängern bestehen, denen ein Herz transplantiert wurde und bei denen keine bedeutenden Verstöße gegen das Protokoll vorliegen. **Als bedeutende Verstöße gegen das Protokoll, die einen Empfänger von der Berücksichtigung in der Population ausschließen, gelten:**

- Nicht berücksichtigungsfähig, weil Einschluss- und/oder Ausschlusskriterien für den Empfänger nicht eingehalten wurden.
- Nicht berücksichtigungsfähig, weil Einschluss- und/oder Ausschlusskriterien für Spenderherz nicht eingehalten wurden.

Bei Analysen auf Grundlage der Population gemäß Protokoll werden die Empfänger entsprechend der Form ausgewertet, mit der das Spenderherz behandelt wurde.

10.2.2 Population der Transplantationsempfänger

Die Population der Transplantationsempfänger wird aus allen Empfängern bestehen, die ein Herztransplantat empfangen haben. Die Sicherheitsanalyse wird auf Grundlage der Population der Transplantationsempfänger durchgeführt. Die Auswertung der Empfänger erfolgt entsprechend der Behandlungsform, die das Spenderherz erfahren hat.

10.3 Wirksamkeit

In diesem Register sind die OCS™-Spenderherz-Population und die SOC-Spenderherz-Population nicht vergleichbar, da bei den OCS™-Spenderherzen mindestens ein Risikofaktor mehr besteht als bei den SOC-Spenderherzen. Wenn beide Behandlungsformen gleich wirksam wären, wären die Überlebensraten der Empfänger und der Transplantate nach 30 Tagen und nach 1 Jahr für OCS™-Spenderherz-Empfänger höher einzuschätzen als für SOC-Spenderherz-Empfänger.

Die Wirksamkeitsanalyse wird die Frage behandeln, ob die OCS™-Behandlung gegenüber der SOC-Behandlung nicht unterlegen (oder überlegen) ist, wenn die Behandlungsformen an zwei unterschiedlichen Populationen erprobt werden, wobei die OCS™-Behandlung bei risikoreicheren Spenderherzen und die SOC-Behandlung bei Spenderherzen mit geringerem Risiko angewandt werden sollen. Eine Anpassung im Hinblick auf die Risikofaktoren erfolgt dabei nicht.

Obwohl eine Zwischenstudie nach Transplantation der 100 ersten OCS™-Herztransplantate erfolgen wird, dient diese Zwischenstudie nicht dazu, die gesamte Registerstudie möglicherweise bereits zu diesem Zeitpunkt abzubrechen. Daher werden auch keine Anpassungen der Vielheiten vorgenommen.

10.3.1 Primärer Wirksamkeitsendpunkt

- Der primäre Wirksamkeitsendpunkt für dieses Register ist das Überlebensergebnis des Empfängers 1 Jahr nach der Transplantation.

Die primäre Hypothese für diese Registerstudie ist, dass die OCS™-Behandlung gegenüber der Standardbehandlung am Maßstab der Überlebensrate 1 Jahr nach der Transplantation nicht unterlegen ist. Diese primäre Hypothese lautet wie folgt:

$$H_0: \pi_{OCS} < \pi_{SOC} - \delta \quad \text{und}$$

$$H_1: \pi_{OCS} \geq \pi_{SOC} - \delta,$$

wobei π_{OCS} und π_{SOC} jeweils die Anteile der Empfänger sind, die 1 Jahr nach der OCS™-Behandlung bzw. nach der Standardbehandlung noch leben und δ der Grenzwert, bei dem eine Unterlegenheit der OCS™-Behandlung nicht mehr besteht, hier angenommen mit dem Wert 0,15.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wird nach Maßgabe der Kaplan-Meier-Methode ermittelt, um Einschätzungen der 1-Jahres-Überlebensraten und die damit verbundenen Standardfehler für jede Behandlungsgruppe zu erhalten. Diese Einschätzungen werden benutzt, um 95%-Konfidenzintervalle auf Grundlage der Normalapproximation für die tatsächlichen 1-Jahres-Überlebensraten für die jeweilige Behandlungsgruppe zu berechnen. Außerdem wird ein 95%-Konfidenzintervall auf Grundlage der Normalapproximation für den Unterschied zwischen den beiden Populationsanteilen ($\pi_{SOC} - \pi_{OCS}$) errechnet. Eine obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls kleiner oder gleich $\delta = 0,15$ würde zur Ablehnung der Nullhypothese (H_0) zugunsten der Alternativhypothese (H_1) und schließlich zur Erfüllung des Erfolgsmaßstabs für den primären Wirksamkeitsendpunkt führen.

Wenn die Nichtunterlegenheit nachgewiesen ist, wird ein entsprechender (zweiseitiger) Test der Überlegenheit auf Grundlage der Normalapproximation durchgeführt, wobei die aus der Kaplan-Meier-Analyse gewonnenen Einschätzungen für die Prüfung der Unterschiede zwischen den Behandlungsformen am Maßstab der Überlebensergebnisse 1 Jahr nach der Transplantation genutzt werden. Die Null- und die Alternativhypothese für die Überlegenheit lauten wie folgt:

$H_0: \pi_{OCS} = \pi_{SOC}$ und

$H_1: \pi_{OCS} \neq \pi_{SOC}$.

