

## **Register und Biobank für Seltene Knochenerkrankungen, Wachstumsstörungen und seltene endokrinologische Erkrankungen**

### **Teilnehmende Zentren an der Medizinischen Universität Wien, Prüfärzte und Projektmitarbeiter:**

#### **Univ.-Klinik für Kinder-und Jugendheilkunde**

Prüfärztin: Ao. Univ. Prof Dr Gabriele Haeusler

Projektmitarbeiter: Dr. Adalbert Raimann

Dr. Diana- Alexandra Ertl

Dr. Stefan Riedl

Cand.med Florentina Haufler

#### **Univ Klinik für Orthopädie**

Prüfärztin: Ao Univ Prof Dr Catharina Chiari

Projektmitarbeiter: Dr Alexander Kolb

*Das ist ein Amendement zu einer laufenden Studie mit gültigem Votum (EK 1746/2018).*

*Unsere Arbeitsgruppe koordiniert ein Expertisenzentrum für die Betreuung von Patienten mit seltenen Wachstumsstörungen und Knochenerkrankungen (VBGC, Vienna Bone & Growth Center), bzgl. Datendokumentation und Biobank der Patienten mit seltenen Knochenerkrankungen und seltenen Wachstumsstörungen besteht ein positives Ethikvotum für die Registerdokumentation an der MedUni Wien (EK 1746/2018).*

*Dieser Antrag stellt eine Erweiterung um die Patientengruppen dar, die in einem RDA Register dokumentiert werden. Die Änderungen sind im Text markiert.*

*Weiters stellt dieses Amendement eine Erweiterung um die patientenbezogene multizentrische Dokumentation an einem weiteren Standort des VBGC, dem Orthopädischen Spital Speising, dar. Die diesbezüglichen Ergänzungen sind im Text grün markiert. Aktuell wurde ein Kooperationsvertrag zwischen MedUni Wien und den anderen Standorten des VBGC verfaßt, welcher die relevanten Punkte Datendokumentation und Datenschutz, sowie wissenschaftliche Publikationen regelt (Anlage xx)*

*Der Übersichtlichkeit halber ist nun vorgesehen, in den Einverständniserklärungen die für PatientInnen und Eltern relevanten Teile zu kennzeichnen.*

Im Register für **Seltene Knochenerkrankungen, Wachstumsstörungen und seltene endokrinologische Erkrankungen** werden Patienten mit einer der im Folgenden angeführten Seltenen Diagnosen (SE) erfasst:

Osteogenesis imperfecta, Hypophosphatämische Rachitis, Andere seltene Störungen des Calciums/Phosphathaushalts, Skelettdysplasien, angeborene, genetische und andere seltene Störungen des Wachstumshormons/IGF-I Achse, sowie kongenitale Nebennierenhyperplasie, seltene Sexualentwicklungsstörungen (DSD/ Disorders of sexual development), kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus und Geschlechtsidentitätsstörung.

Bei einzelnen Diagnosen aus dem Bereich der seltenen Knochenerkrankungen und seltenen Wachstumsstörungen erfolgt überdies eine Lagerung von Proben in einer Biobank (EK 1746/2018).

Die Lagerung von Restmaterial von der Abklärungsuntersuchung bzw. von den Verlaufskontrollen für diese Erkrankungen erfolgt anlässlich von routinemäßigen Visiten, bei denen eine Blutuntersuchung zur Standardbetreuung gehört. Für die folgenden Pathologien wird keine Blutprobe abgenommen oder gelagert: kongenitale Nebennierenhyperplasie, seltene Sexualentwicklungsstörungen (DSD/ Disorders of sexual development), kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus und Geschlechtsidentitätsstörung.

## **Primäres Ziel**

### **Register**

Das primäre Ziel ist die Etablierung einer Datenbank zur klinischen, radiologischen, genetischen und laborchemischen Charakterisierung des Patientenkollektivs. Die Datenerfassung ist an den verschiedenen Standorten des „Zentrums für Seltene Knochenerkrankungen, seltene Störungen des Calcium und Phosphathaushalts und seltene Wachstumsstörungen“ bzw. am Zentrum für seltene Sexualentwicklungs- und Geschlechtsidentitätsstörung vorgesehen und einen wesentlichen Bestandteil im Rahmen der Designation zum nationalen Expertenzentrum dar (siehe Anlage 1: Struktur des Zentrums).

