

Untersuchungsantrag für die molekulargenetische Diagnostik bei angeborener Neutropenie (registriert)

Prof. Dr. J. Skokowa / Prof. Dr. K. Welte
Med Klinik II
Universitätsklinikum Tübingen
Bettenbau West (501), Eb. 02, Raum 532
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen

Patient:

Geburtsdatum:

Angeforderte molekulargenetische Diagnostik:

1. Einzelgenuntersuchung bei positiver Familienanamnese:

☐ ELANE ☐ HAX1 ☐ G6PC3 ☐ JAGN1 ☐ SRP54 ☐ CSF3R ☐ andere

2. Bei unklarer Ätiologie:

☐ Neutropenie Panel ☐ Whole Exome Sequenzierung (nur nach Rücksprache)

Material: ☐ 1 - 5 ml heparinisiertes Knochenmark *ODER* ☐ 5 - 10 ml EDTA Blut *ODER* ☐ DNA

Entnahmedatum:

Einsenderstempel:

Name des Arztes in Druckbuchstaben

Tel. Nr. für Rücksprache

Für die bessere Einschätzung der Relevanz molekulargenetischer Befunde in Bezug auf schwere chronische Neutropenien, bitten wir um die Beantwortung der folgenden Fragen:

1. Ist der Patient im SCNIR registriert? ☐ Ja ☐ Nein

2. Hat eine Rücksprache mit dem SCNIR erfolgt? ☐ Ja ☐ Nein

3. Klinische Neutropenie: ☐ permanent ☐ zyklisch ☐ unklar

4. Ätiologie: ☐ angeboren ☐ erworben ☐ unklar

5. Seit wann ist die Neutropenie bekannt?

6. Wie niedrig waren die Granulozytenwerte im Durchschnitt?

☐ <500/ μ l ☐ 500-1000/ μ l ☐ 1000-1500/ μ l Zahl der dokumentierten BB

Bei V.a. zyklische Neutropenie: Wurden BB 3x pro Woche gesammelt und ein Zyklus dokumentiert?

☐ ja ☐ nein

Untersuchungsantrag für die molekulargenetische Diagnostik bei angeborener Neutropenie (registriert)

Prof. Dr. J. Skokowa / Prof. Dr. K. Welte
Med Klinik II
Universitätsklinikum Tübingen
Bettenbau West (501), Eb. 02, Raum 532
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen

7. Wurden granulozytäre Antikörper nachgewiesen?

☐ ja ☐ nein ☐ nicht untersucht

8. Wurde eine Knochenmarkspunktion durchgeführt? ☐ Ja ☐ Nein

Falls ja, wurde ein Ausreifungsstopp festgestellt? ☐ Ja ☐ Nein (Bitte Befund beifügen)

9. Therapie: G-CSF: ☐ Ja ☐ Nein Andere:

10. Traten folgende bakterielle Infekte auf:

☐ Mittelohrentzündungen ☐ Mandelentzündungen ☐ Lungenentzündungen
☐ Hautabszesse ☐ Aphten ☐ Sepsis Andere:

11. Gibt es Auffälligkeiten an anderen Organen? (z.B. Herzfehler, Nierenfehlbildungen)

☐ ja ☐ nein Wenn ja, welche?

12. Sind weitere Familienmitglieder von einer Neutropenie betroffen?

☐ ja ☐ nein Wenn ja, wer?

13. Sind die Eltern miteinander blutsverwandt? (z.B. Cousine/Cousin)

☐ ja ☐ nein

Ort, Datum

Unterschrift

Proben sollten Anfang der Woche entnommen und via Übernacht-Express zugeschickt werden!