10.3.2 Sekundärer Endpunkt

Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt für dieses Register lautet wie folgt:

- Überlebensergebnis des Transplantats 1 Jahr nach Transplantation
- Überlebensergebnis des Empfängers 30 Tage nach Transplantation
- Überlebensergebnis des Transplantats 30 Tage nach Transplantation
- Prozentualer Anstieg der Herztransplantationen an den teilnehmenden Zentren

Die Überlebensergebnisse für das Transplantat 1 Jahr nach der Transplantation, für den Empfänger 30 Tage nach der Transplantation und für das Transplantat 30 Tage nach der Transplantation werden in derselben Weise ermittelt wie der primäre Wirksamkeitsendpunkt.

Die prozentuale Steigerung der Herztransplantationen wird wie folgt berechnet:

Prozentuale Steigung = $(N_{OCS} - N_{alt}) * 100 / N_{alt}$

Die Werte werden bezogen auf die Anzahl des Einsatzes von OCS™.

Prozentuale Steigung / n_{OCS}

N_{OCS} ist dabei die mittlere Anzahl der Herztransplantationen in den teilnehmenden Zentren während der Registerstudie pro Jahr. N_{alt} ist die mittlere Anzahl der Herztransplantationen pro Jahr in den teilnehmenden Zentren in 2009 und 2010.

n_{OCS} ist die Anzahl der pro Jahr verwendeten OCS™-Systeme.

10.4 Sicherheitsanalyse

Lediglich behandlungsbedingte AEs sollen zusammengestellt und analysiert werden. Die Zahl und der Prozentanteil der Patienten mit mindestens einem AE, mindestens einem SAE oder mindestens einem das Herz betreffenden SAE werden von der Behandlungsgruppe für die Population der Transplantationsempfänger dargelegt.

Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit AEs werden nach Art des Ereignisses sortiert für jede Behandlungsgruppe gesondert ausgewiesen. AEs werden in Abhängigkeit davon, wie schwerwiegend das Ereignis ist, zusätzlich nach der Art und Schwere des Ereignisses und nach dem Zusammenhang mit dem Gerät zusammengefasst.

Zusätzlich zum Steering Committee wird ein internationales Daten-Monitoring-Board (Datenüberwachungsausschuss/DMB) eingerichtet, das die klinischen Ergebnisse des Registers überwacht. Das DMB besteht aus 3 internationalen Experten, die nicht in das Register involviert sind. Es wird mit der Überwachung der Patientensicherheit betraut. Es orientiert sich dabei an den Überlebensraten nach Herztransplantation in Deutschland, wie sie im Bericht des Aqua Institutes für 2010 veröffentlicht sind. Es kann den Einsatz des OCS™

im Rahmen des Registers beenden, wenn es die Patientensicherheit gefährdet sieht. Das DMB hat die folgende Zusammensetzung:

- Herz- und Thorax-Transplantationschirurg/-in
- Herzinsuffizienz-Kardiologe/-in
- Biostatistiker/in

10.5 Bestimmung der Probengröße

Die Berechnung der Teilnehmerzahl für das Register beruht auf folgenden Vorgaben:

1. Nichtunterlegenheitsregister
2. Zwei Gruppen: OCS™ und SOC
3. Endpunkt ist Überlebensanteil der Patienten 1 Jahr nach der Transplantation
4. Gleichwertigkeitsgrenzwert = 0,15
5. Einseitiger Test
6. Alpha = 0,025
7. Tatsächlicher Anteil bei Standardbehandlung (SOC) ist 0,70
8. Tatsächlicher Anteil bei OCS™ ist 0,70
9. Leistungsfähigkeit = 90%
10. Verhältnis von SOC-Empfängern zu OCS™-Empfängern ist 1:1

Auf Grundlage dieser Vorgaben liegt die erforderliche Teilnehmerzahl bei 197 Patienten je Behandlungsgruppe. Unter Berücksichtigung und in der Erwartung, dass in bis zu 20% der Fälle die OCS™-Spenderherzen nicht transplantiert werden oder Empfänger nach der Transplantation in der Folge nicht weiter teilnehmen, liegt die notwendige Teilnehmerzahl bei 244 Patienten pro Behandlungsgruppe

11. Regulatorische und ethische Auflagen

Dieses Register wird in Übereinstimmung mit den Vorgaben der Medizingeräterichtlinie und der ISO 14155 geführt.

11.1 Einwilligungserklärung

Von allen Teilnehmern wird vor einer Teilnahme an dem Register eine schriftliche Einwilligungserklärung eingeholt.

11.2 Ethikkommission

Vor dem Beginn sämtlicher Verfahren zur Erstellung des Registers, werden das Protokoll, die Einwilligungserklärung, die Kennzeichnung für die Geräte der EC zur Prüfung und Freigabe übermittelt. Zusätzlich werden sämtliche Ergänzungen zu dem Protokoll oder der Einwilligungserklärung durch die EC geprüft und freigegeben (soweit erforderlich). Der Sponsor wird ein Bestätigungsschreiben erhalten, in dem die vorherige Zustimmung der EC des jeweiligen Zentrums vor Einführung des Registers dokumentiert ist.

12. Management der Datenerfassung des Registers

12.1 Datenerfassung

Für die Einspeisung in die Registerdatenbank werden Informationen aus dem Register, den Fortschrittsberichten und anderen Quelldokumenten umgehend in die eCRFs eingespeist. Die Registerdatenbank wird von Medidata® Worldwide designed und gewartet. Sie entspricht den anwendbaren Datenschutzvorschriften und der guten klinischen Praxis.

