



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## **The systemic right ventricle and the Fontan circulation: addressing late complications**

Nederend, M.

### **Citation**

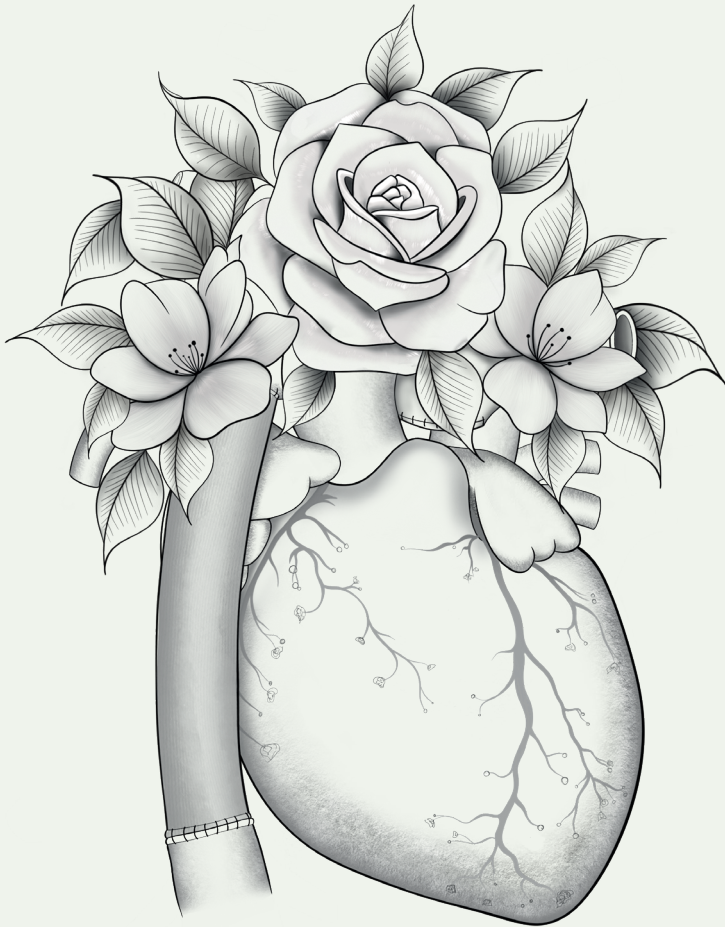
Nederend, M. (2025, June 3). *The systemic right ventricle and the Fontan circulation: addressing late complications*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4247714>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4247714>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).



# 11

Nederlandse samenvatting



## Samenvatting

Dit proefschrift behandelt enkele van de late complicaties bij volwassen patiënten met complexe aangeboren hartafwijkingen (ACHD). De focus van dit proefschrift ligt op patiënten met een systemische rechter ventrikel (sRV) – patiënten met een morfologisch rechter kamer die het zuurstofrijke bloed naar het lichaam pompt - en de Fontan circulatie - patiënten met een functioneel één kamer hart met passieve terugvloed van het zuurstofarme bloed uit het lichaam naar de longen via de Fontan tunnel.

**Hoofdstuk 1** biedt een algemene inleiding in de aangeboren hartafwijkingen, de sRV en de Fontan circulatie, en een overzicht van de studies en illustratieve patiënt casuïstiek die in dit proefschrift aan bod komen.

**Deel 1** richt zich op de sRV in biventriculaire circulatie. Deze patiënten bestaan uit twee groepen: transpositie van de grote vaten (TGA) na een atriale switch procedure en patiënten met congenitaal gecorrigeerde TGA (ccTGA). De eerste hoofdstukken verkennen de medicamenteuze behandeling van hartfalen bij deze patiënten. De medicamenteuze behandeling voor conventioneel hartfalen van de linker ventrikel met een verlaagde ejectiefractie is goed gedefinieerd door vier richtlijn-gedecteerd pijlers: *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACEi)/ *angiotensin ii receptor blocker* (ARB)/ *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor* (ARNI), bètablokker, *mineralocorticoid receptor antagonist* (MRA), en *sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor* (SGLT2i).<sup>1</sup> Er bestaat een blijvend hiaat in kennis over hoe de resultaten van gepubliceerde studies in conventioneel hartfalen kunnen worden toegepast op ACHD-patiënten, met name op patiënten met een sRV.<sup>1,2</sup>

