

Register für Seltene Anämien



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

Studienleiter:

Prof. Dr. med. Andreas Kulozik, PhD

Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Immunologie
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ)
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg
andreas.kulozik@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. phil. nat. Martina Muckenthaler

Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin III
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ)
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg
69120 Heidelberg
Martina.Muckenthaler@med.uni-heidelberg.de

Studienbüro:

Anja Rippert

Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin III
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Hopp Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ)
Marsiliusgebäude
Im Neuenheimer Feld 130.3
69120 Heidelberg
Anja1.Rippert@med.uni-heidelberg.de
Tel: 06221 – 56 38199

Studienärzte

Mona-Lisa Ritsert

Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin III
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Hopp Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ)
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg
Mona-Lisa.Ritsert@med.uni-heidelberg.de
Tel: 06221 – 56 35792

Dr. med. Joachim Kunz

Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin III
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Hopp Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ)
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg
Tel.: 06221 – 56 39846

Studiengruppe:

Berlin:

Prof. Dr. med. Angelika Eggert

Dr. med. Lena Oevermann

Dr. Pietro Sodani

Charite Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Pädiatrie
Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Frankfurt:

Dr. med. Andrea Jarisch

Universitätsklinikum Frankfurt
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Schwerpunkt Stammzelltransplantation und Immunologie
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Freiburg:

Prof. Dr. Charlotte Niemeyer

Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Mathildenstraße 1 (Postadresse)
Heiliggeiststraße 1 (Anfahrt)
79106 Freiburg

Hamburg:

Regine Grosse

Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin
Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Martinistr. 52
20246 Hamburg

Heidelberg:

Dr. med. Joachim Kunz

Mona-Lisa Ritsert

Dr. med. Arne Krümpelmann

Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin III
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Hopp Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ)
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg

Koblenz:

Dr. med. Stephan Lobitz, MSc

Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein gGmbH
Standort Kemperhof
Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Koblenzer Straße 115-155
56073 Koblenz

München:

Prof. Dr. med. Stefan Eber

Kinder- und Jugendarzt
Waldfriedhofstr. 73
81377 München

Ulm:

Prof. Dr. Holger Cario

Prof. Dr. Ansgar Schulz

Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Kinder-Hämatologie und –Onkologie

Eythstraße 24

89075 Ulm

Würzburg:

Dr. med. Oliver Andres

Universitätsklinikum Würzburg

Kinderklinik und Poliklinik

Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie

Josef-Schneider-Str. 2

97080 Würzburg

Biometrie:

Lisa-Marie Rother

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)

Deutsches Krebsforschungszentrum (dkfz)

Im Neuenheimer Feld 130.3 , 69120 Heidelberg

E-Mail: lisa-marie.rother@nct-heidelberg.de

Datenmanagement:

Angelika Freitag

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Studienzentrale

Deutsches Krebsforschungszentrum (dkfz)

Im Neuenheimer Feld 130.3, 69120 Heidelberg

E-Mail: angelika.freitag@nct-heidelberg.de

Sponsor: Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 672, 69120 Heidelberg

Version 2.0 vom 27.05.2019

Unterschrift der Studienleiter:



Prof. Dr. med. Andreas Kulozik, PhD



Prof. Dr. phil. nat. Martina Muckenthaler

Zusammenfassung

Neben den häufigen erworbenen Ursachen für Anämien, wie dem alimentären Eisenmangel, sind über 90 seltene Anämien bekannt. Zusätzlich gibt es seltene Anämien, deren Ursachen unbekannt sind. Die weltweit *häufigen* Thalassämien und die Sichelzellkrankheit gehören in Deutschland und anderen mitteleuropäischen Ländern zu den *seltene*n Anämien, die aufgrund von Migrationsbewegungen jedoch auch hier bei einer zunehmenden Zahl von Patienten diagnostiziert werden. Aufgrund des bisher seltenen Auftretens dieser Erkrankungen sind optimale diagnostische und therapeutische Möglichkeiten für die von seltenen Anämien betroffenen Patienten in Deutschland oft nur eingeschränkt verfügbar.

Das vorliegende Register verfolgt mehrere Ziele:

1. Erfassung der Epidemiologie seltener Anämien
2. Erfassung des klinischen und hämatologischen Phänotyps der betroffenen Patienten
3. Dokumentation der Behandlung und der auftretenden Komplikationen
4. Verbesserung der Versorgung von betroffenen Patienten durch Beratung von Ärzten, die Patienten mit seltenen Anämien behandeln, und durch Anpassung der Behandlungsleitlinien auf Grundlage der Ergebnisse der Registerauswertung
5. Identifikation der Ursachen seltener und noch ungeklärter Anämien mithilfe einer spezialisierten und individuellen Stufendiagnostik
6. Aufbau einer Biobank mit Proben von Patienten mit seltenen Anämien
7. Bereitstellung der Daten zur wissenschaftlichen Auswertung und als Entscheidungshilfe bei gesundheitspolitischen Entscheidungen

Das hier vorgestellte Register steht somit im Einklang mit dem Vorhaben der Bundesregierung und der Europäischen Union, die Lebenssituation von Patienten mit einer seltenen Erkrankung – in diesem Fall einer seltenen Anämie – zu verbessern. (1)

Synopsis:

Titel	Register für Seltene Anämien
Studienleiter	Prof. Dr. med. A. Kulozik/ Prof. Dr. M. Muckenthaler
Sponsor	Universitätsklinikum Heidelberg
Studiendesign	Multizentrisches, retro- und prospektives, nicht-interventionelles Register, Aufbau einer Biobank
Zielgruppe	Alle Patienten, die in Deutschland aufgrund einer seltenen oder ungeklärten, behandlungsbedürftigen Anämie betreut werden; keine Altersbegrenzung
Zeitplan	Beginn 2019; Schaffen der strukturellen Voraussetzungen zur Etablierung eines zentrumübergreifenden Registers im ersten Jahr, Registrierung sich qualifizierender Patienten im zweiten und dritten Jahr, danach grundsätzlich ohne definitive Begrenzung
Primäre Ziele	<ol style="list-style-type: none"> 1. Erfassung der Epidemiologie seltener Anämien 2. Erfassung des klinischen und hämatologischen Phänotyps der betroffenen Patienten 3. Dokumentation der Behandlung und der auftretenden Komplikationen 4. Verbesserung der Versorgung von betroffenen Patienten durch Beratung von Ärzten, die Patienten mit seltenen Anämien behandeln und durch Anpassung der Behandlungsleitlinien auf Grundlage der Ergebnisse der Registerauswertung
Sekundäre Ziele	<ol style="list-style-type: none"> 1. Identifikation der Ursachen seltener und noch ungeklärter Anämien mithilfe einer spezialisierten und individuellen Stufendiagnostik 2. Aufbau einer Biobank mit Proben von Patienten mit seltenen Anämien 3. Bereitstellung der Daten zur wissenschaftlichen Auswertung und als Entscheidungshilfe bei gesundheitspolitischen Entscheidungen
Einschlusskriterien	<p>Therapiebedürftige und seltene Anämieformen insbesondere:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobinopathien (β Thalassaemia major und intermedia, α-Thalassaemia mit HbH-Krankheit und Hb Bart's Hydrops fetalis, instabile Hämoglobinvarianten, HbM-Anomalie) • Erythrozytenmembrandefekte (schwere Sphärozytose, Stomatozytose, Ovalozytose, Pyropoikilozytose, Xerozytose) • Erythrozytenenzymdefekte (G6PD Mangel mit schwerem chronischem Verlauf, Pyruvatkinase-Mangel, Hexokinase-Mangel, Glutathion-Reduktase-Mangel, Triosephosphatisomerase-Mangel, Glucosephosphatisomerase, Phosphofruktokinase, Phosphoglyceratkinase, 2,3-Diphosphoglyceratmutase, Defekte des Adennukleotid-stoffwechsels: Mangel an Pyrimidin-5-Nukleotidase, gesteigerte Aktivität der Adenosindesaminase; Methämoglobindiaphorasemangel) • Hereditäre mikrozytäre Anämien, die nicht durch einen alimentären

	<p>Eisenmangel bedingt sind (sideroblastische Anämien)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Congenitale dyserythropoetische Anämie (Typ I, II, III) • Anämien durch angeborene Defekte im Vitaminhaushalt/ Stoffwechsel (Intrinsic-factor-Mangel, Vit. B12-Transportdefekte, Vit. B12-Stoffwechselstörungen, Orotazidurie, thiaminabhängige megaloblastäre Anämie, Defekte im Folsäurestoffwechsel) • Kausal ungeklärte transfusionsbedürftige Anämien • Kausal ungeklärte Anämien mit einem Hb < 3. Perzentile des jeweiligen Vergleichskollektivs in Kombination mit darin begründeten Beschwerden • Einwilligung des Patienten oder dessen Sorgeberechtigten
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Alimentäre oder blutungsbedingte Eisenmangelanämie • Milde und mittelschwere Sphärozytose • sekundären Anämien, welche durch eine zu Grunde liegende akute oder chronische Erkrankung (z.B. Niereninsuffizienz, maligne Erkrankungen, Infektion ...) verursacht werden • episodisch verlaufende, milde Verlaufsform des Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel • Thalassaemia minor • transitorische Erythroblastopenie des Kindesalters • Coombs-positive autoimmunhämolytische Anämie • nicht behandlungsbedürftige Anämie (kein Therapiebedarf, keine Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen) • In anderen Registern bereits erfasste seltene Anämien (Sichelzellerkrankung, Fanconi Anämie, Diamond Blackfan Anämie, Schwere Aplastische Anämie, PNH) • Fehlende Einwilligung des Patienten oder dessen Sorgeberechtigten
Registerkohorte	Geschätzt ca. 150 Patienten/Jahr, insgesamt 300 Patienten, keine Obergrenze für die Patientenzahl
Teilnehmende Versorgungszentren	Alle Einrichtungen, die Patienten mit seltenen oder ungeklärten Anämien betreuen
Finanzierung	Dietmar Hopp Stiftung (Projektmittel bis 2021), als Anschlussfinanzierung wird eine Weiterfinanzierung durch die Dietmar-Hopp-Stiftung, öffentliche Förderinstitutionen oder Industriepartner angestrebt
Methodik	Erhebung der Daten in Form von elektronischen CRF (Case report forms) über die Software MARVIN zum Registereintritt, dann jährlich; Dateneingabe durch Beauftragte des jeweiligen Zentrums
Statistik	Die statistische Auswertung erfolgt deskriptiv und explorativ. Detailliertes Vorgehen wird vor und mit der Auswertung entwickelt; Erhebung der Baseline Daten zum Eintritt in das Register und jährliche Datenerhebungen
Umfang	Demographie und Anthropometrie, Diagnostik, Therapie, Komplikationen

Abkürzungsverzeichnis

AGLT	Acified glycerol lysis time
BDSG	Bundesdatenschutzgesetz
CDA	Congenitale dyserythro poetische Anämie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
eCRF	electronic case report forms
5-EMA	eosine-5'-maleimide
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EU	Europäische Union
EU-DSGVO	europäische Datenschutzgrundverordnung
AG FeCt	Arbeitsgruppe Fertilität nach Chemotherapie und Bestrahlung im Kindes- und Jugendalter
GEP	Gute Epidemiologische Praxis
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
G6PD	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
IDAT	personenidentifizierenden Daten
MDAT	medizinischen Daten
MH	Medizinische Hochschule
NCT	Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PRST	Pädiatrisches Register für Stammzell-Transplantationen
RADeep	Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform
RNA	Ribonukleinsäure
ZDM	Zentrales Datenmanagement

Inhaltsverzeichnis

Register für Seltene Anämien.....	1
Zusammenfassung.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	8
Inhaltsverzeichnis.....	9
1. Einführung.....	11
1.1. Seltene Anämien.....	11
1.2. Aktueller Forschungsstand zu seltenen Anämien.....	11
1.3. Organisationsstruktur des Registers und Einbettung in die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).....	12
2. Ziele der Studie.....	13
3. Studiendesign.....	14
4. Patientenauswahl.....	14
4.1. Einschlusskriterien.....	14
4.2. Ausschlusskriterien.....	15
4.3. Patientenaufkommen.....	16
5. Studienablauf und -Organisation.....	16
5.1. Datenerhebung.....	16
5.2. Datenbank.....	17
5.3. Qualitätssicherung.....	17
5.4. Hämatologische und genetische Diagnostik.....	17
5.5. Gewinnung und Lagerung von Biomaterialien.....	18
5.6. Risiken und Nutzen.....	18
5.7. Finanzierung.....	19
6. Auswertungen.....	19
7. Abbruchkriterien.....	19
7.1. Individuelle Abbruchkriterien.....	19
7.2. Abbruchkriterien für die Gesamtstudie.....	19
8. Statistische Methodik.....	19
9. Rechtliche und ethische Aspekte.....	20
9.1. Gesetzliche Bestimmungen und Genehmigungspflichten.....	20
9.2. Aufklärung und Einwilligung zur Registerteilnahme.....	21

9.3. Datenschutz.....	22
10. Patientenversicherung	23
11. Publikationen.....	23
12. Literaturverzeichnis.....	24
13. Anhang.....	25
13.1. Information Erwachsene, Version 2.0 vom 27.05.2019	26
13.2. Einwilligung Erwachsene, Version 2.0 vom 27.05.2019	33
13.3. Information Jugendliche, Version 2.0 vom 27.05.2019	37
13.4. Einwilligung Jugendliche, Version 2.0 vom 27.05.2019	44
13.5. Information Kinder, Version 2.0 vom 27.05.2019	48
13.6. Einwilligung Kinder, Version 2.0 vom 27.05.2019	50
13.7. Information Sorgeberechtigte, Version 2.0 vom 27.05.2019.....	52
13.8. Einwilligung Sorgeberechtigte, Version 2.0 vom 27.05.2019	59

1. Einführung

Eine seltene Erkrankung liegt nach Definition der Europäischen Kommission vor, wenn hiervon weniger als 5 von 10.000 Einwohnern betroffen sind (1). Schätzungen zufolge gibt es weltweit ca. 7.000 – 8.000 seltene Erkrankungen, welchen zu ca. 80% eine genetische Ursache zugrunde liegt (2). Aufgrund der heterogenen geographischen Verteilung fallen Krankheiten wie die Thalassämien und die Sichelzellerkrankung, die weltweit die häufigsten hereditären Erkrankungen sind, in Deutschland dennoch in die Gruppe der seltenen Erkrankungen.

