



Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. J. Dötsch

Uniklinik Köln • Klinik und Poliklinik für allgemeine Kinderheilkunde •
Kerpener Str. 62 • 50937 Köln

Köln, den 12.11.2013

Herrn
Prof. Dr. Lehmacher
Vorsitzender der Ethik-Kommission
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

Telefon: +49 221 478-4350
Telefax: +49 221 478-4635

Ethikantrag „Eine internationale multizentrische Registerstudie zur autosomal rezessiven polyzystischen Nierenerkrankung (ARPKD) - ARegPKD“

A Formales

1. Bezeichnung des Vorhabens:

Eine internationale multizentrische Registerstudie zur autosomal rezessiven polyzystischen Nierenerkrankung (ARPKD) - ARegPKD

2. Antragssteller und verantwortlicher Leiter, ggf. Leiter der klinischen Prüfung, Stellvertreter und evtl. weitere betreuende Ärzte

Antragsteller:

Dr. Max C. Liebau, Kinderklinik der Uniklinik Köln

Dr. Markus Feldkötter, Kinderklinik der Uniklinik Köln

Prof. Dr. Jörg Dötsch, Kinderklinik der Uniklinik Köln

3. Art und Zahl der Prüfstellen

Die Patientenbetreuung und die Datenerhebung erfolgt im Wesentlichen in den kindernephrologischen Zentren der deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) und des ESCAPE Netzwerks (European Study Consortium for Chronic Kidney Disorders Affecting Pediatric Patients), die in Anhang 1 aufgelistet sind. Es haben im Vorfeld

ca. 90 Zentren Interesse an ARegPKD bekundet. Bei ARegPKD handelt es sich um ein GPN-gestütztes Register, dies bedeutet die GPN hat im Rahmen ihrer halbjährlichen Studiensitzung mehrheitlich entschieden, dass sie ein solches Register für sinnvoll erachtet wird und das Register als Gesellschaft unterstützt. Da weder valide Zahlen zur Prävalenz noch zur Inzidenz der Erkrankung vorliegen, kann keine exakte Abschätzung der für das Patientenregister in Frage kommenden Patientenzahlen angegeben werden. Vorläufig wurde veranschlagt, binnen der ersten 3 Jahre den Krankheitsverlauf von ca. 300- 500 Patienten zu erfassen.

4. Wurde schon ein Antrag in gleicher Sache bei einer anderen Ethik-Kommission gestellt? (ggf. Stellungnahme beilegen)

Nein.

5. Schriftliche Einverständniserklärung des Direktors der jeweiligen Klinik mit der Studie

Liegt als Anlage 1 bei.

6. Angaben darüber, inwieweit die Studie fremd finanziert wird (etwa: DFG gefördert, industrieller Sponsor, Drittmittel usw.)

- Ein Antrag auf Förderung wurde bei der European Agency for Health and Consumers gestellt (beantragte Mittel ~650.000,- €).
- Ein Antrag auf initiale Anschubfinanzierung zur Abdeckung der Kosten der Programmierung der Datenbank wurde bei der Firma Novartis gestellt (einmalig 20.000,- €).
- Ein Antrag auf initiale Anschubfinanzierung zur Abdeckung der Kosten der Programmierung der Datenbank wurde ebenfalls bei „PKD Familiäre Zystennieren e.V.“ (4.000,- €) gestellt.

Die Antworten stehen zum Zeitpunkt des Ethikantrags aus. Alternativ denkbar sind z.B. eine Förderung durch das Köln Fortune Programm, die Else-Kröner-Fresenius-Stiftung (Förderung von Registern für seltene Erkrankungen), die ERA-EDTA (European Renal Association, European Dialysis and Transplant Association), das Kuratorium für Heimdialyse e.V. oder das Bundesministerium für Bildung und Forschung. Da es sich bei der evtl. Förderung durch die Firma Novartis um eine einmalige, und im Verhältnis zu der beantragten öffentlichen Förderung, sehr geringe Summe handeln würde, bitten wir um Erlassung einer Beratungsgebühr für industriell gesponserte Studien.

Unabhängig von einer evtl. bewilligten Förderung kann die Etablierung der Datenbank und die Eingabe von Patientendaten durch die Initiative der beteiligten Zentren begonnen und vorangetrieben werden. Die finanziellen Mittel werden im Verlauf die volle Umsetzung des vorgeschlagenen Projekts ermöglichen.

7. Darlegung der studienbedingten Mehrkosten, Finanzierungsplan; bitte auf Extrablatt zur Weitergabe an den klinischen Vorstand auflisten

Für das beantragte mutlizentrische, multinationale Register werden Kosten für Verwaltung und Koordination anfallen. Bisherige Kosten für Arbeitszeit bei der Vorbereitung und der bisherigen Koordination wurden durch eine Freistellung im Rahmen einer Forschungsrotationsstelle der Kinderklinik übernommen. Die weitere Freistellung von der Arbeitszeit kann z.B. über eine Rotationsstelle der Kinderklinik möglich sein.

