

# Nationales Pandemie Kohorten Netz (NAPKON)

Netzwerkantrag Nationales Forschungsnetzwerk  
der Universitätsmedizin zu COVID-19

Koordination durch  
die Standorte

**Berlin, Frankfurt, Hannover,  
Kiel, Würzburg**

# 1. Allgemeine Projektangaben

## 1.1 Unterkapitel: Steuerungs- und Kommunikationsgremien für das Vorhaben

Lenkungsausschuss	Prof. Jörg Janne Vehreschild, Frankfurt/Köln, Sprecher Prof. Peter Heuschmann, Würzburg Prof. Thomas Illig, Hannover Prof. Stefan Schreiber, Kiel Prof. Martin Witzenrath, Berlin + 3 weitere Expert*innen benannt durch die Nationale Task Force + 1 weitere Vertreter*in der teilnehmenden Zentren gewählt durch die NAPKON-Vollversammlung + 1 Vertreter*in aus der Geschäftsstelle des Nationalen Forschungsnetzwerks der Universitätsmedizin zu COVID-19
Weitere Koordinator*innen	Prof. Christof von Kalle, Berlin Prof. Andreas Zeiher, Frankfurt
Titel	<b>Nationales Pandemie Kohorten Netz</b>
Akronym	NAPKON
Laufzeit	01. August 2020 bis 31. März 2021

## 2. Ziele und Zusammenfassung

### 2.1 Zusammenfassung

Das im Folgenden beschriebene Vorhaben ‚**Nationales Pandemie Kohorten Netz**‘ (NAPKON) etabliert ein Netzwerk aus essenziellen Infrastrukturen und Kohortenplattformen, die gemeinsam und in der Interaktion mit weiteren Komponenten des Nationalen Forschungsnetzwerks der Universitätsmedizin zu COVID-19 (NaFoUniMedCOVID-19) die wesentliche Grundlage für das erfolgreiche Verständnis und damit für die Bekämpfung von Pandemien am Beispiel von der Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) bietet.

Das Konzept kann durch die zentralen und plattformübergreifend wirkenden Infrastrukturen (Interaktions-, Epidemiologie-, Bioproben-, und Integrationskern) eine höchstmögliche Qualität und Harmonisierung realisieren, die in drei maßgeschneiderten, komplementären Kohortenplattformen an die jeweiligen Zielgrößen orientiert und im Falle eines neuen pandemischen Kontexts adjustiert und skaliert werden. Alle Aktivitäten konvergieren in einer übergreifenden, harmonisierten Sammlung und Nutzung von Daten und Bioproben aufbauend auf den Vorarbeiten zum „German Corona Consensus“ (GECCO) und unter Einbeziehung aller Gesundheitssektoren mit der Universitätsmedizin im Mittelpunkt. Der Aufbau des Netzwerkes am Beispiel der aktuellen COVID-19-Pandemie gewährleistet zeit- und kosteneffiziente Ressourcennutzung bei hoher Daten- und Biomaterialqualität und zentral koordinierten Zugangsmöglichkeiten. Auf dieser Grundlage können wissenschaftliche und versorgungsrelevante Fragestellungen umfassend und mit sehr geringer Latenz adressiert sowie repräsentative, evidenzbasierte Informationen zu pandemiespezifischen Risikofaktoren, Krankheitsverläufen und -folgen generiert werden. Konzepte zur Berücksichtigung der sektorübergreifenden Versorgung, vulnerabler Patient\*innengruppen und Genderfragen wurden in allen Projektteilen berücksichtigt.

NAPKON stellt damit ein nachhaltiges, integratives und umfassendes Konzept dar, das einen gesamtgesellschaftlichen Nutzen bei der Abwehr und Bewältigung von Pandemien insbesondere auf Ebene der öffentlichen Gesundheitsfürsorge, im Krankenhaus- und Patient\*innenmanagement sowie aus individueller Patient\*innenperspektive leistet.

Zwischenzeitlich wurde das Konzept begutachtet und von der Nationalen Task Force des NaFoUniMedCOVID-19 bewertet. Die empfohlenen Anpassungen der Gutachter\*innen werden im Projekt umgesetzt.

### 2.2 Hintergrund

Die andauernde COVID-19-Pandemie hat zu einem weltweiten Notstand im Bereich der öffentlichen Gesundheit geführt. Die Krankheit, die durch das neuartige Virus Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) verursacht wird, betrifft inzwischen mehr als 200 Länder.

Gesellschaften, Gesundheitssysteme und Volkswirtschaften der betroffenen Länder werden dadurch vor eine enorme Herausforderung gestellt [1].

Zwar konnten zwischenzeitlich erste Erkenntnisse über den Ausbruch [2], die Übertragungsdynamik [3] und die klinischen Symptome [4] gewonnen und erste klinische Studien zur Bewertung von Behandlungsstrategien und Präventivmaßnahmen wie Impfungen eingeleitet werden, aber es besteht weiterhin die dringende Notwendigkeit einer tiefergehenden und standardisierten Forschungsaktivität im Kontext der aktuellen Pandemie. Aufgrund der international oft deutlich höheren Fallzahlen und der außereuropäisch oft weniger strengen datenschutzrechtlichen Kriterien erlaubt das Digitalisierungszeitalter Untersuchungen mit sehr hohen Fallzahlen auf Basis von Eintragungen in elektronischen Patient\*innenakten. Für einen international kompetitiven Ansatz ist daher eine Abgrenzung von diesen Szenarien über eine besonders hohe Qualität der Daten und Bioproben und eine besondere Phänotypisierungstiefe möglich und auch erforderlich.

Darüber hinaus ist ein nationales und dauerhaftes Pandemiemanagement zum bestmöglichen Umgang mit bekannten oder neuartigen Erregern natürlichen oder künstlichen Ursprungs in Deutschland unabdingbar [5]. Um innerhalb der aktuellen Pandemie bestätigte SARS-CoV-2-Fälle einheitlich zu erfassen und eine Evidenzbasis für die beste Praxis im klinischen Management (auch zukünftiger Pandemien) zu schaffen, soll mit NAPKON eine dauerhafte Kohortenstruktur in das NaFoUniMedCOVID-19 integriert werden. Vor dem Hintergrund pandemiebedingter hoher gesundheitlicher, gesellschaftlicher und wirtschaftlicher Kosten wird deutlich, dass fundiertes Wissen benötigt wird, um eine schnelle und evidenzbasierte Entscheidungsfindung auf globaler und regionaler Ebene sowie auf der Ebene des Krankenhaus- und Patient\*innenmanagements zu ermöglichen [6]. Dies erfordert eine ausführliche Dokumentation klinischer Daten zu präventiven, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen einschließlich detaillierter Informationen über aktuelle Risikofaktoren und potenzielle Biomarker für Krankheitsverläufe und -ergebnisse. In Kombination mit einem standardisierten Bioprobenpanel infizierter Patient\*innen und geeigneter Kontrollen ist die Identifikation von Biomarkern für Krankheitsschwere und -outcome sowie die Generierung von Erkenntnissen zur Pathophysiologie möglich.

### **2.3 Zielsetzung**

Ziel dieses Projektes ist es, ein harmonisiertes, erweiterbares und interoperables Netzwerk aufzubauen, um sowohl die Bekämpfung der aktuellen COVID-19-Pandemie und ihrer Folgen als auch zukünftiger Pandemien jeden Ursprungs zu unterstützen. Die Etablierung eines einheitlichen Konzeptes mit Infrastrukturkernen und Kohortenplattformen zur repräsentativen Erfassung feingranularer Daten und Bioproben ist in Deutschland elementar, um integrative Forschung und die schnelle Überführung von Ergebnissen in die klinische Anwendung sicherzustellen und ein zeitnahe sowie umfassendes Verständnis der COVID-19-Pandemie und zukünftiger Pandemien aufzubauen.

Bereits bestehende Infrastrukturen mit offenen Interoperabilitätsstandards als Grundlagen zur Etablierung von NAPKON gewährleisten eine hohe Qualität und erfüllen Anforderungen der Ethik und des Datenschutzes. Das Plattformkonzept kann mit seinem umfassenden repräsentativen Daten- und Biomaterialsatz einschließlich der Patient\*innennachsorge aus unterschiedlichen Sektoren eine einzigartige Grundlage für epidemiologische und molekulare Analysen zu Risikofaktoren, Verläufen, Pathomechanismen, Biomarkern, effektiven Behandlungsmaßnahmen und Krankheitsfolgen der COVID-19-Pandemie und zukünftiger Pandemien bieten. Die gewonnenen Bioproben stellen eine wertvolle Grundlage für spezifische Forschungszwecke wie neutralisierende Antikörper, Impfungen oder prädiktiven Biomarkern dar [7]. Das nationale Netz ermöglicht, sowohl immunologische als auch genetische und weitere moderne OMICS-Analysen durchzuführen, um hochdimensionale Daten zu generieren mit modernen Analysemethoden einschließlich künstlicher Intelligenz (KI) zu untersuchen.

#### *2.3.1 Globale und regionale Perspektive*

Im Hinblick auf die öffentliche Gesundheit auf globaler und regionaler Ebene soll NAPKON kurzfristig die schnellstmögliche Verfügbarkeit von hochwertigen Daten und Biomaterialien und langfristig ein effizientes Handeln in Pandemiesituationen ermöglichen. Das hohe Maß an Interoperabilität ermöglicht eine Zusammenarbeit nicht nur mit netzwerk-internen Strukturen, sondern auch im internationalen Kontext. NAPKON erlaubt im Rahmen der Daseinsvorsorge, Ressourcen des Gesundheitssystems effektiv und angemessen zur Verfügung zu stellen und dem NaFoUniMedCOVID-19, sich in die weltweiten Bemühungen zur Pandemiebekämpfung einzubringen und einen relevanten Beitrag bzgl. Ursprung, Pathomechanismen, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten des Erregers zu leisten. Hierdurch wird die Position deutscher Forscher\*innen in internationalen Forschungsverbänden gestärkt.

### 2.3.2 Krankenhaus- und Patient\*innenmanagement-Perspektive

Auf Ebene des Krankenhaus- und Patient\*innenmanagements können mit Hilfe der generierten Daten Risikopatient\*innen und vulnerable Personengruppen identifiziert und wirksame Präventivmaßnahmen, Diagnose- und Behandlungsansätze entwickelt werden [8]. Triage- oder Scoring-Systeme tragen dazu bei, Entscheidungsprozesse in diagnostischen oder therapeutischen Einrichtungen zu unterstützen und Ressourcen zu verwalten [9, 10]. Aus gesundheitsökonomischer Sicht wird die evidenzbasierte Kategorisierung von Risikopatient\*innen helfen, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes zu verkürzen, die Gesundheitssektoren optimiert auszunutzen und diagnostische und therapeutische Maßnahmen rational einzusetzen. Die Bioproben dienen der Entwicklung von Impfstoffen und wirksamen Therapeutika mit folgender Reduktion der primären und sekundären Krankheitskosten.

### 2.3.3 Patient\*innen-Perspektive

Die medizinische Entscheidungsfindung ist in der Regel ein kooperativer Prozess, bei dem Patient\*innen und Ärzt\*innen gemeinsam eine Strategie festlegen und dabei u.a. wissenschaftliche Erkenntnisse, Erfahrungen sowie Wertvorstellungen und Präferenzen berücksichtigen. Bei einer neuen Pandemie verfügen Ärzt\*innen nur bedingt über Instrumente, um individualisierte und evidenzbasierte Empfehlungen aussprechen zu können. Dies führt zu Unsicherheiten, bedroht die individuelle Gesundheit und schränkt die Autonomie der Patient\*innen ein. Um eine individualisierte Behandlung zu erreichen, werden aktuelle, hochqualitative und repräsentative Daten sektorenübergreifend benötigt. Im Aufbau des NAPKON werden geschlechtsspezifische Aspekte und vulnerable Patient\*innengruppen sowohl in der Governance als auch bei geplanten Analysen besonders berücksichtigt.

## 3. Beitrag zum NaFoUniMedCOVID-19

Das NaFoUniMedCOVID-19 hat seit seiner Gründung wesentliche Komponenten zur Bewältigung von COVID-19 und zukünftigen Pandemien definiert und hierzu Arbeitsgruppen (AG) ins Leben gerufen. NAPKON als Ergebnis der AG „Kohorten“ ermöglicht die einheitliche Erfassung, prospektive Nachverfolgung und Auswertung von Daten und Bioproben inklusive unterschiedlich tiefer Phänotypisierungsansätze bei Patient\*innen, die nachweislich eine Infektion durch SARS-CoV-2 erlitten hatten. Neben der breit verfügbaren Sammlung von klinischen Daten und Bioproben entstehen im Rahmen von NAPKON wesentliche Bausteine von hohem Mehrwert für das Gesamtnetzwerk:

- Definition von harmonisierten und interoperationalisierten Datenmodulen
- Mehrschichtige epidemiologische Qualitätssicherungsmechanismen
- Fach- und Organspezifischen Arbeitsgruppen (FOSA) mit Expert\*innen aus allen Fachbereichen
- Bildung eines intersektoralen Netzwerkes von interessierten Institutionen und Akteur\*innen
- Entwicklung einer partizipativen Governance mit schlanken Prozessen und hohem Antragsumsatz
- Ausstattung des Forschungsverbundes zur kollektiven Bewertung der erhobenen Daten

Tabelle 1: Übersicht zu den Interaktionen zwischen NAPKON und den übrigen Themenbereichen

Zwischen Themenbereich „Kohorten“ und	Schnittstelle(n)	Synergien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pandemiemanagement</li> <li>• Methodennetzwerk</li> <li>• Evidenzbasierte Informationen</li> <li>• Echtzeitversorgungsforschung</li> </ul>	<p><b>Berichte und Sitzungen</b> (kontinuierliche Synchronisation; Informationspipeline, Weiterentwicklung der Strukturen)</p> <p><b>Identifikation von Hotspots</b> (Steuerung der Rekrutierungsaktivität von NAPKON)</p>	<p><b>Konzentration</b> auf Kernkompetenzen (bestmögliche Performance)</p> <p><b>Klare Abgrenzungen</b> (Vermeiden von Verantwortungsdiffusion)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveillance &amp; Testung</li> <li>• Autopsieproben</li> <li>• Organspezifische Stratifikation</li> <li>• Palliativmedizin</li> <li>• Immunitätsplattform</li> </ul>	<p><b>Datensatzdefinitionen</b> (Abstimmung bzgl. Datendefinitionen; Verknüpfung von Datenbeständen)</p> <p><b>Harmonisierte Gewinnung und Prozessierung von Bioproben</b></p> <p><b>Einordnung</b> in die Gesamtperspektive des Krankheitsgeschehens</p> <p><b>Auswertungen</b> (Themenbereich übergreifende Auswertungen)</p>	<p><b>Geteilte Organisationsstrukturen</b> (Erhöhen der Gesamteffizienz)</p>

Zwischen Themenbereich „Kohorten“ und	Schnittstelle(n)	Synergien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• COVIM-Studie (COVID-19 vermittelte Immunität)</li> </ul>	<p><b>Bereitstellung der Infrastruktur</b> (Datenerhebung, Protokoll, Einwilligungsformulare)</p> <p><b>Datensatzdefinitionen</b> (Abstimmung bzgl. Datendefinitionen; Verknüpfung von Datenbeständen)</p> <p><b>Harmonisierte Gewinnung und Prozessierung von Bioproben</b></p>	<p><b>Aktiver Austausch zwischen Bereichen</b> (gegenseitiges Lernen, aufeinander abgestimmte Projekte)</p> <p><b>Benchmarking</b> von Therapieansätzen</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kassendaten</li> <li>• Apps &amp; Softwareentwicklung</li> <li>• Radiologie-Plattform</li> </ul>	<p><b>Zugang zu Patient*innen</b> (Integration in NAPKON und systematische prospektive Organisation von Einwilligungsformularen und Meldung an Treuhandstelle)</p> <p><b>Gemeinsame Entwicklung</b> (zentrale visuell-subjektive und quantitativ-objektive Auswertungen der Bilddatensätze aus radiologischen Untersuchungen)</p>	

#### 4. Darstellung der Arbeitspakete

Die Definition der Kohorten und der unterstützenden Strukturen folgt dem Ziel, das Krankheitsgeschehen in den verschiedenen Ebenen der Ausprägung und Versorgung bis in die Langzeitfolgen zu erfassen, dabei Bioproben zu asservieren und Material für die Effizienzabschätzung von Managementstrategien zu erzeugen. Dafür stellt NAPKON alle Strukturelemente bereit, um die inhaltliche Planung, Organisation und operative Durchführung einer national harmonisierten Sammlung von Daten und Bioproben im Rahmen einer Pandemie wie COVID-19 bei Bedarf schnell zu realisieren. Zu diesem Zweck werden Infrastrukturen und Plattformen definiert, die eigenständig wichtige Ziele für die Ausbildung spezifischer Kohorten und die Analyse einer Pandemie in Deutschland verfolgen und zugleich dem gesamten Netzwerk der Universitätsmedizin als Plattform für die überregionale und intersektorale Zusammenarbeit sowie die Durchführung spezifischer Untersuchungsmodul dient. Eine Übersicht der strukturellen Ebenen von NAPKON ist in [Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.](#) dargestellt.

NAPKON bildet systematisch, modular und populationsrepräsentativ den akuten Verlauf von an SARS-CoV-2 infizierten Patient\*innen sowie die Rekonvaleszenz und Langzeitfolgen ab. Hierbei werden drei unterschiedliche Systematiken unterschieden, die in der Forschungsdateninfrastruktur des NaFoUniMedCOVID-19 zu einem umfassenden Gesamtbild der Erkrankung beitragen und die Arbeitsgrundlage für zahlreiche Tätigkeiten der zentralen Plattformen darstellt.

Im vorliegenden Antrag werden ausschließlich Elemente beantragt, die bei einem komplikationslosen Ablauf und fortgesetzter Pandemie im Förderzeitraum bis 31.03.2020 erfüllt werden können. Hiermit kann knapp die Hälfte der insgesamt aus wissenschaftlicher Sicht sinnvollen Fallzahl (s. [Tabelle 3](#)) erreicht werden. Hierdurch können bereits ausgesprochen wertvolle, international kompetitive Ergebnisse erreicht werden. Im Anschluss an die Förderperiode kann der Wertgehalt der Kohorte durch eine fortgesetzte Rekrutierung auf 36.000 Patient\*innen und durch die weitere Nachverfolgung bereits eingeschlossener Patient\*innen erreicht werden.

##### 4.1 Kohortenplattformen

Die **Sektorenübergreifende Plattform** erfasst klinisch an COVID-19 erkrankte Patient\*innen über ein Netzwerk von Universitätsklinika und assoziierten Partnern des *Verbandes der Universitätsklinika Deutschlands* (VUD, im Folgenden gemeinsam *Universitätsklinika*) gemeinsam mit Krankenhäusern aller Versorgungsstufen, den allgemeinmedizinischen Forschungspraxisnetzwerken und weiteren niedergelassenen Ärzt\*innen und Schwerpunktpraxen mit entsprechender Studienerfahrung und -infrastruktur. Das longitudinale Phänotypisierungsprogramm folgt Patient\*innen in einem auf einfache Durchführung und Skalierbarkeit angelegten Programm für bis zu einem Jahr und sammelt detaillierte klinische Daten und Bioproben. Nachsorgedaten werden über einen patient\*innenberichteten Verlauf (*patient-reported outcomes*, PROM) angereichert und die Rekrutierung durch Fokussierung auf Hot-Spot-Regionen intensiviert. Über mobile Studienteams werden dabei u.a. auch Langzeitpflege- und Rehabilitationseinrichtungen erreicht und somit alle Strukturelemente des deutschen Versorgungsnetzes abgebildet. Die sektorenübergreifende Kohortenplattform kann für ein nationales



Rollout von zusätzlichen Studienmodulen verwendet werden und stellt die Basis für die Erfassung in der COVIM Studie (zur Bestimmung und Nutzung von SARS-CoV-2 Immunität) dar.

