

Achtung: dieses Antragsformular gilt nicht für Studien, die dem Arzneimittelgesetz §§ 40ff. (AMG) oder dem Medizinproduktegesetz §§ 20ff. (MPG) unterliegen!

**Antrag an die Ethikkommission an
der Technischen Universität Dresden
zur Durchführung klinischer Untersuchungen am Menschen**

Allgemeine Hinweise zur Antragstellung:

- Einreicheschluss ist immer der 4. des Sitzungsmonats
- Alle Unterlagen sind in deutscher Sprache vorzulegen. Wenn der Prüfplan englischsprachig ist, muss eine deutsche Synopse beigefügt werden.
- Sämtliche Unterlagen sind **1x in Papierform, geheftet und 1x auf CD-ROM** einzureichen. Papierversion und elektronische Version müssen **identisch** sein!

Beantragung einer Beratung gemäß:

- § 15 der Berufsordnung für Ärzte in Sachsen
- § 1 Abs. 3 Satz 1 der Satzung der Ethikkommission an der Technischen Universität Dresden (gilt für Zahnmediziner, Psychologen, Nichtmediziner etc.)

Antragsteller:

Bei Einreichung der Unterlagen durch Dritte (Firmen, CRO, Studienzentrale etc.) muss zwingend eine Vollmacht des hiesigen Prüfers vorgelegt werden!

Titel/Name:	Prof. Dr. med. Hohenstein
Vorname:	Bernd
Klinik/Institut:	Medizinische Klinik III, Bereich Nephrologie
Straße:	Fetscherstr. 74
PLZ, Ort:	01307 Dresden
E-Mail-Adresse:	bernd.hohenstein@uniklinikum-dresden.de
Telefon-Nr.:	0351 458 18639

Bitte beantworten Sie soweit wie möglich die einzelnen Fragen direkt - wenn der vorgesehene Platz nicht ausreicht, verweisen Sie auf zuzuordnende Anlagen.

1. Bezeichnung der Studie:

Register zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie der C3 Glomerulopathie und der Immunkomplex-vermittelten MPGN

Zutreffendes bitte ankreuzen
ja nein

2. Liegt oder lag die Studie in dieser oder ähnlicher Form bereits einer anderen Ethik-Kommission vor?

→ wenn ja, welcher?

3. Fragestellung und Ziel der Studie:

Aufgrund der gewachsenen Erkenntnis, dass es sich bei der membranproliferativen Glomerulonephritis (MPGN) weniger um eine Erkrankungsentität, als vielmehr um ähnliche histopathologische Erscheinungsformen unterschiedlicher Nierenerkrankungen handelt [1], erfolgte im Jahr 2010 eine neue Klassifizierung in Immunkomplex- und Komplement-vermittelte Formen [2]. Entsprechend einem aktuellen internationalen Konsensus ist bei Letzteren der Oberbegriff einer Glomerulonephritis mit dominanten C3 Ablagerungen zu wählen [3]. Zentrales diagnostisches Kriterium dieser Komplement-vermittelten Formen ist nun die alleinige oder dominante (definiert als mehr als 2-fach stärker als für Immunglobuline ausgeprägte) Ablagerung von Komplement C3 in der immunhistochemischen/Immunfluoreszenz Diagnostik. Neben nicht näher definierten anderen Formen und der postinfektiösen Glomerulonephritis ist die sogenannte C3 Glomerulopathie (C3G) der wesentliche Vertreter dieser Krankheitsbilder, welche dann entsprechend der vorherrschenden histologischen Ablagerungsmuster in weitere Untergruppen (z.B. membranproliferative C3G, mesangiale C3G, membranöse C3G = dense deposit disease) gegliedert werden können [4]. Finden sich im Rahmen der immunhistochemischen Diagnostik dagegen keine dominanten Ablagerungen von Komplement C3, sondern überwiegend IgG, so ist von einer Immunkomplex-vermittelten, membranproliferativen Glomerulonephritis (sog. sekundäre MPGN) auszugehen.