8. Schriftliche Einverständniserklärung dazu, dass die im Falle industriell gesponserter Studien anfallende Beratungsgebühr unmittelbar von einem bei der Verwaltung des Klinikums der Universität zu Köln (Frau Landvogt, DFS-Verwaltung, Tel: 0221 / 478-5204) geführten Drittmittelkonto des Antragstellers abgebucht werden darf

Da es sich bei der evtl. Förderung durch die Firma Novartis um eine einmalige, und im Verhältnis zu der beantragten öffentlichen Förderung, sehr geringe Summe handeln würde, bitten wir um Erlassung einer Beratungsgebühr für industriell gesponserte Studien.

9. Bei Multicenterstudien: Angaben darüber, wie viele Patienten/Probanden an der Universität zu Köln in die Studie einbezogen werden sollen

Ca. 10 in den ersten 3 Jahren.

10. Erklärung: „Hiermit erkläre ich gegenüber der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln, dass ich die sachlichen, personellen und organisatorischen Anforderungen der klinischen Prüfungen gewährleiste.“



Dr. Max C. Liebau
(Leiter der Studie)



Dr. Markus Feldkötter
(Stellvertreter)



Prof. Dr. Jörg Dötsch
(Ärztl. Direktor Kinderklinik)

11. Bei Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen: Angabe im Antrag/Prüfplan, inwieweit bei Einsatz ionisierender Strahlen (auch bei konventionellen Methoden) diese aus reinen Forschungsgründen durchgeführt werden oder aber eine klinische Indikation hierzu besteht (§§ 23 und 80 StrISchV). Vorsorglich macht die Ethik-Kommission in diesem Zusammenhang darauf aufmerksam, dass für den Fall, dass der primäre Zweck nicht in einer klinischen Indikation liegt, eine Genehmigung durch das Bundesamt für Strahlenschutz in Salzburg vorzulegen ist.

Entfällt.

B Studienbeschreibung

1. Wissenschaftliche Zielsetzung

Zystische Nierenerkrankungen wie die autosomal dominante zystische Nierenerkrankung (ADPKD), die autosomal rezessive zystische Nierenerkrankung (ARPKD) oder die Nephronophthise (NPH) sind wichtige und häufige Ursachen eines terminalen Nierenversagens. Innerhalb der letzten 15 Jahre konnten bahnbrechende Studien zeigen, dass die Genprodukte dieser erblichen Erkrankungen in einem speziellen Organell der renalen Tubuluszellen lokalisiert sind, dem primären Zilium¹⁻⁵. Zilien sind haarähnliche Membranausstülpungen, die sich auf beinahe jeder Zelle des menschlichen Körpers finden. Da gleichzeitig die gezielte Mutation essentieller ziliärer Gene im Versuchstier u.a. zu zystischen Nierenerkrankungen führt¹⁻⁵, werden zystische Nierenerkrankungen heutzutage als ziliäre Erkrankungen, sogenannte Ziliopathien, verstanden. Während auf dem Gebiet der ADPKD und der Nephronophthise in den vergangenen Jahren immense Fortschritte erzielt wurden, ist die Pathogenese der ARPKD weiterhin unzureichend verstanden.

Die autosomal rezessive Form der polyzystischen Nierenerkrankung (ARPKD) ist eine Ziliopathie, welche besonders die Nieren, die Leber, das Pankreas und die Lungen betrifft^{6, 7}.

Die Mortalität in der Perinatalzeit wird trotz moderner Medizin mit bis zu 30% aller betroffenen Kinder angegeben^{6, 7}. Neben dem renalen Phänotyp findet sich obligat eine hepatische Mitbeteiligung. Die Nieren- und Leberfunktion verschlechtern sich im Laufe der Zeit und machen bei über 50% der Patienten eine Nierentransplantation vor dem 20. Lebensjahr erforderlich^{7, 8}.

Verursacht wird die ARPKD durch Mutationen im *PKHD1* Gen auf Chromosom 6p21⁹. Eine Genotyp-Phänotyp Korrelation konnte nur insoweit etabliert werden, als dass zwei trunkierende Mutationen zu einem letalen Phänotyp führen, wohingegen zwei Missense Mutationen oder die Kombination von Missense und trunkierender Mutation mit dem Leben vereinbar sein können^{10, 11}. Eine starke intrafamiliäre Variabilität ist in ca. 20% der Patienten gefunden worden¹⁰. Die genetischen Grundlagen dieser Variabilität sind bisher nicht gut verstanden. Klinische, genetische oder andere laborchemische Risikomarker für die individuelle Prognose der Patienten sind nicht bekannt.

Sonographisch lässt sich die ARPKD nicht in jedem Fall von einer Hypo-/Dysplasie der Nieren oder anderen zystischen Nierenerkrankungen (Nephronophthise, ADPKD, „renal

cysts and diabetes syndrome“ (RCAD)) unterscheiden. Bedingt durch die Größe des Gens und die damit verbundene aufwendige und langwierige Mutationssuche ist eine frühzeitige molekulargenetische Zuordnung bei der ARPKD derzeit kaum möglich. Deswegen steht an vielen Orten bei der ARPKD nach wie vor die klinische Diagnose im Vordergrund, im Zweifelsfall kann auch eine Nieren- oder Leberbiopsie zur Sicherung der Diagnose beitragen.

Exakte Zahlen zu Inzidenz und Prävalenz der ARPKD existieren bislang nicht. Üblicherweise wird die Inzidenz mit ca. 1:20000 angegeben^{7,8}.

