

**Prospektive Untersuchung von Patienten mit
erworbener thrombotisch thrombozytopenischer Purpura (TTP)
im akuten Schub und im Langzeitverlauf**

Erfassung des Krankheitsverlaufes, der Prävalenz von Begleiterkrankungen, des Therapieerfolges, möglicher Auslöser von Erkrankungsschüben sowie Möglichkeiten einer besseren Diagnostik und Prognostik.

**Information für Patientinnen und Patienten
mit thrombotisch thrombozytopenischer Purpura (TTP)**

Studienzentrum Mainz

Gefördert und finanziert durch die Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität Mainz und durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF-Nr.: FKZ 01EO1503).

Diese Studie wurde bewilligt von der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz [837.506.15 (10274)].

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

haben Sie Interesse, an der Studie zur Untersuchung der erworbenen thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP) im akuten Schub und im Langzeitverlauf teilzunehmen?

Sie wurden aufgrund der Diagnose „thrombotisch thrombozytopenische Purpura“ als potentielle Studienteilnehmerin/ potentieller Studienteilnehmer ausgewählt. Mit der vorliegenden Informationsschrift möchten wir Sie über diese Studie informieren. Wir bitten Sie, diese Informationsschrift aufmerksam zu lesen und ermutigen Sie, alle Fragen mit Ihrer behandelnden Ärztin/ Ihrem behandelnden Arzt zu klären.

Wir würden uns freuen, wenn Sie uns nach eingehender Überlegung mitteilen könnten, ob Sie Interesse daran haben, an der Studie teilzunehmen. Die Teilnahme ist freiwillig. Bei Nicht-Teilnahme entstehen Ihnen keinerlei Nachteile. Studienteilnehmer/innen werden genauso wie Nicht-Studienteilnehmer/innen entsprechend der nationalen und internationalen Leitlinien behandelt.

Wir danken Ihnen im Voraus sehr herzlich für Ihre Zeit!

Dr. med. (univ. bud.) Charis von Auer

Dr. med. Alice Trincero

Dr. med. Claudine Graf

Wissenschaftlicher Hintergrund

Die thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP) ist eine seltene und ernste Erkrankung, bei der einerseits Blutungen andererseits Blutgerinnsel auftreten. Ursächlich für die TTP ist die verminderte Aktivität eines Enzyms, der ADAMTS13. Das Fehlen der ADAMTS13 bewirkt, dass ein wichtiger Blutstillungsfaktor, der von Willebrand Faktor (VWF), nicht gespalten und damit nicht reguliert wird. Der hochaktive VWF verklumpt mit den Blutplättchen (Thrombozyten), wodurch einerseits kleine Blutgerinnsel entstehen, andererseits durch einen übermäßigen Verbrauch der Blutplättchen Blutungen auftreten können. Insbesondere die Blutgerinnsel führen zu schwerwiegenden Komplikationen, da sie sich in den kleinsten Arterien und Venen des Gehirns, aber auch des Herzens, der Niere und anderer Organe festsetzen können und eine folgenschwere Minderdurchblutung des Organabschnittes mit Funktionsverlust bewirken. Der Organbefall kann von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein, wodurch auch die Krankheitssymptome stark variieren.

Bei einem erheblichen Teil der Patienten mit erworbener TTP kann es im Verlaufe von Monaten bis Jahren nach einer erfolgreichen Krankheitsremission zu einem erneuten akuten Krankheitsschub kommen, der oft mit ähnlicher Symptomatik und Laborbefunden auftritt.

Ziele der Studie

Unsere Studie bezweckt, die Diagnostik dieser seltenen Krankheit zu verbessern und den Verlauf besser zu erfassen. Als Hauptziel möchten wir herausfinden, ob es klinische und/ oder Laborbefunde gibt, die einen Rückfall (Rezidiv) der TTP frühzeitig voraussagen können. Sollten wir solche Parameter, z. B. mit noch zu entwickelnden Labormethoden, finden, könnte zukünftig eventuell frühzeitig eingegriffen werden, bevor es zu einem Krankheits-Rezidiv kommt. In unserer Studie werden keine Medikamente getestet. Alle Patienten/innen erhalten zum Zeitpunkt der Erkrankung die bestmögliche Behandlung.

