

Versorgungsvertrag

für die

Übernahme der Kontaktaufnahme mit bayerischen Kinder- und Jugendärzten und Abwicklung des Abrechnungsverfahrens im Rahmen der „Vroni Studie - Vorsorge und Früherkennung von Familiärer Hypercholesterinämie (FH)“ bei Kindern im Alter von 5-14 Jahren

zwischen

der BVKJ-Service GmbH (Managementgesellschaft des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte e.V.), Mielenforster Straße 4, 51069 Köln

vertreten durch die Geschäftsführerin Frau Anke Emgenbroich

(nachfolgend BVKJ-Service GmbH)

und

dem Deutschen Herzzentrum München des Freistaates Bayern, - Klinik an der Technischen Universität München -, Lazarettstr. 36, 80636 München

vertreten durch den Kaufmännischen Direktor Herrn Robert Siegert

(nachfolgend DHM)

Präambel

Gemeinsam mit dem DHM stellt die BVKJ-Service GmbH die Umsetzung der „Vroni Studie - Vorsorge und Früherkennung von Familiärer Hypercholesterinämie (FH)“ bei Kindern im Alter von 5-14 Jahren in den Praxen der niedergelassenen Kinder- und Jugendärzte Bayerns sicher.

§1 Vertragsgegenstand

Im Rahmen des vom Bayerischen Staatsministeriums für Gesundheit und Pflege (StMGP) geförderten Vorhabens „DigiMed Bayern“ wird als ein Teilprojekt die „Vroni Studie - Vorsorge und Früherkennung von Familiärer Hypercholesterinämie (FH)“ durchgeführt. Das DHM übernimmt die Studienleitung und ist auf einen Dienstleister angewiesen, der die Kontaktaufnahme mit den Kinder- und Jugendärzten in Bayern sowie die Abwicklung des Abrechnungsverfahrens übernimmt. In diesem Vertrag werden die grundsätzlichen Bedingungen und Abläufe festgelegt.

§2 Pflichten der Vertragspartner

1. In der *Vroni Studie* gibt es folgende relevanten Aufgaben, die durch die BVKJ-Service GmbH zu erfüllen sind:

- a. **Kontaktaufnahme mit den Kinder- und Jugendärzten zur Information über die *Vroni Studie*.** Der Erstkontakt sollte durch die BVKJ-Service GmbH Ende Juni 2020 per Email erfolgen. Ebenfalls soll die Einladung zu einem Kick-off Meeting im Juli inkl. der Teilnahmeerklärung für die Kinder- und Jugendärzte an diesem Versorgungsvertrag postalisch versendet werden. Die Unterlagen werden entsprechend vom *Vroni* Studienbüro zur Verfügung gestellt. Adressen der Kinder- und Jugendärzte, die dem Dienstleister nicht vorliegen, werden ebenfalls zur Verfügung gestellt.
 - b. **Organisation der Bereitstellung der Vertragsunterlagen.** Die an der *Vroni Studie* teilnehmenden Kinder- und Jugendärzte sollen diesem Vertrag durch die Teilnahmeerklärung des Kinder- und Jugendarztes (Anlage 1) beitreten. Zu den Aufgaben zählt die Bekanntmachung, Verwaltung und Archivierung des Vertrages inklusive der Teilnahmeerklärungen der Kinder- und Jugendärzte.
 - c. **Prüfung der Teilnahmebedingungen für Kinder- und Jugendärzte.** Die Einhaltung der Teilnahmebedingungen bei Beitritt der Kinder- und Jugendärzte zum Versorgungsvertrag gemäß §3 soll geprüft werden.
 - d. **Wöchentliche Rückmeldung der beigetretenen Kinder- und Jugendärzte an das *Vroni* Studienbüro.** Wöchentlich soll dem *Vroni* Studienbüro im maschinell verarbeiteten Format eine Liste der teilnehmenden Kinder- und Jugendärzte mit den Angaben „Name“, „Vorname“, ggf. „Dokortitel“, „Anschrift“, „Telefonnummer“, „Arztnummer“, „Datum des Beginns der Teilnahme“ und „Datum des Endes der Teilnahme“ zugesendet werden.
 - e. **Ansprechpartner für die Anfragen der bayerischen Kinder- und Jugendärzte.** Entsprechende Fragen der teilnehmenden Kinder- und Jugendärzte zur Abrechnung und den Vertragsmodalitäten sollen beantwortet werden können.
 - f. **Abwicklung und Dokumentation der Abrechnung.** Das *Vroni* Studienbüro liefert eine Übersicht der Studienteilnehmer mit der Information des behandelnden Kinder- und Jugendarztes. Basierend auf dieser Übersicht soll eine Rechnung an das DHM erstellt werden. Daraufhin erfolgt die Vergütung durch das DHM mit 20€ pro Studienteilnehmer. Eine Verwaltungskostenpauschale in Höhe von 0,864€ brutto (4,32%) soll einbehalten und der Restbetrag an die Kinder- und Jugendärzte überwiesen werden.
2. Als Gegenleistung für die in Abs. 1 aufgelisteten Leistungen erfolgt folgende Vergütung durch das DHM:
- a. Pro eingeschlossenem Studienteilnehmer werden 20€ an Vergütung durch das DHM zur Verfügung gestellt.
 - b. Von diesem Pauschalbetrag wird eine Verwaltungskostenpauschale in Höhe von 0,864 brutto € (4,32%) abgezogen.
 - c. Der Restbetrag wird an den Kinder- und Jugendarzt ausbezahlt.
 - d. Die Sachkosten, die im Rahmen der Rekrutierung der Kinder- und Jugendärzte für die BVKJ-Service GmbH entstehen, werden vollumfänglich von der Studienleitung getragen.

Bei optimaler Rückmeldung werden insgesamt 60.000 Studieneinschlüsse erwartet. Die tatsächlichen Fallzahlen können seitens des DHM nicht garantiert werden.

§3 Teilnahme der Kinder- und Jugendärzte

1. Teilnehmen können von der kassenärztlichen Vereinigung zugelassene Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin, auch solche in fachübergreifenden Gemeinschaftspraxen und medizinischen Versorgungszentren, die Ihren Kassenarztsitz im Bereich der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns haben.
2. Niedergelassene Vertragsärzte und Medizinische Versorgungszentren nehmen des Weiteren mit der Tätigkeit bzw. den über die Leistungen von bei ihnen angestellten Ärzten der Fachrichtung Kinder- und Jugendmedizin an diesem Vertrag teil, sobald und soweit sie für die Tätigkeit dieser Angestellten durch den zuständigen Zulassungsausschuss Genehmigungen gemäß § 95 Abs. 9 SGB Verhalten haben vorliegen.
3. Eine Mitgliedschaft der Kinder- und Jugendärzte beim BVKJ e.V. darf keine Voraussetzung für die Teilnahme an der *Vroni Studie* sein. Die BVKJ-Service GmbH übernimmt die vertragliche Einbindung und die Abrechnung für alle Kinder- und Jugendärzte, die einer Teilnahme an der *Vroni Studie* zustimmen, zu den gleichen Konditionen.
4. Die Teilnahme der Kinder- und Jugendärzte ist freiwillig. Ein Anspruch auf Teilnahme besteht nicht. Der Beitritt der Kinder- und Jugendärzte erfolgt mit der Beitrittserklärung gemäß der Teilnahmeerklärung Kinder- und Jugendarzt (Anlage 1) und der Übersendung der entsprechenden Nachweise.
5. Die Teilnahme an der *Vroni Studie* eines beigetretenen Arztes endet, wenn dieser schriftlich unter Einhaltung einer Frist von 6 Wochen zum Quartalsende seine Teilnahme gegenüber der BVKJ-Service GmbH kündigt.
6. Sollte dieser Vertrag durch Kündigung zwischen den Vertragsparteien enden, werden die teilnehmenden Kinder- und Jugendärzte über die Beendigung in geeigneter Form umgehend durch die BVKJ-Service GmbH informiert.

§4 Pflichten und Vergütung der Kinder- und Jugendärzte

1. Zur Teilnahme an der *Vroni Studie* sind Kinder und Jugendliche berechtigt, die Anspruch auf eine Vorsorgeuntersuchung zwischen der U9 und der J1 haben (5-14 Jahre), unabhängig von ihrer Krankenversicherung. Die Teilnahme an der *Vroni Studie* durch den Studienteilnehmer geschieht freiwillig. Der Studienteilnehmer bzw. seine Eltern unterzeichnen für die Teilnahme eine Einwilligungserklärung der *Vroni Studie*, die vom *Vroni Studienbüro* zur Verfügung gestellt wird.
2. Folgende Leistungen werden gegenüber den teilnehmenden Kinder- und Jugendärzten Bayerns vergütet:
 - a. Versand der ausgefüllten Teilnahmeerklärung des Kinder- und Jugendarztes an die BVKJ-Service GmbH.
 - b. Aufklärung der Studienteilnehmer und ihrer Eltern über die Erkrankung und die Möglichkeit zur Frühdiagnose
 - c. Erläutern und Ausfüllen der Teilnahmeerklärung des Patienten und Einholen der Unterschriften des Studienteilnehmers bzw. dessen Eltern. Die Teilnahmeerklärung des Patienten (Anlage 3) wird vom *Vroni Studienbüro* bereitgestellt.
 - d. Ausfüllen des Erhebungsbogens Erstkontakt (Anlage 5), der vom *Vroni Studienbüro* bereitgestellt wird.

