



ARVC REGISTER, BIOBANK UND GENTEST INFORMATIONSBROSCHÜRE

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie bitten, an einem klinischen Register teilzunehmen. Bitte lesen Sie sich die folgenden Informationen aufmerksam durch.

1. Was ist die ARVC?

ARVC ist die Abkürzung für "**A**rrhythmogene **R**echts **V**entriculäre **C**ardiomyopathie", eine vererbte Erkrankung des Herzmuskels und eine häufige Ursache für den plötzlichen Herztod bei jungen Menschen und Athleten. 20% aller jungen Menschen, die einen plötzlichen Herztod erleiden, haben eine ARVC. Die Erkrankung wurde 1978 erstmals beschrieben und ist durch einen vollständigen oder partiellen Ersatz von Herzmuskulatur durch narbig-fettiges Gewebe charakterisiert. Dieser Umbau stellt das Substrat für die elektrische Instabilität des Herzens dar und kann zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen und/oder Herzvergrößerung sowie Herzschwäche führen. Die Häufigkeit der Erkrankung wird in der Allgemeinbevölkerung auf 1:2'000- 1:10'000 geschätzt. 80% aller ARVC Diagnosen werden vor dem 40. Lebensjahr gestellt.

2. Allgemeine Informationen zum Register und Biobank

Es gibt bisher noch wenige Studien, die eine größere Anzahl an Patienten mit ARVC über längere Zeit untersuchten. Daher fällt es häufig schwer, bestimmte Fragen von betreuenden Ärzten und Patienten über die Ursache der Erkrankung, deren Behandlung und Prognose beantworten zu können. Wir haben daher ein „**ARVC Register**“ etabliert, um eine größere Anzahl an Patienten über einen längeren Zeitraum studieren zu können und erhoffen uns so, wichtige Fragen zur Diagnose, Risikostratifizierung und Behandlung klären zu können. Dieses Register besteht aus einer elektronischen Datenbank, in die medizinische Daten aller Patienten mit einer bestätigten oder vermuteten ARVC in einer anonymisierten Form durch medizinisches Fachpersonal eingegeben werden und anschliessend ausgewertet werden können.

Während eines Spitalaufenthalts werden häufig Flüssigkeiten (Blut, Harn oder andere Körperflüssigkeiten), Zellen oder Gewebeproben entnommen und untersucht. Oft werden nicht die gesamten Proben für die Diagnose und Therapie benötigt. Dieses Material zusammen mit den Daten zu Ihrer Person (z.B. Alter, Geschlecht, Krankheiten usw.) ist sehr wertvoll für die biomedizinische Forschung.

Wir bitten Sie, uns die Einwilligung dafür zu geben, dass die Ihnen entnommenen Proben und Daten in der „**ARVC Biobank**“ des Universitätsspitals Zürich aufbewahrt und für biomedizinische Forschung weiterverwendet werden dürfen. Ihre Einwilligung ist freiwillig. Die aktuelle Studie soll bisher unbekannte Faktoren im Rahmen eines normalen Arztbesuches mit wenig Zusatzaufwand untersuchen. Sollten Sie sich zu einer Teilnahme entschliessen, möchten wir Sie 1x pro Jahr kontaktieren, und über Ihren Gesundheitszustand befragen. Die gesamte Studie wird im Rahmen der geltenden Gesetze und international anerkannten Grundsätze durchgeführt.

Diese Broschüre fasst die wichtigsten Informationen zusammen, damit Sie diesen Entscheid treffen können, und informiert Sie über Ihre Rechte. Falls Sie Fragen haben

oder zusätzlich etwas wissen möchten, wenden sie sich bitte an Ihre Ärztin oder Ihren Arzt; sie können Ihnen weitere Auskünfte geben.

Warum überhaupt biomedizinische Forschung mit Biobanken?

Die biomedizinische Forschung hat in den letzten Jahrzehnten grosse Fortschritte gemacht. Es gibt aber noch viele Bereiche, in welchen die Ursachen von Krankheiten untersucht bzw. die Erkennung und Behandlung von Krankheiten noch verbessert werden können. Für die dazu notwendige biomedizinische Forschung ist es sehr wertvoll, über Proben und Daten von vielen Menschen zu verfügen, die bereits in einer Biobank zur Verfügung stehen.