Zentrale Voraussetzung für die Entstehung einer C3G ist eine Dysregulation des alternativen Komplementweges, welcher dadurch ständig übermäßig stark aktiviert wird. Die gestörte Regulation führt zur vermehrten Bildung und Aktivierung der C3-Konvertase oder/und der C5-Konvertase. Sowohl der Ausfall einzelner oder mehrerer regulatorischer Komponenten wie auch eine Stabilisierung der aktivierten C3- oder C5-Konvertase können initiierende Mechanismen sein. Pathogenetisch sind dafür einerseits Mutationen im Bereich einzelner Komponenten und andererseits Autoantikörper verantwortlich, zur Dysregulation des alternativen Komplementweg führen [5-8].

Mutationen in verschiedenen für Komplementkomponenten kodierende Gene lassen sich in etwa 20-25% der C3G Fälle nachweisen [9-13]. Bei 50-80% der Patienten mit einer C3G gelingt der Nachweis von Autoantikörpern [3].

Die Kenntnis der zu Grunde liegenden Pathophysiologie ist für die weiterführende Diagnostik zur Abklärung sekundärer Ursachen wegweisend. Eine umfassende Komplementanalytik, begleitet von Antikörperscreening und humangenetischer Analyse sollten bei diesen Patienten konsequent erfolgen. Mit dem besseren Verständnis der Pathophysiologie wurden bis heute eine Reihe therapeutischer Ansätze in unterschiedlichen Konstellationen für Patienten mit C3G eingesetzt. Bis heute existieren hierzu aber keinerlei systematische Therapiestudien, die Epidemiologie und klinischen Verläufe des Krankheitsbildes sind insbesondere in Deutschland weitgehend unklar.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung (ca. 1-3 pro Millionen pro Jahr) können verlässliche epidemiologische Datenerhebungen nur über eine zentrale Erfassung in Form eines Registers erfolgen. Hierzu entwickelt der Antragsteller derzeit in Zusammenarbeit mit dem Koordinierungszentrum für klinische Studien der TU Dresden ein internetbasiertes Register für die Entität dieser Krankheitsbilder, welches eine Erfassung und Dokumentation diagnostischer Befunde und klinischer Verläufe ermöglichen soll, um so die Basis für weiterführende Therapiestudien zu erstellen. Die Basis für weiterführende Studien wird durch eine explorative statistische Analyse diagnostischer Befundkonstellationen und klinischer Verläufe der Registerdaten gebildet. Parallel streben wir die Sammlung von Proben der Patienten an, um in nachfolgenden Projekten gezielt nach bisher unbekanntem, pathogenetisch relevanten Faktoren suchen zu können. Dieses Register wird in deutscher und englischer Sprache zur Verfügung stehen.

4. Leiter der Studie in unserem Zuständigkeitsbereich (nur 1 Leiter zulässig!):

Gesamtleiter der Studie in Deutschland (nur bei multizentrischen Studien):

Prof. Dr. med. Bernd Hohenstein
Bereich Nephrologie, Medizinische Klinik III
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstrasse 74, 01307 Dresden
Phone: +49 351 458 18639
Fax: +49 351 458 5333
email: bernd.hohenstein@uniklinikum-dresden.de

5. Ausführende Ärzte in unserem Zuständigkeitsbereich:

Prof. Dr. med. Bernd Hohenstein
Prof. Dr. med. Christian Hugo
PD Dr. med. Jens Passauer
Dr. med. Mirian Opgenoorth

6. Finanzierung der Studie:

Zutreffendes bitte ankreuzen

Werden Drittmittel eines industriellen Sponsors eingeworben?

ja nein

→ wenn **ja**, Sponsorvertrag beifügen!

Kostenübernahmeerklärung des Sponsors (ausgefülltes Formular beifügen!)

Werden Drittmittel eines öffentlichen Geldgebers (DFG, BMBF u.ä.) eingeworben?

→ wenn **ja**, bitte angeben:

Antrag auf Entgeltbefreiung (ausgefülltes Formular beifügen!)