Das Register wird im wissenschaftlichen IT-System der MedUni Wien „RDA“ (Research Documentation & Analysis) umgesetzt, das zentral vom ITSC (IT4Science) betrieben wird (Details Anlage 2).

Das Register ist für eine Internet-basiert multizentrische Dokumentation vorgesehen und verfügt über eine elektronische Datenerfassung in den jeweiligen Behandlungseinrichtungen (Zentren) und eine zentralen Datenspeicherung. Das Register ermöglicht eine Datenauswertung nach allen biostatistischen Standardverfahren.

Die dokumentierten Parameter sind in Anlage 3 als Screenshot der RDA Formulare (CRFs) beigefügt.

Zusammenfassend handelt es sich um Messdaten des Patienten (Körperlänge bzw. Körperhöhe, Gewicht, Kopfumfang, Sitzhöhe), Körpermerkmale (Pubertätsentwicklung), aus Körpermessdaten berechnete Indices (BMI) und Scores (SDS Länge, SDS BMI, ect) bei Geburt, Erstvorstellung und anlässlich von Visiten. Relevante durch Orthopäden erhobene Körpermeßdaten werden am Standort Orthopädisches Spital Speising dokumentiert (Parameter der Achsenstellung, radiologische Scores). Weiters werden am jeweiligen Standort erhobene und im AKIM dokumentierte Befunde erfasst (Röntgenbefunde, Ergebnisse von Multizentrisches Register und Biobank für Seltene Knochenerkrankungen, Wachstumsstörungen und seltene endokrinologische Erkrankungen Version 3.2. vom 29.9.2020

Knochendichtemessungen, Blutbefunde, Ergebnisse von Hormontests) und auch erhobene Scores zur Lebensqualität, welche auch in der Routine als Benchmarking-Parameter verwendet werden (PED QL, Schmerzskala). Die Klassifikation der jeweiligen Diagnose erfolgt nach Konsens anlässlich einer Besprechung im Rahmen einer Boardsitzung gemäß ICD-10, Orpha Code und ICPED Klassifikation. <http://www.icped.org/>

<http://www.europlanproject.eu/CapacityBuilding?idCapacityBuilding=1&idCapacityBuildingChild=5>

## **Biobank**

### **\*Seltene Wachstumsstörungen**

Die Bestimmung von Wachstumshormon, IGF-1, IGFBP-3 und ALS wird routinemäßig in unserem zertifizierten Endokrinen Labor anlässlich der ersten Abklärung durchgeführt, weiters stellt die Bestimmung von IGF-I eine Routineabnahme während einer Wachstumshormontherapie dar. Restmaterial wird üblicherweise entsorgt

Rezente wurde berichtet, dass andere Serumparameter verlässliche Response Parameter unter Therapie darstellen: NTCNP, Osteocalcin, bzw. Collagen X. Für diese Parameter stehen noch keine verlässlichen Referenzwerte zur Verfügung. Wir würden Serumproben Wachstumshormon-behandelter Patienten sammeln, pseudonymisieren, und unter gleichzeitiger Dokumentation der weiteren auxologischen Parameter für eine spätere Auswertung vorsehen, sobald für die o.a. Responseparameter auch Referenzwerte publiziert wurden.

### **\*Knochenstoffwechselstörungen:**

In unserem Expertisezentrum stehen weiters Patienten mit erhöhter Frakturrate (**Osteogenesis imperfecta- 40 Patienten**) und Patienten mit Störungen der Phosphatregulation (**Hypophosphatämische Rachitis- 22 Patienten**) in Betreuung. Kontrollen inklusive Blutabnahmen erfolgen routinemäßig alle 3 (Hypophosphatämische Rachitis) bis 12 Monate (Osteogenesis imperfecta). Aktuell wird eine Vielzahl neuer Medikamente für seltene Knochen-Erkrankungen getestet, bzw. befindet sich in Zulassungsverfahren.

