

1.1 Synopsis

Protokoll 2.3, 20.05.2022

TITEL DER STUDIE	NAPKON - Nationales Pandemie Kohorten Netz – Hochauflösende Plattform (HAP) Analyse der Pathophysiologie und Pathologie der Coronavirus Erkrankung 2019 (COVID-19), einschließlich der chronischen Morbidität
RECHTSRAHMEN ANWENDBAR AUF DIESE STUDIE	Nicht-AMG / MPG Zuständige Aufsichtsbehörde: Lokal zuständige Ethikkommission
PHASE DER KLINISCHEN STUDIE	Prospektiv beobachtende Kohortenstudie
MEDIZINISCHE BEDINGUNGEN	Im Dezember 2019 wurden erste Fälle einer viralen Lungenentzündung in der Stadt Wuhan, Provinz Hubei (China) beschrieben. Die RNA des Virus - eines Coronavirus – konnte schnell bei erkrankten Personen identifiziert werden. Das neuartige Coronavirus wurde als severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) bezeichnet; die durch dieses Virus verursachte Krankheit als COVID-19. Die Pathophysiologie sowie die prognostischen Faktoren sind immer noch nicht ausreichend verstanden und präventive als auch therapeutische Strategien sind selten. Zudem sind nach stattgehabter COVID-19 Erkrankung langanhaltende Symptome beschrieben, jedoch nicht ausreichend charakterisiert und betreffen insbesondere die Atmungs- und Herz-Kreislauforgane sowie das neuropsychiatrischen System.
OBJEKTIV(E)	Innerhalb der Hochauflösenden Plattform (HAP) erfolgt eine tiefgehende klinische, molekulare und immunologische Phänotypisierung von Patienten mit COVID-19 über die akute Krankheitsphase hinaus und wird um eine detaillierte und strukturierte Nachuntersuchung ergänzt. Zudem wurden Kontrollgruppen mit Durchbruchinfektionen, ambulant erworbener Pneumonie (CAP) und nicht-COVID-19 bedingtem akutem Atemnotsyndrom (ARDS) etabliert.
WICHTIGE EIN-UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	<p>Einschlusskriterien COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter ≥ 18 Jahre - Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie (Zustimmung zur Teilnahme durch den Patienten oder dem zuständigen gesetzlichen Vertreter) - Krankenhausaufenthalt bei Einschluss - positiver SARS-CoV-2 PCR Test <u>oder</u> ein Schnelltest aus Nasopharyngeal-, Oropharyngeal-, oder Blutprobe, der später durch einen positiven SARS-CoV-2 PCR Test bestätigt wird. <p>Einschlusskriterien Durchbruchinfektionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter ≥ 18 Jahre - Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie (Zustimmung zur Teilnahme durch den Patienten oder dem zuständigen gesetzlichen Vertreter) - Krankenhausaufenthalt bei Einschluss - positiver SARS-CoV-2 PCR Test <u>oder</u> ein Schnelltest aus Nasopharyngeal-, Oropharyngeal-, oder Blutprobe, der später durch einen positiven SARS-CoV-2 PCR Test bestätigt wird. - ≥ 14 Tage nach vollständiger Impfung gegen SARS-CoV-2 <p>Einschlusskriterien Kontrollkohorten (CAP, ARDS):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter ≥ 18 Jahre - Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie (Zustimmung zur Teilnahme durch den Patienten oder dem zuständigen gesetzlichen Vertreter) - Krankenhausaufenthalt bei Einschluss

