

## Synopse

### Sektorenübergreifende Plattform des

### Nationalen Pandemie Kohorten Netzes (NAPKON)

Lenkungsausschuss NAPKON	Prof. Jörg Janne Vehreschild, Frankfurt/Köln, Sprecher Prof. Susanne Herold, Gießen Prof. Peter Heuschmann, Würzburg, Stellvertreter Ralf Heyder, Berlin Prof. Wolfgang Hoffmann, Greifswald Prof. Thomas Illig, Hannover Prof. Marie von Lilienfeldt-Toal Dr. Hannelore Neuhauser Prof. Stefan Schreiber, Kiel Prof. Martin Witzernath, Berlin + 1 weitere/r Vertreter*in den teilnehmenden Zentren gewählt durch die NAPKON-Vollversammlung
Studienleitung Sektorenübergreifende Plattform	Prof. Jörg Janne Vehreschild Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik 2 Universitätsklinikum Frankfurt Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln
Studienkoordination Sektorenübergreifende Plattform	Wissenschaftliche Koordination: Melanie Stecher Ph.D. Ärztliche Koordination: Prof. Jörg Janne Vehreschild Interaktionskern Koordination: Sina Marie Hopff
Studienkonsortium	Die Rekrutierung für die <b>Sektorenübergreifende Plattform</b> des <b>Nationalen Pandemie Kohorten Netzes (NAPKON)</b> erfolgt an allen universitären sowie ausgewählten nicht-universitären Krankenhäusern und Arztpraxen in Deutschland in Zusammenarbeit mit Gesundheitsämtern, kassenärztlichen Vereinigungen und hausärztlichen Forschungsnetzwerken.

Studieninfrastruktur	<p>Das Projekt baut auf bereits existierenden epidemiologischen Infrastrukturen (Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 Infected Patients; LEOSS) und etablierten Biobanken der Deutschen Biobankallianz (German Biobank Alliance, GBA) auf und integriert international erfolgreiche Datensatzbeschreibungen wie GECCO und ISARIC. Die bestehenden Strukturen werden genutzt, sodass die Daten und Bioproben an den Studienstandorten einheitlich erfasst und zentral innerhalb der Forschungsdateninfrastruktur (s.u.) des Netzwerks der Universitätsmedizin (NUM) gespeichert werden. Ein harmonisiertes Biobanking wird über eine gemeinsame Sammelstrategie sichergestellt, sodass eine Gesamtdarstellung und Suche der verfügbaren Bioproben und assoziierten Daten sowie eine standortübergreifende Nutzung gewährleistet wird. Für die Übergangsphase werden hierfür die bereits bestehenden Strukturen des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) genutzt. Parallel erfolgt die Entwicklung einer Forschungsdatenplattform durch die Medizininformatik-Initiative (MI-I), die planmäßig im Projektverlauf Aufgaben der DZHK-Plattform bei Datenmanagement und Biobanking übernehmen wird.</p>
Studiendesign	<p>Nationale, multizentrische, minimal interventionelle (Blutentnahmen, Abstrich, Urinsammlung, Befragungen), prospektive Kohortenstudie, die Patient*innen mit einer diagnostizierten SARS-CoV-2 Infektion sowie Kontrollen einschließt.</p>
Zielpopulation	<p>SARS-CoV-2-infizierte erwachsene und pädiatrische Patient*innen und Kontrollen, die stationär oder ambulant in universitären und nicht-universitären Krankenhäusern oder Arztpraxen aufgenommen oder behandelt werden.</p>
Einschlusskriterien für erwachsene Patient*innen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>• Erfüllung der Falldefinition: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PCR aus Nasopharynx (Nasen-Rachenraum), Oropharynx</li> </ul> </li> </ul>

(Rachenraum), Bronchoalveoläre-Lavage, Sputum (bei produktivem Husten), Trachealsekret, Stuhl und/oder Blut

**ODER**

- Eine Kombination aus:
  - Negativer molekularer Virusnachweis von SARS-CoV-2 **UND**
  - Charakteristische radiologische Befunde **UND**
  - Infektion der Atemwege **UND**
  - Fehlen einer wahrscheinlicheren Krankheitsursache, insbesondere anderer chronischer Lungenerkrankungen, **UND**
  - Negativer Test auf Influenza

**ODER (Kontrollgruppe)**

Grundsätzlich gelten die Ein- und Ausschlusskriterien der zugrundeliegenden Plattform für Fälle und Kontrollen mit Ausnahme des Vorliegens der Fallbedingung (= COVID-19 Erkrankung) bei Kontrollen (**s. Abschnitt 8.3**).

