



Informationen zur Studie „Akutes Leberversagen im Kindes- und Jugendalter“

Elterninformation

Liebe Eltern,

Ihr Kind hat oder hatte ein akutes Leberversagen, dessen Ursache trotz umfangreicher Untersuchungen bisher nicht geklärt werden konnte.

Wir möchten Ihnen im Folgenden Informationen zu weitergehenden Untersuchungsmöglichkeiten geben, die im Rahmen einer Studie stattfinden und laden Sie ein, bei dieser Studie teilzunehmen. Wir bitten Sie, diese Information aufmerksam zu lesen und möchten Sie ermutigen, alle Fragen mit dem betreuenden Arzt oder bei Bedarf auch mit einem der Studienärzte zu besprechen. Die Studie erfolgt in wissenschaftlicher Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. (GPGE) und der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS).

1. Worum geht es bei der Untersuchung?

Das akute Leberversagen, das heißt eine neu aufgetretene schwere Schädigung der Leber ohne vorbekannte chronische Leberkrankheit, ist ein seltenes aber lebensbedrohliches Ereignis. In vielen Fällen (etwa 50%) bleibt die Ursache trotz umfassender Untersuchungen ungeklärt. Mit Hilfe modernster Untersuchungsmethoden versuchen wir herauszufinden, inwieweit bisher unerkannte Stoffwechselkrankheiten, Virusinfektionen oder genetische Krankheiten für Fälle unklaren Leberversagens verantwortlich sind.

Für diese Untersuchung benötigen wir Blutproben und eine Urinprobe von Ihrem Kind sowie wenn möglich auch Blutproben von Ihnen (beide Elternteile).

An den Blut- und Urinproben Ihres Kindes werden folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. Eine ausführliche Stoffwechseluntersuchung im Stoffwechselzentrum Heidelberg (ergänzend zu ggfs. bereits erfolgten Stoffwechseluntersuchungen).
2. Eine Untersuchung auf bisher unbekannte oder nicht erkannte Viren in Kooperation mit dem Institut für Virologie des Universitätsklinikums Bonn (mit genetischen Untersuchungsmethoden, einer Art „genetischen Virusspurensuche“, wird nach „neuen“ Viren gesucht).
3. Eine umfassende genetische Untersuchung des gesamten Erbgutes mittels der sogenannten Exom- oder Genom-Sequenzierung in Kooperation mit dem Institut für Humangenetik der Technischen Universität München.

Bisherige genetische Methoden haben entweder einzelne Abschnitte des Erbguts (einzelne Gene) untersucht, oder aber das ganze Erbgut (das Genom) auf relativ grobe Veränderungen (z.B. Chromosomenstörungen) durchsucht. Bei der neuen Untersuchung, die in unserer Studie zum Einsatz kommt, handelt es sich um genomweite Analysen. Hierbei werden nicht einzelne Gene, sondern alle

Akutes Leberversagen im Kindes- und Jugendalter

Gene untersucht, insgesamt ca. 22.000. Zunächst verwenden wir eine Methode, bei der die Abschnitte der Gene untersucht werden, welche die Informationen enthalten, die für verschiedene Funktionen des Körpers abgelesen werden (Exom). Man nennt dies Exom-Sequenzierung. Möglicherweise kommen in einzelnen Fällen oder zu einem späteren Zeitpunkt auch Methoden zum Einsatz, mit denen zusätzlich Bereiche untersucht werden, die nicht direkt abgelesen werden (sog. Genom-Sequenzierung). Die Untersuchungen erfolgen am Institut für Humangenetik der Technischen Universität München, in Zukunft ggfs. auch an einer anderen Institution.

