

**Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)
zum Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit für eine Verordnung zum
Modellvorhaben zur umfassenden Diagnostik und Therapiefindung mittels Genomsequenzierung
bei seltenen und bei onkologischen Erkrankungen (MVGenomV)**

Wir danken für die Möglichkeit, zum oben genannten Referentenentwurf aus Sicht der wissenschaftlichen Kinder- und Jugendmedizin Stellung nehmen zu können. Dabei wird jeweils auf die Seitenangaben im Dokument „RefE MVGenomV.pdf“ Bezug genommen, welches wir im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Verbändeanhörung erhalten haben.

Hintergrund der Stellungnahmen zur Anlage (§2) ‚Art und Umfang der Daten‘ sind zum einen Überlegungen zur inhaltlich sinnvollen, validen und realisierbaren Erfassung der Daten, zum anderen aber auch eine Konkretisierung der zu erfassenden Daten und eine bessere Abbildung des Workflows.

Seite 5, §3 (3)

In diesem Abschnitt werden durch die Plattformträger zu beteiligende Organisationen genannt, die jedoch die erforderliche Expertise nicht in ganzer Breite abbilden können. Für den Bereich der onkologischen Erkrankungen sollten hier neben der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren auch das Deutsche Netzwerk für Personalisierte Medizin und die Deutsche Gesellschaft für Pathologie genannt werden. Entsprechend wären für die Seltenen Erkrankungen neben der Gesellschaft für Humangenetik auch die Arbeitsgemeinschaft der Zentren für Seltene Erkrankungen und vor allem die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (mit ihrer Kommission für Seltene Erkrankungen) zu nennen.

Seite 7, §7 (1) 1.a und 2.a

Hier werden „vollständig und richtig erhobene Angaben“ als Voraussetzung einer Meldebestätigung durch den Plattformträger benannt. Dieser Bestätigung geht eine Qualitätsprüfung voraus. Diese kann jedoch die Angaben nicht auf ihre inhaltliche Richtigkeit prüfen, sondern nur formale Kriterien sowie Plausibilitätskontrollen enthalten. Es wird vorgeschlagen, jeweils das Wort „formal“ einzufügen (Formulierungsvorschlag: „vollständig und formal richtig erhobene Angaben“).

Anlage (zu §2) Art und Umfang der Daten

Seite 11, III.1.c (die ersten fünf Ziffern des amtlichen Gemeindegeschlüssel des Wohnortes zum Zeitpunkt der Erstmeldung)

Hier wird die Angabe der ersten fünf Ziffern des Gemeindegeschlüssel gefordert. Praktikabler ist die Angabe der Postleitzahl, begrenzt auf die ersten zwei oder drei Ziffern. Der Gemeindegeschlüssel ist in der klinischen Dokumentation nicht üblich und würde daher einen Mehraufwand in der Dokumentation bedeuten. Außerdem ist der Gemeindegeschlüssel in Großstädten wenig aussagefähig.

Seite 11, III.2.a.i (Art der Diagnostik)

Der Begriff „Art der Diagnostik“ ist nach den unten vorgeschlagenen Änderungen nicht mehr sinnvoll und sollte in „Art der bisher erfolgten genetischen Diagnostik (Array, Einzelgentestung,

Chromosomenanalyse, Exomanalyse, andere)“ oder „fallrelevante genetische Vordiagnostik“ umbenannt werden. Das führt zu mehr Klarheit.

Seite 11, III.2.a.ii (Datum der Diagnostik)

Der Begriff „Datum der Diagnostik“ ist unklar, da es ja mehrere verschiedene Untersuchungen gegeben haben kann (z. B. Chromosomenanalyse, Array, Panel, whole exome sequencing, Methylierungsanalyse). Daher muss hier eine Spezifizierung erfolgen, wie „Datum der ersten genetischen Diagnostik“.

Seite 11, III.2.b. (Behandlung)

Der Begriff „Behandlung“ ist in diesem Context unklar, da Menschen mit Seltenen Erkrankungen typischerweise in ihrem Leben viele Behandlungen – sowohl ambulant als auch stationär – durchlaufen. Hier ist eine Spezifizierung erforderlich wie z. B. „Behandlung bei Einschluss in das Modellvorhaben“.

