



Universität Lübeck

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Studienprotokoll GNN

Version 4 vom 28.11.2016



Deutsches Frühgeborenen-Netzwerk

German Neonatal Network (GNN)

Weitere aktuelle Informationen unter: www.vlbw.de

Verantwortlicher Studienleiter:

Prof. Dr. med. Wolfgang Göpel
Universität Lübeck
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
Tel.: 0451-500-42812
Fax: 0451-500-43064
Email: wolfgang.goepel@uksh.de

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| 1. Zusammenfassung | 3 |
| 2. Projektmanagement und an der Studie beteiligte Institutionen | 5 |
| 3. Hypothesen und Ziele | 8 |
| 4. Stand der Forschung, eigene Vorarbeiten, Perspektive der Studie | 9 |
| 5. Studiendesign | 13 |
| 6. Ethik | 24 |
| 7. Kosten | 24 |
| 8. Ausgewählte Publikationen | 25 |
| 9. Anhänge: Dokumentationsbögen, Aufklärungs- und Einverständnisbögen, Amendements | 26 |

1. Zusammenfassung

Der wesentliche Anteil von Mortalität und Morbidität bei Neugeborenen in Deutschland ist durch Erkrankungen einer kleinen Gruppe von Kindern bedingt: Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm.

Wichtigstes Ziel für alle Personen, die Frühgeborene betreuen, ist die ungestörte körperliche und geistige Entwicklung dieser Kinder, die in der Regel erst in einem Alter von 5-6 Jahren beurteilt werden kann. Leider gibt es in Deutschland, im Gegensatz zu vielen anderen Ländern, kein neonatologisches Netzwerk, das sich die Erforschung von Determinanten der langfristigen Entwicklung von Frühgeborenen zum Ziel gesetzt hat.

Ziel des vorliegenden Studienprotokolls ist die Etablierung eines deutschen Frühgeborenen-Netzwerks, das

- die Effekte genetischer und klinischer Risikofaktoren
- die Einflüsse zentrumsspezifischer Behandlungsstrategien und
- die Auswirkungen randomisierter Studien

auf die langfristige Entwicklung von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm untersucht.

Unsere Arbeitsgruppe arbeitet seit mehr als 10 Jahren an der Erforschung genetischer Risikofaktoren für Erkrankungen von Frühgeborenen. Unsere DNA-Bank umfasst mehr als 18000 DNA-Proben von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm und ist damit eine der größten Frühgeborenen-DNA-Banken weltweit.

Wir erwarten, dass Umweltfaktoren (z.B. unterschiedliche Behandlungsstrategien verschiedener Neonatologien, soziale Herkunft etc.) stärkere Effekte auf die langfristige Entwicklung von Frühgeborenen haben, als die Auswirkungen genetischer Determinanten. Im Rahmen des vorliegenden Protokolls sollen deshalb nicht nur genetische Einflussfaktoren sondern auch die unterschiedlichen zentrumsspezifischen Behandlungsstrategien, der Einfluss des sozialen Umfelds und schließlich die Auswirkungen von neuen Therapieformen – wie z.B. die Verabreichung von Surfactant ohne Intubation – auf die langfristige Entwicklung von Frühgeborenen untersucht werden.

Ziel der Studie ist die bei der Geburt beginnende prospektive Dokumentation der klinischen Daten von 20.000 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500

Gramm, von denen DNA-Proben eingefroren werden und deren weitere körperliche und geistige Entwicklung im Alter von 5 Jahren untersucht wird.

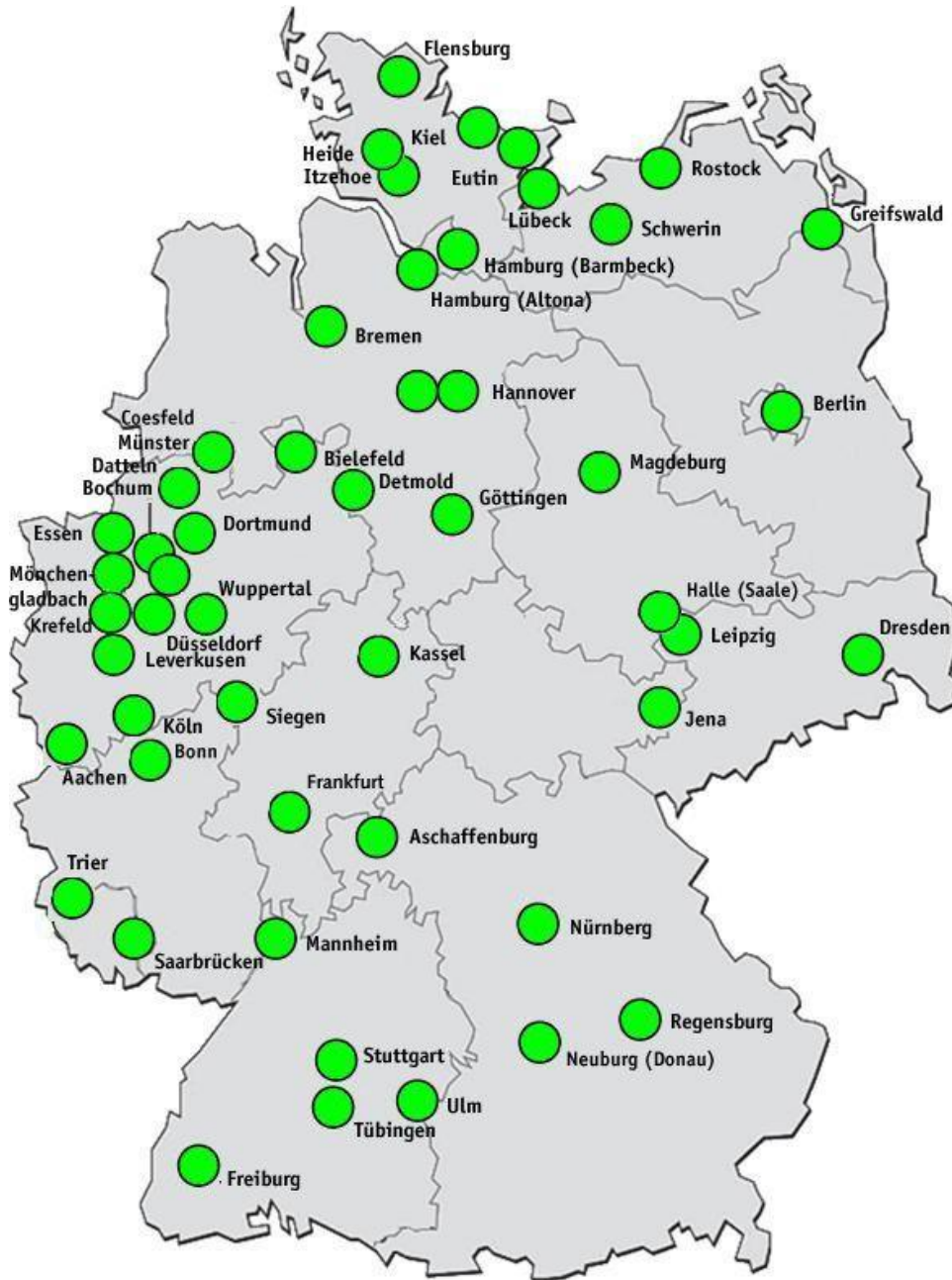
Wir hoffen, durch diese dem Umfang nach in der deutschen Neonatologie bislang einzigartige Studie die langfristige Entwicklung der uns anvertrauten kleinen Patienten nachhaltig zu verbessern.