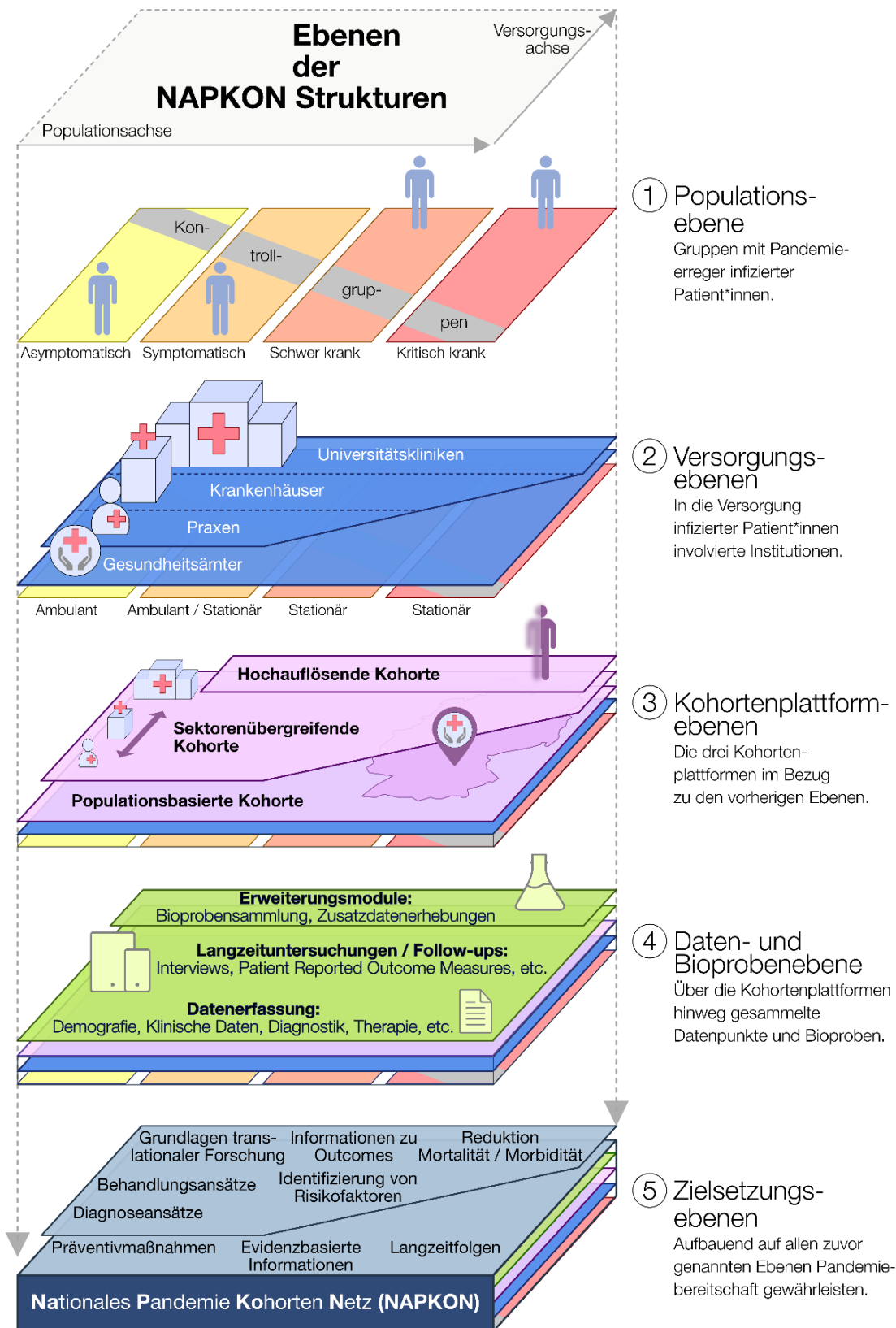


Abbildung 1: NAPKON Gesamtübersicht

Über die **Hochauflösende Plattform** werden in einer definierten Fokusgruppe von initial bis zu zehn Universitätsklinika alle stationären Patient\*innen mit COVID-19 bei Aufnahme in ein umfangreiches Studienprogramm zur tiefen Phänotypisierung eingeladen, das sich von der sektorenübergreifende Kohortenplattform durch die Fokussierung auf schwerere Krankheitsbilder, eine besonders engmaschige und detaillierte klinische und paraklinische Phänotypisierung über die Behandlungsroutine hinaus sowie eine besonders umfangreiche longitudinale Bioprobensammlung unterscheidet. Hierzu gehören u.a. multidisziplinäre, tiefgreifende Untersuchungsprogramme inklusive Zytokinprofile, standardisierte Bildgebung u.v.m. zur detaillierten Zuordnung spezifischer Pathologien zu pathophysiologischen Mechanismen sowie zur Abschätzung der Wirkungen spezifischer Therapien als Grundlage für die Entwicklung neuer therapeutischer Optionen und Empfehlungen. In der hochauflösenden Kohortenplattform wird ein Großteil der geplanten und gewünschten Erweiterungsmodule bereits fest integriert.

In die sektorenübergreifende und hochauflösende Kohortenplattformen werden auch bereits behandelte, in lokale, qualitativ hochwertige Register aufgenommene und während ihres stationären Aufenthaltes entsprechend charakterisierte Patient\*innen retrospektiv aufgenommen und prospektiv weiterverfolgt.

In der **Populationsbasierten Plattform** werden in geographisch definierten Sammelgebieten alle Patient\*innen mit überstandener SARS-CoV-2-Infektion schweregradunabhängig und populationsrepräsentativ identifiziert und in ein diagnostisches Langzeitprogramm eingeladen. In einem epidemiologisch ausgerichteten Fokuskrankenhaus der jeweiligen Sammelregionen erfolgt die detaillierte retrospektive Erfassung des akuten Erkrankungsverlaufes und prospektive Biomaterialsammlung sowie die Erfassung der Langzeitfolgen und Komorbiditäten.

#### 4.2 Kerninfrastrukturen

Neben den spezialisierten Kohortenplattformen wurde ein harmonisiertes Konzept erarbeitet, das übergreifende Aufgaben in eine gemeinsame Systematik bringt, die durch **Kerninfrastrukturen (Interaktions-, Epidemiologie-, Bioproben- und Integrationskern)** abgebildet werden (s. [Anhang 1](#)).

Für die Gesamtkoordination, die weitere Gestaltung des Datensatzes, die Interaktion mit den Wissenschaftler\*innen und Partnerstandorten sowie die Organisation der Governance und des Use & Access -Komitees (UAC) wird ein **Interaktionskern** eingerichtet. In diesem Kern werden der Fortschritt des Gesamtprojektes dokumentiert und veröffentlicht, Berichte an die Standorte generiert, Fachausschüsse gebildet und verwaltet, strukturiertes Feedback eingeholt, Nachrichten und Informationen verbreitet sowie zentrale Anleitungen und Tools für beteiligte Wissenschaftler\*innen, Studienteams und Nutzer\*innen hinterlegt. Im Interaktionskern sind auch die Koordinationsgruppen für die Module zur Kardiologie und Pädiatrie als erste Zielsetzungen zur Erweiterung von NAPKON auf spezifische Fragestellungen und vulnerable Patient\*innengruppen definiert.

Aufgrund der komplexen Interaktion zwischen einer heterogenen Sammlung von Bestandsdaten und einer sehr detaillierten prospektiven Erfassung mit reichhaltigen Datensätzen wird eine **Epidemiology Core Unit (ECU)** etabliert. Über diese erfolgt die externe Qualitätssicherung und Aufbereitung der Rohdaten mit Erstellung eines Qualitätsmanuals sowie einer Methodenplattform bzgl. neuer Module. Definierte Standards gemäß aktuellen Empfehlungen zur „Guten Epidemiologischen Praxis“ (GEP) sowie die „Leitlinie zum adaptiven Management von Datenqualität in Kohortenstudien und Registern“ der TMF sind einzuhalten. Gemäß GEP-Leitlinien ist eine begleitende Qualitätssicherung des adäquaten Einsatzes aller relevanten Instrumente und Verfahren sicherzustellen [12].

Die wissenschaftliche Auseinandersetzung zum Verständnis der Erkrankung und den Folgen der Pandemie ist bereits in vollem Gange und es wurden umfassend Patient\*innen für verschiedene lokale, regionale, nationale und internationale Projekte rekrutiert. Mit der Etablierung eines **Integrationskerns** werden in Absprache mit der NaFoUniMedCOVID-19 Forschungsdateninfrastruktur Prozesse zur Qualitätssicherung und regulatorischen Prüfung für eine Aufnahme in die NAPKON Kohortenplattformen definiert. Der Integrationskern soll außerdem eine Anbindung an bereits existierende Kohortenstudien in anderen Indikationsgebieten sowie der gesunden Allgemeinbevölkerung als Vergleichsgruppe ermöglichen, um COVID-19-spezifische Verläufe und Folgeerkrankungen zu identifizieren, den Einfluss von Komorbiditäten auf den Krankheitsverlauf zu untersuchen und einen Vergleich mit geeigneten Referenzwerten herzustellen.

Um den hohen Anforderungen an die Bioprobensammlung gerecht werden zu können, wird ein **Bioprobenkern** eingerichtet, der den Aufbau einer harmonisierten Biobankplattform unter Einbeziehung aller Universitätsklinika, aller NaFoUniMedCOVID-19-Kohortenprojekte sowie zusätzlicher ausgewählter Kliniken koordiniert. Diese Infrastruktur definiert die Protokolle und Standards

rund um die Entnahme, Verarbeitung und Lagerung von Bioproben, organisiert ein Qualitätsmanagement inklusive Begutachtung der beteiligten Biobanken und unterstützt die zentrale Registrierung und Auffindbarkeit der Bioproben für eine effiziente Nutzung im Kontext der NaFoUniMedCOVID-19 Forschungsdateninfrastruktur.

### 4.3 Definition der Zielgrößen und Populationen

Bei der Betrachtung der Pandemie ist den unterschiedlichen Umgebungsbedingungen, Rekrutierungsmechanismen und wissenschaftlichen Fragestellungen Rechnung zu tragen, in deren Schnittmenge unterschiedliche Bereiche entstehen, die für ein umfassendes Verständnis der Erkrankung, ihrer Folgen und der Strategien für ihre Abwehr unabdingbar sind:

Tabelle 2: Grundvoraussetzungen und Systematik der Daten- und Bioprobensammlung

<b>Versorgungsform</b>	Heimquarantäne, Langzeitpflege, ambulante/stationäre Behandlung, intensivmedizinische Versorgung, Rehabilitation
<b>Erkrankungsschwere</b>	Asymptomatisch, symptomatisch, kritisch, mit/ohne vollständiger Ausheilung, mit/ohne Folgeerkrankungen
<b>Populationen</b>	Gesamtbevölkerung, Risikogruppen, infizierte Bevölkerung, infizierte vulnerable Gruppen, erkrankte Bevölkerung, erkrankte vulnerable Gruppen
<b>Zugangswege</b>	Vorstände/ ärztliche Direktor*innen/Dekan*innen, Abteilungsleiter*innen, Praxisinhaber*innen, Patient*innen, Gesundheitsämter

Während die nicht-infizierte Bevölkerung in anderen Initiativen (NaKo, KORA, HCHS) abgebildet wird, fokussiert NAPKON auf SARS-CoV-2-Infizierte sämtlicher Schweregrade und Krankheitsverläufe.

Im Rahmen von COVID-19 kann es durch die Infektion zu einer systemischen Inflammation mit Affektion der meisten menschlichen Organsysteme kommen. Für eine Datenerfassung bedeutet dies, dass keine zu starke Fokussierung auf vordergründige Merkmale erfolgen kann und ein breiter Phänotyp charakterisiert und erfasst werden muss. Zudem existiert eine Vielzahl von Fragestellungen aus dem Bereich der Daseinsfürsorge, des Pandemiemanagements, der klinischen Versorgung und der experimentellen sowie translationalen Wissenschaften. Eine formale Fallzahlschätzung im Sinne einer Power-Kalkulation wird hierdurch verhindert. Bei Einschluss von ungefähr 10.000 Patient\*innen kann davon ausgegangen werden, dass für jede Komorbidität mit einer Prävalenz von mindestens 1% in der infizierten Bevölkerung klinische Daten und Bioproben von ca. 100 Patient\*innen vorliegen, was ausreicht, um Hochrisikopopulationen zu identifizieren und erste wichtige Rückschlüsse zu ziehen. Je nachdem, wie sich diese Fälle auf die in [Tabelle 2](#) angegebenen Szenarien verteilen, besteht jedoch das Risiko einer erheblich reduzierten Population in spezifischen Kategorien, wodurch eine Erhöhung der Fallzahl und eine Stratifizierung notwendig werden: Zusätzlich gilt es abzuwägen, welche Effekte spezifisch für SARS-CoV-2 sind, oder welche generell im Rahmen einer systemischen Infektionserkrankung oder als Konsequenz eines Krankenhausaufenthaltes allgemein auftreten. Hierfür wird eine zusätzliche Kontrollgruppe von bis zu 20% Patient\*innen mit anderen respiratorischen Infektionserkrankungen erfasst.

Tabelle 3: Zielgrößen für Rekrutierung

<b>Höchster Krankheitsgrad</b>	<b>Infizierte Bevölkerung</b>	<b>Erkrankte</b>	
		vorwiegend ambulant	Universitätsmedizin
Asymptomatisch und leicht erkrankt	8.000	3.000	3.000
Schwer erkrankt, hospitalisiert	1.500	4.000	4.000
Kritisch erkrankt, Intensivstation	500	3.000	3.000
<b>SARS-CoV-2</b>	<b>10.000</b>	<b>10.000</b>	<b>10.000</b>
Kontrollgruppe	2.000	2.000	2.000
<b>GESAMT</b>	<b>12.000</b>	<b>12.000</b>	<b>12.000</b>
<b>Geplant im Förderzeitraum</b>	<b>1.315</b>	<b>3.240</b>	<b>4.725</b>



Mit dieser Fallzahl können u.a. exakte Prädiktionsanalysen mittels komplexer Regressionsmodelle und maschinellem Lernen durchgeführt werden. Die natürliche Heterogenität der Behandlungsverfahren und die Möglichkeit zur Bildung von Vergleichsgruppen erlaubt Rückschlüsse auf die Wirksamkeit klinischer Interventionen. Über die Nachverfolgung der Patient\*innen können wichtige Erkenntnisse zum Langzeitverlauf, zu Dauerschäden und Folgeerkrankungen gewonnen werden. Zusätzlich erlaubt die Verknüpfung der umfassenden klinischen Datensätze mit regelmäßig gewonnenen und qualitätsgesicherten Bioproben die Analyse der molekularen Grundlagen sowie der pathophysiologischen Mechanismen, die Identifizierung von Biomarkern und die Exploration von Behandlungsoptionen.

#### 4.4 Krankheitsdefinition

Der molekulare Nachweis von SARS-CoV-2 aus respiratorischem Material gilt als Gold-Standard für die Definition einer Infektion. Patient\*innen, die mit fortgeschrittenem Erkrankungsstadium in der Klinik aufgenommen werden, zeigen häufig ein negatives Abstrichergebnis trotz eindeutiger Befundkonstellation, die als sehr wahrscheinliche SARS-CoV-2-Infektionen ebenfalls in die Plattformen aufgenommen werden sollen.

Tabelle 4: Falldefinition

<p><b>Definition 1:</b> Molekularer Virusnachweis aus Abstrich oder Körpersekret</p>	<p><b>Definition 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negativer molekularer Virusnachweis</li> <li>• Charakteristische radiologische Befunde und</li> <li>• Infektion der Atemwege und</li> <li>• Fehlen einer wahrscheinlicheren Krankheitsursache, insbesondere anderer chronischer Lungenerkrankungen, und</li> <li>• Negativer Test auf Influenza</li> </ul>
<p><b>Kontrolle für COVID-19:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negativer molekularer Virusnachweis aus Abstrich oder Körpersekret und</li> <li>• Klinische Anzeichen einer respiratorischen Infektion mit Erregernachweis</li> </ul> <p><b>Kontrolle für SARS-CoV-2 Infektion:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Naher Haushaltskontakt einer bestätigt SARS-CoV-2 infizierten Person und</li> <li>• Negativer molekularer Virusnachweis aus Abstrich oder Körpersekret und</li> <li>• Abwesenheit klinischer Zeichen einer COVID-19 Infektion</li> </ul>	

#### 4.5 Datenmodule

Heterogene Strukturen und Schemata der Datensammlung sowie mangelnde semantische und syntaktische Interoperabilität sind wesentliche Hemmnisse für einen effektiven Austausch von Daten und Informationen. An dem Beispiel von COVID-19 sollen daher für NAPKON neben einem verpflichtenden Kerndatensatz auch Erweiterungsmodule definiert und konsentiert werden.

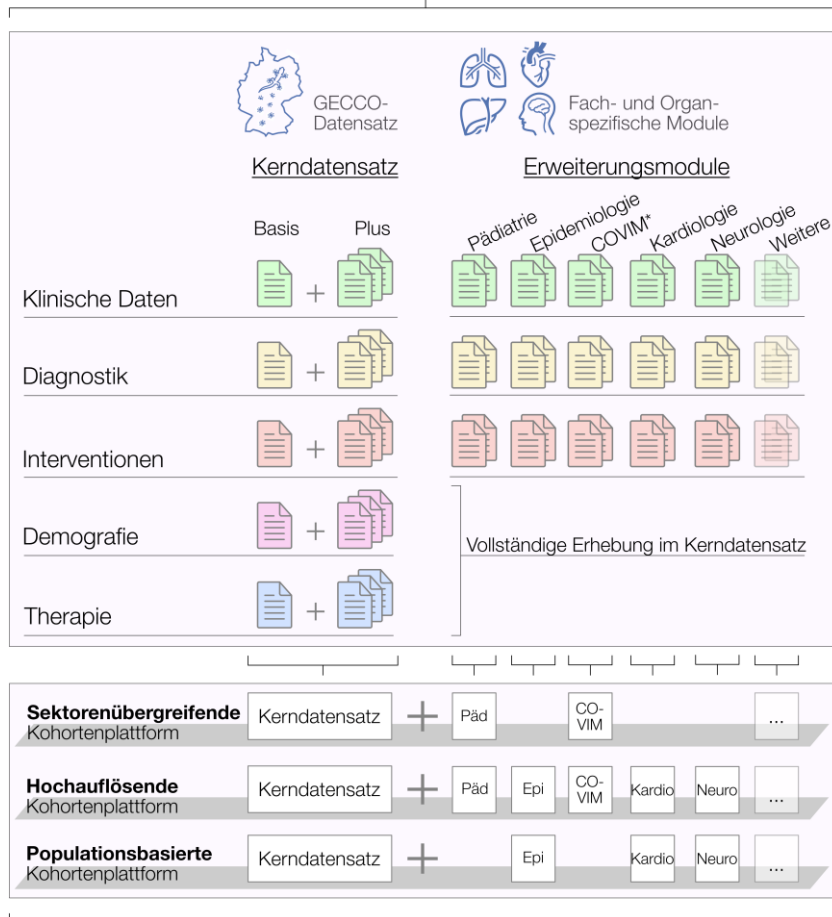
Im Falle von COVID-19 wurde bereits ein Kerndatensatz (GECCO) mit den wichtigsten allgemeingültigen Datenkonzepten definiert. Die Basis waren sowohl das ISARIC-Protokoll der WHO [13] als auch die Datenkonzepte des LEOSS-Registers und der Studien Pa-COVID-19 und CM-COVID-19 der Charité [14]. Diese Datensätze wurden zusammengeführt und nach Kommentierung und Priorisierung der Universitätskliniken und Fachgesellschaften weiterentwickelt. Bei der Definition wurden in Anlehnung an das NIH-Schema für *Common Data Elements* durch eine Redaktionsgruppe Elemente aus dem Bereich *General Core* und *Disease Core* ausgewählt (s. [Anhang 2](#)).

Als gemeinsamer Datenkern der Kohortenplattformen soll der GECCO-Datensatz um Elemente aus den *Supplement*-Bereichen erweitert und in ein Erfassungsschema übersetzt werden, um eine international kompetitive wissenschaftliche Nutzung zu erlauben. Dies betrifft insbesondere folgende Bereiche:

- Erweiterte Anamnese bzgl. Vorerkrankungen, Vorbefunden im Bereich internistischer und neurologischer Erkrankungen, ambulante Vormedikation, standardisierter funktioneller Status und Quality-of-Life Assessment sowie Familien- und Sozialanamnese
- Erfassung medikamentöser Behandlung während des stationären Aufenthaltes
- Vertiefung im Bereich der erfassten Routine-Laborparameter (z.B. Procalcitonin, NT-proBNP, IL-6, LDL, HDL, Creatinkinase, CK-MB etc.)
- Erweiterung und Ergänzung Datenelementen u.a. aus Pneumologie, Kardiologie, Infektiologie, Nephrologie, Endokrinologie, Psychiatrie und Neurologie

Zusätzlich erfolgt die Definition von fach- und organspezifischen Modulen (s. **UAP 1.2**), für Kardiologie und Pädiatrie ist dies bereits in diesem Vorhaben näher beschrieben (s. **UAP 1.3** und **UAP 1.4**) Für Patient\*innen, bei denen eine Aufklärung primär aufgrund einer unüberwindbaren Sprachbarriere oder des gesundheitlichen Zustandes nicht möglich ist, soll primär eine Lösung mit Datenschützer\*innen und Ethikkommissionen erarbeitet werden, die einen Einschluss dennoch ermöglicht. Sollte dies nicht flächendeckend in befriedigender Weise erreicht werden können, wird alternativ die Anonymisierung eines treuhänderisch verwalteten pseudonymisierten Datensatzes in Betracht gezogen.