3. Ziel des Registers und der Biobank

Das Ziel dieses Registers ist es, das Krankheitsbild ARVC und dessen Verlauf über die Zeit besser zu verstehen. Dazu möchten wir Faktoren finden, welche entweder mit verschiedenen Krankheitseigenschaften oder dem Fortschreiten der Erkrankung über die Zeit verbunden sind. Ausserdem möchten wir erfassen, welche Medikamente oder Eingriffe den natürlichen Krankheitsverlauf beeinflussen können. Daraus können wir wichtige Informationen über die von uns vorgeschlagenen Therapien gewinnen, um so in Zukunft die Behandlung für dieses Krankheitsbild weiter verbessern zu können. Zu diesem Zweck sind jährliche Verlaufsbelegungen geplant. Da es sich bei der Beobachtung des Krankheitsverlaufs um einen mehrjährigen Prozess handelt, möchten wir die Befragungen so lange wie möglich durchführen und haben deshalb noch kein Enddatum für die Studie festgelegt.

4. Auswahl der Studienteilnehmer

Sie wurden für die Studie angefragt, weil bei Ihnen eine ARVC festgestellt wurde oder vermutet wird, eine häufige Ursache des plötzlichen Herztodes beim Menschen.

5. Freiwilligkeit der Teilnahme

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Ihre Proben und Daten dürfen **nur mit Ihrer Einwilligung** für die Forschung verwendet werden. Das heisst, Sie müssen zuvor um Ihre Einwilligung angefragt werden. Sie allein entscheiden darüber, ob Sie Ihre Proben und Daten für solche biomedizinische Forschung zur Verfügung stellen wollen – freiwillig, ohne Zeitdruck und nachdem Sie alle nötigen Informationen erhalten haben.

Sie können eine Einwilligung jederzeit wieder rückgängig machen. Ohne Widerruf gilt Ihre Einwilligung auch über den Tod hinaus. Einen allfälligen Rückzug Ihrer Einwilligung bzw. den Rücktritt von der Studie müssen Sie nicht begründen.

Wenn Sie auf die Teilnahme an dieser Studie verzichten, haben Sie keine Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung zu erwarten. Das gleiche gilt, wenn Sie Ihre Einwilligung zur Studie zu einem späteren Zeitpunkt zurückziehen. Sollten Sie von der Studie zurücktreten, werden alle allenfalls aufbewahrte Materialien auf Ihren Wunsch hin zerstört. Bereits erhobene Daten bleiben jedoch im Besitz des Studienleiters.

6. Was bedeutet Ihre Einwilligung?

Wenn Sie einwilligen, dürfen Ihre Proben und Daten für die Forschung in einer Biobank aufbewahrt werden. **Damit werden sie der biomedizinischen Forschung zugänglich gemacht.** Forschende können diese Proben und Daten für biomedizinische

Forschungsprojekte verwenden, die – wo es das Gesetz verlangt – vorgängig von der zuständigen Forschungsethikkommission bewilligt werden müssen.

Ihre Einwilligung gilt auch für **Projekte in der Zukunft**. Sie werden daher nicht informiert, wenn Ihre Proben und Daten genutzt werden. Ihre Einwilligung wird auch nicht nochmals eingeholt – ausser dort, wo das Gesetz oder die zuständige Forschungsethikkommission eine erneute Einholung der Einwilligung verlangen.

7. Studienablauf

Die Studienuntersuchung umfasst zunächst einen Fragebogen, in dem Sie uns möglichst genaue Angaben über Ihre medizinische Vorgeschichte geben sollen. Anschliessend wird eine Blutentnahme durch geschultes Personal durchgeführt. Insgesamt werden Ihnen ca. 40-50 ml Blut aus einer Vene am Unterarm entnommen (als Vergleich, im Rahmen der Blutspende werden problemlos ca. 450 ml Blut entnommen). Bei dieser Blutentnahme werden auch weisse Blutkörperchen („Leukozyten“) entnommen, welche in der Folge dazu dienen, Ihr Erbgut zu isolieren. Sollten Sie gegen eine Einlagerung von Blut/Gewebsproben sein, können Sie dies auf dem separaten Einverständnisformular vermerken, und trotzdem ins Register aufgenommen werden. Die üblichen Untersuchungen weichen nicht von den Standarduntersuchungen ab, welche auch unabhängig von der Studie durchgeführt würden. Der Zusatzaufwand, der für Sie durch die Studie entsteht, besteht im Ausfüllen des Fragebogens (ca. 20 Minuten). Wir werden in Ihrem Blut neben dem Erbgut eine Vielzahl von weiteren Blutbestandteilen messen.

