

**INTERNATIONALEN REGISTER FÜR SCHWERE
CHRONISCHE NEUTROPENIEN - SEVERE CHRONIC
NEUTROPENIA INTERNATIONAL REGISTRY
(SCNIR)**

- Erwachsene Patienten oder Erziehungsberechtigte/Eltern für Minderjährige Patienten -

ANSCHRIFT

Internationales SCN Register, Europazentrale
Abteilung Päd. Hämatologie und Onkologie
Kinderklinik der Med. Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Tel: 0511-557105 FAX: 0511-557106 E-mail: SCNIR@mh-hannover.de

Patienten Identifikation: _____

Einleitung

Wir möchten Sie selbst als Patient oder als Eltern oder rechtmäßiger Vormund eines minderjährigen Patienten herzlich einladen an unserem Register zur schweren chronischen Neutropenie (SCN = Schwere chronische Neutropenie) mitzuwirken.

Zunächst möchten wir, dass Sie Folgendes über die Teilnahme wissen:

1. Die Teilnahme im SCNIR ist absolut freiwillig.
2. Sie können beschließen, nicht am Register teilzunehmen, oder Ihr Einverständnis zur Teilnahme jederzeit zurückziehen. In keinem Fall werden Ihnen hierdurch Nachteile entstehen.
3. Möglicherweise entstehen Ihnen keine unmittelbaren persönlichen Vorteile aus der Teilnahme am Register entstehen. Durch die Auswertungen und Forschung können aber höchstwahrscheinlich Erkenntnisse gewonnen werden, die für zukünftige Patienten von Nutzen sein werden.

Nun wollen wir das Projekt näher beschreiben:

Bevor Sie sich für die Teilnahme an diesem Projekt entscheiden, sollten Sie sich soviel Zeit wie nötig nehmen, das Projekt ausführlich mit den Verantwortlichen des SCNIR, mit der Familie, Freunden, Ihrem Hausarzt oder anderen medizinisch ausgebildeten Personen zu besprechen, und eventuelle Fragen zu besprechen.

Schwere chronische Neutropenie

Der Begriff Neutropenie beschreibt einen Zustand, bei dem die Anzahl der neutrophilen Granulozyten oder kurz gesagt der Neutrophilen im Blut zu niedrig ist. Neutrophile sind sehr wichtig für die Abwehr bakterieller Infektionen, daher ist ein Patient mit zu wenigen Neutrophilen anfälliger für bakterielle Infektionen.

Das Fehlen bzw. die starke Verminderung der neutrophilen Granulozyten kann verschiedene Ursachen haben:

- a) Bei der Autoimmunneutropenie werden Antikörper gegen diese Zellen gebildet.
- b) Bei der schweren angeborenen Neutropenie (congenitale Neutropenie; Morbus Kostmann) und
- c) bei der zyklischen Neutropenie liegt eine defekte Ausreifung von Vorläuferzellen im Knochenmark vor.
- d) Die chronische Neutropenie kann auch im Rahmen einer Stoffwechselerkrankung wie der Glykogenose 1b auftreten, oder
- e) mit einer Funktionsstörung der Bauchspeicheldrüse einhergehen wie beim Shwachman-Diamond Syndrom.
- f) Unter „idiopathische Neutropenie“ werden erworbene Neutropenien zusammengefasst.

Ursache der angeborenen Neutropenie

Der Gendefekt, der den verschiedenen angeborenen Formen der Neutropenie zugrunde liegt, konnte bislang nicht identifiziert werden. Es wurden jedoch inzwischen Veränderungen in einem Gen, dem Gen für die Neutrophilen-Elastase gefunden, die möglicherweise in der Entstehung von einigen Neutropenien eine Rolle spielen. Inwieweit Mutationen im Elastase-Gen auch bei der Entstehung des Kostmann-Syndroms involviert sind, wird derzeit in einem Forschungsprojekt überprüft.

Die Suche nach den genetischen Ursachen der verschiedenen angeborenen Neutropenien und nach Veränderungen, die im Verlauf der Erkrankung entstehen und Hinweise auf Krankheits-spätfolgen, wie zum Beispiel eine Leukämie oder Osteoporose geben können, wird nur durch die Arbeit vieler Forschergruppen ermöglicht. Für die notwendigen Untersuchungen wird biologisches Material vom Patienten selbst, für genetische Untersuchungen eventuell auch Material von den Familienangehörigen benötigt. Das SCNIR sammelt darüber hinaus auch Proben (Blut oder Knochenmark), die tiefgefroren und in einer sogenannten Zellbank verwaltet werden, um für zukünftige Forschungsprojekte zur Verfügung zu stehen. Für die Teilnahme am Zellbankprojekt und anderen Forschungsprojekten wird ein gesondertes Einverständnis ihrerseits benötigt.