### NAPKON Datensatzdefinitionen



### NAPKON Kohortenplattformen

\*NaFoUniMedCOVID-19 Projekt: Bestimmung und Nutzung von SARS-CoV-2 Immunität

Abbildung 2: Datensatz und Module

#### 4.6 Einrichtung der Studienplattformen

Basierend auf einem gemeinsamen Musterentwurf aus der NaFoUniMedCOVID-19 Forschungsdateninfrastruktur werden für die Kohortenplattformen Studienprotokolle sowie Einwilligungsgformulare (ICF) für alle Patient\*innengruppen (Kinder, Jugendliche, Patient\*innen mit gesetzlichen Vertreter\*innen) entworfen und die Forschungsinfrastruktur einschließlich Datenerfassung, optionaler Bioprobenentnahme, Verwendung von Restmaterialien, Datensatzverknüpfung und zentraler Pseudonymisierung mit Datentreuhandstelle beschreiben. Dabei ist sicherzustellen, dass Daten und Bioproben aller Plattformen für übergreifende Nutzungsanträge durch das gemeinsame UAC zur Verfügung stehen. Dabei wird bei der Festlegung aller relevanten Studienprozesse streng darauf geachtet, dass die Datenerfassung und Visitenzeitpunkte bestmöglich zur Deckung gebracht werden, um plattformübergreifende Analysen und Probenverwertungen zu ermöglichen. Ein gemeinsames Visitenchema ist in **Tabelle 5** dargestellt. Diese Dokumente sowie eine Vorlage für den Antrag an der zuständigen Ethikkommission werden allen teilnehmenden Studienzentren zur Verfügung gestellt.

Über die Koordinationsgruppen der Plattformen werden die unmittelbare Dissemination von Änderungen an den Studiendokumenten sichergestellt und Korrespondenz mit Ethikkommissionen und Behörden geführt. Gemeinsam mit der NaFoUniMedCOVID-19 Forschungsdateninfrastruktur erfolgt die

zeitnahe Erfassung aller durchgeführten und dokumentierten Visiten. Basierend auf den hierdurch entstehenden Kosten werden Abrechnungsvorlagen erstellt, sodass die Auszahlung der Dokumentationspauschalen durch die Plattformen an ihre Teilnehmer\*innen erfolgen kann.

Tabelle 5: Übersicht Visiten in NAPKON Kohortenplattformen

Visite	Baseline	Akute Phase			Entlassung	Nachsorge: Klinik**				Nachsorge: zu Hause
	Zeitpunkt	Wochentage			Tag der Entlassung	Monate nach Diagnose				Berichte via App / Telefon
		Mo	Mi	Fr		3	6	12	24	
Sektorenübergreifende Plattform	Tag 0-3	X*	-	-	-	X	-	-	-	Alle 6 Wochen bis Monat 12
Hochauflösende Plattform	Tag 0-3	X	X	X	X	X	X	X	X	-
Populationsbasierte Plattform	Monat 0-3	-	-	-	-	X		X	X	Monat 6 und Monat 18

\*) zusätzliche Visite bei Auftreten von infektionsassoziierten Komplikationen; \*\*) im Budget sind nur Nachuntersuchungen vorgesehen, die innerhalb der Förderperiode liegen

#### 4.7 Qualitäts- und Datenmanagement

In allen Kohortenplattformen erfolgt die Primärdokumentation der klinischen Behandlungsdaten in den regulären oder dafür erweiterten Behandlungsakten der Patient\*innen in den zuständigen Versorgungseinrichtungen. Anschließend erfolgt eine Übertragung in die dafür vorgesehene Forschungsdateninfrastruktur des NaFoUniMedCOVID-19 entsprechend der geltenden Datensatzbeschreibungen. Alle Patient\*innen werden in einer zentralen Treuhandstelle pseudonym geführt, um bei Wechsel der behandelnden Einrichtung einen Übergang in einer andere Plattform zu erleichtern und eine Dopplung von Fällen zu vermeiden. Die Forschungsdateninfrastruktur bietet alle industrieüblichen Standards der Data Safety / Data Security, hierarchisches Berechtigungsmanagement und Auditierbarkeit. Rückfragen zu Datenelementen können generiert und an die Dokumentationskräfte übermittelt werden. Im Rahmen der Datensatzdefinition und durch die ECU werden Plausibilitätsprüfungen und Mindestanforderungen für eine automatisierte Datensatzprüfung durch die NaFoUniMedCOVID-19 Forschungsdateninfrastruktur definiert. Hinzu kommen eigene Qualitätssicherungsmaßnahmen durch die ECU, deren Ergebnisse regelmäßig der zentralen Forschungsdateninfrastruktur rückgespiegelt werden. Es erfolgt ein zusätzliches Review der übermittelten Daten im Rahmen einer zentralen Qualitätssicherung in den drei Modulen. In allen Modulen erfolgt für zufällig ausgewählte Fälle (Sektorenübergreifende und Populationsbasierte Plattformen 10%, Hochauflösende Plattform 20% der Gesamtmenge) im Verlauf der Studie ein Datenmonitoring mit Quelldatenverifizierung. Im Falle erheblicher Auffälligkeiten im Qualitätsbericht eines teilnehmenden Zentrums werden die Ursachen hierfür zwischen der Modulkoordination und dem Studienzentrum erörtert, Lösungswege gesucht und entsprechende Nachschulungen organisiert. Die jeweilige Plattformkoordination entscheidet über die Notwendigkeit für eine vertiefte Prüfung zusätzlicher Fälle aus dem Zentrum oder eine Wiederholung der Prüfung nach einer Nachbesserungsphase. Durch Erörterung und Schulung der Datenerhebungstechniken während des gesamten Studienverlaufs werden die Datenqualität sichergestellt und Anpassungen ermöglicht. Dies wird zusätzlich unterstützt durch die im ECU beschriebenen Verfahren (s. [UAP 3.1-UAP 3.4](#)). Eine Zusammenfassung der Qualitätssicherungsprozesse ist in

**Anhang 7** dargestellt.

Die Datenerfassung aus PROM werden über geförderte Entwicklungen der AG Apps / Softwareentwicklung realisiert; alternativ kann ein telefonisches Follow-Up stattfinden. Als eigenständiges Datenmodul kann dies in die Datenerfassung der verschiedenen Kohorten integriert werden (s. **UAP 4.1**).

**4.8 Bioprobensammlung**

Um eine Vergleichbarkeit der Bioproben aus den einzelnen Zentren sicherzustellen, werden basierend auf den Erfahrungen und Standardarbeitsanweisungen (SOPs) etablierter Biobanken sowie der GBA Standards vorgegeben. Die Zentren werden regelmäßig auditiert, um die Einhaltung der Vorgaben zur Gewinnung und Speicherung von Bioproben sicherzustellen und korrigierend eingreifen zu können. Die Prozesse zur Qualitätssicherung der Bioproben sind im Bioprobenkern (s. **UAP 2.1-UAP 2.4**) ausführlich beschrieben. Alle teilnehmenden Studienzentren müssen sich verpflichten, die in der SOP für die Sammlung, Verarbeitung, den Transport und die Lagerung der Bioproben definierten Vorgaben einzuhalten.

*Tabelle 6: Basis-Sammlung von Bioproben bei jeder Studienvisite für erwachsene Patient\*innen*

Art	Menge	Zweck
EDTA Blut	5 ml	EDTA Plasma, Buffy Coat für DNA
Serum	5 ml	Biomarker Analyse
Oro-/nasopharyngealer Abstrich/Sputum (ITS: BAL oder ENTA)*	1 Abstrich / 1 Probengefäß	Virus RNA
Heparinblut	Mind. 9 ml	PBMC und Plasma
Pax-Gene RNA	2,5 ml	RNA Isolierung, Expressionsanalysen
Citratblut	4,5 ml	Gerinnungsfaktoren
Urin*	10 ml	Metabolom, Nierenbeteiligung

\*) Wird max. 1x / Woche abgenommen

Plattformübergreifend wird ein Standard-Panel von qualitätsgesicherten Bioproben prospektiv gesammelt und dokumentiert. Dabei werden die jeweiligen Studienvisiten in den Plattformen festgelegt. Ferner kann für die Notwendigkeit einzelner Plattformen bzw. Erweiterungsmodulen die Bioprobensammlung spezifisch erweitert werden. Weitere optionale Bioproben können in den Studienzentren je nach ihren jeweiligen Forschungsinteressen gewonnen werden. PCR-Ergebnisse aus Nasopharynx-/Oropharynxabstrichen werden im Rahmen der Routinediagnostik erhoben. Um die Bioprobenentnahme trotz der hohen Arbeitsbelastung des Personals während einer pandemischen Situation zu erleichtern, werden Probenkits mit allem notwendigen Material sowie ID-Etiketten und Dokumentationsblättern am Standort vorverpackt gelagert.

**4.9 Arbeitspakete**

Arbeitspaket	AP 1	Interaktionskern	
Koordination	JJV	Weitere Beteiligte	AZ, CvK, MW, PH, RB, ST
Start	08/2020	Abschluss	03/2021

**Ziele**

- Implementierung der Koordinationsstelle für die Governance und der Use & Access Vorgänge
- Entwicklung und Interoperationalisierung von Erweiterungsmodulen und interoperablen Datensätzen auf Basis von GECCO
- Implementierung einer Kommunikations-, Service- und Informationsplattform für Mitglieder des Netzwerkes sowie interessierten Wissenschaftler\*innen und Ärzt\*innen

**Arbeitsplan**

**UAP 1.1 Governance, Koordination und Use and Access**

Für die Gesamtkoordination der Governance und der Use & Access Vorgänge, für die Liaison mit externen Stellen, insbesondere Wissenschaftler\*innen, Fachgesellschaften und Forschungseinrichtungen sowie zur Verbesserung der plattformübergreifenden Kommunikation und Abstimmung innerhalb von NAPKON wird eine gemeinsame Koordinierungsstelle eingerichtet. Zu den

Aufgaben gehören die Abfrage von Projektfortschritten, Erstellung von Berichten, Pflege von Kontaktlisten und die Generierung von Inhalten für die Außendarstellung. Es erfolgt die Koordination der Gremien der Studie sowie der Online- und Vor-Ort-Konferenzen inkl. Vollversammlung. Antragsformulare, Nutzungsbedingungen für Daten und Bioproben sowie Prüf- und Freigabeprozesse der NaFoUniMedCOVID-19 Forschungsdateninfrastruktur werden begleitet und die Interessen der Wissenschaftler\*innen des Netzes vertreten. Die Abläufe mit den Aufgaben der Koordinierungsstelle sind im **Anhang** dargestellt. Die Koordinierungsstelle informiert Antragsteller\*innen über die Entscheidung des UAC und teilt gegebenenfalls Änderungswünsche und Vorschläge mit. Im Falle der Annahme vermittelt die Koordinierungsstelle zwischen Antragsteller\*in und der Daten- sowie Bioprobenplattform und stellt einen raschen Zugang sicher.

### **UAP 1.2 Entwicklung von Modulen und Datensätzen**

Aufbauend auf dem GECCO Kerndatensatz, der im April 2020 nach Zusammenarbeit in einem breiten Netzwerk verabschiedet wurde, soll für die Kohortenplattformen eine vertiefte Variante zur detaillierten klinischen Beschreibung der prospektiv gesammelten Fälle erarbeitet werden. Zur Integration der weiteren Netzwerkteilnehmer\*innen sollen zudem Erweiterungsmodule in Zusammenarbeit mit den FOSA ergänzt werden. Die Erweiterungsmodule für Kardiologie und Pädiatrie werden in Kollaboration mit UAP 1.3 und UAP 1.4 ausgearbeitet. Die Redaktionsgruppe des Kerndatensatzes bildet gleichzeitig die Hauptredaktion und berichtet an den Lenkungsausschuss. Der entstehende Datensatz wird gleichzeitig einen Grundstein für eine Standardisierung der infektionsmedizinischen Datenerfassung in Deutschland und international legen und durch stete Pflege und Weiterentwicklung ein modulares System für die Erfassung zukünftiger Pandemien bieten. Es gilt zu balancieren zwischen einer bestmöglichen Integration von Fachvertreter\*innen mit gründlichen, inklusiven Konsensusprozessen und der zwingenden Notwendigkeit einer raschen Entwicklung und Aktivierung der Plattformen. Der detaillierte Konsensusprozess wird im Prozess weiterentwickelt und mit anderen Initiativen, insbesondere aus DZG, MI-I und TMF e.V. abgestimmt. Das geplante Vorgehen des Konsensusprozesses ist:

- Annoncierung des geplanten Moduldatensatzes über das NaFoUniMedCOVID-19, die AWMF, die DZG und den TMF mit Einladung zur Mitarbeit
- zweistufiges Onlineverfahren zum a) Sammeln der sinnvollen Elemente und b) Priorisierung
- Treffen aller Mitglieder der FOSA, Sichtung und Diskussion der Ergebnisse, Nachjustierung
- Treffen der Hauptredaktion mit FOSA zur Verabschiedung des Datensatzes
- Freigabe oder Kommentierung durch Lenkungsausschuss

Zum raschen Start von NAPKON können bereits implementierte Konsensusverfahren aus dem Netzwerk, z.B: iDEX, LEOSS oder Pa-COVID-19 übergangsweise als Basis für Erweiterungen in GECCO verwendet werden. Die Verwendung des konsentierten Datenformats ist die Grundvoraussetzung für die Aufwandsvergütungen von NAPKON.

### **UAP 1.3 Kardiologisches Modul**

In diesem Arbeitspaket werden die notwendigen Prozesse zum Aufbau eines kardiologischen Moduls mit prospektiver und retrospektiver Fallrekrutierung organisiert und koordiniert. Angesichts derzeit niedriger Fallzahlen und im Sinne einer zeitgerechten Erfassung potentieller Folgeschäden werden auch Patient\*innen, die bisher in lokale Register oder Studien mit ICF eingeschlossen und umfassend charakterisiert wurden, in Abstimmung mit dem Integrationskern in die Beobachtung bzgl. chronischer Folgen aufgenommen und prospektiv nach 6 und 12 Monaten (teilweise nicht im Förderzeitraum) weiterverfolgt. Voraussetzung für die Aufnahme in die prospektive Evaluierungskohorte ist die Übertragung der Datensätze in das Dokumentationssystem der Studienplattform, verfügbare Daten für eine umfassende Dokumentation des klinischen Verlaufs während der Hospitalisation, die Verfügbarkeit über das Bilddatenmanagementsystem (BDMS) des DZHK übertragbarer Datensätze für Echokardiographie und – wenn möglich - Kardio-MRT zur standardisierten Core Lab Analyse.

Für die Phänotypisierung mittels Bildgebung (Echokardiographie, MRT, Angiographie, CT) ist eine Analyse in Core-Labs unerlässlich. Zur qualitätsgesicherten und standardisierten Analyse biomedizinischer Bilddaten wird das im DZHK seit 2016 etablierte und spezifisch auf die individuellen kardiovaskulären Bedürfnisse ausgerichtete Bilddatenmanagementsystems genutzt. Zertifizierte Imaging Core Labs werden umgehend etabliert unter Nutzung der bereits in lokale Studienregister eingeschlossenen Patient\*innen. Hierdurch steht in kürzester Zeit eine auch für die prospektiv einzuschließenden Patient\*innen verfügbare Studienplattform zur qualitätsgesicherten, standardisierten Analyse von kardiovaskulären Bildgebungsdaten zur Verfügung. Die Finanzierung der Core Labs nach Etablierung erfolgt über Fallpauschalen der analysierten Patient\*innen.

### **UAP 1.4 Pädiatrisches Modul**



Eine Kohorte an pädiatrischen ambulanten und stationären Patient\*innen mit SARS-CoV-2 Infektion oder Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS) soll über NAPKON abgebildet werden. Der Verlauf pädiatrischer Patient\*innen unterscheidet sich aber offensichtlich aus noch nicht gut verstandenen Gründen gravierend von dem bei Erwachsenen. Der klinische Phänotyp soll über dieses Arbeitspaket an Kindern innerhalb der ersten 6 Lebensjahre systematisch prospektiv erhoben und analysiert werden. Auch für weitere pandemische Erreger kann dies von Relevanz sein, denn Infektionen im frühen Kindesalter werden als Auslöser von verschiedenen Erkrankungen wie z.B. Asthma, Leukämien, Typ 1 Diabetes, metabolischen oder psychiatrischen Erkrankungen diskutiert. Über dieses Modul wird ein Modul für die tiefe und umfassende klinische Phänotypisierung des besonderen Krankheitsverlaufs bei Kindern mit SARS-CoV-2-Infektionen/COVID-19 einschließlich Biomaterialsammlung entworfen. Hierbei werden der mittlere und Langzeitverlauf bei Kindern, z.B. Frage der Lungenfunktion bis Monate und – im Falle einer fortgesetzten Förderung – Jahre nach der Infektion, Kawasaki-like Vaskulitiden, Hyperinflammationssyndrome, Metabolische Erkrankungen etc., sowie eine mögliche (langanhaltende) Immunität charakterisiert und insbesondere auch der zeitliche Zusammenhang mit weiteren Risikofaktoren (genetisch/Exposition) beispielhaft von Autoimmunerkrankungen (Typ 1 Diabetes, rheumatischen Erkrankungen, CED), Asthma/Allergien, maligne Erkrankungen, Adipositas/metabolische Erkrankungen, ADH/ADHS und weitere psychiatrische Erkrankungen und Entwicklungsstörungen untersucht werden.

Der Einschluss der Patient\*innen erfolgt über ein pädiatrisches Erweiterungsmodul in die jeweiligen NAPKON Kohortenplattformen und die Visitenschemata und Biomaterialentnahmen an die besonderen Anforderungen pädiatrischer Patient\*innen angepasst. Bei Studieneinschluss erfolgt die Entnahme eines Wangenabstrichs und ggfs. der Blutproben zur DNA-Isolierung für die Bestimmung eines genetischen Risikoprofils bzgl. der zu untersuchenden Erkrankungen. Im Langzeitverlauf werden Patient\*innen einmal jährlich zu einer Untersuchung, zur Erfassung von aufgetretenen Langzeitmorbiditäten und zur Asservierung von Blutproben in die Studienzentren eingeladen. Neben einer detaillierten klinischen Dokumentation basierend auf dem GECCO Datensatz werden alle vorhandenen Restblutmengen von medizinisch notwendigen Blutentnahmen asserviert. Je nach Fragestellung werden weitere Blutuntersuchungen angeboten. Im Alter von 2 und 6 Jahren werden standardisierte Entwicklungstests durchgeführt sowie Lungenfunktionstests vorgenommen.

Als Kontrollkollektiv sollen wie in **Tabelle 4** definiert, Kinder der angegebenen Altersspanne rekrutiert werden.

#### **UAP 1.5 Interoperationalisierung**

Die Verwendung internationaler Standards und Terminologien ist eine Grundvoraussetzung für den effektiven Austausch von Daten. Die in **UAP 1.2** erarbeiteten Datenelemente sollen daher mit ICD-10 (für Diagnosen), LOINC (für Laborwerte und andere Messungen), SNOMED CT (für Diagnosen sowie zahlreiche andere medizinische Konzepte) abgebildet werden. Unter Einbeziehung von Standardisierungsexperten wie der Standardisierungsorganisation Health Level 7 (HL7) / Integrating the Healthcare Experience (IHE) Deutschland sowie Mitglieder der Medizininformatik-Initiative (MI-I) werden interoperable HL7 FHIR („Fast Healthcare Interoperability Resources“) Profile definiert und über Plattformen von HL7 Deutschland, cocos-team und die in Europa üblichen Werkzeuge (Simplifier/Art Decor) bereitgestellt.

#### **UAP 1.6 Webseite**

Die Webseite wird die zentrale Anlaufstelle für detaillierte Informationen zum Vorhaben für Wissenschaftler\*innen, Ärzt\*innen sowie Patient\*innen und umfasst Informationen zu allen Strukturen, Mitgliedern und Ergebnissen der Plattformen, sowie detaillierte Anleitungen und einen geschützten Bereich für die Studienzentren. Sie wird in die aktuelle Internetpräsenz und Corporate Identity des NaFoUniMedCOVID-19 eingebettet. Die Website enthält ein Kontaktformular, eine Chat-Plattform, eine Videokommunikationsplattform, eine Dokumenten- und Dateiablage, einen Projektblog und einen Twitter-Feed. Über eine Analysepipeline werden voll automatisiert regelmäßig aktualisierte demographische Daten und einfache Statistiken zum Fortschritt der Studie grafisch aufbereitet und auf der Webseite verfügbar gemacht. Es wird ein Webseitensegment speziell für Betroffene und die allgemeine Öffentlichkeit konzipiert. In einem geschlossenen Bereich der Webseite werden die Kommunikationsforen für die verschiedenen Gremien von NAPKON abgebildet.