1.1. Seltene Anämien

Diagnostik und Therapie der Anämien haben in der Pädiatrie einen großen Stellenwert. Sowohl Kinder als auch junge Erwachsene mit schweren Anämien werden in der Regel in hämatologischen Abteilungen von Kinderkliniken betreut. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation sind mindestens 20% aller Kleinkinder in Industrieländern von einer Eisenmangelanämie betroffen (3). Neben wenigen häufigen gibt es auch viele seltene Ursachen für eine Anämie im Kindesalter, so dass bis heute ca. 90 seltene Anämieformen beschrieben sind (4). Die Prävalenzen dieser Erkrankungen liegen zwischen 1:2.000 und 1:1.000.000, zu einigen Anämieformen liegen bislang nur Einzelfallberichte vor (4).

Die Ursachen einer Anämie können sehr vielfältig sein. Korpuskuläre Anämieformen wie Membrandefekte, Enzymdefekte und Hämoglobinopathien können zu einer peripheren Hämolyse oder zu einer ineffektiven Erythropoese führen. Darüber hinaus gibt es verschiedene seltene Ursachen für eine Bildungsstörung als Teil eines *Bone Marrow Failure* Syndroms. Auch gibt es seltene Anämien, die durch Veränderungen im Eisenstoffwechsel bedingt sind.

So vielfältig die zugrunde liegenden Ursachen für Anämien im Kindesalter sind, so variabel ist auch das klinische Erscheinungsbild. Manche der betroffenen Patienten zeigen zeitlebens lediglich eine leichte asymptomatische Anämie, andere zeigen einen krisenhaften und wieder andere einen chronischen transfusionsbedürftigen Verlauf. Komplikationen der Anämien werden durch den Schweregrad der Erkrankung, die erforderliche Therapie und ggf. durch die Beteiligung anderer Organsysteme verursacht. Insbesondere transfusionsabhängige Patienten stellen hohe Anforderungen an das Therapiemanagement, was die Indikationsstellung für und die Durchführung eingreifender Therapieverfahren, wie der allogenen Stammzelltransplantation, einschließt. Für viele dieser seltenen Anämieformen sind die verfügbaren Leitlinien nicht ausreichend und die verwendeten Therapieschemata daher oft nicht standardisiert.

1.2. Aktueller Forschungsstand zu seltenen Anämien

Aktuell gibt es kaum verlässliche Daten zur Epidemiologie und zum klinischen Verlauf von Patienten mit seltenen Anämien (4). Insbesondere die Verfügbarkeit genomischer

diagnostischer Verfahren hat in den letzten Jahren die Ursachen einer zunehmenden Zahl von seltenen Anämien aufgedeckt (5). Diese neuen Erkenntnisse helfen in der klinischen Praxis unnötige, kostenintensive oder invasive diagnostische Maßnahmen zu begrenzen (5). Mit der Identifizierung von neuen krankheitsverursachenden Gendefekten zeigte sich auch, dass manche Anämieformen häufiger auftreten als ursprünglich gedacht (6). Die bislang veröffentlichten krankheitsassoziierten Gendefekte dürfen allerdings nicht darüber hinweg täuschen, dass viele Aspekte der seltenen Anämien noch unbekannt sind (5).

Aufgrund der niedrigen Zahlen von Patienten mit seltenen Anämien ist, wie auch bei anderen seltenen Erkrankungen, für die Weiterentwicklung von Diagnostik und Therapie die Zusammenarbeit von spezialisierten Zentren mit weniger spezialisierten Einrichtungen von höchster Bedeutung. Das hier konzipierte nationale, krankheitsübergreifende Register für Patienten mit seltenen Anämien soll die Grundlage für diese Kooperation verbessern.

1.3. Organisationsstruktur des Registers und Einbettung in die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Das Register Seltene Anämien ist ein von der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) mandatiertes Projekt einer kooperativen Studiengruppe von Kinderhämatologen und wird aktuell durch eine Förderung von der Dietmar Hopp Stiftung finanziert. Das Register verwendet die vom Zentralen Datenmanagement (ZDM) der GPOH betriebene Datenplattform, das Remote-Data Entry System MARVIN (Fa. XClinical) und erhält hierfür technische Unterstützung von der NCT Studienzentrale Heidelberg. Diese Kooperationen sind vertraglich geregelt. Der Zugriff auf Daten des Registers wird von der Leitung des Registers für seltene Anämien kontrolliert. Wenn die Patienten bzw. ihre Sorgeberechtigten entsprechend einwilligen, können Daten des Registers mit anderen wissenschaftlichen Registern und Studien in Deutschland und der EU ausgetauscht werden. Konkret sind Kooperationen mit dem Europäischen Register Seltene Anämien (RADeep = Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform, Leitung: Dr. Beatrice Gulbis, Hopital ERASME, Brussels, Belgium) des EuroBloodNet (<https://www.eurobloodnet.eu/>, Hôpital St Louis / Université Paris 7, 1 avenue Claude Vellefaux, 75475 PARIS, France) und mit einem von Berlin aus koordinierten GPOH-Projekt zur Fertilität bei chronischen Anämien geplant (AG FeCT = Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter, Ansprechpartner: Dr. med. Anja Borgmann-Staudt, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Klinik f. Pädiatrie m. S. Onkologie und Hämatologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin). Außerdem mit dem Pädiatrischen Register für Stammzell-Transplantationen (PRST; Registerbeauftragte Dr. med. Rita Beier, Essen)/ European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT; Registerleitung Carmen Ruiz de Elvira, United Kingdom).

2. Ziele der Studie

Primäre Ziele

1. Erfassung der Epidemiologie seltener Anämien
2. Erfassung des klinischen und hämatologischen Phänotyps der betroffenen Patienten
3. Dokumentation der Behandlung und der auftretenden Komplikationen
4. Verbesserung der Versorgung von betroffenen Patienten durch Beratung von Ärzten, die Patienten mit seltenen Anämien behandeln und durch Anpassung der Behandlungsleitlinien auf Grundlage der Ergebnisse der Registerevaluation

Sekundäre Ziele

1. Identifikation der Ursachen seltener und noch ungeklärter Anämien mithilfe einer spezialisierten und individuellen Stufendiagnostik
2. Aufbau einer Biobank mit Restmaterial (Knochenmark, Blut, Urin) von Patienten mit seltenen Anämien: Erforschung der Pathophysiologie seltener Anämien
3. Bereitstellung der Daten zur wissenschaftlichen Auswertung und der Ergebnisse als Entscheidungshilfe bei gesundheitspolitischen Entscheidungen

Folgende Parameter sollen zur Erreichung der o.g. Ziele erhoben werden:

Baseline Daten

- Geburtsdatum, Geschlecht, Herkunftsland
- Alter bei Erstdiagnose, Art der seltenen Anämie, Genotyp
- Einwilligungserklärung vorhanden

Jährliche Evaluation

- Pubertätsstadium (10-18J.)
- Anthropometrische Daten (z.B. Größe, Gewicht, KU)
- Klinischer Untersuchungsbefund (z.B. Splenomegalie/Hepatomegalie)
- Bisherige Komplikationen (z.B. Splenektomie, Cholelithiasis)
- Laborwerte (z.B. Differentialblutbild, klinische Chemie, Gerinnung, Endokrinologische Parameter)
- Ergebnisse apparativer Diagnostik: Ultraschall, MRT Abdomen (FerriScan), Kardio-MRT (ab 10J.), ggf Knochendichtemessung
- Therapien: Transfusionen, Chelatbildner, Gentherapie, Stammzelltransplantation
- Nebenwirkungen/Komplikationen der Therapien (z.B. Transfusionsreaktionen, irreguläre Antikörper, Fertilitätseinschränkungen, Eisenüberladung)

Abschluss der Dokumentation:

- Grund und Datum des Rückzugs der Einwilligung
- Loss to Follow-up

- Umzug ins Ausland
- Tod

3. Studiendesign

Es handelt sich um ein multizentrisches, retro- und prospektives, nicht randomisiertes, nicht-interventionelles Register. An das Register soll eine Biobank angeschlossen werden (s. 5.5.). Das Register soll grundsätzlich unbegrenzt geöffnet sein, damit die Verläufe eingeschlossener Patienten möglichst lange erfasst werden können. Bisher ist die Finanzierung durch die Dietmar-Hopp-Stiftung für 2 Jahre garantiert, eine Verlängerung der Laufzeit ist geplant.

4. Patientenauswahl

4.1. Einschlusskriterien

Voraussetzung für die Aufnahme eines Patienten in das geplante Register ist das Vorliegen einer symptomatischen und behandlungsbedürftigen Anämie. Der Begriff „Behandlungsbedürftigkeit“ schließt auch die Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen ein. Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllen, und keine Ausschlusskriterien erfüllen, werden vom behandelnden Arzt identifiziert, bei einer regelhaften Konsultation über das Register aufgeklärt und ggf. eingeschlossen.

Krankheitsbilder:

1. **Hämoglobinopathien** (β Thalassaemia major und intermedia, α - Thalassaemia mit HbH-Krankheit und Hb Bart`s Hydrops fetalis, instabile Hämoglobinvarianten, HbM-Anomalie)
2. **Erythrozytenmembrandefekte** (schwere Sphärozytose, Stomatozytose, Ovalozytose, Pyropoikilozytose, Xerozytose)
3. **Erythrozytenenzymdefekte** (G6PD Mangel mit schwerem chronischen Verlauf, Pyruvatkinase-Mangel, Hexokinase-Mangel, Glutathion-Reduktase-Mangel, Triosephosphatisomerase-Mangel, Glucosephosphatisomerase, Phosphofruktokinase, Phosphoglyceratkinase, 2,3-Diphosphoglyceratmutase, Defekte des Adennukleotidstoffwechsels: Mangel an Pyrimidin-5-Nukleotidase, gesteigerte Aktivität der Adenosindesaminase; Methämoglobindiaphorasemangel)
4. **Hereditäre mikrozytäre Anämien, die nicht durch einen alimentären Eisenmangel bedingt sind** (u.a. sideroblastische Anämien)
5. **Congenitale dyserythropoetische Anämien**

6. **Anämien durch angeborene Defekte im Vitaminhaushalt/ Stoffwechsel** (Intrinsic-factor-Mangel, Vit. B12-Transportdefekte, Vit. B12-Stoffwechselstörungen, Orotazidurie, thiaminabhängige megaloblastäre Anämie, Defekte im Folsäurestoffwechsel)

Weitere seltene Anämien sowie unklare Anämien ohne Diagnosesicherung sollen ausdrücklich ebenfalls in das Register aufgenommen werden. Als Kriterium hierfür gelten:

- **Transfusionspflichtigkeit oder**
- **Hb < 3. Perzentile des jeweiligen Vergleichskollektivs in Kombination mit darin begründeten Beschwerden**

Die Einwilligung des Patienten bzw. der Sorgeberechtigten ist Voraussetzung für die Registerteilnahme. Es ist keine Altersbegrenzung vorgesehen.

4.2. Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien sind das Vorliegen einer häufigen oder nicht persistierenden Anämieform:

- Alimentäre oder blutungsbedingte Eisenmangelanämie
- Milde und mittelschwere Sphärozytose
- sekundäre Anämien, welche durch eine zu Grunde liegende akute oder chronische Erkrankung (z.B. Niereninsuffizienz, maligne Erkrankungen, Infektion ...) verursacht werden
- episodisch verlaufende, milde Verlaufsform des Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangels
- Thalassaemia minor
- transitorische Erythroblastopenie des Kindesalters
- Coombs-positive autoimmunhämolytische Anämie
- nicht behandlungsbedürftige asymptomatische Anämie

In Deutschland bestehen bereits Patienten-Register zu besonderen Anämie-Formen. Eine Kooperation mit den entsprechenden Registern wird angestrebt. Um eine Doppelregistrierung zu vermeiden, sollen neu diagnostizierte Patienten mit den unten genannten Erkrankungen nicht in das geplante Register für Seltene Anämien, sondern in das jeweils spezifische, bereits bestehende Register aufgenommen werden.

- Fanconi-Anämie (Standort MH Hannover)
- Diamond-Blackfan-Anämie (Standort Universitätsklinikum Freiburg)
- Sichelzellerkrankung (Standort Universitätsklinikum Heidelberg)
- Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH, Standort Universitätsklinikum Ulm)
- Schwere aplastische Anämie (Standort Universitätsklinikum Freiburg)

4.3. Patientenaufkommen

Im ersten Jahr der Register-Aufnahme rechnen wir mit 150 Patienten („Bestandspatienten“ und Neudiagnosen). Die weitere Rekrutierung kann aufgrund fehlender Daten zur Epidemiologie nicht sicher abgeschätzt werden. Die Zahl registrierter Patienten soll nicht limitiert werden, sondern wird im Idealfall durch die Zahl der Patienten in Deutschland begrenzt. Diese wird für die transfusionsbedürftigen Thalassämien auf etwa 680 geschätzt. Jedes Zentrum, das Patienten mit seltenen oder unklaren Anämien betreut, ist eingeladen, Patienten einzuschließen.