**Es ist keine genetische Analyse anhand dieser Blutproben vorgesehen.**

**Sekundärziele** werden in der Folge im Rahmen von definierten Einzelstudien definiert und als Amendements bzw als separate Anträge bei der Ethikkommission eingereicht werden.

Dies betrifft alle Arten von in Zukunft geplanten Studien, wie z.B. klinische Prüfung von Arzneimitteln, rein retrospektive Daten- und Probenanalysen wie auch Projekte im Rahmen von Dissertationen oder Diplomarbeiten.

### **Kollektiv für die Biobank:**

Patienten der Universitätskinderklinik, die aufgrund einer Wachstums- oder Knochenstoffwechselstörung in Abklärung oder in Betreuung hierorts stehen.

### **Methodik:**

#### **Register**

Die Datenerhebung an der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde und Univ. Klinik für Orthopädie am Standort AKH Wien erfolgt von MitarbeiterInnen der MedUni Wien bzw. Pflegekräften des AKH Wien und erfolgt personen- respektive patientenbezogen, da die RDA die Daten aller im AKH administrierten Patienten erhält. Für die Erfassung, Ergänzung bzw. Korrektur der Daten und in späterer Folge für die Auswertung der Registerdaten werden spezielle Berechtigungen für die autorisierten Personen vergeben.

~~Im Gegensatz dazu werden die Daten von Patienten externer Einrichtungen bzw. Zentren in pseudonymisierter Form erhoben.~~

#### **Nur für das Register Seltene Knochenerkrankungen zutreffend:**

Für ausgewählte Patienten mit seltenen Knochenerkrankungen ist auch eine personenbezogene ergänzende Dokumentation am Standort Orthopädie Speising geplant. Dies betrifft Parameter, die an diesem Standort an Röntgenbildern oder anlässlich der klinisch-orthopädischen Untersuchung erhoben werden (Scores der Beinachsenstellung, Rachitis-Scores). Dieser Umstand der patientenbezogenen Dokumentation an den verschiedenen Standorten wird im amendment 07/2020 auch in Patienteninformationen und Informed Consent ergänzt.

Die Unterstützung des Registers durch die Europäischen Netzwerke (European Reference Networks, ERNs) wird angestrebt.

#### **Biobank**

Die Blutproben (Serum und Plasma) von Kindern und Jugendlichen, die sich aufgrund einer Wachstums- oder Knochenstoffwechselstörung in Abklärung bzw. in Betreuung in der Ambulanz für Pädiatrische Endokrinologie und Osteologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde befinden werden gesammelt. Die Abnahme von Blutproben erfolgt in Rahmen der Routineabnahme, bei der Erstvorstellung und/oder bei den Verlaufskontrollen, ohne zusätzliche Venenpunktion. Eine Altersgruppe für die Biobank wird nicht definiert.

Material:

Blutproben: Säuglinge 2x 250- 500 µl, sonst 2 x 1-5 ml (1x Serum und 1x EDTA)

Vor der geplanten Blutabnahme wird eine Einverständniserklärung für eine Lagerung von Blutproben als Reserve in einer Biobank besprochen und unterschrieben. Bei dieser Gelegenheit wird der wissenschaftlich, medizinische Hintergrund der Notwendigkeit dieses Projektes den Eltern und den Kindern erklärt. Es stehen weiters kindgerechte Einverständniserklärungen in schriftlicher Form zur Verfügung (siehe Beilage). Insbesondere wird darauf hingewiesen, dass im Falle einer konkreten Studie, in vitro oder klinisch, in der die Blutprobe verwendet wird, die Ethikkommission der Medizinischen Universität Wien darüber informiert wird. Eine eventuelle Datenanalyse wird anonymisiert, lt. Protokoll erfolgen. Die Blutproben werden im Endokrinen Labor der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde gesammelt, zentrifugiert, und gekühlt gelagert (-80° Celsius). Die Proben werden bis zum vollständigen Verbrauch gelagert. Für die Einverständniserklärung und für die Blutabnahme sind die betreuenden Ärzte unserer Ambulanz für Pädiatrische Endokrinologie und Osteologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde zuständig.

