

Zentrum für Seltene Krankheiten Inselspital Das Schweizer Register für seltene Krankheiten Ein Up-Date

Marlies Morf, rare@insel.ch
Inselspital, Universitätsspital Bern

PD Dr. phil. nat. Michaela Fux, michaela.fux@ispm.unibe.ch
Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern

Situation weltweit und in der Schweiz

Definition:

**< 1 in
2000**

~7000

Krankheiten
sind als selten
klassifiziert



1 in 12

leidet unter einer
seltenen Krankheit



>580 000

Menschen in der
Schweiz haben eine
seltene Krankheit



Nur 5%

der seltenen
Krankheiten können
effizient behandelt
werden



~80%

der seltenen
Krankheiten sind
genetisch bedingt

6000

Menschen erkranken
jedes Jahr neu

Unsere Ziele

- **eine Forschungsplattform** aufbauen für klinische, epidemiologische und Grundlagenforschung zu seltenen Krankheiten
- **Menschen mit seltenen Krankheiten** in der Gesundheitsstatistik und -forschung **sichtbar machen**
- Die **Situation** der seltenen Krankheiten in der Schweiz **beschreiben**
 - Epidemiologie (Inzidenz, Prävalenz, Überleben, Mortalität)
 - Gesundheitsversorgung (behandelnde Institution, Diagnostik, Management, Qualitätsindikatoren)
- **Patienten:Patientinnen die Teilnahme an Studien erleichtern** (national und international)
- **Verfügbare Daten** zu seltenen Krankheiten **integrieren und harmonisieren**
- **Ein Netzwerk aufbauen** zur Kommunikation zwischen Betroffenen und Gesundheitsfachpersonen

Unsere Ziele

- eine Forschungsplattform aufbauen für klinische, epidemiologische und Grundlagenforschung zu seltenen Krankheiten
- **Menschen** mit seltenen Krankheiten in der Gesundheitsstatistik und -forschung **sichtbar machen**
- Die **Situation** der seltenen Krankheiten in der Schweiz **beschreiben**
 - Epidemiologie (Inzidenz, Prävalenz, Überleben, Mortalität)
 - Gesundheitsversorgung (behandelnde Institution, Diagnostik, Management, Qualitätsindikatoren)
- Patienten:Patientinnen die Teilnahme an Studien erleichtern (national und international)
- **Verfügbare Daten** zu seltenen Krankheiten integrieren und **harmonisieren**
- Ein Netzwerk aufbauen zur Kommunikation zwischen Betroffenen und Gesundheitsfachpersonen

Unsere Ziele

- eine Forschungsplattform aufbauen für klinische, epidemiologische und Grundlagenforschung zu seltenen Krankheiten
- Menschen mit seltenen Krankheiten in der Gesundheits- und -forschung sichtbar machen
- Die Situation der seltenen Krankheiten in der Schweiz beschreiben
 - Epidemiologie (Inzidenz, Prävalenz, Mortalität)
 - Gesundheitsversorgung (Behandlung, Diagnostik, Management, Qualitätsindikatoren)
- Patienten: Patienteneinbindung und Teilnahme an Studien erleichtern (national und international)
- Verschiedene Daten zu seltenen Krankheiten integrieren und harmonisieren
- Ein Netzwerk aufbauen zur Kommunikation zwischen Betroffenen und Gesundheitsfachpersonen

Welcher Code ist hierfür nützlich?



- In allen Routinestatistiken benutzt
- Nur wenige seltene Krankheiten haben einen spezifischen ICD-Code
- Unterschiedliche Krankheiten → derselbe Code
- Dieselbe Krankheit → mehrere Codes

Beispiel:

Primäre Ziliendyskinesie (PCD) eine genetisch heterogene Multiorganerkrankung

- Q34.8 Sonstige näher bezeichnete angeborene Fehlbildungen des Atmungssystems
- J31.0 Chronische Rhinitis
- J32.- Chronische Sinusitis
- Q24.- Sonstige angeborene Fehlbildungen des Herzens
- N46/N97 Sterilität

- Spezifisch für **jede einzelne** seltene Krankheit
- Jährlich aktualisiert
- Orphanet: Online Portal für seltene Krankheiten (www.orpha.net)
- Empfehlung: Orphanet Nomenklatur File (www.orphadata.org)



Primäre Ziliendyskinesie (PCD): ORPHA:244

Von wo kommen die Daten ins Register?