**Hoofdstukken 2-5** behandelen het potentieel van de ARNI sacubitril/valsartan bij de behandeling van sRV-falen.

Hoofdstuk II beschrijft het eerste gedocumenteerde cohort van patiënten met sRV en klinisch hartfalen die werden behandeld met sacubitril/valsartan. Na zes maanden behandeling werd sacubitril/valsartan redelijk goed verdragen en was het geassocieerd met verbeteringen in serumlevels van N-terminal pro-B-type natriuretisch peptide (NT-proBNP, een surrogaat marker voor de status van hartfalen), echocardiografische sRV-functie en afstand bij de 6-minuten looptest. Daarnaast was er verbetering van de zelf-gerapporteerde kwaliteit van leven (QoL) zien, met name op het gebied van cognitieve functie, slaap en vitaliteit. Deze positieve uitkomsten ondersteunen het potentieel van sacubitril/valsartan in deze patiëntpopulatie. **Hoofdstuk 4** presenteert de middellange termijn resultaten, waaruit blijkt dat de behandeling ook op de middellange termijn goed verdragen wordt, met een laag percentage bijwerkingen en/of staken van het medicijn. Een blijvende verbetering in afstand bij de 6-minuten looptest, NT-proBNP-serumlevel en echocardiografische parameters van sRV-functie werd waargenomen in een *on-treatment* analyse. Deze effecten waren onafhankelijk van geslacht en onderliggende

anatomie. **Hoofdstuk 5** richt zich specifiek op de middellange termijn evaluatie van zelf-gerapporteerde QoL bij patiënten met sRV-falen die werden behandeld met sacubitril/valsartan, waarbij verbeteringen werden aangetoond in motorische functie, cognitieve functie, slaap, sociale functie en dagelijkse activiteiten. Deze studies suggereren dat sacubitril/valsartan een waardevolle rol kan spelen in de behandeling van sRV-falen bij patiënten op verschillende klinische eindpunten. **Hoofdstuk 3** beschrijft de implementatie van een *eHealth*-ondersteund zorgpad voor het optimaliseren van de medische behandeling voor sRV-falen. Deze aanpak bleek haalbaar, met een hoge naleving van metingen en hoge gerapporteerde patiënttevredenheid. Dit biedt een toevoeging voor de tertiaire zorg van complexe ACHD-patiënten met hartfalen. Het ondersteunt het optimaliseren van hartfalen medicatie op afstand, wat patiënten een aanzienlijke hoeveelheid reistijd bespaart en veilig helpt om de implementatiekloof bij het starten van hartfalenmedicatie te overbruggen.

**Hoofdstuk 6** evalueert het potentieel van de SGLT2i bij sRV-falen. **Hoofdstuk 6a** presenteert de eerste korte termijn resultaten van SGLT2i-behandeling bij sRV-falen patiënten. De bevindingen zijn veelbelovend, waarbij wordt aangetoond dat SGLT2i-behandeling haalbaar en veilig is, zelfs bij vergevorderd sRV-falen. Geen enkele patiënt stopte met de behandeling. Er werden significante verbeteringen waargenomen in NT-proBNP serumlevels en in de functionele klasse van de New York Heart Association (NYHA) voor hartfalen. Patiënten die verbeterden in functionele klasse vertoonden ook betere prestaties bij de 6-minuten looptest en/of de inspanningstest. **Hoofdstuk 6b** beschrijft de eerste casus van het gebruik van de SGLT2i *dapagliflozine* bij een patiënt met ccTGA en gevorderd hartfalen met een slechte sRV-functie. De patiënt, die sacubitril/valsartan niet kon verdragen en frequent hartfalen-gerelateerde ziekenhuisopnames had, vertoonde subjectieve en objectieve verbeteringen in klinische status en een vermindering van ziekenhuisopnames na de start van de *dapagliflozine*-behandeling.

