

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 ☐ Ja ☐ Nein ☐ angestellter Arzt		Ich bin Mitglied im Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte ☐ Ja ☐ Nein
Ich bin zugelassene/r Facharzt/Fachärztin für Allgemeinmedizin mit abgeschlossener pädiatrischer Weiterbildung (bitte Nachweis beifügen) ☐ Ja ☐ Nachweise liegen bereits vor		
		Ich nutze/habe einen Zugang zu PädInform (Intranet des BVKJ) ☐ Ja ☐ 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

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 Frühd Diagnose
 - 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

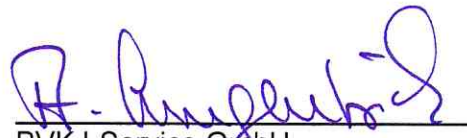
Ort, Datum

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 Siebert

Wöhr, 24.06.2020

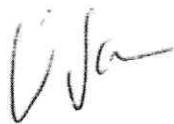
Ort, Datum



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

Addendum Nr. 1 zum

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 Siegart

(nachfolgend DHM)

Präambel

Das Addendum wird zur Änderung der Vergütungsregelung erstellt, die im Vertrag vom
17.06.2020/ 26.06.2020 vereinbart wurde. Alle weiteren Regelungen bleiben von der
Änderung unberührt.

§1 Vergütung

1. Das DHM erhöht die Vergütung der teilnehmenden Kinder- und Jugendärzte auf 25€ pro
eingeschlossenem Studienteilnehmer, wovon eine Verwaltungskostenpauschale in Höhe
von 1,25€ (5,00%) in Abzug gebracht und der Restbetrag an die Kinder- und Jugendärzte
überwiesen wird.
2. Von der Änderung betroffen sind §2, Abs. 1f und Abs. 2a-b sowie §4, Abs. 4 des
ursprünglichen zwischen BVKJ-Service GmbH und DHM geschlossenen Vertrags vom
17.06.2020/ 26.06.2020.

§2 Inkrafttreten, Laufzeit, Kündigung

Die Änderung tritt mit Wirkung zum 01.01.2022 in Kraft.

§3 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, 19.11.2021
Ort, Datum

Deutsches Herzzentrum München
des Freistaates Bayern
Klinik an der Technischen Universität München
Kaufmännischer Direktor
Lazarettstr. 36 · 80636 München
Tel. 089 1218-1100

Deutsches Herzzentrum München
vertreten durch den Kaufmännischen
Direktor Herrn Robert Siegert

Köln, den 23.11.2021
Ort, Datum

A. Emgenbroich

BVKJ-Service GmbH
vertreten durch die Geschäftsführerin
Frau Anke Emgenbroich

Mü 21.11.2021
Ort, Datum

Vroni
Vroni Studienleitung
Frau Dr. Veronika Sarin

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.

Krankenkasse bzw. Kostenträger		
Name, Vorname des Versicherten		
geb. am		
Kostenträgerkennung	Versicherten-Nr.	Status
Betriebsstätten-Nr.	Arzt-Nr.	Datum



BARCODE-
AUFKLEBER

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG VRONI-STUDIE

gemäß „Patienteninformation Eltern und Sorgeberechtigte“ und „Patienteninformation Kind“ – Unterschriften

1. Einwilligungserklärung zur Teilnahme und Datenverarbeitung

Hiermit willige(n) ich/wir ein, dass mein/unser Kind und ich/wir an der Vroni-Studie „Vorsorge und Früherkennung von Familiärer Hypercholesterinämie“ teilnehmen.

Ich/Wir stimme(n) der Erhebung, Verarbeitung und Speicherung personenbezogener Daten, insbesondere medizinischer Befunde, zu und entbinde(n) die beteiligten Ärzte für die Weitergabe relevanter Informationen von der Schweigepflicht.

Ich/Wir bin/sind anhand und entsprechend der dieser Einwilligung beigefügten „Patienteninformation Eltern und Sorgeberechtigte“ (6 Seiten), die wir zudem erhalten und gelesen haben, aufgeklärt worden. Weiterhin ist mein/unser Kind anhand und entsprechend der dieser Einwilligung beigefügten „Patienteninformation Kind“ (1 Seite) aufgeklärt worden.