Vor dem Verschicken des Materials informieren Sie bitte das Labor:

Telefon: +49 7071 2986014 oder +49 162 2052224; Fax: +49 7071 2925161

E-Mail: Labor-SCNIR@med.uni-tuebingen.de

Bitte beachten Sie, dass bei jeder molekulargenetischen Untersuchung einer angeborenen Erkrankung folgende Dokumente benötigt werden:

- 1) eine Einwilligung des Patienten bzw. des Sorgeberechtigten im Original oder in Kopie (erhältlich auf www.severe-chronic-neutropenia.org) und am Ende dieses Dokuments.
- 2) ein Überweisungsschein 10. Beim Index bitte als Auftrag folgenden Wortlaut verwenden: "Untersuchung der Gene, die mit einer Neutropenie assoziiert sind und weitere nach Rücksprache". Bei den Eltern, falls ein TRIO gewünscht ist, bitte "Untersuchung der familiären Varianten" als Auftrag auf den Überweisungsschein.

Sollte diese nicht vorliegen, können wir die gewünschte Untersuchung nicht durchführen!

SCNIR

Internationales Register für schwere
chronische Neutropenien
Europazentrale
SCNIR@mh-hannover.de
www.severe-chronic-neutropenia.org

Medizinischen Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Tel.: +49-511-557105
Fax: +49-511-557106

LANGZEITBEOBACHTUNGSSTUDIE NEUTROPENIE der GPOH

Studienleitung: Dr. med. Cornelia Zeidler
Zeidler.Cornelia@mh-hannover.de
Cornelia.Zeidler@med.uni-tuebingen.de

Universitätsklinikum Tübingen
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen
Tel.: +49-7071-29-83698
Fax: +49-7071-29-3671

AUFKLÄRUNGSBOGEN

ZUR TEILNAHME AN DER LANGZEITBEOBACHTUNGSSTUDIE / AM REGISTER UND DER BIOBANK

Wir möchten Sie selbst als Patient oder als Eltern oder rechtmäßiger Vormund eines minder-jährigen Patienten herzlich einladen an unserer Langzeitbeobachtungsstudie Neutropenie/ unserem Register für schwere chronische Neutropenien mitzuwirken.

Nachfolgend fasst dieser Aufklärungsbogen die wesentlichen Aspekte der Langzeitbeobachtungsstudie der GPOH und des internationalen SCN-Registers (Severe Chronic Neutropenia International Registry/SCNIR), sowie die Bedingungen zur Teilnahme an der Biobank des SCNIR zusammen. Wenn Sie die Prinzipien der Langzeitbeobachtungsstudie/ SCNIR und der SCNIR-Biobank verstanden haben und Sie oder Ihr Kind teilnehmen möchten, bitten wir Sie, dies mittels Unterschrift auf dem Einverständnissbogen zu bestätigen.

Schwere chronische Neutropenie

Der Begriff „schwere chronische Neutropenie“ beschreibt eine Gruppe unterschiedlicher Erkrankungen, deren gemeinsames Merkmal eine anhaltende Verminderung der absoluten Neutrophilenwerte (ANC) auf weniger als 500/ μ l verbunden mit einer erhöhten Infektanfälligkeit ist. Die weißen Blutzellen (Leukozyten) sind für die Abwehr von Infektionen zuständig. Die Hauptaufgabe der größten Leukozytenuntergruppe, der neutrophilen Granulozyten (auch kurz "Neutrophile" genannt), ist die Abwehr von Bakterien. Menschen mit Neutrophilenzahlen unterhalb eines bestimmten Normalwertes haben deshalb ein erhöhtes Risiko, an einer bakteriellen Infektion zu erkranken. Ursachen für die Entstehung einer schweren chronischen Neutropenie können angeboren oder erworben sein. Inzwischen sind zahlreiche unterschiedliche Gendefekte als Ursache der angeborenen Neutropenie bekannt.

Die heutigen Erkenntnisse zu den unterschiedlichen Entstehungsmechanismen und Krankheitsverläufen der Neutropenien sind vor allem der Einrichtung des SCNIR zu verdanken. In enger Kooperation mit Forschungslaboren und durch die zunehmend verbesserten Techniken der Molekularbiologie, konnte das Wissen über die Biologie der verschiedenen Formen der Erkrankung durch die Grundlagenforschung kontinuierlich verbessert werden.