2. Projektmanagement

| Projektmanagement | | |
|---------------------------|--|--|
| Name | Klinik/Institut | Funktion |
| Prof. Dr. Wolfgang Göpel | Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Lübeck | Principal Investigator, Verantwortlicher Studienleiter für Design, Management, Koordination und Analyse der Studie |
| Prof. Dr. Egbert Herting | Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Lübeck | Studienleiter, Koordination, Vorstandsmitglied der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) |
| Prof. Dr. Andreas Ziegler | Universität Lübeck, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik | Verantwortlich für Qualitätssicherung, Datenmanagement und Biometrie |
| Prof. Dr. Peter Nürnberg | Cologne Center for Genomics | Genome wide SNP-genotyping |
| | | |
| Projektbeirat | | |
| Priv. Doz. Dr. Heike Rabe | Brighton and Sussex University Hospitals NHS Trust, UK | Ehem. Vorstandsmitglied der European Society of Paediatric Research (ESPR) |
| Prof. Dr. Jens Möller | Kinderklinik Saarbrücken | Ehem. Vorstandsmitglied der European Society of Neonatology and Paediatric Intensive Care (ESPNIC) |
| Prof. Dr. Wolke | University of Warwick, UK | Besondere wissenschaftliche Expertise bezüglich Nachbeobachtungsstudien von Frühgeborenen (e.g. EPICURE) |
| Dr. Bärbel-Maria Kurth | Robert-Koch Institut, Berlin | Besondere wissenschaftliche Expertise bezüglich Surveyuntersuchungen bei Kindern (KiGGS) |
| Prof. Dr. Ute Thyen | Universitätskinderklinik Lübeck | Vorstandsmitglied der Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin |
| Prof. Dr. Ulrich Gembruch | Universität Bonn, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin |
| Barbara Grieb | Bundesverband "Das frühgeborene Kind" | Vorstandsvorsitzende des Bundesverbandes "Das frühgeborene Kind" |

Teilnehmende Kliniken (weitere Kliniken haben ihre Teilnahme bereits zugesagt)

Die Karte zeigt die am GNN teilnehmenden Städte/Kinderkliniken.



3. Hypothesen und Ziele

Ziel der Studie ist die Etablierung eines Deutschen Frühgeborenen-Netzwerks, das

- die Effekte genetischer und klinischer Risikofaktoren
- die Einflüsse zentrumsspezifischer Behandlungsstrategien und
- die Auswirkungen randomisierter Studien

auf die langfristige Entwicklung von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm untersucht.

Klinisch wichtige Endpunkte sind dabei neben der Frühgeburtlichkeit selbst und den etablierten relevanten kurzfristigen Outcomeparametern (Tod, Hirnblutung, Wachstumsretardierung, Sepsis mit positiver Blutkultur, Operationen aufgrund von Komplikationen) die körperliche und geistige Entwicklung der Frühgeborenen im Alter von 5 Jahren. Im einzelnen werden folgende Hypothesen geprüft :

- Es existieren genetische Risikofaktoren für die oben beschriebenen Endpunkte, die im Rahmen der Studie identifiziert werden.
- Präklinische, klinische und soziale Faktoren haben einen größeren Einfluss auf die oben beschriebenen Endpunkte als genetische Faktoren.
- Standardisierte Rückmeldung an die an der Studie teilnehmenden Zentren zu ihren Therapien und Behandlungsergebnissen im Vergleich zu allen anderen und zu besonders erfolgreichen Zentren führen zu einem vermehrten Einsatz der von erfolgreichen Zentren verwendeten Behandlungsmethoden und im zeitlichen Verlauf zu einer Angleichung der Therapieschemata und zu verbesserten Behandlungsergebnissen aller Zentren.
- In randomisierten Studien untersuchte Medikamente und Techniken beeinflussen die langfristige körperliche und geistige Entwicklung der Frühgeborenen.

4. Stand der Forschung, eigene Vorarbeiten, Perspektiven der Studie

In allen Populationen werden etwa 1% aller Neugeborenen zu früh und mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm geboren. In Deutschland werden diese Frühgeborenen alle auf Frühgeborenenintensivstationen behandelt, und ihre Verlaufs- und Outcomedaten werden sehr genau registriert. Im Jahr 2005 verpflichtete der Gemeinsame Bundesausschuss alle neonatologischen Abteilungen der höchsten Versorgungsstufe zur entwicklungsneurologischen Nachuntersuchung aller Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm.

Im Gegensatz zu vielen anderen Ländern, wie z.B. den USA, existiert in Deutschland kein neonatologisches Forschungsnetzwerk, das diese Daten sammelt, auswertet und die kurzfristigen und insbesondere die langfristigen Effekte einer zu frühen Geburt (und der damit verbundenen Therapien) untersucht.

Die Behandlungseffekte bestimmter Therapieformen lassen sich beim Frühgeborenen – im Unterschied zu vielen anderen Patientengruppen - oft erst nach Jahren an der dann erfolgten weiteren körperlichen und geistigen Entwicklung dieser Kinder beurteilen. Therapien, die aufgrund der kurzfristigen Verbesserung von Surrogatparametern eingeführt wurden, haben sich gerade in der Neonatologie immer wieder langfristig als schädlich erwiesen. Als jüngstes Beispiel sei die postnatale Anwendung von Dexamethason zur Prophylaxe und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie genannt. Bis vor wenigen Jahren wurde Dexamethason aufgrund von kurzfristigen positiven Effekten auf den Gasaustausch bei einem Großteil der Frühgeborenen mit bronchopulmonaler Dysplasie eingesetzt. Sorgfältige Nachuntersuchungen von Frühgeborenen im Klein- und Schulkindalter zeigten, dass die in randomisierten Studien mit Dexamethason behandelten Frühgeborenen einen niedrigeren Intelligenzquotienten und eine höhere Rate an Cerebralpareesen aufwiesen. Heute wird Dexamethason nur noch in Einzelfällen bei Frühgeborenen verwendet.