2. Zustimmung zur Blutentnahme/-untersuchung und molekulargenetischen Untersuchung

Der Untersuchung einer Blutprobe stimme(n) ich/wir zu. Dies schließt die Bestimmung des LDL-Cholesterins sowie bei stark erhöhten Werten eine molekulargenetische Untersuchung ein. Ich/Wir bestätige(n), dass ich/wir über Art, Zweck und Aussagekraft der genetischen Untersuchung sowie über das Recht auf Nichtwissen informiert wurde(n). Bei stark erhöhtem LDL-Cholesterin stimme(n) ich/wir zudem einer venösen Blutentnahme und Untersuchung selbiger als Verlaufskontrolle im Intervall (ca. 2-4 Monate) zu, insbesondere zu einer weiteren Diagnostik bei Kindern mit negativem Genetikergebnis. Ich/Wir bin/sind mit der Aufbewahrung des Untersuchungsmaterials und mit eventuell notwendigen Zusatzuntersuchungen, welche die Weiterleitung an ein spezialisiertes medizinisches Kooperationslabor umfassen können, einverstanden.

Ich/Wir willige(n) ein, dass bei stark erhöhten Cholesterinwerten eine molekulargenetische Untersuchung in einem Kooperationslabor durchgeführt werden darf.

- ☐ Ja
☐ Nein

3. Einverständnis auf Entscheidung auf Nicht-Wissen

Ich/Wir treffe(n) folgende Entscheidung:
Im Falle einer molekulargenetischen Analyse ...

- ☐ ... möchte(n) ich/wir über die Ergebnisse informiert werden.
☐ ... soll nur folgende Person informiert werden:

Name und Kontaktdaten
☐ ... sollen die Ergebnisse mir/uns nicht mitgeteilt werden.

4. Möglichkeit einer erneuten Kontaktaufnahme

Es kann in manchen Fällen sinnvoll werden, zu einem späteren Zeitpunkt erneut Kontakt mit Ihnen aufzunehmen.

Ich/Wir stimme(n) einer Kontaktaufnahme zu:

- ☐ Ja,
Telefonnummer · E-Mailadresse ☐ Nein

5. Widerrufsrecht

Ich/Wir verstehe(n), dass meine/unsere Einwilligung freiwillig ist! Ich/Wir kann/können meine/unsere Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen beim Vroni-Studienbüro vollständig oder in Teilen widerrufen, ohne dass mir/uns oder meinem/unserem Kind irgendwelche Nachteile entstehen. Beim Widerruf werden die für die Forschung verbliebenen Biomaterialien und die auf Grundlage dieser Einwilligung gespeicherten Daten vernichtet bzw. gelöscht oder anonymisiert, sofern dies gesetzlich zulässig ist. Daten aus bereits durchgeführten Analysen können nicht mehr entfernt werden. Ich/Wir wurde(n) über die Nutzung der Patientendaten und Biomaterialien sowie die damit verbundenen Risiken informiert und ich/wir erteile(n) im vorgenannten Rahmen meine/unsere Einwilligung.

ANLAGEN! PATIENTENINFORMATION ELTERN UND SORGBERECHTIGTE + PATIENTENINFORMATION KIND
DATENSCHUTZRECHTLICHE EINWILLIGUNG: SIEHE RÜCKSEITE

ELTERN ODER SORGBERECHTIGTE

Ich/Wir habe(n) die Einwilligungserklärung vollständig gelesen und die Patienteninformation erhalten. Ich/Wir habe(n) die umseitige Datenschutzrechtliche Einwilligung gelesen und stimme(n) dieser zu. Ich/Wir konnte(n) alle Fragen stellen und diese wurden zu meiner/unserer vollständigen Zufriedenheit beantwortet. Liegt nur die Unterschrift eines Sorgerechteinhabers vor, versichert die/der Unterzeichnende gleichzeitig, dass sie/er im Einverständnis mit dem/der anderen Sorgerechteinhaber/in handelt oder das alleinige Sorgerecht hat.

Ort · Datum

Mutter Vor- und Nachname (Druckbuchstaben)

Mutter Unterschrift

Vater Vor- und Nachname (Druckbuchstaben)

Vater Unterschrift

WICHTIG! AB EINEM ALTER ≥ 10 JAHREN IST
EINE UNTERSCHRIFT ERFORDERLICH!

MINDERJÄHRIGE(R)

Ich möchte freiwillig an der Vroni-Studie teilnehmen und stimme der Blutentnahme sowie der Blutuntersuchung zu. Bezüglich der molekulargenetischen Untersuchung treffe ich und meine Eltern einstimmig die oben aufgeführten Entscheidungen. Den umseitig aufgeführten Datenschutzrichtlinien stimme ich zu.