Da wir auch auf Suche nach einer bisher nicht bekannten Genveränderung sind, ist es zur Interpretation der Ergebnisse häufig wichtig, auch Blutproben der Eltern untersuchen zu können. Im Falle eines auffälligen Befundes bei Ihrem Kind würde bei Ihnen eine genetische Untersuchung des bei Ihrem Kind betroffenen Gens erfolgen. Sie als Elternteil werden nicht als Proband/in in die Studie aufgenommen, die genetische Untersuchung der Eltern erfolgt nur zu dem Zweck, den Befund des Kindes interpretieren zu können und wird damit aus rein diagnostischen Gründen durchgeführt. Wie bei jeder genetischen Untersuchung ist es notwendig, dass Sie hierfür explizit Ihr Einverständnis geben und dies auf einer eigenen Einverständniserklärung dokumentiert ist (entsprechend dem deutschen Gendiagnostikgesetz). Die Abnahme elterlichen Blutes (optimalerweise beider Eltern) ist dringend wünschenswert, aber keine Voraussetzung für die Teilnahme Ihres Kindes an der Studie.

Es ist möglich, dass bei der genetischen Untersuchung Ihres Kindes keine bedeutsamen Veränderungen im Genom gefunden werden bzw. nur Veränderungen, die anzunehmenderweise normale Varianten darstellen. Diese werden Ihnen nicht mitgeteilt, da sie nicht in Zusammenhang mit der Krankheit Ihres Kindes stehen. Da diese genomweite Untersuchung das ganze Erbgut analysiert und da nach der Ursache der Krankheit Ihres Kindes in allen Bereichen des Erbguts gesucht werden muss, ist es möglich, dass Erbanlagen entdeckt werden, die sich auf ganz andere Krankheiten beziehen. Diese können in seltenen Fällen gravierende Krankheiten betreffen, die bisher noch nicht deutlich geworden sind. Es können aber auch Risikofaktoren sein, die ein allgemeines Risiko für eine häufigere Krankheit geringfügig erhöhen. Auch sind zahlreiche genetische Veränderungen möglich, die nur möglicherweise, aber nicht sicher krankheitsverursachend sind. All diese Veränderungen, die nicht die eigentliche Fragestellung betreffen, werden unter dem Begriff 'Nebenbefunde' zusammengefaßt. Nebenbefunde werden nicht systematisch erhoben. Wenn aber Veränderungen gefunden werden, die für die Behandlung (d.h. therapeutisch) relevant sind bzw. bei denen empfohlene Vorsorgeuntersuchungen zur Verfügung stehen, können solche Befunde mitgeteilt werden, wenn Sie dies wünschen. Ein Anspruch auf Vollständigkeit oder zukünftige Aktualisierung dieser Nebenbefunde besteht jedoch nicht. Der Überträgerstatus für vererbte Erkrankungen, die nicht mit der Krankheit Ihres Kindes zusammen hängen, und genetische Faktoren, die im Zusammenhang mit der Empfindlichkeit auf Medikamente stehen (pharmakogenetische Sequenzvarianten), werden nicht mitgeteilt. Die Mitteilung von Nebenbefunden kann bei anderen Stellen offenbarungspflichtig und für den Betroffenen nachteilig sein, z.B. beim Abschluss eines Lebensversicherungs- oder Berufsunfähigkeitsvertrags.

Um die Ergebnisse der Untersuchungen richtig auswerten und interpretieren zu können, werden auch Daten zum Verlauf der Krankheit und zum Gesundheitszustand benötigt, welche über einen Fragebogen erhoben werden.

Die Proben und die Daten werden von dem betreuenden Arzt Ihres Kindes an das Stoffwechsellabor Heidelberg geschickt (das Studienzentrum dieser Untersuchung), von wo aus Proben an die Kooperationspartner weitergeleitet werden. Da die Untersuchungen sehr aufwendig sind, ist mit den meisten Ergebnissen nicht innerhalb von Tagen, sondern von mehreren Monaten zu rechnen.

2. Warum wurde mein Kind zur Teilnahme an der Studie eingeladen?

Die Kombination aus einer umfassenden Stoffwechsellabor Diagnostik, der Suche nach unerkannten oder

Akutes Leberversagen im Kindes- und Jugendalter

unbekannten Viren sowie genomweiter genetische Analysen sind eine weitreichende Möglichkeit, das unklare Leberversagen abzuklären. Somit bietet sich eine Möglichkeit, die Frage nach der Ursache der Krankheit Ihres Kindes zu beantworten.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Auch bei einer Nichtteilnahme wird sich an der Sorgfalt und Qualität der medizinischen Versorgung Ihres Kindes nichts ändern.