Es werden keine Drittmittel eingeworben.

Antrag auf Entgeltbefreiung (ausgefülltes Formular beifügen!)

Zutreffendes bitte ankreuzen

ja nein

7. Art der Studie:

Handelt es sich um eine

- offene Studie

- kontrollierte Studie

➤ gegen Placebo

➤ gegen Vergleichspräparat (bitte angeben)

Ist eine statistische Fallzahlschätzung erfolgt?

Angaben zur Biometrie:

Es handelt sich um eine offene Registerstudie, für die eine biometrische Planung nicht notwendig ist. Die Registerdaten werden einer explorativen Datenanalyse unterzogen, über die Häufigkeiten von

Befundkonstellationen und klinischen Verläufen evaluiert und als epidemiologische Datengrundlage für nachfolgende Studien verwendet werden.

8. Untersuchung an

- gesunden Probanden
- symptomtragenden Probanden
- Patienten

<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Sind die Personen voll geschäftsfähig?

Wenn **nein**: nähere Angaben (z.B. Minderjährige; eingeschränkt geschäftsfähige Personen; geschäftsunfähige Personen; Personen, für die ein Betreuer bestellt wurde)

9. Unterbringung der unter 8. genannten Personen:

- ambulant
- stationär

<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Voraussichtliche Dauer für den Probanden/Patienten:

Aufklärung über die Teilnahme an der Studie, ca. 15 bis 30 Minuten pro Patient.

11. Aufwandsentschädigung/Honorar vorgesehen?

ja	nein
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

12. Zur Anwendung kommende Geräte/Substanzen:

(Beschreibung; internationaler Freiname und/oder Strukturformel)

entfällt

ja nein

Zutreffendes bitte ankreuzen

ja nein

13. Studienbedingte Maßnahmen an Probanden/Patienten

- stationärer Aufenthalt
- Blutentnahmen
- Blasenkatheter
- Endoskopie
- Biopsien
- radioaktive Substanzen
- Therapiepausen
- weitere Maßnahmen: KEINE

<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Zwingend auszufüllen! Angaben zum möglichen Einsatz einer Strahlenanwendung (Zutreffendes ankreuzen)

Bitte beachten Sie hierzu das Informationsblatt „Anpassung an StrlSchV und RöV“ auf der Homepage der Ethikkommission:

A: Bei der klinischen Prüfung erfolgt keine Strahlenanwendung, die in den Geltungsbereich von StrlSchV oder RöV fällt, oder die Strahlenanwendung wird nur mit der sog. rechtfertigenden Indikation eines fachkundigen Arztes gemäß § 80 StrlSchV bzw. § 23 RöV eingesetzt. Die betroffene Person würde die gleiche Strahlenanwendung (Art, Umfang, Häufigkeit) erhalten, wenn sie nicht an der Studie teilnimmt.

B: Bei der klinischen Prüfung wird die Strahlenanwendung im Rahmen der sog. Begleitdiagnostik gemäß § 24 (2) Nr. 1 StrlSchV bzw. § 28b (2) Nr. 1 RöV eingesetzt (z.B. Verlaufskontrolle). Dabei muss die Art der Anwendung dem medizinischen Standard entsprechen, die Art und die Häufigkeit müssen dem Zweck des Forschungsvorhabens entsprechen, die Patienten

müssen einwilligungsfähig sein.

Eine Genehmigung im vereinfachten Verfahren nach §§ 23 u. 24 (2) StrlSchV bzw. §§ 28a u. 28b (2) RöV wird beim BfS (Bundesamt für Strahlenschutz) beantragt.

- C:** Bei der klinischen Prüfung erfolgt eine studienbedingte Strahlenanwendung entweder zur Entwicklung / Erprobung von Strahlenanwendung in Diagnostik/Therapie oder als begleitdiagnostische Strahlenanwendung, für die nicht alle Voraussetzungen von § 24 (2) Nr. 1 StrlSchV bzw. § 28b (2) Nr. 1 RöV erfüllt sind.