Ziel des vorliegenden Protokolls ist die Etablierung eines bundesweiten Netzwerks mit einem besonderen Schwerpunkt auf der Untersuchung der langfristigen Entwicklung von Frühgeborenen. Im einzelnen bestehen für dieses Projekt folgende Vorarbeiten und Perspektiven:

Genetische Risikofaktoren

Im Jahr 2007 publizierte erfolgreiche Untersuchungen zu genetischen Risikofaktoren für Volkskrankheiten wie Myokardinfarkt und Diabetes mellitus zeigen, dass

genomweite Analysen in der Lage sind, genetische Risikofaktoren für häufige Erkrankungen zu identifizieren.

Für Frühgeborene wäre die Identifizierung genetischer Risikofaktoren von besonders großem Wert. Diese Kinder werden alle von Geburt an auf speziellen neonatologischen Intensivstationen betreut, so dass Kinder mit besonderen Risiken rasch identifiziert und gegebenenfalls prophylaktisch behandelt werden können.

Voraussetzung für die Identifizierung genetischer Risikofaktoren sind allerdings große Patientenkohorten, von denen ausreichend große DNA-Mengen zur Verfügung stehen. Unsere Arbeitsgruppe untersucht seit mehr als 10 Jahren genetische Risiken für Erkrankungen Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm. Unsere DNA- und Datenbank umfasst mehr als 15000 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht <1500 g. Von der Mehrzahl dieser Kinder liegen uns zusätzlich auch maternale DNA-Proben vor. Unsere Frühgeborenen-DNA-Bank ist damit eines der weltweit größten Projekte in diesem Forschungsbereich.

Einfluss präklinischer und sozialer Faktoren

Es ist bekannt, dass bestimmte präklinische (z.B. Geburt aufgrund eines Amnioninfektionssyndroms) und soziale Faktoren (z.B. Herkunft, Schulbildung der Mutter) einen großen Einfluss auf die langfristige Entwicklung von Frühgeborenen haben. Wir erwarten, dass diese Faktoren – die nur sehr schwer zu beeinflussen sind – einen größeren Einfluss auf die langfristige Entwicklung der Frühgeborenen haben als die oben beschriebenen genetischen Faktoren und einen etwa vergleichbaren Einfluss wie die unten beschriebenen zentrumsspezifischen Therapien. Bislang existieren keine Studien, die die kombinierten Effekte genetischer, sozialer und klinischer Faktoren untersuchen.

Zentrumsspezifische Therapien

Im Bezug auf die Häufigkeit der oben angeführten Endpunkte bestehen große Unterschiede zwischen einzelnen neonatologischen Abteilungen. Auf die Analyse dieser Differenzen und entsprechende Rückmeldungen an die an der Studie teilnehmenden Zentren wurde deshalb besonderes Gewicht gelegt. Wir erwarten, dass zentrumsspezifische Faktoren einen etwa gleich großen Einfluss auf die kurz- und langfristige Entwicklung von Frühgeborenen haben wie präklinische und soziale Faktoren, dass sie sich aber wesentlich besser beeinflussen lassen (siehe unten).

Benchmarking

Alle an der Studie teilnehmenden Kliniken erhalten nach jedem Monitoring Zentrumsberichte, in denen die klinischen Daten des eigenen Zentrums den Daten aller anderen Zentren und den Daten der besonders erfolgreichen Zentren (in Bezug auf die oben genannten kurz- und langfristigen Endpunkte) gegenübergestellt werden. Da wir auch eine Vielzahl von Therapiedaten erheben, können Zentren mit ungünstigen Outcomedaten sich sehr rasch über Unterschiede der Therapie im Vergleich zu Zentren mit guten Outcomedaten (immer bezogen auf den jeweiligen Endpunkt) informieren. Wir wissen aus unserem laufenden Projekt, dass die von uns erstellten Zentrumsberichte von vielen Kliniken bereits jetzt als Qualitätsindikatoren für die tägliche Arbeit genutzt werden.

Klinische Studien

Ferner hat das hier beschriebene Frühgeborenen-Netzwerk zum Ziel, die Planung und Durchführung von Arzneimittelstudien bei Frühgeborenen zu fördern. In den vergangenen Jahrzehnten wurden an Kindern, insbesondere an Frühgeborenen, kaum durch die pharmazeutische Industrie gesponsorte klinische Arzneimittelstudien durchgeführt. Dies hat zur Folge, dass für den Großteil der auf einer neonatologischen Intensivstation eingesetzten Arzneimittel keine arzneimittelrechtliche Zulassung besteht. Dieser Missstand wurde durch den Gesetzgeber erkannt und führte zu Änderungen des Arzneimittelrechts, die Studien an Kindern und Neugeborenen in besonderem Maße fördern. Wir möchten mit unserem Projekt diesen Prozess von der klinischen Seite her unterstützen und der pharmazeutischen Industrie, besonders aber auch an klinischen Studien interessierten Wissenschaftlern einen logistischen Rahmen bieten, der die Durchführung von Arzneimittelstudien an Frühgeborenen erleichtert. Das Netzwerk wird dabei selbst nicht als Sponsor oder Klinisches Koordinierungszentrum auftreten.

Die enge Zusammenarbeit der Zentren im Rahmen unseres bereits bestehenden Projektes hat bereits zur Etablierung erster Zusatzstudien geführt. Als Beispiele seien zwei bereits publizierte prospektive randomisierte Arzneimittelstudien zur Wirksamkeit von unter Spontanatmung verabreichten Surfactant bei Frühgeborenen genannt (Lancet 2011; 378:1627-34, JAMA Pediatr 2015; 169:723-30).

5. Studiendesign

5.1. Studientyp

Prospektive Kohortenstudie in die etwa 30-50% aller in Deutschland geborenen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm (ab 2017 unter 1000 g oder < 29 Schwangerschaftswochen) eingeschlossen und über einen Zeitraum von 5 Jahren bezüglich ihrer körperlichen und neurologischen Entwicklung nachbeobachtet werden.

Einschlusskriterien bis 31.12.2016:

- Geburt \leq 36+6 Schwangerschaftswochen
- Geburtsgewicht < 1500 Gramm

Einschlusskriterien ab 1.1.2017:

- Geburt \leq 28+6 Schwangerschaftswochen oder
- Geburtsgewicht < 1000 Gramm

Ausschlusskriterium:

- Verlegung des Kindes aus einer anderen Kinderklinik.