Beschreibung des Internationalen Registers für schwere chronische Neutropenie (SCNIR)

Im Jahr 1994 wurde das Internationale Register für schwere chronische Neutropenie (SCNIR - Severe Chronic Neutropenia International Registry) mit dem Ziel gegründet, den klinischen Langzeitverlauf, das Ansprechen auf die Behandlung, Nebenwirkungen der Behandlung und Erkrankungsspätfolgen von Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie (SCN) zu doku-

**INTERNATIONALEN REGISTER FÜR SCHWERE
CHRONISCHE NEUTROPENIEN - SEVERE CHRONIC
NEUTROPENIA INTERNATIONAL REGISTRY
(SCNIR)**

- Erwachsene Patienten oder Erziehungsberechtigte/Eltern für Minderjährige Patienten -

mentieren. Das Internationale SCN Register besitzt weltweit die größte Datensammlung an Langzeitbeobachtungen von Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie. Bis zum Ende 2001 hat das Internationale SCN Register weltweit rund 1000 Patienten mit verschiedenen chronischen Neutropenien registriert. Von der Mehrzahl dieser Patienten liegen bereits Langzeitbeobachtungen von bis zu 13 Jahren vor. Da es sich bei der schweren chronischen Neutropenie um eine sehr seltene Erkrankung handelt, ist es von großem Nutzen, möglichst viele Patienten mit dieser Krankheit überall auf der Welt zu identifizieren und ihre klinischen Daten in einem Register zusammenzufassen und in regelmäßigen Abständen wissenschaftlich auszuwerten.

Wesentliche Ziele des Internationalen SCN - Registers sind:

- Die Dokumentation des klinischen Langzeitverlaufs der schweren chronischen Neutropenie, um schon frühzeitig auf mögliche klinisch-relevante Veränderungen aufmerksam zu werden.
- Untersuchungen zum Auftreten, der Entwicklung und der Prognose krankheitsspezifischer Begleitsymptome oder Folgeerkrankungen: Osteoporose, Milzvergrößerung, Gefäßentzündungen, Verminderung der Blutplättchen, Chromosomenveränderungen, Myelodysplastisches Syndrom und 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 zukünftige 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 Empfehlungen zur Familienplanung zu erarbeiten

Das SCNIR wird von einem internationalen Gremium geleitet, dem neben Experten auf dem Gebiet der Hämatologie auch Nicht-Mediziner angehören:

- Dr. Blanche Alter, National Cancer Institute, Rockville, MD, USA
- Dr. Mary Ann Bonilla, St. Joseph's Children's Hospital, Paterson, NJ, USA
- Dr. Laurence Boxer, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA
- Dr. Bonnie Cham, Manitoba Cancer Treatment & Research Foundation, Winnipeg, MB, Canada
- Dr. David C. Dale, SCNIR Co-Director, University of Washington, Seattle, WA, USA
- Dr. Jean Donadieu, Hôpital Trousseau, Paris, Frankreich
- Dr. Melvin Freedman, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada
- Dr. George Kannourakis, Marian House, Ballarat, Victoria, Australia
- Prof. Sally Kinsey, St James's University Hospital, Leeds, England
- Lee Reeves, Pinckney, MI, USA
- Prof. Karl Welte, SCNIR Co-Director, Medizinische Hochschule, Hannover, Germany

- Dr. Jerry Winkelstein, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

Weiterhin hält das SCN Register kontinuierlich engen Kontakt mit Ärzten in den meisten europäischen und einigen außereuropäischen Ländern, die als ausgewiesene Experten auf dem Gebiet der schweren chronischen Neutropenie gelten:

- **Belgien**
 - Prof. Andries Louwagie, A.Z. Sint Jan
 - Prof. Christiane Vermylen, U.C.L. St. Luc, Brüssel
- **Deutschland**
 - Dr. Gundula Notheis, Dr. von Haunersche Spitalklinik, München
 - Prof. Dr. Karl Welte, Dr. Cornelia Zeidler, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover
- **England**
 - Prof. Sally Kinsey, St James's University Hospital, Leeds
- **Frankreich**
 - Dr. Jean Donadieu, Hôpital Trousseau, Paris
- **Griechenland**
 - Dr. Antonis Kattamis, „Aghia Sophia“ Children's Hospital, Athen
 - Prof. Helen Papadaki, University Hospital, Heraklion, Kreta
- **Irland**
 - Dr. Owen Smith, Tallaght Hospital, Dublin
- **Israel**
 - Dr. Yigal Barak, Kaplan Hospital, Rehovot
- **Italien**
 - Dr. Fabio Tucci, U.O. Oncoematologia, A.Z. Meyer, Florenz
- **Niederlande**
 - Dr. Marie Bruin, Het Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
 - Prof. Gert J. Ossenkoppele, Hospital Vrije Universiteit, Amsterdam
 - Dr. A.Y.N. Schouten-van Meeteren, Hospital Vrije Universiteit, Amsterdam
- **Norwegen**
 - Dr. Tore Abrahamsen, Dept. Of Paediatrics, Rikshospitalet, Oslo
 - Dr. Geir Tjonnfjord, Rikshospitalet, Oslo
- **Österreich**
 - Dr. Katharina Clodi, St. Anna Kinderspital, Wien
- **Polen**
 - Dr. Krzysztof Kalwak, Universitäts-Kinderklinik, Warschau
- **Russland**
 - Prof. Nadja Torubarova, Institute of Pediatrics RAMS, Moskau
- **Schweden**
 - Prof. Göran Elinder, Karolinska Institutet at Södersjukhuset, Stockholm
 - Prof. Jan Palmblad, Huddinge University Hospital, Huddinge
- **Serbien**
 - Dr. Mirjana Gotic, Clinical Center of Serbia, Belgrad
- **Spanien**
 - Dr. Evaristo F. Feliu, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona
 - Prof. Juan J. Ortega, Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, Barcelona
- **Tschechien**
 - MUDr. Jaroslava Voglova, Oddeleni klinicke hematologie, Hradec Kralove
- **Türkei**
 - Assoc. Prof. Aydan Ikinciogullari, Ankara University, Ankara
- **Ungarn**
 - Prof. Laszlo Marodi, University of Debrecen, Debrecen

Datenbank und Datenauswertung im SCNIR

Das Internationale SCN Register unterhält weltweit drei Datenerfassungszentralen, über die klinische Informationen der registrierten Patienten gesammelt und verarbeitet werden. Jede dieser Zentralen steht in engem Kontakt mit einem wissenschaftlichen Labor, in dem die

**INTERNATIONALEN REGISTER FÜR SCHWERE
CHRONISCHE NEUTROPENIEN - SEVERE CHRONIC
NEUTROPENIA INTERNATIONAL REGISTRY
(SCNIR)**

- Erwachsene Patienten oder Erziehungsberechtigte/Eltern für Minderjährige Patienten -

Zellen der Patienten gelagert werden (siehe Einverständniserklärung zur Zellbank), und in denen relevante Forschungsprojekte zu verschiedensten Aspekten der schweren chronischen Neutropenie durchgeführt werden.

Die personenbezogenen Daten auf der Einverständniserklärung werden getrennt von den Registerunterlagen aufbewahrt. Die Fragebogendaten werden vor der Dateneingabe verschlüsselt und nur unter einer Identifikationsnummer gespeichert. Diese Identifikationsnummer kann, falls erforderlich, nur in der Datenzentrale wieder entschlüsselt werden. Eine Verbindung der Identifikationsnummer mit Ihrem Namen ist also nur durch einen Mitarbeiter der Datenzentrale möglich, der der ärztlichen Schweigepflicht unterliegt. Das bedeutet, niemand außerhalb des SCNIR kann später an den Ergebnissen erkennen, wer die Angaben gemacht hat und welcher medizinische Messwert zu welchen Patienten gehört.