Behandelnde
identifizieren die
Betroffenen



SRSK Meilenstein 1:
Kontaktaufnahme mit
18 Institutionen



Betroffene
registrieren sich
selbst

- Selbstregistrierungs-
Plattform



SRSK Meilenstein 2:
Formular



**Krankheitsspezifische
Register**



Datensammlung in Spitälern: Vorgehen

Behandelnde
stellt Diagnose



ORPHA Kodierung



Information
Einwilligung



Datentransfer



Datensammlung in Spitälern: Vorgehen

Behandelnde
stellt Diagnose



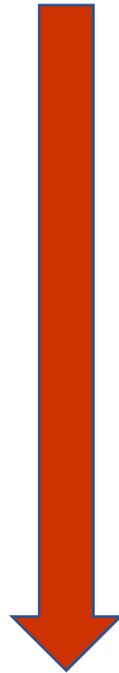
ORPHA Kodierung



Von der Diagnose zur Orpha-Kodierung



Arzt/Ärztin stellt Diagnose: Dokumentation in Ipdos (Bericht)



Patient:in mit Seltener Krankheit



rare@insel.ch



Zentralisierte Kodierung: ZSK Team «Orpha-kodiert» die Patient:innen



Zentralisierte Kodierung: ZSK Team «Orpha-kodiert» die Patient:innen

- Durchsicht der Krankenakte der Patientin, des Patienten
- Orphacode Recherche:
 - Orphanet
 - RDcode data viewer (<https://dataviz.orphacode.org/>)
 - OMIM
 - Pubmed
 - Google

Administrative Daten

- **Name, Geschlecht, Geburtsdatum**
- **Adresse**
- **Korrespondenzsprache**
- Kontakt des gesetzlichen Vertreters
- **Vital Status**
- Todesdatum
- **Status der Zustimmung**
- **Datum der Zustimmung/Ablehnung/Widerruf**
- Andere Register/biologische Probe

Medizinische Daten

- **ORPHA Code**
- **Datum der Diagnose**
- **Art der Diagnose** (bestätigt, vermutet)
- **Diagnostische Methode**
- Molekulargenetische Information
- **Krankheitsbezogene Symptome**
- **Alter beim ersten Auftreten der Symptome**
- Erster Kontakt mit einem spezialisierten Zentren

Administrative Daten

- Name, Geschlecht, Geburtsdatum
- Adresse
- Korrespondenzsprache

- Vital Status

- Status der Zustimmung
- Datum der Zustimmung/Ablehnung/Widerruf

Medizinische Daten

- ORPHA Code
- Datum der Diagnose
- Art der Diagnose (bestätigt, vermutet)
- Diagnostische Methode

- Krankheitsbezogene Symptome
- Alter beim ersten Auftreten der Symptome

Administrative Daten

, Geschlecht,

- Vital Status

Medizinische Daten

- Datum der Diagnose
- Diagnostische Methode
- Krankheitsbezogene Symptome
- Alter beim ersten Auftreten der Symptome

Administrative Daten

- **Geschlecht, Geburtsjahr**
- **Vital Status** («unbekannt» erlaubt)
- **Status der Zustimmung**
- **Datum der Zustimmung/Ablehnung/Widerruf**

Medizinische Daten

- **ORPHA Code**
- **Jahr Diagnose**

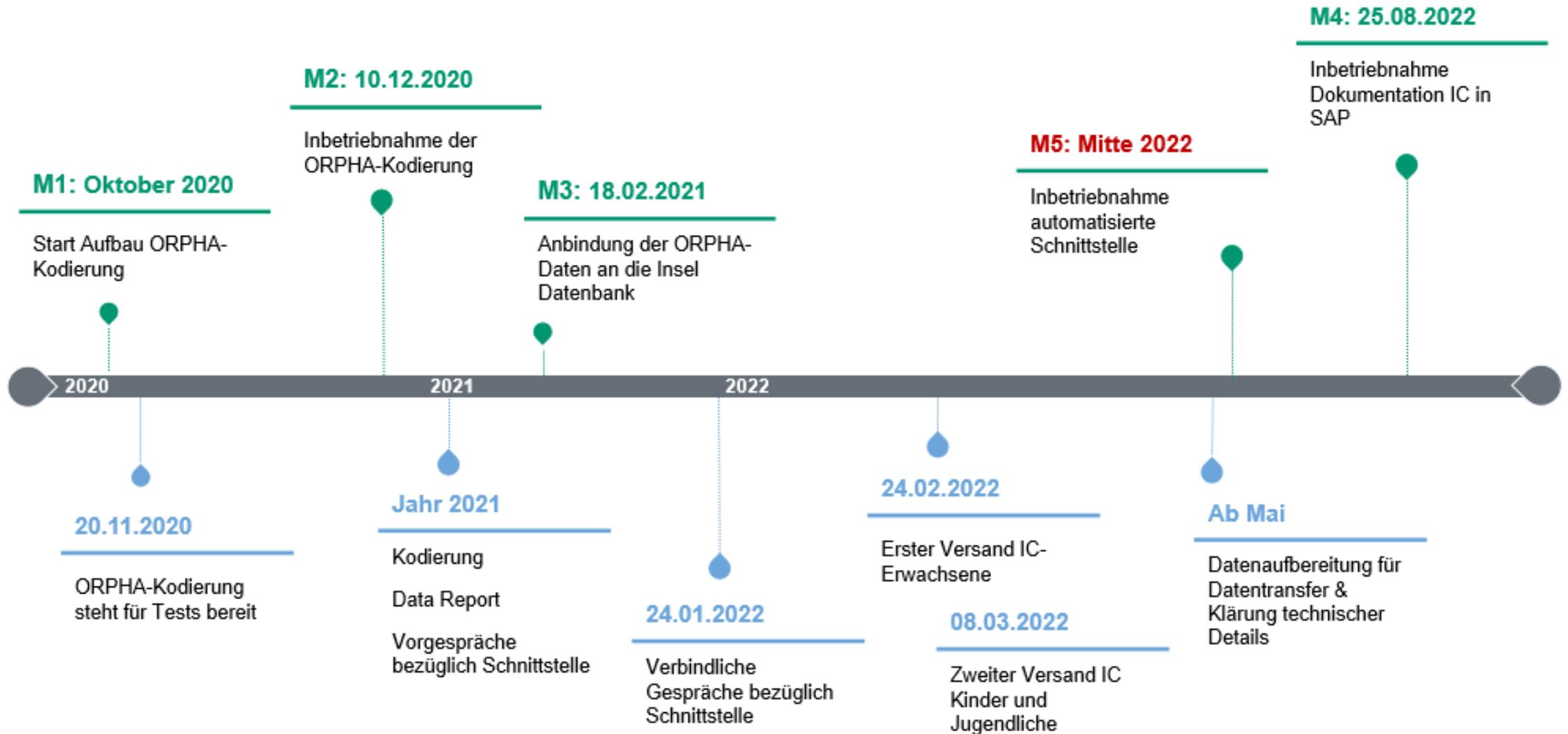
- Wie kann die Orpha-Kodierung in unsere vorhandenen Systeme integriert werden?
- Wie kann der Basisdatensatz des Codebooks bestmöglich erfüllt werden?