5.2. Endpunkte

Daten zu jedem einzelnen Patienten werden zu 2 Zeitpunkten gesammelt:

1. Während des unmittelbaren postnatalen Aufenthaltes in der Klinik.
2. Bei einer ambulanten Wiedervorstellung im Alter von 5 Jahren.

Folgende relevante Endpunkte sind zur Analyse vorgesehen:

Während des stationären Verlaufes

- Tod
- Sepsis mit positiver Blutkultur
- Hirnblutung (Gradeinteilung nach I-III, zusätzlich Parenchymbeteiligung)
- Bronchopulmonale Dysplasie (Sauerstoffbedarf mit 36+0 SSW nach NIH-Konsensus-Definition)
- Operation wegen
 - Persistierendem Ductus arteriosus
 - Nekrotisierender Enterokolitis
 - Hydrozephalus (Shuntanlage)
 - Frühgeborenenretinopathie (Laser-/Kryotherapie)
- Pathologischer Hörtest
- Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang unter der 10. Perzentile (bei Aufnahme und bei Entlassung)

Nach Entlassung aus der stationären Betreuung erhalten die Eltern jährlich einen Fragebogen, der den allgemeinen Gesundheitszustand des Kindes erfragt.

Die Nachuntersuchung ist im Alter von 5 Jahren vorgesehen. Zu diesem Zeitpunkt werden folgende Endpunkte bestimmt:

- Tod
- Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang unter der 10. Perzentile
- WPPSI III-Score < 85
- Strengths and difficulties questionnaire (Modul des KIGGS-Surveys)
- Untersuchung der motorischen Leistungsfähigkeit, Visusprüfung, Prüfung des Stereosehens, Blutdruckmessung (Module des KIGGS-Surveys)
- Spirometrie

Instrumente zur Erfassung der Endpunkte:

Alle eingesetzten Instrumente, Fragebögen und Tests sind im Testmanual der GNN Studie ausführlich beschrieben (Anlage).

Alle als Endpunkte formulierten klinischen Items sind klar definiert und werden in internationalen Studien als Endpunkte verwendet. Die Tests und Erhebungsbögen sind ebenfalls standardisiert und an großen Gruppen von gesunden Kindern validiert. Auch sie werden (bis auf einzelne Module des KIGGS-Surveys) in internationalen Studien als Standard eingesetzt und entsprechen darüber hinaus den Empfehlungen der deutschen Fachgesellschaften für die Nachuntersuchung von Frühgeborenen.

5.3. Erhebung von Daten mit möglichem Einfluss auf die Endpunkte

Auch die Erhebung von Daten mit Einfluss auf die Endpunkte ist im GNN-Testmanual beschrieben. Die stationären Fragebögen werden jährlich aktualisiert und den Fortschritten bzw. geänderten Behandlungsmodalitäten der Neonatologie angepasst. Die jeweils aktuelle Version der Fragebögen wird auf der Website (www.uksh.de/gnn/) veröffentlicht.

5.4. Angestrebte Fallzahlen

Nach Daten des Instituts für Qualitätssicherung im Gesundheitswesen wurden im Jahr 2015 in Deutschland 10030 Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm geboren. Von diesen Kindern hatten 4947 (49%) ein Gestationsalter ≤ 28 Schwangerschaftswochen. In den am GNN teilnehmenden Kliniken wurden im Jahr 2015 insgesamt 3548 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm betreut, von denen 2688 (75,8%) in die GNN-Studie eingeschlossen wurden.

Da in unseren Nachuntersuchungen Frühgeborene mit einem Gestationsalter >28 Schwangerschaftswochen bzw. einem Geburtsgewicht > 1000 g einen überwiegend normalen langfristigen Outcome zeigten, wurde eine Reduktion der Einschlusskriterien auf Frühgeborene < 1000 Gramm Geburtsgewicht bzw. einem Gestationsalter ≤ 28 Schwangerschaftswochen beschlossen. Wir streben an, pro Jahr etwa 2000 Frühgeborene mit einem Gestationsalter ≤ 28 Schwangerschaftswochen in die GNN-Studie aufzunehmen. Dies entspricht etwa 40% der Gesamtzahl.

5.5. Studiendurchführung

5.5.1. Einschluss von Studienzentren

Aufgrund der hohen erforderlichen Fallzahlen wurde die Studie als multizentrische bundesweite Studie geplant. Da die Studienzentrale erhebliche Ressourcen in die Betreuung der einzelnen Zentren investiert, ist es unser Ziel, möglichst große neonatologische Abteilungen für die Mitarbeit in dieser Studie zu gewinnen, da dadurch einerseits die Anzahl der notwendigen Patienten schneller erreicht wird, zum anderen aber auch die Ressourcen der Studienzentrale gezielter eingesetzt werden können. Neonatologische Abteilungen, die weniger als 20 Frühgeborene <1000 g bzw. ≤ 28 SSW im Jahr betreuen, sollten nur in Ausnahmefällen in diese Studie eingeschlossen werden. Der Einschluss von Studienzentren erfolgt durch den Studienleiter.

5.5.2. Schulung der Mitarbeiter in den Zentren

Vor Beginn des Patienteneinschlusses in dem jeweiligen Zentrum erfolgt eine Mitarbeiterschulung in dem teilnehmenden Zentrum durch einen Arzt der Studienzentrale zu Zielen und Ablauf der Studie. Im Rahmen dieser Schulung werden dem teilnehmenden Zentrum 50 vorgepackte Versandtaschen zum Patienteneinschluss und 50 Behälter zur Asservierung der Nabelschnurproben zur Verfügung gestellt.

5.5.3. Einschluss von Patienten und Dokumentation der klinischen Daten

Die von der Studienzentrale bereitgestellten Versandtaschen zum Patienteneinschluss enthalten neben einem ausführlichen Aufklärungsbogen, einer Einverständniserklärung und einem Fragebogen zu den klinischen Basisdaten des Frühgeborenen 4 sterile Abstrichröhrchen, mit denen bei dem Frühgeborenen und der Mutter des Kindes je 2 Mundschleimhautabstriche durchgeführt werden. Der Fragebogen zu den klinischen Basisdaten (Dokumentationsbogen 1 von 3) wird – zusammen mit den Mundschleimhautabstrichen – an unser Labor geschickt. Ferner wird von jedem an der Studie teilnehmenden Frühgeborenen ein kurzes Stück Nabelschnur (unmittelbar nach der Geburt) bei minus 20 Grad Celsius eingefroren. Nach Entlassung des Kindes werden die Datenerhebungsbögen 2 und 3 (von denen einer mit dem Neonatalerhebungsbogen identisch ist) ausgefüllt und an die Studienzentrale geschickt oder gefaxt. Das Flussdiagramm auf der folgenden Seite fasst den Einschluss von Patienten zusammen.