	<ul style="list-style-type: none"> - negativer SARS-CoV-2 PCR Test <p>Einschlusskriterien CAP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CAP Diagnose durch einschließenden Arzt - Mindestens zwei der nachfolgenden Symptome: <ul style="list-style-type: none"> o Husten o Eitriges Sekret aus den unteren Atemwegen o Auskultatorischer Befund o Dyspnoe, Tachypnoe, Hypoxämie oder Notwendigkeit zur Beatmung o Fieber $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ (axillar, oral oder aurikulär) o Verwirrtheit oder Bewusstseinsveränderung - Radiologischer Nachweis eines pulmonalen Infiltrates in der Bildgebung - Auftreten der Symptome vor ≤ 7 Tagen <p>Einschlusskriterien ARDS nach Berlin Definition:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Radiologischer Nachweis akuter (≤ 7 Tage) bilateraler Verschattungen, übereinstimmend mit pulmonalem Ödem - PaO₂/FiO₂ Ratio ≤ 300mmHg mit PEEP / CPAP ≥ 5 cm H₂O <p>Ausschlusskriterien (alle Kohorten):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verweigerung der Teilnahme durch den Patienten oder dem zuständigen gesetzlichen Vertreter - Jeder Umstand, der eine weitere Blutprobenabnahme nach der Routinen-Blutentnahme untersagt <p>Ausschlusskriterien (Durchbruchinfektionen)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine COVID-19 Symptomatik <p>Ausschlusskriterien (CAP):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beginn der Pneumonie ≥ 48h nach Hospitalisierung - <i>M. tuberculosis</i> Infektion (aktiv/therapiert) innerhalb der letzten 12 Monate - Weitere Hospitalisierung innerhalb der letzten 28 Tage <p>Ausschlusskriterien (ARDS):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pulmonales Ödem aufgrund von Herzversagen oder Flüssigkeitsüberladung
RATIONAL	<p>Die anhaltende SARS-CoV-2 Pandemie hat zum Notstand der öffentlichen Gesundheitssysteme weltweit geführt.</p> <p>Im Dezember 2019 entdeckte das Gesundheitskomitee der Stadt Wuhan den Ausbruch einer viralen Lungenentzündung unbekannter Ursache. Die RNA eines Coronavirus konnte schnell bei einigen dieser Patienten identifiziert werden.</p> <p>Trotz des schnellen Zuwachs an Wissen hinsichtlich der Sars-CoV-2 Erkrankung bestehen weiterhin noch vielen offene Fragen zur Pathophysiologie von COVID-19, potenzieller präventiver und therapeutischer Ziele und insbesondere zur chronischen Morbidität der Überlebenden. Angesicht der globalen Auswirkungen der Pandemie hat die WHO zu gemeinsamen Forschungsanstrengungen aufgerufen, um das das Krankheitsverständnis zu vervollständigen und die Bekämpfung des Virus zu verbessern.</p>

	<p>Ein nationales und permanentes Pandemiemanagement ist in Gesundheitssystemen dringend erforderlich, die vor unbekanntem oder neuen Infektionskrankheiten wie die der aktuellen Pandemie stehen. Die globale SARS-CoV-2 Pandemie erfordert grundlegende und sorgfältige Analysen der Ursache und der Charakteristik der Erkrankung mit dem Ziel der (i) klinischen Charakterisierung von COVID-19 Erkrankten, (ii) Identifizierung des pathophysiologischen Mechanismen, (iii) Entwicklung von therapeutischen Interventionen, und (iv) Entwicklung von präventiven Maßnahmen (z.B. Impfstoff). Die EU und die WHO sowie andere Organisationen haben zu einer weltweiten Unterstützung der Erforschung zu COVID-19 aufgerufen. Um dieses Ziel zu erreichen, sollte jeder Patient mit COVID-19 sorgfältig charakterisiert und analysiert werden, einschließlich einer Langzeit Nachsorge zur chronischen Morbidität.</p> <p>Bislang fehlen internationale geeignete Kontrollgruppen zur Unterscheidung zwischen COVID-19 spezifischen und unspezifischen Befunden und Langzeitfolgen. Um das Verständnis der Prädiktoren für unerwünschte Kurz- und Langzeitfolgen nach einer SARS-CoV-2-Infektion zu verbessern, ist es von enormer Bedeutung, Kontrollgruppen zu etablieren. Daher werden Patienten mit CAP oder ARDS, ausgelöst durch andere Erreger als SARS-CoV-2, als zusätzliche Kohorten rekrutiert werden.</p> <p>Darüber hinaus möchten wir mit dem Fortschreiten der Immunisierung der Bevölkerung durch die Impfkampagne die Rekrutierung von Patienten mit COVID-19-Durchbruchinfektionen starten. Obwohl diese Patienten zugelassene Impfungen erhalten haben, können einige von ihnen eine mittelschwere bis schwere COVID-19-Infektionen entwickeln. Daher ist die Rekrutierung dieser Patienten wichtig für ein besseres Verständnis der Risikofaktoren, des Krankheitsverlaufs und möglicher Langzeitfolgen.</p> <p>Mittels dem Nationalen Pandemie Kohorten Netzwerk (NAPKON) wird eine Forschungsstruktur innerhalb des Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) implementiert, um eine Grundlage für eine dauerhafte Forschungsinfrastruktur im klinischen Management für zukünftige mögliche Pandemien in Deutschland zu bieten.</p>
<p>RESULTAT(E)</p>	<p>Im Rahmen der NAPKON, als einer Daten- und Bioprobenplattform für das Netzwerk Universitätsmedizin NUM, wurde kein spezifischer primärer Endpunkt definiert. Das Hauptziel der NAPKON-HAP ist eine Bereitstellung umfassender und vereinheitlichter Sammlung von Daten und Bioproben für Wissenschaftler eines nationalen Konsortiums und die Teilnahme an internationalen Forschungskollaborationen mit dem Ziel COVID-19 und zukünftige Pandemien zu studieren.</p> <p><u>Die hochauflösende Plattform zielt insbesondere auf folgende Hypothesengenerierungen ab:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Infektion mit SARS-CoV-2 verändert verschiedene Organsysteme und das Immunsystem - Ein schwerer Krankheitsverlauf ist assoziiert mit Organversagen - Die Infektion mit SARS-CoV-2 führt zu einer Modulation des angeborenen Immunsystems - Die Infektion mit SARS-CoV-2 führt zu einer spezifischen Aktivierung des erworbenen Immunsystems - Die Infektion mit SARS-CoV-2 induziert eine spezifische Immunantwort. Die Identifizierung dieser Immunantwort und die Veränderung im Laufe der Zeit soll zur Entwicklung von therapeutischen Strategien führen.