Ort · Datum

Kind Vor- und Nachname (Druckbuchstaben)

Kind Unterschrift

KINDER- UND JUGENDÄRZTIN/-ARZT

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und mich davon überzeugt, dass der/die Sorgeberechtigte/n die Informationen über die Studie verstanden hat/haben, keine weiteren Fragen hat/haben und die Teilnahme nicht ablehnt/ablehnen. Weiterhin habe ich ein Aufklärungsgespräch mit dem Kind geführt und mich davon überzeugt, dass das Kind die Informationen über die Vroni-Studie verstanden hat, keine weiteren Fragen hat und die Teilnahme nicht ablehnt. Ich versichere die Patienteninformationen sowie den 2. Durchschlag bzw. Blatt 2 dieser Einwilligungserklärung ausgehändigt zu haben.

[STEMPEL]

Ort · Datum

Ärztin/Arzt Vor- und Nachname (Druckbuchstaben)

Ärztin/Arzt Unterschrift

PARTNER



ORIGINAL – Bitte an das VRONI-STUDIENBÜRO senden
KOPIE 1 – Kopieren für die ELTERN
KOPIE 2 – Kopieren für den KINDER- & JUGENDARZT



Datenschutzrechtliche Einwilligung

Dieses Dokument steht im Zusammenhang mit der freiwilligen Teilnahme an der Vroni-Studie (siehe Vorderseite sowie Anlagen „Patienteninformation Eltern und Sorgeberechtigte“ und „Patienteninformation Kind“).

1. Mir/Uns ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich/uns und mein/unser Kind erhoben, gespeichert und wissenschaftlich ausgewertet werden. Die wissenschaftlichen Zwecke umfassen Analysen des Verlaufs der Erkrankung, der genetischen Ursachen, des Erfolgs der Therapie sowie Wechselwirkungen mit anderen Erkrankungen mit dem Ziel, die Diagnose und Behandlung von Patienten mit FH zu verbessern. Ihre Patientendaten werden nicht verkauft oder für die Entwicklung biologischer Waffen oder für diskriminierende Forschungsziele verwendet. Ihre Patientendaten sollen im Sinne eines breiten Nutzens für die Allgemeinheit für medizinische Forschungszwecke verwendet werden. Zum jetzigen Zeitpunkt können dabei noch nicht alle zukünftigen medizinischen Forschungsinhalte beschrieben werden; diese können sich sowohl auf ganze Krankheitsgebiete (z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebsleiden) als auch auf heute zum Teil noch unbekannte einzelne Krankheiten und Veränderungen in der Erbsubstanz beziehen. Es kann also sein, dass Ihre Patientendaten für Forschungsfragen verwendet werden, die wir heute noch gar nicht absehen können. Dazu sollen Ihre Patientendaten und Biomaterialien für 30 Jahre ab dem Zeitpunkt Ihrer Einwilligung gespeichert und gelagert werden, wenn Sie nicht vorher widerrufen haben. In besonderen Fällen können Daten und Biomaterialien auch über diesen Zeitpunkt hinaus von erheblicher Bedeutung für die Wissenschaft sein. In diesen Fällen würden wir in Abstimmung mit den zuständigen Datenschutzaufsichtsbehörden und einer unabhängigen Ethikkommission klären, ob auch eine weitergehende Nutzung Ihrer Daten und Biomaterialien möglich ist. Die personenbezogenen Daten werden auf einem Server unter der Verantwortlichkeit des Deutschen Herzzentrums München gespeichert. Der Zugriff auf die Daten erfolgt über verschlüsselte Verbindungen und ausschließlich durch die zur Verschwiegenheit verpflichteten Projektmitarbeiter der Vroni-Studie.

Zum ausschließlichen Zweck der wissenschaftlichen Datennutzung und Datenverarbeitung erhalten Projektmitarbeiter der bei „DigiMed Bayern“ assoziierten wissenschaftlichen Institutionen Zugriff auf die pseudonymisierten Daten. Dieser Zugriff ist restriktiv, d. h. er wird nur insoweit für Daten und Wissenschaftler genehmigt, wie es den wissenschaftlichen Zielen von „DigiMed Bayern“ zweckdienlich ist. Die Verantwortlichkeit und Kontrolle erfolgt durch das Deutsche Herzzentrum München. Der Zugriff erfolgt über gesicherte Verbindungen, ausschließlich durch die zur Verschwiegenheit verpflichteten Projektmitarbeiter, und ist auf pseudonymisierte Daten beschränkt.

2. Des Weiteren besteht für potenziell betroffene Familienmitglieder die Möglichkeit, an einer Erwachsenenstudie, der CaRe High Studie, teilzunehmen. Hierzu werden Sie gesonderte Informationsmaterialien von Ihrem Kinder- und Jugendarzt oder Kinderkardiologen erhalten und bei Interesse ausführlich aufgeklärt. Bei einer Studienteilnahme erfolgt der Datenfluss wie folgt: Das CaRe High Personal erhält eine CaRe High Linkage ID des Kindes. Die gewonnenen Elternpatientendaten (LDL-Cholesterinspiegel, frühzeitiges kardiovaskuläres Ereignis, körperliche Symptome, Familiengeschichte) werden wiederum mit demselben Pseudonym versehen zurück an das Vroni-Studienbüro geleitet und dort mit den entsprechenden Daten des Kindes verknüpft und ausgewertet.