Flussdiagramm für teilnehmende Studienzentren

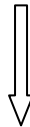
Einschlusskriterien:

Frühgeborenes $\leq 28 + 6$ SSW

Oder Geburtsgewicht < 1000 g

Das Kind wurde nicht aus einer anderen Kinderklinik verlegt

Einschlusskriterien erfüllt



Aufklärungs- und Einverständnisbogen an die Eltern aushändigen

Einverständnis erteilt



Entnahme von je 2 Mundschleimhautabstrichen bei Mutter und Frühgeborenen

Ausfüllen Datenerhebungsbogen (1/3)

Abheften des Einverständnisbogens im Studienordner

Versand von Mundschleimhautabstrichen und Datenerhebungsbogen 1/3

In Datenerhebungsbogen 2/3 und 3/3 wird zunächst nur der Name des Kindes und das Geburtsdatum eingetragen. Die Bögen werden in der Akte des Kindes abgeheftet und nach Entlassung ausgefüllt an die Studienzentrale versandt.

Zusätzlich zu den Mundschleimhautabstrichen wird von jedem an der Studie teilnehmenden Frühgeborenen möglichst unmittelbar nach der Geburt ein kurzes Stück Nabelschnur (das z.B. beim Kürzen der Nabelschnur im Rahmen der Erstversorgung anfällt) bei minus 20 Grad Celsius eingefroren.

Die Nabelschnurreste werden zunächst in den teilnehmenden Kliniken gelagert und in regelmäßigen Abständen von einem Transportdienst abgeholt. In halbjährlichen Abständen werden die erhobenen Daten durch die Studienzentrale geprüft und alle teilnehmenden Zentren erhalten einen schriftlichen Bericht, der sowohl zu den klinischen Prozeduren als auch den Outcomedaten im Vergleich mit den anderen an der Studie teilnehmenden Zentren Stellung nimmt.

Die detaillierte Erhebung von verabreichten Medikamenten und durchgeführten Prozeduren (Datenerhebungsbogen 2/3) ermöglicht uns die Untersuchung des Wechselspiels zwischen exogenen Einflussfaktoren und bestimmten genetischen Prädispositionen, ist darüber hinaus aber auch für die teilnehmenden Zentren von hohem Interesse, da sich aus den regelmäßigen Berichten der Studienzentrale zum jeweils durchgeführten Standard-Management einzelner Zentren und dem damit erzielten klinischen Outcome wichtige Anregungen ergeben können. Voraussetzung für die Vergleichbarkeit der Daten ist jedoch eine regelmäßige Kontrolle der Datenqualität. Der Patienteneinschluss und die Dokumentation der klinischen Daten ist Aufgabe der jeweiligen Zentren, die Eingabe der Daten in eine Datenbank erfolgt (doppelt kontrolliert) in der Studienzentrale.

5.5.4. Datenbanken und Datenschutz

Um die Frühgeborenen über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren verfolgen zu können, wird von der Studienleitung ein umfangreiches „Tracking-System“ etabliert. Für die gesamte Studie werden 2 Datenbanken angelegt. In der ersten Datenbank befinden sich die persönlichen Daten der Frühgeborenen (Geburtsdatum, Name, Anschrift, betreuende Klinik etc.) inklusive der Anzahl der ausgefüllten und gemonitorten Dokumentationsbögen. Um Rückfragen an die Eltern bei verstorbenen Kindern zu vermeiden, wird auch der etwaige Tod eines Kindes in dieser Datenbank dokumentiert. Die klinischen Daten der Patienten sind in einer zweiten, pseudonymisierten Datenbank hinterlegt, die lediglich über eine Nummer mit der personenbezogenen Datenbank verknüpft ist. Eine Rückmeldung von Daten aus der pseudonymisierten Datenbank an die Eltern, die betreuende Klinik oder andere Personen ist ausgeschlossen, da sonst die Anonymität der Studienteilnehmer nicht mehr gewahrt wäre. Umgekehrt können allerdings die Daten der pseudonymisierten Datenbank durch im Verlauf der Nachuntersuchungen erhobene Daten ergänzt werden.

Zur Pflege der Anschriftendatenbank werden alle an der Studie teilnehmenden Frühgeborenen und ihre Eltern angeschrieben und über den Verlauf der Studie informiert. Bei unzustellbaren Anschreiben erfolgt eine Anschriftenermittlung über die betreuende Klinik oder die Einwohnermeldeämter.

5.5.5. Dokumentation der Nachuntersuchungen

Im Alter von 5-6 Jahren erfolgt eine 2. Nachuntersuchung. Diese Nachuntersuchung erfolgt durch ein Team der Studienzentrale (in der Regel eine Ärztin, zwei Studienschwestern, eine Doktorandin) gemäß den Vorgaben des Testmanuals. Alle für die Nachuntersuchung notwendigen Instrumente werden vom Nachuntersuchungsteam in die teilnehmenden Zentren mitgebracht, d.h. alle Kinder werden mit denselben Instrumenten untersucht.

5.5.5. Monitoring und Qualitätskontrolle

Da die hier beschriebene Studie zur Gewinnung von Daten für die Durchführung prospektiver klinischer Studien dient, lehnt sich das Studiendesign an die Empfehlungen zur „*Good Clinical Practice*“ an. Dies bedingt ein entsprechendes Monitoring der teilnehmenden Zentren.

5.5.5.1. Monitoringprozeduren vor Einschluss eines Studienzentrums

Vor dem Einschluss eines Zentrums in die Studie werden Kliniken, die an einer Teilnahme Interesse haben, befragt. Dieser Fragebogen dient zum einen der Sicherung einer ausreichenden Zentrumsgröße. Im Hinblick auf klinische Arzneimittelstudie werden aber auch für Medikamentenstudien wichtige Zentrumseigenschaften (z.B. Möglichkeit der Durchführung von Ultraschalluntersuchung, Röntgenaufnahmen, Laboruntersuchungen) abgefragt.