- Zum Zeitpunkt der Baselinevisite (BV) muss ein positiver SARS-CoV-2 Test vorliegen, die Probenentnahme für den Test darf maximal 7 Tage (168h) bzw. das Vorliegen der Diagnose (Ergebnis des Tests oder Falldefinition) maximal 4 Tage (96h) zurückliegen. Die Erstdiagnose, die auch in einer anderen Klinik oder durch das Gesundheitsamt gestellt wurde, kann auch länger als 4 Tage (96h) zurückliegen.
- Unterschriebene Einwilligungserklärung nach Aufklärung von allen einwilligungsfähigen Patient\*innen oder, wenn der/die Patient\*in nicht einwilligungsfähig ist, vom/von der gesetzlichen/bevollmächtigten Vertreter\*in. Im Todesfall und bei Fehlen eines/einer gesetzlichen Vertreter\*in reicht die mutmaßliche Einwilligung des\*der Patient\*in für den Einschluss in die

	<p>Studie aus. Bei Wiedererwachen bzw. Wiedererlangen der Einwilligungsfähigkeit wird der/die Patient*in über die Studie und die Rückstellung der Bioproben informiert und bei Zustimmung nachträglich und unverzüglich die Einwilligungserklärung eingeholt.</p>
<p>Einschlusskriterien für pädiatrische Patient*innen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter &lt; 18 Jahre</li> <li>• Erfüllung der Falldefinition:</li> <li>• Akute COVID-19 Erkrankung, Nachweis mittels <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PCR aus Nasopharynx (Nasen-Rachenraum), Oropharynx (Rachenraum), Bronchoalveoläre-Lavage, Sputum (bei produktivem Husten), Trachealsekret, Stuhl, Urin, Genitalabstriche, Liquor und/oder Blut</li> </ul> </li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>ODER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PIMS (Pädiatrisches Inflammatorisches Multiorgan-Syndrom; MIS-C)</b>, Nachweis mittels einer</li> <li>• Kombination aus: Fieber (&gt; 48h) und mindestens 2 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Exanthem, beidseitige nicht purulente Konjunktivitis oder Entzündungsreaktionen an Haut/Schleimhaut</li> </ul> </li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>ODER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Arterielle Hypotension oder Schock</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>ODER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Myokardiale Dysfunktion, Perikarditis, Valvulitis oder Koronarpathologien (einschließlich echokardiographischer Zeichen oder erhöhtes Troponin/NT-proBNP)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>ODER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vorliegen einer Koagulopathie (PT, PTT, d-Dimere Erhöhung)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>ODER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Akute gastrointestinale Probleme (Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen, Appendizitis-Verdacht)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>ODER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hämatologische Auffälligkeiten</li> </ul>

	<p><b>UND</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ erhöhte Inflammationsparameter (CrP, PCT, BSG) <b>ohne</b> das Vorliegen einer anderen eindeutigen Ätiologie (z.B. Urosepsis)</li> </ul> <p><b>ODER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Long-COVID:</b> Nachweis einer vorangegangenen SARS-CoV-2 Infektion mittels <ul style="list-style-type: none"> <li>○ positiver SARS-CoV-2-PCR-Test <i>und/oder</i></li> <li>○ positiver SARS-CoV-2-Antigentest <i>und/oder</i></li> <li>○ positivem SARS- CoV-2 Antikörper-Nachweis (Bei Nicht-SARS-CoV-2-geimpften zählt jeder SARS- CoV-2-Antikörper-Nachweis, bei SARS-CoV-2-Geimpften zählen alle SARS-CoV-2-Antikörpernachweis außer ein solitärer Anti-Spike-Antikörper-Nachweis)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>UND</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eines oder mehrere der folgenden Symptome, die <b>mindestens 4 Wochen</b> nach SARS-CoV-2 Infektion <b>persistieren oder neu auftreten:</b> Dyspnoe, gesteigerte Atemanstrengung, Husten, andere pulmonale Beschwerden, Thoraxschmerzen, Palpitationen, Tachykardie, andere Herzrhythmusstörungen, andere kardiale Beschwerden, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Arthralgien, Myalgien, andere Schmerzen, Fieber, Lichtempfindlichkeit, Hör-, Seh-, Geruchs- und/oder Geschmacksstörungen, Parästhesien, Exanthem, blaue Finger/Zehen, Diarrhoe, andere gastrointestinale Beschwerden, Menstruationsbeschwerden, reduzierte Ausdauer, Fatigue, Post-exertionelle</li> </ul>
--	--