5. Studienablauf und -Organisation

Patienten, die die Einschlusskriterien und keine der Ausschlusskriterien dieses Registers erfüllen, sollen in das Register aufgenommen werden.

5.1. Datenerhebung

Die Grund- und jährlichen Follow-up-Daten werden durch die teilnehmenden Zentren in elektronische Case Report Forms (eCRF) eingegeben. Mit der Registrierung bestätigt das dokumentierende Zentrum, dass eine gültige Einwilligungserklärung vorliegt. Der jeweils verantwortliche Dokumentar wird von den teilnehmenden Zentren festgelegt. Eine jeweils aktualisierte Liste der teilnehmenden Zentren wird von der Registerleitung geführt. Der eCRF sieht die Erfassung der u.g. Daten zu den u.g. Zeitpunkten vor, sofern die Visiten aus medizinisch-therapeutischer Notwendigkeit erfolgen:

1. Grunddaten: Einmalige Registrierung und Erfassung unveränderlicher Grunddaten sowie Einsendung von Material für die Biobank. Für Patienten, die nicht anlässlich der Erstdiagnose registriert werden, schließt sich unmittelbar die erste „jährliche Erhebung“ an.
2. Jährliche Erhebung: Hier werden die seit der letzten Erhebung erhobenen klinischen Befunde- und Labordaten, sowie Untersuchungsergebnisse und Behandlungsdaten dokumentiert.
3. Abschluss der Dokumentation: Hier wird dokumentiert, wenn ein Patient seine Einwilligung zur Registerteilnahme zurückzieht, unbekannt oder ins Ausland verzogen oder verstorben ist.

Die jährlichen Datenerfassungen erfolgen zeitlich nicht limitiert, um Aussagen über langfristige Verläufe treffen zu können. Allerdings wird die Datenerfassung- und Speicherung beendet, wenn alle registerspezifischen Fragestellungen abschließend geklärt sind oder nicht mehr geklärt werden können.

Für die teilnehmenden Patienten ergibt sich durch die Teilnahme am Register Seltene Anämien keine zusätzliche Belastung.

Zusätzlich können (Gesundheits-) Daten anderer Register oder Studien, an denen der Patient teilnimmt, und welche im Register Seltene Anämien erfasst werden sollen, transferiert werden, so dass die Dateneingabe nur einmalig erfolgen muss. Der Transfer von Daten zwischen verschiedenen Registern setzt voraus, dass der Patient in die Teilnahme aller beteiligten Register/ Studien eingewilligt hat.

5.2. Datenbank

Die Grunddaten- und jährlichen Follow-up-Daten werden durch die teilnehmenden Zentren in elektronische Case Report Forms (eCRF) eingegeben und über die von der GPOH unterstützten Software MARVIN-RDE-Datenbank auf Servern der Firma XClinical gespeichert. MARVIN wird standardmäßig bei GPOH-Studien und Registern genutzt. Dabei werden die personenidentifizierenden Daten (IDAT) physikalisch getrennt von den medizinischen Daten (MDAT) gemäß §40 BDSG gespeichert. XClinical garantiert für eine gesetzeskonforme Speicherung, Sicherung und Validierung der Daten. Technische Details der verwendeten Datenbank finden sich in deren Verfahrensbeschreibung sowie im Handbuch von MARVIN.

5.3. Qualitätssicherung

Ein Monitoring der Daten mit Verifizierung der Quelldaten ist nicht vorgesehen, jedoch werden die eingegebenen Daten einer Plausibilitäts- und Vollständigkeitskontrolle durch das Datenmanagement und im System implementierten Queries unterzogen. Diskrepanzen werden mit dem dokumentierenden Zentrum geklärt. Durch audit trails ist der Zugang zu und die Eingabe von Daten in MARVIN personenbezogen geregelt und dokumentiert.

5.4. Hämatologische und genetische Diagnostik

Folgende Untersuchungsmethoden können im Rahmen einer Stufendiagnostik bei seltenen Anämien indiziert sein. Der behandelnde Arzt stellt die Indikation für sämtliche Untersuchungen und Therapien unter Berücksichtigung relevanter Leitlinien. Sie werden nicht registerspezifisch durchgeführt oder durch das Register finanziert.

- Hämatologische Standarddiagnostik: Blutbild, Retikulozyten, Erythrozytenmorphologie
- Analyse der Hämoglobin-Varianten
- Sphärozytose-Diagnostik: Acidified Glycerol Lysis time (AGLT) und ‚5-EMA-Binding Test‘ (Durchflussszytometrie). Die Kombination aus AGLT und 5-EMA-Binding-Test ermöglicht eine Sensitivität von nahezu 100% und wird deshalb in der Diagnostik der Hereditären Sphärozytose empfohlen (7, 8).

- Messung der Erythrozyten-Enzymaktivität
- Molekulargenetische Einzelgenanalyse
- Genomanalyse/Panelsequenzierung durch Next Generation Sequencing

5.5. Gewinnung und Lagerung von Biomaterialien

Es soll bei jedem registrierten Patienten bei medizinisch notwendigen Probenentnahmen gewonnenes, aber für die Diagnostik nicht benötigtes Material (Restmaterial), zum Aufbau einer Biobank gelagert werden. Dabei kann es sich um Blut, Urin oder Knochenmark handeln. Da solche Restmaterialien ausschließlich im Rahmen medizinisch notwendiger Probenentnahmen gewonnen werden, resultiert keine zusätzliche Belastung für die Patienten. Die Proben werden von dem behandelnden Zentrum an das Studienzentrum gesendet, aufgearbeitet und in einer zertifizierten Biobank unter Verknüpfung mit dem registerspezifischen Pseudonym gelagert. Auf Antrag an die Registerleitung kann nach Prüfung Material zu Forschungszwecken zur Verfügung gestellt werden. Zugang zu Daten und Biomaterialien haben bis dahin nur die Studiengruppe und, soweit notwendig zur Bearbeitung und Speicherung, Mitarbeiter der Biobank. Ziel der Biobank ist es, die Proben für die Untersuchung der Pathophysiologie der verschiedenen seltenen Anämien verfügbar zu machen. Erkenntnisse aus diesen Untersuchungen sollen, sobald sie für die Behandlung einzelner Patienten relevant sind, an diesen bzw. den behandelnden Arzt von der Studienleitung zurückgemeldet werden. Sobald die registerspezifischen Forschungsfragen der Studiengruppe abschließend geklärt sind oder nicht mehr geklärt werden können oder der Patient von der Teilnahme zurücktritt und eine weitere Aufbewahrung ablehnt, werden die Proben vernichtet.

5.6. Risiken und Nutzen

Registerspezifische Belastungen beschränken sich auf den Zeitaufwand der Patientenaufklärung und die Gewinnung zusätzlichen Probenmaterials im Rahmen von Routine-Probenentnahmen. Die gedankliche Beschäftigung mit der eigenen Erkrankung/der Erkrankung des Kindes im Rahmen der Patientenaufklärung kann krankheitsspezifische Sorgen verstärken. Weitere Risiken entstehen nicht. Die Teilnehmer haben insofern einen direkten persönlichen Nutzen durch die Registerteilnahme, als dass in Einzelfällen der Austausch zwischen betreuenden Ärzten und Registerleitung zur Verbesserung der Behandlung beitragen kann. Insbesondere kann die individuelle Stufendiagnostik und Forschung, auch unter Einbeziehung der Biobank, zur Klärung der Ursache von in ihrer Kausalität unklaren Anämien und damit ggf. zur Optimierung der Therapie führen.

5.7. Finanzierung

Die Finanzierung ist bis 2021 durch die Dietmar Hopp Stiftung gesichert. Als Anschlussfinanzierung wird eine Weiterfinanzierung durch die Dietmar-Hopp-Stiftung, durch öffentliche Förderinstitutionen und durch Kooperation mit Industriepartnern angestrebt.

6. Auswertungen

Die Auswertung der Daten erfolgt in Zusammenarbeit mit der NCT Studienzentrale in Heidelberg. Die Planung, Durchführung und Auswertung orientiert sich an den Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) (9).

Auswertungen von Daten aus der Register-Datenbank können bei der Registerleitung beantragt werden. Die Weitergabe wird vertraglich geregelt und auf anonymisierte, aggregierte bzw. ausgewertete Daten begrenzt sein.

7. Abbruchkriterien

7.1. Individuelle Abbruchkriterien

Patienten, die selbst oder deren Sorgeberechtigte die Einwilligung zur Studienteilnahme zurückziehen, werden aus dem Register ausgeschlossen. Alle patientenbezogenen Daten und Materialien werden dann gelöscht bzw. vernichtet, es sei denn der Patient hat schriftlich eingewilligt, dass Daten und Materialien weiter gespeichert und für Forschungszwecke verwendet werden dürfen.

7.2. Abbruchkriterien für die Gesamtstudie

Die Studie wird abgebrochen, wenn Ereignisse auftreten oder Informationen bekannt werden, die eine Weiterführung des Registers nicht gerechtfertigt erscheinen lassen. Die Studie wird beendet, wenn keine finanziellen Mittel für die Fortführung zur Verfügung stehen. Hat der Patient eingewilligt, können Daten und Biomaterialien pseudonymisiert für Forschungszwecke über die Laufzeit der Studie hinaus gespeichert werden.

8. Statistische Methodik

Ein Jahr nach Beginn der Rekrutierung und dann in jährlichen Abständen erfolgt die statistische Auswertung der bis dato registrierten Patienten-Datensätze. Zusammenhänge zwischen demographischen Daten, Erkrankungsaufreten und -verlauf sollen dargestellt

werden. Ebenso werden durchgeführte Therapiekonzepte erfasst, dargestellt und verglichen. Wissenschaftlich relevante Erkenntnisse werden in einschlägigen medizinischen Journalen publiziert.

Da es sich bei dem Register um die Erfassung von im klinischen Alltag generierten Daten ohne eine studienspezifische Intervention handelt, wird der statistische Ansatz weitestgehend deskriptiv und explorativ sein. Alle im eCRF aufgeführten Daten werden deskriptiv ausgewertet und tabellarisch sowie graphisch dargestellt. Stetige Variablen werden deskriptiv zusammengefasst, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum, Median und ausgewählte Quantile bestimmt. Kategoriale Variablen werden als Anzahl und Anteile in Prozent angegeben. Für die Erfolgsraten werden exakte 95%-Konfidenzintervalle angegeben.

Die Analyse der VerlaufsvARIABLEN und deren Veränderung im Verlauf erfolgt durch deskriptive und graphische Darstellung (z.B. Box- oder Whiskerplots, Verlaufskurven) der Mittelwerte (Mediane) und der 95%-Konfidenzintervalle.

Zur Charakterisierung von Einflussgrößen werden Subgruppen gebildet und stratifizierte Analysen explorativ durchgeführt. Eine Spezifizierung der Analysen erfolgt im Statistischen Analyseplan (SAP), in dem genaue Angaben zu den Analyseparametern und in Abhängigkeit von den Zielkriterien spezielle Effektmaße (z.B. Inzidenzraten Mortalitätsraten, RR, OR, Prävalenzraten) und deren Modellierung beschrieben werden. Im SAP werden auch die Zielkriterien sowie die Handhabung fehlender Werte (Imputation Techniken, Sensitivitätsanalysen) beschrieben.

Detaillierte Pläne bezüglich spezieller Fragestellungen werden sich ggs. im Verlauf ergeben und erstellt.

Erwartet wird der Einschluss von jährlich ca. 150 Patienten in das Register seltene Anämien, eine Obergrenze besteht nicht.

9. Rechtliche und ethische Aspekte

9.1. Gesetzliche Bestimmungen und Genehmigungspflichten

Die Untersuchungen werden in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und der Berufsordnung für Ärzte in Baden-Württemberg in der jeweils gültigen Fassung durchgeführt. Der Untersuchungsplan wird vor Studienbeginn der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Heidelberg vorgelegt. Die teilnehmenden Zentren legen, soweit erforderlich, die Unterlagen bei Ihren zuständigen Ethikkommissionen zur Beratung vor.

Änderungen des Registerprotokolls, die die Zielsetzung des Registers oder den Umgang mit Patientendaten ändern, werden der zuständigen Ethikkommission angezeigt. Änderungen,

die lediglich die Eingabeoberfläche für Daten in MARVIN betreffen, bedürfen keines erneuten Votums der Ethikkommission.

9.2. Aufklärung und Einwilligung zur Registerteilnahme

Vor der Aufnahme in das Register Seltene Anämien wird jeder Patient und/oder die Eltern/gesetzlichen Vertreter des Patienten vom behandelnden Arzt sorgfältig über Wesen, Ziele, erwartete Vorteile, mögliche Risiken und Zeitdauer des Registers informiert. Die Unterzeichnung der Einwilligungserklärung durch den Patient/ seinen gesetzlichen Vertreter ist Voraussetzung für die Registerteilnahme. Kinder sollen ausdrücklich in dem Register aufgenommen werden, da es sich bei den untersuchten Erkrankungen um angeborene Erkrankungen handelt, die sich in der Regel im Kindesalter manifestieren. Kurative Therapien, wie beispielweise die allogene Stammzelltransplantation oder Gentherapie, werden überwiegend im Kindesalter angewandt, da Erwachsene in der Regel bereits an zu schwerwiegenden Folgeerscheinungen der Grunderkrankung leiden, als dass eine kurative Therapie mit einer guten Prognose möglich wäre. Da dieses Register zum Ziel hat die Pathophysiologie und Therapiemöglichkeiten von seltenen Anämien zu vergleichen, profitieren von neuen Erkenntnissen, und ggf. sogar neuen Therapien, auch insbesondere Kinder. Das Register birgt für die Teilnahme keine Risiken, da keine registerspezifischen Interventionen vorgesehen sind.