5.5.5.2. Monitoring im Verlauf der Studie

Alle Studienzentren werden in jährlichen Abständen durch einen Arzt oder eine Studienschwester der Studienzentrale besucht. Inhalt des Monitorings ist die Überprüfung der Vollständigkeit der klinischen Daten anhand der Quelldaten (Patientenakten), die Überprüfung der Einschlussrate von Patienten, die die Einschlusskriterien der Studie erfüllen anhand der Quelldaten (in der Regel Stationsbuch) sowie eine zahlenmäßige Erhebung der Parameter Tod, Entbindungsmodus, Beatmung, laser- bzw. kryokoagulationspflichtige ROP, operationspflichtige NEC bzw. Ileumperforation, VP-Shuntanlage, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Sepsis mit positiver Blutkultur, Operation eines persistierenden Ductus arteriosus, IVH-Grad, PVL, BPD und pathologischer Hörtest für alle Frühgeborenen, die die Einschlusskriterien der Studie zwar erfüllen, jedoch nicht in die Studie aufgenommen wurden. Die Dokumentation dieser Daten erfolgt in Form einer Zählliste und dient einer möglichst guten Vergleichbarkeit der einzelnen Zentren. Über

jeden Besuch wird von dem jeweiligen Monitor ein schriftlicher Bericht verfasst, der in dem Studienordner des teilnehmenden Zentrums und in der Studienzentrale abgeheftet wird. Nach Kontrolle der Daten durch den Monitor werden alle vollständigen Datensätze und die dazugehörigen DNA-Proben pseudonymisiert.

5.5.6. Probenverarbeitung und Laboruntersuchungen

Zu jedem an der Studie teilnehmenden Patienten gehören 5 einzeln abgenommene DNA-Proben: jeweils 2 Mundschleimhautabstriche von Mutter und Kind, die im Rahmen der Einsendung des ersten Dokumentationsbogens an die Studienzentrale verschickt werden, und ein kurzes Stück tiefgefrorene Nabelschnur, dass zunächst in den teilnehmenden Zentren gelagert wird. In regelmäßigen Abständen erfolgt der Transport der gesammelten Nabelschnurreste (auf Trockeneis gekühlt) in die Studienzentrale. Da die Qualität und Menge der Nabelschnur-DNA wesentlich höher ist als die Qualität der Mundschleimhaut-DNA, wird von den Mundschleimhautproben zunächst nur eine mütterliche DNA-Probe isoliert. Sollte von einzelnen Frühgeborenen keine Nabelschnur vorliegen, wird die DNA aus den Mundschleimhautabstrichen isoliert und als Probe für die Untersuchung interessanter Polymorphismen eingefroren.

5.7. Fallzahlen und biometrisches Konzept

Genetische und Risikofaktoren

An Endpunkten für die ersten genomweiten Untersuchungen sind geplant:

- Frühgeburtlichkeit
- Late-onset-Sepsis mit positiver Blutkultur
- Hirnblutung des Frühgeborenen
- Wachstumsretardierung (Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile)

Für alle diese Endpunkte erwarten wir aufgrund von Voruntersuchungen eine Häufigkeit von mindestens 20%, so dass wir für diese Erkrankungen mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits nach 6 Jahren valide genetische Risikofaktoren identifizieren können. Ausreichend große Fallzahlen für seltenere Erkrankungen des Frühgeborenen (z.B. nekrotisierende Enterokolitis, operationspflichtiger Ductus arteriosus, laser/kryotherapiepflichtige Frühgeborenenretinopathie, einen pathologischen Hörtest im Neugeborenenalter etc.) dürften nach etwa 8-10 Jahren Projektlaufzeit vorliegen. Genetische Risikofaktoren für eine geistige Entwicklungsverzögerung oder Behinderung, die sich zuverlässig erst in der Nachuntersuchung im Alter von 6 Jahren bestimmen lässt, erwarten wir nach 9-12 Jahren Projektlaufzeit.

Als Kontrollgruppe werden wir für die genomweiten Untersuchungen eine Gruppe Frühgeborenen auswählen, bei denen es im klinischen Verlauf zu keinerlei Komplikationen gekommen ist, und die im Alter von 2 Jahren eine normale körperliche und geistige Entwicklung aufweisen, obwohl sie mit einem extrem niedrigen Geburtsgewicht (<1000 Gramm) und niedrigem Gestationsalter (< 29 Schwangerschaftswochen) geboren wurden. Aus allen Frühgeborenen, die diese Kriterien erfüllen, wird zufällig eine Kontrollgruppe von 1000 Kindern für genomweite Untersuchungen erstellt.

Hintergrund der Erstellung einer solchen Gruppe von Frühgeborenen mit unkompliziertem Verlauf trotz extrem hohen Krankheitsrisiko ist die Erwartung, dass in dieser Gruppe Risikoallele seltener und protektive Allele gegen Erkrankungen von Frühgeborenen häufiger auftreten als in der Normalbevölkerung, während wir in der Gruppe von Frühgeborenen mit bestimmten Erkrankungen (z.B. Sepsis) eine Häufung von Risikoallelen und ein selteneres Auftreten von protektiven Allelen im Vergleich zur Normalbevölkerung erwarten. Insgesamt ergibt sich somit eine höhere Differenz der Allelhäufigkeit, so dass prädiktive Polymorphismen leichter detektiert werden können.

Vergleiche mit publizierten genomweiten Datensätzen von Gesunden sind ebenfalls vorgesehen.

6. Ethik

Das Studienprotokoll wird von allen Ethik-Kommissionen der an der Studie teilnehmenden Kliniken beraten. Die Studienzentrale ist die Klinik für Kinder und Jugendmedizin der Universität Lübeck.

7. Kosten

Alle von uns durchgeführten Untersuchungen und Datenerhebungen sind sowohl für die teilnehmenden Studienzentren als auch für die an der Studie teilnehmenden Patienten kostenfrei.

8. Ausgewählte Publikationen

Spiegler J, Kattner E, Vochem V, Küster H, Möller J, Müller D, Kribs A, Segerer H, Wieg C, Nikischin W, v.d.Wense A, Gebauer C, Herting E, Göpel W. Very low birth weight infants as a model to study genetic influences on neonatal weight gain. *J Pediatr Gastr Nutr* 2008, 46:113-6.

Härtel C, Haase B, Browning-Carmo K, Gebauer C, Kattner E, Kribs A, Segerer H, Teig N, Wense A, Wieg C, Herting E, Göpel W. Does enteral feeding advancement affect short-term outcomes in very low birth weight infants? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48:464-70.

Kribs A, Härtel C, Kattner E, Vochem M, Küster H, Möller J, Müller D, Segerer H, Wieg C, Gebauer C, Nikischin W, Wense A, Herting E, Roth B, Göpel W. Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multi-center data. *Klin Padiatr* 2010; 222:13-7.

Spiegler J, Gilhaus A, König IR, Kattner E, Vochem M, Küster H, Möller J, Müller D, Kribs A, Segerer H, Wieg C, Nikischin W, von der Wense A, Gebauer C, Herting E, Göpel W. Polymorphisms in the Renin-Angiotensin system and outcome of very low birth weight infants. *Neonatology* 2010; 97:10-4.

Göpel W, Herting E. Was macht das Deutsche Frühgeborenen Netzwerk? *Geburtsh Frauenheilk* 2010; 70:328-9.

Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, Siegel J, Avenarius S, von der Wense A, Vochem M, Groneck P, Weller U, Möller J, Härtel C, Haller S, Roth B, Herting E; German Neonatal Network. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011; 378:1627-34.

Kribs A*, Roll C, Göpel W*, Wieg C, Groneck P, Laux R, Teig N, Hoehn T, Böhm W, Welzing L, Vochem M, Hoppenz M, Bühner C, Mehler K, Stützer H, Franklin J, Stöhr A, Herting E, Roth B, NINSAPP Trial Investigators. Non-intubated surfactant application during CPAP-assisted spontaneous breathing versus conventional therapy in extremely preterm infants – a randomised controlled trial. *JAMA Pediatr* 2015; 169:723-30.

Härtel C, Hartz A, Pagel J, Rupp J, Stein A, Kribs A, Müller A, Haase R, Gille C, Böttger R, Kittel J, Jensen R, Wieg C, Herting E, and Göpel W for the German Neonatal Network (GNN). NOD2 polymorphisms and the risk of necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants – a population-based cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22:249-56.

Deutsches Frühgeborenen-Netzwerk German Neonatal Network

Erklärung zur Teilnahme an der Studie Declaration of Commitment of Participating Centers

Klinik: _____

Name des teilnehmenden Arztes: _____

Einschlusskriterien:

Frühgeborene mit einem

- Geburtsgewicht < 1000 Gramm oder einem
- Gestationalalter <=28+6 Schwangerschaftswochen

Ausschlusskriterium:

- Verlegung des Kindes aus einer anderen Kinderklinik
-

Anzahl der Patienten pro Jahr, die obige Kriterien erfüllen und in die Studie eingeschlossen werden können:

N= _____ Patienten/Jahr

Ich kenne das Protokoll für die oben genannte Studie. Mir ist bekannt, dass das Protokoll die Sammlung von DNA-Proben und die Dokumentation des klinischen Verlaufs vorsieht. Ich bin über die Höhe der vorgesehenen Dokumentationspauschale für jeden vollständig dokumentierten Patienten (35€) informiert.

Es bestehen keine wirtschaftlichen oder andere konfligierenden Interessen der teilnehmenden Klinik oder Person im Zusammenhang mit der Studie.

Unterschrift

(Name und Anschrift oder Stempel)

Aufklärungsbogen für Eltern

Liebe Eltern,

Ihr Kind wurde weit vor dem errechneten Geburtstermin geboren. Wir wissen, dass die allermeisten Frühgeborenen, auch wenn sie mit einem sehr geringen Geburtsgewicht zur Welt kommen, nach einer den Eltern oft sehr lang erscheinenden Zeit, aus dem Krankenhaus entlassen werden können. Leider gibt es kaum Daten über die langfristige Entwicklung von sehr kleinen Frühgeborenen in Deutschland. Insbesondere weiß man nicht, welchen Einfluss die zu frühe Geburt selbst, aber auch die Therapie im Krankenhaus, die genetische Veranlagung des einzelnen Kindes und spätere Umweltfaktoren auf die langfristige körperliche und geistige Entwicklung von Frühgeborenen haben.

Wozu dient die Studie?

Wichtigstes Ziel unserer Untersuchung ist es, Faktoren zu finden, die einen günstigen Einfluss auf die langfristige Entwicklung von Frühgeborenen haben. Nur wenn man weiß, welche Form der Therapie, welche genetische Eigenart und welche Umweltfaktoren einen günstigen Einfluss auf die langfristige Entwicklung der Frühgeborenen haben, kann man diese Therapien und Umweltfaktoren gezielt einsetzen und vielleicht auch Medikamente entwickeln, die besonders günstige genetische Eigenschaften nachahmen. Umgekehrt kann man natürlich ungünstige Faktoren vermeiden. Unsere Studie dient also der zukünftigen besseren Behandlung von sehr kleinen Frühgeborenen. Die im Rahmen der Studie registrierten Daten werden ausschließlich zu diesem Zweck erhoben und verwendet.

Wie wird die Studie durchgeführt?

Während des stationären Aufenthaltes werden die wesentlichen klinischen Daten Ihres Kindes (z.B. sein Geburts- und Entlassungsgewicht) von den Ärztinnen und Ärzten registriert. Um auch eventuelle genetische Einflüsse auf die Entwicklung von Frühgeborenen untersuchen zu können, benötigen wir jeweils 2 Mundschleimhautabstriche von Mutter und Kind und einen kurzen Rest der kindlichen Nabelschnur. Die Abstriche werden mit einem sterilen Wattetupfer gemacht und bedeuten auch für sehr kleine Kinder keine Belastung. Der Nabelschnurrest fällt beim Kürzen des Nabels bei der ersten Versorgung des Kindes an und würde sonst verworfen werden.

Aus dem verwendeten Material werden keine anderen Untersuchungen durchgeführt, und die Datenschutzbestimmungen werden eingehalten. Für die Studie finden zu keinem Zeitpunkt Blutentnahmen statt.

Im Alter von 5 Jahren ist schließlich eine Untersuchung der geistigen und körperlichen Entwicklung (inklusive Sehtest) vorgesehen. Diese Nachuntersuchung wird in der Klinik stattfinden, in der Ihr Kind von Anfang an betreut wurde, Sie haben also keine langen Anfahrten. Das Ergebnis der Nachuntersuchung wird sofort mit Ihnen besprochen.

Ferner werden wir Ihnen nach der Entlassung etwa einmal pro Jahr Informationen zum Verlauf der Studie und einen kurzen Elternfragebogen zusenden. . Diese Elternfragebogen wurden schon von mehr als 17000 Eltern beantwortet, deren Kinder keine Frühgeborenen sind. So wird es uns durch diese Studie möglich werden herauszufinden, ob sich Frühgeborenen von nicht zu früh geborenen Kindern unterscheiden. Damit Sie diese Fragebögen in Ruhe ausfüllen können, werden wir sie als pseudonymisierte (d.h. nur mit einer Nummer gekennzeichnete) Bögen direkt an Ihre Privatadresse versenden.

Wer nimmt an der Studie teil und wie lange werden die Daten gespeichert?

Bei unserer Studie handelt es sich um die größte bisher in Deutschland durchgeführte Studie zur langfristigen Entwicklung von Frühgeborenen. An unserer Studie nehmen mehr als 50 neonatologische Abteilungen in ganz Deutschland teil. Wir planen, über einen Zeitraum von 10 Jahren etwa 20000 Frühgeborene in unsere Studie einzuschließen und rechnen damit, die anonymisierten Daten über einen Zeitraum von mindestens 18 Jahren zu speichern, da erst dann die letzten in die Studie eingeschlossenen Kinder nachuntersucht sind.