Aufgrund der geringen Patientenzahl ist gut verständlich, dass bislang kaum longitudinale Daten zum klinischen Verlauf der Erkrankung existieren. Es gibt keine Risikoklassifizierung, nach der der Verlauf der Erkrankung abgeschätzt werden könnte.

Eine kurative Therapie der ARPKD existiert derzeit nicht. Aktuelle Untersuchungen an Tiermodellen mit genetischen Defekten in orthologen Erkrankungsgenen weisen darauf hin, dass der Verlauf durch pharmakologische Interventionen beeinflusst werden könnte. Um zukünftige Therapiestudien für ARPKD-Erkrankte zu ermöglichen, ist es notwendig, aktuelle Daten zur Epidemiologie, zum Erfolg bisheriger Therapieansätze, zu den exakten genetischen Grundlagen und zum Krankheitsverlauf zu erheben.

Durch die Einrichtung des ARPKD-Registers soll eine Web-basierte Plattform zur zentralen Erfassung möglichst aller ARPKD-Patienten aus Deutschland und den Ländern des ESCAPE-Netzwerks entstehen. Ziel dieser Erfassung ist es, anhand retro- und prospektiver Dokumentation von Krankheitsverläufen das variable Erkrankungsbild besser zu verstehen, und Aussagen zur Prävalenz und Prognose in verschiedenen Altersgruppen treffen zu können. Ggf. bestehende frühe Risiko-Symptome und Marker sollen als solche identifiziert werden, um in Zukunft Patienten einer früheren Betreuung/Therapie zukommen lassen zu können.

Gleichzeitig wird angestrebt, die zur Verfügung stehenden genetischen Befunde zu erfassen, um Zusammenhänge zwischen Genotyp und Phänotyp zu erkennen (Genotyp-Phänotyp-Korrelation). Ziel einer solchen Korrelation ist es, anhand der nachgewiesenen Genmutation auf den klinischen Verlauf zu schließen und so exaktere Prognosen über den individuellen Krankheitsverlauf treffen zu können. Nicht unwahrscheinlich erscheint auch eine Beeinflussung des Phänotyps durch andere Gene, z.B. Gene die in der Entwicklung anderer Ziliopathien ursächlich sind.

Anhand regelmäßiger Erfassung von klinischen Verlaufsparemtern sollen prospektiv Daten zum Langzeitverlauf, erhoben werden.

Derartige umfangreiche und koordinierte Untersuchungen zum Krankheitsbild der ARPKD waren bislang kaum möglich. Mittels des geplanten Registers soll nun eine zentrale Auswertung pseudonymisierter Daten ermöglicht werden, so dass auf einer wissenschaftlich fundierten Basis Aussagen getroffen werden können. Für die Entwicklung zukünftiger Therapiestudien stünde dann mit ARegPKD ein zentraler Datenpool zur Verfügung.

Ziele von ARegPKD sind u.a.:

- Erhebung epidemiologischer Daten zur Prävalenz. Hier ist geplant innerhalb der ersten 3 Jahre ca. 300-500 Patienten zu erfassen.
- Charakterisierung des renalen Phänotyps (Fragebogen I, „Stammdatenblatt“) und der Dynamik der Nierenfunktionsverschlechterung (Fragebogen II, „Verlaufsfragebogen“)
- Charakterisierung des hepatischen Phänotyps (Fragebogen I, „Stammdatenblatt“) und der Dynamik der Leberfunktionsverschlechterung (Fragebogen II, „Verlaufsfragebogen“)
- Erfassung extrarenaler Manifestationen (Fragebogen I, „Stammdatenblatt“) und deren Verlauf (Fragebogen II, „Verlaufsfragebogen“)
- Anamnestische Erfassung der genetischen Untersuchungen, Etablierung evtl. Genotyp-Phänotyp-Korrelation
- Erhebung neuer genetischer Daten mittels neuer hochauflösender Analysemethoden in einer Subgruppe von 100 Patienten
- Etablierung einer Referenzhistologie für ARPKD Patienten
- Etablierung einer ARPKD Biobank z.B. für Serum-, Blutplasma-, RNA-, DNA- und Gewebeproben
- Charakterisierung und internationaler Vergleich bisheriger Therapiekonzepte
- Etablierung einer exakt phänotypisierten ARPKD Kohorte

2. Prüfplan

a) Rekrutierung teilnehmender Zentren, Leitung des Registers

Die teilnehmenden Ärzte/Zentren werden im Rahmen der GPN (Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie) sowie des ESCAPE Netzwerks (European Study Consortium for Chronic Kidney Disorders Affecting Pediatric Patients) durch die Mitarbeiter der Registerleitung rekrutiert. Die Information über die Ziele und den Ablauf des Registers sowie die inhaltlich medizinische Betreuung und die Qualitätssicherung erfolgen ebenfalls durch die Mitarbeiter der Registerleitung sowie durch regionale Koordinatoren, die Gruppen von teilnehmenden Zentren zugeordnet werden.