#### **UAP 1.7 Kommunikation**

Es werden akkreditierte Social-Media-Konten, insbesondere Facebook, Twitter und ResearchGate, eingerichtet, die mit bestehenden Konten aller Projektteilnehmer\*innen und -partner\*innen interagieren. Zu wichtigen Meilensteinen werden in Zusammenarbeit mit der Koordinierungsstelle des NaFoUniMedCOVID-19 Pressemitteilungen erarbeitet. Anfragen nach Interviews oder Artikeln werden

von der Interaktionsplattform an passende Akteur\*innen im Netzwerk weitergeleitet. Regelmäßige Newsletter werden über Ziele und Fortschritte von NAPKON informieren, Ergebnisse verbreiten und relevante Entwicklungen kommentieren. Die Botschaften werden sich dabei an verschiedene Zielgruppen richten, darunter Wissenschaftler\*innen, Regierungsstellen, medizinische Fachgesellschaften und die breite Öffentlichkeit.

### UAP 1.8 Service für Wissenschaftler\*innen

#### Stakeholder-Support

Regierungsbehörden, andere Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitswesens, Forschungseinrichtungen und Leistungserbringer haben einen hohen Bedarf an aktuellen Informationen. Zusammen mit dem ECU werden zielgruppenspezifische Analysepipelines entwickelt, die vollständige grafische Berichte über die aktuelle Situation und den Fortschritt z.B. bestimmter Krankheitsentitäten oder die Auswirkungen neuer Behandlungsstandards erzeugen. Dies wird frühzeitiges Handeln und eine Beratung auf dem neuesten Stand des Wissens ermöglichen, insbesondere für vulnerable Patient\*innengruppen oder im Kontext neuer Pandemien.

#### Anonymisierung

Feingranuläre Datensätze bieten ein erhebliches Risiko der Reidentifizierung. Multilaterale Nutzungsverträge können entscheidende Zeit in Anspruch nehmen und sind bei einer Weitergabe ins Ausland oder Freigabe für größere Gruppen nicht immer praktikabel. Aufgaben von globaler Relevanz sollten für den Wettbewerb offen sein. Im Rahmen dieses Arbeitspaketes werden daher gemeinsam mit dem ECU (UAP 3.2) ein vereinfachter Kerndatensatz sowie notwendige Moduldatensätze auf der Grundlage einer k-10-Anonymität und der rechtlichen Rahmenbedingungen u.a. nach DSGVO, Art. 29 Datenschutzgruppe und EMA erstellt.

#### Generische Analysetools

Zur Effizienzsteigerung und Qualitätssicherung wird in Zusammenarbeit mit dem ECU (UAP 3.2) ein Repository von Skripten und Tools erarbeitet. Zentral werden über die Interaktionsplattform bereitgestellt: A) Ein Dashboard zur Echtzeitanalyse von Datensätzen im GECCOplusFormat. Die Benutzer\*innen werden in der Lage sein, definierte Risikokohorten für verschiedene Ergebnisse und Zeitlinien ohne statistische Vorkenntnisse zu analysieren. B) Ein Cohort Builder Tool, mit welchem Statistiker\*innen zugrundeliegende und beitragende Risikofaktoren auswählen und eine Auswahl von Matching-Verfahren, einschließlich Propensity Scores, in passenden Verhältnissen automatisieren können. Sie erhalten in Echtzeit Rückmeldung darüber, wie sich die Auswahl auf die Größe und Qualität des Datensatzes sowie auf das Verhältnis der Übereinstimmung auswirkt. Nach Abschluss der Abfrage kann das Verfahren gespeichert und in eine Anfrage für einen Datensatz integriert werden.

Arbeitspaket	<b>AP 2</b>	<b>Bioprobenkern</b>	
Koordination	TI	Weitere Beteiligte	GA
Start	08/2020	Abschluss	03/2021

#### Ziele

- Harmonisierung der Bioprobenarten und Abstimmung der Entnahme/Entnahmezeitpunkte zwischen den Plattformen sowie der Verarbeitung an allen Standorten
- Qualitätsmanagement der Biobankplattform einschließlich Audits und Ringversuche
- Zentrale Registrierung und Überblick über vorhandene Bioproben
- Bioproben-Suchdienst und Nutzung der Bioproben

#### Arbeitsplan

### UAP 2.1 Definition der Bioprobenarten und Etablierung der Entnahme und Verarbeitung

Die Bioprobensammlung wird primär an Standorten erfolgen, die über anerkannte Fachexpertise und eine professionelle Biobank verfügen. Hierfür erhalten die beteiligten Biobanken eine Grundausrüstung, um sich an die SOPs von NAPKON anzupassen, das geplante Probenvolumen vorhalten zu können und datentechnische Anbindungen herzustellen. Diese Grundausrüstung erlaubt Standorten, an denen keine zentrale Biobank etabliert ist, die Einrichtung eines Probenarchivs, das für die Zwecke von NAPKON suffizient ist.

Lediglich ein abgestimmtes und qualitätsorientiertes Vorgehen resultiert in hoch-qualitativen Bioproben in ausreichender Anzahl und ermöglicht, dass die gewonnenen Bioproben aller beteiligten Zentren für gemeinsame Forschungsprojekte verwendet werden können. Dies bedeutet insbesondere, dass für eine „Basis-Bioprobensammlung“ alle beteiligten Einrichtungen die gleichen Bioproben zu vergleichbaren Zeitpunkten sammeln, nach gemeinsamen SOPs verarbeiten und lagern sowie einen abgestimmten Datensatz zu Entnahme und Präanalytik erfassen (s. UAP 5.1-UAP 5.4). Diese gemeinsame Basis wird

an ausgewählten Einrichtungen um bestimmte Probenarten und ein dichteres Visitschema erweitert, um spezielle Projekte zu ermöglichen (s. **UAP 6.1-UAP 6.4**). Zusätzlich werden auch Proben im Bevölkerungskontext gesammelt. Diese umfassen mindestens die Basis-Bioprobenammlung (s. **UAP 7.1-UAP 7.4**). Um die jeweils geeigneten Biomaterialien für die Erforschung der COVID-19-Pandemie sowie gegebenenfalls zukünftiger Pandemien zu identifizieren (bspw. Abstriche, Plasma, Urin, periphere mononukleäre Blutzellen, DNA, RNA), wird in Zusammenarbeit mit dem Interaktionskern (s. **UAP 1.1**) ein Fachausschuss unter Verwendung der dort angegebenen Verfahren und zusätzlicher Einbeziehung der Biobanken (z. B. aus der German Biobank Alliance) und des German Biobank Nodes eingerichtet.

#### **UAP 2.2 Qualitätsmanagement der Biobankplattform einschließlich Audits und Ringversuche**

Um die angestrebte Harmonisierung der Biobankplattform zu erreichen ist es essentiell, SOPs zu Sammlung, Verarbeitung, Transport und Lagerung der Bioproben zu erstellen und diese an allen beteiligten Zentren auszurollen. Zur Vermittlung der Inhalte der finalisierten, verpflichtend geltenden SOPs werden an allen Standorten initial Schulungen durchgeführt.

Im Rahmen einer Pilot-Studie an allen Standorten wird die Umsetzung der SOPs anhand von drei Fällen bzw. Kontrollen pro Standort analysiert und bewertet. Aus den Resultaten werden bei Bedarf Maßnahmen zur Verbesserung der SOPs bzw. der lokalen Umsetzung der SOPs abgeleitet und an den Standorten implementiert. Für eine regelmäßige Überprüfung der SOP-Konformität an allen Standorten werden im laufenden Betrieb Audits durch qualifiziertes Personal (Remote oder vor Ort) durchgeführt und bei Abweichungen entsprechende Maßnahmen eingeleitet. Zur Sicherung einer standortübergreifend hohen Qualität des gewonnen Biomaterials werden zudem in enger Abstimmung mit dem German Biobank Node Ringversuche erfolgen. Die Ergebnisse gehen in den Qualitätsbericht (s. **UAP 3.1-UAP 3.4**) ein und werden den jeweiligen Standorten rückgemeldet und bei Bedarf Verbesserungen in den Abläufen eingeführt.

#### **UAP 2.3 Zentrale Registrierung und Überblick über vorhandene Bioproben**

Um die Bioproben standortübergreifend nutzen zu können, ist zum einen ein harmonisiertes Biobanking wie unter **UAP 2.1** und **UAP 2.2** beschrieben unabdingbar. Zum anderen müssen Forscher\*innen sich rasch eine Übersicht über verfügbare Bioproben verschaffen und diese Bioproben müssen schnell verfügbar gemacht werden können. Harmonisiertes Biobanking kann durch die vereinbarte und festgelegte NaFoUniMedCOVID-19-Sammelstrategie gewährleistet werden, die durch die Dokumentation sämtlicher Prozessschritte nachvollziehbar und überprüfbar ist. Eine jederzeit verfügbare Übersicht über den aktuellen Bestand an Bioproben in den angeschlossenen NaFoUniMedCOVID-19 Standorten ist durch geeignete IT-Werkzeuge zu leisten, die auch eine rasche Bereitstellung von Bioproben für NaFoUniMedCOVID-19-Forschungsprojekte ermöglichen.

Für beides hat der Deutsche Biobankknoten (German Biobank Node, GBN) und seine Biobanken in der Deutschen Biobankallianz (German Biobank Alliance, GBA) die Grundlagen bereits geschaffen, die auch für die Anforderungen im NaFoUniMedCOVID-19 passgenau sind und umgehend zur Anwendung kommen können.

Für eine Übergangsphase wurden IT-Strukturen des DZHK (CentraXX bzw. SecuTrial) als Grundlage für die Zusammenführung von klinischen Daten und Informationen zu Bioproben gewählt, bevor diese Aufgabe von den NaFoUniMedCOVID-19-Standorten selbst unter Verwendung der Produkte aus den Entwicklungen der MI-I zeitnah übernommen werden. Für die Bioproben-bezogenen Informationen wurden von GBN und DZHK verschiedene Varianten ausgearbeitet, mit denen eine Übermittlung aus den IT-Systemen der Biobanken in das zentrale DZHK Repositorium erreicht werden kann (siehe Antrag DZHK).

#### **UAP 2.4 Bioproben-Suchdienst und Nutzung der Bioproben**

Wie unter **UAP 2.3** bereits ausgeführt, haben GBN und die zentralen Biobanken des GBA-Netzwerks in den letzten 3 Jahren gemeinsame IT-Strukturen aufgebaut. Diese erlauben nicht nur die zentrale Registrierung von Bioproben, sondern auch eine standortübergreifende Darstellung von und Suche nach vorhandenen Bioproben und deren assoziierten klinischen Daten. 14 Biobankstandorte des NaFoUniMedCOVID-19 sind bereits mit entsprechenden IT-Komponenten ausgestattet, die eine sehr zeitnahe Anpassung an NaFoUniMedCOVID-19-Erfordernisse ermöglichen. Mehrere Standorte haben ihre Informationen zu vorhandenen COVID-19 Bioproben bereits darstellbar und abfragbar verfügbar gemacht. Weitere Standorte können durch die Installation vorgefertigter Software-Tools (Docker-Lösung) rasch angeschlossen werden. Dieser Vorgehensweise konnte bereits durch zusätzliche Einbindung von weiteren Biobanken in das GBN/GBA-Netzwerk erfolgreich demonstriert werden.

UAP 2.3 und 2.4 werden von DZHK/GBN realisiert und sind hier nur wegen der Vollständigkeit im Bioprobenkern aufgeführt.

Arbeitspaket	<b>AP 3</b>	<b>Epidemiology Core Unit (ECU)</b>	
Koordination	PH	Weitere Beteiligte	JJV, MW, StS
Start	08/2020	Abschluss	03/2021

#### Ziele

- Externe Prüfung der Qualität der in der zentralen Datenbank der DZHK Übergangslösung / NaFoUniMedCOVID-19 Forschungsdateninfrastruktur dokumentierten klinischen Kohortendaten in den jeweiligen Studienplattformen
- Deskriptive Beschreibung der in den Studienplattformen erfassten Daten einschl. der Beschreibung vorab definierter Qualitätskriterien der Datensammlung
- Sicherung und Verbesserung der Datenqualität von Kohortenstudien im Pandemiefall
- Methodische Beratung von NaFoUniMedCOVID-19 Wissenschaftler\*innen zur Etablierung neuer Module in NAPKON

#### Arbeitsplan

##### **UAP 3.1 Qualitätssicherung der in die Zentraldatenbank dokumentierten Kohortendaten**

Zur externen Prüfung der Qualität der in der zentralen Datenbank der DZHK Übergangslösung / NaFoUniMedCOVID-19 Forschungsdateninfrastruktur dokumentierten klinischen Kohortendaten wird ein mehrschichtiges, passgenaues Qualitätssicherungskonzept entwickelt. In die DZHK Übergangslösung / NaFoUniMedCOVID-19 Forschungsdateninfrastruktur werden Mindestanforderungen für eine automatisierte Datensatzprüfung während der Dateneingabe in Absprache mit den Koordinatoren der Studienplattformen und der ECU definiert. Die Rohdaten aus der zentralen Datenbank der DZHK Übergangslösung / NaFoUniMedCOVID-19 Forschungsdateninfrastruktur werden zum Zweck der Qualitätssicherung regelmäßig an die ECU übermittelt. Hierbei erfolgt auch der Import der dazugehörigen Metadaten (z.B. Versionsinformation und Tabellenstruktur zu den übermittelten Rohdaten) zum Abgleich der Transformationsschritte der unterschiedlichen Datenbestände in den Studienplattformen. Durch die Mitarbeiter\*innen der ECU an den Standorten erfolgt eine Prüfung des übermittelten Rohdatensatzes für die jeweiligen Studienplattformen, die vorab definierte Bereiche wie Vollständigkeit, Konsistenz sowie Plausibilität umfasst (z.B. fehlende Werte, implausible Werte oder Werteverteilungen, definierte Regeln bzgl. Abhängigkeit unterschiedlicher Variablen, vorab definierte inhaltliche Plausibilitätskriterien). Es erfolgt weiterhin durch Mitarbeiter\*innen in den jeweiligen Studienplattformen eine Ableitung vorab mit der Modulkoordination definierter Variablen im Sinne einer Primärkodierung (z.B. Kategorisierung *instrumental scales*, Ableitung Zeitvariablen, Definition Exposition und Outcome Variablen). Die Qualität der primären Kodierung der Daten wird anhand einer definierten Stichprobe überprüft. Die Datenqualität wird zudem mittels Methoden des Maschinellen Lernens überprüft, um implausible Werte zu identifizieren. Zuletzt werden basierend auf den Erfahrungen der externen Qualitätssicherungsmaßnahmen Trigger auf Datenbankebene vorgeschlagen, die während der Dateneingabe in die zentrale Datenbank aktiviert werden. Außerdem sollen möglichst viele der Kriterien der Gesellschaft für Informatik bzgl. der Qualität der Daten in integrierten Datenquellen mit in die Qualitätssicherungsmaßnahmen einbezogen werden, sofern diese als Metadaten übermittelt werden bzw. relevant sind [15]. Weiterhin werden zur Beurteilung der Datenqualität definierte TMF Qualitätsindikatoren zum Management der Datenqualität in Kohortenstudien bzgl. Integrität, Organisation und Richtigkeit angewandt [12]. Die Ergebnisse der externen Qualitätssicherung werden im Rahmen eines standardisierten Reportings regelmäßig an die zentrale Studienplattform rückgespiegelt, um in Rücksprache mit den eingebenden Stellen mögliche Implausibilitäten zu klären und je nach Beauftragung durch das NaFoUniMedCOVID-19 notwendige Änderungen in der zentralen Datenbank vorzunehmen. Eine Übersicht der Prozesse ist in

**Anhang 7:** Qualitätssicherungsprozesse dargestellt.

##### **UAP 3.2 Kernanalysen**

Durch die ECU werden regelmäßige Kernanalysen der in der DZHK Übergangslösung / NaFoUniMedCOVID-19 Forschungsdateninfrastruktur dokumentierten Kohortendaten erstellt. Hierzu zählt die Erstellung von Reports zur deskriptiven Beschreibung der in den Studienplattformen erfassten Daten hinsichtlich vorab definierter Qualitätskriterien der Datensammlung (z.B. Vollständigkeit der Dokumentation, implausible Werte) sowie Charakteristika der Patient\*innen (z.B. demographische Charakteristika, Komorbiditäten, Verlaufsparemeter). Diese werden in Zusammenarbeit mit der Interaktionsplattform (s. **UAP 1.5**) auf der Webseite zugänglich gemacht. Weiterhin erfolgt ein Vergleich der Patient\*innen Charakteristika zwischen den unterschiedlichen Datenquellen zur Abschätzung



möglicher Verzerrungen zwischen den Studienplattformen. Ein Bericht bzgl. der Qualitätskriterien sowie der Charakteristika der eingeschlossenen Patient\*innen wird regelmäßig an die dokumentierenden Universitätsklinik zurückgespiegelt. Hierbei werden die Angaben und Ergebnisse der eigenen Einrichtungen im Vergleich mit denen des gesamten Netzwerkes dargestellt.

### UAP 3.3 Entwicklung eines zentralen Qualitätsmanuals

Im Sinne der Einsatzbereitschaft (Readiness) im Pandemiefall wird ein Qualitätsmanual entwickelt, das Maßnahmen zur Strukturierung einer optimalen Daten(Management)-Qualität für neue Kohorten/Module bereitgestellt. In dieses Manual sollen Erkenntnisse des Monitorings der Quelldaten aus den Studienplattformen sowie Ergebnisse der Qualität der externen Datenprüfung einfließen. Es dient als Arbeitsinstrument zur Vorbereitung der Organisation qualitätssichernder Verfahren im Bereich Kohortenstudien im Pandemiefall. Inhaltlich werden zentrale, generische Inhalte und kohorten-/modulspezifische Manualseiten erarbeitet, die folgende Inhalte umfassen: (1) 'Qualitätskonzept' (Zweck, Anwendungsbereich, Verantwortung, sowie die Dokumentationsstruktur der (Daten-) Qualitätsmaßnahmen); (2) 'Qualitätsprozesse' (zentrale und kohortenspezifische Prozesse und Interaktionen sowie die Mechanismen der externen Qualitätssicherung für Kernprozesse und für kohorten-/modulspezifische Prozesse); sowie (3) 'Qualitätsberichte' (Evaluationsinstrumente, verwendete Qualitätsindikatoren und Maßnahmen zur kontinuierlichen Qualitätssicherung und -verbesserung). Das Konzept des Manuals wird insbesondere die Einbeziehung der zentralen Studienplattformen sowie lokaler Studienstrukturen berücksichtigen.

### UAP 3.4 Methodenplattform

Zur effektiven Bearbeitung neuauftretender Forschungsfragen im Rahmen des Pandemiegeschehens sollen auch Möglichkeiten zur Etablierung neuer Module in den unterschiedlichen Studienplattformen geschaffen werden. Der administrative Prozess der Definition neuer Module ist in [UAP 1.2](#) beschrieben. Um eine hohe Qualität dieser neuen Module im Rahmen der Kohorten des Netzwerkes zu gewährleisten, soll eine methodische Beratungsplattform implementiert werden. Diese Plattform bietet den Wissenschaftler\*innen des NaFoUniMedCOVID-19 eine speziell an die Bedürfnisse des Netzwerkes angepasste klinisch-epidemiologische Beratung an. Die Beratung umfasst unter anderem folgende Aspekte: Machbarkeit der Studie (z.B. Beratung bzgl. und möglichen Überschneidungen zu bereits existierenden Modulen, Einbindung in geeignete Studienplattform); Studienplanung (z.B. geeignetes Studiendesign, Beratung bzgl. Ethikvotum, Fallzahlabeschätzung, Standardisierung Follow-Up-Erhebungen und Endpunktdefinition); Datenerhebung (z.B. Identifikation geeigneter Erhebungsinstrumente, Pre-Test neuer Module, Entwicklung von spezifischen SOPs); sowie Datenmanagement (z.B. CRF-Gestaltung, geeignete Einbindung in zentrale Datenbank, Konzepte zur Sicherung der Datenqualität). Die Methodenplattform entwickelt zudem ein Konzept zur Kooperation mit der NaFoUniMedCOVID-19-Forschungsdateninfrastruktur bzgl. Kohortenpflege und -management. Hierzu zählt z.B. die methodische Unterstützung der Modulkoordination bzgl. der Entwicklung von Konzepten für die Datenerfassung, Datenerhebung sowie die Sicherstellung der lokalen Dokumentationsqualität, einschl. Konzepten für Schulung der Datenerhebungstechniken sowie Entwicklung von SOPs (s. [UAP 5.4](#), [UAP 6.4](#), [UAP 7.3](#)). Da in vielen Fällen NaFoUniMedCOVID-19-Patient\*innen in mehreren Studien eingeschlossen sind, soll ein modulares Format vorgesehen werden, um Doppelerfassungen zu vermeiden und Belastung für die Patient\*innen zu minimieren. Weiterhin werden Elemente der Skalierbarkeit der Nachbefragung, unterschiedliche Zugangswege zu Patient\*innen sowie eine adäquate Kohortenpflege und -management berücksichtigt. Die methodische Beratungsplattform wird durch erfahrene klinische Epidemiolog\*innen und Statistiker\*innen angeboten. Die Plattform ist in die existierenden Strukturen der an der ECU beteiligten Institutionen eingebettet, um eine hohe Qualität der Beratungsleistungen sicherzustellen. Die ECU ist als multidisziplinäres und standortübergreifendes Konzept angelegt und kann ggf. um weitere Standorte der Universitätsmedizin erweitert werden.