ZSK Meilenstein 1: Oktober 2020, Start Aufbau ORPHA-Kodierung

Ziele:

- Patientenbasierte Kodierung
- Aufbau einer internen Datenbank für Seltene Krankheiten
- Verknüpfung mit administrativen Daten der Patientin , des Patienten
- Integration neuer Katalog (Orphadata Nomenclature Pack)
- Datensätze müssen auslesbar sein

Umsetzungs-Fahrplan



WIE wird Orpha-kodiert und WAS?

Mutation Orpha-Daten

Orpha-Code: 244 | Zilien-Dyskinesie, primäre

Orpha-Link: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=de&Expert=244 Link öffnen

Status zum Orpha-Code: Aktiv

Klassifizierungsebene: Störung

Störungstyp: Krankheit

Typ der Diagnose: Verdacht Bestätigt

ED, Symptombeginn, Sprechstunde

Datum Erstdiagnose: 30.03.2012 | Datum gültig bis: 31.12.9999

Erste Symptome: Neugeborenes (0 - 4 Wochen) 02

Zuweiser 1: Arzt/Ärztin

Zuweiser 2:

Keine Symptome
Vorgeburtlich
Neugeborenes (0 - 4 Wochen)
Erstes Lebensjahr (> 4 Wochen - 1 Jahr)
Kleinkind (1 - 5 Jahre)
Schulkind (6 - 12 Jahre)
Jugendlicher (13 - 17 Jahre)
Erwachsener (> 18 Jahre)
Unbestimmt

Diagnostische Methode

Antikörperstatus Bildgebung Biochemie EEG Histologie

Klinisches Bild Molekulare Genetik Neugeborenen-Screening Pränataldiagnostik Zytologie

Andere Unbekannt

Genetik

| | | | |
|--------------------|--|---------------------|--|
| Datum gen. Analyse | | Genetische Mutation | |
| Datum gen. Analyse | | Genetische Mutation | |
| Datum gen. Analyse | | Genetische Mutation | |

Bemerkung:

Was wurde bisher erreicht?

ZSK Meilenstein 2: 10.12.2020, Inbetriebnahme patientenbasierte Orpha-Kodierung

Start ORPHA-Kodierung von Patient:innen

- Kodierteam Inselspital: Marlies Morf, Andrea Wildbolz
- Anzahl ORPHA-kodierte Patient:innen: > 4000
- Dankeschön an alle Kliniken, die uns Patient:innen gemeldet haben



ZSK Meilenstein 3: 18.02.2021, Anbindung der ORPHA-Daten an die Insel Datenbank

Anzahl ORPHA kodierter Patienten in Schweizer Spitälern

| Institution | Stand April 2020 | Stand Juli 2022 |
|-----------------------------|------------------|-----------------|
| ZSK Inselspital | 2.500 | 4.000 |
| HUG /ZSK-HUG | 1.900 | 2.700 |
| Kispi ZH | 14.039 | 16.000 |
| USZ / ZSK-ZH | 2.513 | 2.829 |
| KSA/ ZSK-Aarau | --- | 119 |
| Universitätsklinik Balgrist | --- | --- |
| EOC | --- | 15 |
| CHUV/ZSK-CHUV | 11.618 | 12.800 |
| KSSG/OKS/ZSK-SG | --- | 1.423 |
| UKKB/USB/ ZSK-Basel | --- | 6.500 |
| Total | 32.570 | 46.386 |

SRSK Meilenstein 4: Die Mehrheit der beteiligten Institutionen nehmen ORPHA-Kodierung vor.