3. Das Deutsche Herzzentrum München (DHM) plant derzeit mit einem Abrechnungsdienstleister einen Vertrag über die Durchführung der Vroni-Studie im Rahmen der kinder- und jugendärztlichen Betreuung abzuschließen. Ihr behandelnder Kinder- und Jugendarzt wird dann an diesem Vertrag teilnehmen.

Die ärztlichen Leistungen werden über den Abrechnungsdienstleister abgerechnet. Zu diesem Zweck wird Ihre pseudonymisierte Patienten-ID sowie IKNR und KVN-R an den genannten Abrechnungsdienstleister weitergeleitet.

4. Außerdem erkläre/n ich/wir mich/uns damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Studienzentrums sowie der zuständigen Überwachungsbehörden in meine/unsere personenbezogenen Daten, insbesondere in meine/unsere Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde/n ich/wir die Prüferin/den Prüfer von der ärztlichen Schweigepflicht.

5. Ich/Wir bin/sind darüber aufgeklärt worden, dass ich/wir jederzeit die Teilnahme an der Vroni-Studie beenden kann/können. Beim Widerruf meiner/unserer Einwilligung, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, die bis zu meinem Widerruf erhobenen Daten unverzüglich löschen.

Durch Widerruf der Teilnahme werden personenbezogene Daten und Biomaterialien vernichtet. Damit kann aber zukünftig keine Aussage über das gesundheitliche Risiko des Kindes im Zusammenhang mit FH getroffen werden. Das Projekt sieht bei positivem Testergebnis keine Diagnosestellung vor, sodass auch bei fehlendem Widerruf keine Diagnose der FH codiert wird. Im Falle eines Widerrufs wenden Sie sich bitte an das Deutsche Herzzentrum München des Freistaates Bayern, Lazarettstraße 36, 80636 München. Datenschutzbeauftragter am Deutschen Herzzentrum München ist Herr Robert Kraus, Lazarettstraße 36, 80636 München, Telefon 089 1218 1661, E-Mail: datenschutz@dhm.mhn.de. Alternativ können Sie sich an das Vroni-Studienbüro (E-Mail: mail@myvroni.de) wenden.

6. Verantwortlich für die Datenspeicherung und Datenverarbeitung ist das Deutsche Herzzentrum München des Freistaates Bayern, Lazarettstraße 36, 80636 München. Der Datenschutzbeauftragte am Deutschen Herzzentrum München ist Herr Robert Kraus, Lazarettstraße 36, 80636 München, Telefon 089 1218 1661, E-Mail: datenschutz@dhm.mhn.de.

7. Ich/Wir bin/sind darauf hingewiesen worden, dass ich/wir das Recht habe/n, bei einer Datenschutzaufsichtsbehörde Beschwerde einzureichen. Zuständig ist: Bayerischer Landesbeauftragte für den Datenschutz (BayLfD), Herr Prof. Dr. Thomas Petri, Wagnmüllerstraße 18, 80538 München, Telefon 089 2126 72-0, E-Mail: poststelle@datenschutz-bayern.de.

Auf folgende zuständige Aufsichtsbehörden möchten wir hiermit verweisen:

- Bayerischer Landesbeauftragter für den Datenschutz bezüglich der Vroni-Studie in Verantwortung des DHM
- Bayerisches Landesamt für Datenschutzaufsicht bezüglich der teilnehmenden bayerischen Ärzte als niedergelassene Ärzte (nicht-öffentliche Stellen)
- Der Hamburgische Beauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit bezüglich des CaRe High Registers in der Verantwortung der D-A-CH GmbH
- Bundesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit bezüglich der Proben/Daten in den Datenbanken, die im Institut für Humangenetik des Helmholtz Zentrums München (Forschungseinrichtung des Bundes und des Freistaates Bayern) verarbeitet werden.

8. Ich/Wir bin/sind darüber aufgeklärt worden, dass ich/wir das Recht habe/n, Auskunft (einschließlich einer unentgeltlichen Überlassung einer Kopie) über meine bzw. unsere personenbezogenen Daten zu erhalten sowie ggf. deren Berichtigung und Löschung zu verlangen. Dieser Anspruch kann jederzeit in schriftlicher, mündlicher und telefonischer Form geltend gemacht werden. Vroni-Studienbüro am Deutschen Herzzentrum München des Freistaates Bayern, Frau Dr. Veronika Sanin, Lazarettstraße 36, 80636 München, Telefon 089 1218 2712 oder Telefax 089 1218 18 2712, E-Mail: mail@myvroni.de.