Wie werden die Daten geschützt?

Der Schutz der persönlichen Daten der an der Studie teilnehmenden Frühgeborenen ist für uns ganz besonders wichtig. Aus diesem Grund werden wir alle Daten nur pseudonymisiert speichern (d. h. alle personenbezogenen Daten wie Name und Anschrift der teilnehmenden Kinder werden durch eine Nummer ersetzt). Deshalb können wir Ihnen auch keine einzelnen Untersuchungsergebnisse der genetischen Untersuchungen mitteilen.

Damit wir Sie zu den Nachuntersuchungen rechtzeitig einladen können, möchten wir Sie um die Erlaubnis bitten, Ihre Anschrift zu speichern. Wir werden Ihre Anschrift ausschließlich mit der Sie betreuenden Kinderklinik bzw. dem Meldeamt abgleichen und an keinen Dritten weitergeben. Sowohl die Anschriftendatei als auch die Datei mit den klinischen Daten ist durch spezielle Kennwörter und Programme geschützt, so dass niemand Zugriff auf Ihre Daten hat.

Nach 5 Jahren werden alle Daten vollständig anonymisiert, d.h. Ihre persönlichen Daten werden vollständig gelöscht, es sei denn, Sie erklären bei der Untersuchung im Alter von 5 Jahren, dass wir Sie weiter kontaktieren dürfen.

Die Teilnahme an dieser Studie ist natürlich freiwillig, und falls Sie nicht an der Studie teilnehmen erwachsen Ihnen oder Ihrem Kind hieraus keinerlei Nachteile. Sie können natürlich Ihre Teilnahme an der Studie auch zurückziehen. In diesem Fall werden alle Daten (persönliche und klinische) gelöscht und alle Proben vernichtet. Dies ist allerdings nur bis zur Untersuchung im Alter von 5 Jahren möglich, da zu diesem Zeitpunkt alle persönlichen Daten ohnehin vollständig gelöscht werden. Falls Sie Ihre Teilnahme an der Studie zurückziehen möchten schreiben Sie bitte an das „Deutsche Frühgeborenen Netzwerk, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Lübeck, 23538 Lübeck“.

Wie werden die Ergebnisse der Studie veröffentlicht?

Grundsätzlich werden keine Daten zu einzelnen Kliniken oder einzelnen Kindern veröffentlicht oder an Dritte weitergegeben. Alle Kliniken, die an der Studie teilnehmen erhalten regelmäßige

Berichte über die von ihnen betreuten Frühgeborenen. Um möglichst viele interessierte Ärztinnen und Ärzte, aber auch andere Interessierte, über die Ergebnisse unserer Arbeit zu informieren, werden wir die Gesamtergebnisse der Studie in wissenschaftlichen Fachzeitschriften und im Internet veröffentlichen.

Wie wird die Studie finanziert?

Die Studie wird ausschließlich durch öffentliche Fördermittel durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung finanziert. Es ist möglich, dass sich in Zukunft eine kommerzielle Nutzung der Forschungsergebnisse ergibt, an deren Ertrag die an der Studie teilnehmenden Forscher und Universitäten beteiligt sind. Für diesen Fall verzichten Sie mit Ihrer Einwilligung auf finanzielle Ansprüche, die sich eventuell mit der Vermarktung der Untersuchungsergebnisse ergeben könnten.

Wer ist verantwortlich für den Inhalt und die Durchführung der Studie?

Viele Ärztinnen und Ärzte haben an den Inhalten dieser Studie mitgearbeitet. Der Studieninhalt wurde mit Vertretern der Fachgesellschaften für Neonatologie, Perinatalogie und Sozialpädiatrie und Experten für die statistische Auswertung von Daten beraten. Darüber hinaus haben wir viele Eltern von Frühgeborenen zu unserem Studienvorhaben befragt und die Studie mit dem Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V., der größten Vereinigung von Eltern Frühgeborener in Deutschland, abgestimmt. Für die Durchführung der Studie ist der Studienleiter Prof. Dr. Wolfgang Göpel (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Lübeck, 23538 Lübeck) verantwortlich. Tritt im Rahmen der Studiendurchführung ein Schaden auf, der den Studienteilnehmern durch das schuldhafte Verhalten eines Beschäftigten des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UK-SH) zugefügt wurde, haftet die gesetzliche Haftpflicht des UK-SH.

Wir hoffen, durch diese Studie kleinen Frühgeborenen in Zukunft noch besser helfen zu können. Falls Sie zu der Studie noch Fragen haben, wenden Sie sich bitte an die/den Ihr Kind behandelnde(n) Ärztin/Arzt bzw. an einen der unterzeichnenden Ärzte der Studienleitung.

Ärztin/Arzt des teilnehmenden Zentrums

Prof. Dr. med. W. Göpel
(Studienzentrale Universitäts-
kinderklinik Lübeck)

Einverständniserklärung

Hiermit erkläre/n ich/wir mein/unser Einverständnis zur Teilnahme meines(r)/unseres(r) Kindes(r)

_____ geb. am _____

an der Studie „Deutsches Frühgeborenen-Netzwerk (German Neonatal Network)“

Ich habe die schriftliche Patienteninformation zur oben genannten Studie erhalten, gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich – über das Ziel und den Verlauf der Studie aufgeklärt.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass die Teilnahme meines Kindes freiwillig ist und dass ich das Recht habe, diese jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne das mir oder meinem Kind dadurch Nachteile entstehen.

Ich bin darüber aufgeklärt und einverstanden, dass die klinischen Verlaufsdaten meines Kindes und meine Anschrift an die Studienzentrale (Kinderklinik der Universität Lübeck) weitergeleitet werden und dass meine Anschriftendaten (z.B. im Fall eines Wohnortwechsels) mit der mein Kind behandelnden Klinik oder dem Einwohnermelderegister abgeglichen werden.

Ich bin darüber informiert, dass die entnommenen Proben ausschließlich in anonymisierter Form zur Erforschung von Einflussfaktoren für Erkrankungen des Frühgeborenen und Frühgeburtlichkeit genutzt werden und dass eine Befundmitteilung der genetischen Daten weder an mich noch an die mein Kind behandelnden Ärzte erfolgen kann.

Ich/wir hatte/n Gelegenheit, alle meine/unsere Fragen zu stellen, diese wurden zufriedenstellend und vollständig beantwortet.

Ort, Datum

Unterschrift des/der Erziehungsberechtigten

Ort, Datum

Aufklärender Arzt/Ärztin (Name)

Aufklärender Arzt/Ärztin (Unterschrift)