	<p>Malaise, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, eingeschränkte Alltagsbelastbarkeit, Schwindel, Kreislaufbeschwerden, andere neurovegetative Symptome, Stimmungsschwankungen, Angst, Depression, andere psychische Beschwerden, eingeschränkte Mobilität, Konzentrationsstörungen, Gedächtnisstörungen, andere kognitive Einschränkung.</p> <p><b>UND</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fehlen einer anderen wahrscheinlichen Ursache der Symptomatik</li> </ul> <p><b>ODER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>V. a. COVID-19:</b> Nachweis mittels einer Kombination aus: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Negativer molekularer Virusnachweis von SARS-CoV-2</li> <li>○ Hochgradiger Verdacht auf SARS-CoV-2 Infektion</li> <li>○ Fehlen einer wahrscheinlicheren Krankheitsursache</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Kontrollgruppe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Kombination aus: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Negativem molekularem Virusnachweis von SARS-CoV-2 <b>UND</b></li> <li>○ Andere akute Infektion</li> </ul> </li> </ul> <p><b>ODER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• KAWASAKI-Syndrom</li> </ul> <p><b>ODER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbus Still</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschriebene Einwilligungserklärung nach Aufklärung von allen einwilligungsfähigen pädiatrischen Patient*innen oder, wenn der/die Patient*in nicht einwilligungsfähig ist, vom/von</li> </ul>
--	--

	<p>der gesetzlichen/bevollmächtigten Vertreter*in bzw. dem/der Sorgeberechtigten.</p>
<p>Studienkohorte und Zahl der Patient*innen</p>	<p>Es ist vorgesehen insgesamt <b>10.000 SARS-CoV-2-infizierte Patient*innen</b>, die stationär oder ambulant in kooperierenden universitären und nicht-universitären Krankenhäusern sowie Arztpraxen aufgenommen oder behandelt werden, in die Sektorenübergreifende Kohorte einzuschließen, zzgl. <b>20% Kontrollpatient*innen</b>. Über die NAPKON Infrastruktur <i>Integrationskern</i> soll eine teilweise Übernahme von Daten und Bioproben aus anderen Studien regulatorisch geprüft werden (nicht Gegenstand des vorliegenden Protokolls). Von der Zielgröße von 12.000 Patient*innen besteht aktuell eine Finanzierungszusage für 6.550 Fälle.</p> <p><b>Mit Bioprobensammlung (N= 3.600):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es werden Patient*innen aus Bestandsdaten und neu rekrutierte Patient*innen in die Kohorte eingeschlossen.</li> <li>• Sammlung von <b>klinischen Daten und Bioproben</b> (einschließlich der Verknüpfung von Datensätzen mit feingranularen klinischen Daten, Multi-OMICS)</li> <li>• Kontinuierliche Nachverfolgung inklusive Sammlung von Daten und Bioproben (<b>s. Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.a-c</b>) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Regelmäßige Erfassung von klinischen Verlaufsparemtern mittels Telefon (<i>patient reported outcome measures; PROMs</i>)</li> <li>○ Wiedervorstellung nach 3 und 12 Monaten</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Ohne Bioprobensammlung (N= 8.400):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sammlung von <b>klinischen Daten</b> ohne Biobanking an nicht-universitären Behandlungszentren.</li> </ul>

Zeitplan	<p>Die Finanzierung des Projektes ist zunächst bis zum 31.12.2024 begrenzt, die Lagerung der Proben ist zunächst bis 12/2024 finanziert.</p> <p>Startzeitpunkt: sobald ein positives Votum der lokalen Ethikkommission vorliegt.</p> <p>Endzeitpunkt (bei Erreichen einer entsprechenden Finanzierung): 31.12.2024 (last patient out)</p>
Primäres Studienziel	<p>Das primäre Ziel der Sektorenübergreifenden Plattform ist die Bereitstellung einer umfangreichen und harmonisierten Daten- und Bioprobensammlung für Forscher*innen aus nationalen Konsortien, pharmazeutischen Unternehmen und für die Teilnahme an internationalen Forschungsk Kooperationen zum <b>Zwecke der Erforschung der COVID-19 Erkrankung</b> und zukünftiger Pandemien.</p>
Sekundäre Studienziele	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchführung epidemiologischer Studien zu Risikofaktoren, optimierten Behandlungsverfahren sowie kurz- und langfristigen Verläufen von COVID-19 auf Basis des klinischen Datensatzes.</li> <li>• Verbesserung des Verständnisses der pathophysiologischen Mechanismen, Identifizierung von Biomarkern für Krankheitsverläufe und Schweregrade und Evaluierung von Behandlungsoptionen auf Basis der Bioproben.</li> <li>• Sammlung von Bioproben für mehrschichtige molekulare (OMICs-) Analysen zur detaillierten Beurteilung von Prädiktoren, Biomarkern und Behandlungsoptionen.</li> <li>• Kurzfristige (während Hospitalisierung) und langfristige (bis 12 Monate nach Erstdiagnose) Nachverfolgung von Patient*innen inklusive der Sammlung relevanter Daten und Bioproben.</li> </ul>
Finanzierung	<p>Zur Finanzierung von Studienpersonal, ärztlichem Personal, technischen Angestellten sowie Verbrauchsmaterialien werden NAPKON und den kooperierenden Zentren finanzielle Mittel durch das Netzwerk der Universitätsmedizin bereitgestellt.</p>