Arbeitspaket	AP 4	Integrationskern	
Koordination	PH	Weitere Beteiligte	JJV, MH, MK, MW, StS
Start	08/2020	Abschluss	03/2021

#### Ziele

- Entwicklung eines Konzeptes und Etablierung von Strukturen, um Bestandsdaten und Bioproben aus existierenden Studien zu COVID-19 in das NaFoUniMedCOVID-19 einzubringen
- Entwicklung eines Konzeptes zur Identifikation geeigneter bevölkerungsbasierter und klinischer Kohortenstudien als Vergleichsgruppe zur Beantwortung definierter Fragestellungen im Rahmen des NaFoUniMedCOVID-19



**UAP 4.1 Entwicklung von Konzepten zur Integration von COVID-19 Bestandsdaten**

Dieses Arbeitspaket entwickelt Konzepte, um Daten und Bioproben aus existierenden Studien zu COVID-19 in das NaFoUniMedCOVID-19 einzubringen und NaFoUniMedCOVID-19-Forscher\*innen einen erleichterten Zugang zu Daten und Bioproben aus anderen Kohorten als geeignete Vergleichsgruppen zu ermöglichen. Da es dabei um die Nutzung von Bestandsdaten gehen wird, muss bei der Entwicklung der Konzepte und Strukturen besonders auf die Einhaltung der datenschutzrechtlichen und ethischen Regularien geachtet werden. Insbesondere die Reichweite und Dauer der jeweiligen Einwilligung wird für die Nutzbarkeit im NaFoUniMedCOVID-19 entscheidend sein. Außerdem müssen die Eigeninteressen der institutionellen Datenhalter\*innen berücksichtigt und bestehende Zugangsregularien anerkannt und berücksichtigt werden. Daten bestehender Kohorten können abhängig von der Tiefe der Phänotypisierung und der zugrundeliegenden Population(en) in die NAPKON-Studienplattformen eingepflegt werden, entsprechend den festgelegten Anforderungen der jeweiligen Plattformen. Dazu sind Mindestkriterien zu definieren, um zu entscheiden, welche bestehenden Datensammlungen sinnvollerweise in NAPKON integriert werden sollten. Hierzu zählen:

- Verfügbarkeit bzw. Zugänglichkeit der Daten gemäß den Regularien des NaFoUniMedCOVID-19
- Erfüllung regulatorischer Anforderungen (z.B. ICF erlaubt die Weitergabe der Daten an Netzwerk; vorhandenes Projekt-spezifisches Ethikvotum)
- Dokumentation des für die jeweilige Studienplattform definierten Datensatzes; die Mindestkriterien für die Aufnahme in eine der NAPKON Kohortenplattformen werden von ebendieser definiert
- Durchführbarkeit einer skalierbaren Nachbefragung der Proband\*innen nach Vorgaben der jeweiligen Studienplattformen
- Erfüllung definierter Qualitätskriterien, z.B. bzgl. Vollständigkeit der Dokumentation

Diese öffentlich zugänglichen Kriterien werden standardisiert erfasst. Anhand der abgefragten Kriterien erfolgt eine Bewertung der eingegangenen Interessensbekundungen durch ein eigens hierfür eingerichtetes Review Board des Integrationskernes, einschließlich des Mappings auf geeignete Studienplattformen. Darauf basierend entscheidet der NAPKON Lenkungsausschuss bzgl. einer Einbindung der jeweiligen Daten in eine geeignete Studienplattform.

Für die Einbindung von Bioproben aus bestehenden Kohorten wird in Abstimmung mit dem Bioprobenkern (**UAP 2.1-UAP 2.4**) ein gesondertes Konzept entwickelt und verfolgt. Bestandsbioproben aus bereits bestehenden COVID-19 Kohorten liegen vielfach in den zentralen Biobanken der Standorte vor. Durch die Koordination des Deutschen Biobanknetzes (German Biobank Node, GBN) konnten die lokalen Sammelstrategien, SOP und Fragen der biologischen Sicherheit Standort-übergreifend geklärt und vereinbart werden. Dadurch wurden weitgehend vergleichbare Rahmenbedingungen geschaffen, die eine Standort-übergreifende Nutzung der Bioproben ermöglicht. Eine Übersicht zu den Standorten, die Bioproben von COVID-19 Patienten – einschließlich der Probenart - sammeln, existiert bereits [16]. Darüber hinaus lassen sich genauere Angaben zu den vorhandenen Proben (Anzahl von Proben und Probenart) von einigen Biobanken bereits jetzt über die Diagnose U07.1 oder U07.2 abfragen [17]. Diese Struktur lässt sich ohne Zeitverzug für weitere Biobanken und für einen höheren Informationsumfang erweitern. Für die weitere Entwicklung ist konkret vorgesehen (Antrag ABIDE\_MI als erweitertes Fördermodul zur MI-I; PI Prokosch und Hummel am 16. Juni 2020 eingereicht), dass eine engere Zusammenarbeit zwischen GBN und seinem Biobankennetzwerk GBA sowie der MI-I erreicht wird. Damit wird es zukünftig möglich sein, sehr viel mehr klinische Informationen mit Bioproben zu verknüpfen und diese Informationen in einer gemeinsamen MI-I/GBN Plattform abfragbar zu machen. Diese Entwicklung stellt eine hervorragende Grundlage für die gemeinsame Nutzung von Bioproben und Daten in der MI-I nach der Übergangszeit mit dem DZHK dar.

**UAP 4.2 Vergleichskohorten**

Zur Beantwortung bestimmter Fragestellungen ist im Rahmen einer effektiven Pandemiebekämpfung der Vergleich von COVID-19 mit geeigneten Kontrollgruppen aus der Bevölkerung bzw. von Patient\*innen mit definierten Erkrankungen notwendig. Daher wird ein Konzept erarbeitet, das NaFoUniMedCOVID-19-Forscher\*innen einen möglichst einfachen und schnellen Zugang zu Daten und Proben bestehender Kohorten, sowie die Bearbeitung wichtiger Fragestellungen zur aktuellen wie zu zukünftigen Pandemie ohne zeitliche Verzögerung ermöglicht. Im Rahmen des Konzeptes werden folgende Punkte adressiert:

- Identifikation geeigneter Kohortenstudien als Vergleichsgruppe für Fragestellungen des NaFoUniMedCOVID-19 (z.B. BMBF-geförderte Kohortenprojekte sowie Kohorten aus NaFoUniMedCOVID-19 Interessensbekundungen).

- Dokumentation der Verfügbarkeit und Zugänglichkeit der bestehenden Daten-/Bioprobenbestände, ggf. Absichtserklärung der Kohorten-Verantwortlichen zur Kooperation.
- Dokumentation von Kerninhalten, Art und Umfang sowie Zeitpunkten der longitudinalen Datenerhebungen (einschl. data dictionary).
- Vergleich der Erhebungsinhalte und -methoden von Kernmodulen mit denen der Kohortenplattformen.
- Beschleunigung von Aufbereitung und Bereitstellung der Daten/Bioproben durch die jeweils datenhaltende Einrichtung.

Bei der Erstellung des Konzeptes können prospektive Bevölkerungskohorten, Kohorten zu mittel- und langfristigen Folgen von schweren Infektionserkrankungen (z.B. bakteriellen Pneumonien, Sepsis) sowie Kohortenstudien an Patient\*innen mit chronischen Erkrankungen (z.B. Herz-Kreislauf, Krebs) als mögliche Vergleichsgruppen berücksichtigt werden. Die Entwicklung des Konzeptes erfolgt gemeinsam mit Expert\*innen aus den Bereichen Bevölkerungskohorten, klinische Kohorten und Infektionsepidemiologie. Mit größeren Kohortenprojekten (z.B. der bundesweiten NAKO) sollen Möglichkeiten eines schnelleren vereinfachten Beantragungsverfahrens für Daten diskutiert werden. Die Machbarkeit des Konzeptes wird durch einen exemplarischen Use Case überprüft, z.B. durch Untersuchung des Einflusses von Komorbiditäten auf den Verlauf von COVID-19 bei Patient\*innen mit bereits vorher bestehenden chronischen Erkrankungen. Die methodische Beratung von NaFoUniMedCOVID-19-Forscher\*innen bei der Auswahl geeigneter Vergleichsgruppen für unterschiedliche Module der Studienplattformen erfolgt durch die Epidemiology Core Unit (s. [UAP 3.4](#)).

#### **UAP 4.3 Gemischte Use & Access Regeln**

Erfolgreich gemäß den Kriterien in [UAP 4.1](#) in die DZHK Übergangslösung / NaFoUniMedCOVID-19 Forschungsdateninfrastruktur kooptierte Bestandsdaten und Bestandsbioproben von COVID-19 Kohorten unterliegen in einer noch näher festzulegenden Art und Weise den Use & Access Regeln des NaFoUniMedCOVID-19. Dabei wird Sorge getragen, dass die wissenschaftlichen Interessen der Kohortenhalter\*innen in einer für alle Seiten akzeptablen Weise Rechnung getragen wird, z.B. Vornutzungsrechte für NaFoUniMedCOVID-19 Ressourcen. Eine ggf. erforderliche Rekonsentierung zur Anpassung des ICF erfolgt in Verantwortung des jeweiligen Standortes, der die Daten oder Proben in das NaFoUniMedCOVID-19 einbringt. Ein auditierfähiger Nachweis bzgl. einer Einwilligung, der die Nutzung der Daten im NaFoUniMedCOVID-19 ermöglicht, ist vorzuhalten, gemäß geltender regulatorischer Bestimmungen. Mittelfristig sollte angestrebt werden, für die Nutzung von Bestandsdaten zur Pandemieforschung ein einwilligungsfreies Verfahren zu etablieren, das z.B. unter Rückgriff auf die entsprechenden Öffnungsklauseln der EU-DSGVO ein allgemeines gesellschaftliches Interesse an der Forschung reklamiert.

#### **UAP 4.4 Aufwandsbeitrag**

Erfolgreich gemäß den Kriterien in [UAP 4.1](#) in die DZHK Übergangslösung / NaFoUniMedCOVID-19 Forschungsdateninfrastruktur kooptierte Bestandsdaten und Bestandsbioproben von COVID-19 Kohorten unterliegen denselben Regelungen bzgl. der Aufwandsentschädigung wie die prospektiv gesammelten Daten der jeweiligen Plattformen. Der durch Überstellung der Datensätze von Vergleichskohorten entstehende Aufwand wird in angemessener Weise durch die jeweilige Kohortenplattform entschädigt. Hierbei ist zu betonen, dass es sich bei der Kooptierung um eine wissenschaftliche Kooperation und nicht um eine kostendeckende Auftragsforschung handelt.

#### **UAP 4.5 Daten- und Qualitätsmanagement**

Das Daten-, Bioproben- und Qualitätsmanagement erfolgt in Verantwortung des Standortes, der die jeweiligen Daten oder Proben in NAPKON einbringt. Hierbei ist durch den Standort die „Leitlinie zum adaptiven Management von Datenqualität in Kohortenstudien und Registern“ der TMF zu nutzen [12]. Zur Beurteilung der Datenqualität werden definierte TMF Qualitätsindikatoren zum Management der Datenqualität in Kohortenstudien bzgl. Integrität, Organisation und Richtigkeit angewandt [12]. Hinsichtlich einer geeigneten Qualitätssicherung sowie eines geeigneten Monitorings durch die Studienplattformen unterliegen sie denselben Kriterien wie prospektiv erhobene Daten und Proben. Das Qualitätsmanagement der Bioproben wird im Rahmen des Bioprobenkerns zusammen mit GBN durchgeführt, wo bereits umfangreiche Erfahrungen – einschließlich Vor-Ort-Auditierungen – vorliegen.

Arbeitspaket	AP 5	Sektorenübergreifende Plattform	
Koordination	JJV	Weitere Beteiligte	PH
Start	08/2020	Abschluss	03/2021

Ziele

- Implementierung der Studienplattform an allen interessierten Universitätsklinika
- Aufbau einer homogenen Daten- und Bioprobensammlung von zunächst 7.225 Patient\*innen
- Sicherstellung der Verfügbarkeit und Qualität von Daten und Bioproben
- Bereitstellung von Informationen über Risikofaktoren und den Krankheitsverlauf der Patient\*innen

## Arbeitsplan

### UAP 5.1 Einrichten der Studienplattform

Die Sektorenübergreifende Kohortenplattform wird an allen interessierten deutschen Universitätsklinika initiiert und zusätzlich ein Ethikvotum von den Ethikkommissionen aller Landesärztekammern in Deutschland eingeholt. Dies erlaubt eine breite Rekrutierung von Fällen aus ganz Deutschland und die rasche Aufnahme von zusätzlichen Studienzentren in Hotspots. Die Plattform ist darauf angelegt, durch einfache Ablaufprotokolle, optionale Bioprobensammlung und die Unterstützung mobiler Teams eine rasche Skalierbarkeit in pandemischen Situationen zu bieten. Zudem organisiert sie die Rekrutierung und Datenerfassung für die COVIM-Studie. Dabei werden die Universitätsklinika, bestehende Netzwerke aus den beim NaFoUniMedCOVID-19 eingegangenen Anträgen (inkl. LEOSS) sowie die allgemeinen medizinischen Forschungsnetzwerke aktiv angeschrieben. Weiterhin werden die teilnehmenden Universitätsklinika gebeten, die Studie in ihrem regionalen Netzwerk zu aktivieren und implementieren. Durch die Plattformkoordination erfolgt in Abstimmung mit den regionalen Universitätsklinika die aktive Ansprache von Zentren und Versorgungseinrichtungen, die an der Bewältigung eventuell auftretender Hotspots beteiligt sind.

In der Sektorenübergreifenden Plattform erfolgt die quantitative Rekrutierung der Erkrankten aus allen Gesundheitssektoren gemäß [Tabelle 3](#). Die Rekrutierung erfolgt dabei in Strata und enger Absprache mit der Hochauflösenden Plattform (B), um eine ausreichende Repräsentation der Schweregrade und Gesundheitssektoren sicherzustellen.

Die Einrichtung der sektorenübergreifenden Kohortenplattform erfolgt nach einer übergreifenden Systematik und in Absprache mit den NAPKON Infrastrukturkernen. Darüber hinaus werden die wesentlichen Studiendokumente in alle in Deutschland gängigen Sprachen (Russisch, Englisch, Französisch, Türkisch, Arabisch und Italienisch) übersetzt. Hierfür ist vor Ort die Einrichtung von Studienteams, organisatorische und operative Vorbereitung sowie die umfassende Koordination zwischen den an der Behandlung beteiligten Akteur\*innen erforderlich. Für die Bereiche klinische Durchführung, Biobank und Datenintegration werden an allen teilnehmenden Einrichtungen feste Ansprechpartner\*innen benannt, mit denen eine engmaschige Absprache erfolgt. Über Videokonferenzen erfolgt die Studieninitiierung mit detaillierter Schulung auf die verschiedenen Studienprozesse an allen teilnehmenden Zentren.

### UAP 5.2 Rekrutierung und Fallzahlschätzung

An den teilnehmenden Zentren wird allen an COVID-19 erkrankten Patient\*innen eine Teilnahme an dieser Plattform angeboten, sofern diese nicht an der hochauflösenden Kohortenplattform teilnehmen. Zusätzlich werden über Gesundheitsämter, kassenärztliche Vereinigungen und hausärztliche Forschungsnetzwerke Patient\*innen mit unkomplizierter Infektion identifiziert und vor Ort in die Studie eingeschlossen oder zu Hause visitiert. Für die absehbare Rekrutierungsperiode von September 2020 bis März 2021 wird vorgesehen, 2.500 Patient\*innen mit Bioproben an Universitätsklinika und 4.725 weitere Patient\*innen ohne Bioproben im gesamten Netzwerk über die Sektorenübergreifende Plattform zu rekrutieren. Die Sektorenübergreifende Kohorte ist aufgrund ihrer gemäßigten Ansprüche ideal für die Aufnahme von Bestandsdaten und Bioproben der ersten Welle geeignet. Dabei wird die Rekrutierung zunächst zu einem Drittel für die Einbringung von Bestandsdaten und -bioproben aus der ersten Welle der Pandemie von Februar bis Mai 2020 geöffnet. Sollte im Dezember 2020 festgestellt werden, dass eine prospektive Erreichung der Fallzahlen unrealistisch bleibt, wird durch die Plattformkoordination eine Entscheidung getroffen, wie viele Bestandsdaten und -bioproben der ersten Welle aufgenommen werden können.

Klinische Daten und die Entnahme von Bioproben erfolgen zu festgelegten Visitenzeitpunkten. Eine detaillierte Übersicht über den Zeitplan der Studienvisiten ist in [Anhang 3](#) dargestellt. Zu diesen Zeitpunkten wird das definierte Standardpanel von Bioproben (s. [Tabelle 6](#)) von allen Patient\*innen gesammelt. Falls aufgrund von Quarantänevorschriften eine Studienvisite vor Ort nicht organisiert werden kann, kann die Visite bei der/dem Patient\*in zu Hause erfolgen, oder zu einem späteren Zeitpunkt nachgeholt werden. Bei dem Hausbesuch nimmt ein/-e Ärzt\*in Bioproben, ein Standardlabor und führt eine routinemäßige klinische Untersuchung durch. Es erfolgt keine primäre Gesundheitsberatung oder Therapie als Teil der Studie, die/der visitierende Ärzt\*in kommt jedoch medizinischen Fürsorgepflichten nach, wenn ein schwerwiegendes Krankheitsbild festgestellt wird.

Nach Einschluss in die Studie werden alle Patient\*innen bis zum Ende des Beobachtungszeitraums regelmäßig nachbeobachtet, wobei für stationäre und ambulante Patient\*innen unterschiedliche Nachsorgepläne gelten (s. [Anhang 3](#)).

- Beobachtungszeitraum: Datum der Aufnahme / der ambulanten Vorstellung bis max. ein Jahr (teilweise nicht im Förderzeitraum) nach der Entlassung aus dem Krankenhaus bzw. Ende der Symptome (Patient\*innen erhalten eine Aufwandsentschädigung für Folgebesuche)
- Studiensiten (SVs) mit Bioprobeentnahme einmal wöchentlich bis zur Entlassung bzw. Ende der Symptome
- Patient\*innenberichtete Nachsorge (PROM-Visite) ab dem Tag der Entlassung aus dem Krankenhaus und bis ein Jahr (teilweise nicht im Förderzeitraum) nach der Entlassung; falls App nicht verfügbar / möglich, erfolgen stattdessen Telefonanrufe alle 6 Wochen
- Follow-Up-Visiten (FU): Drei Monate nach der Diagnose, einschließlich Bioprobeentnahme; an nicht-universitären Zentren erfolgt lediglich ein Telefonanruf; Patient\*innen der ersten Welle können das Follow-Up bis zu einem Jahr nach Diagnose wahrnehmen

Aufgrund der zusätzlichen Termine und Untersuchungen wird für die Patient\*innen eine Probanden- und Wegeversicherung abgeschlossen. Grundsätzlich gilt, dass die Bioprobensammlung ausschließlich durch die Studienteams der Universitätsklinik erfolgen soll. Für nicht-universitäre Krankenhäuser, niedergelassene Ärzt\*innen und andere Versorgungseinrichtungen besteht die Möglichkeit der reinen Datenerfassung ohne Bioprobeentnahme und/oder der Vernetzung mit den Universitätsklinik zwecks qualitätsgesicherter Verarbeitung und Lagerung von Bioproben in einer professionellen Biobank.

### **UAP 5.3 Koordination und Qualitätsmanagement**

Über die Studienzentrale der Sektorenübergreifenden Plattform wird eine umfassende operative Unterstützung der teilnehmenden Zentren ermöglicht. Verschiedene Kontaktmöglichkeiten (Chatplattform, Rückfrageformular, E-Mail, Telefon; s. [UAP 1.6](#)) sollen ein niederschwelliges Angebot zur Kontaktaufnahme bei Unklarheiten in der Dokumentation schaffen. Zudem werden FAQs, erklärende Materialien und Tutorials erstellt und Dokumentar\*innen darauf hingewiesen.