9. Ich/Wir willige/n ein, für Folgebefragungen erneut kontaktiert zu werden. Dazu werden meine/unsere Daten in einer passwortgeschützten Datei gespeichert.

10. Ich/Wir willige/n ein, dass mein/unser behandelnder Arzt einen Erhebungsbogen mit Angaben zu den Blutwerten, körperlichen Merkmalen, Vorerkrankungen und Medikamenten des Kindes ausfüllt und an das Vroni-Studienbüro weitergibt.

11. Ich/Wir willige/n weiterhin ein, dass der Arzt Informationen über im Zusammenhang mit dieser Studie eingeleitete weitere Diagnostik und Therapie des Kindes an das Vroni-Studienbüro weitergibt. Ausschließlich zu diesem Zweck befreie/n ich/wir ihn ausschließlich für diese spezifischen Informationen von seiner Schweigepflicht.

Zweck(e) der Datenverarbeitung

Ihre Daten werden für folgende Zwecke verarbeitet:

- Analyse des Krankheits- bzw. Gesundheitsverhaltens von Kindern und deren Eltern mit FH
- Analyse des Krankheits- bzw. Gesundheitsverhaltens im kardiovaskulären Bereich
- Forschungstätigkeiten für ein besseres Verständnis der Entstehung und des Verlaufs kardiovaskulärer Erkrankungen
- Verlaufskontrolle bei erhöhten LDL-Cholesterinwerten
- Analyse verschiedener Einflussfaktoren, die das Erreichen des Therapieziels behindern oder begünstigen
- Abschätzung der Krankheitslast hinsichtlich der Lebensqualität
- Erhebung von Nebenwirkungen bzw. Langzeitnebenwirkungen einer Statintherapie

Den Unterschriftenteil für die oben aufgeführte „Datenschutzrechtliche Einwilligung“ finden Sie auf der Vorderseite dieses Dokuments.

Stand 30. Oktober 2020

PARTNER

STUDIENPROTOKOLL

Vroni-Studie in Bayern: Vorsorge und Früherkennung von Familiärer Hypercholesterinämie

Studienleitung

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

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen
Deutsches Herzzentrum München
Klinik an der Technischen Universität München
Lazarettstraße 36
80636 München

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 (bzw. bei geplanter venöser Blutentnahme ein zusätzliches EDTA-Röhrchen gewonnen) und zur Bestimmung des LDL-Cholesterins in das hausinterne Labor des Deutschen Herzzentrums München gesendet. Bei einem LDL-C-Wert über 130 mg/dl (entspricht 3,34 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 130 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.

PARTNER

VERANTWORTLICHKEITEN UND ANSCHRIFTEN

Studienleitung

Dr. med. Veronika Sanin

Prof. Dr. med. Heribert Schunkert

Deutsches Herzzentrum München

Klinik an der Technischen Universität München

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen

Lazarettstraße 36

80636 München

Projektkoordination

Dr. med. Veronika Sanin

Dr. med. Sara Ates

Dr. med. Raphael Schmieder

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- und Kreislauferkrankungen

Lazarettstraße 36

80636 München

Tina O'Hehir, Studienassistentin

Telefon: 089 1218 2712

Fax: 089 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.

PARTNER



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 DHM)

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.

PARTNER



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 1.700 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 1.000 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 Statintoleranz, essentiell für FH-Patienten [19].

PARTNER

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 ($< 130 \text{ mg/dl}$) 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 $< 130 \text{ mg/dl}$ 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 Atheroskloserentwicklung berücksichtigt werden (z. B. chronische Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2 oder Typ 1, Kawasaki-Syndrom mit koronaren Aneurysmen, Zustand nach Herztransplantation). Beispielsweise 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].