Das Register wird durch die Antragsteller koordiniert. Es wird geleitet durch das Steering Committee, dem Experten für pädiatrische Nephrologie aus verschiedenen Ländern angehören. Steering Committee Sitzungen werden halbjährlich stattfinden. Grundsätzliche Entscheidungen, die den Verlauf des Registers wesentlich beeinflussen (z.B. Änderungen der wissenschaftlichen Fragestellungen) können nur vom Steering Committee getroffen werden. Der Registerstudie liegt ein englischsprachiges Study Protocol zugrunde, dass die teilnehmenden Zentren bzw. Die regionalen Koordinatoren bei der zuständigen Ethikbehörde einreichen werden. Dieses Protokoll liegt dieser Checkliste als Anlage 2 bei.

Listen von Zentren, die Interesse an ARegPKD bekundet haben und aktueller Mitglieder des Steering Committees liegen als Anlage 3 bei.

b) Erhebung von Stammdaten

In einer ersten Phase sollen mittels eines standardisierten Web-basierten Fragebogens („Stammdaten“) Patientendaten zu u.a. klinischem Befund, Genetik, Nieren- und Leberfunktion, Sonomorphologie der Nieren und Leber und zu extrarenalen Organmanifestationen erfragt werden. Für den Fall eines bereits vorliegenden histologischen Befundes, wird auch dieser erhoben. Außerdem wird familienanamnestisch nach nephrologischen und hepatologischen Erkrankungen, insbesondere nach erkrankten Geschwistern aber auch weiteren Familienmitgliedern gefragt.

Die entsprechenden Daten werden von den die Patienten betreuenden Ärzten oder medizinischem Personal über einen Password-beschränkten Zugang eingegeben und über eine gesicherte SSL-Verbindung an den zentralen Studienrechner übertragen (SSL: Secure Sockets Layer, ein Verschlüsselungsprotokoll zur sicheren Datenübertragung im Internet). Im Wesentlichen wird es sich bei den Ärzten um Kollegen der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN) und des ESCAPE-Netzwerks handeln, in deren Zentren ARPKD-Patienten betreut werden. Diese erhalten die Zugangsberechtigung zur Webpage und das

notwendige Password von der Registerleitung. In Einzelfällen können von der Registerleitung beauftragte Personen zu den entsprechenden Zentren reisen, um vor Ort die erfragten Patientendaten zu erheben und in das Register einzuspeisen. Eine Dateneingabe durch den Patienten selbst ist nicht vorgesehen.

Sämtliche Daten müssen in den elektronisch zur Verfügung gestellten Dokumentationsbögen aufgezeichnet werden. Durch den einheitlichen elektronischen Dokumentationsbogen werden die Art der Dokumentation und das Zeitraster standardisiert und so die Auswertbarkeit der erhobenen Daten sichergestellt.

Für Patienten die bereits in eine pädiatrisch-nephrologische Studie, wie z.B. die 4C Studie (Cardiovascular Comorbidities in Children with Chronic Kidney Disease) eingeschlossen wurden, soll eine pseudonymisierte Übernahme einzelner Datenpunkte aus der entsprechenden Studiendatenbank in die ARegPKD Datenbank ermöglicht werden. Bei beiden Projekten handelt es sich um multizentrische Surveillance Studien, die auf europäischer Ebene der Charakterisierung pädiatrisch-nephrologischer Patienten und pädiatrisch-nephrologischer Krankheitsbilder dienen. Hierbei gibt es eine geringe Überschneidung von Datensätzen, die für beide Sammlungen interessant sind. Es handelt sich z.B. um Daten wie Geburtsjahr, Größe, Laborwerte etc.

Für ARegPKD - als neuere Initiative – sollen die eingebenden Zentren nach Zustimmung durch die Patienten bzw. deren gesetzliche Vertreter gezielt definierte und im Rahmen der entsprechenden Studie bereits erhobene Datenpunkte in die ARegPKD Datenbank übernehmen können. Es soll somit verhindert werden, dass Zentren diese Angaben doppelt eingeben müssen.

Der aktuelle Entwurf des Stammdatenblatts liegt als Anlage 4 bei.

c) Erhebung molekulargenetischer Daten

Bei manchen der Patienten wurde bereits eine molekulargenetische Diagnostik (Suche nach Genmutationen im *PKHD1* Gen) durchgeführt. Zum Teil erfolgte dies im Rahmen der von der GPN unterstützten Studie zur Genetik der ARPKD durch Prof. Dr. med. C. Bergmann und Prof. Dr. med. K. Zerres (Institut für Humangenetik, Universitätsklinik Aachen). Aus diesem existierenden Datensatz sowie aus den Ergebnissen anderer genetischer Institutionen sollen die molekulargenetischen Befunde mit den korrespondierenden klinischen Befunden im ARPKD-Register zusammengeführt werden. Dies erfolgt durch Mitteilung des molekulargenetischen Befundes zusammen mit den klinischen Daten direkt durch den eingebenden Arzt im Fragebogen „Stammdaten“. Von der Registerleitung beauftragte

Personen können im Einzelfall zu den entsprechenden Zentren reisen, um vor Ort die molekulargenetischen Patientendaten zu erheben und in das Register einzugeben.