Mitarbeiter des Sponsors erhalten keinen Zugang zu nichtanonymisierten Daten der Patienten.

12.2 Quelldokumente

Quelldokumente werden definiert als das Ergebnis originaler Beobachtungen und Aktivitäten klinischer Untersuchung. Quelldokumente enthalten, insbesondere Fortschrittsberichte, elektronische Daten, Computer-Ausdrucke, screening logs und Aufzeichnungen von mechanischen Instrumenten. Alle Quelldokumente, die dieses Register betreffen, werden von dem Prüfarzt fortgeschrieben und werden autorisierten Personen der CRO zur Einsichtnahme zur Verfügung gestellt.

13. Verlaufskontrolle

13.1 Kontrolle

Der Sponsor unterliegt ethischen, rechtlichen und wissenschaftlichen Verpflichtungen, das Register sorgfältig in vertiefter und ordnungsgemäßer Weise und in Übereinstimmung mit den bestehenden Forschungsgrundsätzen und -regelungen zu überprüfen. Um im Rahmen der gemeinsamen Anstrengungen diese Verpflichtungen zu erfüllen, wird der Sponsor eine unabhängige klinische Forschungseinrichtung (Clinical Research Organization (CRO) (zum Beispiel Meditech oder Quintiles) mit der Überwachung der Registerdaten beauftragen. Die CRO werden die Zentren während des Bestands des Registers besuchen und zusätzlich regelmäßig Telefonate und einen schriftlichen Austausch führen.

Die nachfolgenden Leitlinien dienen dazu, die Vorgaben des Sponsors für die Überwachung des klinischen Registers zu beschreiben. Sofern der Prüfarzt sich nicht an das unterzeichnete Investigator Agreement, das Protokoll oder eine Bedingung des Registers, z. B. in Form von unvollständig ausgefüllten Vordrucken, hält, hat das Steering Committee das Recht, die Teilnahme des Prüfarztes an dem Register zu beenden. Der Sponsor ist verantwortlich für die Auswahl der CROen, die aufgrund von Aus-, Fortbildung und Erfahrung qualifiziert sind, die Überwachung des Versuchs und die Qualitätssicherung bei den Besuchen sicherzustellen.

Die allgemeinen Überwachungsvorgaben des Sponsors sind unten beschrieben.

13.2 Periodische Kontrollbesuche

Es werden Besuche zur Überwachung durchgeführt. Die CRO soll jedes Zentrum regelmäßig besuchen, um Folgendes sicherzustellen:

- Die Einrichtungen der Zentren sind angemessen und einwandfrei.
- Das Protokoll wird vollständig eingehalten.

- Die EC hat Änderungen des Protokolls zugestimmt oder wurde von Änderungen unterrichtet.
- Die Dokumentation erfolgt exakt, vollständig und zeitnah. Die anonymisierten und an den Sponsor übermittelten Informationen spiegeln die Patientenakte und andere begleitende Aufzeichnungen wider.
- Die Berichterstattung über AEs wird exakt, vollständig und zeitnahe an den Sponsor übersandt.
- Die Einwilligungserklärungen liegen vor.
- Gründe dafür, dass ein Patient aus dem Register ausgeschieden ist, werden dokumentiert.
- Berichte werden an die EC und an den Sponsor übersandt.
- Tätigkeiten für das Register werden nur von geeignetem Studienpersonal durchgeführt.

Die CRO oder ein Beauftragter werden auf Ersuchen dem Sponsor oder dem Steering Committee die notwendigen Akten des Registers für eine eingehende Prüfung der Vorgänge in dem Register zur Verfügung stellen. Diese Akten beinhalten u. a. eCRFs und Originaldokumente und weitere Dokumente, wie etwa Krankenhaus- und Kliniktabellen, Einverständniserklärungen und Operationsberichte.

13.3 Frequenz der Kontrollbesuche

Die Häufigkeit der Untersuchungsbesuche wird auf Grundlage verschiedener Faktoren, wie der Dauer des Registers, Zahl der teilnehmenden Patienten, Zahl der teilnehmenden Zentren, Komplexität des Registers und Zahl der noch offenen Probleme aus vorherigen Besuchen bestimmt.

13.4 Abschlussbesuche

Sämtliche routinemäßigen Untersuchungen werden vor dem Abschlussbesuch durchgeführt; der Abschlussbesuch kann auch mit einem gewöhnlichen Überwachungsbesuch kombiniert werden. Die CRO wird bei ihrem Abschlussbesuch die folgenden Aufgaben wahrnehmen:

- Sicherstellung, dass alle Formulare an den Sponsor übersandt wurden.
- Erinnerung des Prüfarztes an die Verpflichtung, dass die Akten aufbewahrt werden müssen.

13.5 Berichte über Kontrollbesuche

Überwachungsberichte werden anlässlich eines jeden Besuchs angefertigt. Die Berichte werden das Datum des Besuchs, eine Liste des gegenwärtigen, das Register betreuenden Studienpersonals und eine Zusammenfassung der Ergebnisse des Besuchs enthalten.

