

Frau
Kristina Brückner
Ludwigstraße 26
95444 Bayreuth

Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin
OE 6790
Telefon: 0511-532-6710
Fax: 0511-532-9400
welte.karl.h@mh-hannover.de

Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
www.mh-hannover.de

Ihr Zeichen Ihre Nachricht vom Mein Zeichen

Ariana-Leilani King-Pfeiffer
geb. 07. Mai 2003

24. Februar 2012

Sehr geehrte Frau Brückner,

 1) Ihr berichten über die o.g. Patientin, deren Mutter mit den medizinischen Unterlagen am 31.08.09 und am 12.01.2012 bei uns vorstellig wurde. Leider befindet sich das Kind derzeit in den USA, so dass wir Ariana nicht persönlich untersuchen konnten.

Aufgrund der uns vorgelegten Unterlagen kommen wir zu folgender Einschätzung

2) Diagnosen:

- Schwere chronische Neutropenie unklarer Genese,
- Bisher keine Therapie mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren

3) Anamnese:

Die ausführliche Anamnese bitten wir den zahlreichen Unterlagen zu entnehmen. Das Kind hat sich nach Angaben der Mutter altersentsprechend normal entwickelt. Infektionen waren nicht vermehrt aufgetreten. Bei einer Routine-Kontrolle durch den Hausarzt war erstmalig eine Neutropenie im Blutbild aufgefallen, die sich nachfolgend bestätigte. Zu dieser Zeit war das Kind infektfrei und zeigte keine Hinweise auf eine zugrundeliegende Grunderkrankung. Die absoluten Neutrophilenzahlen lagen nachfolgend in der Mehrzahl der Befunde unter 500/0. Weitere Diagnostik zur Klärung der Ursache für die schwere Neutropenie mit fortbestehenden absoluten Neutrophilenzahlen unter 500/ul erfolgte bis Dezember 2011 im Georgetown University Hospital, Washington durch Dr Myers. Im Verlauf zeigte sich eine wechselnd ausgeprägte Leukopenie (Verminderung der Gesamtzahl der weißen Blutzellen). Im Knochenmark zeigte sich kein Ausreifungsstopp der Granulopoese als Hinweis auf eine congenitale Neutropenie mit bekannter Genmutation. Gleichzeitig fanden sich keine Hinweise auf eine maligne Systemerkrankung. In Zusammenschau des Knochenmarksbefundes mit der weiterhin bestehenden schweren Neutropenie und Leukopenie ist am ehesten von einer nicht angeborenen Störung der Bildung weißer Blutzellen im Knochenmark auszugehen. Schwere chronische Neutropenie ist eine seltene Erkrankung der Blutbildung mit einer Häufigkeit von 2-4 Betroffenen in 1 Mio. Menschen. Ariana-Leilani ist im Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR) unter der Nummer 24901-5533 registriert. Bis heute sind mehr als 500 Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie in der Europazentrale des SCNIR registriert.

Summary of Comments on 2012 Karl Welte Letter

Page: 1

Number: 1 Author: RXMorris Subject: Sticky Note Date: 4/26/2012 12:41:34 PM

We report on the o.g. patient whose mother and the medical records on 08/31/09 and 01/12/2012 on representations to us was. Unfortunately, the child is currently in the United States, so that we could not investigate personally Ariana.