Bei 100 Patienten, bei denen klinisch der Verdacht auf das Vorliegen einer ARPKD besteht, eine molekulargenetische Diagnostik jedoch noch nicht initiiert wurde, gibt es die Möglichkeit, genetische Untersuchungen mittels neuer, hochauflösender Untersuchungsmethoden auf bekannte Veränderungen untersuchen, die zu zystischen Nierenerkrankungen führen, aber auch nach Veränderungen suchen, die bisher nicht beschrieben wurden. Diese Untersuchungen erfolgen voraussichtlich kostenlos unter diagnostischen Bedingungen durch das akkreditierte und zertifizierte Labor von Prof. Dr. med. C. Bergmann, (Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik GmbH Labor Ingelheim mit Zentrum für Humangenetik, Konrad-Adenauer-Straße 17, 55218 Ingelheim, Deutschland). Sie können in mehreren Ländern beteiligter Zentren nicht angeboten werden. Die betreuenden Ärzte werden im Fragebogen auf diese Möglichkeit hingewiesen. Die erhobenen Daten dienen ausschließlich wissenschaftlichen Zwecken zum Verständnis der Genotyp-Phänotyp-Korrelation.

d) Erhebung histologischer Daten

Im Rahmen des Registers wird teilnehmenden Zentren angeboten, Biopsie-Präparate pseudonymisiert durch eine Referenzhistologie untersuchen zu lassen. Diese Untersuchungen werden am Pathologischen Institut der Universität zu Köln unter der Leitung von Prof. Dr. R. Büttner, einem ausgewiesenen ARPKD-Experten, stattfinden (Institut für Pathologie, Uniklinik Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland).

e) Sammlung von Bioproben

Im Rahmen von ARegPKD werden biologische Proben gesammelt und in einer so genannten „Biobank“ aufbewahrt werden, d.h. z.B. Blutproben (Blut, Plasma oder Serum), RNA, DNA und Gewebeproben von Niere oder Leber, ggf. auch Gewebeproben weiterer Biopsien die im Rahmen der routinemäßigen Patientenversorgung durchgeführt werden.

Bei einer medizinisch indizierter Biopsie der Nieren, der Leber oder anderer Organe, oder Organentnahme z.B. im Rahmen einer Leber- oder Nierentransplantation, wird ARegPKD einen kleinen, nicht für die routinemäßige Diagnostik notwendiger, Teil der Biopsie bzw. der betroffenen Leber/Niere, die bei der Operation entfernt wird, gewinnen und für weitere molekulare, genetische und immunologische Untersuchungen und zur Erforschung der Erkrankung und evtl. Behandlungsmethoden aufbewahren. Eine medizinisch nicht indizierte Erweiterung des Eingriffs zur Gewinnung von Proben erfolgt nicht.

Aus den Proben kann genetisches Erbmaterial isoliert werden, welches ebenfalls aufbewahrt wird. Diese Proben werden pseudonymisiert in einer Biobank am Pädiatrischen

Forschungszentrum der Medizinischen Hochschule Hannover unter der Leitung von Prof. Illig aufbewahrt werden (Pädiatisches Forschungszentrum, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Deutschland).

Mit Einverständnis der Patienten werden die biologischen Proben ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke zur Erforschung zystischer Nierenerkrankungen genutzt werden. Die Ergebnisse der genetischen Analysen werden getrennt von personenbezogenen Daten gespeichert und können nicht ohne Mitwirkung des Studienarztes der Person zugeordnet werden. Der Zugang zu den pseudonymisierten Proben und den für die Auswertung notwendigen medizinischen Daten kann für wissenschaftliche Zwecke beantragt werden. Die beantragenden Zentren müssen einen schriftlichen Antrag an das Steering Committee stellen. Solche Anfragen können nur gestellt werden, wenn zuvor eine Ethikkommission das Forschungsprojekt begutachtet und zustimmend bewertet hat. Das Steering Committee wird dann über den Antrag entscheiden.

Die Proben werden in Hannover aufbewahrt, aber unter Umständen auch an andere Stellen (z.B. Labore), gegebenenfalls auch ins Ausland, verschickt. Gleichwohl haben Patienten jederzeit das Recht, die Vernichtung Ihrer Probe zu verlangen. Bereits erhobene Daten verbleiben auch nach Vernichtung der Probe in der Studie, soweit der Personenbezug nicht mehr besteht.

Da die ARPKD eine seltene und schwerwiegende Erkrankung ist, sind die Proben von größtem wissenschaftlichem Wert. Sie werden deshalb nicht nach einer vorgegebenen Zeit vernichtet, sondern auf unbestimmte Zeit aufbewahrt.

f) Erhebung von Verlaufsdaten

Nach Erhebung der Stammdaten sollen in regelmäßigen Abständen, ebenfalls Web-basiert mittels eines standardisierten Fragebogens („*Verlaufsbogen*“), klinische, laborchemische und sonomorphologische Verlaufsdaten der registrierten Patienten erfasst werden.

Die Erfassung wird anfänglich - soweit möglich - retrospektiv anhand von Patientenakten erfolgen. Im weiteren Verlauf sollen die Parameter dann prospektiv in jährlichen Abständen in das Register eingespeist werden. Die teilnehmenden Zentren erhalten diesbezüglich eine Erinnerungs-E-Mail von der Registerleitung.

Ebenso wie für die Stammdaten sollen Verlaufsdaten aus bereits laufenden pädiatrisch-nephrologischen Studien in die ARegPKD-Datenbank übernommen werden können.