13.6 Protokollabweichungen

Das Register wird wie in diesem Protokoll beschrieben geführt, außer in Notfallsituationen, in denen der Schutz, die Sicherheit und das Wohlergehen eines Patienten eine Abweichung von dem Protokoll nach Einschätzung des Prüfarztes (oder einer vom Prüfarzt bestimmten anderen verantwortlichen und angemessen ausgebildeten Person) erfordern. Wenn die Abweichung von dem Protokoll erforderlich ist, um in einem Notfall das Leben und das

körperliche Wohlergehen eines Patienten zu schützen, dies wird an den Sponsor und die EC sobald wie möglich berichtet, spätestens aber 5 Tage nach dem Notfall. Im Falle einer erheblichen Abweichung von dem Protokoll aufgrund eines Unfalls oder Fehlers wird der Prüfarzt frühestmöglich telefonisch kontaktieren, um die Abweichung und die Auswirkungen auf das Register und den Verbleib des betroffenen Patienten in dem Register zu erörtern. Diese Besprechung wird von dem Prüfarzt und dem Sponsor aufgezeichnet und von der CRO überprüft.

13.7 Internationaler Datenüberwachungsausschuss

Der Sponsor wird ein unabhängiges DMB einrichten, um periodisch den Fortschritt der Registerstudie, die Patientensicherheit, die Datensicherheit und die primären Endpunkte zu monitorieren. Das DMB wird dem Sponsor Empfehlungen zur Fortsetzung oder Änderung des klinischen Registers unterbreiten. Zur Beurteilung der Patientensicherheit werden die Ergebnisse der Herztransplantationen in Deutschland gemäß dem vom Aqua Institut publizierten Überlebensraten für das Jahr 2010 herangezogen.

Das DMB ist berechtigt den OCS™-Einsatz bei erheblichen, begründeten Bedenken bezüglich der Patientensicherheit zu beenden.

Das DMB wird alle ihm übermittelten Daten prüfen und kann zusätzliche Informationen zur Unterstützung seines Entscheidungsprozesses anfordern. Seine Mitglieder werden an angesetzten Treffen teilnehmen und schriftliche Protokollnotizen herausgeben; außerdem wird der eingesetzte Vorsitzende des DMB verantwortlich für den Erlass abschließender schriftlicher Entscheidungen sein.

13.8 Schulung des Prüfarztes

Für sämtliche teilnehmenden Prüfarzte wird eine Einweisung in die Nutzung des Gerätes vor der Einschreibung von Patienten in das Register erfolgen. Die Geräteeinweisung beinhaltet Folgendes:

- Eine Lehrveranstaltung, in der die Prüfarzte in die Bedienung des Geräts durch Präsentationen und Videos eingewiesen werden.
- Praxisübungen.

Die Prüfarzte werden an Tiermodellen die Nutzung der Geräte in folgenden Modellphasen üben:

- Einschalten des Gerätes, das beinhaltet Systemcheck, Installation und Füllen der Verbrauchs-Schlauchmaterialien.
- Verbindung des Herzens mit dem Gerät, das die Kanülierung des Spenderherzens und die sich anschließende Konnektion des Herzens an das Gerät beinhaltet. Diese Phase beinhaltet auch die Anpassung an unterschiedliche Parameter wie die Sauerstoffflussrate, Temperatur, Blut- und Perfusat-Flussrate wie sie in der Gebrauchsanleitung für das Gerät empfohlen sind.
- Beendigung der Herzperfusion und Entfernung aus dem Gerät unter Nutzung einer kardioplegen Lösung sowie anschließendes Abschalten der Kreislaufpumpe.

14. Beanstandungen und Fehlfunktionen von Geräten

Die an der Erstellung des Registers teilnehmenden Transplantationszentren werden den Sponsor und dem Steering Committee über jede Form von Beschwerden über das Gerät oder Fehlfunktionen des Gerätes während der Nutzung des Gerätes im Rahmen des Registers informieren. Der Sponsor wird alle Beschwerden über das Gerät und Fehlfunktionen untersuchen und dem Steering Committee über die erfolgte Abhilfe sämtlicher Beschwerden berichten.

15. Vertraulichkeit

Alle Informationen, die in diesem Register generiert werden, sind hochvertraulich und dürfen nicht gegenüber Dritten, die nicht unmittelbar mit dem Register betraut sind, offen gelegt werden, sofern nicht eine vorherige schriftliche Einwilligung des Sponsors vorliegt. Publiziert wird ein Zwischenbericht nach 100 Einsätzen des OCS™ und ein Endbericht nach Abschluss des Registers mit entsprechender Auswertung. Gesetzlich ermächtigte Beamte der Aufsichtsbehörden erhalten vollen Zugang zu den Akten und sind berechtigt, Kopien anzufertigen. Alle Geräte, Körperflüssigkeiten und/oder andere gesammelten Materialien dürfen ausschließlich in Übereinstimmung mit diesem Protokoll genutzt werden, sofern insoweit keine abweichenden schriftlichen Änderungen des Steering Committees getroffen werden.

Teilnehmer werden mit ihren Initialen und eindeutigen Teilnehmernummern in den eCRFs identifiziert.