**Hoofdstuk 7** verschuift de focus naar twee andere pijlers in de behandeling van hartfalen en algemene management van sRV-patiënten, namelijk chirurgische opties en cardiale implanteerbare therapie.

**Hoofdstuk 7a** toont aan dat patiënten met een falende sRV die een operatie aan de tricuspidalis klep ondergaan, geneigd zijn om atrioventriculaire (AV) geleidingsstoornissen te ontwikkelen, waarbij 41% chronische ventriculaire pacing nodig heeft gedurende een follow-up periode van 10 jaar. Patiënten met chronische subpulmonale ventriculaire pacing hadden een aanzienlijk verlengde QRS-complex duur, hogere serumlevels van NT-proBNP en een verhoogd risico op verslechtering van de systolische sRV-functie en daarbij progressief hartfalen. Cardiale resynchronisatietherapie (CRT) kan helpen de achteruitgang van sRV-falen te vertragen en omgekeerde remodelering te bevorderen, vooral bij patiënten met pacing-geïnduceerde dyssynchronie door een AV-geleidingsstoornis, waarbij chronische ventriculaire pacing noodzakelijk is. Criteria voor CRT in deze groep zijn

niet goed gedefinieerd en moeten per casus worden overwogen. **Hoofdstukken 7b en 7c** bieden illustratieve casuïstiek die de potentiële voordelen van CRT bij sRV-falen patiënten benadrukken, en laten zien dat succesvolle resynchronisatie de sRV-functie kan verbeteren en in specifieke gevallen de functionele tricuspidalis lekkage kan verminderen. Het belang van een grondige echocardiografische en invasieve hemodynamische evaluatie vóór implantatie van bijvoorbeeld CRT wordt benadrukt om het potentiële voordeel te kunnen evalueren.

**Deel 2** richt zich op de Fontan-circulatie, een gevarieerde groep aan aangeboren hartafwijkingen met de gemeenschappelijke karakteristiek dat de aangeboren hartafwijking geen biventriculaire circulatie kan ondersteunen.

**Hoofdstuk 8b** introduceert het brede scala aan cardiale en extra-cardiale complicaties na de Fontan-palliatie aan de hand van een illustratieve casus, waarbij wordt benadrukt dat late complicaties vaak voorkomen en geassocieerd zijn met slechte klinische uitkomsten. De casus onderstreept de noodzaak van een multidisciplinair team om de behandeling te optimaliseren door tijdig late complicaties te detecteren en aan te pakken, en zo de kwaliteit van leven te ondersteunen. **Hoofdstuk 8c** pleit voor genetische screening, wat nieuwe inzichten kan bieden in de complexe en variabele fenotypen van Fontan-patiënten en hun bijbehorende complicaties. ACHD-cardiologen moeten zich bewust zijn van genetische syndromen die ten grondslag liggen aan aangeboren hartafwijkingen, evenals geïsoleerde genetische mutaties die kunnen bijdragen aan het ziekteverloop van aangeboren hartafwijkingen en de gerelateerde extra-cardiale afwijkingen.

**Hoofdstuk 8a** evalueert de etiologie en klinische impact van veno-veneuze collateralen (VVC) bij volwassen Fontan-patiënten. VVC is een veelvoorkomende complicatie na de Fontan-palliatie en omvat de vorming van alternatieve verbindingen tussen de systemische veneuze terugvoer (het zuurstofarme bloed vanuit het lichaam) en de pulmonale veneuze terugvoer (het zuurstofrijke bloed vanuit de longen). Een theorie over het ontstaan van deze alternatieve verbindingen is dat reeds bestaande embryologische vasculaire kanalen zich openen, of dat nieuwe vaten en kanalen worden gevormd. Er wordt gespeculeerd dat VVC zowel gunstige effecten (het bieden van een natuurlijke fenestratie die de ontlasting van de Fontan-circulatie ondersteunt en mogelijk het hartminuutvolume verhoogt door rechts-links shunting) als nadelige gevolgen (de verlaagde zuurstofspanning induceert pulmonale vasoconstrictie wat de Fontan-vuldrücken verhoogt) heeft. Deze studie toont aan dat een behouden kamer functie en lage Fontan-drukken de aanwezigheid van VVC niet uitsluiten. De VVC verbinden typisch de takken van de onderste en/of bovenste holle ader (vena cava inferior of superior) met de longaders, wat leidt tot verlaagde zuurstofspanning in de slagaderen. In onze ervaring bleek percutane sluiting van VVC technisch haalbaar en veilig te zijn, leidend tot symptoomvermindering en verhoogde perifere zuurstofsaturatie in rust