Seite 11, III.2.b.i (Stationär oder ambulant (wenn stationär dann Anzahl der Behandlungen und Dauer in Tagen))

Die Unterscheidung, ob die Patientin bzw. der Patient bei Einschluss in das Modellvorhaben stationär oder ambulant geführt wird, kann zur Evaluation des Vorhabens beitragen. Die Frage, wie oft und wie viele Tage ein Mensch mit dem Verdacht auf eine Seltene Erkrankung in seinem eventuell mehrere Jahrzehnte langen Leben stationär war, ist nicht praktikabel oder valide zu erheben und muss daher gestrichen werden. Bei Beschränkung auf die „Behandlung bei Einschluss in das Modellvorhaben“ (siehe oben bei III.2.b.) kann der Zusatz „(wenn stationär dann Anzahl der Behandlungen und Dauer in Tagen)“ ohnehin entfallen.

Seite 11, III.2.b.ii (Art der Behandlung)

Die „Art der Behandlung“ (Operation bzw. Therapie) spielt hier keine Rolle, zumal die meisten Menschen mit einer Seltenen Erkrankung und unklarer (genetischer) Diagnose weder operiert noch spezifisch therapiert werden (können). Dieser Punkt ist zu streichen.

Seite 11, III.2.c.i. (Datum der persönlichen Vorstellung)

Das „Datum der persönlichen Vorstellung“ sollte in „Datum des Einschlusses ins Modellvorhaben“ umbenannt werden oder ganz entfallen. Ein einziges „Datum der persönlichen Vorstellung“ kann nur für einen Teil der Patienten angegeben werden und ist daher unpraktikabel. Eine persönliche Vorstellung bei Menschen mit Seltener Erkrankung aber unklarer Diagnose findet typischerweise mehrfach zur Abklärung statt, bevor ein Einschluss in das Modellvorhaben erfolgt.

Seite 12, III.3.a.ii.3. (Krankenhaus einschließlich Abteilung und Station) und

III.3.a.ii.4. (Name und Adresse der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes)

Menschen mit dem Verdacht auf eine Seltene Erkrankung werden typischerweise auf verschiedenen Stationen und durch verschiedene Ärzte eines Leistungserbringers behandelt. Die Punkte III.3.a.ii.3. (Krankenhaus einschließlich Abteilung und Station) und III.3.a.ii.4. (Name und Adresse der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes) sind damit nicht eindeutig zu beantworten und auch nicht sinnvoll. Sie sollten daher entfallen.

Seite 12, III.3.c.ii.4 (Fallidentifizierung)

Der Begriff „Fallidentifizierung“ ist unklar. Es wird vorgeschlagen, diesen Punkt aufzuteilen und in „Einwilligung zur Fallidentifizierung zum fachlichen Austausch unter Behandlern“ sowie „Einwilligung zur Re-Identifizierung Ihrer Daten und zur Kontaktaufnahme bei einem neuen Befund in der Forschung“ o. ä. umzubenennen.

Seite 12, III.3.d (Version der Einwilligung)

Da mehrere Einwilligungen eingeholt werden, ist die Frage nach der „Version der Einwilligung“ nicht zu beantworten. Sollte diese Information wirklich benötigt werden, müssen die Einwilligungen ins Modellvorhaben und zur Genomsequenzierung nach Gendiagnostikgesetz entweder zu einer Version zusammengeführt werden, oder es muss hier nach „Versionen der Einwilligungen“ gefragt werden. Die Fragen zur Fallidentifizierung bzw. Re-Identifizierung könnten in der Einwilligung zum Modellvorhaben bzw. zur Forschung (Broad Consent) abgebildet werden.

Seite 15, V.1 (Diagnose der seltenen Erkrankung)

Zur besseren Abbildung des Workflows wird vorgeschlagen, die Diagnose einer Seltenen nicht an dieser Stelle, sondern weiter hinten im Datensatz (siehe unten, ehemals V. 8 ‚Art der Diagnosesicherung‘) zu erfassen.

Seite 15, V.2 (Monat und Jahr des Beginns von Symptomen)

Der Beginn von Symptomen sollte mit Bezug zu den kodierten Human Phenotype Ontology-Termen angegeben werden als „Monat und Jahr des Beginns des ersten aufgetretenen HPO-kodierten Symptoms“.