Die Studienzentrale erstellt über automatisierte Daten-Pipelines aus der NaFoUniMedCOVID-19 Forschungsdateninfrastruktur wöchentliche individualisierte Newsletter für die Partnerstandorte, die Auskunft über die bisherige Rekrutierung an einem Standort im Vergleich zu anonymisiert dargestellten anderen Standorten erteilt und über Neuigkeiten aus dem Umfeld der Studie informiert.

Die Koordination prüft dabei regelmäßig die Erfüllung der unterschiedlichen Strata und die erwartungsgemäße Rekrutierung an den teilnehmenden Zentren unter Berücksichtigung der aktuellen Pandemiesituation. Zentren, die hinter dem erwarteten Beitrag zurückbleiben, erhalten Hilfestellung in Form von Beratung durch die Koordination und Erfahrungsaustausch mit anderen Netzwerkpartnern.

Sämtliche eingehenden Datensätze werden von dem Datenmanagement der Studienplattform ergänzend zu der eingabeseitigen automatischen Prüfung auf ihre fachlich-medizinische Plausibilität und Qualität geprüft. Zudem erfolgte bei einer zufälligen Stichprobe an 10% der eingegebenen Daten eine Quelldatenverifizierung entweder vor Ort oder mittels telemedizinischer Verfahren im Sinne eines virtuellen Monitorings.

### **UAP 5.4 Analysen (Daten und Proben)**

In der herausragenden Bedeutung dieser Plattform für die unmittelbare Bereitstellung von Informationen sollen dringliche Fragestellungen auf Basis der allgemeinen Modul-unabhängigen Datenerfassung während des Pandemiegeschehens innerhalb des Moduls analysiert werden. Mit einem Fokus auf Überlegungen in der initialen Pandemiebekämpfung werden folgende Fragestellungen direkt im Modul adressiert:

- Deskriptive Analyse der Plattformkohorte und Identifikation von Risikofaktoren
- Evaluation des Patient\*innenmanagements
- Einschätzung der Gesundheitskosten und Bewertung der gesundheitsökonomischen Belastungen

Zur Bewertung potenzieller Risikofaktoren werden uni- und multivariable Regressionsmodelle unter Einbezug aller dokumentierten Risikofaktoren auf der Grundlage der vorhandenen Literatur durchgeführt. Zur Identifizierung des finalen Modells werden das Akaike-Informationskriterium (AIC) und das Bayes'sche Informationskriterium (BIC) berücksichtigt. Es werden Ergebniszeitanalysen unter Verwendung komplexer Cox-Proportional-Hazard-Modelle und unter Berücksichtigung zeitabhängiger Kovariate durchgeführt, um Faktoren zu untersuchen, die mit dem jeweiligen Endpunkt (einschließlich Tod) im Zusammenhang mit der Pandemie in Verbindung stehen. Darüber hinaus werden kumulative Inzidenzfunktionen wie das Fine-Gray-Subdistributions-Hazard-Regressionsmodell verwenden, um konkurrierende Ereignisse zum primären Endpunkt (d.h. Verlegung, Entlassung gegen ärztlichen Rat,



Todesfälle, etc.) zu berücksichtigen. Für fehlende Werte wird eine differenzierte Strategie zum Verständnis der Ursachen und der Bedeutung für die Analyse entwickelt und ein abgestuftes Verfahren zum Umgang von Zensur bis hin zu Imputationen über verkettete Regressionen entwickelt.

Das Signifikanzniveau wird mit einem p-Wert < 0,05 definiert. Alle statistischen Analysen werden mit STATA-, Python- und/oder R-Statistik-Software durchgeführt und von geschultem Personal (Epidemiolog\*innen, Statistiker\*innen, Gesundheitsökonom\*innen) unter Verwendung aktueller Analysemethoden durchgeführt.

Arbeitspaket	<b>AP 6</b>	<b>Hochauflösende Kohortenplattform</b>	
Koordination	MW	Weitere Beteiligte	
Start	08/2020	Abschluss	03/2021

#### Ziele

- Aufbau einer Plattform zur tiefen Phänotypisierung von Patient\*innen mit COVID-19 und zukünftigen Erregern mit pandemischem Potential
- Rekrutierung und tiefe Phänotypisierung von 740 Patient\*innen mit COVID-19

#### Arbeitsplan

##### **UAP 6.1 Einrichten der Studienplattform**

Die hochauflösende Kohortenplattform wird initial an bis zu zehn Universitätsklinika mit besonderer Expertise in erweiterter klinischer und molekularbiologischer Krankheits-Phänotypisierung initiiert. Voraussetzung für die Teilnahme ist die Verfügbarkeit eines klinischen Studienzentrums mit Kapazität und Erfahrung für eine umfassende und feingranulare Daten- und Bioprobensammlung bei Patient\*innen mit unterschiedlicher Krankheitsschwere inklusive eines ausgedehnten standardisierten Nachverfolgungsprogrammes. Der Aufbau der hochauflösenden Kohortenplattform folgt der übergeordneten Struktur von NAPKON in Bezug auf Kerninfrastruktur, Plattform-Systematik und Qualitätsmanagement.

##### **UAP 6.2 Rekrutierung und Fallzahlschätzung**

###### *Rekrutierung*

In teilnehmenden Kliniken wird allen Patient\*innen, die stationär im Rahmen von COVID-19 behandlungsbedürftig sind, die Teilnahme an der tiefen klinischen Phänotypisierung angeboten. Für nicht einwilligungsfähige Patient\*innen wird eine Studienteilnahme durch sog. „deferred consent“ bzw. Konsiliararztverfahren mit den zuständigen Ethikkommissionen beraten. Die Studienteilnahme gliedert sich in einen stationären Teil mit an die Schwere des klinischen Verlaufes angepassten Visiterterminen und einer standardisierten Entlassvisite, sowie in einen Nachverfolgungsteil, der 3 Monate ab dem Zeitpunkt des ersten Einschlusses beginnt. Für den Rekrutierungszeitraum von August/September 2020 bis März 2021 ist die Rekrutierung von 740 Patient\*innen in die tiefe Phänotypisierungsplattform vorgesehen. Die Erhebung der klinischen Daten und Entnahmen von Bioproben erfolgt zu festgelegten Zeitpunkten wie im Visitenplan in [Anhang 4](#) dargestellt.

###### *Akute COVID-19 Erkrankung (stationäre Behandlung)*

Während des stationären Aufenthalts werden der klinische Verlauf, Ergebnisse der klinischen Diagnostik (Röntgen, CT, Labor, weitere organspezifische apparative und klinische Untersuchungen), sowie Daten therapeutischer Interventionen erfasst. Auf dem GECCO-Datensatz und dem Datensatz in der sektorenübergreifenden Kohortenplattform aufbauend erfolgt eine Erweiterung der erfassten Parameter bzgl. der zeitlichen Auflösung (3x pro Woche auf Normalstation, mehrmals täglich bei intensivmedizinischer Behandlung) und der Datentiefe (=Anzahl erhobener Parameter durch ergänzende Erweiterungsmodule). Neben der dosisgenauen Erfassung von medikamentöser Behandlung während des stationären Aufenthaltes, zusätzlicher standardisierter Labor-Untersuchungen (z.B. Zytokin-Panels, Myositis Panel, auto-Antikörper) findet eine standardisierte Organ-/System-zentrierte Phänotypisierung durch Echokardiographie, Abdomen-Sonographie, Nierenfunktionsanalyse, Lungenfunktionsanalyse, endokrinologischer und klinisch neurologischer Testung mindestens einmal während des stationären Aufenthaltes statt. Die Entwicklung der Datensatzdetails erfolgt in Abstimmung mit den FOSA. Bei Patient\*innen unter intensivmedizinischer Behandlung wird die Datenerfassung erweitert auf eine mehrmals tägliche Erfassung von Vital- und Beatmungsparametern, Dokumentation von Parametern der Organersatzverfahren (Dialyse, ECMO), Messung der Hämodynamik, Erhebung intensivmedizinischer Scores (SAPS II, SOFA, etc.) und Delir Beurteilung. Insgesamt wird durch die Erweiterung der Datentiefe erreicht, dass Ergebnisse der an den gewonnenen Bioproben erfolgten Phänotypisierungsanalysen (z.B.



Einzelzell-Daten) exakt mit therapeutischen Interventionen (z.B. Dosis der antiinflammatorischen Behandlung, Beatmungs-Drucke, Sauerstoffgabe) abgeglichen werden können und so durch Integration der unterschiedlichen Daten eine klinische und molekularbiologische Phänotypisierung in besonderer Detailtiefe erfolgen kann.

#### *Chronische Folgen der akuten COVID-19 Erkrankung (poststationär)*

Zusätzlich erfolgt zu den Zeitpunkten 3, 6, 12 und 24 Monate (teilweise nicht im Förderzeitraum) nach Erkrankungsbeginn eine systematische Nachverfolgung zur Charakterisierung chronischer Organ- und Folgeschäden durch COVID-19 sowie zur umfassenden Untersuchung von physischer und kognitiver Leistungsfähigkeit. Die Untersuchungen bauen auf Erfahrungen mit der tiefen Phänotypisierung von Patient\*innen im Langzeitverlauf nach kardiovaskulären Ereignissen sowie bei pulmonalen und anderen Erkrankungen auf, wobei Untersuchungsumfang und Visitenfolge wie in **Anhang 4** beschrieben angepasst werden. Die Visiten in Monat 3 und Monat 12 sind Hauptvisiten, an denen eine tiefe Phänotypisierung der Patient\*innen mit einer Kombination aus Erfassung von Symptomen und Lebensqualität (z.B. PROM-Fragebögen), sowie pneumologische, kardiologische, neurologische, neuropsychologische und endokrinologische Evaluation (z.B. Bodyplethysmographie, CO-Diffusion, Spiroergometrie, Echokardiographie, Langzeit-EKG, MRT von Lunge, Herz und Gehirn, Ultraschall Abdomen, Untersuchungen des Augenhintergrunds, neurophysiologische Tests, EEG, Montreal cognitive assessment test, screening für chronic fatigue syndrome, u.a.) vorgenommen wird. Zu den Visiten an Monat 6 und 24 erfolgen gezielte Nachuntersuchungen an Organsystemen, bei welchen im Rahmen der tiefen Phänotypisierung an Monaten 3 und 12 Auffälligkeiten festgestellt wurden.

An allen Visiten Terminen werden Bioproben zur Charakterisierung von Endorganschäden oder der inflammatorischen Reaktion entnommen, sowie Probenmaterial für die Biobank gewonnen. Zur Erfassung von Daten aus medizinischen Ereignissen und Behandlungen, die zwischen den terminierten Visiten aufgetreten sind, ist die Durchführung von zusätzlichen Visiten erlaubt. Patient\*innen mit pathologischen Befunden werden einer adäquaten medizinischen Versorgung zugeführt.

#### *Visitenschema mit Datenerfassung*

Das Visitenschema mit den einzelnen Untersuchungsbestandteilen ist grundlegend in **Anhang 4** illustriert. Die Zahl der Studienvisiten ist abhängig von der Dauer des stationären Aufenthaltes und ist damit grundsätzlich variabel, d.h. ein/e Patient\*in mit mildem Verlauf und dreitägigem Aufenthalt hat nur 1-2 Studienvisiten, während ein/e Patient\*in mit schwerem klinischen Verlauf und Langzeit ITS-Aufenthalt prinzipiell eine sehr hohe Anzahl an Studienvisiten durchlaufen kann. Die Probenentnahme für die Biobank wird bei Langzeitverläufen auf 17 Studienvisiten begrenzt.

#### *Bioprobensammlung*

Die Sammlung von Blutproben für die tiefe Phänotypisierung erfolgt im Rahmen der ersten Blutentnahme nach Studieneinschluss sowie anschließend dreimal pro Woche während der Hospitalisierung. Hierfür wird aufbauend auf das im Bioprobenkern definierte und standardisierte Panel in Abstimmung mit den teilnehmenden Zentren und den Koordinatoren von AP 2 ein erweitertes Bioproben-Set entwickelt. Darüber hinaus werden zusätzliche anhand von Laborprofil-Vorlagen und SOP durchgeführt und erfasst. Zusätzlich erfolgt die Entnahme von Schleimhautabstrichen für die Einzelzell-Analyse von Schleimhautepithelzellen sowie zusätzliche Analysen von Speichel, Sputum und (bei medizinischer Indikation) BAL.

Für Patient\*innen, die an COVID-19 versterben, wird in Kooperationen mit den lokalen Instituten für Pathologie und dem NaFoUniMedCOVID-19-Themenbereich Autopsieproben eine post-mortem-Analyse unter strengen Sicherheitserwägungen durchgeführt. Die Autopsien und Probenentnahme folgen detaillierten SOP mit umfänglichen Hygienekonzepten. Vom Autopsie-Material werden vertiefte Einblicke in den Virustropismus und die Organpathologien schwerer Erkrankungen erwartet. Eine zusätzliche Analyse des infizierten Gewebes mittels spektraler konfokaler Mikroskopie wird Einblicke in die Pathologie des tödlichen COVID-19 geben. Die Proben werden für zukünftige Analysen aufbewahrt.

### **UAP 6.3 Koordination und Qualitätsmanagement**

Die Plattformkoordination etabliert alle notwendigen Mechanismen für eine umfassende operative Unterstützung der teilnehmenden Zentren. Über verschiedene Kontaktmöglichkeiten (Telefon-Hotline, Chatplattform, Rückfrageformular, E-Mail) auf der Interaktionsplattform soll ein niederschwelliges Angebot zur Kontaktaufnahme bei Unklarheiten in der Dokumentation geschaffen werden. Zudem werden FAQs, erklärende Materialien wie Manuale und Tutorials erstellt. Wöchentliche individualisierte Newsletter an die Partnerstandorte, die z.T. gemeinsam bzw. in Abstimmung mit Plattform A erfolgen, informieren über Rekrutierung und Neuigkeiten aus dem Umfeld der Studie.

Das Qualitätsmanagement in der hochauflösenden Kohortenplattform folgt den allgemeinen NAPKON Strukturen. Über eine Vor-Festlegung von Plausibilitätsregeln und –bereichen erfolgt eine automatisierte

Prüfung der Daten bei Eingabe über die Datenmanagement-Plattform. Zudem wird für 20% der gesammelten Daten im Verlauf der Studie ein Datenmonitoring mit source-data-verification (bei elektronischen Krankenakten remote, ansonsten vor Ort) durchgeführt. Durch Erörterung der Datenerhebungstechniken während des gesamten Studienverlaufs wird die Datenqualität sichergestellt und Anpassungen ermöglicht. Das Qualitätsmanagement wird zusätzlich unterstützt durch regelmäßige elektronische Kontrollen von Datenvollständigkeit und -plausibilität sowie durch ein elektronisches Query Management innerhalb der klinischen Datenbank.

#### **UAP 6.4 Analysen (Daten und Proben)**

Die klinischen Daten werden regelmäßig deskriptiv analysiert. Inferenz-statistische Analysen bezüglich klinischer Parameter (z.B. Risikofaktoren für klinischen Verlauf und Versterben) erfolgen gemeinsam mit den Daten der übrigen Plattformen auf Basis des Datensatzkerns.

Die weiterführende Analyse der biologischen Proben ist nicht Teil des Antrages und wird durch zusätzliche Mittel finanziert. Im Rahmen von NAPKON erfolgt die Analyse der in der Hochauflösenden Plattform (so wie in den übrigen Plattformen) gewonnen Proben in den kooperierenden Bereichen wie beispielsweise Surveillance und Testung. Die Probengewinnung und Bereitstellung erfolgt nach höchsten Qualitätsmaßstäben den Strukturen des Bioprobenkerns, mit dem Ziel hochauflösende Technologien zu ermöglichen einschließlich Einzelzell-RNA-Sequenzierung, Cellular Indexing von Transcriptomen und Epitopen durch Sequenzierung (CITE-Seq), Zytometrie by Time-of-Flight (CyTOF), quantitative Plasmaproteomik und epigenetische Analytik. Das übergeordnete Ziel der Daten und Probenanalyse in der hochauflösenden Kohortenplattform ist letztlich eine Integration von feingranularen klinischen Daten und Ergebnissen von detaillierten (sub)-zellulären Analysen.

Arbeitspaket	<b>AP 7</b>	<b>Populationsbasierte Plattform</b>	
Koordination	StS	Weitere Beteiligte	LWH,PH
Start	08/2020	Abschluss	03/2021

#### **Ziele**

- Retrospektive Erfassung des akuten Krankheitsverlaufs und prospektive Untersuchung von Langzeitorganschäden und Folgemorbiditäten nach stattgehabter SARS-CoV-2 Infektion in einem bevölkerungsrepräsentativen Ansatz über alle Schweregrade der Erkrankung hinweg
- Multidisziplinäre Phänotypisierung der Infizierten unter Einbeziehung fachlicher Expertise aus den unterschiedlichen lebenswissenschaftlichen, sozio-kulturellen und sozio-ökonomischen Disziplinen
- Tiefe Phänotypisierung der Infizierten durch eine umfangreiche und hochstrukturierte Bioprobensammlung, funktionelle und bildgebende medizinische Charakterisierung
- Klinische Gesamtbeurteilung der populationsrepräsentativ erfassten Infizierten und damit frühzeitiges Erkennen, Diagnostizieren und Behandeln von Folgemorbiditäten

#### **Arbeitsplan**

##### **UAP 7.1 Einrichten der Studienplattform**

###### *Rekrutierungsvoraussetzungen*

In der populationsbasierten Kohortenplattform ist eine bevölkerungsrepräsentative Rekrutierung von Patient\*innen nach Falldefinition 1 (s. [Tabelle 4](#)) in definierten Sammelgebieten vorgesehen. Der flächendeckende und vollständige Zugang zu den Patient\*innen erfolgt über die jeweiligen Gesundheitsämter der einzelnen Sammelgebiete. Die Plattform geht der Hypothese nach, dass die SARS-CoV-2 Infektion und/oder ihre Behandlung zu signifikanten unmittelbaren Krankheitsfolgen führt und darüber hinaus mit Folgemorbiditäten in verschiedenen Organsystemen assoziiert sein können (z.B. Lungen- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurologische, hepatologische Erkrankungen), die von Relevanz für die Betroffenen und die Steuerung von Gesundheitsressourcen sind. Rekrutierungsvoraussetzungen für die universitätsmedizinischen, epidemiologischen Studienzentren in der populationsbasierten Kohortenplattform sind:

- Zugang zu einer Mindestzahl von 2.000 SARS-CoV-2 Infizierten über kooperierende und räumlich zuständige Gesundheitsämter in der Region des jeweiligen universitätsmedizinischen Zentrums
- Fähigkeit der vollständigen Erfassung und Kontaktierung aller SARS-CoV-2 Infizierten in einer definierten Region
- Erbringung und Charakterisierung einer für den jeweiligen Populationshintergrund aussagekräftigen Stichprobe einer definierten Anzahl von Patient\*innen pro Zentrum (mind. n=300 Infizierte bis 31.03.2021)

- Vorhandensein und aktuelle Verfügbarkeit eines epidemiologisch ausgerichteten Studienzentrums mit nachgewiesener Erfahrung in der Erfassung, Rekrutierung und langfristigen Nachverfolgung von populationsbasierten Patient\*innenkohorten mit begleitender Biomaterialgewinnung
- Verfügbarkeit ausreichender Ressourcen in der Krankenversorgung des jeweiligen Zentrums für die Durchführung der festgelegten Untersuchungspakete inklusive der Sicherstellung der Durchführungsqualität nach Krankenversorgungsstandards
- Vorhandensein einer Infrastruktur für die Überleitung in Anschlussdiagnostik und Bereitstellung von ärztlich bewerteten Untersuchungsergebnissen für potenzielle Weiterbehandler\*innen

#### *Regionen für die Rekrutierung im Initialkonsortium*

Ideale Sammelgebiete für eine Langzeitnachverfolgung von bevölkerungsrepräsentativ selektierten und möglichst vollzählig rekrutierten Infizierten sind geographisch beschränkte und demographisch stabile Regionen innerhalb Deutschlands. Bei deren Auswahl ist auf eine adäquate Repräsentanz ländlicher Bereiche (vorwiegend homogene Bevölkerungsstruktur) und (inner)-städtischer Regionen (mit großer ethnischer Diversität) zu achten. Die minimale Größe einer solchen Region ergibt sich aus der Forderung nach der verifizierten Positivität von mindestens 2.000 SARS-CoV-2 Infizierten, da dies (basierend auf vergleichbaren Erhebungen) zu einer Rekrutierung von 300-700 Fällen führen würde und damit die Inzidenz relevanter Zielereignisse mit hinreichender Genauigkeit abbildet.