en bij maximale inspanning. Het uitgebreide literatuur onderzoek identificeerde verschillende hiaten in kennis, waaronder het gebrek aan gegevens over lange termijn follow-up bij volwassen Fontan-patiënten en de noodzaak om de drijvende factoren voor de ontwikkeling van VVC te identificeren, die kunnen variëren over het hemodynamische spectrum van Fontan-patiënten gedurende hun leven.

**Hoofdstuk 8d** beschrijft een casus over de mogelijkheden van minimaal invasieve behandelingen bij Fontan-patiënten. Hierin wordt aangetoond dat een transkatheter aortaklepimplantatie (TAVI) in een aorta-conduit bij een volwassen Fontan-patiënt veilig en haalbaar was. Dit suggereert dat ‘*valve-in-valve*’ TAVI een effectieve optie kan zijn voor de behandeling van zowel aortaklepinsufficiëntie als -stenose, met als voordeel dat het een minder ingrijpende ingreep is dan conventionele chirurgie. Hierdoor kunnen de negatieve effecten van langdurige druk- en volumebelasting op de systemische ventrikel worden beperkt.

**Hoofdstuk 9** evalueert de cardiale autonome functie en factoren die geassocieerd zijn met atriale ritmestoornissen in een cohort van volwassen Fontan-patiënten en biedt tevens een overzicht van de huidige literatuur over dit onderwerp. Atriale ritmestoornissen kwamen voor bij 26% van het cohort. Ventriculaire ritmestoornissen kwamen minder vaak voor, met een prevalentie van 7%. Patiënten met atriale ritmestoornissen vertoonden een lagere hartfrequentiereserve en chronotrope index, wat ten minste gedeeltelijk toe te schrijven was aan het gebruik van bètablokkers. Onafhankelijk van bètablokkergebruik hadden zij ook een lagere standaarddeviatie van alle normale tot normale intervallen (SDNN) en een lagere standaarddeviatie van de gemiddelde normale tot normale intervallen berekend over 5-minuten intervallen (SDANN). Deze gegevens wijzen op een verminderde autonome aanpassings- en regulatiefunctie bij deze patiëntengroep, wat hen mogelijk vatbaarder maakt voor late complicaties na Fontan-palliatie. De literatuur toont aan dat de cardiale autonome zenuwactiviteit en de parameters van hartfrequentievariabiliteit significant verminderd zijn bij Fontan-patiënten in vergelijking met gezonde controlepersonen, maar de relatie tussen chirurgische techniek, anatomie en klinische uitkomsten blijft onduidelijk. De literatuurreview benadrukt deze en andere kennishiaten, zoals de schaarste aan longitudinale gegevens bij volwassen patiënten en de invloed van factoren zoals levensstijl, geslacht, ontwikkelingssubstraat/hartvorm en de specifieke drijfveren van cardiale autonome disfunctie.

## Toekomstperspectieven

Dit proefschrift legt de basis voor toekomstig onderzoek naar late complicaties en eventuele behandelingen bij ACHD-patiënten. Gezien de huidige overlevingscijfers en de groeiende groep ACHD-patiënten wordt verwacht dat de impact van hartfalen en andere complicaties in deze relatief jonge populatie in de komende decennia alleen maar zal toenemen. De behandeling van hartfalen bij complexe ACHD-patiënten, zoals sRV- en Fontan-patiënten, blijft een aanzienlijke uitdaging.