Der Entwurf eines Verlaufsbogens liegt als Anlage 5 bei.

Ein Schema des Studienablaufs in den ersten Jahren liegt als Anlage 6 bei.

g) Einverständnis

Für die Eingabe von Patientendaten in das Register ist in jedem Falle ein schriftliches Einverständnis beider Erziehungsberechtigter sowie – die Einsichtsfähigkeit des Patienten vorausgesetzt - des Patienten selbst Voraussetzung. Erst durch das vorliegende schriftliche Einverständnis ermächtigt der Patient das medizinische Personal, Patientendaten in das Register einzugeben.

Die altersgestaffelten Einverständniserklärungen liegen der Checkliste bei.

h) Widerruf des Einverständnisses

Die Einverständniserklärungen können durch den Patienten jederzeit widerrufen und müssen mit Erreichen des 18. Lebensjahres erneuert werden. Bei Widerruf eines Einverständnisses bleiben die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten in anonymisierter Form bestehen. Weitere Daten werden ab dem Tag des Widerrufs nicht erhoben.

i) vorzeitige Beendigung der Teilnahme an der ARPKD-Registerstudie

Im Falle einer vorzeitigen Beendigung der Patiententeilnahme an der Registerstudie, soll diese dokumentiert werden. Nach Möglichkeit sollte außerdem eine klinische Abschlussbeurteilung des Patienten erfolgen und die entsprechenden Daten in die Registerstudie eingegeben werden.

j) Datenspeicherung und Pseudonymisierung

Die Eingabe von Patientendaten in das ARPKD-Register erfolgt primär pseudonymisiert, d.h. ohne Angabe von Namen, exaktes Geburtsdatum (nur Geburtsmonat und Jahr werden eingegeben) oder Kontakt-Adresse. Der Patient erteilt hierfür mit der Teilnahme am ARPKD-Register sein Einverständnis. Die Pseudonymisierung wird durch das eingebende medizinische Personal vorgenommen. Das bedeutet, dass der Patientename durch eine Patientenziffer (z.B. Patient 12) ersetzt wird, die lediglich einmal vergeben werden kann. Die pseudonymisierten Patientenziffern sind so gewählt, dass aus der Ziffer eine Identifikation des Patienten durch Dritte unmöglich ist. Lediglich der eingebende Arzt hat anhand einer „Pseudonymisierungs-Liste“ die Möglichkeit, von der Patientennummer auf die personalisierten Daten rückzuschließen. Dies ist notwendig, um eine fehlerfreie Zusammenführung von klinischen und molekulargenetischen Befunden ein und desselben Patienten im ARPKD-Register gewährleisten zu können. Die „Pseudonymisierungs-Liste“

wird räumlich getrennt vom zentralen Studienrechner und nur dem eingebendem Arzt zugänglich aufbewahrt.

Der Zentralrechner werden von UK-IT der Uniklinik Köln regelmäßig gewartet und befindet sich im Rechenzentrum der Universität zu Köln. Auch die Wartung unterliegt den aktuellen Bestimmungen des deutschen Datenschutzrechts.

k) Datensicherheit

Die Datenspeicherung unterliegt den Bestimmungen des deutschen Datenschutzrechts und der ärztlichen Schweigepflicht. Die Dateneingabe erfolgt nur mit einer von der Registerleitung erteilten Ermächtigung sowie Password-geschützt. Das entsprechende Password wird von der Registerleitung vergeben. Nichtberechtigte Dritte haben zu keinem Zeitpunkt Zugang zu den im Register gespeicherten Daten.

Personalisierte Daten (Name, Anschrift...) werden im Rahmen der Studie **nicht** erhoben.

Zugriff auf die pseudonymisierten Daten wird neben der Registerleitung auf Antrag auch Wissenschaftlern und an der Register-Studie teilnehmenden Ärzten gewährt.

Der teilnehmende Arzt kann Patientendaten und Datensätze aus dem eigenen Zentrum einsehen. Eine Änderung primär eingegebener Daten ist lediglich in berechtigten Ausnahmefällen sowie in Rücksprache mit der Registerleitung möglich. Der Patient selbst kann seine pseudonymisierten Daten ausschließlich über den betreuenden, an der Studie teilnehmenden Arzt einsehen. Ein direkter Patientenzugang sowie ein Zugriff auf die personalisierten Daten bestehen nicht. Auf die Daten fremder Patienten haben auch an der Studie teilnehmende Ärzte keinen Zugriff.

l) wissenschaftliche Auswertung

Die wissenschaftliche Auswertung von im Register gespeicherten Daten erfolgt ausschließlich auf der Basis pseudonymisierter Daten durch die Registerleitung. Die Genehmigung zur wissenschaftlichen Auswertung der Daten durch Dritte wird auf Antrag von der Registerleitung sowie des Steering Committees erteilt. Jegliche Forschungsarbeit, die auf Daten des Registers zugreift, muss außerdem unter geltendem EU-Recht durch eine Ethikkommission genehmigt werden.

m) Jahresbrief

Einmal jährlich wird von der Registerleitung ein Jahresbrief (Infoletter) erstellt, in dem über den Stand des wissenschaftlichen Fortschritts sowie über aktuelle Forschungsvorhaben in

Bezug auf die ARPKD-Erkrankung informiert wird. Dieser wird an alle teilnehmenden Zentren/Ärzte versandt.