Based on the documents submitted to us, we come to the following assessment

Number: 2 Author: RXMorris Subject: Sticky Note Date: 4/26/2012 12:41:39 PM

Diagnoses:

- Severe chronic neutropenia of unknown origin,
- To date, no therapy with hematopoietic VVachtumsfaktoren

Number: 3 Author: RXMorris Subject: Sticky Note Date: 4/26/2012 12:44:22 PM

History:

A detailed medical history, please refer to the numerous documents. The child has evolves according to the mother's age-appropriate normal. Infections were not occurred increased. Was the first time during a routine inspection by the family physician. Neutropenia in blood counts have noticed the following was confirmed. At that time the child was infection-free and showed no evidence of an underlying primary disease. the absolute Neutrophil counts were below the majority of the findings below 500/0. More Diagnostics to clarify the cause of the severe neutropenia with persistent absolute Neutrophils under 500/ulerfolgte to December 2011 in the Georgetown University Hospital, Washington by Dr. Myers. In the course of which showed a strong alternating Leukopenia (reduction in the total number of white blood cells). In the bone marrow showed no Ausreifungsstop of granulopoiesis as an indication of congenital neutropenia known genetic mutation. At the same time there was no evidence of malignant Systemic disease. When viewed together with the findings of the bone marrow continue history of severe neutropenia and leukopenia is most likely not from a congenital disorder of the production of white blood cells in the bone marrow to go.

Severe chronic neutropenia is a rare disease of the blood formation with a Frequency of 2-4 in 1 million people affected. Ariana-Leilani is in the Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR) under the number registered to date 24901-5533. More than 500 patients with severe chronic neutropenia in the European headquarters of the SCNIR registered.

Beurteilung:



Bei Ariana liegt eine schwere chronische Neutropenie bislang unklarer Genese vor. Da bei einer chronischen Neutropenie mit absoluten Granulozytenzahlen unter 500/microliter Blut die Gefahr einer lebensbedrohlichen Infektion besteht, sollte dringend eine Therapie mit dem hämatopoetischen Wachstumsfaktor G-CSF, z. B. Filgrastim, eingeleitet werden.

Bei Nicht-Behandlung mit dem Wachstumsfaktor G-CSF ist die Gefahr, an einer bakteriellen Infektion zu erkranken und auch zu sterben, sehr hoch, sodass eine schnelle Behandlung mit dem hämatopoetischen Wachstumsfaktor G-CSF für das Überleben von Ariana kritisch ist. Es gibt Phasen bei neutropenischen Patienten, die nicht mit Fieber oder schweren bakteriellen Infektionen verbunden sind, wie sie auch bei Ariana in den letzten Jahren zu verzeichnen war. Trotzdem ist jederzeit eine akute Infektion mit Bakterien, wie z.B. Clostridien, die dann tödlich verlaufen kann, möglich. Aus meiner eigenen Erfahrung kann ich mitteilen, dass eine meiner Patientinnen, deren Vater auch nicht bereit war, G-CSF zuzulassen, nach einer Clostridien-Infektion verstarb. In unserem Internationalen Register werden derzeit über 1.000 Patienten (ca. 500 europäische und ca. 500 US-amerikanische Patienten) mit dem Wachstumsfaktor G-CSF behandelt. Wir konnten in randomisierten Phase III-Studien zeigen, dass die Zahl der schweren Infektionen und Krankenhausaufenthalte signifikant durch die Behandlung mit G-CSF reduziert werden konnte. Auch bei Patienten mit malignen Erkrankungen, die bei Chemotherapie-induzierter Neutropenie mit G-CSF behandelt werden, kann die Zahl der schweren bakteriellen Infektionen signifikant reduziert werden. Neutrophile Granulozyten stellen die wichtigste Infektabwehr gegen bakterielle Infektionen dar, wenn Bakterien in den Körper eindringen (Wunden, Tröpfcheninfektion etc.) sind neutrophile Granulozyten die Zellen, die die Bakterien auffressen und abtöten. Es gibt keine Alternative des menschlichen Körpers in der Abwehr gegen Bakterien. Bei Patienten, die chronisch, also über lange Zeit (Monate oder Jahre) keine oder zu wenig neutrophile Granulozyten (unter 500 / Mikroliter Blut) aufweisen, ist die Todesrate im Vergleich zu Patienten, die normale Granulozytenzahlen (über 3.000 / Mikroliter Blut) aufweisen signifikant erhöht. Dies konnte in vielen internationalen Studien dokumentiert werden. Auch wenn bakterielle Infektion nicht tödlich verlaufen, so ist doch die Lebensqualität bei wiederholten Infektion schwer beeinträchtigt.