Het optimaliseren van medicamenteuze behandelingen, het agressief behandelen van hartritimestoornissen, het verkennen van geschikte cardiale implantaattherapie (inclusief resynchronisatie therapie) en tijdige chirurgische ingrepen zijn cruciaal om de progressie van hartfalen te vertragen.<sup>2-6</sup>

In **hoofdstukken 2–6** verkennen we medicamenteuze opties voor sRV-falen in kleine, heterogene populaties op een observationele manier. Tot op heden zijn de behandelingsstrategieën voor de (falende) sRV niet goed gedefinieerd en zijn er weinig gerandomiseerde gecontroleerde studies beschikbaar. Verschillende lopende onderzoeken naar sacubitril/valsartan zijn veelbelovend. Ten eerste loopt er in Frankrijk een nationale registratie studie naar volwassen hartfalenpatiënten met complexe congenitale hartafwijkingen, genaamd “National Registry of Adult Heart Failure Patients with Complex Congenital Heart Disease: Systemic Right Ventricle and Single Ventricle Treated with Sacubitril/Valsartan” (ISACC, klinische studie nummer NCT06149806). Deze registratiestudie onderzoekt de effecten van sacubitril/valsartan bij complexe ACHD-patiënten met sRV of Fontan-circulatie en verzamelt ook gegevens over de effectiviteit en veiligheid van SGLT2i. Daarnaast wordt er een internationale registratiestudie opgezet voor het gebruik van sacubitril/valsartan bij ACHD-patiënten met hartfalen (ENTRUST ACHD HF), dat onder andere een multicenteranalyse omvat gericht op volwassen sRV-patiënten.<sup>7</sup>

De recent gepubliceerde PARACYS-RV studie, uitgevoerd door het Montreal Heart Institute, was een geplande gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde crossover-studie naar sacubitril/valsartan bij patiënten met sRV-falen.<sup>8</sup> Deze studie werd voortijdig gestopt vanwege een hoog aantal verslechterende hartfalenincidenten. Analyse van de niet-geblindeerde gegevens toonde een duidelijke samenhang tussen deze bijwerkingen en onderbrekingen van de sacubitril/valsartan-therapie, zowel na de aanloopfase (gevolgd door placebo) als tijdens de twee weken durende washout-periode voorafgaand aan de crossover naar placebo. Deze beperking belemmert conclusies over de effectiviteit van sacubitril/valsartan bij de behandeling van symptomatisch sRV-falen en benadrukt de beperkingen van crossover-onderzoeken met medicamenteuze behandeling in een kwetsbare populatie zoals ACHD-patiënten met sRV-falen.

**Hoofdstuk 6** onderzoekt het potentieel van SGLT2i bij het behandelen van sRV-falen. Ondersteund door veelbelovende eerste (kleine) studie resultaten, bevestigde de “Dapagliflozin in Systemic Right Ventricle (DAPA-SERVE)” studie, een gerandomiseerde open-label studie uit Italië, de mogelijk gunstige effecten van SGLT2i bij sRV-patiënten.<sup>9</sup> Na een jaar toonde de groep behandeld met SGLT2i een verbeterde sRV-systolische functie, hoewel er geen significante veranderingen in serumlevels van NT-proBNP of de afstand bij de 6-minuten looptest werden waargenomen. Helaas had de studie onvoldoende statistische kracht voor het klinische eindpunt, echter zijn de resultaten wel veelbelovend en een basis voor toekomstig onderzoek. Een recente retrospectieve internationale studie van onze