8. Nutzen für die Teilnehmer

In den allermeisten Studien werden nicht einzelne Patientenproben untersucht, sondern eine grosse Anzahl von Proben. Die Gesamtheit und nicht die einzelne Probe ist also für die Forschenden interessant. Sie werden deshalb grundsätzlich nicht aktiv über die Ergebnisse einzelner Forschungsprojekte informiert, in welchen Ihre Proben verwendet wurden. Falls Sie über unsere Forschungsergebnisse informiert werden möchten, können Sie uns jederzeit kontaktieren. Aus dieser Studie entsteht Ihnen kein direkter Nutzen. Sie leisten jedoch mit einem für Sie relativ geringen Aufwand einen grossen Beitrag für die Erforschung eines bisher nur schlecht untersuchten Gebiets.

9. Keine Beteiligung an der kommerziellen Nutzung

Die Ergebnisse der Forschungsprojekte können unter Umständen zur Entwicklung kommerzieller Produkte beitragen, zum Beispiel zur Entwicklung neuer Arzneimittel. Mit Ihrer Einwilligung verzichten Sie auf jegliche Ansprüche an kommerziellen Nutzungen oder Patenten, die mit Ihren Proben und Daten in Verbindung stehen.

10. Risiken und Unannehmlichkeiten

Diese Studie beinhaltet nur Untersuchungen, welche im klinischen Alltag zur Routine gehören. Es werden also keine experimentellen Untersuchungen durchgeführt. Folgende Unannehmlichkeiten können trotzdem auftreten: Bei jeder Blutentnahme kann es zur Entstehung von Hämatomen (= blauen Flecken) und Reizung von Hautnerven kommen. Hämatome erfordern keine Behandlung. Schmerzen, welche als Folge der Nervenreizung auftreten können sind in der Regel selbstlimitierend und bedürfen keiner speziellen Behandlung. Die Menge an entnommenen Blut (40-50 ml) ist ungefährlich und führt zu keinen Unannehmlichkeiten.

11. Vertraulichkeit der Daten

In dieser Studie werden persönliche Daten von Ihnen erfasst. Diese Daten werden mit Hilfe einer Zahl, welche Ihnen persönlich nicht zugeordnet werden kann, so anonymisiert, dass die Forschenden nicht wissen, von wem die Proben stammen. Nur die Studienleitung besitzt den Schlüssel, welche Ihre persönlichen Informationen mit den erhobenen Daten verbinden kann. Dieser Schlüssel wird unter keinen Umständen an Drittpersonen herausgegeben. Die Daten sind nur in verschlüsselter Form Fachleuten zur wissenschaftlichen Auswertung zugänglich. **An andere Biobanken dürfen die Proben/Daten nur weitergegeben werden, wenn diese die gleichen Standards einhalten wie die vorliegende Biobank.**

Während der ganzen Studie und bei den erwähnten Kontrollen wird die Vertraulichkeit strikt gewahrt. Ihr Name wird in keiner Weise in Rapporten oder Veröffentlichungen, die aus der Studie hervorgehen, veröffentlicht. Der ARVC Gentest ist vertraulich, genauso wie weitere persönliche Informationen über Ihre Gesundheit. Personen, die Ihnen die Probe entnehmen und Laborpersonal, das den Test durchführt, wird mit Ihrer Probe umgehen. Die Angaben in Ihrer Krankengeschichte sowie die Testresultate werden vertraulich behandelt. Die Resultate des Gentests können auf Ihre Anfrage/ die Anfrage vom elterlichen/gesetzlichen Vertreter hin mitgeteilt werden.

12. Verwendung der Proben

Alle gesammelten Proben werden wie oben beschrieben verschlüsselt und anschliessend in überwachten Kühlschränken zentral eingelagert. Nachdem der ARVC Gentest durchgeführt worden ist, werden wir Ihre Proben/DNA zum Zwecke der Nachprüfbarkeit unserer Ergebnisse aufbewahren. Am Ende der Einverständniserklärung können Sie jedoch angeben, ob Ihre Proben vernichtet werden sollen oder ob Sie Forschenden erlauben, Ihre Proben zur Erforschung weiterer möglicher Mechanismen, die mit einer ARVC in Verbindung stehen könnten, aufzubewahren. Die Einlagerung der Proben erfolgt nach strikten, schriftlich festgelegten Regeln. Die Proben werden so lange wie möglich aufbewahrt, um langfristig der Wissenschaft zur Verfügung zu stehen.