Vorgehen bei minderjährigen Patienten

Bei minderjährigen Patienten werden die Eltern/ gesetzlichen Vertreter (beide Sorgeberechtigte) aufgeklärt und diese dokumentieren Ihre Einwilligung durch Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. Der mutmaßliche Wille des Patienten ist zu berücksichtigen. Soweit der/die Minderjährige selbst in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und die Tragweite der Einwilligung zu erkennen und seinen/ihren Willen hiernach zu bekunden, wird zusätzlich auch er/ sie in angemessener Form aufgeklärt und erteilt die Einwilligung zur Teilnahme am Register. Zu diesem Zweck ist im Anhang eine auf Altersgruppen abgestimmte Informationsschrift in kindgerechten und altersentsprechenden Formulierungen beigefügt.

Patienten, die während der Registerteilnahme das 18. Lebensjahr vollenden, können dann weiter an dem Register teilnehmen, wenn sie in die Teilnahme (erneut) einwilligen.

Einwilligung zur Registerteilnahme

Dem Patienten und/oder den Eltern/gesetzlichen Vertretern muss ausreichend Zeit und Gelegenheit gegeben werden, um vor der Registermeldung über seine Teilnahme zu entscheiden und offene Fragen zu klären. Die Einwilligungserklärung wird vom Patienten und/oder von beiden Elternteilen/gesetzlichen Vertretern sowie vom behandelnden Arzt eigenhändig datiert und unterzeichnet.

Die Teilnahme der Patienten an der Studie ist freiwillig. Die Zustimmung der Sorgeberechtigten oder der Patienten selbst kann jederzeit, ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteile für die weitere medizinische Versorgung, zurückgezogen werden. Dann wird bereits gewonnenes Daten-/ Proben-Material vernichtet, falls die Patienten/Sorgeberechtigten nicht mit der Auswertung und weiteren Speicherung des Materials einverstanden sind.

9.3. Datenschutz

Seit 25.05.2018 wird der Datenschutz auf europäischer Ebene durch die sog. Datenschutz-Grundverordnung (EU-DSGVO) gesetzlich geregelt. Patientendaten werden im Rahmen des Registers zu Forschungszwecken erhoben, verarbeitet und gespeichert. Alle Personen, die Einblick in die gespeicherten Daten und vertraulichen Informationen haben, unterliegen außerdem der beruflichen Schweigepflicht, dem Bundesdatenschutzgesetz und dem Landesdatenschutzgesetz (LDSG).

Vertraulichkeit wird während der gesamten Registerdauer und darüber hinaus gewahrt. Medizinische Daten sind nur für Fachleute im Rahmen der wissenschaftlichen Tätigkeit zugänglich. Die Registerdaten werden über das Programm MARVIN vom behandelnden Zentrum (Firma XClinical) erhoben, dort bearbeitet und zugangsbeschränkt pseudonymisiert gespeichert. Die Schlüssel zur Pseudonymisierung werden im jeweils dokumentierenden Behandlungszentrum aufbewahrt. Pseudonymisierte Registerdaten können zu den oben genannten Forschungszwecken auf schriftlichen Antrag an Wissenschaftler außerhalb der Studienkooperation weitergegeben werden. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalunterlagen. Die Datenerfassung- und Speicherung wird beendet, wenn die registerspezifischen Fragestellungen abschließend geklärt sind oder nicht mehr geklärt werden können oder der betroffene Patient/Sorgeberechtigte von dem Register zurücktritt und einer weiteren Speicherung und Verarbeitung nicht zustimmt.

In Abhängigkeit von Patientencharakteristika, beispielsweise in Abhängigkeit davon, ob ein Patient mit einer allogenen Stammzelltransplantation oder mit einer Gentherapie behandelt wird, kann der behandelnde Arzt oder die Registerleitung den Patienten die Teilnahme an weiteren Registern, wie dem PRST (= Pädiatrisches Register für Stammzell-Transplantationen)/ EBMT (= European Group for Blood and Marrow Transplantation), FeCt (= Arbeitsgruppe Fertilität nach Chemotherapie und Bestrahlung im Kindes- und Jugendalter) oder Produktregister LentiGlobin (der Firma bluebird bio, Inc.) vorschlagen. Der Transfer von Daten zwischen verschiedenen Registern setzt voraus, dass der Patient in die Teilnahme aller beteiligten Register/ Studien eingewilligt hat.

Um den Vergleich unterschiedlich behandelter Patientengruppen zu ermöglichen, können auf ein Patientenkollektiv bezogene Auswertungen erstellt werden. Die zum Zwecke von Vergleichsanalysen an Dritte übermittelten Auswertungen werden vor dem Transfer vollständig anonymisiert, sodass sie durch den Empfänger nicht mehr auf eine identifizierte

oder identifizierbare natürliche Person bezogen werden können. Der Patient muss in den Transfer dieser Daten daher nicht gesondert einwilligen, weil es am Personenbezug des Datensatzes fehlt.

Einwilligung zur Probenlagerung in einer Biobank und Herausgabe zu Forschungszwecken

Die im Rahmen des Registers vorgesehene Aufbewahrung von Proben erfolgt in einer zertifizierten Biobank (s. 5.5. Biobank). Die Einwilligung zur Lagerung und Bearbeitung von Patientenproben ist in der Einwilligung zur Teilnahme am Register Seltene Anämien enthalten. Sollen genetische Untersuchungen erfolgen, muss gemäß Gendiagnostikgesetz eine gesonderte Einwilligung des Patienten/ der Sorgeberechtigten eingeholt werden. Solche Untersuchungen erfolgen unabhängig von der Registerteilnahme und sind nicht Voraussetzung für die Registerteilnahme.

Die Verwaltung und Probenlagerung sowie -herausgabe obliegt der Registerleitung. Die Proben werden sachgemäß in einer zertifizierten Biobank gelagert und nur auf Antrag an die Studiengruppe zu Forschungszwecken zur Verfügung gestellt. Die Spenderdaten werden pseudonymisiert gespeichert und der „Schlüssel“ zur Identifikation einer Person verbleibt bei dem jeweiligen behandelnden Zentrum. Sie unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht, den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes und der EU-DSGVO. Die Aufbewahrung und Bearbeitung Speicherung wird beendet, wenn die registerspezifischen Fragestellungen abschließend geklärt sind oder nicht mehr geklärt werden können oder der betroffene Patient/Sorgeberechtigte von dem Register zurücktritt und einer weiteren Speicherung und Verarbeitung nicht zustimmt.

10. Patientenversicherung

Da im Rahmen des Registers keine therapeutischen Maßnahmen oder Interventionen erfolgen, ist eine Patientenversicherung nicht vorgesehen.

11. Publikationen

Es gelten die Publikationsregeln der GPOH (GPOH-Studienregeln, 9. Fassung, Version 05/2010).

12. Literaturverzeichnis

1. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Official Journal of the European Communities. 2000;L 18:1-5.
2. Eidt D, Frank M, Reimann A, Wagner TOF, Mittendorf T, Schulenburg J-M. Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit Seltenen Erkrankungen in Deutschland. Hannover: Leibniz Universität Hannover, 2009.
3. World Health Organization. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control: a guide for programme managers. 2001.
4. Gulbis B, Eleftheriou A, Angastiniotis M, Ball S, Surralles J, Castella M, et al. Epidemiology of rare anaemias in Europe. *Advances in experimental medicine and biology*. 2010;686:375-96.
5. Donker AE, Raymakers RA, Vlasveld LT, van Barneveld T, Terink R, Dors N, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of microcytic anemias due to genetic disorders of iron metabolism or heme synthesis. *Blood*. 2014;blood-2014-01-548776.
6. Iolascon A, De Falco L, Beaumont C. Molecular basis of inherited microcytic anemia due to defects in iron acquisition or heme synthesis. *Haematologica*. 2009;94(3):395-408.
7. Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, Marcello AP, Porretti L, Cortelezzi A, et al. Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics. *Haematologica*. 2012;97(4):516-23.
8. King MJ, Zanella A. Hereditary red cell membrane disorders and laboratory diagnostic testing. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2013;35(3):237-43.
9. Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP), Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi), September 2018
<https://dgepi.de/de/berichte-und-publikationen/leitlinien-und-empfehlungen/>

13. Anhang

13.1. Information Erwachsene, Version 2.0 vom 27.05.2019



Register für Seltene Anämien

Patienteninformation Erwachsene

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen besteht eine seltene oder ungeklärte Anämie. Gerade bei seltenen Erkrankungen sind Ursachen und klinische Verläufe oft nicht einwandfrei geklärt. Die Erfassung und Bündelung von Daten zu diesen seltenen Krankheitsbildern ist wichtig, um eine noch bessere Patientenversorgung gewährleisten zu können. Dafür gibt es ein Register für Seltene Anämien, das durch das Universitätsklinikum Heidelberg geleitet wird. Es sollen Patienten aus ganz Deutschland, perspektivisch auch aus anderen europäischen Ländern, eingeschlossen werden.

Sie werden eingeladen, Ihre Zustimmung zur Teilnahme an diesem Register für seltene Anämien zu erteilen. Dieser Aufklärungsbogen fasst die wesentlichen Punkte zusammen, die Ihnen Ihr behandelnder Arzt über das Register mitgeteilt hat. Bitte lesen Sie sich das folgende Informationsschreiben sorgfältig durch. Wenn Sie die Anliegen und Inhalte des Registers verstanden haben und wenn Sie Ihrer Teilnahme an dem Register zustimmen, bitten wir Sie, dies mittels Unterschrift auf dem Einwilligungsbogen zu bestätigen.

Bitte beachten Sie, dass eine Teilnahme freiwillig erfolgt und jederzeit ohne Angabe von Gründen schriftlich oder mündlich widerrufen werden kann. In dem Fall können Sie entscheiden, ob Ihre Daten gelöscht und Biomaterialien vernichtet werden oder weiterhin gespeichert und ausgewertet werden dürfen. Eine Ablehnung der Registerteilnahme wird zu keinem Zeitpunkt zu Nachteilen für Sie führen. Bitte nehmen Sie sich Zeit für Ihre Entscheidung und zögern Sie nicht, weitere Fragen zu stellen.

Ziele des Registers Seltene Anämien:

- **Erfassung der** Häufigkeit, der Therapieverläufe und der Komplikationen bei seltenen Anämien. Dazu sollen **möglichst viele Patienten** mit seltenen Anämien jeden Alters eingeschlossen werden.
- **Erkennung der Ursachen seltener und ungeklärter Anämien**, um ggf. spezifische Therapien einleiten zu können.
- **Langfristige Verbesserung der medizinischen Versorgung von Patienten mit seltenen Anämien.**
 - Erleichterung der Diagnosestellung mithilfe einer standardisierten Stufendiagnostik

- Verbesserung von Behandlungsempfehlungen: Sollte sich beispielsweise unter verschiedenen Therapien der Verlauf unterscheiden, könnte dies in Zukunft die Wahl der Therapie beeinflussen.
- Auswertungen von Registerdaten als Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen
- **Umfang der Datenerhebung:**
 - Geburtsdatum, Geschlecht, Herkunftsland
 - Alter bei Erstdiagnose, Art der seltenen Anämie
 - körperliche Entwicklung, z.B. Größe, Gewicht
 - Untersuchungsbefunde (z.B. Größe von Milz und Leber)
 - Komplikationen (z.B. Gallensteine, Eisenüberladung) und Behandlungen (z.B. Milzentfernung, Bluttransfusionen, Medikamente, Gentherapie, Stammzelltransplantation)
 - Laborwerte (z.B. Blutbild)
 - Ergebnisse routinemäßiger Untersuchungen wie z.B. Ultraschall oder Lebereisenmessung
- **An das Register soll eine Biobank angeschlossen sein.**

Probenrestmaterial (Blut, ggf. Urin, Knochenmark), gewonnen im Rahmen von aus medizinischen Gründen stattfindenden Probenentnahmen, soll in einer Biobank gelagert werden. Ziel der Biobank ist es, die Proben für die Untersuchung der Pathophysiologie der verschiedenen seltenen Anämien verfügbar zu machen. Untersuchungen können umfassen: Molekularbiologie und Genetik. Ergebnisse dieser wissenschaftlichen Untersuchungen, die auch genetische Analysen einschließen, werden Ihnen mitgeteilt, wenn sich daraus unmittelbar Konsequenzen für Ihre medizinische Versorgung ergeben. Sobald die registerspezifischen Fragestellungen beantwortet sind oder nicht mehr beantwortet werden können oder Sie von der Teilnahme an dem Register zurücktreten und nicht in die weitere Lagerung und Auswertung einwilligen, wird das Probenmaterial vernichtet.

Wie ist der Ablauf?

Verantwortlich für Ihre Behandlung ist der Arzt, der Sie vor Ort betreut. Die o.g. Daten werden von der behandelnden Klinik in eine zentrale Datenbank eingegeben, die von der Registerleitung kontrolliert und ausgewertet wird. Die Daten werden in dieser geschützten Datenbank so gesammelt, gespeichert und analysiert, dass nur die behandelnde Klinik die Verbindung zwischen den Daten und Ihrem Namen herstellen kann („Pseudonymisierung“). Die Gesetze betreffend ärztlicher Schweigepflicht und Datenschutz werden befolgt.