eigen groep (Centrum voor Congenitale Hartafwijkingen Amsterdam-Leiden (CAHAL), locatie Leiden Universitair Medisch Centrum) in samenwerking met verschillende centra in het Verenigd Koninkrijk, rapporteerde over 174 ACHD-patiënten behandeld met SGLT2i.<sup>10</sup> De studie concludeerde dat behandeling met SGLT2i goed werd verdragen en veilig was, met soortgelijke bijwerkingen en stakingspercentages als die gerapporteerd werden in conventionele hartfalenstudies met SGLT2i. Bij de 162 patiënten behandeld met SGLT2i voor hartfalen ging de therapie gepaard met een drievoudige vermindering in hartfalen-gerelateerde ziekenhuisopnames tijdens de follow-up in vergelijking met voor de start van SGLT2i. Deze positieve resultaten onderstrepen de behoefte aan verdere validatie in grotere, prospectieve gerandomiseerde studies om de effecten van SGLT2i op ACHD-gerelateerd hartfalen beter te begrijpen.

Zoals besproken in **hoofdstuk 3**, heeft de implementatie van *eHealth* binnen een gestructureerd zorgpad veel potentieel om de gezondheidszorg te verbeteren en de zelfregie van ACHD-patiënten te versterken. Het is belangrijk om verder te onderzoeken hoe verschillende vormen van monitoring op afstand – van smartphone-compatibele *wearables*, weegschalen en bloeddrukmeters tot Cardiovascular Micro-Electro-Mechanical Systems (CardioMEMS) en multisensorische implanteerbare hartmonitoringsystemen – optimaal kunnen worden afgestemd op de uiteenlopende behoeften van ACHD-patiënten. Dit proces vereist verdere stratificatie en standaardisatie

**Hoofdstuk 7** benadrukt de noodzaak van toekomstig onderzoek naar de gevolgen van AV-geleidingsstoornissen na een operatie aan de tricuspidalisklep bij sRV-patiënten. De focus moet liggen op de relatie tussen ventriculaire pacing-belasting en electrocardiografische, echocardiografische en invasieve markers van dyssynchronie, evenals op de sRV-functie en de progressie van hartfalen na tricuspidalisvervangings. Daarnaast is verder onderzoek nodig naar de therapeutische waarde van CRT en pacing van het geleidingssysteem (*conduction system pacing*) bij het voorkomen van ziekteprogressie en het bevorderen van omgekeerde remodelering bij sRV-falen. .

**Hoofdstuk 8a** benadrukt het belang van aanvullend onderzoek naar ontwikkelings-, klinische, en genetische factoren, evenals andere voorspellende variabelen, om de mechanismen, klinische gevolgen en optimale behandeling van VVC beter te begrijpen. Dit is met name relevant voor de groeiende en ouder wordende populatie van volwassen Fontan-patiënten. Het gebruik van 4D-flow *magnetic resonance imaging* (MRI) kan helpen bij het identificeren van mogelijke discrepanties in de grootte van de Fontan-tunnel. Toekomstige studies moeten ook sluitingsstrategieën onderzoeken binnen een groot, prospectief, multicenter cohort, inclusief invasieve hemodynamische metingen tijdens inspanning voorafgaand en na sluiting. Een zorgvuldige patiëntselectie blijft cruciaal om de meest geschikte behandelstrategieën te bepalen.

**Hoofdstuk 8c** ondersteunt de mogelijke rol van genetica in het gebied van

ACHD. Hoewel meer studies nodig zijn om de rol van genetica in het brede morfologische spectrum van complexe ACHD te ontrafelen, pleiten we ervoor om genetische screening te overwegen als onderdeel van de multidisciplinaire management van complexe ACHD patiënten, als de Fontan-patiënt.

**Hoofdstuk 8d** benadrukt de noodzaak voor verder onderzoek naar percutane strategieën voor de behandeling en management van volwassen ACHD patiënten om de vaak risicovolle chirurgische re-interventies uit te stellen, vooral bij Fontan-patiënten.