Studienablauf

Um unsere Ziele, prognostische Merkmale für die akute Erkrankung und bei Überlebenden des akuten Schubs für ein TTP-Rezidiv zu finden, möchten wir bei Ihnen während der akuten Krankheitsphase und im Langzeitverlauf bei den ambulanten Kontrollen etwas mehr Blut abnehmen als für die unmittelbare Diagnostik und die Verlaufsbeobachtung notwendig ist.

Die Mehrabnahme an Blut umfasst:

im akuten Schub bei stationärer Erstaufnahme	40,2ml
im Weiteren stationären Verlauf des akuten Schubes tägl.	27,5ml
in der ambulanten Routinekontrolle	42,7ml

Es werden keine zusätzlichen, studienbedingten Blutentnahmen erfolgen (in der akuten Krankheitsphase sind ohnehin für die Verlaufskontrolle tägliche Blutentnahmen notwendig).

Die Anzahl der Routinekontrollen sowie die Zeitintervalle zwischen den Routinekontrollen richten sich nach dem Gesundheitszustand des Patienten. Die Routineuntersuchung sollte optimal alle drei Monate erfolgen, mindestens jedoch einmal pro Jahr.

Die größere Blutabnahmemenge erfolgt, um neben der Routineanalytik auch neue Teste entwickeln und etablieren zu können, oder TTP-relevante Untersuchungen, die noch nicht routinemäßig im Einsatz sind, durchzuführen. Diese Untersuchungen sollen dazu dienen, die Diagnostik zu verbessern, Krankheitsursachen, Auslöser eines Krankheitsschubes und Symptome besser zu verstehen und vor allem die Gefahr eines Rezidivs im Langzeitverlauf anzuzeigen. Ein Teil dieses zusätzlich entnommen Blutes wird in einer Biobank gelagert und soll erst verwendet werden, wenn die entsprechenden, noch zu entwickelnden Teste etabliert und standardisiert sind oder um zukünftige Marker und Hypothesen überprüfen zu können.

Zusätzlich werden die Daten zum Verlauf der TTP (Schubhäufigkeit, Symptome im akuten Schub, evtl. Triggerfaktoren, Therapieansprechen etc.), zu anderen Erkrankungen und eventuelle Langzeitfolgen erfasst, um sie mit den Laborparametern korrelieren zu können.

Durchführung von genetischen Untersuchungen

Die Ursache einer Erkrankung kann in der Erbinformation begründet sein (genetisch bedingte Erkrankung). Die TTP ist in den meisten Fällen nicht genetisch bedingt, sondern eine Erkrankung, bei der sich der Körper gegen eigene Strukturen wendet. Die seltene, genetisch bedingte Form der TTP sollte allerdings dringend von der häufigeren Form der TTP abgegrenzt werden, da die Behandlung dieser beiden Erkrankungsformen sich voneinander unterscheidet. Zudem gibt es weitere genetisch bedingte Erkrankungen, deren Symptomatik der TTP ähnelt (z. B. das atypische hämolytisch-urämische Syndrom, aHUS). Die korrekte Diagnose ist eine Grundvoraussetzung, um eine zielgerichtete Therapie zu ermöglichen.

Deshalb bieten wir allen Patienten, auch denjenigen, die nicht an der hier vorgestellten Studie teilnehmen wollen, im Rahmen der Routinediagnostik die Entschlüsselung der Erbinformation solcher Gene an, die als Ursache der TTP und des aHUS infrage kommen. Ihr behandelnder Arzt wird hierzu ein Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen und nach Abschluss der Analysen Ihnen die Ergebnisse mitteilen.