Wie lange werden Sie in dem Register sein?

Da die meisten seltenen Anämien die Patienten lebenslang betreffen, ist geplant, langfristig Daten zu erheben. Die Daten werden jedoch gelöscht, sobald die Fragestellung abschließend beantwortet wurde oder nicht mehr beantwortet werden kann. Sie können die Registerteilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden. Ohne schriftliche Einwilligung zur weiteren Speicherung bzw. Aufbewahrung Ihrer Daten bzw. Proben, werden diese gelöscht bzw. vernichtet. Hieraus ergeben sich für Sie keinerlei Nachteile.

Was sind die Risiken und der Zeitaufwand dieses Registers?

Registerspezifische Belastungen beschränken sich auf den Zeitaufwand der Patientenaufklärung. Für die Biobank werden nur Probenreste (Blut, Urin, Knochenmark), die

ohnehin entnommen werden und die nicht für Untersuchungen gebraucht werden, verwendet. Die gedankliche Beschäftigung mit der eigenen Erkrankung im Rahmen der Patientenaufklärung kann krankheitsspezifische Sorgen verstärken.

Im Rahmen des Registers werden lediglich Daten zu medizinischen Maßnahmen erhoben, die ohnehin für Sie als Patient mit einer seltenen Anämie empfohlen oder sinnvoll sind und deshalb nach Indikationsstellung des behandelnden Arztes durchgeführt werden. Dabei werden mit Eintritt in das Register einmalig Basisdaten erfasst und dann jährliche Erhebungen durchgeführt. Weitere Risiken entstehen nicht. Sie müssen keine zusätzliche Zeit beim Arzt oder im Krankenhaus verbringen.

Was ist der Nutzen bei einer Registerteilnahme?

Die Teilnehmer können insofern einen persönlichen Nutzen aus der Registerteilnahme ziehen, als dass in Einzelfällen der Austausch zwischen betreuenden Ärzten und Registerleitung zur Verbesserung der Behandlung beitragen kann. Insbesondere kann die individuelle Stufendiagnostik und Auswertung der Registerdaten, auch unter Einbeziehung der Biobank, zur Klärung der Ursache bei unklaren Anämien und damit ggf. zur Optimierung der Therapie führen. Die Ergebnisse dieses Registers sollen in Zukunft auch anderen Patienten mit seltenen Anämien zu Gute kommen, indem beispielsweise die Therapieempfehlungen an die Ergebnisse des Registers angepasst werden. Es gibt keine finanzielle Entschädigung für eine Registerteilnahme.

Entstehen für mich zusätzliche Kosten durch die Registerteilnahme?

Nein. Sie bzw. Ihre Krankenversicherung werden für die Routineuntersuchungen und Routinebehandlungen bezahlen, unabhängig von der Registerteilnahme. Zusätzliche Kosten der Registerteilnahme werden durch externe Kostenträger abgedeckt.

Was sind meine Rechte als Registerteilnehmer?

Die Registerteilnahme ist freiwillig. Sie können die Registerteilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden. Die Nicht-Teilnahme oder das Verlassen des Registers wird für Sie keine Nachteile haben.

Bin ich im Rahmen des Registers versichert?

Da keine registerspezifischen medizinischen Maßnahmen durchgeführt werden, ist eine Patientenversicherung für Teilnehmer am Register nicht erforderlich und nicht vorgesehen.

Wie wird das Register finanziert?

Das Register seltene Anämien wird durch eine Förderung der Dietmar-Hopp-Stiftung finanziert. Nach Auslaufen dieser Förderung wird eine Finanzierung durch öffentliche Förderinstitutionen oder durch Industriepartner angestrebt.

Was bedeutet Vertraulichkeit und Datenschutz in dem Register?

Ab 25.05.2018 wird der Datenschutz auf europäischer Ebene durch die sog. Datenschutz-Grundverordnung (EU-DSGVO) gesetzlich geregelt. Ihre Daten werden zum Zweck der o.g. Forschung erhoben, verarbeitet und gespeichert. Die ärztliche Schweigepflicht wird jederzeit eingehalten.

Vertraulichkeit wird während der gesamten Registerdauer und darüber hinaus gewahrt. Medizinische Daten des Registers sind nur für Fachleute im Rahmen der wissenschaftlichen Tätigkeit zugänglich. Die Registerdaten werden über das Programm MARVIN (Fa. XClinical) erhoben, bearbeitet und zugangsbeschränkt pseudonymisiert gespeichert.

Unter „Pseudonymisierung“ versteht man die Verarbeitung personenbezogener Daten in einer Weise, dass die personenbezogenen Daten ohne Hinzuziehung zusätzlicher Informationen („Schlüssel“) nicht mehr einer spezifischen betroffenen Person zugeordnet werden können. Diese zusätzlichen Informationen werden dabei gesondert im jeweiligen Behandlungszentrum aufbewahrt und unterliegen technischen und organisatorischen Maßnahmen, die gewährleisten, dass die personenbezogenen Daten nicht einer identifizierten oder identifizierbaren natürlichen Person zugewiesen werden. Pseudonymisierte Registerdaten können zu den oben genannten Forschungszwecken auf schriftlichen Antrag an Wissenschaftler außerhalb der Studienkooperation weitergegeben werden. Die Studienleitung wird alle angemessenen Schritte unternehmen, um den Schutz Ihrer Daten gemäß den Datenschutzstandards der Europäischen Union zu gewährleisten. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Veröffentlichungen von Ergebnissen dieses Registers erfolgen ohne Nennung des Namens der Teilnehmer. Eine Entschlüsselung erfolgt nur zum Zweck der Daten- und Biomaterialvernichtung im Rahmen Ihres Rücktritts aus dem Register, wenn Sie einer weiteren Speicherung und Verarbeitung nicht zustimmen. Außerdem, wenn Ergebnisse der Auswertungen zu Ihrem Vorteil genutzt werden können. Die Daten- und Biomaterialerfassung- und Speicherung wird beendet, wenn alle registerspezifischen Fragestellungen abschließend geklärt sind oder nicht mehr geklärt werden können.

Das Register für Seltene Anämien versteht sich als Teil des europäischen wissenschaftlichen Netzwerks. Um auf europäischer Ebene umfassende Erkenntnisse zu gewinnen, können die von Ihnen erhobenen, pseudonymisierten Daten an das europäische Register Seltene Anämien des EuroBloodNet (<https://www.eurobloodnet.eu/>) weiter gegeben werden.

Alle Personen, die Einblick in die gespeicherten Daten haben, unterliegen der beruflichen Schweigepflicht und dem Datenschutzgesetz. Ihre Entscheidung über die Verarbeitung und Weitergabe von Daten ist freiwillig und wird keinen Einfluss auf Ihre Behandlung haben. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit uneingeschränkt widerrufen. Sie haben das Recht, von den für die Durchführung verantwortlichen Personen Auskunft über die gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen. Ebenfalls können Sie die Berichtigung unzutreffender Daten sowie die Löschung der Daten oder Einschränkung deren Verarbeitung verlangen. Bis zum Widerruf erfolgen regelmäßige Verarbeitungen.

Die Verantwortlichen für die studienbedingte Erhebung personenbezogener Daten sind:

Prof. Dr. med. Andreas Kulozik, PhD

Universitätsklinikum Heidelberg

Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Immunologie

Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ)

Im Neuenheimer Feld 430

69120 Heidelberg

andreas.kulozik@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. phil. nat. Martina Muckenthaler

Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin III
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ)
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg
Martina.Muckenthaler@med.uni-heidelberg.de

Bei Anliegen zur Datenverarbeitung und zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen können Sie sich an die

Datenschutzbeauftragte des Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 672, 69121 Heidelberg,
Email: Datenschutz@med.uni-heidelberg.de wenden.

Im Falle einer rechtswidrigen Datenverarbeitung haben Sie das Recht, sich bei folgender Aufsichtsbehörde zu beschweren:

Der Landesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit Baden-
Württemberg
Postfach 10 29 32, 70025 Stuttgart, Königstraße 10a, 70173 Stuttgart
Tel.: 0711/61 55 41 – 0, Fax: 0711/61 55 41 – 15
Email: poststelle@lfdi.bwl.de
Internet: <http://www.baden-wuerttemberg.datenschutz.de>

Wurden die im Zusammenhang mit dem Register stehenden ethischen Fragen geprüft?

Dieses Register wurde der zuständigen Ethikkommission zur Prüfung vorgelegt. Die ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki (Weltärztebund) werden eingehalten.

Welche anderen Optionen gibt es?

Sie können die Registerteilnahme verweigern. Sie werden weiterhin nach dem medizinischen Standard behandelt werden, auch wenn Sie nicht an dem Register teilnehmen.

Wen kann ich bei Fragen kontaktieren?

Für Fragen zum Register kontaktieren Sie Ihren Arzt.

Für Ihre Teilnahme an diesem Forschungsprojekt sind wir Ihnen dankbar!

_____ in _____
(Name und Adresse/ Tel.Nr. des behandelnden Arztes einfügen)

Adressen der Leiter des Registers „Seltene Anämien“:

Prof. Dr. med. Andreas Kulozik, PhD

Universitätsklinikum Heidelberg

Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Immunologie

Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ)

Im Neuenheimer Feld 430

69120 Heidelberg

andreas.kulozik@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. phil. nat. Martina Muckenthaler

Universitätsklinikum Heidelberg

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin III

Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ)

Im Neuenheimer Feld 430

69120 Heidelberg

Martina.Muckenthaler@med.uni-heidelberg.de

13.2. Einwilligung Erwachsene, Version 2.0 vom 27.05.2019



Register für Seltene Anämien

Einwilligung Erwachsene

Einwilligungserklärung zur Teilnahme am Register Seltene Anämien

Patient

Name: _____ Geburtsdatum: _____

Ich

- wurde vom behandelnden Arzt mündlich und schriftlich (Aufklärungsbogen) über das Register „Seltene Anämien“ informiert. Insbesondere wurde ich über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Teilnahme am Register, Risiken und Nutzen, die Rechte der Teilnehmer, Fragen der Vertraulichkeit und des Datenschutzes aufgeklärt.
- hatte genug Zeit meine Entscheidung über die Teilnahme an dem Register zu überdenken. Ein Exemplar der Informationsschrift und Einwilligungserklärung habe ich erhalten.
- wurde informiert, dass die Teilnahme an dem Register freiwillig ist, dass ich die Einwilligung schriftlich oder mündlich jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann, und dass mir durch die Nichtteilnahme keine Nachteile entstehen.

- wurde darüber aufgeklärt und stimme zu, dass meine personenbezogenen Daten pseudonymisiert aufgezeichnet, ausgewertet und ggf. auch in pseudonymisierter Form weitergegeben werden können. Dritte erhalten jedoch keinen Einblick in personenbezogene Unterlagen, die bei dem behandelnden Zentrum verbleiben. Bei der Veröffentlichung von Ergebnissen wird mein Name nicht genannt. Die Datenerfassung- und Speicherung wird beendet, wenn sämtliche registerspezifischen Fragestellungen abschließend geklärt sind oder nicht mehr geklärt werden können oder ich von der Teilnahme am Register zurücktrete und nicht in die weitere Speicherung und Verarbeitung meiner Daten einwillige.
- wurde darüber aufgeklärt und stimme freiwillig zu, dass meine in der Studie erhobenen Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, Genetik, meine rassische und ethnische Herkunft, zu den in der Informationsschrift beschriebenen Zwecken in pseudonymisierter Form aufgezeichnet, ausgewertet und ggf. auch in pseudonymisierter Form weitergegeben werden können.

- stimme außerdem zu, dass Angehörige der für Qualitätssicherung zuständigen örtlichen und nationalen Gesundheitsbehörden sowie für die Qualitätssicherung zuständige Beauftragte der Registerleitung, die ebenfalls der Schweigepflicht unterliegen, Einblick in die Daten der Datenbank haben können. Für diese Prüfzwecke werden personenbezogene Daten abgetrennt.

- stimme zu, über weitere Register und Studien, die für meine Situation geeignet sind, informiert werden zu dürfen. Ein Datentransfer darf von einem in das andere Projekt stattfinden, sofern ich für jedes solcher Projekte meine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme erteilt habe.

- habe die obigen Punkte gelesen und hatte die Möglichkeit, noch offene Fragen in einem persönlichen Gespräch zu klären. Alle meine Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

- stimme freiwillig der Teilnahme an dem Register „Seltene Anämien“ zu.

- stimme zu, dass Proben (Blut, Urin, Knochenmark) von mir in einer zertifizierten Biobank aufbewahrt und pseudonymisiert für registerspezifische Forschungszwecke genutzt werden können. Die Biomaterialien werden vernichtet, wenn sämtliche registerspezifischen Fragestellungen abschließend geklärt sind oder nicht mehr geklärt werden können oder ich von der Teilnahme am Register zurücktrete und nicht in die weitere Speicherung und Verarbeitung der Biomaterialien einwillige.

- Ja
- Nein

- stimme der Datenübermittlung an das europäische Register für seltene Anämien des EuroBloodNet zu.

- Ja
- Nein

Patient / Datum / Ort; Unterschrift

Aufklärende Person

Der Patient wurde von mir im Rahmen eines Gesprächs über das Ziel und den Ablauf der Studie sowie über die Risiken aufgeklärt. Ein Exemplar der Informationsschrift und der Einwilligungserklärung habe ich dem Patienten ausgehändigt.