Die Proben werden nur von geschultem Personal verarbeitet. Regelmässige Qualitätskontrollen garantieren einen zuverlässigen Ablauf. Nur das Leitungskomitee, bestehend aus den für diese Studie verantwortlichen Ärzten, darf über die Verwendung der Proben entscheiden. Zum jetzigen Zeitpunkt sind die genauen Messungen im Rahmen von zukünftigen Forschungsprojekten, die mit Ihren Proben durchgeführt werden sollen, noch nicht festgelegt. Zukünftige Messungen werden nur nach streng wissenschaftlichen Kriterien durchgeführt. Ihre Proben werden nie für wirtschaftliche Zwecke genutzt. Drittpersonen haben unter keinen Umständen direkten Zugang zu den Proben. Das Leitungskomitee muss allfällige wissenschaftliche Arbeiten durch Drittpersonen genehmigen. Auswertungen durch Drittpersonen werden nur mit vollständig verschlüsselten Daten durchgeführt. Drittpersonen werden unter keinen Umständen über zukünftige Auswertungsergebnisse informiert.

13. Versicherungsschutz

Es wurde eine Versicherung für dieses Projekt abgeschlossen, die Ihnen Schäden ersetzt, die Sie gegebenenfalls im Rahmen des klinischen Versuchs erleiden. Wenden Sie sich gegebenenfalls bitte an den verantwortlichen Prüfarzt (Dr. Ardan Saguner, Universitätsspital Zürich).

14. Was ist der ARVC Gentest?

Das menschliche Erbgut ist in jedem Zellkern einer jeden Zelle des menschlichen Körpers vorhanden. Gene sind die Einheiten dieses Erbguts und bestehen aus DNA. Jeder Mensch wird mit einem für ihn typischen Erbgut geboren das einzigartig ist. Kleine Defekte in bestimmten Genen können dabei eine Erkrankung oder einen Geburtsfehler verursachen. Mit einem Gentest kann man das Erbgut einer Person näher untersuchen. Durch einen Gentest kann untersucht werden, ob eine Person ein Träger einer genetischen Mutation (Veränderung) ist, die weitervererbt werden kann und bei den Nachfahren zu einer Krankheitsausprägung führen kann. Bis heute wurden annähernd 260 mutmassliche ARVC Mutationen, verteilt über 10 Gene, beschrieben (<http://www.arvcdatabase.info/default.aspx>). Jedoch können 90% dieser Mutationen lediglich 5 Genen zugeordnet werden: *DSC2*, *DSG2*, *DSP*, *JUP* und *PKP2*. Der ARVC Gentest, der an der Universität Zürich angeboten wird, analysiert alle oben aufgeführten Gene.

15. Was sind die Kosten des ARVC Gentests?

Wir führen den Gentest im Rahmen von wissenschaftlichen Untersuchungen kostenfrei durch.

Falls Sie *unabhängig von dieser Studie* einen offiziellen Bericht über die Resultate des ARVC Gentests benötigen, so muss der ARVC Gentest am Institut für Humangenetik der Universität Zürich durchgeführt werden. In diesem Fall müssen Sie oder Ihre Krankenversicherung mit Kosten rechnen, die Ihnen oder Ihrer Krankenversicherung durch das Institut für Humangenetik der Universität Zürich in Rechnung gestellt werden.

16. Was sind die Einschränkungen des ARVC Gentests?

Trotz der wichtigen Erkenntnisse der letzten 2 Jahrzehnte kann die umfassende Mutationsanalyse aller derzeit bekannter ARVC Gene nur in 55% der ARVC Patienten Genveränderungen nachweisen. Ein negativer Test bedeutet daher, dass der genetische Mechanismus bei der jeweiligen Person zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht geklärt werden kann und weitere Forschung notwendig ist, um die genetischen Grundlagen dieser Erkrankung vollständig zu verstehen. Ausserdem besteht eine Wahrscheinlichkeit von 0.5-2%, das eine tatsächlich bestehende Genveränderung in einem der 5 getesteten Gene mit dem ARVC Gentest verpasst wird. Die Detektion von grossen genetischen Deletionen (Löschungen) oder Duplikationen (Vervielfältigungen) ist nicht Teil dieses Gentests. Der Test wird ebenso wenig Fehler detektieren können, die das sog. DNA "read-out", also das Umschreiben von DNA in RNA oder die weitere Prozeption betrifft.