Das SCNIR dokumentiert ausschließlich Laboruntersuchungen, für die eine Indikation im Rahmen der Diagnosestellung oder Therapieüberwachung besteht. Für den Aufbau einer Zellbank bittet das SCNIR um zusätzliche Blut- oder Knochenmarkproben, die während einer Routineuntersuchung mit entnommen werden können. Die Verwendung und Handhabung dieses Materials wird auf der Einverständniserklärung zur Zellbank erklärt und benötigt ebenfalls Ihr schriftliches Einverständnis. Neben den Blut- oder Knochenmarkentnahmen für Routinekontrollen werden normalerweise keine zusätzlichen Entnahmen vom Patienten verlangt. In Einzelfällen kann ein Forschungszentrum, das mit dem SCNIR zusammenarbeitet, über das SCNIR an einen Patienten herantreten, um Material für spezielle Forschungsprojekte zu erbitten. Die Forschungsprojekte werden dem Patienten vorgestellt und das Einverständnis hierfür wird gesondert eingeholt.

Aufnahme in das SCN Register

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

Zur **Aufnahme in das SCN Register** werden von jedem Patienten folgende Informationen benötigt:

1. **Blutbilder**, die zeigen, dass die absolute Neutrophilenzahl (ANZ) in den letzten 6 Monaten vor der Aufnahme mindestens dreimal unter $500/\text{mm}^3$ lag (bei Patienten mit häufigen Infekten unter $1000/\text{mm}^3$)
2. Ein **Knochenmarksbefund**, der die Diagnose "schwere chronische Neutropenie" bestätigt.
3. Ein **Zytogenetikbefund**, sofern der Patient mit G-CSF (Neupogen^R, Lenograstim^R 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)** oder einem **Barth-Syndrom** leiden: Diese Patienten können ungeachtet der Neutrophilenzahl oder der übrigen Blutwerte im Register aufgenommen werden.

Für die Aufnahme in das Internationale SCN Register benötigen wir von Ihnen und gegebenenfalls einem erziehungsberechtigten Elternteil oder Vormund die schriftliche Erlaubnis, medizinische Berichte lesen zu dürfen, medizinische Befunde von den behandelnden Ärzten zu erfragen und zu dokumentieren. Die Erlaubnis, biologisches Material (Blut und/oder Knochenmark) von Patienten in einer Zellbank zu sammeln wird gesondert eingeholt.

Bei der Aufnahme ins 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 Medikamentes/e, Dosierung, Dauer der Behandlung mit Datum bei Beginn und Ende, Gründe für Therapieveränderungen)
- Familienanamnese (weitere Erkrankte in der weiteren Verwandtschaft mit Angabe des Verwandtschaftsgrades)

Zusätzlich werden folgende Befunde dokumentiert:

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

Wir planen, bei der Aufnahme ins Register (Registrierung) die Diagnose anhand von Blutbild- und Knochenmarkbefunden zu überprüfen, um eine Einteilung in die oben genannten Diagnosegruppen vornehmen zu können.

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

Es werden keine Informationen, über die Sie identifiziert werden können, an Personen außerhalb unseres Internationalen SCN Registers weitergegeben. **Alle Informationen werden vor der Eingabe in die Datenbank des SCNIR verschlüsselt (pseudonymisiert)**. Eine Re-Identifizierung von Informationen kann nur durch die Datenbankzentrale erfolgen, falls dies für den Betroffenen Vorteile bietet (z. B., indem er über für die Behandlung seiner Erkrankung bedeutsame, neueste Forschungsergebnisse informiert wird).

Risiken und mögliche Konsequenzen der Teilnahme im SCNIR

In Einzelfällen kann es Sie Zeit und Geduld kosten, wenn ein Teil der Fragen nicht direkt vom behandelnden Arzt beantwortet werden kann, sondern in Zusammenarbeit mit Ihnen beantwortet werden muss. Durch die Teilnahme am SCN Register können Sie/Ihr Kind mög-

**INTERNATIONALEN REGISTER FÜR SCHWERE
CHRONISCHE NEUTROPENIEN - SEVERE CHRONIC
NEUTROPENIA INTERNATIONAL REGISTRY
(SCNIR)**

- Erwachsene Patienten oder Erziehungsberechtigte/Eltern für Minderjährige Patienten -

licherweise Informationen erhalten, die Sie ansonsten nicht erfahren hätten. Dazu gehört u.a., dass aus bestimmten Untersuchungsergebnissen mögliche Risiken wie z.B. ein erhöhtes Risiko, eine Leukämie zu entwickeln, abgeleitet werden können. Das Wissen um ein erhöhtes Leukämie-Risiko kann in Einzelfällen dazu führen, dass beim Patienten und in seiner Familie Anspannungen oder Zukunftsängste ausgelöst werden. Selbstverständlich kann der Patient/ seine Eltern schriftlich hinterlegen, dass ihm/ihnen derartige Informationen nicht mitgeteilt werden.