16. Änderungsrichtlinien

Die an dem Register teilnehmenden Transplantationszentren werden ohne vorherige schriftliche Einwilligung des Steering Committees und anschließender Freigabe durch die EC keine Änderungen zu diesem Protokoll vornehmen, außer wenn die Abweichung von dem Protokoll erforderlich ist, um das Leben und das physische Wohlbefinden eines Teilnehmers in einem Notfall notwendigerweise zu schützen. Solche Abweichungen vom Protokoll werden dem Steering Committee mitgeteilt und der EC so schnell wie möglich zur Prüfung vorgelegt, aber nicht später als 5 Werktage, nachdem der Notfall eingetreten ist.

Jede dauerhafte Veränderung des Protokolls, gleich ob es sich um eine Änderung insgesamt oder nur für einzelne Zentren handelt, wird als Protokolländerung behandelt. Jede Änderung des Protokolls, die sich im Laufe der Zeit ergibt, wird im Steering Committee erörtert. Wenn eine Einigung über die Notwendigkeit einer Änderung erreicht wurde, wird diese Änderung durch das Steering Committee umgesetzt. Die schriftliche Änderung wird an den Vorsitzenden der EC übersandt, der für die Prüfung der Änderungen verantwortlich ist. Außer für „administrative Schreiben“ werden die Prüfarzte die Zustimmung der EC zu der Protokolländerung abwarten, bevor die Änderungen praktisch umgesetzt werden. Protokolländerungen werden unverzüglich den TPG Auftraggebern in schriftlicher Form mitgeteilt. Es wird festgelegt, dass administrative Schreiben keine Auswirkungen haben auf die Gültigkeit der Daten und Informationen, die sich aus der Vervollständigung des genehmigten Protokolls ergeben oder aus dem Verhältnis eines möglichen Patientenrisikos zu dem Nutzen aus der Zustimmung zu dem Protokoll, ebenso wenig auf die wissenschaftliche Stichhaltigkeit des Untersuchungsplans oder Protokolls und die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen von Patienten, die an der Untersuchung beteiligt sind.

Für den Fall, dass nach Einschätzung des Vorsitzenden der lokalen EC, der Prüfarzt und/oder des Sponsors die Änderung des Protokolls den Zuschnitt des Registers substanziell ändert oder das potenzielle Risiko für die teilnehmenden Patienten erhöht, ist eine Änderung des Formulars für die Einwilligungserklärung ebenfalls erforderlich. Vor weiteren Behandlungsmaßnahmen ist dann von den teilnehmenden Patienten erneut eine geänderte Einwilligungserklärung einzuholen.

17. Registerzentren und Prüfarzte

Dieses klinische Register wird an maximal 8 Standorten in Deutschland geführt. Alle teilnehmenden Zentren und das Studienpersonal werden Erfahrung mit Herztransplantationen haben und ein Training in der Nutzung des OCS™ durchlaufen.

Quellenangaben

1. Mudge, G.H. Cardiac transplantation. *Cardiology Rounds*, 2000; 4(9), 1-6.
2. Kirklin, J.K., McGiffin, D., & Young, J. Management of the recipient during the transplant hospitalization. *Heart Transplantation* (1st ed.) (New York): 2000. Churchill Livingston.
3. J. David Vega, M.D. *et al*; A Multicenter Randomized Control Trial of Celsior for Flush and Hypothermic Storage of Cardiac Allografts; *Ann Thorac Surg* 2001;71:1442-7.
4. Fyfe, Billie, Loh, Evan, et al. Heart transplantation-associated perioperative ischemic myocardial injury. *Circulation* 1996; 93:1133-1140.
5. Naftel, D.C., & Brown, R.N. (2002) Survival after heart transplantation. In J.K. Kirklin, D. McGriffin, & J. Young. *Heart Transplantation* (1st ed.) (New York): Churchill Livingston.
6. Davies, M.K., Gibbs C.R., Lip G.Y.H. ABC of heart failure. *BMJ*. 2000; 320:297-300.
7. Zoghbi, W.A., Enriquez-Sarano, M., Foster. E. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003; 16:777-802.
8. Stewart, S., Winters, G.L., Fishbein. M.C, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 1710-1720

Appendix A: Unerwünschte Ereignisse

*sollte das Ereignis nicht unter die aufgeführten Definitionen fallen, bitte als AE (nicht als SAE) melden

AE-Begriff	Definition für schwerwiegend [Serious]*	Cardiac Related
Akute Abstoßung	Endomyokardiale Biopsie mit Abstoßung International Society for Heart and Lung Transplantations Grad 3R oder höher	Ja
Arterielle Thrombembolie (nicht ZNS)	Akute arterielle Ischämie aufgrund eines thrombembolischen Geschehens in einem nicht-cerebrovaskulären Organsystem, bestätigt durch ein oder mehrere der folgenden Kriterien (Ausschluss neurologischer Ereignisse) 1) Standardisierte klinische und laborchemische Untersuchungen 2) Intraoperative Befunde 3) Autopsie-Ergebnisse	Nein
Blutung (schwer)	Jedes Blutungsereignis welches zu Tod, der Notwendigkeit einer Reoperation oder stationären Wiederaufnahme, oder der Gabe von Erythrozytenkonzentraten führt unter folgenden Bedingungen: 1) <u>Während der ersten 7 Tage nach Transplantation</u> : > 2 Erythrozytenkonzentrate innerhalb eines Zeitraumes von 24 h 2) <u>Ab 7 Tage nach Transplantation</u> : jede Gabe von Erythrozytenkonzentraten	Nein
Herzrhythmusstörungen	Jede dokumentierte Rhythmusstörung, welche sich klinisch bemerkbar macht (z. B. Oligurie, Präsynkope oder Synkope, Tachykardie, Bradykardie) und eine stationäre Aufnahme notwendig macht oder während des stationären Aufenthalts nach Transplantation auftritt. Bei den Herzrhythmusstörungen werden zwei Typen unterschieden: 1) Anhaltende ventrikuläre Arrhythmie mit Notwendigkeit der Defibrillation oder Kardioversion 2) Anhaltende supraventrikuläre Arrhythmie mit Notwendigkeit der medikamentösen Behandlung oder der Kardioversion	Ja