Für die Verarbeitung und Lagerung der Proben ist Frau Sagmeister Susanne verantwortlich. Der Zugang zu dem Labor und zu den Proben wird auf das wissenschaftliche Personal der MUW eingeschränkt und dieses wird in jedem Studienprotokoll adäquat definiert.

Bis zu dem Zeitpunkt einer bestimmten Studie, werden die Daten mit Namen der Patienten archiviert, um eine komplette klinische, radiologische und biochemische Information zu haben bzw. um eine zukünftige Selektion für spezifische Studien zu ermöglichen.

Bei der Aufbewahrung von Proben/Daten Minderjähriger, wird eine Zustimmung bei Erreichen der Volljährigkeit erneut eingeholt.

Eine Weitergabe von Proben an Dritte ist nicht vorgesehen; eine Weitergabe von Daten an Dritte wird nur anonymisiert und nach Meldung an der Ethikkommission der Medizinischen Universität Wien erfolgen.

Für den Fall des Wiederrufs der Einwilligung zur Verwendung von Proben hat der Patient/ die Eltern/der gesetzlicher Vertreter das Wahlrecht, ob seine bisher aufbewahrten Proben vernichtet oder vollständig anonymisiert werden.

Zum Zeitpunkt der Einreichung ist keine bestimmte Studie mit historischen Proben von unserer Arbeitsgruppe vorgesehen; diese werden rechtzeitig und offiziell an die Ethikkommission gemeldet.

### **Vernetzung**

Das Register für Seltene Knochenerkrankungen und Wachstumsstörungen ist zentrales Dokumentations-Instrument zur Erfassung seltener Erkrankungen im Expertisefeld, wie dies im Rahmen der Designation zum Expertisезentrum für SE vorgesehen ist.

Übergeschaltete Netzwerke sind einerseits

- ORPHANET (link), wo Diagnosen im Expertisefeld im Allgemeinen, nicht aber Patientendaten erfasst werden.
- die in Planung befindlichen Register der Europäischen Netzwerke ERN.  
BOND ERN (ERN für Seltene Knochenerkrankungen)  
ENDO ERN (ERN für Seltene Endokrine Erkrankungen)

### **Mitglieder**

Die Teilnahme am Register ist zum Zeitpunkt der Antragstellung geplant für:

- Standort AKH/ MedUni Wien: Mitglieder des Kernteams Kinderklinik, Konsiliar Orthopädie
- Standort Orthopädie Speising: Leiter des Kernteams und 2 Administratoren
- Das Einrichten von Benutzern und die Berechtigungsvergabe erfolgt über das ITSC/IT4science

Eine Erweiterung der Teilnahme am Register ist für einen späteren Zeitpunkt geplant für

- Standort Hanusch-KH: Leiter des Kernteams und 2 Administratoren

### **Aufgaben des Projektleiters und der Leiter an den Standorten**

Koordination und Überwachung der Datenerhebung hinsichtlich Vollständigkeit und Richtigkeit. Einholung der Einverständniserklärungen.

### **Aufgaben der Koordinatorin/Register Leiterin**

Verfassung von Jahresberichten, Aktualisierung der Anforderungen im Rahmen nationaler und internationaler Vernetzung, Kontakt mit Ethikkommission, Kontakt mit IT4Science.

### **Wissenschaftliche Publikationen- allgemeine Regelungen**

Jedes Zentrum hat unbeschränkten Zugang zu seinen eigenen Daten. Hieraus entstehende Publikationen sollen dem Projektleiter berichtet werden, um Schwierigkeiten bei späteren Publikationen der Gesamtdaten, z.B. durch die Gefahr von Doppelpublikationen, auszuschließen. Die wissenschaftlichen Ergebnisse des Registers (bzw. die anonymisierten Daten) werden von der Koordinatorin gemeinsam mit den Leitern der Standorte verwaltet, Entscheidungen zu Publikationen werden gemeinsam getroffen. Die Teilnahme der einzelnen Zentren an gemeinsamen Publikationsprojekten ist freiwillig. Vor Beginn der Datenauswertung legen die Leiter der Standorte fest, wer der verantwortlich federführende AutorIn sowie die weiteren Autoren sind. Die Reihenfolge wird durch die Anzahl der eingebrachten Patienten bestimmt.