3. Was wird gemacht?

Für die Untersuchung benötigen wir eine Blut- und Urinprobe Ihres Kindes und auch eine Blut-Probe von Ihnen.

Falls noch keine geeignete Probe von Ihrem Kind vorliegt, erfolgt durch den behandelnden Arzt Ihres Kindes eine einmalige Blutentnahme von ca. 10 ml, bei jüngeren Kindern ca. 3-5 ml. Die Blutentnahme kann durch Ihren behandelnden Arzt erfolgen. In seltenen Fällen werden wir um eine erneute Blutprobe bitten, falls das Blut für die Untersuchungen nicht reichen sollte. Für die Urinuntersuchung werden ca. 10 ml Urin benötigt. Dieser kann über ganz normales Wasserlassen als Mittelstrahlurinprobe gewonnen werden oder, bei Säuglingen und kleinen Kleinkindern, über einen Urinbeutel. Zudem erbitten wir eine Blutprobe von ca. 5-10 ml von Ihnen (wenn möglich von beiden Elternteilen, dies ist allerdings keine Voraussetzung für die Studienteilnahme Ihres Kindes).

Klinische Informationen über das akute Leberversagen Ihres Kindes (Alter bei Auftreten, Laborwerte, histologische Untersuchungsergebnisse usw.) werden mittels eines Fragebogens erhoben, der von dem betreuenden Arzt Ihres Kindes ausgefüllt wird.

4. Welches Risiko besteht?

Die Blutentnahme ist wie jede Blutentnahme durch Venenpunktion mit einem geringen Risiko verbunden, dass es an der Einstichstelle zu vorübergehenden Schmerzen, zur Bildung von kleinen Blutergüssen oder sehr selten zu einer entzündlichen Reaktion und zur Verletzung eines Hautnerven kommen kann.

5. Wie werden die Daten und Proben geschützt?

In der Studie werden alle Vorschriften des Datenschutzes beachtet. Medizinische und insbesondere genetische Daten enthalten sehr viel Information über eine Person. Daher ist es besonders wichtig, diese zu schützen und Missbrauch zu verhindern.

Während der Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihrem Kind erhoben und in der Prüfstelle in der persönlichen Akte Ihres Kindes niedergeschrieben und/oder elektronisch gespeichert. Die für die Studie wichtigen Daten werden zusätzlich im Studienzentrum in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass ein Nummern- und/oder Buchstabencode verwendet wird (eine Identifikationsnummer vergeben wird), der erlaubt, die Probe mit einem Namen zu identifizieren. Die Pseudonymisierung erfolgt nach Eintreffen der Proben im Stoffwechsellabor Heidelberg. Eine nachträgliche Zuordnung der Proben/Daten zu einer bestimmten Person ist nur mit Hilfe eines "Schlüssels", der in der Studienzentrale verwaltet wird, möglich. Dieser Schlüssel, letztlich eine Liste mit der Zusammenstellung der vergebenen Identifikationsnummern und der persönlichen Daten der Studienteilnehmer, wird getrennt von den anderen Daten verschlossen aufbewahrt, vom Studienleiter verwaltet und kann nur vom Studienleiter und Studienärzten eingesehen werden. Alle Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur in folgenden Fällen: Kontaktaufnahme mit dem einsendenden Arzt zur Befundmitteilung oder Kontaktaufnahme mit Ihnen zu einem späteren Zeitpunkt um ggfs. nötige weitere Proben anzufragen oder für weitere Informationen (letzteres nur, sofern Sie hierzu Ihr Einverständnis gegeben haben).

Die bei der Untersuchung gewonnenen Primärdaten (Rohdaten) werden auf unbegrenzte Zeit

Akutes Leberversagen im Kindes- und Jugendalter

aufbewahrt. Verbliebene Blut-, DNA- und Urin-Proben werden nach Abschluss der Untersuchungen am Dietmar-Hopp-Stoffwechszentrum der Universität Heidelberg ebenso bis auf Widerruf für unbegrenzte Zeit aufbewahrt. Damit ist es möglich, auch zu einem späteren Zeitpunkt gezielte Stoffwechseluntersuchungen durchzuführen. Dies kann wichtig sein, um die erst im Verlauf verfügbaren genetischen Befunde bewerten und ggfs. bestätigen zu können. Zudem kann die spezifische Form des akuten Leberversagens, abhängig von der gefundenen Ursache, laborchemisch näher charakterisiert werden.