Ariana-Leilani hat nun neutrophile Granulozytenzahlen im Bereich von 500 / Mikroliter Blut und zeitweise auch darunter. Es ist also aus meiner Ansicht medizinischen Fehlverhalten, wenn sie nicht der einzig wirksamen Therapie, nämlich mit G-CSF behandelt wird. Sollte sie an einer bakteriellen Infektion versterben, ist der Vater bzw. die behandelnden Ärzte zur Verantwortung zu ziehen.

Wir haben diese Forderung, Ariana mit G-CSF zu behandeln, bereits in 2009 gestellt und sowohl Prof. Dale, Co-Director des Internationalen Registers für schwere Neutropenie und Professor an der Universität Washington in Seattle, als auch ich im Jahr 2010 und 2011 wiederholt gefordert.

Mit freundlichem Gruß

Medizinische Hochschule Hannover
OE 6790
Abteilung für Molekulare Hämatopoese
Direktor: Prof. Dr. med. Karl H. Welte
Carl-Neuberg-Straße 1 • 30625 Hannover
Tel. (0511) 532-6997/9037 • Fax (0511) 532-9400

Prof. Dr. med Karl Welte
Co-Direktor SCNIR(Severe Chronic Neutropenia International Registry)
Direktor, Abteilung Molekulare Hämatopoese
Ehem. Direktor der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Assessment:

When Ariana severe chronic neutropenia is unclear so far against Genesis. Because of chronic neutropenia with an absolute granulocyte count under the risk of blood 500/microliter a life-threatening infection is, should an urgent therapy with hematopoietic Growth factor G-CSF, z, as filgrastim, can be initiated.

For non-treatment with the growth factor G-CSF is a risk of bacterial infection to ill and to die is very high, so that prompt treatment with the hematopoietic Growth factor G-CSF for the survival of Ariana is critical. There are phases in neutropenic patients do not have a fever or severe bacterial infections are associated, as well as to Ariana in the last Years was recorded. Nevertheless, any time is an acute bacterial infection, such as Clostridia, the it can be fatal, is possible. From my own experience I can tell you that one of my Patientinen, whose father also was not willing to accept G-CSF, died after a clostridial infection. In our International Registry are currently more than 1,000 patients (about 500 European and 500 USamerikanische Patients) with the growth factor G-CSF treated. We were in randomized phase III Studien show that the number of severe infections and hospitalizations significantly by the Treatment with G-CSE could be reduced. Even in patients with malignant diseases in To chemotherapy-induced neutropenia treated with G-CSF, the number of serious bacterial Infections are significantly reduced. Neutrophils are the most important defense against infection bacterial infection is when bacteria enter the body (wounds, droplets, etc.) are neutrophils, cells which eat the bacteria and kill them. There is no alternative to the human body in defense against bacteria. In patients who are chronically, ie over a long period (months or years), no or too few neutrophils (less than 500 / microliter of blood) which is the Death rate compared to patients, the normal granulocyte count (3,000 / microliter of blood) have significantly increased. This has been documented in many international studies. Although bacterial Infection is not fatal, yet the quality of life during repeated infection is severely impaired.

Ariana-Leilani has now neutrophilic granulocyte count in the range of 500 / Mirko liters of blood and at times underneath. It is, therefore, in my view, medical malpractice, if not the only effective Therapy, namely, is treated with G-CSF. If they die from a bacterial infection, is the father draw or the doctors responsible. We have this requirement, Ariana treated with G-CSF, as early as 2009 and asked both Professor Dale, co-Director of the International Registry for severe neutropenia and a professor at Washington Univerisitt Seattle, and I in 2010 and 2011 repeatedly requested.