Abschnitt I: Informationen zur Teilnahme an der Langzeitbeobachtungsstudie/am Register

Wesentliche Ziele der Langzeitbeobachtungsstudie Neutropenie/ des SCNIR sind:

- Die Dokumentation des klinischen Langzeitverlaufs der schweren chronischen Neutropenie und aller Erkrankungen, bei denen eine chronische Neutropenie auftritt (z.B. Kostmann-Syndrom oder Shwachman-Diamond-Syndrom), zur Einschätzung des Krankheitsverlaufs und der Therapie.
- Auswertungen zum Auftreten, der Entwicklung und der Prognose krankheitsspezifischer Begleitsymptome oder Folgeerkrankungen, wie Osteoporose, Milzvergrößerung, Verminderung anderer Blutzellen, Chromosomenveränderungen, Myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder Leukämie.
- Der Aufbau eines internationalen Netzwerks von Fachärzten für Bluterkrankungen, Kinderärzten und anderen behandelnden Ärzten, um das Wissen um die schwere chronische Neutropenie stetig zu vergrößern.
- Der Ausbau der bereits bestehenden demographischen Datenbank für weitere wissenschaftliche Auswertungen mit dem Ziel der Verbesserung von Diagnose und Therapie der schweren chronischen Neutropenie.
- Dokumentation von Schwangerschaften von Patienten, um Risiken für die Eltern und Neugeborenen besser einschätzen zu können und so aktuelle Empfehlungen zur Familienplanung zu erarbeiten.

Struktur des europäischen Arms des SCNIR

Das SCNIR wird von einem internationalen Gremium geleitet, dem neben Experten auf dem Gebiet der Hämatologie auch Patientenvertreter angehören.

Der Europäische Arm des SCNIR gliedert sich in die Datenzentrale an der Medizinischen Hochschule Hannover, geleitet von Frau Dr. Cornelia Zeidler, und das Forschungslabor mit Biobank für Patientenproben, welches sich am Universitätsklinikum Tübingen befindet und von Frau Prof. Julia Skokowa und Herrn Prof. Karl Welte geleitet wird. Weiterhin hält das SCNIR kontinuierlich engen Kontakt mit Ärzten in den meisten europäischen und einigen außereuropäischen Ländern, die als ausgewiesene Experten auf dem Gebiet der schweren chronischen Neutropenien gelten.

Wir möchten, dass Sie Folgendes über die Teilnahme an der Langzeitbeobachtungsstudie/ dem SCNIR wissen:

1. Die Teilnahme an der Langzeitbeobachtungsstudie/ SCNIR ist vollkommen freiwillig. Eine Nichtteilnahme hat keinerlei Einfluss auf Ihre weitere medizinische Behandlung.
2. Durch das Ablehnen der Teilnahme oder das Verlassen des SCNIR entstehen Ihnen/Ihrem Kind keine Nachteile.
3. Ihre Daten werden in pseudonymisierter Form auf dem Server des Rechenzentrums der Universität Leiden und der Medizinischen Hochschule Hannover, gemäß den Datenschutzgesetzen gespeichert und verarbeitet.
4. Eine Beendigung der Studienteilnahme ist jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich. Im Falle eines Widerrufs können Sie entscheiden, ob Ihre Daten gelöscht werden sollen oder in anonymisierter Form für die Studie weiterverwendet werden dürfen.

Aufnahmekriterien für die Langzeitbeobachtungsstudie/ für das SCNIR Register

Sie/Ihr Kind kann in die Langzeitbeobachtungsstudie/ in das SCNIR aufgenommen werden, da bei Ihnen/Ihrem Kind eine schwere chronische Neutropenie diagnostiziert wurde.

