



# Patientenregister- eine Vorbedingung für die Forschung?

**Univ.-Prof. Dr. Prof. h.c. Edmund A.M. Neugebauer**  
Lehrstuhl für Chirurgische Forschung  
Institut für **F**orschung in der **O**perativen **M**edizin (**IFOM**)  
Fakultät für Gesundheit -Campus Köln-Merheim  
Universität Witten/Herdecke



# Interessenskonflikte

- 2007-2009 Vorsitzender des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (DNEbM e.V.)
- 2006-2010 Geschäftsführer des Deutschen Netzwerks für Versorgungsforschung (DNVF e.V.)
- 2010-heute 1. Stellv. Vorsitzender des DNVF e.V.
- Sprecher der AG Register des DNVF e.V.
- Zusammenarbeit mit IQWiG: Methodik bei der Aufbereitung von Evidenz zu seltenen Erkrankungen identifizieren und analysieren- LL und HTA

Gesu/743/2.9.2010/Macmillan

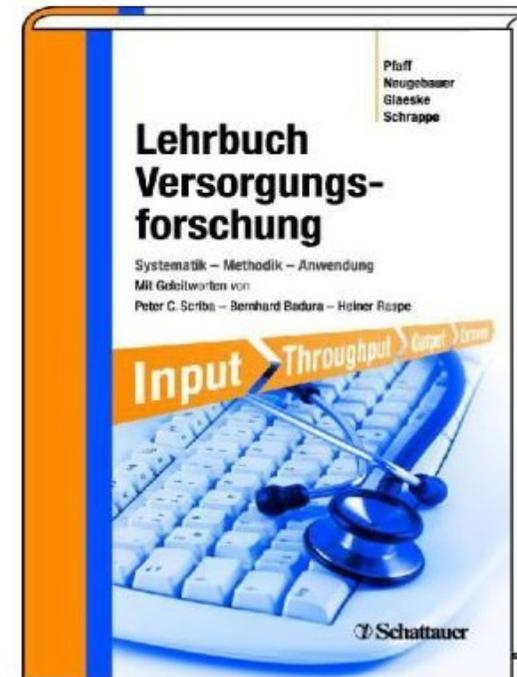
Memorandum des Deutschen Netzwerks Versorgungsforschung 1

## Memorandum Register für die Versorgungsforschung\*

Memorandum Registry for Health Services Research

Autoren

D. Müller (2,3,8)<sup>1</sup>, M. Augustin (2,8)<sup>2</sup>, N. Ranik (2)<sup>3</sup>, W. Baumann (6)<sup>4</sup>, K. Bestehorn (1)<sup>5</sup>, J. Kieschke (5)<sup>6</sup>, R. Lefaring (5)<sup>7</sup>, B. Maier (7)<sup>8</sup>, S. Mathis (2,7)<sup>9</sup>, S. Rustenbach (2,3,5,8,9)<sup>10</sup>, S. Sauerland (2)<sup>11</sup>, S. C. Semler (4,7)<sup>12</sup>, J. Stautberg (3,4)<sup>13,14</sup>, H. Sturm (2)<sup>15</sup>, C. Unger(7)<sup>16,17</sup>, A. Wiesel (1,2,8,9)<sup>18</sup>, E. A. M. Neugebauer (1,2)



# Gliederung

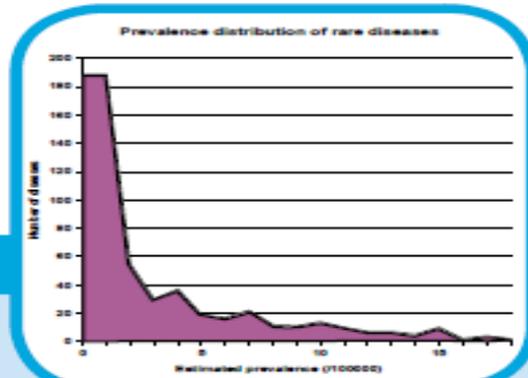
- Einführung
- Mögliche Ziele von Registern
- Analyse des Ist-Zustandes: Probleme/Hürden
- Maßnahmen zur Verbesserung
- Schlussfolgerungen



- Seltene Erkrankungen werden über das *epidemiologische Kriterium der Prävalenz* definiert- **EU: 5 von 10.000**
- Prävalenz und Inzidenz vieler Seltener Erkrankungen relativ unsicher- **Ursache Seltenheit**
- ca. 27 Millionen – 36 Millionen Menschen in EU betroffen