Eine Genehmigung im ausführlichen Verfahren nach §§ 23 u. 24 (1) StrlSchV bzw. §§ 28a u. 28b (1) RöV wird beim BfS beantragt.

Bitte beachten Sie, dass die Ethik-Kommission in den **Fällen B und C** bestätigen muss, dass für das beantragte Forschungsvorhaben ein zwingendes Bedürfnis gemäß § 24 (1) StrlSchV bzw. § 28b (1) RöV besteht. Hierzu ist ein **gesonderter Antrag** (Download auf der Homepage der Ethikkommission) **erforderlich!**

Zutreffendes bitte ankreuzen

ja nein

14. Dient die Studie

- auch unmittelbar dem Interesse des Probanden/Patienten?
- einem rein wissenschaftlichen Ziel **ohne** unmittelbaren diagnostischen oder therapeutischen Wert für den Probanden/Patienten?

15. Zusammenfassende Bewertung des ärztlichen Leiters zur Risiko-Nutzen-Abwägung der Studie:

Es handelt sich um eine Registerstudie mit dem Ziel, eine epidemiologische Datenbasis für multizentrische Therapiestudien zu etablieren. In Abwägung der Teilnahme ohne studienbedingte obligatorische Blutentnahme überwiegt der potentielle Nutzen für den einzelnen Patienten vor dem Hintergrund einer derzeit nicht therapierbaren progredient verlaufenden Erkrankung klar gegenüber dem Risiko.

Welche Nebenwirkungen sind im Rahmen der Studie zu erwarten?

Im Rahmen der Studie erfolgt ggf. eine Blutentnahme für nachfolgende Analysen hinsichtlich der Pathophysiologie. Die Blutentnahme beinhaltet das geringe Risiko der lokalen Infektion, Gefäß- und Nervenverletzung und erfolgt im Rahmen routinemäßiger medizinischer Laborkontrollen.

Zutreffendes bitte ankreuzen

ja nein

16. Liegen zu der geplanten Studie bereits vor

- Literatur?
- Labor- (in vitro-) Versuche?
- Tierversuche?
- Untersuchungen am Menschen **als Fallbeschreibungen**
 - über die Verträglichkeit (Phase I)?
 - Wirksamkeit (Phase II)?
 - Klinische Prüfung (Phase III)?(gemäß den Richtlinien über die Prüfung von Arzneimitteln)

siehe Anlage Nr.:

17. Bestehender Versicherungsschutz:

- für den Patienten/Probanden

Art des Versicherungsschutzes

- | | | | |
|---|---|--------------------------|--------------------------|
| - | verschuldensabhängig (Haftpflichtversicherung) | ja | nein |
| - | ereignisabhängig (Unfallversicherung) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - | Wegeunfallversicherung | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| → | wenn nein , muss in der Patienten/Probandeninformation darüber aufgeklärt werden | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Die Studie findet ausschließlich im Rahmen notwendiger medizinischer Kontrollen statt, ebenso die Blutentnahme für die nicht obligatorischen Proben. Den Versicherungsschutz hierfür obliegt entsprechend der Haftpflichtversicherung der jeweiligen Einrichtung.

18. Darstellung der geplanten Versuchsanordnung (Versuchsprotokoll)

siehe Anlage Nr.: 1

Die Datenerfassung und -auswertung erfolgt pseudonymisiert (verschlüsselt). In geplanten Publikationen werden nur anonymisierte Daten verwendet. Eine Weitergabe von Daten an Dritte, die nicht an der Studie beteiligt sind, wird unter keinen Umständen erfolgen. Soweit es zur Überprüfung der Studie notwendig ist, kann ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter der Ethik-Kommission in die vorhandenen Daten Einsicht nehmen.

Die Erhebung im Rahmen des Registers beinhaltet keinerlei therapeutische Vorgaben oder diagnostische Maßgaben, erfasst aber sämtliche klinisch diagnostischen therapeutisch gebräuchlichen Vorgehensweisen für die Gruppe der C3 Glomerulopathie und Immunkomplex-vermittelten Glomerulonephritiden. Zusätzlich werden Verlaufsp Parameter der Patienten in Abständen von 3-12 Monaten erhoben.