Datensammlung in Spitälern: Vorgehen

Behandelnde
stellt Diagnose



ORPHA Kodierung



Information
Einwilligung



Warum braucht es eine studienspezifische Einwilligung?

Transfer von identifizierenden Personendaten an das SRSK

- Es gilt das HFG und die HFV
- General Consent nicht ausreichend
- Von der Mehrheit der Stakeholders empfohlen
- Freiwillig und widerrufbar

- Duplikate zu verhindern
- Betroffene untereinander vernetzen
- Betroffene für nationale und internationale Studien einladen
- Fragebögen an Betroffene zu verschicken
- Teilnahme an nationalen und internationalen Registernetzwerken ermöglichen
- Vernetzung mit Routinedaten

Was geschieht wenn Unterschrift fehlt?

- Ablehnung: Minimaldatensatz
- Widerruf: Minimaldatensatz
- Der/die Patient/Patientin ist verstorben: Basisdatensatz
- Informiert, aber keine Unterschrift oder Ablehnung: Basisdatensatz

Minimaldatensatz

Administrative Daten

- Geschlecht, Geburtsjahr
- Vital Status («unbekannt» erlaubt)
- Status der Zustimmung
- Datum der Zustimmung/Ablehnung/Widerruf

Medizinische Daten

- ORPHA Code
- Jahr Diagnose

Basisdatensatz

Administrative Daten

- Name, Geschlecht, Geburtsdatum
- Adresse
- Korrespondenzsprache
- Kontakt des gesetzlichen Vertreters
- Vital Status
- Todesdatum
- Status der Zustimmung
- Datum der Zustimmung/Ablehnung/Widerruf
- Andere Register/biologische Probe

Medizinische Daten

- ORPHA Code
- Datum der Diagnose
- Art der Diagnose (bestätigt, vermutet)
- Diagnostische Methode
- Molekulargenetische Information
- Krankheitsbezogene Symptome
- Alter beim ersten Auftreten der Symptome
- Erster Kontakt mit einem spezialisierten Zentren

Was geschieht wenn Unterschrift fehlt?

- Ablehnung: Minimaler Datensatz
- Widerruf: Minimaler Datensatz
- Der/die Patient/Patientin ist verstorben: Basisdatensatz
- **Informiert, aber keine Unterschrift oder Ablehnung: Basisdatensatz**

Steht dieses Verfahren im Einklang mit dem Datenschutzgesetz?

Wird vom EDÖB und der kantonalen Datenschutzbehörde geprüft

→ Übermittlung nur von Daten von Patient:innen mit unterzeichneter Einverständniserklärung



Zentralisierter Versand:

24.02.2022: Erster Versand IC-Erwachsene

08.03.2022: Zweiter Versand IC Kinder und Jugendliche

➤ **Anschreiben von 2500 Patient:innen**

Zahlen Rücklauf:

- Unterschriebene Informed Consents: ca. 1100 (ca. 44 %)
- Aktiv abgelehnt: 10 (0.4 %)
- Unzustellbar: 152 (ca. 6.1 %)
- Ohne Antwort: ca. 1238 (ca. 49.5 %)

- Reaktion der Patient:innen mehrheitlich positiv
- Viele telefonische Nachfragen
 - Patient:innen bedankten sich
 - Wunsch, dass Angebot bereits früher bestanden hätte
 - Was für eine seltene Krankheit habe ich?
 - Lost in follow up: Frage nach Aufgebot
 - Meldung weiterer Familienmitglieder / Selbstmeldung
- Direkte Rückmeldungen der Patient:innen an die Klinik

Aber:

➤ Verunsicherung

- Bsp. Neugeborenen Diagnosen
- Auswirkungen der Krankheit

Lessons Learned:

- Verstärkte interne Kommunikation (Kliniken vor Versand informieren)
- Krankheitsgruppen aussortieren und spezifisch anschreiben

ZSK Meilenstein 4: 25.08.2022, Inbetriebnahme Dokumentation IC-Status in SAP

Start IC-Statuserfassung in SAP

Informed Consent SRSK

| | | | | | | | |
|-----------|----------------------|----------------|----------------------|-----------------------|-----------|----------|---------|
| IC-Status | <input type="text"/> | Level Widerruf | <input type="text"/> | Statusänderung | Korrektur | Historie | Löschen |
| Gültig ab | <input type="text"/> | Bemerkung | <input type="text"/> | IC-Status abspeichern | | | |