	<ul style="list-style-type: none"> - Die Infektion mit SARS-CoV-2 induziert eine spezifische Immunantwort. Die detaillierte Analyse von SARS-CoV-2 induzierter erworbener (humorale und zelluläre) Immunantwort soll zur Unterstützung der Impfstoffentwicklung führen - Die Infektion mit SARS-CoV-2 führt zu einer Hochregulation inflammatorischer Biomarker, die Identifizierung dieser führt zur frühzeitigen Einschätzung des Krankheitsverlaufes und der Medikamentenwahl - Die Kombination von mikrobiologischen und immunologischen Analysen wird die Bedeutung von bakteriellen Superinfektionen innerhalb der Pathophysiologie von COVID-19 klären - Analysen von SARS-CoV-2 Virusvielfalt und Virusanzahl werden prognostische Biomarker über den Krankheitsverlauf und Infektiosität generieren - Korrelation von immunologischen, mikrobiologischen und virologischen Analysen mit klinischen Parametern (z.B. Hämodynamik, Organfunktion), wird das Krankheitsverständnis verbessern und die Wirksamkeit von entsprechender Behandlung im Vergleich zu der Behandlung von Non-COVID-CAP und ARDS fördern - Integrative Analysen von klinischen Parametern (Krankheitssymptome, Laborergebnisse, Organbefall, Resultat) mit molekularen Ergebnissen werden ein vertieftes Krankheitsverständnis von COVID-19, CAP und ARDS generieren und Einblick in die Variabilität des Krankheitsverlaufes ermöglichen - Einzel-Zell Multi-Omics Analysen von Patientenmaterial (Blut, BAL, Abstrich, Gewebe) werden detaillierte molekulare Einblicke in die SARS-CoV-2 Infektion, Non-COVID CAP und ARDS und Immunantwort geben und helfen, therapeutische Ziele zu identifizieren - Analyse von epigenetische Faktoren werden Rückschlüsse auf den Krankheitsverlauf von COVID-19, Non-COVID CAP und ARDS ermöglichen - Risikofaktoren, klinischer Verlauf und Langzeitverlauf und COVID-19 Durchbruchsinfektionen werden untersucht - Der Vergleich zwischen COVID-19 und verwandten pulmonalen Erkrankungen wie CAP und ARDS wird eine Unterscheidung zwischen COVID-19 spezifischen und unspezifischen Krankheitsanzeichen und Langzeitfolgen ermöglichen - Der Einfluss epigenetischer Faktoren auf den klinischen Verlauf von COVID-19, CAP und ARDS wird definiert werden
STUDIENART	Multizentrische modulare prospektive Kohorte mit Langzeit-Follow-Up-Phase bis zu 36 Monaten.
STATISTISCHE METHODEN	Statistische Analysen werden deskriptiv und explorativ sein, vor allem in der Frühphase der Analyse. Weitere Hypothesen werden mit wachsendem Wissen über die Krankheit generiert und weitere spezifische Analyseformen (Uni- und multivariate Regressionsmodelle, Cox-Proportional-Hazard-Analyse, ROC Analyse für Biomarker, Kaplan Meier Analyse), die der Qualität der Daten entsprechen, angewendet.
STICHPROBENGRÖßE	Alle Patienten, die die Einschluss- und Ausschlusskriterien erfüllen. Ein minimaler Stichprobenumfang von 750 Teilnehmern mit COVID-19 ist geplant. Zusätzlich sollen jeweils 90 Patienten mit CAP und ARDS sowie 75 Patienten mit Durchbruchsinfektion eingeschlossen werden.

STUDIENLAUFZEIT	Die Laufzeit der Studie ist abhängig von der Entwicklung der Pandemie und hat kein vorgeschriebenes Enddatum.
TEILNEHMENDE ZENTREN	Geplante Anzahl an Zentren=10
FINANZIERUNG	Netzwerk Universitätsmedizin NUM
STUDIEN ID	NAPKON-HAP
DATENSAMMLUNG	Datensammlung wird mit dem eCRF (electronic case report file) und der SecuTrial Software durchgeführt.
DEFINITION DES STUDIENENDE	Das Ende der Studie ist das Datum der letzten Visite des letzten Patienten. Abhängig von einer Weiterfinanzierung ist das LPLV aktuell für den 11/2025 geplant.