- e. Abnahme des Probenmaterials und Versand des Probenmaterials zusammen mit der Teilnahmeerklärung des Patienten an das DHM. Die Materialien für die Probennahme sowie ein vorfrankierter Rücksendeumschlag werden vom *Vroni* Studienbüro bereitgestellt.
 - f. Dokumentation der Teilnahme in der Praxissoftware
 - g. Mitteilung des Befundergebnisses an den Studienteilnehmer und dessen Eltern
3. Jeder Kinder- und Jugendarzt, der an der *Vroni Studie* teilnehmen möchte, erhält vom DHM ein Paket, das die notwendigen Studienunterlagen, Material für die Probennahme und den Rückversand sowie Werbematerial für die Auslage in der Praxis enthält.
 4. Das DHM stellt eine Vergütung der teilnehmenden Kinder- und Jugendärzte in Höhe von 20€ pro eingeschlossenem Studienteilnehmer zur Verfügung, wovon eine Verwaltungskostenpauschale in Höhe von 0,864 brutto € (4,32%) in Abzug gebracht wird.
 5. Die BVKJ-Service GmbH ist dazu berechtigt, für die Abrechnung von Selektivleistungen einen externen Dienstleister zu beauftragen. Die Auszahlung des Abrechnungsbetrags an die Kinder- und Jugendärzte gemäß Absatz 4 erfolgt durch diesen Dienstleister.
 6. Sobald die ärztliche Leistung nach diesem Vertrag erbracht und abgerechnet wird, ist es unzulässig, dieselbe Leistung nochmals oder zusätzlich über die kassenärztliche Vereinigung Bayern oder nach anderen Verträgen abzurechnen.
 7. Der Kinder- und Jugendarzt ist ebenfalls nicht berechtigt, für die in diesem Vertrag vereinbarten Leistungen eine privatärztliche Vergütung von dem Patienten zu verlangen.

§5 Vertraulichkeit

1. Die Vertragspartner sind verpflichtet, die im Rahmen der Durchführung dieser Vereinbarung von einem Vertragspartner zugänglich gemachten Informationen sowie Kenntnisse und Daten, die bei der Zusammenarbeit bzw. Erfüllung der Vertragspflichten über Angelegenheiten eines anderen Vertragspartners erlangt werden, vertraulich zu behandeln und während der Dauer sowie nach Beendigung des Vertragsverhältnisses ohne die vorherige schriftliche Einwilligung des anderen Vertragspartners nicht zu anderen Zwecken zu nutzen oder Dritten zugänglich oder bekannt zu machen. Eine Nutzung der Informationen ist allein auf den Gebrauch für die Durchführung dieser Vereinbarung beschränkt.
2. Die Verpflichtung nach Abs. 1 bleibt auch nach Beendigung dieses Vertragsverhältnisses für zehn weitere Jahre bestehen. Die Verpflichtung auf das Daten- und Sozialgeheimnis bleibt davon unberührt.
3. Die Vertragspartner sind verpflichtet, alle im Zusammenhang mit dieser Vereinbarung von einem Vertragspartner überlassenen Unterlagen und übermittelten Informationen vertraulich zu behandeln und nicht ohne schriftliche Einwilligung des anderen Vertragspartners an Dritte weiterzugeben.
4. Die Partner dieser Vereinbarung verpflichten sich, Daten bzw. Kenntnisse über die Daten, die ihnen im Rahmen dieser Vereinbarung von einem anderen Vertragspartner zugänglich gemacht werden, nicht zu wettbewerblichen Zwecken zu nutzen oder an Dritte weiterzuleiten.
5. Die Vertragspartner werden die von zur Erfüllung ihrer vertraglichen Verpflichtungen beauftragten Dritten ihrerseits nach den aktuell gültigen Vorschriften des Bundesdatenschutzgesetzes zur Geheimhaltung verpflichten.

§6 Datenschutz

1. Die Vertragspartner sind zur Einhaltung aller einschlägiger datenschutzrechtlichen Bestimmungen verpflichtet.
2. Die Vertragspartner dürfen personenbezogene Daten ausschließlich und nur im Rahmen der unbedingten Notwendigkeit zum Zwecke der Vertragsabwicklung bzw. -durchführung erheben, verarbeiten und nutzen.
3. Die Vertragspartner verpflichten sich, über alle im Laufe der Tätigkeit für das DHM bekannt gewordenen Geschäfts- und Betriebsgeheimnisse Stillschweigen zu bewahren. Dies gilt insbesondere für alle personenbezogenen Daten. Die Schweigepflicht besteht auch nach Beendigung des Vertragsverhältnisses gemäß § 5 Abs. 2 fort. Ausnahmen bedürfen der schriftlichen Zustimmung.

§7 Inkrafttreten, Laufzeit, Kündigung

1. Der Vertrag tritt mit Wirkung zum 22.06.2020 in Kraft. Er kann unter Einhaltung einer Kündigungsfrist von 6 Wochen zum Quartalsende gekündigt werden. Das Recht auf außerordentliche Kündigung bleibt davon unberührt.
2. Ein außerordentliches Kündigungsrecht ohne Einhaltung einer Frist besteht insbesondere wenn,
 - aufgrund einer Änderung der Rechtslage die Rechtsgrundlagen für den Abschluss dieses Vertrages entfallen,
 - ein Gericht die Fortsetzung des Vertrages untersagt bzw. den Vertrag für rechtswidrig erklärt oder
 - ein „wichtiger Grund“ im Sinne des BGB vorliegt.
3. Für den Fall, dass im einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) eine diesem Vertrag vergleichbare Regelung aufgenommen wird, vereinbaren die Vertragspartner, diese Vereinbarung unverzüglich einvernehmlich anzupassen.
4. Der Vertrag endet mit dem Laufzeitende der *Vroni Studie*. § 5 und 6 bleiben davon unberührt.

§8 Salvatorische Klausel

Sollte eine oder mehrere Bestimmungen dieses Vertrages unwirksam sein oder werden, bleibt die Wirksamkeit des Vertrags hiervon unberührt, es sei denn, dass die unwirksame Bestimmung für eine Vertragspartei derart wesentlich war, dass ihr ein Festhalten an dieser Vereinbarung nicht zugemutet werden kann. In allen anderen Fällen werden die Vertragspartner die unwirksamen Bestimmungen durch Regelungen ersetzen, die dem mit der unwirksamen Bestimmung Gewollten am nächsten kommen. Die Vertragspartner werden sich bemühen, Unstimmigkeiten, die sich in Verbindung mit dieser Vereinbarung ergeben sollten, gütlich beizulegen.

Unterschriften

München, 17/06/2020

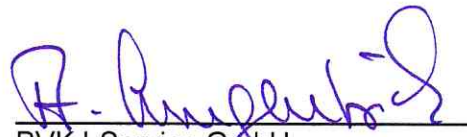
Ort, Datum

Deutsches Herzzentrum München
des Freistaates Bayern
Klinik an der Technischen Universität München
Kaufmännischer Direktor
Lazarettstr. 36 80636 München
Tel. (089) 1218-1700

Deutsches Herzzentrum München
vertreten durch den Kaufmännischen
Direktor Herrn Robert Siegert

Wöhr, 24.06.2020

Ort, Datum



BVKJ-Service GmbH
vertreten durch die Geschäftsführerin
Frau Anke Emgenbroich

München, 17.06.2020

Ort, Datum



Vroni Studienleitung
Frau Dr. Veronika Sanin

Anlagen:

- Anlage 1: Teilnahmeerklärung der Kinder- und Jugendärzte
- Anlage 2: Ablauf des Abrechnungsverfahrens
- Anlage 3: Einverständniserklärung Eltern und Sorgeberechtigte
- Anlage 4: Vroni Studienprotokoll
- Anlage 5: Vroni Erhebungsbogen Erstkontakt

Anlage 1
Teilnahmeerklärung des Vertragsarztes

zum Vertrag über die Durchführung der Vroni-Studie im Rahmen der Kinder- und Jugendmedizin zwischen der BVKJ-Service GmbH und dem Deutschen Herzzentrum München.

Bitte füllen Sie alle Felder leserlich aus!

Titel		Vorname		Name	
Straße, Hausnr.				PLZ, Ort	
Telefon				Fax	
Email					
LANR				BSNR der Hauptbetriebsstätte *)	
IBAN				BIC	
Name des Kreditinstituts					
Ich bin zugelassene/r Facharzt/Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> angestellter Arzt				Ich bin Mitglied im Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
Ich bin zugelassene/r Facharzt/Fachärztin für Allgemeinmedizin mit abgeschlossener pädiatrischer Weiterbildung (bitte Nachweis beifügen) <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nachweise liegen bereits vor				Ich nutze/habe einen Zugang zu PädInform (Intranet des BVKJ) <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	

***) bei Tätigkeit an mehreren Betriebsstätten bitte Anschriften und BSNR gesondert mitteilen!!!**

1. Ich erkläre verbindlich gegenüber der BVKJ-Service GmbH meine Teilnahme an o. g. Vertrag. Inhalte und Ziele des Vertrages sind mir bekannt. Ich verpflichte mich zur Einhaltung aller Regelungen des Vertrages, auch soweit diese hier nicht gesondert genannt sind. Ich erfülle die im Vertrag genannten Teilnahmevoraussetzungen und werde die BVKJ-Service GmbH unverzüglich informieren, wenn ich diese Voraussetzungen nicht mehr erfülle oder sich Änderungen der o. a. Daten ergeben.