Neben den oben genannten Analysen, die einer genauen Diagnosestellung dienen, sollen im Rahmen dieser Studie zu Forschungszwecken eine Auswahl weiterer Gene auf Veränderungen untersucht

werden, deren Bedeutung derzeit noch unklar ist. Unter Umständen könnten diese das Risiko, eine erworbene TTP zu entwickeln, beziehungsweise den Schweregrad der TTP, die klinische Symptomatik und den Verlauf beeinflussen. Genetische Besonderheiten des VWF könnten beispielsweise dessen Spaltbarkeit durch ADAMTS13 beeinflussen, andererseits könnten bestimmte genetische Besonderheiten anderer Enzyme, die z.B. an der Auflösung von Gerinnseln beteiligt sind, bei fehlender ADAMTS13 Aktivität eine Ersatzfunktion ausüben.

Die Untersuchungen zu Forschungszwecken erfolgen pseudonymisiert. Die Ergebnisse werden Ihnen nicht mitgeteilt, sofern diese für Sie nach momentanem Wissensstand keinerlei Auswirkungen haben. Ergebnisse, die sich zum Beispiel im Laufe der Studie ergeben und für Sie gesundheitsrelevant sind, werden durch den behandelnden Studienarzt selbstverständlich mitgeteilt und die Konsequenzen erklärt.

Diese genetische Untersuchung ist ein Teil dieser Studie. Wenn Sie der genetischen Forschungsdiagnostik zustimmen, bitten wir Sie, die „Einwilligungserklärung für Patienten/innen zur Teilnahme an der Studie“ zu unterschreiben. Wenn Sie prinzipiell an der Studie teilnehmen wollen, der genetischen Analytik zu Forschungszwecken allerdings **nicht** zustimmen, **streichen** Sie bitte den entsprechenden Passus der „Einwilligungserklärung für Patienten/innen zur Teilnahme an der Studie“.

Risiken und Nutzen

Risiken: Studienbedingt ist mit keinerlei Nebenwirkungen zu rechnen. Die höheren Blutabnahmemengen werden nur vorgenommen, wenn dies medizinisch vertretbar ist und werden somit für Sie keinen klinisch relevanten Blutverlust zur Folge haben.

Nutzen: Durch das Register möchten wir zu neuen Erkenntnissen der Pathophysiologie der TTP gelangen. Ziel ist es, Marker zu identifizieren, der resp. die einen TTP-Schub früher erkennen lassen und damit einen deutlich früheren Therapiebeginn ermöglichen. Dabei erhoffen wir uns zukünftig die Schwere der TTP-Schübe zu senken und Langzeitfolgen zu minimieren. Neue Ergebnisse werden umgehend den Patienten zugutekommen und die Versorgung innerhalb der Klinik wird auf höchstem und umfassendstem Niveau der momentan herrschenden Erkenntnisse erfolgen. Das heißt, dass für Sie derzeit noch kein direkter Nutzen besteht, wir hoffen allerdings, dass Sie zukünftig von den Erkenntnissen aus der Studie profitieren können.

Datenerhebung

Sämtliche Gesundheitsdaten und gesammelten Proben werden pseudonymisiert (das bedeutet ohne Angaben von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnlichem) erhoben und ausgewertet. Das bedeutet, dass bei jedem Studienteilnehmer die persönlichen Identifikationsdaten durch eine Patientenidentifikationsnummer (Pat.ID) ersetzt werden. Unter dieser Pat.ID werden die im Rahmen der Studie erhobenen Daten getrennt von den persönlichen Identifikationsdaten gespeichert. Die Zuordnung der Studienteilnehmer ist nur der Studienleitung als auch der Datenmanagerin bekannt, sowie einer Study Nurse und einem medizinischen Doktoranden, die Ihre Krankheitsdaten komplett pseudonymisiert in eine EDV-gestützte Datenbank eintragen.