Kardiogener Schock	<p>Reduziertes Herzzeitvolumen und Nachweis einer Gewebehypoxie mit gemischtvenöser Sauerstoffsättigung(SvO_2) < 50% oder Laktatazidose bei adäquatem intravaskulärem Volumen. Die spezifischen Kriterien für einen kardiogenen Schock sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) anhaltende Hypotonie (systolischer RR < 80 mmHg für mindestens 60 min) und 2) reduzierter CI (<2.0 L/min/m²) bei erhöhtem PCWP (>18 mmHg) 3) Neuplatzierung einer IABP intra- oder postoperativ der Transplantation 	Ja
Transplantatversagen	Primäre oder unspezifische schwere akute Herzdysfunktion, welche eine längerfristige mechanische Herzunterstützungstherapie (VAD oder ECMO) oder die Listung zur Retransplantation notwendig macht.	Ja
Herzversagen	<p><u>Rechtsherzversagen:</u> Symptome und Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion [CVP > 18 mmHg mit CI < 2.0 L/min/m² ohne erhöhten linksatrialen Blutdruck (LAP) bzw. erhöhtem PCWP (> 18 mmHg), Tamponade, Kammerflimmern oder Pneumothorax] mit der Notwendigkeit der Implantation eines RVADs oder der inotropen medikamentösen Therapie für mehr als 7 Tage oder entsprechend dem typischen Therapiekonzept im Registerstudienzentrum.</p> <p><u>Linksherzversagen:</u> Symptome und Zeichen einer linksventrikulären Dysfunktion (LAP >18 mmHg mit einem CI < 2.0 L.min/m²) ohne Vorliegen eines Hämoperikards, Pneumoperikards, Hämatothorax oder Pneumothorax mit Notwendigkeit der Implantation eines LVADs oder der inotropen medikamentösen Therapie 7 Tage oder länger nach Transplantation.</p>	Ja
Hämolyse	Hämoglobinwert (plasmafrei) von 40 mg/dl, in Verbindung mit klinischen Zeichen einer Hämolyse (z. B. Anämie, erniedrigter Hct, Hyperbilirubinämie) während der ersten 72 Stunden nach Transplantation.	Nein
Leberdysfunktion	Anstieg von zwei der nachfolgend genannten laborchemischen Parameter (Bilirubin [total], Aspartat-Transaminase und Alanin-Transaminase) auf mehr als das Fünffache der oberen Grenze des im behandelnden Zentrum angewandten Normalbereiches für 14 Tage nach Transplantation (oder im Falle des Leberversagens als Todesursache).	Nein
Hypertension	Neu aufgetretene Erhöhung des RRs auf systolisch größer oder gleich 120 mmHg oder diastolisch 90 mmHg.	Ja
Hypotension	Systolischer RR unter 90 mmHg oder diastolischer Druck unter 60 mmHg mit Folge der Ohnmacht.	Ja

Schwere Infektion	Infektion (fokal oder systemisch), welche antimikrobiell behandelt wird (keine Prophylaxe). Diese Kategorie umfasst, aber beschränkt sich nicht auf die Infektion mit Cytomegalovirus (CMV), Pneumonie, Septikämie, Myokarditis, Perikarditis). Ein positiver mikrobiologischer Befund sollte vorliegen – es sei denn klinische Zeichen lassen die Notwendigkeit der antimikrobiellen Therapie trotz der Abwesenheit eines mikrobiologischen Infektionsnachweises erforderlich erscheinen. Ein positiver CMV-Test wird für die Diagnose einer CMV-Infektion gefordert. Ein negativer CMV-Test zeigt eine Nicht-CMV-bedingte Infektion. Der radiologische Nachweis einer Pneumonie kann den mikrobiologischen Nachweis ersetzen.	Nein
Malignität	Karzinomzellen haben die Fähigkeit der Verbreitung, Gewebeinvasion und -destruktion. Der Nachweis erfolgt durch die etablierten diagnostischen Methoden (z. B. histopathologischer Nachweis). Diese Definition schließt Nicht-Melanom-Hauttumore aus.	Nein
Multiorganversagen	Versagen von zwei oder mehr Organsystemen (z. B. das kardiovaskuläre oder renale System). Siehe Definitionen für Herzversagen, Leberversagen, Nierenversagen und Lungenversagen.	Nein
Myokardinfarkt	<p><u>Perioperativer Myokardinfarkt</u>: Der klinische Verdacht auf Vorliegen eines Myokardinfarkts bei Erhöhung von Creatin-Kinase Myokardtyp (CK-MB) oder Troponin auf mehr als das Zehnfache der oberen Grenze des im behandelnden Zentrum angewandten Normalbereichs während der 7 Tage nach Transplantation sowie des Vorliegens von Veränderungen im EKG und/oder der Echokardiographie, welche mit dem Vorliegen eines Myokardinfarkts vereinbar sind.</p> <p><u>Nicht-Perioperativer Myokardinfarkt</u>: Vorliegen der nachfolgend aufgeführten Kriterien > 7 Tage nach Transplantation:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Veränderungen im EKG, welche mit dem Vorliegen eines Myokardinfarkts vereinbar sind, und 2) Erhöhung von Troponin oder CK (bestimmt mit standardisierten Labormethoden) in Bezug auf den im behandelnden Zentrum angewandten Normalbereich mit einer positiven MB-Fraktion ($\geq 3\%$ des Gesamt-CK-Werts). Diesbezüglich sollte zudem der Nachweis neuer regionaler linksventrikulärer und rechtsventrikulärer Wandbewegungsstörungen erfolgt sein. 	Ja