6. Ist ein Rücktritt von der Studie möglich?

Sie können Ihr Einverständnis jederzeit, ohne Angabe von Gründen, zurückziehen. Auch bei einer Nichtteilnahme wird sich an der Sorgfalt und Qualität der medizinischen Versorgung Ihres Kindes nichts ändern. Bei Rücktritt von der Studie kann bei Wunsch bereits gewonnenes Daten-/Probenmaterial vernichtet werden. Sie können sich aber beim Ausscheiden aus der Studie entscheiden, ob Sie mit der Auswertung bereits gewonnener Daten Ihres Kindes und Ihrer Studiendaten einverstanden sind oder nicht. Sollten Sie zu einem späteren Zeitpunkt Ihre Entscheidung ändern wollen, setzen Sie sich bitte mit einem der Studienärzte in Verbindung (Kontaktadressen siehe unten).

7. Was geschieht mit den Studienergebnissen? Was geschieht, wenn die Ursache der Krankheit Ihres Kindes nachgewiesen wird?

Ihr betreuender Arzt, der Einsender der Proben ist, wird schriftlich über die Ergebnisse der Untersuchungen informiert, insofern die Ergebnisse mit der Krankheit Ihres Kindes in Zusammenhang stehen. Da die Untersuchungen sehr aufwendig sind, ist mit den meisten Ergebnissen nicht innerhalb von Tagen, sondern von mehreren Monaten zu rechnen.

Kann eine genetische Krankheit als wahrscheinliche oder sichere Ursache des Leberversagens Ihres Kindes gefunden werden, ist es ggfs. geboten, dass Ihnen ein humangenetisch geschulter Arzt den Befund erläutert, um sicherzustellen, dass Sie das Ergebnis richtig verstehen und um Ihnen Gelegenheit zu geben, Fragen zu stellen.

Wenn Sie dies wünschen, können Ihnen auch Nebenbefunde mitgeteilt werden, wenn diese therapeutisch relevant sind bzw. bei denen empfohlene Vorsorgeuntersuchungen zur Verfügung stehen. Wie oben aufgeführt, besteht allerdings kein Anspruch auf Vollständigkeit oder zukünftige Aktualisierung dieser Nebenbefunde.

Wir bitten Sie, für weitere Informationen zu einem späteren Zeitpunkt gegebenenfalls noch einmal mit Ihnen Kontakt aufnehmen zu dürfen.

8. Welcher Nutzen entsteht aus der Untersuchung?

Durch die Teilnahme an der Studie entsteht wahrscheinlich kein direkter persönlicher Nutzen für Ihr Kind, außer es wird eine spezifisch behandelbare Stoffwechselerkrankung gefunden. Es ist auch möglich, dass die Ursache des akuten Leberversagens Ihres Kindes durch die Untersuchungen im Rahmen dieser Studie entdeckt wird, aber keine zusätzliche spezifische Therapie möglich oder nötig ist. Wir können jedoch nicht garantieren, die Ursache des akuten Leberversagens Ihres Kindes zu finden.

Da die Untersuchungen sehr aufwendig sind, ist mit einer Dauer von mehreren Monaten zu rechnen, bevor wir Ergebnisse an den betreuenden Arzt weiterleiten können.



Patientendaten (ggfs. Aufkleber)	
Name	Vorname
Geburtsdatum	Tel.
Straße und Hausnr.	
PLZ	Wohnort

Daten der Eltern	
Mutter Name	Vorname
Geburtsdatum	
Vater Name	Vorname
Geburtsdatum	

Akutes Leberversagen im Kindes- und Jugendalter

Einverständniserklärung Eltern/ Sorgeberechtigte

Studienteilnahme

Ich wurde/ wir wurden über Methoden und Risiken der Studie „Akutes Leberversagen im Kindes- und Jugendalter“ aufgeklärt. Das Informationsblatt habe ich/ haben wir gelesen und ich wurde/ wir wurden zusätzlich mündlich über die Studie aufgeklärt. Ich hatte/ wir hatten ausreichend Zeit, über diese Entscheidung nachzudenken, und ich weiß/wir wissen, dass die Studienteilnahme freiwillig ist. Alle Fragen zur Studie wurden beantwortet. Ich weiß/wir wissen, dass einer der unten genannten Studienärzte auch in Zukunft zur Verfügung steht, wenn ich/ wir Fragen zur Studie und zu meinen/ unseren Rechten als Studienteilnehmer habe/ haben.