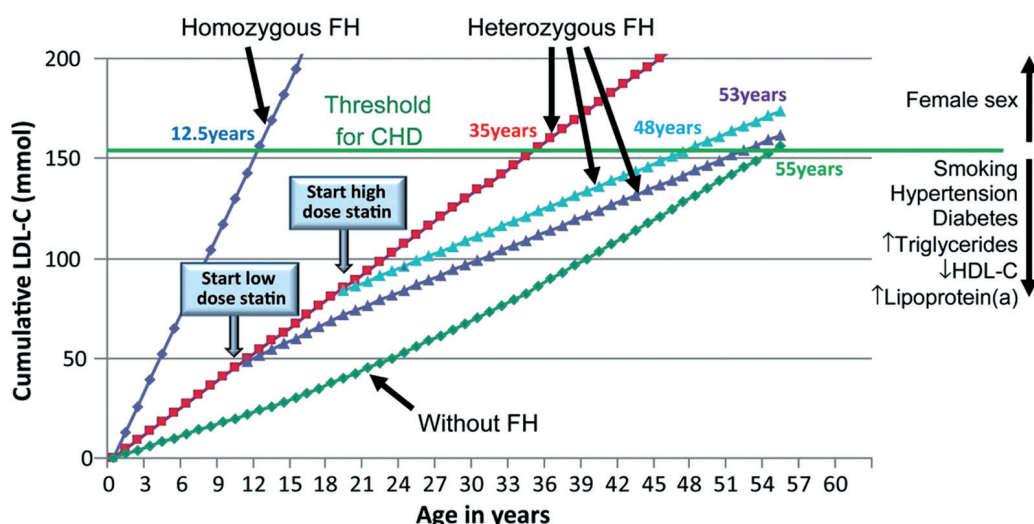


Abb. 1: LDL-C-Last in Individuen mit und ohne FH in Abhängigkeit von Alter und Beginn einer Statintherapie. [9]

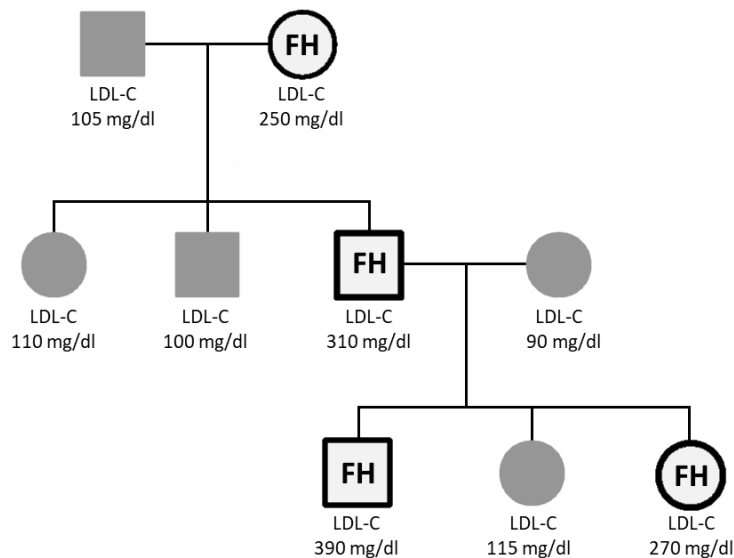


Insgesamt kann durch eine Senkung des LDL-C das kardiovaskuläre Risiko, welches durch die Exposition von Kindheit an verursacht wird, wirksam reduziert werden. Hieraus ergibt sich die medizinische Notwendigkeit einer möglichst frühen Diagnostik und Behandlung [9, 27-29].

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 Kaskadenscreenings 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 Kinder-vorsorgeuntersuchung 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

- 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 12/2023

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 der Barcode 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.

Bei Einverständnis werden ca. 200 µl Kapillarblut aus der Fingerbeere entnommen. Alternativ kann bei geplanter venöser Blutentnahme (z.B. im Rahmen der J1) ein zusätzliches EDTA-Röhrchen für die Vroni-Studie abgenommen werden. Die Blutprobe 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 ≥ 130 mg/dl erfolgt automatisch eine 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.

Im Rahmen der Befundbesprechung werden die Eltern gemeinsam mit dem Kinder- und Jugendarzt oder Kinderkardiologen entscheiden, ob eine konventionelle genetische Diagnostik mit ärztlichem

PARTNER

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.

Screening: Alle Kinder in Bayern U9-J1 $\approx$ ca. 60.000 Kinder über 5 Jahre
Einschlusskriterien: Kinder-/Arztpraxis Bayern (Anschieben von DHM & BVKJ)
 Schriftliches Einverständnis der Eltern
 Blutprobe (primär 200 μ l Kapillarblut)