Seite 15, V.3 (Symptomatische Behandlung ohne Kenntnis der Diagnose)

Eine möglicherweise über Jahrzehnte dauernde symptomatische Therapie der primär mit der Erkrankung assoziierten Symptome sowie der sekundären Probleme ist weder valide zu erfassen noch zu leisten. Dieser Punkt muss entfallen.

Seite 15, V.4 (Monat und Jahr des ersten Kontakts mit einem spezialisierten Zentrum für Seltene Erkrankungen)

Die Information zu „Monat und Jahr des ersten Kontakts mit einem spezialisierten Zentrum für Seltene Erkrankungen“ wird von vielen Patientinnen und Patienten nicht nachvollziehbar berichtet. Zu erfassen wäre nur Monat und Jahr des ersten Kontakts mit dem spezialisierten Zentrum für Seltene Erkrankungen, über das die/der Versicherte in das Modellvorhaben aufgenommen wird/wurde. Wenn das gemeint ist, sollte die Formulierung entsprechend geändert werden. Ansonsten müsste der Punkt entfallen.

Seite 15, V.5 (Monat und Jahr der Erstdiagnose einer/der seltenen Erkrankung)

Die Angabe von „Monat und Jahr der Erstdiagnose einer Seltenen Erkrankung“ wird meist erst nach Abschluss der Untersuchungen im Modellvorhaben gelingen. Oder ist hierunter auch die Vergabe des ORPHAcodes 616874 (Vollständig untersuchte seltene Erkrankung ohne eindeutige Diagnose bzw. Seltene Störung ohne eindeutige Diagnose nach vollständiger Untersuchung) gemeint? Wenn dem so ist, wäre der Begriff „Erstdiagnose“ sicher irreführend. An diesem Punkt im Datensatz sollte die Frage nach der Erstdiagnose einer Seltenen Erkrankung entfallen.

Seite 15, V.7 (Pathologie und Laborbefunde)

Im Gegensatz zur Onkologie spielt die Pathologie zur Diagnosefindung einer Seltenen Erkrankung sehr selten eine Rolle. Umgekehrt gibt es oft pathologische Untersuchungen aus z.B.

Appendektomien und endoskopischen Untersuchungen, die nichts mit dem gesuchten Krankheitsbild zu tun haben, zum Teil aber auch Jahrzehnte zurückliegen. Auch gibt es im Laufe eines Lebens mit einer Seltenen Erkrankung in aller Regel sehr viele Laborwerte unterschiedlichster Laboratorien, die weder leicht verfügbar sind, noch valide mit einem irgendwie zu rechtfertigenden Personaleinsatz erfasst („abgetippt“) werden können.

Sowohl die relevanten Befunde der Pathologie (z.B. ‚eosinophilic fasciitis‘, HP:0045029) als auch relevante Laborbefunde (z.B. ‚extremely elevated creatine phosphokinase‘, HP:0030235) werden als Human Phenotype Ontology-Terme kodiert und sind damit erfasst. Der Punkt V.7 „Pathologie und Laborbefunde“ muss aufgrund der Redundanz relevanter Informationen, aber auch aufgrund der nicht zu leistenden Arbeitsanforderungen / benötigten Personalressourcen entfallen.

Seite 15, V.8 (Art der Diagnosesicherung)

Die Diagnosesicherung erfolgt für die Teilnehmerinnen und Teilnehmer am Modellvorhaben erst nach der Whole Genome Analyse und meist auf der Basis dieser Analyse und der Bewertung durch eine interdisziplinäre Fallkonferenz. In ganz seltenen Fällen wird durch eine anschließende, meist auf Forschungsbasis durchgeführte Diagnostik die funktionelle Konsequenz der gefundenen Genvarianten weiter charakterisiert und dann erst im Verlauf eine Diagnose etabliert (dann oft als weltweite Erstbeschreibung einer Erkrankung).