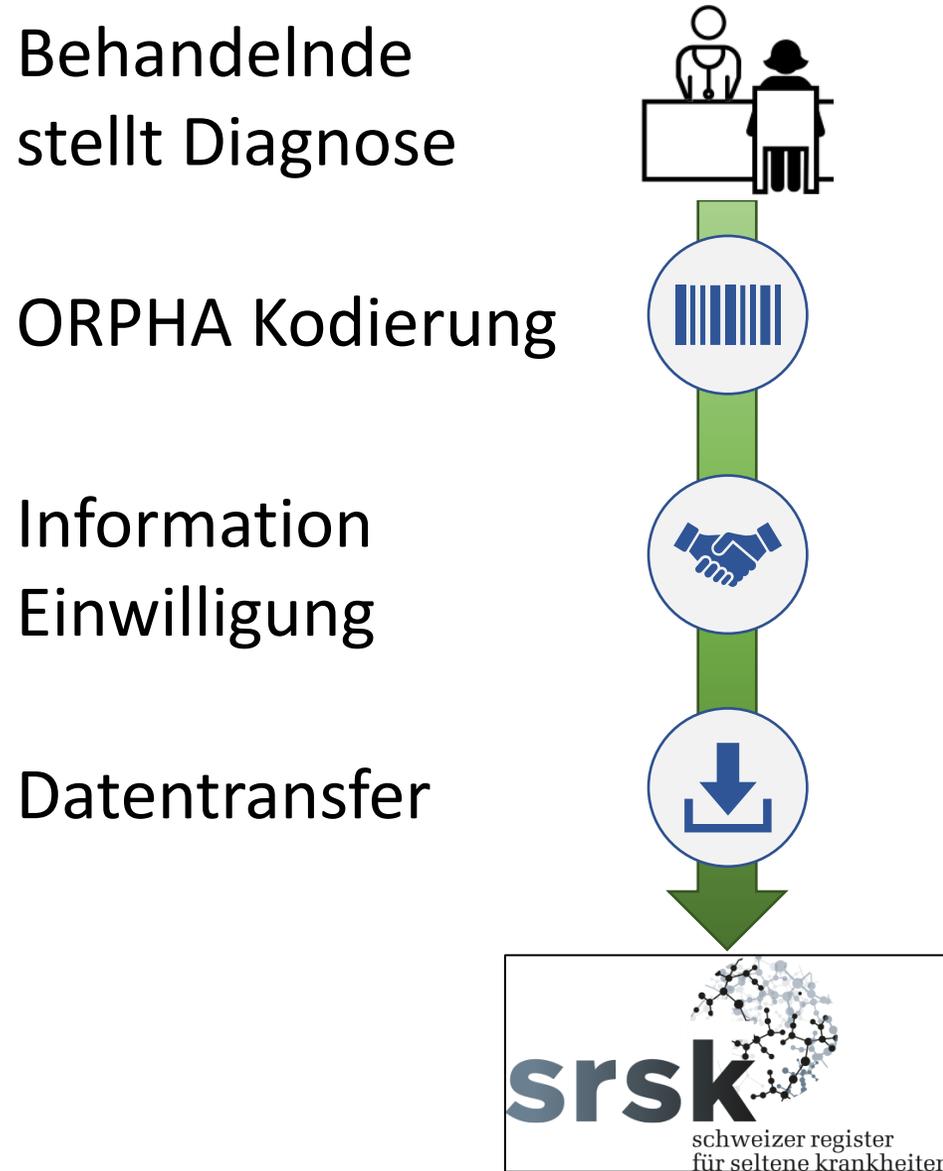
- V Versendet
- U Unterschrieben
- A Abgelehnt
- W Widerrufen
- N Nicht zustellbar