Gesprächsführender Arzt / Datum / Ort ; Unterschrift

Das Original der Einverständniserklärung verbleibt in der Krankenakte. Der Patient erhält eine Kopie.

13.3. Information Jugendliche, Version 2.0 vom 27.05.2019



Register für Seltene Anämien

Patienteninformation Jugendliche
12-17 Jahre

Liebe Patientin, lieber Patient,

bei Dir besteht eine seltene oder ungeklärte Anämie, also „Blutarmut“. Bei solch seltenen Erkrankungen sind Auslöser und Entwicklung der Krankheit oft nicht klar. Um Dich und andere Patienten mit solchen Erkrankungen besser behandeln zu können, ist es wichtig Informationen zu diesen seltenen Krankheitsbildern zu sammeln. Diese Sammlung findet in elektronischer Form in einem sogenannten Register statt, welches durch das Universitätsklinikum Heidelberg geleitet wird.

Du wirst eingeladen an diesem Register für seltene Anämien teilzunehmen. Auf den folgenden Seiten steht zusammengefasst, was Dir Dein behandelnder Arzt über das Register mitgeteilt hat. Bitte lies Dir das folgende Informationsschreiben sorgfältig durch. Wenn Du alles verstanden hast und teilnehmen möchtest, bitten wir Dich auf dem Einwilligungsbogen zu unterschreiben.

Deine Teilnahme ist freiwillig. Du kannst sie jederzeit ohne Begründung schriftlich oder mündlich beenden. In dem Fall kannst Du entscheiden, ob Deine Daten gelöscht und Biomaterialien vernichtet werden oder weiterhin gespeichert und ausgewertet werden dürfen. Wenn Du nicht teilnehmen möchtest, wird das zu keinen Nachteilen für Dich führen. Bitte nimm Dir Zeit für Deine Entscheidung und zögere nicht, weitere Fragen zu stellen.

Ziele des Registers Seltene Anämien:

- **Erfassung der** Häufigkeit, der Therapieverläufe und der Komplikationen bei seltenen Anämien. Dazu sollen **möglichst vieler Patienten** mit seltenen Anämien jeden Alters eingeschlossen werden.
- **Erkennung der Ursachen seltener und ungeklärter Anämien**, um ggf. spezifische Therapien einleiten zu können.
- **Langfristige Verbesserung der medizinischen Versorgung von Patienten mit seltenen Anämien.**
 - Erleichterung der Diagnosestellung mithilfe einer standardisierten Stufendiagnostik
 - Verbesserung von Behandlungsempfehlungen: Sollte sich beispielsweise unter verschiedenen Therapien der Verlauf unterscheiden, könnte dies in Zukunft die Wahl der Therapie beeinflussen.

- Auswertungen von Registerdaten als Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen
- **Umfang der Datenerhebung:**
 - Geburtsdatum, Geschlecht, Herkunftsland
 - Alter bei Erstdiagnose, Art der seltenen Anämie
 - körperliche Entwicklung, z.B. Größe, Gewicht
 - Untersuchungsbefunde (z.B. Größe von Milz und Leber)
 - Komplikationen (z.B. Gallensteine, Eisenüberladung) und Behandlungen (z.B. Milzentfernung, Bluttransfusionen, Medikamente, Gentherapie, Stammzelltransplantation)
 - Laborwerte (z.B. Blutbild)
 - Ergebnisse routinemäßiger Untersuchungen wie z.B. Ultraschall oder Lebereisenmessung
- **An das Register soll eine Biobank angeschlossen sein.**

Probenrestmaterial (Blut, ggf. Urin, Knochenmark), gewonnen im Rahmen von aus medizinischen Gründen stattfindenden Probenentnahmen, soll in einer Biobank gelagert werden. Ziel der Biobank ist es, die Proben für die Untersuchung der Pathophysiologie der verschiedenen seltenen Anämien verfügbar zu machen. Untersuchungen umfassen dabei Histologie, Molekularbiologie und Genetik. Genetische Untersuchungen können umfassen: Molekularbiologie und Genetik. Ergebnisse dieser wissenschaftlichen Untersuchungen, die auch genetische Analysen einschließen, werden Dir mitgeteilt, wenn sich daraus unmittelbar Konsequenzen Deine medizinische Versorgung ergeben. Sobald die registerspezifischen Fragestellungen beantwortet sind oder nicht mehr beantwortet werden können oder Du von der Teilnahme an dem Register zurücktrittst und nicht in die weitere Lagerung und Auswertung einwilligst, wird das Probenmaterial vernichtet.

Wie ist der Ablauf?

Verantwortlich für Deine Behandlung bleibt der Arzt, der Dich auch bisher betreut hat. Deine Daten werden von ihm bzw. einem Mitarbeiter des Klinikums, in eine zentrale elektronische Datenbank eingegeben, die von der Registerleitung kontrolliert und ausgewertet wird. Deine Daten werden in dieser geschützten Datenbank so gesammelt, gespeichert und analysiert, dass nur das behandelnde Zentrum Deinen Namen kennt. Die Gesetze betreffend ärztlicher Schweigepflicht und Datenschutz werden befolgt.

Wie lange wirst Du in dem Register sein?

Da seltene Anämien einen Menschen lebenslang betreffen, sollen Daten über einen langen Zeitraum hinweg erhoben werden. Sind alle Fragen beantwortet oder können nicht beantwortet werden, werden Deine Daten gelöscht. Du kannst Deine Teilnahme aber auch jederzeit ohne Begründung beenden ohne dass Du einen Nachteil davon hast. Dann werden Deine Daten ebenfalls gelöscht bzw. Materialien vernichtet, falls Du einer weiteren Aufbewahrung nicht zugestimmt hast.

Was sind die Risiken und der Zeitaufwand dieses Registers?

Du musst Dir etwas Zeit nehmen, damit wir Dir die Inhalte des Registers erklären können. Außerdem wird, wenn Dein behandelnder Arzt Proben (Blut, Urin, Knochenmark) entnimmt,

überschüssiges Probenmaterial an die Biobank geschickt. Deine Krankheit kann Dir bewusster werden, wenn Du mit Deinem Arzt über das Register sprichst.

Im Rahmen des Registers werden nur Daten zu medizinischen Maßnahmen erhoben, die ohnehin für Dich als Patient mit einer seltenen Anämie sinnvoll sind und deshalb von Deinem behandelnden Arzt als notwendig angesehen werden. Weitere Risiken entstehen nicht. Dabei werden mit Eintritt in das Register einmalig Basisdaten erfasst und dann jährliche Erhebungen durchgeführt. Du musst keine zusätzliche Zeit beim Arzt oder im Krankenhaus verbringen.

Was ist der Nutzen bei einer Registerteilnahme?

Dein behandelnder Arzt kann sich mit Mitgliedern der Studiengruppe des Registers zu Deiner Behandlung beraten. Insbesondere können die auf Dich zugeschnittenen Untersuchungen und die Auswertung der Register- und Biobankdaten zur Klärung der Ursache führen, wenn bei Dir eine unklare Anämie vorliegt. Die kann zur Verbesserung der Therapie führen. Die Ergebnisse dieses Registers sollen in Zukunft auch anderen Patienten mit seltenen Anämien zu Gute kommen, indem beispielsweise die Therapieempfehlungen an die Ergebnisse des Registers angepasst werden. Du erhältst keine Bezahlung für die Registerteilnahme.

Entstehen für mich zusätzliche Kosten durch die Registerteilnahme?

Nein. Deine Eltern bzw. Deine Krankenversicherung werden für die Routineuntersuchungen bezahlen, unabhängig von Deiner Teilnahme am Register.

Was sind meine Rechte als Registerteilnehmer?

Die Registerteilnahme ist freiwillig. Du kannst Deine Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden. Die Nicht-Teilnahme oder das Verlassen des Registers wird für Dich keine Nachteile haben.

Bin ich im Rahmen des Registers versichert?

Da keine registerspezifischen medizinischen Maßnahmen durchgeführt werden, ist eine Patientenversicherung für Teilnehmer am Register nicht erforderlich und nicht vorgesehen.

Wie wird das Register finanziert?

Für das Register seltene Anämien wird die Dietmar-Hopp-Stiftung zwei Jahre lang bezahlen. Nach Auslaufen dieser Förderung wird eine Finanzierung durch öffentliche Förderinstitutionen oder durch Industriepartner angestrebt.

Was bedeutet Vertraulichkeit und Datenschutz in dem Register?

Ab 25.05.2018 wird der Datenschutz in ganz Europa durch die sog. Datenschutz-Grundverordnung (EU-DSGVO) gesetzlich geregelt. Deine Daten werden zur Beantwortung der o.g. Forschungsfragen erhoben, verarbeitet und gespeichert. Die ärztliche Schweigepflicht wird jederzeit eingehalten.

Vertraulichkeit wird während der gesamten Laufzeit des Registers und darüber hinaus gewahrt, d.h. nur ausgewählte Personen erhalten Einblick in die gesammelten Daten und diese Personen dürfen keine Informationen an Außenstehende weitergeben. Die elektronische Erfassung und Verarbeitung von Registerdaten geschieht pseudonymisiert mit dem Programm MARVIN (Fa. X-Clinical). Bei einer „Pseudonymisierung“ können Deine Daten

Dir ohne eine zusätzliche Informationen („Schlüssel“) nicht mehr zugeordnet werden. Diese zusätzlichen Informationen werden dabei gesondert und sicher in dem Krankenhaus Deines Arztes aufbewahrt. Beispielsweise wird in der Datenbank eine Kombination aus Buchstaben und Zahlen anstatt Deines Namens erfasst. Welche dieser Buchstaben-Zahlenkombinationen zu welchem Patienten gehören wissen nur ausgewählte Personen im Krankenhaus Deines Arztes.

Pseudonymisierte Registerdaten können für Forschungszwecke auf schriftlichen Antrag an Wissenschaftler außerhalb der Studienkooperation weitergegeben werden. Die Studienleitung wird alle angemessenen Schritte unternehmen, um den Schutz Deiner Daten gemäß den Datenschutzstandards der Europäischen Union zu gewährleisten. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Veröffentlichungen von Ergebnissen dieses Registers erfolgen ohne Nennung des Namens der Teilnehmer. Eine Entschlüsselung erfolgt nur zum Zweck der Daten- und Biomaterialvernichtung im Rahmen Ihres Rücktritts aus dem Register, wenn Du einer weiteren Speicherung und Verarbeitung nicht zustimmst. Außerdem, wenn Ergebnisse der Auswertungen zu Deinem Vorteil genutzt werden können. Die Daten- und Biomaterialerfassung- und Speicherung wird beendet, wenn alle registerspezifischen Fragestellungen abschließend geklärt sind oder nicht mehr geklärt werden können.

Unter Kenntnis Deiner Krankheitsgeschichte können Dein behandelnder Arzt oder die Registerleitung Dir die Teilnahme an weiteren Registern, wie dem PRST (= Pädiatrisches Register für Stammzell-Transplantationen)/ EBMT (= European Group for Blood and Marrow Transplantation), FeCt (= Arbeitsgruppe Fertilität nach Chemotherapie und Bestrahlung im Kindes- und Jugendalter) oder Produktregister LentiGlobin (der Firma bluebird bio) vorschlagen. Um Daten von Patienten aus ganz Europa sammeln und auswerten zu können, können die von Dir erhobenen, pseudonymisierten Daten an das europäische Register Seltene Anämien des EuroBloodNet (<https://www.eurobloodnet.eu/>) weiter gegeben werden.

Alle Personen, die Einblick in die gespeicherten Daten haben, unterliegen der beruflichen Schweigepflicht und dem Datenschutzgesetz. Deine Entscheidung für die Verarbeitung und Weitergabe Deiner Daten ist freiwillig und wird keinen Einfluss auf Deine Behandlung haben. Du kannst Dein Einverständnis jederzeit uneingeschränkt widerrufen. Du hast das Recht Auskunft über die von Dir gespeicherten Daten zu verlangen. Außerdem kannst Du die Berichtigung falscher sowie die Löschung der Daten oder Einschränkung deren Verarbeitung verlangen. Bis dahin erfolgen regelmäßige Verarbeitungen.

Die Verantwortlichen für die studienbedingte Erhebung personenbezogener Daten sind:

Prof. Dr. med. Andreas Kulozik, PhD

Universitätsklinikum Heidelberg

Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Immunologie

Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ)

Im Neuenheimer Feld 430

69120 Heidelberg

andreas.kulozik@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. phil. nat. Martina Muckenthaler

Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin III
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KiTZ)
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg
Martina.Muckenthaler@med.uni-heidelberg.de

Bei Anliegen zur Datenverarbeitung und zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen können Sie sich an die

Datenschutzbeauftragte des Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 672, 69121 Heidelberg,
Email: Datenschutz@med.uni-heidelberg.de wenden.

Im Falle einer rechtswidrigen Datenverarbeitung haben Sie das Recht, sich bei folgender Aufsichtsbehörde zu beschweren:

Der Landesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit Baden-
Württemberg
Postfach 10 29 32, 70025 Stuttgart, Königstraße 10a, 70173 Stuttgart
Tel.: 0711/61 55 41 – 0, Fax: 0711/61 55 41 – 15
Email: poststelle@lfdi.bwl.de
Internet: <http://www.baden-wuerttemberg.datenschutz.de>

Wurden die im Zusammenhang mit dem Register stehenden ethischen Fragen geprüft?

Zu diesem Register wird die Zustimmung der zuständigen Ethikkommission eingeholt. Die ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki (Weltärztebund) werden eingehalten.

Welche anderen Optionen gibt es?

Auch wenn Du an dem Register nicht teilnehmen möchtest, wirst Du weiterhin nach dem medizinischen Standard behandelt werden.