# Orphanet Berichtsreihe

Seltene Krankheiten Datenerhebung



Mai 2010 | Nummer 2

## Liste der Krankheiten sortiert nach absteigender Prävalenz

Name der Krankheit	Geschätzten Prävalenz (/100 000)
Adipositas durch Melanokortin-4 Rezeptor-Mangel	50
Gaumenspalte	50
Lupus erythematodes, kutaner	50
Noonan-Syndrom	50
Persistierender Ductus arteriosus	50
Polyposis-Syndrom, hyperplastisches	50
Spina bifida	50
Toxoplasmose, kongenitale	50
Trisomie 21	50
Vas-deferens-Aplasie, bilaterale kongenitale	50
Melanom, familiäres	46,8
Squamöses Karzinom an Kopf und Nacken	46
Autismus	45
Falloth-Tetralogie	45
Kardiomyopathie, arrhythmogene rechtsventrikuläre	43,5
Ménière-Krankheit	42,5
Triplo-X-Syndrom	42,5

Name der Krankheit	Geschätzten Prävalenz (/100 000)
Lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation	26,2
Gelineau-Krankheit	26
Alopecia universalis	25
Alpha-1-Antitrypsin-Mangel	25
Brustkrebs, familiärer	25
Long-QT-Syndrom, familiäres	25
Myelodysplastisches Syndrom	25
Neurofibromatose Typ 1	25
Ösophagusatresie	25
Polycythämia vera	25
Polydaktylie, präaxiale	25
Purpura, autoimmune thrombozytopenische	25
Syndaktylie Typ 1	25
Purpura, thrombotische thrombozytopenische	24,6
Glaukom, neovaskuläres	24,4
Fehlbildung, anorektale isolierte	24
Thrombozythämie, essentielle	24



# „Missing Link“



# Epidemiologische Forschung und Einrichtung von Registern

- Erfassung weitgehend aller Erkrankungsfälle in Registern:
  - wichtige epidemiologische Erkenntnisse über Seltene Erkrankungen
  - über die Erfassung von Krankheitsverläufen können Informationen über die einzelnen Erkrankungen und Therapiemöglichkeiten/-erfolge gewonnen werden.
- Bei ca. 5.000 bis 8.000 Seltenen Erkrankungen mit einer sehr geringen Prävalenz ist dies ein ehrgeiziges Ziel



# Mögliche Ziele von Registern

- Beschreibung epidemiologischer Zusammenhänge und Unterschiede
- Unterstützung von Qualitätssicherung und -verbesserung
- Unterstützung klinischer Forschung
- Evaluation und Monitoring der Patientensicherheit
- Evaluierung der Wirksamkeit in der Versorgungsroutine und ihrer Änderung
- Ökonomische Evaluation
- Mindestmengenforschung
- Unterstützung der Versorgungsplanung



# Mögliche Ziele von Registern

## 1. Beschreibung epidemiologischer Zusammenhänge und Unterschiede

Epidemiologische oder bevölkerungsbezogene Register bilden

- die wichtigste Datenbasis zur Häufigkeit, regionalen Verbreitung und zeitlichen Entwicklung bestimmter Erkrankungen in der Bevölkerung
- Hierdurch sollen **Prävalenz, Inzidenz oder Ausbreitung** und Verlauf von Erkrankungen charakterisiert,
- mögliche **Krankheitsursachen erforscht** und die Erkrankung beeinflussende Risikofaktoren sowie
- regionale Unterschiede und **zeitliche Veränderungen** identifiziert werden.



## 2. Unterstützung von Qualitätssicherung und -verbesserung

- Auswertungen zielen darauf ab, **Merkmale (Indikatoren)** zu erheben und **vergleichend darzustellen**, die mit der Qualität der Versorgung direkt oder indirekt verbunden sind.
- Diese Vergleiche können verschiedene Einrichtungen oder Gruppen von Einrichtungen betreffen wie auch Vergleiche über die Zeit beinhalten.
- Sie können öffentlich oder intern durchgeführt werden und erlauben Rückschlüsse auf die Differenzen in der Versorgungssituation (Behandlungsqualität, Über-, Unter- und Fehlversorgung).
- Sie können die Qualität von Diagnostik und Therapie durch Bezug auf leitliniengerechte Behandlung evaluieren.