2. Mir ist bekannt, dass

- meine Teilnahme freiwillig ist;
- ich bei fortgesetzter Nichteinhaltung der Vertragspflichten nach einer schriftlichen Abmahnung von der Teilnahme an dem Vertrag ausgeschlossen werde;
- die BVKJ-Service GmbH berechtigt ist, von den vertraglich vereinbarten Vergütungen die Verwaltungskostenpauschalen in Abzug zu bringen
- ich die im Rahmen der *Vroni Studie* erbrachten Leistungen nicht doppelt abrechnen darf;
- die BVKJ-Service GmbH berechtigt ist, zur Erfüllung ihrer vertraglichen Aufgaben ein oder mehrere Dienstleistungsunternehmen zu beauftragen;
- meine Daten zum Zwecke der Erfassung meiner Teilnahme und Abrechnung der von mir erbrachten Leistungen dem Deutschen Herzzentrum München (DHM) und dem/den beauftragten Dienstleistungsunternehmen zur Verfügung gestellt werden und von diesen zur Erfüllung ihrer vertraglichen Aufgaben erfasst, gespeichert und verarbeitet werden dürfen.
- die Verwendung meiner Daten für eine telefonische Kontaktaufnahme möglich ist.

3. Ich erkläre hiermit meine Zustimmung zu Vertragsanpassungen, die die Vertragspartner im Rahmen der Weiterentwicklung des Vertrages vornehmen. Sofern ich mit den Vertragsanpassungen nicht einverstanden bin, bin ich berechtigt, meine Teilnahme mit Wirkung des Zeitpunktes des Inkrafttretens der jeweiligen Vertragsanpassung zu kündigen.

4. Ich verpflichte mich

- zur Einhaltung und Gewährleistung der ärztlichen Schweigepflicht nach der Berufsordnung und dem allgemeinen Strafrecht;
- bei meiner Tätigkeit die für die verschiedenen Phasen der Datenverarbeitung (Erheben, Verarbeiten und Nutzen) personenbezogener Daten und der Datensicherheit geltenden Vorschriften des Bundesdatenschutzgesetzes, der EU-DSGVO und weiterer Spezialvorschriften für die Datenbearbeitung zu beachten und die hierfür erforderlichen technischen und organisatorischen Maßnahmen zu treffen;
- zur Einhaltung der Regelungen aus diesem Vertrag, auch soweit diese hier nicht gesondert genannt sind.

 Datum, Unterschrift des Vertragsarztes

per Fax an: 0221 – 6890929
BVKJ-Service GmbH, Mielenforster Str. 4, 51069 Köln
eMail: bvkjservicegmbh@uminfo.de

Vertragsarztstempel

Anlage 2

Ablauf des Abrechnungsverfahrens

1. Das DHM vergütet die im Rahmen der Studie erbrachten Leistungen der Kinder- und Jugendärzte. Die Abwicklung der Auszahlung erfolgt durch einen von der BVKJ-Service GmbH beauftragten externen Dienstleister.

Die BVKJ-Service GmbH beauftragt die Firma Helmsauer-Curamed Managementgesellschaft und Beratungszentrum für das Gesundheitswesen GmbH, Dürrenhofstrasse 4, 90402 Nürnberg, die im Rahmen der geschlossenen Vereinbarung zwischen der BVKJ-Service GmbH und dem DHM die Abrechnung organisiert und sich hierbei eng mit der Studienleitung im DHM abstimmt.

Die Helmsauer-Curamed GmbH leitet die Vergütung gemäß folgender Bestimmung an die Vertragsärzte weiter:

Der teilnehmende Kinder- und Jugendarzt übermittelt die vollständig ausgefüllte, unterschriebene und mit dem Vertragsarztstempel gestempelte Teilnahmeerklärung des Patienten und Probe mit Probennummer (Code) gemäß Anlage 3 an das *Vroni* Studienbüro (Deutsches Herzzentrum München, *Vroni* Studienbüro, Lazarettstr. 36, 80636 München).

Für die Auszahlung der Vergütung übermittelt die Studienleitung spätestens 2 Wochen nach Ablauf des Quartals, in dem die Leistungen erbracht wurden, an die Helmsauer-Curamed GmbH quartalsweise die pseudonymisierten Probennummern pro Einsenderpraxis. Der Gesamtbetrag wird auf ein vom Dienstleister festzulegendes Konto überwiesen. Die praxisindividuelle korrekte Abrechnung obliegt der Helmsauer-Curamed GmbH.

2. Die Zahlung des DHM an die Helmsauer-Curamed GmbH erfolgt nach Vorlage einer ordnungsgemäßen Abrechnung innerhalb von 4 Wochen nach Rechnungseingang. Weitere Einzelheiten regeln die Vertragspartner.
3. Fristen für die Bearbeitung der Abrechnung bei der Helmsauer-Curamed GmbH werden im Zusammenhang mit der Beauftragung der Abrechnungsstelle einvernehmlich zwischen den Vertragspartnern geregelt.
4. Die Rechnungslegung erfolgt nach einem in Form und Inhalt von den Vertragspartnern festzulegendem Datenträgeraustausch.
5. Die BVKJ-Service GmbH ist zur Deckung der Kosten der vertraglich vereinbarten Verwaltungsaufgaben berechtigt, eine Verwaltungskostenpauschale vom ärztlichen Honorar in Abzug zu bringen. Die Höhe der Verwaltungskostenpauschale liegt bei 4,32 Prozent.
6. Die Studienleitung erwartet bei optimaler Rückmeldung der angesprochenen Kinderärzte, Eltern und Kinder im Rahmen der jeweiligen Vorsorgeuntersuchung (U9-J1) einen Gesamtumfang von maximal 60.000 Fällen. Die tatsächlichen Fallzahlen können seitens der Studienleitung nicht vorhergesagt und damit weder der BVKJ-Service GmbH noch der Helmsauer-Curamed GmbH garantiert werden.
7. Die Ausstattung der Vertragsarztpraxen mit Informationsmaterial, Teilnahmeerklärungen für die Patienten, Materialien zur Probengewinnung übernimmt die Studienleitung.
8. Sollte bei der praktischen Umsetzung des Vertrages Klärungsbedarf entstehen, bemühen sich die Vertragspartner um eine einvernehmliche Lösung.

Studienprotokoll

Vroni Studie in Bayern: Vorsorge und Früherkennung von Familiärer Hypercholesterinämie

Studienleitung:

Dr. med. Veronika Sanin

Prof. Dr. med. Heribert Schunkert

Klinik für Herz- & Kreislauferkrankungen
Deutsches Herzzentrum München
Klinik an der Technischen Universität München
Lazarettstr. 36
80636 München

Studienprotokoll V3 - 26.05.2020

Seite 1 von 17

PARTNER



Zusammenfassung:

Die *Familiäre Hypercholesterinämie* (FH) ist eine angeborene Störung des Lipidstoffwechsels, die durch eine ausgeprägte Erhöhung des LDL-Cholesterins (LDL-C) im Plasma von Kindheit an und durch frühzeitige Manifestation einer koronaren Herzerkrankung charakterisiert ist. Die FH wird autosomal dominant vererbt und ist mit einer geschätzten Prävalenzrate von 1:250 die häufigste monogen vererbte Erkrankung. Die FH ist klinisch sowie molekulargenetisch zuverlässig diagnostizierbar. Eine frühzeitige Diagnose und Therapie können insbesondere bei heterozygoten Patienten das Atheroskleroserisiko auf das Niveau der Allgemeinbevölkerung senken. Die frühe Diagnose ermöglicht außerdem die Durchführung präventiver Therapien bereits im Kindesalter, wodurch schwere Folgeerkrankungen verhindert werden können. In Deutschland wie in den meisten europäischen Ländern gibt es bisher kein entsprechendes Früherkennungsprogramm.

Mit der *Vroni Studie* soll allen Kindern im Freistaat Bayern im Rahmen der Voruntersuchungen U9 bis J1 (5-14 Jahre) oder im Rahmen jedes anderen Kinderarztbesuches im Alter von 5-14 Jahren ein Screening zur Diagnose der FH angeboten werden. Aus der Fingerbeere werden 200 µl Kapillarblut entnommen und zur Bestimmung des LDL-Cholesterins in das hausinterne Labor des Deutschen Herzzentrums München gesendet. Bei einem LDL-C-Wert über 135 mg/dl (entspricht 3,49 mmol/l) wird eine molekulargenetische Untersuchung auf FH durchgeführt. Der behandelnde Arzt wird über das Testergebnis unterrichtet. Die Eltern und ihre positiv getesteten Kinder werden bei Diagnosestellung über die Erkrankung aufgeklärt und zur weiteren Betreuung ggf. an einen regionalen Kinderkardiologen überwiesen. Mithilfe eines spezialisierten Schulungszentrums erhalten FH-positive Patienten ein auf ihre Bedürfnisse abgestimmtes psychoedukatives Schulungsprogramm. Kinder mit einem LDL-C über 135 mg/dl und ohne auffälligen genetischen Befund werden an eine Lipidambulanz zur Umstellung ihrer Lebensgewohnheiten überwiesen.

In einem zweiten Schritt geht es in der Studie um die epidemiologische Erfassung von Patienten mit FH. Ausgehend vom Indexpatienten (Kind) soll ein familiäres Kaskadenscreening eingeleitet werden, um weitere Angehörige mit FH zu identifizieren, die mit einer Häufigkeit von fast 50% erwartet werden. Eltern werden über den betreuenden Kinderkardiologen aufgefordert, ebenfalls eine Cholesterinbestimmung durchführen zu lassen. Langfristiges Ziel ist eine Verbesserung der Diagnostik und der Therapiesituation für Patienten mit FH in Deutschland.