Punkt V.8 sollte komplett umstrukturiert und umformuliert werden, um die in TRANSLATE-NAMSE etablierte und effektive Vorgehensweise und die zu erwartenden Konsequenzen der genetischen Diagnostik abzubilden. Hier wären folgende Informationen zu erfragen:

- Welche Genomdiagnostik wurde gemacht? (Einzelgenom, DUO-Genom, TRIO-Genom)
- Interdisziplinäre Fallkonferenz zur Bewertung der genetischen Diagnostik
 - a. Datum
 - b. Anzahl der teilnehmenden Personen der Fallkonferenz
 - c. Fachrichtung und Position der teilnehmenden Personen
- Ergebnisse der interdisziplinären Fallkonferenz
 - a. Bewertung der genetischen Diagnostik:
 - keine genetische Diagnosestellung
 - Genetische Verdachtsdiagnose
 - Genetische Diagnose gesichertwenn gesichert Diagnose der Seltenen Erkrankung:
 - i. nach dem Schlüssel der Internationalen Klassifikation der Krankheiten in der jeweiligen vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit herausgegebenen und vom Bundesministerium für Gesundheit in Kraft gesetzten Fassung,
 - ii. nach der aktuellen Klassifikation seltener Erkrankungen nach der Orphanet-Kennnummer für Seltene Erkrankungen (Orpha-Kennnummer) oder
 - iii. Weitere Internationale Klassifikationen nach Bekanntmachung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
- Klinischer Phänotyp nur partiell gelöst

- Keine gesicherte Diagnose
- b. weitere Empfehlungen der multidisziplinären Fallkonferenz
 - Empfehlung zu der Teilnahme an einer klinischen Studie
 - Empfehlung zur humangenetischen Beratung
 - Empfehlung zur diagnostischen Re-Evaluation
 - Empfehlung einer Therapie
 - Art der Therapie
 - weitere Empfehlung zum klinischen Management
 - zugrundeliegende genetische Variante(n)

V.9 (Angaben zu möglichen gesundheitlichen Einschränkungen nach der internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit)

Die internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) erlaubt eine detaillierte Kodierung von Gesundheit in mehreren Domänen. Dies erfordert jedoch sehr viel Erfahrung und Zeit. Das Ergebnis ist kein einfacher Score, sondern eine komplexe Liste von Einzelangaben. Aufgrund der Komplexität des ICF, der geringen Aussagekraft in der Diagnostik und der Schwierigkeiten bei der Erhebung wird die ICF bei der Diagnosefindung Seltener Erkrankungen und Verlaufskontrollen im klinischen Kontext nicht eingesetzt und wurde auch im Forschungskontext selbst international kaum genutzt. Selbst Sozialpädiatrische Zentren nutzen die ICF in Deutschland nicht oder nur in Auszügen.

In Deutschland wird aktuell eine Version der ICF von 2005 mit einem gesonderten Teil für Kinder und Jugendliche (ICF-CY) genutzt.¹ Die aktuelle Version der World Health Organization stammt von 2018 und integriert den Teil für Kinder und Jugendliche. Ein Zitat der Webseite der WHO zum ICF, das die Nutzung des ICF-Teils für Kinder und Jugendliche adressiert, besagt: „The ICF-CY should no longer be used and is no longer supported“.²

Die Erfassung der ICF-Kodierungen im Zusammenhang mit dem Modellvorhaben trägt damit inhaltlich nicht zum Gelingen des Modellvorhabens bei und gefährdet durch hohe Personalanforderungen die Rekrutierung von Patienten. V.9 ist daher aus unserer Sicht zu streichen.

V.10 bis V.12 (Nicht diagnostizierter Fall; Ergänzende Daten zur Phänotypisierung; Auf Grundlage der Diagnostik empfohlene Behandlung)

Die bei den Punkten V.10 bis V.12 zu erfassenden Daten werden an anderer Stelle miterfasst (siehe unter V.6 sowie oben unter V.8) und können daher entfallen.

¹ https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICF/_node.html, Zugriff am 28.03.2024

² <https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>, Zugriff am 28.03.2024)

VI.2.b b. (Angaben zu Änderungen der gesundheitlichen Einschränkungen nach der Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit)

Die Erfassung dieser Informationen ist nicht zielführend und sollte entfallen (siehe Begründung oben unter V.9).

Wir unterstützen den konsentierten Vorschlag zu Art und Umfang der Daten, der aktuell unter Einbeziehung vieler Stakeholder von der TMF an das BMG übergeben wird.

Kontakt:

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)

Prof. Dr. Ursula Felderhoff-Müser, Präsidentin

Prof. Dr. Helge Hebestreit, Vorsitzender der Kommission Seltene Erkrankungen

politik@dgkj.de, www.dgkj.de

Die DGKJ hat diese Stellungnahme mit der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie/Prof. Dr. Schrappe abgestimmt.