## 3. Unterstützung klinischer Forschung

- Register unterstützen die klinische Forschung durch die Beobachtung und Evaluation der Wirksamkeit, Sicherheit und Effizienz in der Versorgungsroutine
- Neue Annahmen können formuliert (Hypothesengenerierung) und Hinweise für die erforderliche Fallzahl einer klinischen Studie können gewonnen werden (Fallzahlplanung).
- **Hybrid designs** (Registerstudien) liefern die Möglichkeit einer **komplementären Ergänzung** verschiedener Studientypen

- Kombination von beobachtender und experimenteller Untersuchungsform
- simultane Durchführung von klinischen Studien und Register („registry-embedded“).
- **Beispiel:** in einem **registry-embedded RCT** werden die für eine klinische Studie in Frage kommenden Patienten über ein Register identifiziert und eingeschlossen.
- Nach Abschluss der Studie verbleiben diese Patienten weiter im Register.
- Durch die parallele Durchführung eines experimentellen Designs und eines Registers erhält man eine kleinere Gruppe homogener Patienten mit Aussagen zu **Wirksamkeit einer Intervention**, die eingebettet ist in eine größere Gruppe von Patienten, an der sich die **Wirksamkeit auch im Versorgungsalltag bemessen lässt**

## 4. Evaluation und Monitoring der Patientensicherheit und Wirksamkeit in der Versorgungsroutine

- Evidenz zu Sicherheit von Patientengruppen, die üblicherweise **nicht** an klinischen Studien teilnehmen (SE, Kinder und Senioren, schwerer/leichter Erkrankte und/oder PatientInnen mit Begleiterkrankungen/ Multimorbidität bzw. Begleitmedikationen)
- Hohe Fallzahlen und lange Laufzeiten erlauben die Überwachung **seltener und/oder zeitlich verzögerter Ereignisse**
- Komplikationen und/oder Arzneimittelinteraktionen sowie Produktmängel können statistisch valide und aussagekräftig erfasst werden

# Ist Zustand: Probleme/Hürden I

- *derzeitige Verbreitung und Qualität von Registern für die verschiedenen Seltenen Erkrankungen ist relativ unklar*

2- Distribution of registries by coverage

COVERAGE	NUMBER OF REGISTRIES
REGIONAL	54
NATIONAL	324
EUROPEAN	37
GLOBAL	27
NOT DEFINED	2
TOTAL	444

3- Distribution of registries by institution

INSTITUTION	NUMBER OF REGISTRIES
ACADEMIC	422
PATIENT ORGANISATION	6
PRIVATE COMPANY	16
TOTAL	444

4- Network registries

NETWORKS	NUMBER OF NETWORKS
TOTAL	5

[www.orpha.net](http://www.orpha.net)

**Patient Registries in Europe**  
Orphanet Report Series



# Ist Zustand: Probleme/Hürden II

- Die meisten Register wurden rein epidemiologisch entworfen und erlauben wegen ihrer Anonymisierung lediglich festzustellen, wie viele Patienten einer bestimmten Erkrankung erfasst wurden
- Viele Register in der Praxis werden nur in geringem Umfang genutzt
- **Einheitliche Berichterstattung nicht gegeben**
- Ausprägungsformen der einzelnen krankheitsspezifischen Register sehr unterschiedlich. Einige sind bundesweit tätig, andere nur regional

EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT  
**UKT**  
Universitätsklinikum Tübingen

EBERHARD-KARLS  
UNIVERSITÄT  
TÜBINGEN

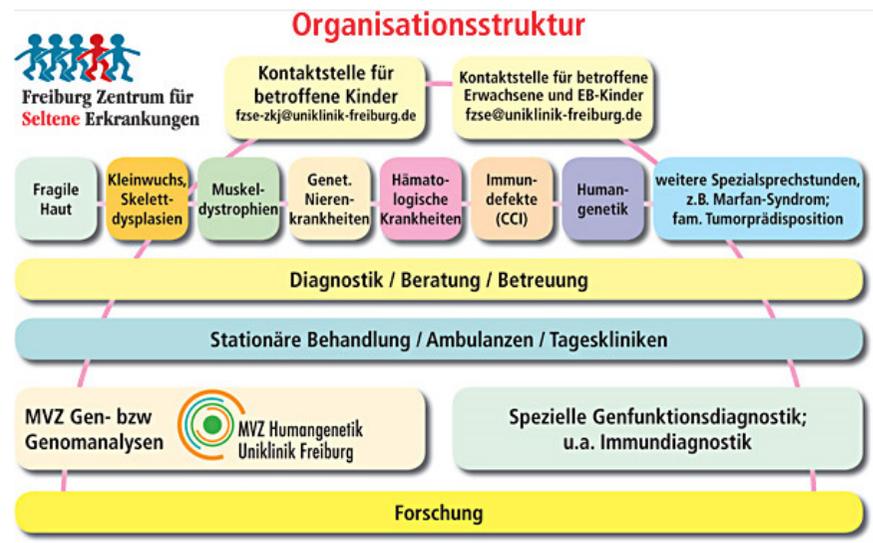
Patienten >> Zentren >> Zentrum für Seltene Erkrankungen – ZSE

**ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN TÜBINGEN**

**Patientenregister des ZSE Tübingen**

Ein im Aufbau befindliches Patientenregister dokumentiert fortlaufend Daten über Häufigkeit, klinische Ausprägung und Langzeitverlauf und fördert Therapiestudien für seltene Erkrankungen.