Verantwortlichkeiten und Anschriften:

Leitung der Studie:

Dr. med. Veronika Sanin
Prof. Dr. med. Heribert Schunkert

Deutsches Herzzentrum München
Klinik an der Technischen Universität München
Klinik für Herz- & Kreislauferkrankungen
Lazarettstr. 36
80636 München

Projektkoordination:

Dr. med. Veronika Sanin

Wissenschaftliche Koordination:

Prof. Dr. med. Heribert Schunkert, Wissenschaftlicher Leiter DigiMed Bayern,
Dr. Jens Wiehler, Managing Director DigiMed Bayern
BioM Biotech Cluster Development GmbH
Am Klopferspitz 19a
IZB-West
82152 Martinsried

Finanzierung:

„DigiMed Bayern“ - Pilotprojekt zur P4 Medizin in Bayern (prädiktiv, präventiv, personalisiert, partizipatorisch), gefördert durch das Bayerische Staatsministerium für Gesundheit und Pflege (StMGP)

Vroni Studienbüro:

Deutsches Herzzentrum München
Klinik an der Technischen Universität München
Klinik für Herz- & Kreislauferkrankungen
Lazarettstr. 36
80636 München
Studienassistenten Tina O'Hehir
Tel.: + 49 89 1218 2712
Fax.: + 49 89 1218 18 2712
E-Mail: mail@myvroni.de

Die Vroni Studie im Kontext von „DigiMed Bayern“

Die Vroni Studie ist ein Teilprojekt von „DigiMed Bayern“, in dem weitere Forschungstätigkeiten eingebunden sind. „DigiMed Bayern“ steht für ein vom Freistaat Bayern gefördertes Leuchtturmprojekt und verfolgt den Ansatz der sogenannten "P4-Medizin" (prädiktiv, präventiv, personalisiert, partizipatorisch), mit der eine verbesserte Gesundheitsversorgung entwickelt werden soll. An „DigiMed Bayern“ sind zwölf Partner – Kliniken im Bereich Herz- und Schlaganfallerkrankung sowie im internationalen Vergleich führende Forschungsinstitute – aus Bayern beteiligt.

„DigiMed Bayern“ kombiniert verschiedene Datensätze von Patienten, bei denen atherosklerotische Erkrankungen wie eine koronare Herzerkrankung, ein Schlaganfall oder genetische Risikofaktoren diagnostiziert wurden. Diese Datensätze werden weiter mit modernster multidimensionaler molekularer Charakterisierung des jeweiligen Probenmaterials angereichert. Dabei werden die genetische Veranlagung, Eiweißstoffe (Proteine) und Produkte, die während des Stoffwechsels entstehen (Metaboliten), untersucht. Die Analysen der sogenannten „Big Data“ werden von Experten zu ethischen und rechtlichen Fragen begleitet und unterstützt. Zudem wird mit Experten aus Rechenzentren eine sichere und nachhaltige IT-Infrastruktur konzipiert und implementiert.

Zwischen den beteiligten Institutionen gibt es eine enge Zusammenarbeit hinsichtlich Datentypen, -mengen, -integration, -auswertung und -schutz. Neben der Infrastruktur wird innerhalb des Forschungsprojektes zeitgleich die Kompetenz bei den Partnern aufgebaut, diese korrekt und zielführend einzusetzen und so für eine medizinische Anwendung gewinnbringend zu nutzen. Die Menschen in Bayern sollen von den Fortschritten bei der Vorhersage von Krankheitsrisiken, der Diagnose sowie Prävention und Behandlung profitieren. Für weitere Informationen verweisen wir auf www.digimed-bayern.de.

Zusammenarbeit und Kooperation:

Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte Bayern (BVKJ)

Verantwortlicher: Dr. med. Georg Leipold

Das Primärscreening nutzt die Struktur der etablierten Kindervorsorgeuntersuchungen und ist mit dem Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e. V. Bayern (BVKJ) konsentiert. Es wird vom Deutschen Herzzentrum München (DHM) koordiniert und ist mit einem Netzwerk der bayerischen pädiatrischen Praxen und Schulungszentren vernetzt.

Schulungszentrum (Lehrstuhl für Sozialpädiatrie der Technischen Universität München)

Verantwortlicher: Prof. Dr. med. Volker Mall

Betreuung und Schulung von Familien mit FH. Die geplanten Interventionen verfolgen das Ziel, die vorhandenen Bewältigungskompetenzen zu erweitern und zu trainieren sowie insbesondere geeignete Selbstwahrnehmungstechniken zu vermitteln. Dabei sollen mit Hilfe von Ressourcenaktivierung und Methoden der kognitiven Umstrukturierung sowie insbesondere der Vermittlung adäquater Stressbewältigungstechniken das Selbstwirksamkeitserleben gesteigert und die Krankheitsakzeptanz verbessert werden.

Kinderkardiologie (Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie am Deutschen Herzzentrum München)

Verantwortlicher: Prof. Dr. med. Peter Ewert

Unterstützung und Koordination bei der Nachsorge von FH-positiven Kindern bzw. Kindern mit Hypercholesterinämie ohne genetischen Befund.

CaRe High Cascade Screening and Registry for High Cholesterol

Verantwortlicher: Prof. Dr. med. Winfried März

Ziel dieses Projektes ist es, deutschlandweit ein Kaskadenscreening zu etablieren und die Akzeptanz und Effektivität eines FH-Screenings zu untersuchen. Die Daten werden in einem Register gespeichert, das als Grundlage für ein stetig erweiterbares deutschlandweites Register für FH-Patienten dienen soll.

Im Rahmen der *Vroni Studie* sollen Eltern von FH-positiven Kindern eingeladen werden am CaRe High-Register teilzunehmen, um eine weitere Versorgung im Rahmen des Kaskadenscreenings bzw. weitere Identifikation von FH-Patienten sicherzustellen.

Hintergrund:

Die FH ist eine autosomal-dominant vererbte Fettstoffwechselstörung, die durch eine ausgeprägte Erhöhung des LDL-Cholesterins im Plasma charakterisiert ist. Die FH ist mit einer geschätzten Prävalenz von 1:250 die häufigste monogen vererbte Erkrankung in Europa [1]. Fasst man Ergebnisse von zahlreichen Populationsstudien zusammen, ist die FH weltweit unterdiagnostiziert. Insbesondere Kinder und Jugendliche weisen die höchste Rate an undiagnostizierten Fällen auf [2] und das, obwohl neue Daten zeigen, dass Kinder, die bereits frühzeitig entsprechend therapiert werden, im Erwachsenenalter seltener kardiovaskuläre Ereignisse erleiden [3].

Der FH zugrunde liegt eine Störung im Stoffwechsel des LDL-Cholesterins (LDL-C). Durch eine Verminderung oder das völlige Fehlen funktionstüchtiger LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche von Hepatozyten kommt es zu einer Erhöhung des Plasma LDL-C. In 85-90% handelt es sich um eine Mutation im Gen des LDL-Rezeptors (LDL-R) [4, 5]. Bisher sind mehr als 1700 Mutationen im LDL-R bekannt. In selteneren Fällen liegt eine Mutation im Apolipoprotein B-100, dem wesentlichen Liganden des LDL-R, oder der Protease PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) vor.

Heterozygote Patienten zeigen in der Regel eine Erhöhung des LDL-C von 190 bis 450 mg/dl [6]. Homozygote Merkmalsträger können ein LDL-C von 400 mg/dl bis über 1000 mg/dl aufweisen. Vorzeitige, teilweise schon vor dem 30. Lebensjahr auftretende, atherosklerotische Manifestationen sowie kardiovaskuläre Ereignisse bestimmen die Prognose der Patienten. Insgesamt wird bei FH-Patienten von einem 8-fach erhöhten kardiovaskulären Risiko ausgegangen [7]. Bei homozygoter FH sind bereits in frühester Kindheit tödliche Herzinfarkte möglich.

Klinisch manifestiert sich die Erkrankung durch abnorme Cholesterinablagerungen in Form von Sehnenxanthomen, Xanthelasmen oder dem Arcus corneae sowie vorzeitiger Atherosklerose. Für die klinische Diagnose der FH gibt es Punktescores wie den Simone-Broome-Score oder den Score des Dutch-Clinic-Lipid-Networks [6, 8].

Die Diagnose kann mittels molekulargenetischer Untersuchung durch Sequenzierung des LDL-R, ApoB-100 und PCSK9 gesichert werden. Dies wird in aktuellen kardiovaskulären Leitlinien (z.B. der European Atherosclerosis Society, EAS) empfohlen [9].

Als Standardtherapie hat sich eine LDL-Senkung mittels Statinen etabliert [10]. Diese ist bei FH zum frühestmöglichen Zeitpunkt zu beginnen. Als Zielwert für Erwachsene mit FH gilt eine LDL-C-Konzentration von < 100 mg/dl, im Falle einer manifesten Atherosklerose sogar < 70 mg/dl. Werden die entsprechenden Zielwerte nicht erreicht, soll unter Einsatz der maximal verträglichen bzw. zugelassenen Statindosis eine LDL-C-Reduktion um mindestens 50% erfolgen. Bei unzureichender LDL-C-Senkung durch Statine soll eine Kombinationstherapie mit dem Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib in Erwägung gezogen werden [11-13].

In besonders schweren Fällen oder bei Patienten mit homozygoter FH ist eine Behandlung mittels Lipidapherese, welche zu einer Absenkung des LDL-C und des Lp(a) um mehr als 50% führt [14-18], indiziert. Zudem sind neue Therapiestrategien mit beispielsweise PCSK9-Inhibitoren, zusätzlich zur Statintherapie oder als Monotherapie bei Statinintoleranz, essentiell für FH-Patienten [19].

Das Ziel einer LDL-senkenden Therapie in der Kindheit und im Jugendalter ist laut SK2 Leitlinie (Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen), den LDL-Cholesterinspiegel unter die 95. Perzentile (< 130 mg/dl) zu verringern. Eine langfristige lipidsenkende Therapie mit Statinen kann bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie das LDL-Cholesterin signifikant senken und dementsprechend, basierend auf dem Konzept der Lebenszeit LDL-C-Last (Burden), das kardiovaskuläre Risiko verringern.