Stand Patienteneinwilligung in Schweizer Spitälern

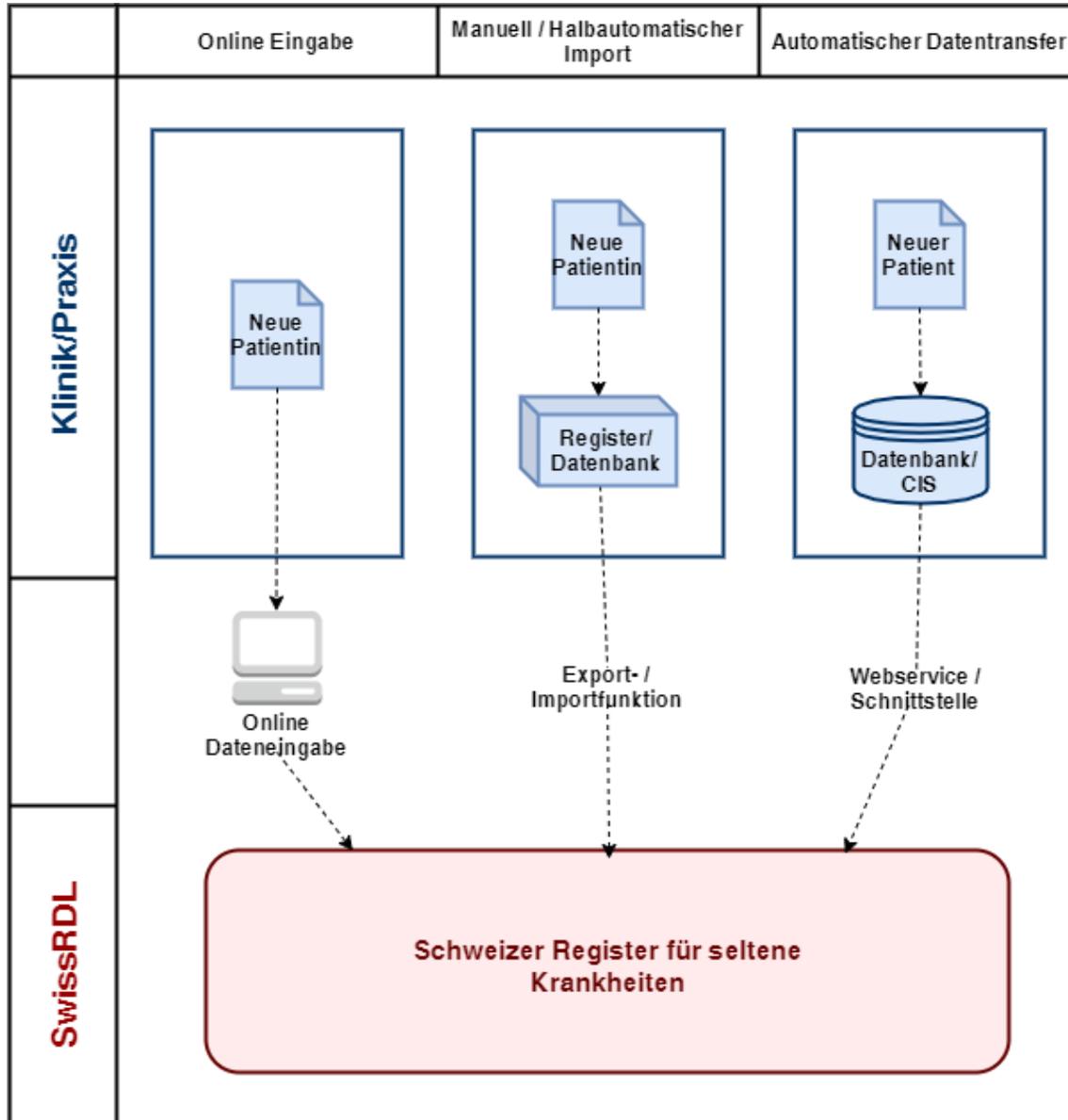
| Institution | Informierte Betroffene | Teilnahme eingewilligt | Teilnahme abgelehnt | Keine Rückmeldung |
|-----------------|------------------------|------------------------|---------------------|-------------------|
| ZSK Inselspital | 2.519 | 1.100 | 20 | 1.399 |
| HUG | N/A | 25 | N/A | N/A |
| Kispi ZH | 498 | 140 | 1 | 357 |
| KSA | 21 | 11 | 0 | 10 |
| EOC | 6 | 2 | 0 | 4 |
| Total | 3.044 | 1.278 | 21 | 1.770 |

SRSK Meilenstein 5: Bei 5 von 18 Institutionen ist der Prozess definiert.