3. Vorgesehene Eingriffe bzw. Belastungen der Probanden bzw. Patienten

Durch die Teilnahme an der ARPKD-Registerstudie sind für den registrierten Patienten keine Nachteile/Risiken zu erwarten. Anhand des oben erläuterten Pseudonymisierungsprozesses sowie des zeitlich limitierten, Password-gesicherten Zugangs zur Register-Homepage wurde eine maximale Datensicherheit angestrebt und so einem Datenmissbrauch effektiv entgegengewirkt. Es gelten die Bestimmungen des deutschen Datenschutzrechts sowie der ärztlichen Schweigepflicht.

Jeder Patient kann außerdem jederzeit und ohne Angabe von Gründen seine Teilnahme am Register widerrufen.

Die Entnahmen von Bioproben (Blutentnahmen (einmalig 5-30 ml Blut (z.B. EDTA Blut, Serum, Plasma), bei kleinen Kindern Reduktion auf das Mindeste (5ml)), im Folgenden einmal jährlich 2-10 ml Serum/Plasma, ggfs. Nieren- und/oder Leberbiopsien) werden ausschließlich im Rahmen von diagnostisch oder therapeutisch indizierten Eingriffen durchgeführt werden. Die klinischen Verlaufskontrollen werden im Rahmen von unabhängig geplanten Routinekontrollen in den jeweiligen Zentren erfolgen.

4. Probanden- bzw. Patientenauswahl (wichtig: Ein- und Ausschlusskriterien)

In AREgPKD sollen Krankheitsverläufe von weiblichen und männlichen, pädiatrischen und erwachsenen Patienten dokumentiert werden, die an einer ARPKD erkrankt sind und für die eine schriftliche Einverständniserklärung vorliegt. Eine Altersgrenze existiert nicht. Da sich die Erkrankung jedoch in fast allen Fällen im Kindes-/Jugendalter manifestiert, wird es sich bei den Registrierten im Wesentlichen um ein pädiatrisches Patientenkollektiv handeln.

Ausschlusskriterium:

- Molekulargenetischer, histologischer oder klinischer Nachweis einer anderen zystischen Nierenerkrankung (z.B. Nephronophthise/ADPKD)

kein Ausschlusskriterium:

- Begleiterkrankungen
- medikamentöse Therapie
- Teilnahme an anderweitigen auch interventionellen Forschungsstudien

5. Art der Prüfung

Epidemiologische bzw. sonstige Prüfung - Registerstudie

6. Welche gesetzlichen Bestimmungen/Verordnungen etc. sind zu berücksichtigen? (z. B. Arzneimittelgesetz, Medizinproduktegesetz, Strahlenschutzverordnung, Röntgenverordnung, Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln, Meldung bei der Bezirksregierung etc.)

Datenschutzgesetz NRW, Deklaration von Helsinki (Fassung 10/2008).

7. Bei nicht zugelassenen Arzneimitteln:

Es handelt sich nicht um eine Arzneimittelstudie.

8. Mögliche Komplikationen und/oder Risiken

Das Register enthält keine diagnostischen oder therapeutischen Vorgaben. Die Aufnahme in das Register erfolgt, wenn aufgrund des klinischen oder molekulargenetischen Befundes der Verdacht auf das Vorliegen einer ARPKD besteht. Hierzu werden keine Interventionen außerhalb der routinemäßigen Untersuchungen und Erhebungen veranlasst, insbesondere keine zusätzlichen Blutentnahmen oder Biopsien.

9. Nutzen-Risiko-Abwägung

Es entstehen keine wesentlichen Risiken für die Patienten (siehe 8.)

Mögliche Vorteile für Patienten sind:

- Registrierte Patienten und/oder deren Eltern können über die teilnehmenden Zentren regelmäßig Informationen über den neusten Forschungsstand in Bezug auf die ARPKD in Form eines Jahresbriefs (Infoletter) erhalten.
- Registrierte Patienten und/oder deren Eltern können über die betreuenden Ärzte zeitnah Informationen erhalten, falls klinische Studien zur Behandlung der Erkrankung Patienten rekrutieren.
- 100 registrierte Patienten erhalten die Möglichkeit, eine genetische Diagnostik im Rahmen der Registerstudie durchführen zu lassen.
- Eine finanzielle Entlohnung am Register teilnehmender Ärzte und Patienten ist nicht vorgesehen.

10. Zwischenauswertung und Abbruchkriterien

ARegPKD ist zeitlich nicht begrenzt. Die Beobachtungsdauer des einzelnen Patienten endet mit Auflösen des Registers oder mit dem Widerruf der Patienten-Einwilligung. Außer einem Widerruf des Einverständnisses bestehen keine Abbruchkriterien, da keine Therapie-/Interventionsstudie durchgeführt wird.

11. Inhalt der Probanden-/Patientenaufklärung (deutsche Fassung!) und Einverständniserklärung

Als Anlage 6-9 beiliegend.

12. Es muss darauf hingewiesen werden, dass alle Patientendaten der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen.

Pseudonymisierte Datenerhebung (s.o.)