Wen kann ich bei Fragen kontaktieren?

Hast Du Fragen zum Register, kannst Du Deinen Arzt fragen.

Für Deine Teilnahme an diesem Forschungsprojekt sind wir Dir dankbar!

_____ in _____
(Name und Adresse/ Tel.Nr. des behandelnden Arztes einfügen)

Adressen der Leiter des Registers „Seltene Anämien“:

Prof. Dr. med. Andreas Kulozik, PhD

Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Immunologie
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ)
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg
andreas.kulozik@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. phil. nat. Martina Muckenthaler

Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin III
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ)
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg
Martina.Muckenthaler@med.uni-heidelberg.de

13.4. Einwilligung Jugendliche, Version 2.0 vom 27.05.2019



Register für Seltene Anämien

Einwilligung Jugendliche
12 – 17 Jahre

Einwilligungserklärung zur Teilnahme am Register Seltene Anämien

Patient

Name: _____ Geburtsdatum: _____

Ich

- wurde vom behandelnden Arzt mündlich und schriftlich (Aufklärungsbogen) über das Register „Seltene Anämien“ informiert. Insbesondere wurde ich über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Teilnahme am Register, Risiken und Nutzen, meine Rechte, Fragen der Vertraulichkeit und des Datenschutzes aufgeklärt.
- hatte genug Zeit meine Entscheidung über die Teilnahme an dem Register zu überdenken. Ein Exemplar der Informationsschrift und Einwilligungserklärung habe ich erhalten.
- wurde informiert, dass die Teilnahme an dem Register freiwillig ist, dass ich die Einwilligung schriftlich oder mündlich jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann, und dass mir durch die Nichtteilnahme keine Nachteile entstehen.

- wurde darüber aufgeklärt und stimme zu, dass meine personenbezogenen Daten pseudonymisiert aufgezeichnet, ausgewertet und ggf. auch in pseudonymisierter Form weitergegeben werden können. Dritte erhalten jedoch keinen Einblick in personenbezogene Unterlagen, die bei dem behandelnden Zentrum verbleiben. Bei der Veröffentlichung von Ergebnissen wird mein Name nicht genannt. Die Datenerfassung- und Speicherung wird beendet, wenn sämtliche registerspezifischen Fragestellungen abschließend geklärt sind oder nicht mehr geklärt werden können oder ich von der Teilnahme am Register zurücktrete und nicht in die weitere Speicherung und Verarbeitung meiner Daten einwillige.
- wurde darüber aufgeklärt und stimme freiwillig zu, dass meine in der Studie erhobenen Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, Genetik, meine rassische und ethnische Herkunft, zu den in der Informationsschrift beschriebenen Zwecken in pseudonymisierter Form aufgezeichnet, ausgewertet und ggf. auch in pseudonymisierter Form weitergegeben werden können.

- stimme außerdem zu, dass Angehörige der für Qualitätssicherung zuständigen örtlichen und nationalen Gesundheitsbehörden sowie für die Qualitätssicherung zuständige Beauftragte der Registerleitung, die ebenfalls der Schweigepflicht unterliegen, Einblick in die Daten der Datenbank haben können. Für diese Prüfwzwecke werden personenbezogene Daten abgetrennt.

- stimme zu, über weitere Register und Studien, die für meine Situation geeignet sind, informiert werden zu dürfen. Ein Datentransfer darf von einem in das andere Projekt stattfinden, sofern ich für jedes solcher Projekte meine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme erteilt habe.

- habe die obigen Punkte gelesen und hatte die Möglichkeit, noch offene Fragen in einem persönlichen Gespräch zu klären. Alle meine Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

- stimme freiwillig der Teilnahme an dem Register „Seltene Anämien“ zu.

- stimme zu, dass Proben (Blut, Urin, Knochenmark) von mir in einer zertifizierten Biobank aufbewahrt und pseudonymisiert für registerspezifische Forschungszwecke genutzt werden können. Die Biomaterialien werden vernichtet, wenn sämtliche registerspezifischen Fragestellungen abschließend geklärt sind oder nicht mehr geklärt werden können oder ich von der Teilnahme am Register zurücktrete und nicht in die weitere Speicherung und Verarbeitung der Biomaterialien einwillige.

- Ja
- Nein

- stimme der Datenübermittlung an das europäische Register für seltene Anämien des EuroBloodNet zu.

- Ja
- Nein

Patient / Datum / Ort; Unterschrift

Aufklärende Person

Der Patient wurde von mir im Rahmen eines Gesprächs über das Ziel und den Ablauf der Studie sowie über die Risiken aufgeklärt. Ein Exemplar der Informationsschrift und der Einwilligungserklärung habe ich dem Patienten ausgehändigt.

Gesprächsführender Arzt / Datum / Ort ; Unterschrift

Das Original der Einverständniserklärung verbleibt in der Krankenakte. Der Patient erhält eine Kopie.

13.5. Information Kinder, Version 2.0 vom 27.05.2019



Register für Seltene Anämien

Patienteninformation Kinder
Bis 11 Jahre

Liebe Patientin, lieber Patient,

bei Dir besteht eine Blutarmut, die nur sehr wenige Menschen haben. Wir wollen gerne mehr über Deine Erkrankung lernen.

Es sollen nicht nur Informationen über Dich, sondern über alle Menschen, die die gleiche oder eine ähnliche Erkrankung wie du haben, gesammelt werden. Das nennt man ein Register.

Warum wir ein Register aufbauen wollen:

Deine Informationen sollen helfen die Ursache Deiner Erkrankung zu verstehen und zu beobachten, welche Beschwerden Du hast und welche Behandlung Dir hilft. Außerdem würden wir gerne Proben (z.B. Blut, Urin) von Dir untersuchen. Dafür wirst Du aber nicht extra gepiekt! Und Du musst nicht länger beim Arzt oder im Krankenhaus sein, als bisher. Vielleicht kannst Du so sogar anderen Kindern oder Erwachsenen damit helfen.

Wichtig ist, dass die Informationen, die wir über Dich sammeln, „geheim“ sind, also an niemand Fremden weiter gegeben werden.

Wir würden uns freuen, wenn Du uns erlaubst, jedes Jahr Informationen über Dich bzw. Deine Erkrankung zu sammeln. Du musst aber nicht ja sagen, wenn Du das nicht möchtest. Nur wenn Du und Deine Eltern einverstanden sind, wirst Du bei dem Register mitmachen.

Wenn Du etwas nicht verstanden hast, kannst Du Deine Eltern oder Deinen Arzt fragen.

Wir danken Dir für Deine Erlaubnis!

_____ in _____
(Name und Adresse/ Tel.Nr. des behandelnden Arztes einfügen)

13.6. Einwilligung Kinder, Version 2.0 vom 27.05.2019



Register für Seltene Anämien

Einwilligung Kinder
Bis 11 Jahre

Patient

Name: _____ Geburtsdatum: _____

Mir wurde von meinem Arzt erklärt, dass über meine Erkrankung und mich Informationen gesammelt werden sollen. Mein Arzt hat mir auch erklärt warum. Ich habe keine Fragen mehr.

Ich weiß, dass ich nicht ja sagen muss.

Ich habe zusammen mit meinen Eltern nachgedacht und erlaube hiermit, dass Informationen über mich und Proben von mir gesammelt werden dürfen.

Patient / Datum / Ort; Unterschrift

Aufklärende Person

Der Patient wurde von mir im Rahmen eines Gesprächs über das Ziel und den Ablauf der Studie sowie über die Risiken aufgeklärt. Ein Exemplar der Informationsschrift und der Einwilligungserklärung habe ich dem Patienten ausgehändigt.

Gesprächsführender Arzt / Datum / Ort; Unterschrift

Das Original der Einverständniserklärung verbleibt in der Krankenakte. Der Patient erhält eine Kopie.

13.7. Information Sorgeberechtigte, Version 2.0 vom 27.05.2019



Register für Seltene Anämien

Information Sorgeberechtigte

Liebe Eltern/ Sorgeberechtigte,

bei Ihrem Kind besteht eine seltene oder ungeklärte Anämie. Gerade bei seltenen Erkrankungen sind Ursachen und klinische Verläufe oft nicht einwandfrei geklärt. Die Erfassung und Bündelung von Daten zu diesen seltenen Krankheitsbildern ist wichtig, um eine noch bessere Patientenversorgung gewährleisten zu können. Dafür gibt es ein Register für Seltene Anämien, das durch das Universitätsklinikum Heidelberg geleitet wird. Es sollen Patienten aus ganz Deutschland, perspektivisch auch aus anderen europäischen Ländern, eingeschlossen werden.

Sie werden eingeladen, Ihre Zustimmung zur Teilnahme Ihres Kindes an diesem Register für seltene Anämien zu erteilen. Dieser Aufklärungsbogen fasst die wesentlichen Punkte zusammen, die Ihnen der behandelnde Arzt über das Register mitgeteilt hat. Bitte lesen Sie sich das folgende Informationsschreiben sorgfältig durch. Wenn Sie und Ihr Kind die Anliegen und Inhalte des Registers verstanden haben und wenn Sie und ggf. auch Ihr Kind der Teilnahme Ihres Kindes an dem Register zustimmen, bitten wir Sie und Ihr Kind dies mittels Unterschrift auf dem Einwilligungsbogen zu bestätigen.

Bitte beachten Sie, dass eine Teilnahme freiwillig erfolgt und jederzeit schriftlich oder mündlich ohne Angabe von Gründen widerrufen werden kann. In dem Fall können Sie entscheiden, ob die Daten Ihres Kindes gelöscht und Biomaterialien vernichtet werden oder weiterhin gespeichert und ausgewertet werden dürfen. Eine Ablehnung der Registerteilnahme wird zu keinem Zeitpunkt zu Nachteilen für Sie oder Ihr Kind führen. Bitte nehmen Sie sich Zeit für Ihre Entscheidung und zögern Sie nicht, weitere Fragen zu stellen.

Ziele des Registers Seltene Anämien:

- **Erfassung der** Häufigkeit, der Therapieverläufe und der Komplikationen bei seltenen Anämien. Dazu sollen **möglichst vieler Patienten** mit seltenen Anämien jeden Alters eingeschlossen werden.
- **Erkennung der Ursachen seltener und ungeklärter Anämien**, um ggf. spezifische Therapien einleiten zu können.
- **Langfristige Verbesserung der medizinischen Versorgung von Patienten mit seltenen Anämien.**

- Erleichterung der Diagnosestellung mithilfe einer standardisierten Stufendiagnostik
- Verbesserung von Behandlungsempfehlungen: Sollte sich beispielsweise unter verschiedenen Therapien der Verlauf unterscheiden, könnte dies in Zukunft die Wahl der Therapie beeinflussen.
- Auswertungen von Registerdaten als Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen
- **Umfang der Datenerhebung:**
 - Geburtsdatum, Geschlecht, Herkunftsland
 - Alter bei Erstdiagnose, Art der seltenen Anämie
 - körperliche Entwicklung, z.B. Größe, Gewicht
 - Untersuchungsbefunde (z.B. Größe von Milz und Leber)
 - Komplikationen (z.B. Gallensteine, Eisenüberladung) und Behandlungen (z.B. Milzentfernung, Bluttransfusionen, Medikamente, Gentherapie, Stammzelltransplantation)
 - Laborwerte (z.B. Blutbild,)
 - Ergebnisse routinemäßiger Untersuchungen wie z.B. Ultraschall oder Lebereisenmessung
- **An das Register soll eine Biobank angeschlossen sein.**

Probenrestmaterial (Blut, ggf. Urin, Knochenmark), gewonnen im Rahmen von aus medizinischen Gründen stattfindenden Probenentnahmen, soll in einer Biobank gelagert werden. Ziel der Biobank ist es, die Proben für die Untersuchung der Pathophysiologie der verschiedenen seltenen Anämien verfügbar zu machen. Untersuchungen können umfassen: Molekularbiologie und Genetik. Ergebnisse dieser wissenschaftlichen Untersuchungen, die auch genetische Analysen einschließen, werden Ihnen und Ihrem Kind mitgeteilt, wenn sich daraus unmittelbar Konsequenzen für die medizinische Versorgung Ihres Kindes ergeben. Sobald die registerspezifischen Fragestellungen diese beantwortet sind oder nicht mehr beantwortet werden können oder Ihr Kind/ Sie von der Teilnahme an dem Register zurücktreten und nicht in die weitere Lagerung und Auswertung einwilligen, wird das Probenmaterial vernichtet.

Wie ist der Ablauf?

Verantwortlich für die Behandlung Ihres Kindes ist der Arzt, der Sie und Ihr Kind vor Ort betreut. Die o.g. Daten werden von der behandelnden Klinik in eine zentrale Datenbank eingegeben, die von der Registerleitung kontrolliert und ausgewertet wird. Die Daten werden in dieser geschützten Datenbank so gesammelt, gespeichert und analysiert, dass nur die behandelnde Klinik die Verbindung zwischen den Daten und Ihrem Namen herstellen kann („Pseudonymisierung“). Die Gesetze betreffend ärztlicher Schweigepflicht und Datenschutz werden befolgt.

Wie lange wird Ihr Kind in dem Register sein?

Da die meisten seltenen Anämien die Patienten lebenslang betreffen, ist geplant, langfristige Daten zu erheben. Die Daten werden jedoch gelöscht, sobald die Fragestellung abschließend beantwortet wurde oder nicht mehr beantwortet werden kann. Sie oder Ihr Kind können die Registerteilnahme Ihres Kindes jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden. Ohne schriftliche Einwilligung zur weiteren Speicherung bzw. Aufbewahrung der Daten bzw. Proben Ihres Kindes, werden diese gelöscht bzw. vernichtet. Hieraus ergeben sich für Sie oder Ihr Kind keinerlei Nachteile.