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

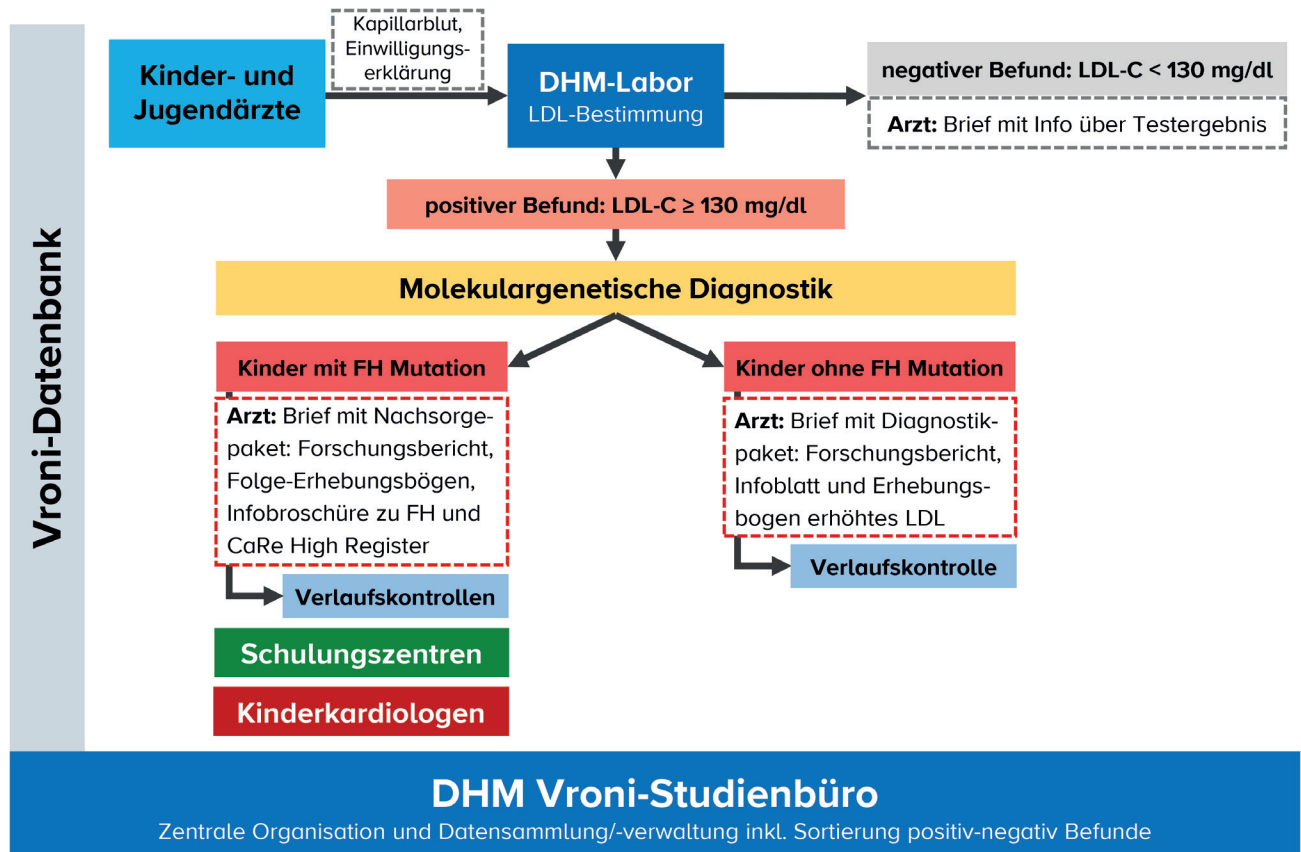


Abb. 3: Flussdiagramm zum Ablauf der Vroni-Studie

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-Studienbüro 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. Gruppe: Normalgewichtige Kinder mit Hypercholesterinämie ohne FH-Mutation
- 2. Gruppe: Übergewichtige Kinder mit Hypercholesterinämie ohne FH-Mutation
- 3. Gruppe: Kinder mit positiver FH-Mutation

Bei allen Kindern mit einem LDL-Cholesterin über der 95. Perzentile soll zum Zeitpunkt der genetischen Ergebnismitteilung eine venöse Blutentnahme erfolgen. Diese erste Verlaufskontrolle dient der Befundvalidierung sowie dem Ausschluss einer Probenverwechslung. Letzteres ist insbesondere bei Kindern der 3. Gruppe relevant. Für Kinder der ersten und zweiten Gruppe dient die zweite Blutabnahme in Kombination mit einem Erhebungsbogen einer weiterführenden Abklärung hinsichtlich alimentärer Ursachen im Sinne einer sekundären Hypercholesterinämie sowie zur Erfassung von Parametern für eine klinische FH-Diagnose. Die weitere Abklärung sowie ggf. die Diagnosestellung obliegt dabei dem Kinder- und Jugendarzt, die Vroni-Studie stellt hierfür einen Leitfaden sowie die Laborbefunde zur Verfügung.