Zur **Aufnahme in das Langzeitregister/SCNIR** werden von jedem Patienten folgende Informationen benötigt:

1. Alle verfügbaren **Blutbilder**, die zeigen, dass die absolute Neutrophilenzahl (ANZ) vor der Aufnahme mindestens dreimal unter 500/ μ l lag (bei Patienten mit häufigen Infekten unter 1000/ μ l).
2. Ein **Knochenmarksbefund**, der die Diagnose "schwere chronische Neutropenie" bestätigt.
3. Ein **Zytogenetikbefund**, sofern der Patient mit G-CSF (Neupogen[®], Lenograstim[®] oder andere Präparate) therapiert wird oder ein Therapiebeginn bereits geplant ist.
4. Ein positiver **Antikörperbefund** bei Autoimmunneutropenie.
5. Das vom Patienten selbst, bei Patienten unter 18 Jahren zusätzlich von den Erziehungsberechtigten des Patienten, **unterzeichnete Einverständnis** für die Teilnahme im Register

Eine **Ausnahme** bilden Patienten, die am **Shwachman-Diamond-Syndrom (SDS)**, einer **Glykogenose Typ Ib (GSD Ib)**, einem **Barth-Syndrom** oder **einer anderen genetischen Erkrankung** leiden, bei der eine Blutbildungsstörung besteht und eine Neutropenie als wesentliches Symptom der Erkrankung bekannt ist, aber auch erst später auftreten kann. Diese Patienten können ungeachtet der Neutrophilenzahl oder der übrigen Blutwerte im Register aufgenommen werden.

Eine weitere Ausnahme bilden Patienten mit zyklischer Neutropenie, bei denen ein Zyklus mit mindestens drei Blutbildern pro Woche über vier bis sechs Wochen dokumentiert werden muss.

Datenerhebung

Für die Aufnahme in die Langzeitbeobachtungsstudie/ das Internationale SCN Register benötigen wir von Ihnen und bei minderjährigen Patienten von beiden erziehungsberechtigten Eltern oder einem Vormund die schriftliche Erlaubnis, medizinische Berichte lesen zu dürfen, medizinische Befunde von den behandelnden Ärzten zu erfragen und zu dokumentieren. Falls die Erfragung von Befunden beim behandelnden Arzt nach der Registrierung zu irgendeinem Zeitpunkt nicht mehr möglich sein sollte, z.B. nach einem Arztwechsel, welcher dem Register nicht mitgeteilt wurde, bitten wir zudem um Ihr Einverständnis, Sie in diesem Fall direkt kontaktieren zu dürfen, um Ihren aktuellen Arzt oder aktuelle Befunde bei Ihnen zu erfragen. Wenn Sie damit einverstanden sind, stimmen Sie bitte dem entsprechenden Abschnitt im Einverständnisbogen zu und geben Sie dort zur Kontaktaufnahme Ihre aktuelle Email-Adresse an.

Bei der Aufnahme in die Langzeitbeobachtungsstudie/ in das Register (Registrierung) und bei der jährlichen Verlaufserhebung werden folgende Informationen von Ihnen und/oder Ihrem behandelnden Arzt erfragt:

- Infektionshäufigkeit und Art von Infektionen vor und zum Zeitpunkt der Aufnahme, sowie im jeweiligen Jahresintervall nach Aufnahme
- Größe, Gewicht, Entwicklungsstand, klinische Befunde (wie Leber- und Milzgröße) Angaben zur Behandlung (Name des/der eingesetzten Medikaments/e, Dosierung)
- Dauer der Behandlung mit Datum bei Beginn und Ende, Gründe für Therapie-veränderungen
- Familienanamnese (weitere Erkrankte in der weiteren Verwandtschaft mit Angabe des Verwandtschaftsgrades)

Zusätzlich werden folgende Befunde dokumentiert:

- Knochenmarksbefund
- Chromosomenanalyse von Knochenmarkszellen (Zytogenetik)
- Humangenetische Befunde
- Blutbilder (möglichst auch vor Therapiebeginn)

Für die Aufnahme in die Langzeitbeobachtungsstudie/ in das Internationale SCN Register ist es nicht erforderlich, in der Kinderklinik in Hannover vorstellig zu werden.