Die betroffenen Patienten werden entweder in einem lokalen Schwerpunktzentrum vor Ort, oder aber nach Überweisung über den Bereich Nephrologie des Universitätsklinikums Dresden eingeschlossen.

Alle Behandler/Patienten werden gebeten, dass für weiterführende Analysen insgesamt 4 Proben (2x Serum, 2x EDTA abzentrifugiert und eingefroren, insgesamt ca. 30ml) und eine Urinprobe asserviert und übereignet werden.

Folgende Parameter werden erhoben:

bei Diagnosestellung: eGFR (ml/min/1,73m²), Proteinurie (g/g Kreatinin oderg/24h), Vorhandensein eines nephrotischen Syndroms Vorhandensein Arterielle Hypertonie, familiäres Auftreten, Vorliegen einer sekundären Ursache. Aktuelle Medikation. Histopathologische Befunde (MPGN Typ 1 od. Typ 2 od. Typ 3, Dense Deposit Disease, C3 Glomerulonephritis, C3 Glomerulopathie, Immunkomplex-vermittelter MPGN), Befundender Pathologe, Schriftlicher Endbefund

Komplementdiagnostik nach Diagnosestellung: Vorliegen einer funktionellen Komplementanalytik incl. Auffälligkeiten, Vorliegen einer humangenetischen Diagnostik bekannter, pathophysiologisch relevanter Gene incl. Auffälligkeiten, Pathophysiologisch relevante Auto-Antikörper (C3NeF, anti-C3, anti-CFB, anti-CFH)

Klinischer Verlauf: Nierenfunktionsveränderung seit Diagnose, Zeit bis zur Halbierung der eGFR / Verdopplung des Serumkreatinins, Aktuelle Medikation, Dialysepflichtigkeit (Nein, Ja), Zeit bis zur Dialysepflichtigkeit

Durchführung einer Nierentransplantation (Nein, Ja), falls ja, Rezidiv im Transplantat (Nein, Ja) nach welcher Zeit, Bemerkung (Freitext)

Therapie: Eine Therapie ist erfolgt (Nein, Ja), falls Ja wie (supportiv, Immunmodulation mit XY), Wirksamkeit der Therapie.

Zutreffendes bitte ankreuzen
ja nein

19. Aufklärung der Patienten/Probanden über die Studie:

(u.a. Ziel, Durchführung, individueller Nutzen, Risiken, Belastungen, Freiwilligkeit, Widerrufsrecht, Versicherung)

- mündlich und schriftlich



Die entsprechenden Unterlagen sind in jedem Fall zum Verbleib beim Probanden/Patienten auszuhandigen.

siehe Anlage Nr.: 2

20. Dokumentation der Einwilligung der Patienten/Probanden:

siehe Anlage Nr.: 2

21. Patienten-/Probanden-Dokumentationsbögen:

siehe Anlage Nr.:

Entfällt, da elektronisch via Datenbank

Dresden, den 28.12.2015

.....
Leiter der Studie

.....
Direktor der Klinik/des Institutes

Literatur:

1. Walker, P.D., et al., *Dense deposit disease is not a membranoproliferative glomerulonephritis*. Mod Pathol, 2007. **20**(6): p. 605-16.
2. Fakhouri, F., et al., *C3 glomerulopathy: a new classification*. Nat Rev Nephrol, 2010. **6**(8): p. 494-9.
3. Pickering, M.C., et al., *C3 glomerulopathy: consensus report*. Kidney Int, 2013. **84**(6): p. 1079-89.
4. Cook, H.T. and M.C. Pickering, *Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathies*. Nat Rev Nephrol, 2015. **11**(1): p. 14-22.
5. Jozsi, M., et al., *Autoantibodies to complement components in C3 glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome*. Immunol Lett, 2014. **160**(2): p. 163-71.
6. Chen, Q., et al., *Combined C3b and factor B autoantibodies and MPGN type II*. N Engl J Med, 2011. **365**(24): p. 2340-2.
7. Ohi, H. and T. Yasugi, *Occurrence of C3 nephritic factor and C4 nephritic factor in membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN)*. Clin Exp Immunol, 1994. **95**(2): p. 316-21.
8. Licht, C., et al., *MPGN II--genetically determined by defective complement regulation?* Pediatr Nephrol, 2007. **22**(1): p. 2-9.
9. Sethi, S., et al., *C3 Glomerulonephritis Associated With Complement Factor B Mutation*. Am J Kidney Dis, 2014.
10. Tortajada, A., et al., *C3 glomerulopathy-associated CFHR1 mutation alters FHR oligomerization and complement regulation*. J Clin Invest, 2013. **123**(6): p. 2434-46.
11. Deltas, C., et al., *C3 glomerulonephritis/CFHR5 nephropathy is an endemic disease in Cyprus: clinical and molecular findings in 21 families*. Adv Exp Med Biol, 2013. **735**: p. 189-96.
12. Leshner, A.M., B. Nilsson, and W.C. Song, *Properdin in complement activation and tissue injury*. Mol Immunol, 2013. **56**(3): p. 191-8.
13. Martinez-Barricarte, R., et al., *Human C3 mutation reveals a mechanism of dense deposit disease pathogenesis and provides insights into complement activation and regulation*. J Clin Invest, 2010. **120**(10): p. 3702-12.

Anlage 1:

Prüfplan

Web basierte Registerdatenbank: www.C3Gnet.de und www.c3g.website

Datenbankentwicklung und -verwaltung: Koordinierungszentrum für Klinische Studien, Technische Universität Dresden

Einschlusskriterien:

- Männlich/ weiblich
- Alter 18-99 Jahre
- Schriftliche Einwilligung des Patienten
- eine der nachfolgenden Diagnosen
 - MPGN Typ 1
 - MPGN Typ 2
 - MPGN Typ 3
 - Dense Deposit Disease
 - C3 Glomerulonephritis
 - C3 Glomerulopathie
 - Immunkomplex-vermittelte MPGN

Erhebung der folgenden Daten in pseudonymisierter Form:

bei Diagnosestellung:

eGFR (ml/min/1,73m²), Proteinurie (g/g Kreatinin oder g/24h), Vorhandensein eines nephrotischen Syndroms Vorhandensein Arterielle Hypertonie, familiäres Auftreten, Vorliegen einer sekundären Ursache. Aktuelle Medikation. Histopathologische Befunde, Befundender Pathologe, Schriftlicher Endbefund

2x Serumprobe zentrifugiert, tiefgefroren (nicht verpflichtend)

2x EDTA Probe zentrifugiert, tiefgefroren (nicht verpflichtend)

1x Urinprobe tiefgefroren (nicht verpflichtend)

Komplementdiagnostik nach Diagnosestellung:

Vorliegen einer funktionellen Komplementanalytik incl. Auffälligkeiten, Vorliegen einer humangenetischen Diagnostik bekannter, pathophysiologisch relevanter Gene incl. Auffälligkeiten, Pathophysiologisch relevante Auto-Antikörper (C3NeF, anti-C3, anti-CFB, anti-CFH)

Klinischer Verlauf:

Nierenfunktionsveränderung seit Diagnose, Zeit bis zur Halbierung der eGFR / Verdopplung des Serumkreatinins, aktuelle Medikation, Dialysepflichtigkeit (Nein, Ja), Zeit bis zur Dialysepflichtigkeit Durchführung einer Nierentransplantation (Nein, Ja), falls ja, Rezidiv im Transplantat (Nein, Ja) nach welcher Zeit, Bemerkung (Freitext)

Therapie:

Eine Therapie ist erfolgt (Nein, Ja), falls Ja wie (supportiv, Immunmodulation mit XY), Wirksamkeit der Therapie.

Nachbeobachtung alle 3-12 Monate