13. Versicherungsschutz (mit Angaben in der Patienteninformation über Sitz, Police-Nr. und Telefonnummer der entsprechenden Versicherungsgesellschaft)

Entfällt.

14. Welche Überlegungen bestehen hinsichtlich der Kostendeckung der Studie?

Ein Antrag auf initiale Anschubfinanzierung wurde von der Selbsthilfeorganisation „PKD Familiäre Zystennieren e.V.“ (4.000,- €) gewährt. Weitere Anträge wurden beim Köln Fortune Programm und bei der Marga und Walter Boll Stiftung gestellt. Die Antworten stehen zum Zeitpunkt des Ethikantrags aus. Alternativ denkbar sind z.B. eine Förderung durch die Else-Kröner-Fresenius-Stiftung (Förderung von Registern für seltene Erkrankungen), die ERA-EDTA (European Renal Association, European Dialysis and Transplant Association), das Kuratorium für Heimdialyse e.V. oder das Bundesministerium für Bildung und Forschung.

C Kurzfassung

Die autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD) stellt ein klassisches pädiatrisch-nephrologisches Krankheitsbild dar. Während es zahlreiche, u.a. GPN-gestützte Arbeiten und Datensammlungen zu den genetischen Aspekten der ARPKD gibt, bleiben die Fragen nach dem klinischen und laborchemischen Langzeitverlauf, nach der Ursache der beobachteten klinischen Variabilität, sowie nach therapeutischen Ansätzen und ihren Erfolgen bisher ungelöst und werden in Europa kaum untersucht. Auch sind klinische oder laborchemische Risikomarker für die ARPKD bisher nicht etabliert. ARegPKD soll diese Lücken schließen.

Das Register erfasst klinische, laborchemische und anamnestisch genetische Daten von ARPKD-Patienten, die an einem der teilnehmenden Zentren betreut werden. Nach einer umfangreichen Erhebung mit einer exakten Charakterisierung der Symptome beim Einschluss eines Patienten in das Register (Stammdatenblatt) wird angestrebt, dass jährlich Daten zum klinischen Verlauf eingeschlossen werden (Verlaufsbogen). Die Angaben werden vom betreuenden Zentrum über eine web-basierte Plattform pseudonymisiert in die Datenbank eingegeben.

Gleichzeitig wird an der Medizinischen Hochschule Hannover unter der Leitung von Prof. Dr. T. Illig eine „Biobank“ zur Sammlung biologischer Proben etabliert (z.B. DNA, Biopsien). Diese Sammlung wird zu einem späteren Zeitpunkt eine grundlagenwissenschaftliche und unmittelbar klinisch-orientierte translationale Aufarbeitung ermöglichen.

Um eine exakte Charakterisierung auch derjenigen Patienten zu gewährleisten, für die keine molekularbiologische Untersuchung zur Verfügung steht, wird zudem eine Referenzhistologie am Pathologischen Institut der Uniklinik Köln unter der Leitung von Prof. Dr. R. Büttner angeboten, einem ausgewiesenen ARPKD-Experten.

In einer selektionierten Gruppe von 100 Patienten werden wir genetische Untersuchungen durchführen. Hierbei werden unter der Leitung von Prof. Dr. C. Bergmann mit neuen, hochauflösenden Untersuchungsmethoden Patientenproben auf bekannte Veränderungen untersuchen, die zu zystischen Nierenerkrankungen führen, aber auch nach Veränderungen suchen, die bisher nicht beschrieben wurden und so versuchen, die genetischen Grundlagen unterschiedlicher klinischer Verläufe zu entschlüsseln.

Zusammenfassend werden wir in einem europäischen Projekt Ansätze zur exakten klinischen Charakterisierung mit neuesten molekularbiologischen Methoden kombinieren um einen besseren Einblick in die Pathophysiologie, die klinischen Verläufe und die bisher

verwendeten therapeutischen Ansätze zur ARPKD zu gewinnen. Wir werden dabei eine Kohorte von exakt charakterisierten ARPKD Patienten sammeln, die im späteren Verlauf auch für die Etablierung klinischer Studien von Bedeutung sein kann.

D Literatur

1. Guay-Woodford LM. Renal cystic diseases: diverse phenotypes converge on the cilium/centrosome complex. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1369-76.
2. Fliegauf M, Benzing T, Omran H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:880-93.
3. Gerdes JM, Davis EE, Katsanis N. The vertebrate primary cilium in development, homeostasis, and disease. *Cell* 2009;137:32-45.
4. Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. *Lancet*;375:1287-95.
5. Novarino G, Akizu N, Gleeson JG. Modeling human disease in humans: the ciliopathies. *Cell* 2011;147:70-9.
6. Gunay-Aygun M, Avner ED, Bacallao RL, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis: summary statement of a first National Institutes of Health/Office of Rare Diseases conference. *J Pediatr* 2006;149:159-64.
7. Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. *Pediatrics* 2003;111:1072-80.
8. Bergmann C, Senderek J, Windelen E, et al. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int* 2005;67:829-48.
9. Chapman AB. Autosomal dominant polycystic kidney disease: time for a change? *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1399-407.
10. Rossetti S, Harris PC. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1374-80.
11. Denamur E, Delezoide AL, Alberti C, et al. Genotype-phenotype correlations in fetuses and neonates with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Kidney Int*;77:350-8.