Statine gehören auch bei Kindern zur wichtigsten und effektivsten lipidsenkenden Therapiemaßnahme und gelten weltweit als Standardtherapie bei FH [20-22].

Die aktuellen Leitlinien und Expertenmeinungen empfehlen, bei Kindern mit FH eine Statintherapie ab dem 8. Lebensjahr einzuleiten und eine 50%ige Reduktion vom Ausgangswert anzustreben. Bei Kindern ab 10 Jahren sollte der LDL-C Zielwert auf < 130 mg/dl eingestellt werden [23].

Das richtige Alter für den Beginn der medikamentösen Therapie bei Kindern mit FH wird kontrovers diskutiert. Bei der Entscheidung zur Wahl der Therapie und zum Therapiebeginn (ggf. auch vor dem Alter von 8 Jahren) sollten besondere Risikofaktoren für ein hohes Risiko einer frühen Atheroskleroseentwicklung berücksichtigt werden (z.B. chronische Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2 oder Typ 1, Kawasaki-Syndrom mit koronaren Aneurysmen, Zustand nach Herztransplantation). Beispielweise zeigten aktuelle Studiendaten, dass Pitavastatin, Rosuvastatin und Atorvastatin bei Kindern im Alter zwischen 6 und 17 Jahren eine gute Effektivität hinsichtlich der LDL-Cholesterinreduktion aufwiesen und das bei guter Verträglichkeit [24-26].

Die Langzeiteffekte einer Statintherapie bei Kindern und Jugendlichen sind bislang unzureichend untersucht. Ergebnisse einer Kohortenstudie in den Niederlanden (214 Kinder mit FH im Alter von 8-18 Jahren wurden zwischen 1997 und 1999 in eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit Pravastatin randomisiert) zeigten, dass eine Langzeitstatintherapie (mit 10 Jahres Follow-up), welche in der frühen Kindheit initiiert wurde, mit einer Normalisierung der Carotis-Intima-Media Dicke einhergeht. Zudem wurden keine relevanten Nebenwirkungen unter einer Statintherapie dokumentiert [22].

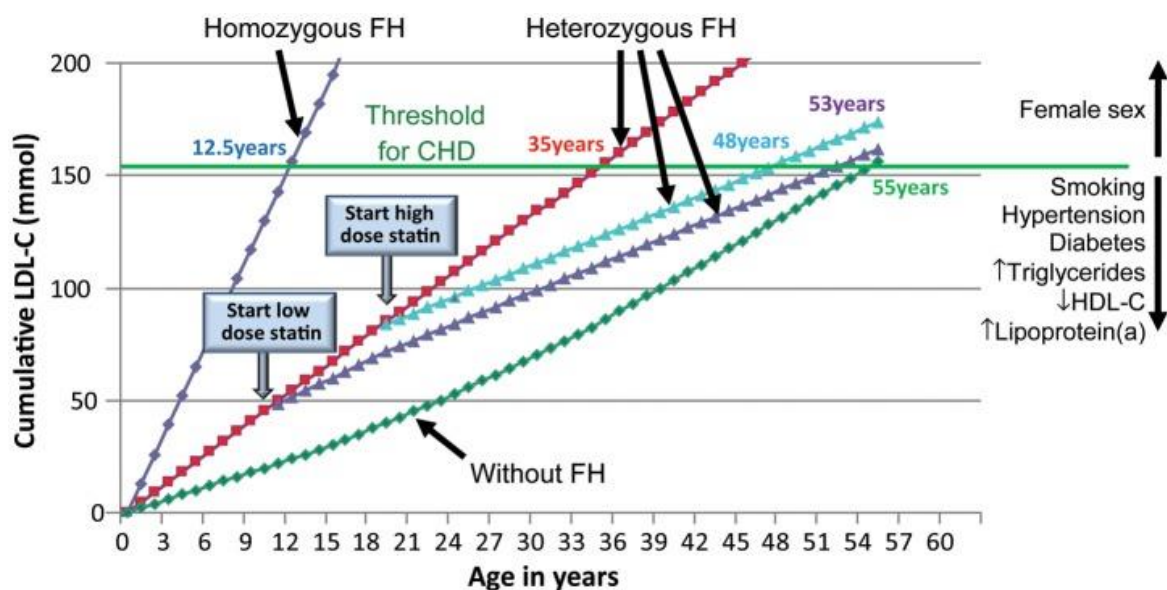


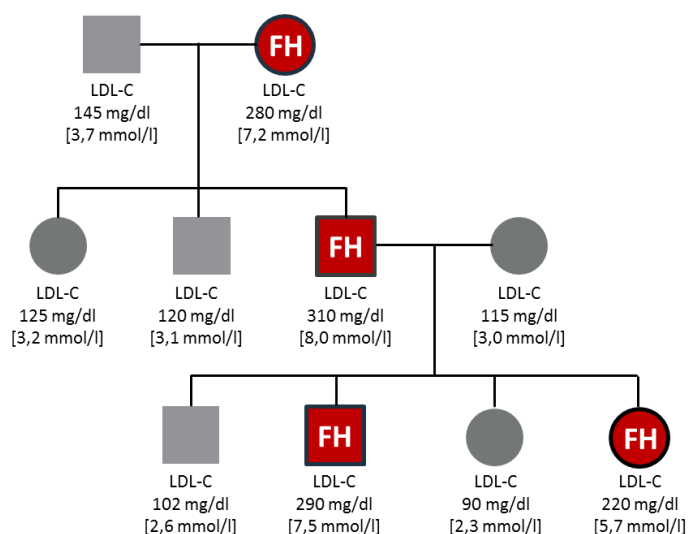
Abb. 1: LDL-C-Last in Individuen mit und ohne FH in Abhängigkeit von Alter und Beginn einer Statintherapie (9)

Insgesamt kann durch eine Senkung des LDL-C das kardiovaskuläre Risiko, welches durch die Exposition von Kindheit an verursacht wird, wirksam reduziert werden. Hieraus ergibt sich die medizinische Notwendigkeit einer möglichst frühen Diagnostik und Behandlung [9, 27-29].

Je frühzeitiger ein Screening und eine nachfolgende Therapie initiiert werden, desto größer sind der Vorteil und die künftige Therapie-Compliance [9]. Bei erfolgreicher Reduktion des LDL-C-Wertes in den Bereich der Zielwerte gleicht sich das Risiko von FH-Patienten hinsichtlich der kardiovaskulären Ereignisse dem der Allgemeinbevölkerung an (vergleiche Abb. 1) [10].

Um eine möglichst große Zahl Betroffener zu identifizieren, gilt das Kaskadenscreening als effektive Strategie. Im Detail erfolgt hierbei eine genetische Untersuchung bei den Verwandte 1. Grades eines jeden Indexpatienten [30]. Dieses Vorgehen erweist sich insbesondere bei FH als effizient, da aufgrund des dominanten Erbgangs im Durchschnitt jeder zweite Verwandte betroffen ist. Diese Strategie gilt gerade auch in Kombination mit einer genetischen Diagnostik als kosteneffektiv [31, 32]. Die Vorteile eines universellen FH-Screenings bei Kindern wurden bereits mehrfach diskutiert, in Europa bisher jedoch nur in Slowenien bei Kindern im Alter von 5 Jahren umgesetzt [33]. Betroffene Kinder und Jugendliche profitieren hiervon in besonderem Maße, da routinemäßige Blutuntersuchungen und die Bestimmung des LDL-C meist nicht durchgeführt werden. Das ideale Screening-Alter liegt zwischen dem 1. und 9. bzw. dem 2. und 10. Lebensjahr [9, 34].

Abb. 2: Stammbaum einer Familie mit Familiärer Hypercholesterinämie



Eine aktuelle Stellungnahme der European Atherosclerosis Society (EAS) legt die Einführung eines strukturierten Kaskaden-Screenings für FH-Patienten in allen europäischen Ländern nahe, um der unzureichenden Diagnosestellung und Behandlung von FH-Patienten entgegenzutreten [9].

Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, zusätzliche Screening-Programme zu etablieren, um Vor- und Nachteile eines generellen Screenings für FH bei Kindern und Jugendlichen umfassend zu beurteilen. Zudem werden mittels Kaskadenscreening Daten zur FH-Prävalenz in Bayern generiert. In Anbetracht der Tatsache, dass seltene Erkrankungen wie z.B. die Phenylketonurie mit einer Prävalenz von 1:10.000 im Neugeborenen-Screening erfasst werden, erscheint es sinnvoll, bei einer FH-Prävalenz von 1:250 ein allgemeines FH-Screening im Kindesalter zu etablieren, um durch frühzeitige Therapiemaßnahmen kardiovaskuläre Folgeerkrankungen zu verhindern.

Zielsetzung:

Mit der Vroni Studie „Vorsorge und Früherkennung von Familiärer Hypercholesterinämie“ soll in Bayern ein flächendeckendes, populationsbasiertes Screening zur Frühdiagnose der FH im Rahmen der Kindervorsorgeuntersuchung U9 bis J1 implementiert und evaluiert werden.

Bislang gibt es in Deutschland kein systematisches Programm zur frühzeitigen Identifikation von Personen mit FH. Dadurch sind weniger als 10% der betroffenen Patienten diagnostiziert und ausreichend therapiert. Mittels eines Screening-Programms und molekulargenetischer Testung könnten Kinder mit FH frühzeitig identifiziert werden. Ausgehend von den positiv getesteten Kindern soll sekundär ein genetisches Reverse-Kaskadenscreening für erst- und zweitgradige Verwandte angeboten werden.