Datenspeicherung und Verarbeitung

Die GPOH Langzeitbeobachtungsstudie Neutropenie sammelt Patientendaten aus den deutschsprachigen Ländern Deutschland, Österreich und der Schweiz und ist Teil des europäischen Netzwerkes des SCNIR Europa. Das Internationale SCN Register unterhält weltweit zwei Datenerfassungszentralen, über die klinische Informationen der registrierten Patienten gesammelt und verarbeitet werden. Die europäische Datenzentrale befindet sich in Hannover, die US-amerikanische Datenzentrale für die USA, Kanada und Australien in Boston, Massachusetts. Jede dieser Zentralen steht in engem Kontakt mit wissenschaftlichen Laboren, in denen relevante Diagnostik zur Bestätigung der Diagnose und Einordnung der Erkrankung durchgeführt werden, sowie Forschungslaboren in denen auch Material der Patienten gelagert wird (siehe Abschnitt II zur Biobank), und in denen relevante Forschungsprojekte zu verschiedensten Aspekten der schweren chronischen Neutropenie durchgeführt werden. Darüber hinaus bestehen Kooperationen mit der EWOG-MDS Studie (Referenzmorphologie des Knochenmarks) und anderen Forschungslaboren, abhängig von der Fragestellung. Die Forschungsergebnisse werden mit den klinischen Daten zur wissenschaftlichen Auswertung verknüpft. Die identifizierenden Daten auf der Einverständniserklärung werden getrennt von den Registerunterlagen gespeichert. Eine Weitergabe von identifizierenden Daten an Forschungsprojekte außerhalb des europäischen SCNIR oder an Dritte ist ausgeschlossen. Eine Weitergabe von Daten durch die Langzeitbeobachtungsstudie/das SCNIR an Forschungsprojekte außerhalb des europäischen SCNIR, kann nur durch Ihr vorheriges schriftliches Einverständnis erfolgen.

Die Veröffentlichung und Präsentation von erhobenen Daten in Fachzeitschriften oder bei wissenschaftlichen Tagungen erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form, d. h. ohne Nennung des Namens.

Datenschutzbedingungen

Das SCNIR verwaltet Patientendaten nach den geltenden Datenschutzbestimmungen, insbesondere der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) vom 25. Mai 2018.

Sie haben das Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden gespeicherten personenbezogenen Daten (Art. 15 DS-GVO). Wenn Sie feststellen, dass unrichtige Daten zu Ihrer Person verarbeitet werden, können Sie Berichtigung oder zweckbestimmte Ergänzung verlangen (Art. 16 DS-GVO). Sie haben das Recht, die Löschung ihrer Daten zu verlangen, wenn bestimmte Löschründe vorliegen. Dies ist insbesondere der Fall, wenn diese zu dem Zweck, zu dem sie ursprünglich erhoben oder verarbeitet wurden, nicht mehr erforderlich sind (Art. 17 DS-GVO). Sie haben das Recht auf Einschränkung der Verarbeitung Ihrer Daten, was bedeutet, dass Ihre Daten zwar nicht gelöscht, aber gekennzeichnet werden, um ihre weitere Verarbeitung oder Nutzung einzuschränken (Art. 18 DS-GVO). Sie haben ein Recht auf Datenübertragbarkeit (Art. 20 DS-GVO) und ein allgemeines Widerspruchsrecht (Art. 21 DS-GVO).

Datenverantwortlicher:

Dr. Cornelia Zeidler,

1. OE9100, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
2. Innere Medizin II, Universitätsklinik Tübingen, Ottfried-Müller-Straße 10, 72076 Tübingen

Haben Sie Fragen oder sind Sie der Ansicht, dass die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten nicht rechtmäßig erfolgt, haben Sie die Möglichkeit, sich an den Datenschutzbeauftragten der Medizinischen Hochschule Hannover oder der Universitätsklinik Tübingen zu wenden:

Datenschutzbeauftragter der Medizinischen Hochschule Hannover

OE 0007, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover

Datenschutzbeauftragter des Universitätsklinikums Tübingen

Geissweg 3, 72076 Tübingen, Tel.: 07071 29 87667, E-Mail: Datenschutz@med.uni-tuebingen.de