Auch die Ergebnisse von genetischen Untersuchungen mehrerer Familienmitglieder im Rahmen von Vererbungsuntersuchungen können in seltenen Fällen Aufschluss über Zusammenhänge geben, die vorher möglicherweise nicht allen Beteiligten bekannt waren. Dies kann Vaterschaftsfragen betreffen, oder z.B. dazu führen, dass bei diesen Untersuchungen neue genetische Veränderungen entdeckt werden, die zuvor nicht bekannt waren. Die Ergebnisse können eventuell auch Konsequenzen für nicht erkrankte Familienmitglieder oder die Familie des Patienten haben.

Selbstverständlich unterliegen alle Ergebnisse der ärztlichen Schweigepflicht und werden absolut vertraulich behandelt.

Die Teilnahme im SCNIR könnte für Sie folgende Vorteile haben

Wir können nicht dafür garantieren, dass Sie/Ihr Kind direkte Vorteile durch die Teilnahme an diesem Projekt erfährt. Es kann jedoch von Vorteil sein, dass die Daten zu Familiengeschichte und klinischem Zustand, sowie alle weiteren klinischen Befunde von Spezialisten auf dem Gebiet der Hämatologie angesehen und überprüft werden. Es kann überdies von Vorteil sein, dass Sie und/oder Ihr behandelnder Arzt das SCNIR jederzeit bei Fragen zu Ihrer Erkrankung kontaktieren können.

Zugang zu Forschungsergebnissen

Das SCNIR plant keine routinemäßige Weitergabe von Forschungs-Testergebnissen an Patienten oder behandelnde Ärzte. Auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten (mit schriftlichem Einverständnis) können Forschungsergebnisse an die behandelnden Ärzte weitergeleitet werden.

Ergebnisse aus Forschungsprojekten sind nicht immer eindeutig und die Bewertung solcher Ergebnisse sollte immer in Absprache mit Fachleuten erfolgen. Um sie richtig verstehen und bewerten zu können, kann es erforderlich werden, weitere zusätzliche Untersuchungen durchzuführen.

Datenschutzbedingungen

Das SCNIR verwaltet Patientendaten nach den geltenden Datenschutzbestimmungen der Bundesländer. Diese Datenschutzbestimmungen helfen uns, die Privatsphäre von Patienten zu garantieren und die Daten so zu kodieren, dass nur autorisierte Mitarbeiter die persönlichen Patientendaten im Bedarfsfall wieder entschlüsseln können. Dies kann eintreten, wenn eine Entschlüsselung von Ihnen /Ihrem Kind gewünscht wird, um beispielsweise spezielle Informationen an einen anderen Arzt oder eine Klinik weiterzuleiten.

Zusammenfassung der Fragen, die Ihnen/Ihrem Kind bei der Aufnahme in das Register gestellt werden:

Erforderlich:

- Der Fragebogen zur Familiengeschichte sollte von einem Familienmitglied, das mindestens 18 Jahre alt ist ausgefüllt werden.
- Der Einverständnisbogen zur Materialweitergabe muss von Ihnen/Ihrem Kind ausgefüllt und unterzeichnet werden
- Sie/Ihr Kind werden um Informationen zur medizinischen Vorgeschichte, Behandlung und dem aktuellen Stand des Befindens befragt, die der behandelnde Arzt zum Ausfüllen der Registrierungsunterlagen benötigt.

Zusätzlich erwünscht:

- Falls eine Blutentnahme oder Knochenmarkpunktion außerhalb der Medizinischen Hochschule Hannover stattfindet, bitten wir um Zusendung eines Teils dieses Materials an das SCNIR

Zusammenfassung der Fragen, die Ihnen/Ihrem Kind als Teil der jährlichen Verlaufserhebung gestellt werden:

Erforderlich:

- Anpassung des Fragebogens über die Familiengeschichte, falls Änderungen eingetreten sind
- Informationen zum aktuellen klinischen Zustand, um wichtige Veränderungen zu erfassen

Zusätzlich erwünscht:

- Falls eine Blutentnahme oder Knochenmarkpunktion zur Routineverlaufskontrolle außerhalb der Medizinischen Hochschule Hannover stattfindet, bitten wir um Zusendung einer Probe an das SCNIR