Datensammlung in Spitälern: Vorgehen



Möglichkeiten der Datenübertragung



SRSK Meilenstein 6:
Spezifikation des Webservice

SRSK Meilenstein 7:
Entwicklung der Online-Applikation

ZSK Meilenstein 5: Bis Mitte 2022, Inbetriebnahme automatisierten Schnittstelle

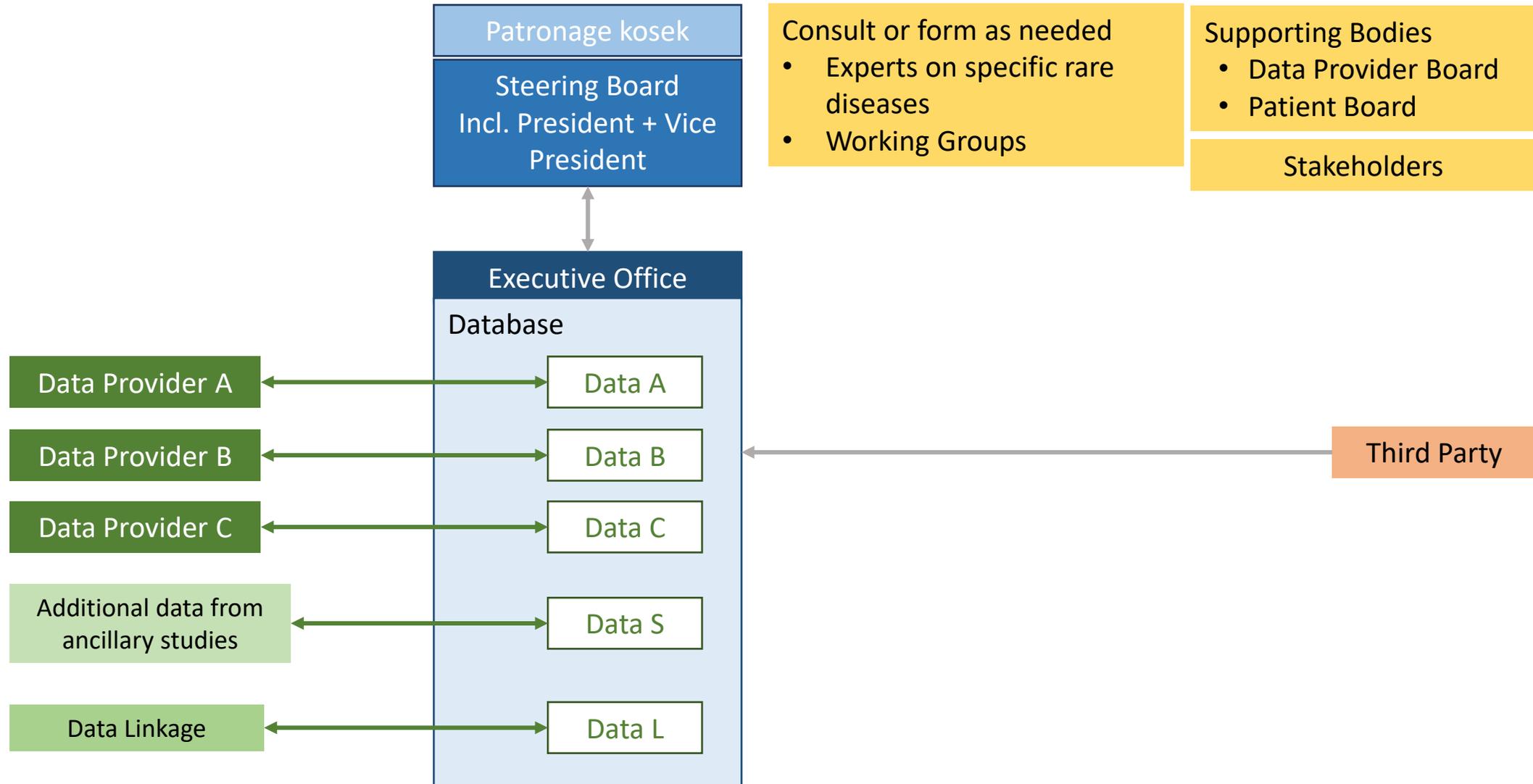
Im Aufbau:

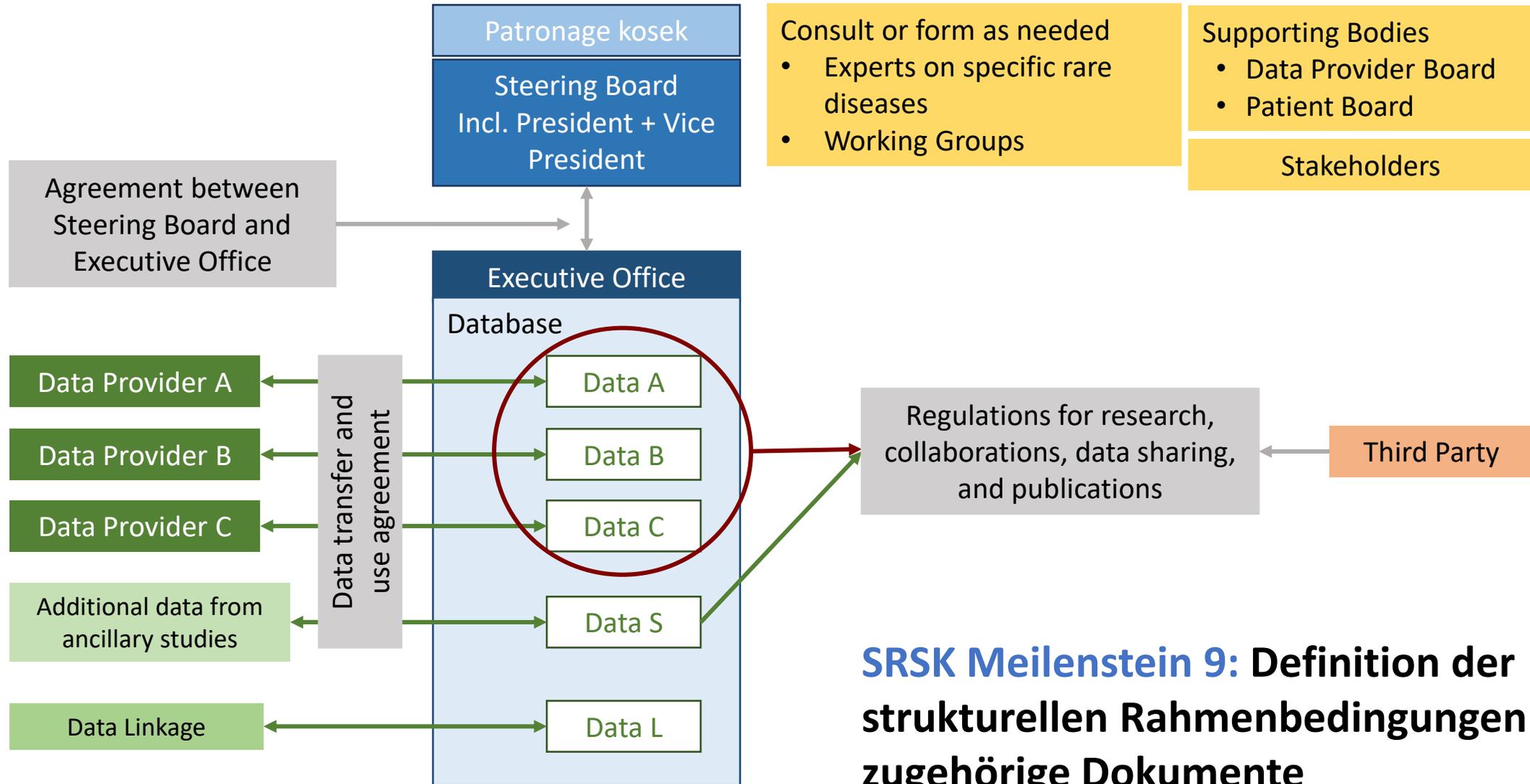
- Daten stehen in interner Datenbank bereit
- Zuständige Personen sind bestimmt
- Technische Detailabklärungen laufen
- Noch einige Fragen offen