Im Hinblick auf die o.g. Rekrutierungskriterien wurden alle an das NaFoUniMedCOVID-19 eingesandten Vorschläge gesichtet. Auf Grundlage der Ergebnisse dieses methodischen Abgleichs wird ein Initialkonsortium um das UKSH-Campus Kiel (KI) gebildet, in dem Zentren berücksichtigt werden konnten, die ein populations-epidemiologisches Projekt eingereicht haben, das den o.g. Anforderungen entspricht. Unter zu Hilfenahme der zentralen Koordinationsstelle am UKSH Kiel werden die Studienstandorte in der lokalen Umsetzung der studienbezogenen Untersuchungen unterstützt.

#### **UAP 7.2 Rekrutierung und Fallzahlschätzung**

##### *Rekrutierung*

Der initiale Kontakt erfolgt durch die Gesundheitsämter. Es obliegt dem Selbstbestimmungsrecht der Betroffenen einer Datenweitergabe an das Rekrutierungszentrum zuzustimmen oder diese abzulehnen. Die wesentlichen Grundsätze der persönlichen Integrität und des Dateneigentums bzw. des Datenverfügungsrechts werden beachtet. Erst nach einer Autorisierung der Datenweitergabe kommt es zum Kontakt mit dem Rekrutierungszentrum und einer vollständigen Aufklärung mit Angebot der Einverständniserklärung. Doppelerfassungen durch die anderen Kohortenplattformen werden durch die Nutzung einer Datentreuhandstelle detektiert und beseitigt. Nach Einverständnis der Patient\*innen zur Kontaktweitergabe erfolgt zunächst eine telefonische Erstbefragung. Im Anschluss sind detaillierte klinische Vor-Ort-Visiten im Rekrutierungszentrum geplant, die neben der wissenschaftlichen Daten- und Biomaterialgenerierung den Charakter und die Qualität eines regelhaften ambulanten Arztbesuchs aufweisen, um mögliche Folgeschäden und Komplikationen der Erkrankung frühzeitig zu identifizieren. Dies bedeutet, dass die Untersuchungen gemäß in der Krankenversorgung üblichen Qualitätssicherungsmechanismen und dem dabei erforderlichen Aufwand erfolgen. In Absprache mit den Ethikkommissionen werden die Ergebnisse dieser individuellen Gesundheitsfürsorge den Betroffenen und ihren Ärzt\*innen zur Verfügung gestellt. Die dabei im ersten Schritt als studienspezifische Leistung zur Anwendung kommenden klinischen, laborchemischen, bildgebenden und funktionellen Gesundheitsuntersuchungen werden deshalb zusätzlich zur Studienplattform in einer geeigneten Art zur Weitergabe an potenzielle Weiterbehandler\*innen (z.B. Arztbrief, Integrationsmöglichkeit in Krankenhausinformationssysteme) kommuniziert. Im Falle pathologischer Befunde wird medizinisch angemessen mit weiterer, vertiefter Diagnostik und/oder Einleitung einer Therapie reagiert, was dann im Rahmen der Routinekrankenversorgung durchgeführt und finanziert wird. Dazu werden einheitliche „Standard-of-care“ Algorithmen definiert, so dass die Ergebnisse von Follow-Up Untersuchungen (z.B. Bildgebung) ebenfalls synchronisiert in die Studienplattform eingespeist werden.

##### *Fallzahlplanung*

Der Großteil der SARS-Cov-2 Infektionen verläuft oligosymptomatisch oder teilweise sogar asymptomatisch und es erfolgen keine Krankenhausbehandlungen. Klinisch belastbare und frühzeitig verfügbare Prädiktoren für einen schweren oder komplizierten Verlauf fehlen und das Verständnis der bislang gefundenen Risikofaktoren ist lückenhaft. Darüber hinaus entzieht sich ein Teil der Betroffenen der stationären Aufnahme und damit der verlässlichen Dokumentation der Erkrankung und möglichen Folgeschäden. Es kann allerdings davon ausgegangen werden, dass weder der Schweregrad der initialen Symptompräsentation noch der weitere klinische Verlauf in der Akutphase prädiktiv für Langzeitfolgen sind, weshalb eine systematische Erfassung von Folgeschäden einem infektionsepidemiologischen Ansatz folgen muss [18]. Zu erfassen sind sowohl relevante

Folgemorbiditäten, die systematisch für alle relevanten Organe morphologisch und funktionell charakterisiert werden müssen, als auch infektionsepidemiologische Charakteristika wie Immunisierungsstatus und Faktoren der Umwelt/Lebensweise, die Krankheitsverläufe mitigieren können. Die Quantifizierung und Bewertung der (unklaren) Krankheitslast nach SARS-CoV-2 Infektion ist kritisch für die Entwicklung und Dimensionierung von Ressourcen im Gesundheitssystem, sowohl aus gesundheitspolitischen Gründen, als auch zur Optimierung der individuellen Gesundheitsvorsorge für die Betroffenen. Dazu gehört nicht zuletzt die Zusammenführung mit Daten aus anderen Systemen wie den Behandlungsdaten (und der Ressourcenbelastung) der Kostenträger. Endpunkte von besonderem Interesse sowohl für Infektion als auch Verlauf sind Risikofaktoren im sozioökonomischen Bereich, Subpopulationen identifizierende molekulare Marker, und Begleiterkrankungen, die sich mit der Erkrankung entwickelt haben oder der Erkrankung folgen.

#### *Statistische Annahmen und Fallzahlschätzung*

**UAP 7.3 Die primäre statistische Analyse einer epidemiologischen Studie zu Folgemorbiditäten und Langzeitschäden umfasst die Schätzung der Inzidenzraten relevanter Entitäten in der infizierten Population und deren Vergleich mit Referenzpopulationen (z.B. Lungenfunktion: Hamburg City Health Studie; kardiale Funktion: Gutenberg-Gesundheitsstudie, metabolische Funktion: NAKO; Bildgebung: SHIP-Studie). Die Stichprobe der SARS-CoV-2 Infizierten muss dabei so groß sein, dass Inzidenzraten mit vorgegebener Präzision geschätzt werden können (d.h. 95% Konfidenzintervalle vorgegebener Breite zu erreichen sind) und sich Unterschiede zu anderen Populationen ggf. als statistisch signifikant absichern lassen. Idealerweise sollte auch eine Adjustierung der Inzidenzschätzungen für potentielle Für den Förderzeitraum wird eine Rekrutierung von 1.315 Patient\*innen angestrebt. Koordination und Qualitätsmanagement**

#### *Ethische und rechtliche Überlegungen*

Die Erfassung von SARS-CoV-2 Infizierten erfordert ein regionales Ethikvotum. Für die Erarbeitung der Einwilligungsdokumente der Patient\*innen sowie für das Protokoll wird auf Vorlagen der NaFoUniMedCOVID-19-Forschungsdateninfrastruktur zurückgegriffen. Diese werden dann in enger Absprache an die Erfordernisse der populationsbasierten Kohortenplattform angepasst. Da die erste Stufe der Datenerzeugung in großen Teilen mit den Strukturen der Krankenversorgung in den beteiligten Zentren interagieren und die erzeugten Daten aus einem Studienumfeld kommend der individuellen Gesundheitsfürsorge der Betroffenen zur Verfügung gestellt werden sollen, gelten die besonderen Anforderungen der Krankenversorgung an die Daten- und Dokumentationsinfrastruktur. Abhängig von der jeweiligen Quelldatenerfassung unterliegen Zeitpunkt und Durchführung der Pseudonymisierung gegebenenfalls den im jeweiligen Landeskrankenhausgesetz beschriebenen Datenschutzbestimmungen und definieren den Zeitpunkt des Exports bzw. der Dokumentation in eine Forschungsumgebung. Bis zum Exportzeitpunkt unterliegen die Daten dem Datenschutzkonzept der beteiligten krankenversorgenden Institution. Für die zentrale Pseudonymisierung, Datentreuhandstelle und zentrale Datenhaltung werden Konzepte in der NaFoUniMedCOVID-19-Forschungsdateninfrastruktur vorgehalten und zur Anwendung gebracht.

#### *Qualität der Datenerhebung, gesundheitsrelevante Befunde in der Definition der Studie ("Folgeerkrankungen") und Zufallsbefunde*

Die Datenqualität der in den Untersuchungen erhobenen Daten entspricht der Qualität der Krankenversorgung. Dies bedeutet, dass die in der Krankenversorgung üblichen Validierungs- und Qualitätskontrollprozesse auch auf diese Untersuchungen angewendet werden (SOP der klinischen Versorgung der beteiligten Universitätskliniken). Diese SOP werden nochmals abgefragt und Lücken geschlossen (z.B. einheitliche Therapiestandards für das Follow-Up von pathologischen Befunden). Die Notwendigkeit von Zusatzuntersuchungen die klinisch indiziert sind, erfolgt durch ein speziell benanntes Expertenbündel an dem jeweiligen Zentrum. Alle Patient\*innen (falls gewünscht auch Hausärzt\*innen oder Fachärzt\*innen) erhalten das Ergebnis der Untersuchungen zusammen mit einer qualifizierenden Beurteilung („Arztbrief“). Die Untersuchungsbefunde werden den Studienteilnehmer\*innen in einem ärztlichen Abschlussgespräch nach jedem Modul erläutert. Entsprechend entstehen auch Kosten, die analog zu denen der Krankenversorgung sind. Teilnehmende Zentren werden den Betroffenen eine weiterführende Diagnostik durch die Routinekrankenversorgung anbieten, sofern sich klinisch bedeutsame Auffälligkeiten ergeben. Die Notwendigkeit von Zusatzuntersuchungen folgen gemeinsam festgelegten „Standard of Care“-Algorithmen. Auch das Ergebnis von Folgeuntersuchungen (z.B. Bildgebung) wird, soweit die/der Patient\*in ihre/seine Einwilligung nicht einschränkt, dem Forschungsdatensatz zugänglich gemacht. Davon unberührt ist die Dokumentation in einen Forschungszusammenhang, der sowohl die Untersuchungen der geplanten Module als auch der



Folgediagnostik umfasst. Das Recht der Patient\*innen auf eine freie Wahl der Ärzt\*innen für eine Folgediagnostik/-behandlung wird respektiert.

#### *Abnormale Befunde durch Untersuchungen mit Methoden außerhalb der Krankenversorgung*

Ausschließlich im Forschungszusammenhang erhobene Befunde (z.B. experimentelle Biomarker) sind nicht mit medizinisch validierten Techniken bzw. nicht in einem medizinisch validierten Umfeld erstellt worden. Sie sind deshalb nicht für die Beurteilung auf individueller Ebene verwertbar und werden der/dem Patient\*in nicht mitgeteilt. Unabhängig von der im klinischen Kontext und jeweiligen Einzelfall nicht validierten Aussagekraft können auch in einem experimentellen Kontext erhobene Befunde von gesundheitspolitischer Bedeutung sein. Zum Zweck der Pandemiesteuerung besteht deshalb eine Kooperation der populationsbasierten Plattform mit dem Robert-Koch-Institut (RKI). Die exklusive Bereitstellung einer zusätzlichen Serumprobe für das RKI ermöglicht dem RKI eigene Untersuchungen zum Immunisierungsstatus auf bevölkerungsrepräsentativer Basis durchzuführen und davon möglicherweise Handlungsempfehlungen für die aktuelle Pandemie abzuleiten.

#### *Datensicherheit und Datenkontrolle*

Für die Betroffenen wird neben dem Eintrag im Klinikinformationssystem ein Datensatz im epidemiologischen Zentrum der Klinik angelegt. Hierbei ist mit dem jeweiligen Klinikcontrolling und der zuständigen Ethikkommission sowie Datenschützer\*innen das genaue Vorgehen standortspezifisch zu besprechen, wobei eine identifizierende Dokumentation in der elektronischen Patient\*innenakte der Klinik bevorzugt wird. Die Vergütung des Falles kann erst nach Eingabe/Übertragung eines vollständigen Datensatzes und der gewonnenen Bioproben im passenden Datenmodul der NaFoUniMedCOVID-19-Forschungsdatenplattform erfolgen. Die Haltung und Kuration der personenidentifizierenden Daten erfolgt nach Vorgaben der NaFoUniMedCOVID-19-Forschungsdatenplattform.

#### *Kostenträger und Aufwandserstattung*

Die in der Studie geplanten Basisuntersuchungen sind alleinig durch den Forschungsauftrag bedingt und gehen nicht zu den Lasten der Kostenträger. Dabei anfallende Kosten gegenüber dem Klinikum werden mit den zur Verfügung gestellten Fallkostenanteilen abgegolten. Eine strukturierte weiterführende Diagnostik, die auf pathologischen Befunden des sog. Basismoduls beruht, fällt unter die Routinekrankenversorgung und wird über die entsprechenden Kostenträger abgerechnet. Studienteilnehmer\*innen erhalten einen angemessenen Ersatz der Reisekosten gem. Bundesreisekostengesetz unter Anwendung der bundeslandspezifischen Erlasse, sowie eine Zeitaufwandszuschale. Unfälle auf den direkten Wegen zum und vom Studienzentrum sind versichert. Der Aufwand für epidemiologische Leistungen und Leistungen der Krankenversorgung zur Abarbeitung des Phänotypisierungspakets wird über eine Fallzuschale abgeglichen.

#### **UAP 7.4 Analysen (Daten und Proben)**

Die Sammlung an Daten- und Biomaterial der populationsbasierten Plattform soll insbesondere zur Analyse von unmittelbaren und langfristigen Folgemorbiditäten dienen. Dabei soll die retrospektive Beschreibung des Krankheitsverlaufs an einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe erfolgen, prospektiv funktionelle Konsequenzen identifiziert und mögliche Langzeitorganschäden und psychosoziale Erkrankungsfolgen exploriert werden.

#### *Retrospektive Untersuchungen*

Da Patient\*innen erst mit Zeitverzögerung erfasst werden können müssen die Charakteristika der Initialmanifestation und der Erstdiagnostik/-behandlung retrospektiv erfasst werden. Hierbei kommt der an anderen Stellen für den Akutverlauf und die retrospektive Erhebung definierte Basisdatensatz zur Anwendung (soweit Daten vorhanden sind). Die Ergebnisse der retrospektiven Beschreibung, die zu einem großen Teil in der ersten telefonischen Kontaktaufnahme erfasst werden, sind Gegenstand einer ersten deskriptiven Analyse, die in einem Zwischenbericht zusammengefasst wird.

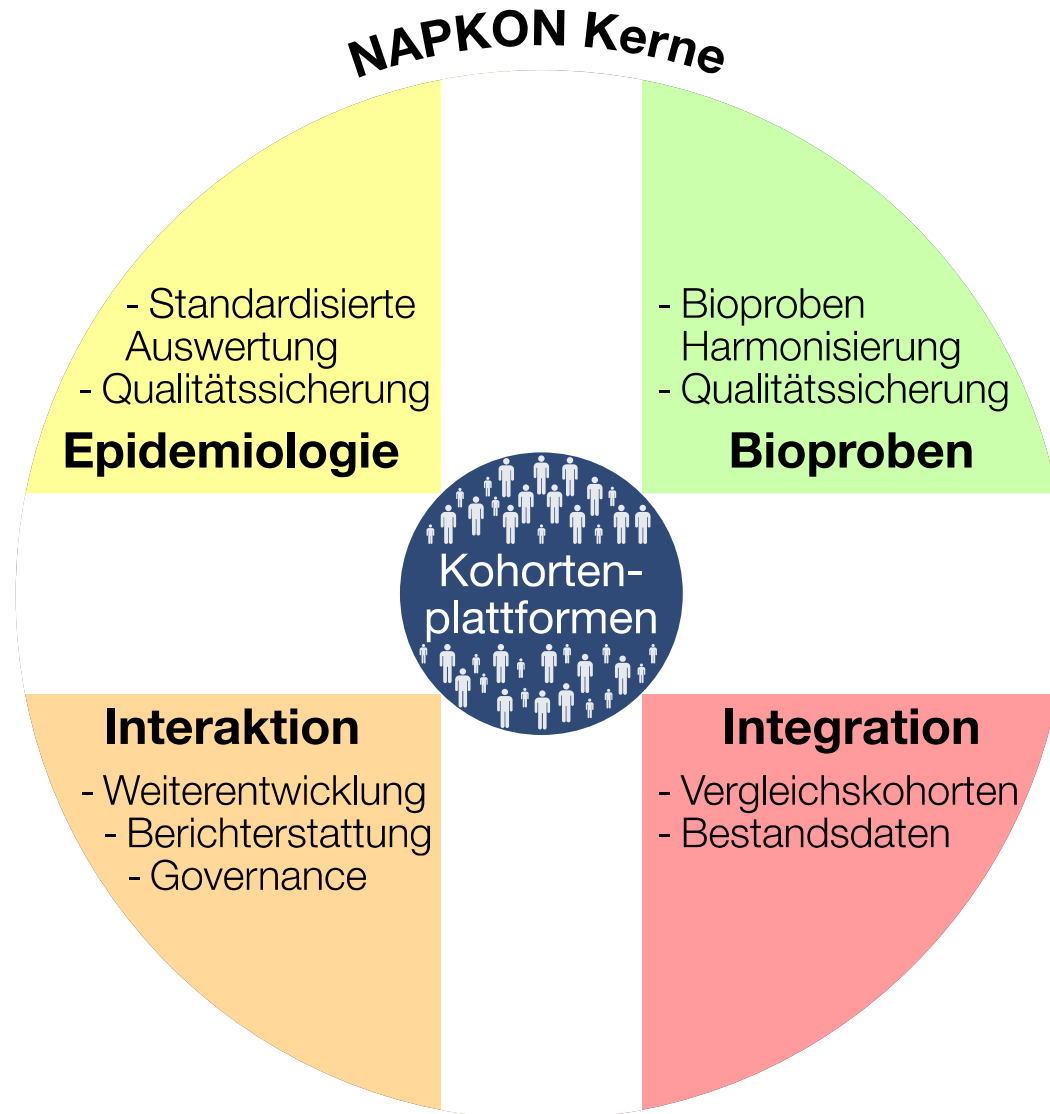
#### *Prospektive Untersuchungen*

Der Ablauf der Untersuchungen ist zusammen mit dem umfassenden Untersuchungsprogramm für jedes Organsystem in **Anhang 8** illustriert. Es wird dort ein Ablauf über 18 Monate als extendierte Planung dargestellt. Mit der jetzigen Finanzierung ist jedoch nur die Zeit bis zum 31.3.2021 abgedeckt, die beabsichtigten weiteren Untersuchungen sind illustrativ und nicht Bestandteil des Antrags. In Abhängigkeit der Ergebnisse der ersten Befunde (Vorliegen von organbezogenen pathologischen Befunden) und in Abhängigkeit der Verfügbarkeit von Folgefinanzierungen können die in der Abbildung geplanten Untersuchungen modifiziert werden. Ziel der Analysen ist die Beschreibung der gesundheitlichen Konsequenzen der SARS-CoV-2 Infektion über alle Schweregrade hinweg, sowie eine Erfassung von Folgemorbiditäten. Das Ergebnis dieser Analysen ist Gegenstand des abschließenden Projektberichts und Ausgangspunkt organspezifischer und übergeordneter Publikationen,