Tot slot benadrukt **hoofdstuk 9** de noodzaak van verder onderzoek naar de rol van het autonome zenuwstelsel bij volwassen Fontan-patiënten. Autonome disfunctie komt vaak voor bij ACHD-patiënten, maar vooral bij Fontan-patiënten lijkt het een significante, zij het nog steeds moeilijk te doorgronden, factor te zijn in ongunstige klinische uitkomsten. De incidentie kan oplopen tot wel 50% bij deze patiënten.<sup>13-15</sup> Autonome disfunctie wordt doorgaans beschouwd als een gevolg van hartfalen, waardoor het ziekteverloop verder verslechtert. In tegenstelling tot verworven hartaandoeningen ontwikkelen aangeboren hartafwijkingen zich echter al in utero, waarbij de cellen die tijdens de embryonale fase bijdragen aan de hartontwikkeling ook een rol spelen in de vorming van zenuwcellen. Dit suggereert dat een gebrekkige ontwikkeling van de cardiale autonome innervatie bij aangeboren hartafwijkingen kan samenhangen met een onvolledige hartontwikkeling, wat al in een vroeg stadium kan bijdragen aan een verhoogd risico op hartfalen – nog voordat klinische symptomen zichtbaar worden. De exacte relatie en gevolgen voor latere complicaties, zoals hartfalen en ontwikkeling van ritmestoornissen, blijven echter grotendeels onbekend. Meer inzicht in de rol van het cardiale autonome zenuwstelsel bij ACHD-patiënten kan waardevol zijn voor het vroegtijdig identificeren en aanpakken van atriale ritmestoornissen, hartfalen en andere complicaties.

## Referenties

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2021.
2. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021;42:563-645.
3. Baumgartner H. Geriatric congenital heart disease: a new challenge in the care of adults with congenital heart disease? *Eur Heart J* 2014;35:683-5.
4. Tutarel O, Kempny A, Alonso-Gonzalez R et al. Congenital heart disease beyond the age of 60: emergence of a new population with high resource utilization, high morbidity, and high mortality. *Eur Heart J* 2014;35:725-32.
5. Rychik J, Atz AM, Celermajer DS et al. Evaluation and Management of the Child and Adult With Fontan Circulation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;CIR0000000000000696.
6. Brida M, Lovric D, Griselli M, Riesgo Gil F, Gatzoulis MA. Heart failure in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2022;357:39-45.
7. Appadurai V, Nicolae M, Aboulhosn J, Lluri G. The protocol and rationale for the efficacy and Tolerability of sacUBitril-valSarTan in adult congenital heart disease patients with heart failure (ENTRUST ACHD HF) registry. *International Journal of Cardiology Congenital Heart Disease* 2021;3:100096.
8. Chaix M-A, Dore A, Mondésert B et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor vs. placebo in congenital systemic right ventricular heart failure: the PARACYS-RV trial. *European Heart Journal* 2024;45:1481-1483.
9. Fusco F, Scognamiglio G, Abbate M et al. Dapagliflozin in Patients With a Failing Systemic Right Ventricle: Results From the DAPA-SERVE Trial. *JACC Heart Fail* 2024;12:789-791.
10. Neijenhuis RML, MacDonald ST, Zemrak F et al. Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Adults With Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:1403-1414.
11. Konduri A, West C, Lowery R et al. Experience with SGLT2 Inhibitors in Patients with Single Ventricle Congenital Heart Disease and Fontan Circulatory Failure. *Pediatr Cardiol* 2023.
12. Muneuchi J, Sugitani Y, Kobayashi M, Ezaki H, Yamada H, Watanabe M. Feasibility and Safety of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Adults with Heart Failure after the Fontan Procedure. *Case Rep Cardiol* 2022;2022:5243594.
13. Pundi KN, Pundi KN, Johnson JN et al. Sudden cardiac death and late arrhythmias after the Fontan operation. *Congenit Heart Dis* 2017;12:17-23.
14. Nederend I, Jongbloed MRM, De Geus EJC, Blom NA, ten Harkel ADJ. Postnatal Cardiac Autonomic Nervous Control in Pediatric Congenital Heart Disease. *J Cardiovasc Dev Dis* 2016;3.
15. Davos CH, Francis DP, Leenarts MF et al. Global impairment of cardiac autonomic nervous activity late after the Fontan operation. *Circulation* 2003;108 Suppl 1:II180-5.