Was sind die Risiken und der Zeitaufwand dieses Registers?

Registerspezifische Belastungen beschränken sich auf den Zeitaufwand der Patientenaufklärung. Für die Biobank werden nur Probenreste (Blut, Urin, Knochenmark), die ohnehin entnommen werden und die nicht für Untersuchungen gebraucht werden, verwendet. Die gedankliche Beschäftigung mit der Erkrankung Ihres Kindes im Rahmen der Patientenaufklärung kann krankheitsspezifische Sorgen verstärken.

Im Rahmen des Registers werden lediglich Daten zu medizinischen Maßnahmen erhoben, die ohnehin für Ihr Kind als Patient mit einer seltenen Anämie empfohlen oder sinnvoll sind und deshalb nach Indikationsstellung des behandelnden Arztes durchgeführt werden. Weitere Risiken entstehen nicht. Ihr Kind und Sie müssen keine zusätzliche Zeit beim Arzt oder im Krankenhaus verbringen.

Was ist der Nutzen bei einer Registerteilnahme?

Die Teilnehmer ziehen insofern einen direkten persönlichen Nutzen aus der Registerteilnahme, als dass in Einzelfällen der Austausch zwischen betreuenden Ärzten und Registerleitung zur Verbesserung der Behandlung beitragen kann. Insbesondere kann die individuelle Stufendiagnostik und Auswertung der Registerdaten, auch unter Einbeziehung der Biobank, zur Klärung der Ursache bei unklaren Anämien und damit ggf. zur Optimierung der Therapie führen. Die Ergebnisse dieses Registers sollen in Zukunft auch anderen Patienten mit seltenen Anämien zu Gute kommen, indem beispielsweise die Therapieempfehlungen an die Ergebnisse des Registers angepasst werden. Es gibt keine finanzielle Entschädigung für eine Registerteilnahme.

Entstehen für mich oder mein Kind zusätzliche Kosten durch die Registerteilnahme?

Nein. Sie bzw. Ihre Krankenversicherung werden für die Routineuntersuchungen bezahlen, unabhängig von der Registerteilnahme. Zusätzliche Kosten der Registerteilnahme werden durch externe Kostenträger abgedeckt.

Was sind die Rechte der Registerteilnehmer?

Die Registerteilnahme ist freiwillig. Sie bzw. Ihr Kind können die Registerteilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden. Die Nicht-Teilnahme oder das Verlassen des Registers wird für Sie und Ihr Kind keine Nachteile haben.

Ist mein Kind im Rahmen des Registers versichert?

Da keine registerspezifischen medizinischen Maßnahmen durchgeführt werden, ist eine Patientenversicherung für Teilnehmer am Register nicht erforderlich und nicht vorgesehen.

Wie wird das Register finanziert?

Das Register seltene Anämien wird durch eine Förderung der Dietmar-Hopp-Stiftung finanziert. Nach Auslaufen dieser Förderung wird eine Finanzierung durch öffentliche Förderinstitutionen oder durch Industriepartner angestrebt.

Was bedeutet Vertraulichkeit und Datenschutz in dem Register?

Ab 25.05.2018 wird der Datenschutz auf europäischer Ebene durch die sog. Datenschutz-Grundverordnung (EU-DSGVO) gesetzlich geregelt. Die Daten Ihres Kindes werden zum Zweck der o.g. Forschung erhoben, verarbeitet und gespeichert. Die ärztliche

Schweigepflicht wird jederzeit eingehalten. des Registers sind nur für Fachleute im Rahmen der wissenschaftlichen Tätigkeit zugänglich.

Vertraulichkeit wird während der gesamten Registerdauer und darüber hinaus gewahrt. Medizinische Daten des Registers sind nur für Fachleute im Rahmen der wissenschaftlichen Tätigkeit zugänglich. Die Registerdaten werden über das Programm MARVIN (Fa. X-Clinical) pseudonymisiert erhoben, bearbeitet und zugangsbeschränkt pseudonymisiert gespeichert. Unter „Pseudonymisierung“ versteht man die Verarbeitung personenbezogener Daten in einer Weise, dass die personenbezogenen Daten ohne Hinzuziehung zusätzlicher Informationen („Schlüssel“) nicht mehr einer spezifischen betroffenen Person zugeordnet werden können. Diese zusätzlichen Informationen werden dabei gesondert im jeweiligen Behandlungszentrum aufbewahrt und unterliegen technischen und organisatorischen Maßnahmen, die gewährleisten, dass die personenbezogenen Daten nicht einer identifizierten oder identifizierbaren natürlichen Person zugewiesen werden. Pseudonymisierte Registerdaten können zu den oben genannten Forschungszwecken auf schriftlichen Antrag an Wissenschaftler außerhalb der Studienkooperation weitergegeben werden. Die Studienleitung wird alle angemessenen Schritte unternehmen, um den Schutz Ihrer Daten gemäß den Datenschutzstandards der Europäischen Union zu gewährleisten. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Veröffentlichungen von Ergebnissen dieses Registers erfolgen ohne Nennung des Namens der Teilnehmer. Eine Entschlüsselung erfolgt nur zum Zweck der Daten- und Biomaterialvernichtung im Rahmen Ihres Rücktritts aus dem Register, wenn Sie einer weiteren Speicherung und Verarbeitung nicht zustimmen. Außerdem, wenn Ergebnisse der Auswertungen zu Ihrem Vorteil genutzt werden können. Die Daten- und Biomaterialerfassung- und Speicherung wird beendet, wenn alle registerspezifischen Fragestellungen abschließend geklärt sind oder nicht mehr geklärt werden können.

Das Register für Seltene Anämien versteht sich als Teil des europäischen wissenschaftlichen Netzwerks. Um auf europäischer Ebene umfassende Erkenntnisse zu gewinnen, können die von Ihrem Kind erhobenen, pseudonymisierten Daten an das europäische Register Seltene Anämien des EuroBloodNet (<https://www.eurobloodnet.eu/>) weiter gegeben werden.

Alle Personen, die Einblick in die gespeicherten Daten haben, unterliegen der beruflichen Schweigepflicht und dem Datenschutzgesetz. Ihre Entscheidung über die Verarbeitung und Weitergabe von Daten ist freiwillig und wird keinen Einfluss auf die Behandlung Ihres Kindes haben. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit uneingeschränkt widerrufen. Sie haben das Recht, von den für die Durchführung verantwortlichen Personen Auskunft über die gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen. Ebenfalls können Sie die Berichtigung unzutreffender Daten sowie die Löschung der Daten oder Einschränkung deren Verarbeitung verlangen. Bis zum Widerruf erfolgen regelmäßige Verarbeitungen.

Die Verantwortlichen für die studienbedingte Erhebung personenbezogener Daten sind:

Prof. Dr. med. Andreas Kulozik, PhD

Universitätsklinikum Heidelberg

Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Immunologie

Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ)

Im Neuenheimer Feld 430

69120 Heidelberg
andreas.kulozik@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. phil. nat. Martina Muckenthaler

Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin III
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ)
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg
Martina.Muckenthaler@med.uni-heidelberg.de

Bei Anliegen zur Datenverarbeitung und zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen können Sie sich an die

Datenschutzbeauftragte des Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 672, 69121 Heidelberg,
Email: Datenschutz@med.uni-heidelberg.de wenden.

Im Falle einer rechtswidrigen Datenverarbeitung haben Sie das Recht, sich bei folgender Aufsichtsbehörde zu beschweren:

Der Landesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit Baden-Württemberg
Postfach 10 29 32, 70025 Stuttgart, Königstraße 10a, 70173 Stuttgart
Tel.: 0711/61 55 41 – 0, Fax: 0711/61 55 41 – 15
Email: poststelle@lfdi.bwl.de
Internet: <http://www.baden-wuerttemberg.datenschutz.de>

Wurden die im Zusammenhang mit dem Register stehenden ethischen Fragen geprüft?

Dieses Register wurde der zuständigen Ethikkommission zur Prüfung vorgelegt. Die ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki (Weltärztebund) werden eingehalten.

Welche anderen Optionen gibt es?

Sie können die Registerteilnahme verweigern. Ihr Kind wird weiterhin nach dem medizinischen Standard behandelt werden, auch wenn es nicht an dem Register teilnimmt.

Wen kann ich bei Fragen kontaktieren?

Für Fragen zum Register kontaktieren Sie Ihren bzw. den Arzt Ihres Kindes.

Für die Teilnahme Ihre Kindes an diesem Forschungsprojekt sind wir dankbar!

_____ in _____
(Name und Adresse/ Tel.Nr. des behandelnden Arztes einfügen)

Adressen der Leiter des Registers „Seltene Anämien“:

Prof. Dr. med. Andreas Kulozik, PhD

Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Immunologie
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ)
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg
andreas.kulozik@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. phil. nat. Martina Muckenthaler

Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin III
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ)
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg
Martina.Muckenthaler@med.uni-heidelberg.de

13.8. Einwilligung Sorgeberechtigte, Version 2.0 vom 27.05.2019



Register für Seltene Anämien

Einwilligung Sorgeberechtigte

Einwilligungserklärung zur Teilnahme meines Kindes am Register Seltene Anämien

Patient

Name: _____ Geburtsdatum: _____

Ich, stellvertretend für mein Kind,

- wurde vom behandelnden Arzt mündlich und schriftlich (Aufklärungsbogen) über das Register „Seltene Anämien“ informiert. Insbesondere wurde ich über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Teilnahme am Register, Risiken und Nutzen, die Rechte der Teilnehmer, Fragen der Vertraulichkeit und des Datenschutzes aufgeklärt.
- hatte genug Zeit meine Entscheidung über die Teilnahme meines Kindes an dem Register zu überdenken. Ein Exemplar der Informationsschrift und Einwilligungserklärung habe ich erhalten.
- wurde informiert, dass die Teilnahme meines Kindes an dem Register freiwillig ist, dass ich die Einwilligung schriftlich oder mündlich jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann, und dass mir oder meinem Kind durch die Nichtteilnahme keine Nachteile entstehen.

• wurde darüber aufgeklärt und stimme zu, dass die personenbezogenen Daten meines Kindes, die in dem Register pseudonymisiert erhoben werden, aufgezeichnet, ausgewertet und ggf. auch in pseudonymisierter Form weitergegeben werden können. Dritte erhalten jedoch keinen Einblick in personenbezogene Unterlagen, die bei dem behandelnden Zentrum verbleiben. Bei der Veröffentlichung von Ergebnissen wird der Name meines Kindes nicht genannt. Die Datenerfassung- und Speicherung wird beendet, wenn sämtliche registerspezifischen Fragestellungen abschließend geklärt sind oder nicht mehr geklärt werden können oder ich bzw. mein Kind von der Teilnahme am Register zurücktrete und nicht in die weitere Speicherung und Verarbeitung der Daten einwillige.

• wurde darüber aufgeklärt und stimme freiwillig zu, dass meine in der Studie erhobenen Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, Genetik, meine rassische und ethnische Herkunft, zu den in der Informationsschrift beschriebenen Zwecken in

pseudonymisierter Form aufgezeichnet, ausgewertet und ggf. auch in pseudonymisierter Form weitergegeben werden können.

- stimme außerdem zu, dass Angehörige der für Qualitätssicherung zuständigen örtlichen und nationalen Gesundheitsbehörden sowie für die Qualitätssicherung zuständigen Beauftragten der Registerleitung, die ebenfalls der Schweigepflicht unterliegen, Einblick in die Daten der Datenbank haben können. Für diese Prüfzwecke werden personenbezogene Daten abgetrennt.

- stimme zu, über weitere Register und Studien, die für die Situation meines Kindes geeignet sind, informiert werden zu dürfen. Ein Datentransfer darf von einem in das andere Projekt stattfinden, sofern ich für mein Kind für jedes solcher Projekte meine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme erteilt habe.

- habe die obigen Punkte gelesen und hatte die Möglichkeit, noch offene Fragen in einem persönlichen Gespräch zu klären. Alle meine Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

- stimme freiwillig der Teilnahme meines Kindes an dem Register „Seltene Anämien“ zu.

- stimme zu, dass Proben (Blut, Urin, Knochenmark) von meinem Kind in einer zertifizierten Biobank aufbewahrt und pseudonymisiert für registerspezifische Forschungszwecke genutzt werden. Die Biomaterialien werden vernichtet, wenn sämtliche registerspezifischen Fragestellungen abschließend geklärt sind oder nicht mehr geklärt werden können oder ich bzw. mein Kind von der Teilnahme am Register zurücktrete und nicht in die weitere Speicherung und Verarbeitung der Biomaterialien einwillige.

- Ja
- Nein

- stimme der Datenübermittlung an das europäische Register für seltene Anämien des EuroBloodNet zu.

- Ja
- Nein

Sorgeberechtigter / Datum / Ort; Unterschrift

Sorgeberechtigter / Datum / Ort; Unterschrift

Aufklärende Person

Der Patient bzw. seine Sorgeberechtigten wurde von mir im Rahmen eines Gesprächs über das Ziel und den Ablauf der Studie sowie über die Risiken aufgeklärt. Ein Exemplar der Informationsschrift und der Einwilligungserklärung habe ich dem Patienten bzw. den Sorgeberechtigten ausgehändigt.

Gesprächsführender Arzt / Datum / Ort; Unterschrift

Das Original der Einverständniserklärung verbleibt in der Krankenakte. Der Patient erhält eine Kopie.