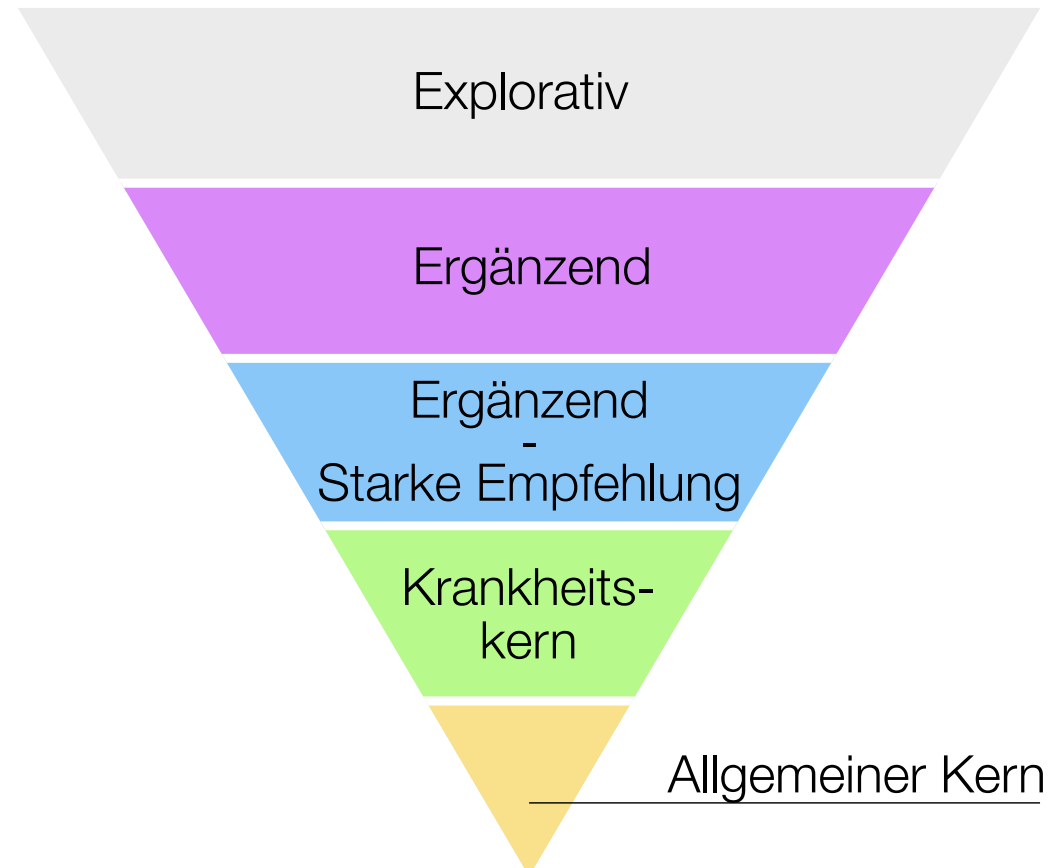
## 5. Referenzen

1. Organization, W.H. *Coronavirus (COVID-19)*. 2020 15.04.2020; Available from: <https://covid19.who.int/>.
2. Wu, D., et al., *The SARS-CoV-2 outbreak: What we know*. International Journal of Infectious Diseases, 2020. **94**: p. 44-48.
3. Rothe, C., et al., *Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany*. New England Journal of Medicine, 2020. **382**(10): p. 970-971.
4. Docherty, A.B., et al., *Features of 20?133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study*. BMJ, 2020: p. m1985.
5. Forschung, B.f.B.u. *Fragen und Antworten zum Nationalen Forschungsnetzwerk der Universitätsmedizin*. 2020 09.07.2020; Available from: <https://www.bmbf.de/de/faq-zum-nationalen-forschungsnetzwerk-der-universitaetsmedizin-11570.html>.
6. e.V., L.-I.f.W.a.d.U.M. *Die volkswirtschaftlichen Kosten des Corona-Shutdown für Deutschland: Eine Szenarienrechnung*. 2020 08.07.2020; Available from: <https://www.ifo.de/DocDL/sd-2020-04-fuest-et-al-volkswirtschaftliche-kosten-corona-2020-04-15.pdf>.
7. Schommers, P., et al., *Restriction of HIV-1 Escape by a Highly Broad and Potent Neutralizing Antibody*. Cell, 2020. **180**(3): p. 471-489.e22.
8. Kurth, F., et al., *Studying the pathophysiology of coronavirus disease 2019: a protocol for the Berlin prospective COVID-19 patient cohort (Pa-COVID-19)*. Infection, 2020.
9. Christian, M.D., et al., *Triage*. Chest, 2014. **146**(4): p. e61S-e74S.
10. Zhang, J., et al., *Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics*. The Lancet Respiratory Medicine, 2020. **8**(3): p. e11-e12.
11. Wiersinga, W.J., et al., *Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review*. Jama, 2020.
12. Nonnemacher, M., D. Nasseh, and J. Stausberg, *Datenqualität in der medizinischen Forschung. Leitlinie zum adaptiven Management von Datenqualität in Kohortenstudien und Registern. 2., aktualisierte und erweiterte Auflage*. 2014.
13. *Global outbreak research: harmony not hegemony*. Lancet Infect Dis, 2020. **20**(7): p. 770-772.
14. Kurth, F., et al., *Studying the pathophysiology of coronavirus disease 2019: a protocol for the Berlin prospective COVID-19 patient cohort (Pa-COVID-19)*. Infection, 2020: p. 1-8.
15. Epidemiologie, D.G.f. *Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP)*. 2018 10.07.2020; Available from: <https://www.dgepi.de/de/berichte-und-publikationen/leitlinien-und-empfehlungen/>.
16. Node, G.B. *COVID-19, Vorhandene Proben*. 13.07.2020; Available from: <https://www.bbmri.de/covid-19/vorhandene-proben/>.
17. Node, G.B. *Sample Locator*. 13.07.2020; Available from: <https://samplelocator.bbmri.de/search>.
18. Carfi, A., et al., *Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19*. JAMA, 2020.
19. Höpfner, T., et al., *Vergleich der Bewertungen verschiedener EBM- und GOÄ-Positionen (Gutachten für das BMG)*. 2019.
20. Arenz, D., et al., *Estimating site costs prior to conducting clinical trials*. Clinical Investigation, 2014. **4**(3): p. 227-234.
21. Agency, E.M. *ICH guideline Q9 on quality risk management*. 2015 06.07.2020; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-3.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf).
22. Gliklich, R.E., N.A. Dreyer, and M.B. Leavy, *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [Internet]. 3rd edition. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US)*. 2014.
23. Krawczak, M., et al., *PopGen: population-based recruitment of patients and controls for the analysis of complex genotype-phenotype relationships*. Community Genet, 2006. **9**(1): p. 55-61.
24. Wuttke, M., et al., *A catalog of genetic loci associated with kidney function from analyses of a million individuals*. Nat Genet, 2019. **51**(6): p. 957-972.
25. Ellinghaus, D., et al., *Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci*. Nat Genet, 2016. **48**(5): p. 510-8.
26. Hampe, J., et al., *A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1*. Nat Genet, 2007. **39**(2): p. 207-11.
27. Webb, T.R., et al., *Systematic Evaluation of Pleiotropy Identifies 6 Further Loci Associated With Coronary Artery Disease*. J Am Coll Cardiol, 2017. **69**(7): p. 823-836.
28. Fischer, A., et al., *Identification of Immune-Relevant Factors Conferring Sarcoidosis Genetic Risk*. Am J Respir Crit Care Med, 2015. **192**(6): p. 727-36.
29. Morbach, C., et al., *Prevalence and determinants of the precursor stages of heart failure: results from the population-based STAAB cohort study*. European Journal of Preventive Cardiology, 2020: p. 204748732092263.
30. Morbach, C., et al., *Variations in cardiovascular risk factors in people with and without migration background in Germany – Results from the STAAB cohort study*. International Journal of Cardiology, 2019. **286**: p. 186-189.
31. Morbach, C., et al., *Speckle tracking derived reference values of myocardial deformation and impact of cardiovascular risk factors – Results from the population-based STAAB cohort study*. PLOS ONE, 2019. **14**(9): p. e0221888.
32. Tiffe, T., et al., *Physicians' lifestyle advice on primary and secondary cardiovascular disease prevention in Germany: A comparison between the STAAB cohort study and the German subset of EUROASPIRE IV*. European journal of preventive cardiology, 2019: p. 2047487319838218.
33. Tiffe, T., et al., *Impact of Patient Beliefs on Blood Pressure Control in the General Population: Findings from the Population-Based STAAB Cohort Study*. International Journal of Hypertension, 2019. **2019**: p. 1-7.
34. Lex, C. et al., *Lung function trajectories using different reference equations in a birth cohort study up to the age of 20 years*. Eur Respir J. 2018. **52**(2):1800364.
35. Michels, K.B. et al., *Recommendations for the design and analysis of epigenome-wide association studies*. Nat Methods. 2013. **10**(10):949-955.
36. Franceschini, N. et al., *GWAS and colocalization analyses implicate carotid intima-media thickness and carotid plaque loci in cardiovascular outcomes*. Nat Commun. 2018. **9**(1):5141.



## Klassifikation von Datenelementen einer Krankheitsentität

in Anlehnung an [commondataelements.ninds.nih.gov](https://www.commondataelements.ninds.nih.gov)



Anhang 3: Visitenübersicht Sektorenübergreifende Kohortenplattform

	Screening	Baseline	Studienvisite*	Follow-Up	Close-Out
Tag	0	0 -3	<b>Stationär:</b> Wöchentlich bis Entlassung <b>Ambulant:</b> Wöchentlich bis Genesung	Kontinuierlich über App <b>Alternativ:</b> Alle 6 Wochen telefonisch	Drei Monate nach Diagnose**
Schriftliche Einwilligung (ICF)	X				
Ein-/Ausschlusskriterien	X	X			
Registrierung bei Treuhandstelle		X			
Ambulante Pat.: Hausbesuch mit VZ-Kontrolle und Laborentnahme		X	X		
Anamnese, Demographie, Vorerkrankung		X			X
Vitalzeichen, Symptome, WHO Ordinal Scale		X	X	(X)	X
Routinelabor		X	X		(X)
Dokumentation von Medikation, nicht medikamentöser Therapie, Befunden, Diagnostik ITS Parameter inkl. Organersatzverfahren, Hämodynamik, Delirbeurteilung; Scores (SAPSS II, GCS, SOFA etc.)		X	X		(X)
Dokumentation GECCOplus+ Datensatz zzgl. aktiver Module		X	X	(X)	X
Standardpanel Bioproben		(X)	(X)		(X)
PBMC Gewinnung		(X)	(X)		(X)
EKG, LuFu, TTE					(X)

Angaben in Klammern beziehen sich auf Studienaktivitäten, die in der Regel nur an Universitätsklinika durchgeführt werden.

\*) Zusätzliche Visite bei Auftreten von infektionsassoziierten Komplikationen. \*\*) Patient\*innen der ersten Welle können den Termin innerhalb von 12 Monaten nach Diagnose wahrnehmen.

#### Anhang 4: Visitenübersicht Hochauflösende Kohortenplattform

Visite	Ein- schluss	V1 <sup>1</sup>	V2 <sup>1</sup>	V3 <sup>1</sup>	V4 <sup>1</sup>	V5 <sup>1</sup>	V6 <sup>1</sup>	V7 <sup>1</sup>	VX-X <sup>1</sup>	V-Entlassung	V_FU1 <sup>4</sup>	V_FU2 <sup>5</sup>	V_FU3 <sup>4</sup>	V_FU4 <sup>5</sup>	V_FUX
<b>Studienvisite 3 x wöchentlich</b>		Montag / Mittwoch / Freitag <sup>2</sup>							Tag der Entlassung	3 Monate nach Einschluss	6 Monate nach Einschluss	12 Monate nach Einschluss	24 Monate nach Einschluss	Ungeplant	
<b>Zeitfenster</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+/- 2 Wochen	+/- 3 Wochen	+/- 4 Wochen	+/- 4 Wochen	-
Informed Consent	X														
Anamnese, Demographie, Vorerkrankungen	X										X	X	X	X	X
Vitalzeichen, Symptome, WHO Clinical Ordinal Scale	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Routinelabor	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SARS-CoV-2 PCR Testung	X							X	X	X					
SARS-CoV-2 Antikörpertestung	X									X	X	X	X	X	X
Probenentnahme für Biobank <sup>3</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Probenentnahme für Mikrobiomanalyse	X									X	X		X		
Dokumentation von Medikation, nicht medikamentöser Therapie, Befunden (z.B. Mikrobiologie)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ITS Parameter inkl. Organersatzverfahren, Hämodynamik, Delirbeurteilung; Scores (SAPSS II, GCS, SOFA etc.)		(mehrmals) täglich bei ITS Aufenthalt													
Weiterführende Untersuchungen (z.B. Koronarangiographie, Myokardbiopsie, cMRT, Endoskopie, EEG etc.)		Dokumentation wenn erfolgt													
Spirometrie, Bodyplethysmographie, Diffusionsmessung, Blutgasanalyse										X	X	X	X	X	X
Nierenfunktionsstatus / Urinanalyse										X	X	X	X	X	X
Endokrinologische Basisdiagnostik											X		X		
Echokardiographie, EKG											X		X		
Klinisch neurologische Testung (Status und Scores, Kognitive Testung)											X		X		
(Lungen)-Bildgebung															
Cardio-MRT, Lungen-CT oder -MRT, cMRT <sup>6</sup>											x		x	x	
LZ-RR, LZ EKG											X		X		
Abdomen-Ultraschall											X		X		
Quality of Life, Fragebögen/Scores: (Promis-29, Frailty, Physical Function, FSS, PHQ8, Physical fatigue Questionnaire, Trauma-PHQ, PCL-5, Barthelindex)	X									X	X	x	X	x	
Montreal cognitive test (MOCA), Cantab test											x		x		
Spiroergometrie											x		x	x	
Fundoskopie / Fundusfotografie											x		x		
Riechtest /Geschmackstest											x		x		
Somatosensible Testung											x		x		
EEG											x		x		
Handkräftmessung											x		x	x	

1) Anzahl der Studienvisiten richtet sich nach der Dauer des stationären Aufenthaltes, 2) (mehrmals) täglich bei ITS- Patient\*innen, 3) Maximale Visiten mit Bioprobenentnahme während stationärem Aufenthalt für Normalstationspatient\*innen: **7 plus Entlassung**, für ITS-Patient\*innen: **16 plus Entlassung**, 4) Deep Phenotyping Follow up, 5) Verlaufs-Follow up, 6) sofern Patient zustimmt. Es erfolgt eine separate Aufwandsentschädigung.



Anhang 5: Untersuchungsabfolge Populationsbasierte Kohortenplattform

i. Rekrutierungsanruf  
und initiale Befragung

x. Interim  
Analyse

ii. Interview/  
Telemedizin

iii. Interview/  
Telemedizin

iii. Interview

ii. Interview

iv. Thoraxmodul, US

vii. Ganzkörper-  
untersuchung

iv. Thoraxmodul

v. Labor/  
Biomaterialien

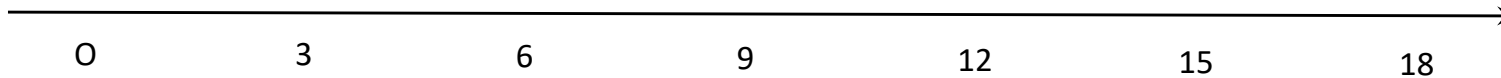
v. Labor/  
Biomaterialien

v. Labor/  
Biomaterialien

viii. spez. Imaging

vi Retrospektive Erfassung der  
Manifestationssymptome/-daten

x. App/web basierte „self assessments“, „physical activity tracking“



Monate nach Infektion

Aktivitäten am Studienzentrum – direkte Untersuchung des Patienten

**Erläuterung:**

(i) Rekrutierung und Erstbeurteilung der/des Patient\*in durch telefonische Anrufe. Bei diesen Anrufen erfolgt die Verifikation der Infektion und Erläuterung des ICF, sowie Erfassung von Datenquellen für retrospektive Krankheitsinformation und erste Informationen über prä-existierende Erkrankungen.

(ii,iv-vi) Die erste Untersuchung am Studienzentrum wiederholt einige der Elemente des initialen Telefoninterviews. Das Thoraxmodul fokussiert auf Lungen-, Herz- und Gefäßfunktion (u.a. Spirometrie, Bodyplethysmographie, Diffusionsgasmessung, Herzecho, Carotiden-IMT). Es erfolgen außerdem ein Leber-/Abdomenultraschall inkl. Fibroscan der Leber, neurologische Untersuchung, Grip Strength und Riech-/Geschmackstests. An weiteren Basisuntersuchung werden durchgeführt: EKG, Vitalparameter, Anthropometrie. Darüber hinaus wird eine umfassende Zahl entweder Arzt-administrierter oder selbst-administrierter Fragebögen erhoben (u.a. Gedächtnistestung, kognitive Leistungsfähigkeit, Fatigue, Depression). Es erfolgen Laboruntersuchungen (inkl. subklinische Entzündungsmarker, Immunstatus inkl. FACS, metabolische Parameter, Blutgerinnung, Leber-, Nieren- und Herzfunktion) und Bioproben-gewinnung. Ein Serumaliquot wird an das Robert-Koch-Institut abgegeben.

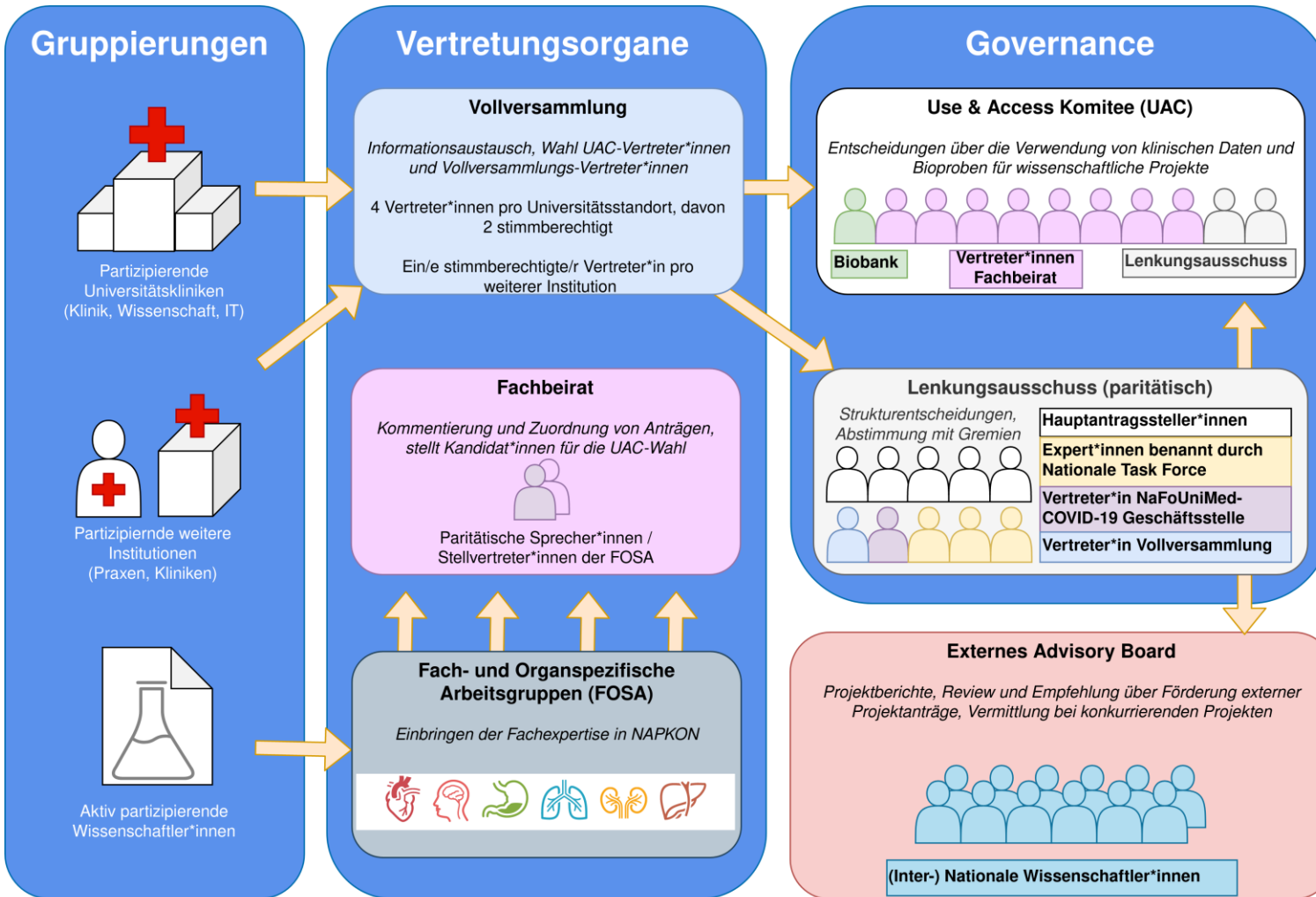
(iii) Zwei Telefoninterviews (vor der ersten Untersuchung im Zentrum und danach) erfragen neue medizinische Probleme/Symptome bzw. auswärts erhobene, neue medizinische Befunde, Lebensqualität, Atemwegssymptome und körperliche Leistungsfähigkeit.

Planungen außerhalb des Förderzeitraums und daher nicht Teil des Budgets:

(vii-viii) 12-18 Monate nach Infektion erfolgt eine umfassende Ganzkörperuntersuchung. Zusätzlich zur Wiederholung eines Großteils der Untersuchungen des ersten Vor-Ort-Termins erfolgt ein Ganzkörper-MRT (Fokus Ernährungsstatus, Leberfett, strukturelle Morphologie), eine Lungen MRT und ein Cardio-MRT (inkl. CINE imaging mit 2D Feature Tracking (FT)-Technik für funktionelle Beurteilung und T1-/T2-cards um auch frühe Stadien einer myopathischen Entzündung zu erfassen). Ein funktionelles Hirn MRT wird durchgeführt, um neurodegenerative Prozesse zu erfassen (inkl. Myelin-Integrität und hochauflösender Darstellung der Gefäßwände). Ein Routinelabor wird vor Ort durchgeführt, das auch ein Zytokin und Gerinnungspanel enthält. Der Basissatz an Bioproben umfasst die im Bioprobenkern beschriebenen Materialien

(x) App/Web basierte Erfassung von PROM, Gedächtnis und körperlicher Aktivität.

Anhang 6: Übersichtsgrafik Zusammensetzung und Wahlen der Studiengremien



Anhang 7: Qualitätssicherungsprozesse