Ich bin/ wir sind damit einverstanden, dass

- bei meinem/ unserem Kind eine Blutentnahme stattfindet und eine Urinprobe gewonnen wird
- diese Proben für weiterführende Stoffwechseluntersuchungen, sowie virologische und genetische Diagnostik zur Untersuchung des Leberversagens verwendet werden
- die Proben und klinischen Daten bis auf Widerruf für zukünftige Untersuchungen betreffend des akuten Leberversagens im Stoffwechselzentrum Heidelberg aufbewahrt werden.

Ich wurde/ wir wurden darüber aufgeklärt und stimme/n zu, dass in der Studie erhobene Daten meines/ unseres Kindes sowie meine eigenen Daten in pseudonymisierter Form (d.h. ohne Nennung von Namen) aufgezeichnet, ausgewertet und Daten und Proben ggfs. auch in pseudonymisierter Form weitergegeben werden können. Dritte erhalten jedoch keinen Einblick in personenbezogene Unterlagen. Bei der Veröffentlichung von Ergebnissen der Studie wird der Name meines/ unseres Kindes und mein Name ebenfalls nicht genannt.

Ich habe/ wir haben verstanden, dass das persönliche Ergebnis meines/ unseres Kindes dem betreuenden Arzt zugesandt wird, soweit es die Ursache der Krankheit meines/ unseres Kindes betrifft.

Akutes Leberversagen im Kindes- und Jugendalter

Nebenbefunde

Es ist möglich, dass sich im Rahmen der genetischen Untersuchung Nebenbefunde ergeben, die nicht die eigentliche Fragestellung betreffen. Diese Nebenbefunde werden nicht systematisch erhoben und es besteht kein Anspruch auf Vollständigkeit oder zukünftige Aktualisierung.

Wenn aber Nebenbefunde gefunden werden, die therapeutisch relevant sind bzw. bei denen empfohlene Vorsorgeuntersuchungen zur Verfügung stehen, möchte ich/möchten wir über solche Nebenbefunde informiert werden.

Ja Nein

Kontaktaufnahme zu späteren Zeitpunkt

Für weitere Informationen würde das Studienteam unter Umständen gerne noch einmal zu einem späteren Zeitpunkt mit den Studienteilnehmern Kontakt aufnehmen. Ich stimme/ wir stimmen einer erneuten Kontaktaufnahme zu.

Ja Nein

Hiermit erkläre ich mein/ erklären wir unser Einverständnis, dass mein/ unser Kind an dieser Studie teilnimmt. Hiermit erkläre ich auch mein Einverständnis, dass ich selbst an der Studie teilnehme und von mir entnommenes Blut genetisch untersucht wird, insofern dies zur Bewertung der Befunde meines/ unseres Kindes notwendig ist. Eine Kopie des Informationsblattes und der Einverständniserklärung habe ich/ haben wir erhalten.

Ort, Datum Name in Druckbuchstaben und Unterschrift des **ersten Sorgeberechtigten**

Ort, Datum Name in Druckbuchstaben und Unterschrift des **zweiten Sorgeberechtigten**

.....
Ort, Datum Name in Druckbuchstaben und Unterschrift der/des aufklärenden **Ärztin/Arztes**

Kontaktdaten der verantwortlichen Studienärzte:

Dr. med. Christian Staufner, Email: Christian.Staufner@med.uni-heidelberg.de

Dr. med. Dominic Lenz, Email: Dominic.Lenz@med.uni-heidelberg.de

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Im Neuenheimer Feld 430, 69120 Heidelberg. Tel. 06221-564002 (Pforte)