Neurologische Dysfunktion	Jedes neu aufgetretene, temporäre oder permanente, fokale oder globale neurologische Defizit, festgestellt mittels gängiger neurologischer Untersuchungsmethoden (von einem Neurologen oder entsprechend qualifizierten Arzt mittels geeigneter Untersuchungsverfahren und Dokumentationsmaßnahmen durchgeführt). Der untersuchende Arzt hat eine transiente ischämische Attacke (TIA), welche binnen 24 Stunden völlig reversibel ist (und ohne Hinweis auf Infarkt), von einem Apoplex, welcher länger als 24 andauert (oder im Falle des Vorliegens eines Infarkts weniger als 24 Stunden zu unterscheiden. Jedes neurologische Geschehen muss in eine der folgenden Unterkategorien unterschieden werden: 1) TIA (Akutes Geschehen, welches sich ohne Vorliegen eines Infarkts in weniger als 24h zurückbildet) 2) Ischämisches oder hämorrhagisches Geschehen, welches für mehr als 24 Stunden anhält oder weniger als 24 Stunden bei Vorliegen des bildgebenden Nachweises eines Infarkts andauert	Nein
Perikarderguss	Akkumulation von Flüssigkeit im Perikard, welche eine chirurgische Intervention oder aber die perkutane Drainage notwendig macht. Bei dieser Diagnose werden Perikardergüsse mit Zeichen der Tamponade von solchen, ohne diese Zeichen, unterschieden.	Ja
Pleuraerguss	Radiologischer Nachweis akkumulierter Flüssigkeit im Pleuraspalt mit folgende Charakteristika: Exudativer und nicht abnehmend während 10 Tage nach Transplantation oder nicht abnehmender Proteingehalt oder nicht ansteigender Lymphozytenanteil oder Emphysem oder Notwendigkeit der thorakalen Entlastung.	Nein
Pneumothorax	Radiologischer Nachweis von Luft im Pleuraspalt mehr als 14 Tage nach Transplantation oder der klinischen Notwendigkeit der Anlage einer Bülaudrainage.	Nein
Pulmonare Hypertension	Die Diagnose erfordert das Vorliegen einer pulmonalen Hypertension sowie zweier weiterer Bedingungen: PCWP muss kleiner als 15 mmHg (2000 Pa) und der pulmonalvaskuläre Widerstand muss größer als 3 Wood-Einheiten (240 dyn•s•cm ⁻⁵ or 2.4 mN•s•cm ⁻⁵) sein. Die Diagnose sollte mittels Rechtsherzkatheter gestellt werden.	Nein
Nierenversagen	<u>Akutes Nierenversagen</u> : Unzureichende Nierenfunktion, die die Durchführung einer Dialysebehandlung (inklusive Hämofiltration) bei Patienten notwendig macht, welche vor Transplantation dieser Therapie nicht bedurften. Ferner eine Anstieg des Serumkreatininwerts auf das 3-fache des Ausgangswerts oder auf über 5 mg/dl für über 48 Stunden. <u>Chronisches Nierenversagen</u> : Anstieg des Serumkreatininwerts auf über 2 mg/dl oder mehr über den Ausgangswert oder aber der Notwendigkeit der Hämodialyse für mindestens 30 Tage.	Nein

Lungenversagen	Einschränkung der Lungenfunktion mit Notwendigkeit der Reintubation, Tracheostomie oder des Unvermögens, den Patienten von der Beatmung binnen 4 Tagen (96 Stunden) zu entwöhnen. Nicht berücksichtigt werden Reintubationen aufgrund der Notwendigkeit eines neuerlichen operativen Eingriffs oder die temporäre Intubation im Rahmen diagnostischer oder therapeutischer Maßnahmen.	Nein
Klappenschädigung	Jede Klappenschädigung (z. B. Insuffizienz oder Stenose) mit Beeinträchtigung einer oder mehrerer Herzklappen (Mitral-, Aorten-, Pulmonal- oder Trikuspidalklappe). Die Schädigung wird als schwer bezeichnet, wenn in der Echokardiographie eine moderate bis schwere Klappenschädigung nachzuweisen ist.	Ja
Venenthrombose	Nachweis einer Venenthrombose (z. B. tiefe Beinvenenthrombose, Pulmonalvenenthrombose) mit gängigen klinischen und laborchemischen Nachweismethoden.	Nein
Wunddehiszenz	Fasziendehiszenz ohne infektiöse Genese mit der Notwendigkeit des sekundären Faszienverschlusses.	Nein

Appendix B : Histopathologische Untersuchung bei Ablehnung eines OCS™-Spenderherzens

ÜBERBLICK

Herzen, die auf Grundlage von OCS™-Assessmentparametern nicht transplantiert werden, sollten eine formale pathologische Evaluation durchlaufen, um über die Natur und das Ausmaß der Krankheit zu befinden. Eine optimale pathologische Untersuchung des Präparates erfordert eine adäquate Fixierung des Präparates zum frühestmöglichen Zeitpunkt.