Kinder der ersten Gruppe werden zur weiteren Betreuung an einen Pädiater mit entsprechendem Schwerpunkt angebunden. Neben regelmäßigen LDL-Cholesterinkontrollen ist die Motivation zu präventiven Lebensstilmaßnahmen sowie ggf. eine medikamentöse Therapie erforderlich. Die zweite Gruppe soll durch den Pädiater an bereits bestehende Adipositasbildungszentren und Beratungsstellen zur Ernährungsberatung und Begleitung angebunden werden.

Kinder und Eltern mit positiver FH-Mutation (Gruppe 3) werden durch einen 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 bzw. 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.

PARTNER

CaRe 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 Therapien? Wie hoch ist die Effektivität und Compliance der angebotenen Therapien? 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. Kinderkardiologie)?
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 Rezeptormutation(en)

9. Vergleich mit anderen nationalen und internationalen FH-Registern hinsichtlich Diagnosekriterien und Ausarbeitung zukünftiger Screeningstrategien (z. B. Neugeborenenenscreening)
10. Wie sind Wert, Kosteneffektivität und Akzeptanz eines generalisierten Screenings bereits im Neugeborenenalter einzuschätzen?
11. Welche Auswirkungen haben Kosteneffektivität und Therapiestrategien einschließlich interventioneller 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 gescreenten 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.

PARTNER



ETHIK UND DATENSCHUTZ

Die Studie wird nach den Richtlinien der guten klinischen Praxis (GCP) durchgeführt. Protokoll und Einwilligungserklärung werden der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München vorgelegt. Änderung bzw. Ergänzung des Protokolls oder der Einwilligungserklärung werden ebenfalls zur Bewilligung der Ethikkommission vorgelegt. Den Eltern wird ausreichend Zeit gegeben, die Einwilligungserklärung zu lesen und Fragen zu klären. Die Einwilligungserklärung muss unterschrieben und datiert werden. Ein Original der Einwilligungserklärung 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.

PARTNER

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 hypercholesterolemia. 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.) Versmissen, 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.

BARCODE-
AUFKLEBER

ERHEBUNGSBOGEN ERSTKONTAKT

Vroni-Studie in Bayern: Vorsorge und Früherkennung von Familiärer Hypercholesterinämie

Datum der Blutabnahme

TT/MM/JJJJ (TT/MM/JJJJ)

1. ANGABEN ZUM KIND

Geburtsdatum TT/MM/JJJJ (TT/MM/JJJJ)

Geschlecht

☐ Männlich ☐ Weiblich

Ethnische Herkunft

(bitte Mehrfachnennung bei gemischter Abstammung.)

☐ Europäisch ☐ Afrikanisch
☐ Arabisch ☐ Asiatisch

☐ Andere

Größe TT, TT cm

Gewicht TT, TT kg

Hüftumfang TT, TT cm

Bauch-/Taillenumfang TT, TT cm

Geschwister

☐ Nein
☐ Ja Anzahl Schwester/n
Anzahl Bruder/Brüder

Geschwisterkind nimmt an Vroni-Studie teil

☐ Nein
☐ Ja (Vorname, Nachname)

2. ANGABEN ZUR FAMILIÄREN BELASTUNG AUSGEHEND VOM VRONI-KIND

(Bitte Mehrfachnennung, falls zutreffend.)

M = Mütterlicherseits V = Väterlicherseits

Geburtsjahr Mutter TT (JJJJ)

Geburtsjahr Vater TT (JJJJ)

Hatte ein Familienmitglied einen **vorzeitigen**
Herzinfarkt oder eine Stentimplantation,
d. h. Männer < 55 Jahre und Frauen < 60 Jahre?

☐ Nein ☐ Unbekannt
☐ Mutter ☐ Oma (M) ☐ Opa (M)
☐ Tante (M) ☐ Onkel (M)
☐ Vater ☐ Oma (V) ☐ Opa (V)
☐ Tante (V) ☐ Onkel (V)

Hatte ein Familienmitglied einen **vorzeitigen**
Schlaganfall im Alter < 60 Jahre?

☐ Nein ☐ Unbekannt
☐ Mutter ☐ Oma (M) ☐ Opa (M)
☐ Tante (M) ☐ Onkel (M)
☐ Vater ☐ Oma (V) ☐ Opa (V)
☐ Tante (V) ☐ Onkel (V)

Hat ein Familienmitglied eine Hypercholesterinämie
bzw. ein LDL-Cholesterin > 160 mg/dl?

☐ Nein ☐ Unbekannt
☐ Mutter ☐ Oma (M) ☐ Opa (M)
☐ Tante (M) ☐ Onkel (M)
☐ Vater ☐ Oma (V) ☐ Opa (V)
☐ Tante (V) ☐ Onkel (V)

PARTNER