Ihre Proben werden maximal 60 Jahre gelagert. Ihre persönlichen Identifikationsdaten (z.B. Name und Anschrift) werden jedoch unabhängig davon 10 Jahre nach Studienende gelöscht. Wissenschaftliche Publikationen von Ergebnissen erfolgen, wenn durch die Studienleitung genehmigt, ausschließlich in anonymisierter Form, das heißt, diese können nicht Ihrer Person zugeordnet werden. Eine Weitergabe von Probenmaterial an Dritte erfolgt anonymisiert und nur dann, wenn sehr spezielle oder neuste Untersuchungsmethoden nicht in der Universitätsmedizin selbst durchgeführt werden können.

Die ärztliche Schweigepflicht und die Anforderungen an das Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) unter Berücksichtigung des jeweiligen Landesdatenschutzgesetzes werden eingehalten.

Teilnahme an der Studie und Widerruf

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und es werden für Sie auch keinerlei Nachteile entstehen, wenn Sie nicht an der Studie teilnehmen möchten. Sie können zudem jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung zurückziehen (mündlich oder schriftlich), ohne dass Ihnen daraus Nachteile entstehen. Im Falle eines Widerrufs werden bis dahin erhobene Daten zum frühestmöglichen Zeitpunkt anonymisiert und keinerlei weitere Daten erhoben, die nicht für die weitere Therapie benötigt werden. Bevor Sie in die Studie aufgenommen werden, muss eine von Ihnen unterschriebene und eigenhändig datierte Einwilligungserklärung vorliegen. In die Studie werden alle Patienten eingeschlossen, die die Einschlusskriterien erfüllen, das heißt, Patienten, die an einer klinisch diagnostizierten TTP leiden, unabhängig von Geschlecht, Ethnie und Begleiterkrankungen, über 18 Jahre alt sind und die in der Lage sind, Art, Umfang und die möglichen Folgen der klinischen Studie zu verstehen.

Hinweis

Vorsorglich werden Sie darauf hingewiesen, dass eine Versicherung für nicht schuldhaft verursachte Schäden, die im Zusammenhang mit der Studie auftreten können, nicht abgeschlossen wurde. Ein Versicherungsschutz besteht damit nur, wenn den Arzt oder einen anderen Mitarbeiter der Prüfstelle der Vorwurf eines schuldhaften Fehlverhaltens trifft. Zugunsten des Studienteilnehmers können dabei in bestimmten Fällen Beweiserleichterungen eintreten (Bürgerliches Gesetzbuch, § 630h: zur Beweislast bei Haftung für Aufklärungs- oder Behandlungsfehler). Wegeunfälle sind ebenfalls nicht versichert. Für die studienbedingten Blutentnahmen besteht Versicherungsschutz über die Unfallkasse des Landes Rheinland Pfalz (Orensteinstr. 10, 56626 Andernach, Tel. 02632 960-0, Fax 0232 960-1000). Eine Aufwandsentschädigung oder Fahrtkostenerstattung ist nicht vorgesehen.

Ihre Notizen:

Für Fragen und Termine wenden Sie sich bitte von Montag bis Freitag zwischen 10.00 Uhr bis 12.00 Uhr an:

Universitätsmedizin Mainz
III. Medizinische Klinik und Poliklinik
Gerinnungsambulanz

Gebäude 605, 1 OG
Tel.: 0160 96955541

Unser Wissen für Ihre Gesundheit

Dr. med. (univ. bud.) C. v. Auer
Dr. med. A. Trincherro
Dr. med. C. Graf
M. Jureta

III. Medizinische Klinik und
Poliklinik
Gerinnungsambulanz

Langenbeckstraße 1
Gebäude 605, 1 OG
55131 Mainz

Prof. Dr. med. B. Lämmle
PD Dr. rer. nat. K. Jurk
L. Bach

Centrum für Thrombose und
Hämostase

Langenbeckstraße 1
Gebäude 403, EG
55131 Mainz

PD Dr. med. H. Roßmann
Dr. rer. nat. T. Falter
X. Messmer

Institut für Klinische Chemie und
Laboratoriumsmedizin

Langenbeckstraße 1
Gebäude 605, 1 OG
55131 Mainz