Ein frühzeitiger Therapiebeginn ist bei FH-Patienten unerlässlich, um schwerwiegende atherosklerotische Folgeerkrankungen zu verhindern. Weiterhin soll durch dieses Projekt die Prävalenz der FH in der Region Bayern ermittelt werden und durch entsprechende Betreuung in einem spezialisierten Zentrum die allgemeine Versorgungssituation von FH-Patienten verbessert werden.

Ziele der Vroni Studie:

- Untersuchung der Kinder in Bayern auf Familiäre Hypercholesterinämie zur frühzeitigen Diagnose
- Testung der Machbarkeit eines flächendeckenden Screenings und Evaluation dessen Nutzens
- Identifizierung weiterer Angehöriger mit FH durch Kaskadenscreening
- Ermittlung der Prävalenz von FH in Bayern
- Vermeidung von atherosklerotischen Folgeerkrankungen durch frühzeitige Therapie
- Verbesserung der Screening- und Versorgungssituation von FH-Patienten
- Identifikation und Beschreibung neuer FH-Mutationen

PARTNER

Studiendesign und Durchführung:

Studiendesign der Vroni Studie

- Art: Querschnittstudie
- Einschlusskriterien: Kinder mit Wohnsitz in Bayern im Alter zwischen 5 und 14 Jahren
- Screening: erfolgt durch die Kinderärzte in Bayern im Rahmen der Kindervorsorgeuntersuchungen U9 bis J1 oder bei jedem anderen Kinderarztbesuch im Alter zwischen 5 und 14 Jahren
- Beginn des Screenings: 07/2020
- Ende des Screenings: voraussichtlich 12/2022

Durchführung (siehe Abb. 3)

Durch den Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e. V. Bayern (BVKJ) wird ein Anschreiben (Teilnahme an der Vroni Studie) an alle Kinderärzte in Bayern gerichtet. Adressen und Kontaktdaten teilnehmender Kinderärzte werden an das Deutsche Herzzentrum München (Vroni Studienbüro) weitergeleitet. Die Teilnahme der Ärzte ist freiwillig.

Die teilnehmenden Ärzte erhalten vom Deutschen Herzzentrum München im Vorfeld ein standardisiertes Set bestehend aus Patienteninformationen und -einwilligungen, Teilnehmer-Erhebungsbögen, Materialien zur Blutentnahme (Microvetten, Lanzetten, usw.), Barcodeaufkleber, Materialien für den Blutversand sowie adressierte Antwortkuverts.

Im zeitlichen Zusammenhang mit der jeweiligen U-Untersuchung (U9-J1) wird durch den Kinder- und Jugendarzt (oder Kinderkardiologen) ein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme am Screening zur Vorsorge und Früherkennung einer Familiären Hypercholesterinämie (Vroni Studie) eingeholt. Die Aufklärung beinhaltet ebenfalls das Einverständnis für eine genetische Diagnostik und entspricht den Vorschriften und Richtlinien des Gendiagnostikgesetzes (GenDG). Die Teilnahme der Patienten ist freiwillig. Zur Blutentnahme eines Kindes wird die Microvette mit einem Barcodeaufkleber versehen, ein weiterer Barcodeaufkleber wird in die Patientenakte des Kindes beim Arzt beigefügt oder die ID Nummer in der digitalen Krankenakte gespeichert. Zur eindeutigen Kennzeichnung wird ein Vroni Sticker in das U-Heft des Kindes geklebt, um sicherzustellen, dass jedes Kind nur einmal im Rahmen der Vroni Studie untersucht wird.

Screening: alle Kinder in Bayern U9-J1 ≈ ca. 60.000 Kinder über 5 Jahre
Einschlusskriterien: (Kinder-) Arztpraxis Bayern
 schriftliches Einverständnis der Eltern
 Kapillarblut mind. 200µl

BVKJ: Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte Bayern
DHM: Deutsches Herzzentrum München

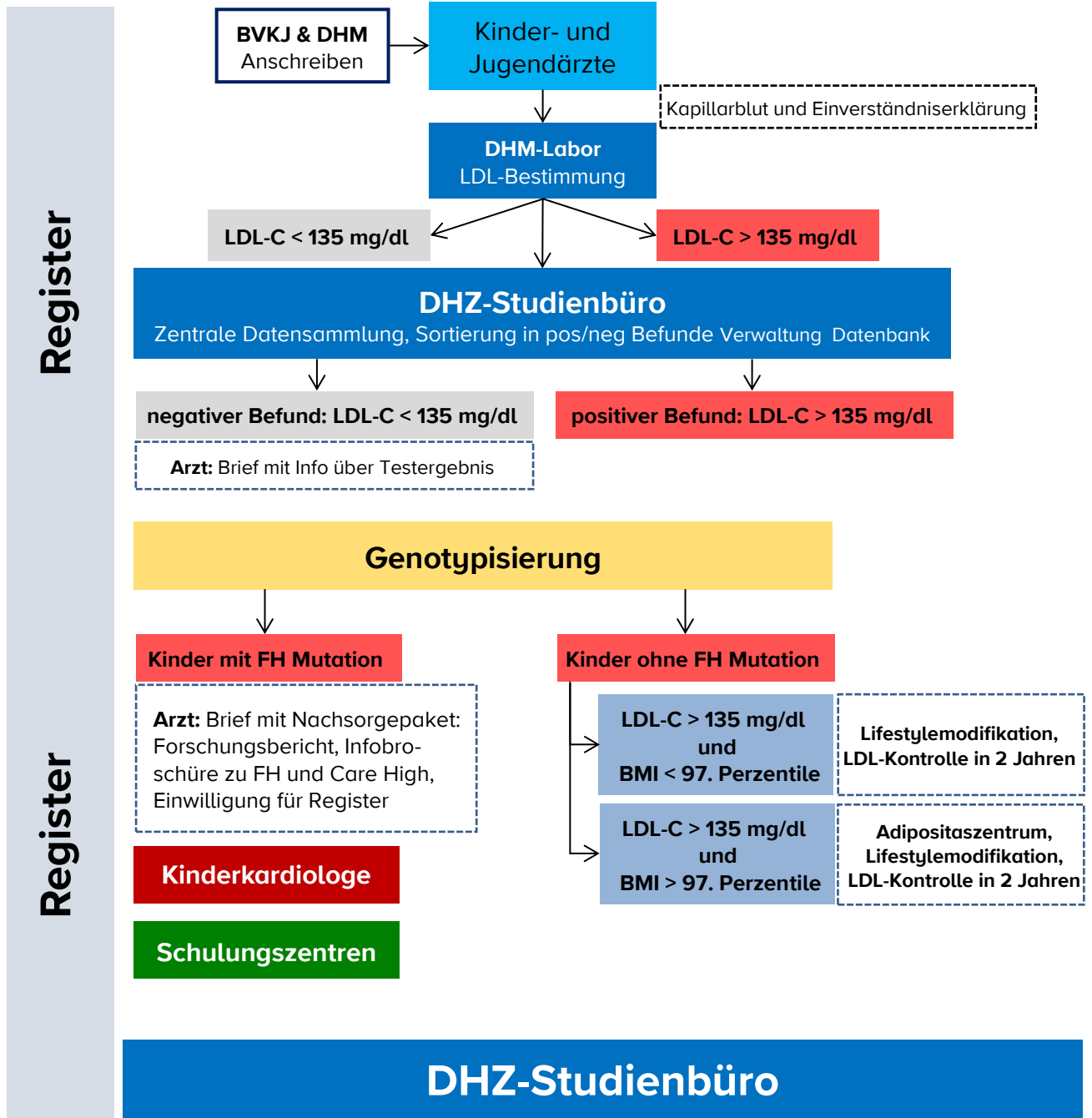


Abb. 3: Durchführung der Vroni Studie

Bei Einverständnis werden ca. 200µl Kapillarblut aus der Fingerbeere entnommen. Dieses wird anschließend per Postweg an das Deutsche Herzzentrum München (Institut für Laboratoriumsmedizin von Prof. Dr. Holdenrieder) verschickt. Dort erfolgt die Verarbeitung der Blutproben und die Bestimmung des LDL-Cholesterins.

Negativbefunde werden dem verantwortlichen Kinder- und Jugendarzt innerhalb von 6 Wochen mitgeteilt. Bei LDL-C-Werten über 135 mg/dl erfolgt eine automatische molekulargenetische Untersuchung und Testung auf FH. Bei einem positiven Befund erhalten die Ärzte einen Forschungsbericht, worin lediglich das Ergebnis der genetischen Analyse und unter Umständen der Kommentar „hochgradiger Verdacht auf eine FH“ enthalten ist, jedoch keine medizinische Beurteilung des Analyseergebnisses im Sinne einer definitiven medizinischen Diagnose. Diesbezüglich werden die Eltern gemeinsam mit dem Kinder- und Jugendarzt oder Kinderkardiologen besprechen, ob eine konventionelle genetische Diagnostik mit ärztlichem Befund im Rahmen der Regelversorgung nach GOÄ (Gebührenordnung für Ärzte) und EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) anschließend durchgeführt werden soll. Zuvor erfolgt durch einen qualifizierten Arzt (in der Regel der Kinderkardiologe) eine ausführliche Aufklärung gemäß GenDG und die Information über mögliche Implikationen der molekulargenetischen Untersuchung bei entsprechender ärztlicher Diagnose. Die Entscheidung der Durchführung obliegt dann den Eltern.