17. Was sind die Vorteile des ARVC Gentests?

- Ein positiver Test gilt als eines der Hauptkriterien für die Diagnose einer ARVC. Manchmal ist die Erkrankung sehr subtil und der Arzt hat nicht ausreichende weitere Kriterien, um die Diagnose einer ARVC stellen und eine entsprechende Therapie beginnen zu können. In diesem Kontext ist der ARVC Gentest hilfreich, um die Diagnose einer ARVC zu erhärten.
- Das Wissen um eine ARVC Mutation kann eine Person und deren Familienangehörige dazu bewegen, wichtige Veränderungen in der Lebensplanung vorzunehmen.
- Die Detektion einer ARVC Mutation in einem Individuum vereinfacht die Identifikation von weiteren asymptomatischen Genträgern in dessen Familie, die einem Risiko ausgesetzt sind. Diese können von einer frühen medizinischen Zuwendung und der

Prophylaxe eines plötzlichen Herztodes profitieren. Alle erstgradigen Verwandten eines Individuums mit einer ARVC Genmutation haben ein 50% Risiko, von der gleichen Genmutation betroffen zu sein, auch wenn sich die Krankheit nicht zwangsläufig bei ihnen ausprägt (variable Penetranz).

18. Was sind die Risiken des ARVC Gentests?

- Die Entscheidung zur Gentestung kann emotional fordernd sein. Dies kann sich in emotionalen Reaktionen, bedingt durch das Wissen Träger oder Nicht-Träger einer ARVC Genmutation zu sein, äussern. Aus diesem Grund kann es sinnvoll sein, einen Therapeuten und/oder Genetiker zu konsultieren.
- Ein positiver Gentest kann familiäre Beziehungen beeinflussen. Eine Person, die sich einer Gentestung unterzieht muss entscheiden, ob sie ihren Familienangehörigen darüber berichtet. Das Resultat eines Familienmitglieds kann Rückschlüsse über das Erbgut anderer Familienmitglieder geben, auch wenn letztere nicht genetisch getestet wurden.

19. Genetische Beratung

Um sich des Ziels, der Konsequenzen und der Limitationen der Gentestung bewusst zu sein, wird eine angemessene genetische Beratung durch eine hierfür ausgebildete Person (Kardiogenetik) im Rahmen unseres Registers gewährleistet. Eine solche kardiogenetische Beratung wird allgemein empfohlen. Die Gentestung ist, ebenso wie andere diagnostische Eingriffe, freiwillig und bedarf einer schriftlichen Einverständnis. Sie werden gebeten sich ausreichend Zeit für alle Ihre Fragen zu nehmen und eine unabhängige persönliche Entscheidung zu treffen. Es kann angebracht sein Ihre Entscheidung zu überdenken und einen zweiten Beratungstermin zu vereinbaren.

20. Recht auf Widerruf

Wenn Sie Ihre einmal erteilte Einwilligung widerrufen, so dürfen ab diesem Zeitpunkt Ihre Proben und Daten nicht mehr an Forscher oder an andere Biobanken weitergeben werden. Bei Unklarheiten oder unerwarteten Ereignissen, die während der Studie oder nach deren Abschluss auftreten, können Sie sich jederzeit an eine der untenstehenden Kontaktpersonen wenden. An diese können Sie ebenfalls einen allfälligen Widerruf richten:

Prüfarzt: Prof. Dr. med. Firat Duru

Prüfarzt: Dr. med. Ardan Saguner

Prüfärztin: Dr. med. Argelia Medeiros-Domingo

Prüfärztin: Prof. Dr. med. Corinna Brunckhorst

Universitätsspital Zürich, Abteilung Kardiologie/ Rhythmologie

Rämistrasse 100, 8091 Zürich

Tel. / 044-255 8700; Telefonnummer mit 24h Erreichbarkeit: 044-255 1111

E-Mail: arvc@usz.ch

Möchten Sie noch mehr wissen?

Falls Sie Fragen haben oder zusätzlich etwas wissen möchten, wenden Sie sich bitte an Ihre Ärztin oder Ihren Arzt; sie können Ihnen weitere Auskünfte geben.

Jede Biobank verfügt über ein Reglement, das Sie als Spenderin oder Spender einsehen dürfen.

Mit der Überlassung Ihrer Proben an die Biobank leisten Sie einen wertvollen Beitrag für die biomedizinische Forschung. Wir danken Ihnen dafür herzlich.