MATERIALIEN & AUSSTATTUNG

1. Kühlschrank oder Eiswasser-Bad
2. Präparatetaschen aus Plastik, die groß genug sind, um ein Herz aufzunehmen
3. Präparatebehälter aus Plastik, die groß genug sind, um ein Herz aufzunehmen (~1 L)
4. 10%iges neutral gepuffertes Formalin in ausreichender Menge, um das Herz im Behälter vollständig einzutauchen (~500ml)
5. *Großes Messer oder ein ähnliches Instrument (e.g., TissueTek AccuEdge mit ossifizierende Klinge und Halter)*
6. Sharpie Permanentmarker oder Äquivalent
7. 4x4 Gazepads oder Äquivalent

VERFAHREN

1. Wenn Formalin in dem Spenderkrankenhaus nicht unmittelbar erhältlich ist, sollte das Herz gekühlt werden, bis es in Formalin aufbewahrt werden kann. Das Herz kann bei 4°C gekühlt werden oder in einer Plastiktasche untergetaucht in einem Eis-Wasser-Bad aufbewahrt werden. Frieren Sie das Herz nicht ein. Es ist vorgesehen, dass das Herz innerhalb eines Zeitraumes von 12-24 Stunden in Formalin fixiert wird.
2. Wenn Formalin verfügbar ist, kennzeichnen Sie bitte den Behälter für das Präparat mit der erforderlichen Information und füllen Sie bitte ~500ml von 10%iges neutral gepuffertem Formalin ein. Bitte geben Sie die folgenden Informationen an: PROCEED II Registry, Ihre Standortnummer, Tag der Entnahme und Kontaktinformation.
3. Machen Sie einen Querschnitt durch die Ventrikel in der Nähe des Apex (siehe hierzu die Abbildungen 1 und 2 unten). Dies wird es dem Formalin ermöglichen, die Ventrikelhöhlen angemessen zu durchdringen.
4. Machen Sie bitte kleine Einschnitte in dem linken und rechten Vorhof.
5. Platzieren Sie bitte das gesamte Herz (einschließlich des apikalen Abschnitts) in das Formalin und tauchen Sie es unter, um in hinreichender Weise sämtliche Luft aus den Herzkammern zu entfernen.
6. Bedecken Sie das Herz mit Gazepads, um sicherzustellen, dass das ganze Herz mit Formalin bedeckt ist (es könnte aufgrund epikardialen Fettes an die Oberfläche treiben).
7. Das Herz, nun in Formalin getaucht, sollte bei Raumtemperatur bis zum Versand aufbewahrt werden.

8. Senden Sie das Herz bitte an das zentrale Pathologielabor unter der folgenden Adresse:

Robert Padera, M.D., Ph.D.
Department of Pathology
Brigham and Women's Hospital
75 Francis St.
Boston, MA 02115
(617) 525-6792

9. Versandrichtlinien finden Sie unter folgender Internetadresse:

<http://www.fedex.com/us/services/options/hazmat/>

Es ist vorgesehen, dass die pathologische Abteilung der Einrichtung hinreichende Erfahrung mit diesen Verfahren einschließlich der Kennzeichnung und Verpackung für den Versand von Gefahrgut hat.

10. Bitte benutzen Sie den FedEx-Account-Nr.: 122381501 von TransMedics®. Bitte teilen Sie außerdem TransMedics® unverzüglich die Tracking-Nummer vor Versand mit.

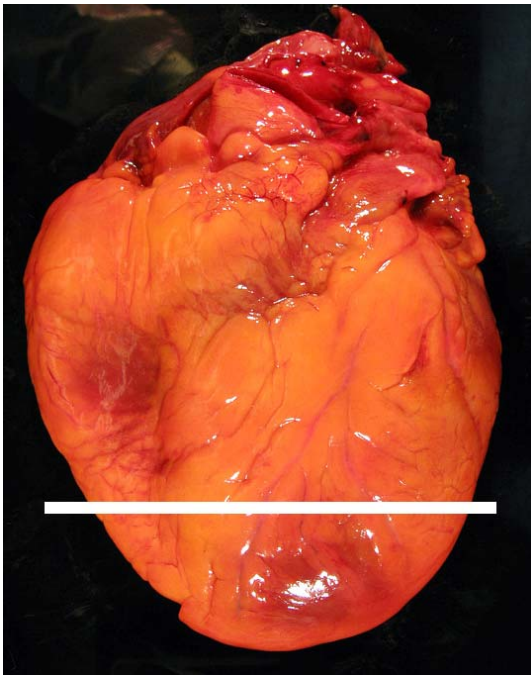


Figure 1 – Durchführung eines Apikalschnitts, wie durch die weiße Linie gekennzeichnet.



Figure 2 – Ergebnis eines Apikalschnitts, wird wie abgebildet aussehen.