Im Weiteren erhält der Kinder- und Jugendarzt ein Nachsorgepaket, welches eine kindgerechte FH-Broschüre, eine Informationsbroschüre über das CaRe High-Screening sowie einen Erhebungsbogen für die Vroni Datenbank beinhaltet. Die weitere Betreuung und Beratung sowie Aufklärung erfolgt durch den Kinder- und Jugendarzt (insofern er eine humangenetische Zusatzausbildung hat) oder durch den regionalen Kinderkardiologen, bei dem das Kind zur Nachbetreuung und Therapiesteuerung angebunden wird. Alle Familien erhalten gemäß GenDG einen Ratgeber zur Familiären Hypercholesterinämie für Eltern und Kinder. Zudem werden die Eltern über die Möglichkeit und Bedeutung eines reversen Kaskadenscreenings aufgeklärt und aufgefordert, eine Cholesterinbestimmung bei sich durchführen zu lassen. Hierzu kann vom Hausarzt ein separater Erhebungsbogen für Eltern ausgefüllt werden und an das Vroni Büro gesendet werden. Ziel ist es, die Eltern im Rahmen des CaRe High-Screenings (Hinweis im Absatz CaRe High) weiter zu betreuen. Kinder und Eltern werden über ein spezialisiertes Schulungszentrum in Bayern betreut und begleitet (Hinweis im Absatz Schulungszentrum und Nachsorge). Diese werden gebeten, Untersuchungsbefunde (LDL-Cholesterin, Medikamente, Komplikationen wie Herzinfarkte etc.) an das Vroni Studienbüro zu melden.

Die biochemischen und molekulargenetischen Daten sowie der Behandlungsverlauf von FH-Patienten werden bei Vorliegen der entsprechenden Einwilligungserklärung sowohl dezentral beim behandelnden Arzt als auch zentral in einer Datenbank (DB) erfasst (Hinweis Absatz Register).

Die zentrale Datenverwaltung dient der Erforschung zur Verbesserung der Präventionsziele. Die sichere Datenübertragung in andere nationale und internationale FH-Projekte wird in pseudonymisierter Form erfolgen.

Erwartete Fallzahlen:

Bei einer geschätzten FH-Prävalenz von 1:250 wird erwartet, dass bei 60.000 gescreenten Kindern ungefähr 240 Kinder identifiziert werden.

Patientennachsorge:

Im Rahmen des Screenings werden neben Kindern ohne pathologischen Befund drei weitere Gruppen von Patienten identifiziert:

1. Normalgewichtige Kinder mit Hypercholesterinämie ohne FH-Mutation
2. Übergewichtige Kinder mit Hypercholesterinämie ohne FH-Mutation
3. Kinder mit positiver FH-Mutation

Bei Kindern der ersten Gruppe erfolgt eine kinderärztliche Abklärung (ggf. Pädiater mit entsprechendem Schwerpunkt), um mögliche andere Ursachen für die Hypercholesterinämie auszuschließen. Gegebenenfalls werden diese Kinder an eine Ernährungsberatung überwiesen. Kinder der zweiten Gruppe sollen durch den Pädiater an bereits bestehende Adipositasbildungszentren und Beratungsstellen angebunden werden. Kinder und Eltern mit positiver FH-Mutation (Gruppe 3) werden wie alle FH-Patienten durch den behandelnden Kinderkardiologen oder lipidologisch erfahrenen Facharzt betreut. Zur Gewichtsreduktion und Lebensstilmodifikation werden die Patienten an eine Präventionsambulanz überwiesen. Durch die Anbindung an ein sozialpädiatrisches Zentrum sollen die Kinder (und Familien) eine psychoedukative Versorgung erhalten. Die Nachsorge von FH-positiven Kindern und von Kindern mit Hypercholesterinämie ohne genetischen Befund wird über die Kinderkardiologie (DHM) koordiniert.

CarRe High Kaskadenscreening:

Die D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. führt seit Anfang des Jahres 2015 bundesweit ein Kaskadenscreening durch, um Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie (FH) zu identifizieren. Zeitgleich wird ein Patientenregister (CaRe High-Patientenregister) aufgebaut, um wertvolle Daten über die Versorgungssituation der Patienten zu erhalten. Projektleiter der Studie ist Prof. Dr. med. Winfried März in Mannheim.

Ziel dieses Projektes ist es, deutschlandweit ein Kaskadenscreening zu etablieren und die Akzeptanz und Effektivität eines FH-Screenings zu untersuchen. Dieses Register soll als Grundlage für ein stetig erweiterbares, deutschlandweites Register für FH-Patienten dienen.

Im Rahmen der Studie sollen epidemiologische Fragestellungen beantwortet werden. Es handelt sich ausdrücklich nicht um eine Therapie- oder Diagnosestudie. In dieser Studie soll der Versorgungs- und Behandlungsstatus von Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie (FH) erhoben werden. Darüber hinaus sollen weitere, bisher nicht diagnostizierte Patienten identifiziert werden. Mittels Kaskadenscreenings werden dann die erst- und zweitgradigen Angehörigen der Patienten hinsichtlich einer FH

untersucht. Dadurch können weitere Patienten einer gesicherten Diagnose und einer frühzeitigen Therapie zugeführt werden. Hierzu werden Daten mittels Fragebögen und Follow-up-Befragungen erhoben. Alle erhobenen Daten sollen in ein neu aufzubauendes Patienten-Register einfließen, das als Grundlage für ein nationales Register für FH-Patienten dienen soll.

Sämtliche Patientendaten werden nur nach ausdrücklicher, schriftlicher Zustimmung durch den Patienten erhoben. Die Kontaktaufnahme zu Angehörigen im Rahmen des Kaskadenscreenings erfolgt nur nach ausdrücklicher Zustimmung. Eine Nichtteilnahme des Patienten an der Studie oder dem Register hat keinerlei Nachteile für den Patienten. Es ist jederzeit möglich, die Teilnahme am Register ohne Angabe von Gründen zu widerrufen. Alle Patientendaten werden in einer Datenbank gesammelt und gespeichert. Zugriff auf diese Datenbank sollen nur Projektleiter, Projektkoordination und Studienassistenten haben. Diese werden zur Verschwiegenheit und Geheimhaltung verpflichtet. Die Patientendaten werden nach Abschluss der Familienuntersuchung, spätestens jedoch nach Ablauf von 6 Monaten pseudonymisiert. Die Kontaktdaten werden in einer separaten Datei getrennt von der Datenbank für Folgebefragungen verschlüsselt gespeichert.

Die Studiendatenbank wird im Intranet des DHM auf eigenen Servern betrieben und der Zugriff über definierte Benutzernamen und Passwörter per verschlüsselter SSL-Verbindungen gewährleistet.

Das Projekt wurde durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg bewertet und hat ein positives Votum erhalten. Diesem positiven Votum haben sich ebenfalls die Ethikkommissionen von Rheinland-Pfalz, Saarland, Westfalen-Lippe, Sachsen, Berlin, Hamburg und Hessen sowie die Ethikkommissionen verschiedener universitärer Häuser angeschlossen.

Im Rahmen der Vroni Studie sollen Eltern von FH-positiven Kindern eingeladen werden, am CaRe High-Register teilzunehmen. Ziel ist es, eine weitere Versorgung im Rahmen des Kaskadenscreenings bzw. weitere Identifikation von FH-Patienten sicherzustellen. Das CaRe High-Register überträgt die Untersuchungsergebnisse von Familienmitgliedern der Teilnehmer der Vroni Studie an die Datenbank im DHM.

Vroni Datenbank: Wissenschaftliche Fragestellungen für eine FH-Datenbank

Mit der Diagnosestellung einer FH und der Einleitung einer spezifischen Therapie ergeben sich eine Reihe von wissenschaftlichen Fragestellungen, die bisher noch nicht oder nur unzureichend adressiert sind. Um diese Evidenzlücken zu füllen, ist eine möglichst kontinuierliche Betreuung und Datenerhebung bei der betroffenen Kohorte erforderlich. Dies gilt umso mehr, als bei der FH zwischen dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und ersten klinischen Manifestationen in Form einer kardiovaskulären Erkrankung Dekaden vergehen können. Die größten Aussichten auf eine erfolgreiche Bearbeitung und zusätzlichen Erkenntnisgewinn bietet daher die Einrichtung eines Registers. Derzeit sind noch folgende wissenschaftliche Fragestellungen offen:

1. Wie erfolgt das Management der Patienten hinsichtlich angebotener Therapie? Es sollen Effektivität und Compliance erhoben werden. Welcher Anteil der FH Patienten erreicht die Therapieziele (z.B. LDL-C) unter Statintherapie? Wie hoch ist der Anteil der statinrefraktären Patienten? Entwicklung von Diagnostik- und Therapiestrategien für diese Patientengruppe (z.B. Gen-Medikamenteninteraktionen)