| Institution | Webservice | Online Dateneingabe |
|-----------------------------|--------------|---------------------|
| ZSK Inselspital | X | --- |
| HUG /ZSK-HUG | X | X |
| Kispi ZH | X | --- |
| USZ / ZSK-ZH | --- | X |
| KSA/ ZSK-Aarau | --- | X |
| Universitätsklinik Balgrist | --- | X |
| EOC | --- | X |
| CHUV/ZSK-CHUV | In Abklärung | X |
| KSSG/OKS/ZSK-SG | --- | X |
| UKKB/USB/ ZSK-Basel | X | --- |

SRSK Meilenstein 8: Festlegung der Modalität

Organisationsstruktur





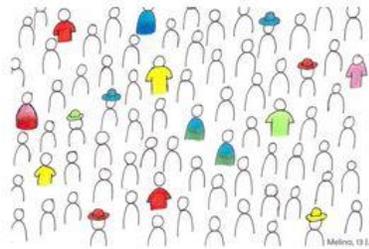
SRSK Meilenstein 9: Definition der strukturellen Rahmenbedingungen und zugehörige Dokumente



Home | Aktuelles | Das SRSK | Betroffene | Fachpersonen | Studien | Kontakt |

Schweizer Register für seltene Krankheiten (SRSK)

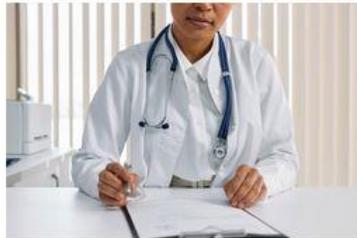
Startseite



Das SRSK



Informationen
für Betroffene



Informationen
für Fachpersonen



Weiterführende
Studien



~ 7000 seltene
Krankheiten
weltweit



~ 580'000
Menschen in der
Schweiz
betroffen



6'000 Menschen
erkranken jedes
Jahr neu



Mehrheit der
Betroffenen sind
Kinder



~ 80% sind
genetisch
bedingt



nur für 5% gibt
es eine effiziente
Behandlung

<https://www.raredisease.ch/>



- Verfügbar in Deutsch, Französisch und Italienisch
- In Englisch für Fachleute und Informationen über ergänzende Studien

- Datensammlung
 - Definition der Prozesse des Einholens der Patienteneinwilligung
 - Umsetzung Datentransfer
 - Entwicklung Selbstregistrierungsplattform
 - Integration krankheitsspezifischer Register
- Rechtliche Rahmenbedingungen
 - Datenschutzrechtliche Zuständigkeit
 - OPT-Out System
- Drittmittel
- Internationale und nationale Vernetzung
 - FAIR Data



- **ZSK Meilenstein 5: Inbetriebnahme automatisierte Schnittstelle**
 - Neues Zieldatum festlegen
 - Technische Herausforderungen lösen
- **ZSK Meilenstein 6: Etablierung des Meldeprozederes**
 - Zusammenarbeit ZSK – Kliniken intensivieren

Herzlichen Dank

Gerne beantworten wir Ihre Fragen

Kontakt

Marlies Morf, rare@insel.ch (wissenschaftl. Mitarbeitern ZSK Inselspital)

Michaela Fux michaela.fux@ispm.unibe.ch (Projektmanagerin SRSK)

Grundlagenforschung
Fachlicher Austausch
Randomisierte klinische Studien
Gesundheitsstatistik
Drittmittel
Publikationen
Netzwerke
Patienten sichtbar machen
Ressourcen nutzen
FAIR DATA
Schweiz als Studienplatz
Harmonisierung der Datenstruktur
Epidemiologische Forschung
Versorgungsforschung
Fragebogenstudien
Politischer Austausch