2. Welche patientenspezifischen und/oder sozialen Faktoren begünstigen oder behindern das Erreichen des Therapiezieles? Spielt die ärztliche Therapiebegleitung dabei eine Rolle (KJA vs. Kinderkardiologe)?
3. Beobachtung des Langzeit-Outcomes bei FH-Patienten, Abschätzung der Krankheitslast hinsichtlich Morbidität und Mortalität mit besonderem Fokus auf
 - Primärer Endpunkt 1: Kardiovaskuläre Krankheitsereignisse (fatal und nicht-fatal)
 - Primärer Endpunkt 2: Kardiovaskuläre Sterblichkeit
 - Primärer Endpunkt 3: Gesamtsterblichkeit
 - Sekundäre Endpunkte: jede einzelne Komponente der kardiovaskulären Erkrankungen separat sowie zusätzlich Aortenklappen- und Aortenbogenerkrankungen
4. Wie häufig kommt es zu Statintoleranz und -resistenz (klinisch, biochemisch)?
 - Welche Wirkung und Langzeitnebenwirkungen treten durch eine angemessene Behandlung mit Statinen ggf. auch zusätzlich Ezetimibe auf?
 - Welche Effektivität, Akzeptanz und Langzeit-Nebenwirkungen bestehen bei zukünftigen Therapiestrategien bei refraktärer FH?
5. Welche Rolle spielen zusätzliche Lifestyle-Risikofaktoren wie Übergewicht, Bewegungsarmut, erhöhter Blutdruck, Diabetes mellitus und Rauchen für die Realisation von kardiovaskulärer Erkrankung bei FH-Patienten?
6. Welche Rolle haben zusätzliche Störungen des Lipidmetabolismus (z.B. Lipoprotein (a)) für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen?
7. Welche Auswirkungen haben Schwangerschaft und deren Komplikationen bei weiblichen FH-Patienten?
8. Durchführung eines Phänotyp-Genotyp-Vergleichs hinsichtlich der zugrundeliegenden Rezeptor-mutation(en)
9. Vergleich mit anderen nationalen und internationalen FH-Registern hinsichtlich Diagnosekriterien und Ausarbeitung zukünftiger Screeningstrategien (z.B. Neugeborenencreening)
10. Wie sind Wert, Kosteneffektivität und Akzeptanz eines generalisierten Screenings bereits im Neugeborenenalter einzuschätzen?
11. Welche Auswirkungen haben Kosteneffektivität und Therapiestrategien einschließlich interventio-neller Maßnahmen im Rahmen des reversen Kaskadenscreenings?
12. Evaluation in einer Langzeit-Kosten-Benefit-Analyse von Screening und Therapie

Im Rahmen der Vroni Studie werden nach entsprechender, schriftlicher Einwilligung bei allen gescreentem Kindern bestimmte Variablen wie beispielsweise BMI, Nationalität sowie Angaben zu Familie erfasst und in die Datenbank aufgenommen. Bei FH-positiven Kindern werden die Variablen erweitert und sofern eine zusätzliche schriftliche Einwilligung für die Datenbank vorliegt, viermal pro Jahr über den behandelnden Kinderkardiologen abgefragt und in der Datenbank gespeichert. Die Datenbank befindet sich im Deutschen Herzzentrum München und wird ausschließlich von wissenschaftlichen Mitarbeitern der Vroni Studie verwaltet.

Ethik und Datenschutz:

Die Studie wird nach den Richtlinien der guten klinischen Praxis (GCP) durchgeführt. Protokoll und Einverständniserklärungen werden der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München vorgelegt. Änderung bzw. Ergänzung des Protokolls oder der Einverständniserklärung werden ebenfalls zur Bewilligung der Ethikkommission vorgelegt. Den Eltern wird ausreichend Zeit gegeben, die Einverständniserklärung zu lesen und Fragen zu klären. Die Einwilligungserklärung muss unterschrieben und datiert werden. Ein Original der Einverständniserklärung wird den Eltern ausgehändigt. Es wird dargelegt, dass die Teilnahme an der Vroni Studie freiwillig ist und jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne daraus resultierende Nachteile widerrufen werden kann. Der Datenschutz jedes Teilnehmers wird während des gesamten Projekts gewahrt. Die Identifikationsnummer, die jeder Teilnehmer erhält, wird anstelle des Namens zur Erhebung, Speicherung und Darstellung von Informationen verwendet. Die Projektmitarbeiter werden ein Höchstmaß an Vertraulichkeit für die klinischen und forschungsbezogenen Informationen der Teilnehmer einhalten.

Die beim Screening erhaltenen Blutproben und die erhobenen Daten werden pseudonymisiert, d.h. die Pseudonymisierung der Daten erfolgt durch Zuweisung einer Codenummer, sodass der Bezug zwischen den persönlichen Daten der Studienteilnehmer und den im Rahmen der Studie oder durch spätere Analysen erhobenen Daten nur von Mitarbeitern des Deutschen Herzzentrums München und von den betreuenden Kinderärzten, die in persönlichem Kontakt mit den Probanden stehen, hergestellt werden kann. Die Eingabe der Daten und der Zugriff darauf sind passwortgeschützt und nur durch an der Studie beteiligte Mitarbeiter des Instituts/Zentrums möglich und dienen rein wissenschaftlichen Zwecken.

Alle im Verlauf der Studie erhobenen Daten werden den Kernprinzipien des Datenschutzes und den Anforderungen der EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO vom 25. Mai 2018) und den Empfehlungen Nr. R (97) 5 des Ministerkomitees des Europarates zum Schutz medizinischer Daten folgend behandelt.

Literaturverzeichnis:

- 1.) Klose, G., et al., Familial Hypercholesterolemia. Dtsch Arztebl International, 2014. 111(31-32): p. 523-9.
- 2.) Neil, H.A., et al., Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. Bmj, 2000. 321(7254): p. 148.
- 3.) Braamskamp, M.J., et al., Statin Initiation During Childhood in Patients with Familial Hypercholesterolemia: Consequences for Cardiovascular Risk. J Am Coll Cardiol, 2016. 67(4): p. 455-6.
- 4.) Raal, F.J. and R.D. Santos, Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. Atherosclerosis, 2012. 223(2): p. 262-8.
- 5.) Hovingh, G.K., et al., Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J, 2013. 34(13): p. 962-71.
- 6.) Marks, D., et al., A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis, 2003. 168(1): p. 1-14.
- 7.) Umans-Eckenhausen, M.A., et al., Low-density lipoprotein receptor gene mutations and cardiovascular risk in a large genetic cascade screening population. Circulation, 2002. 106(24): p. 3031-6.
- 8.) Raal, F.J., et al., Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. Circulation, 2011. 124(20): p. 2202-7.
- 9.) Nordestgaard, B.G., et al., Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J, 2013. 34(45): p. 3478-90a.
- 10.) Vermissen, J., et al., Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. Bmj, 2008. 337: p. a2423.
- 11.) Kastelein, J.J., et al., Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med, 2008. 358(14): p. 1431-43.
- 12.) Davidson, M., The efficacy of colesevelam HCl in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia in pediatric and adult patients. Clin Ther, 2013. 35(8): p. 1247-52.
- 13.) Yamamoto, A., et al., The effect of ezetimibe on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. Atherosclerosis, 2006. 186(1): p. 126-31.
- 14.) Keller, C., LDL-apheresis in homozygous LDL-receptor-defective familial hypercholesterolemia: the Munich experience. Atheroscler Suppl, 2009. 10(5): p. 21-6.
- 15.) Hemphill, L.C., Familial hypercholesterolemia: current treatment options and patient selection for low-density lipoprotein apheresis. J Clin Lipidol, 2010. 4(5): p. 346-9.
- 16.) Thompson, G.R., The evidence-base for the efficacy of lipoprotein apheresis in combating cardiovascular disease. Atheroscler Suppl, 2013. 14(1): p. 67-70.
- 17.) McGowan, M.P., Emerging low-density lipoprotein (LDL) therapies: Management of severely elevated LDL cholesterol--the role of LDL-apheresis. J Clin Lipidol, 2013. 7(3 Suppl): p. S21-6.
- 18.) Schettler, V., et al., Current view: indications for extracorporeal lipid apheresis treatment. Clin Res Cardiol Suppl, 2012. 7: p. 15-9.
- 19.) Vuorio, A., G.F. Watts, and P.T. Kovanen, Rescue therapy with PCSK9 inhibitors for patients with delayed diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolemia: Redressing the balance of missed opportunities. J Clin Lipidol, 2016. 10(5): p. 1278-9.
- 20.) Wiegman, A. and B.A. Hutten, Novel pharmacological treatments for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. Expert Rev Clin Pharmacol, 2017. 10(9): p. 919-921.
- 21.) Avis, H.J., et al., A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007. 27(8): p. 1803-10.
- 22.) Kusters, D.M., et al., Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. Jama, 2014. 312(10): p. 1055-7.
- 23.) Wiegman, A., et al., Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J, 2015. 36(36): p. 2425-37.
- 24.) Braamskamp, M.J., et al., Efficacy and Safety of Pitavastatin in Children and Adolescents at High Future Cardiovascular Risk. J Pediatr, 2015. 167(2): p. 338-43.e5.
- 25.) Braamskamp, M., et al., Effect of Rosuvastatin on Carotid Intima-Media Thickness in Children With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: The CHARON Study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). Circulation, 2017. 136(4): p. 359-366.
- 26.) Langslet, G., A. Breazna, and E. Drogari, A 3-year study of atorvastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol, 2016. 10(5): p. 1153-1162.e3.
- 27.) Neil, A., et al., Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. Eur Heart J, 2008. 29(21): p. 2625-33.
- 28.) Alonso, R., et al., Early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: improving patient outcomes. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2013. 11(3): p. 327-42.
- 29.) Harada-Shiba, M., et al., Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb, 2010. 17(7): p. 667-74.
- 30.) Goldberg, A.C. and S.S. Gidding, Knowing the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Matters. Circulation, 2016. 133(11): p. 1054-7.
- 31.) National Collaborating Centre for Primary, C., National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance, in Identification and Management of Familial Hypercholesterolaemia (FH). 2008, Royal College of General Practitioners (UK) Royal College of General Practitioners.: London.
- 32.) Alonso, R., et al., Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia using a DNA-array based platform. Clin Biochem, 2009. 42(9): p. 899-903.
- 33.) Kusters, D.M., et al., Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. Arch Dis Child, 2012. 97(3): p. 272-6.
- 34.) Wald, D.S., J.P. Bestwick, and N.J. Wald, Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. Bmj, 2007. 335(7620): p. 599.