Eine verstärkte interdisziplinäre Vernetzung der verschiedenen Fachgruppen und der Informationstransfer zwischen den Schnittstellen der Versorgung und Forschung wird hiermit garantiert.



# Ist Zustand: Probleme/Hürden II

- Die meisten Register wurden rein epidemiologisch entworfen und erlauben wegen ihrer Anonymisierung lediglich festzustellen, wie viele Patienten einer bestimmten Erkrankung erfasst wurden
- Viele Register in der Praxis, so sie denn existieren, werden nur in geringem Umfang genutzt
- Einheitliche Berichterstattung nicht gegeben
- Ausprägungsformen der einzelnen krankheitsspezifischen Register sehr unterschiedlich. Einige sind bundesweit tätig, andere nur regional
- Studien bzw. der Aufbau von Registern werden nur unzureichend finanziert.
- Zugang ist bei einigen Registern auf die Registerbetreiber begrenzt
- Heterogene Ausprägungsformen verhindern eine große Transparenz der Registerarbeit und erhöhen das Misstrauen der Patienten



# Ist Zustand: Probleme/Hürden III

- Persönlichen Daten der Patienten müssten mit deren Zustimmung in einem Register erfasst werden. Dies stellt ein *datenschutzrechtliches Problem* dar.
- Ängste der Patienten vor einem Missbrauch der Registerdaten
- Vertrauen der Patienten in die Registerarbeit und die Anonymität der Daten ist daher von großer Relevanz.
- Klärung des Besitz- und Verfügungsrechtes der Daten und eine Entscheidung über *Nutzung für wissenschaftliche oder andere Zwecke sind* genauestens zu regeln.



- *Klinische Studien* bei Seltenen Erkrankungen häufig nur erschwert durchführbar
  - Rekrutierung geeigneter Probanden für klinische Studien und Forschungsprojekte problematisch
- > **Folge:** für viele Therapieformen nur geringe Evidenz über ihre Wirksamkeit
- zentrales Studienmanagement für seltene Erkrankungen nötig

# Maßnahmen I

- *Systematischer Aufbau bzw. ein Ausbau bestehender Register*
- Eine notwendige Vernetzung mit anderen europäischen Registern für dieselbe Seltene Erkrankung könnte auf diesem standardisierten Wege ebenfalls erleichtert werden.
- *Enge Zusammenarbeit und Informationsweitergabe zwischen den forschenden und primär versorgenden Leistungsanbietern sicherstellen.*
- Verpflichtende Dokumentation der Behandlungsverläufe durch die medizinischen Leistungserbringer und eine Übermittlung dieser Daten an klinische Register ist unverzichtbar
- Vergütung an ein Meldungsprogramm koppeln- *Dokumentationspauschale* Teil des Budgets gem.§ 137a SGB V
- *Finanzierung* von Registern sollte von staatlicher Seite sichergestellt werden
- Die EU oder die Bundesrepublik sollten sich an der Finanzierung der Entwicklung eines solchen Rahmenprogramms für Register beteiligen



# Maßnahmen II

- Rahmenbedingungen für eine Datenerfassung in Registern müssten klar und einheitlich definiert werden
- Implementierung einer einheitlichen Datenstruktur und einer Softwareplattform könnte es ermöglichen, Register mit begrenzten Kosten zu etablieren.
- Die erreichbare Registerqualität ist maßgeblich von der Akzeptanz bei den PatientInnen und meldenden Einrichtungen abhängig- Ohne diese sind Vollzähligkeit, Vollständigkeit und Datenvalidität kaum zu erreichen.
- Sammlung und Auswertung von dokumentierten krankheitsbezogenen Patientendaten könnte in krankheitsspezifischen Referenzzentren/-netzwerken durchgeführt werden
- Eigentümerschaft der Register sollte entweder öffentlich-rechtlich oder aber privatrechtlich



# Maßnahmen III: Zielrichtung

## Registerportal für SE

- Aufbau eines Web-basierten Portals mit Informationen zu in Deutschland/Europa vorhandenen medizinischen Registern
- Entwicklung eines Leitfades zur Guten Register Praxis (GRP) in Form einer **Checkliste**
- Bereiche: Qualitätssicherung und -dokumentation, methodische Standards und Evaluationskriterien

**Wer?** „Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung e.V.“ (DNVF) & TMF -Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze e.V.



[www.dnvf.de](http://www.dnvf.de)



# Maßnahmen III

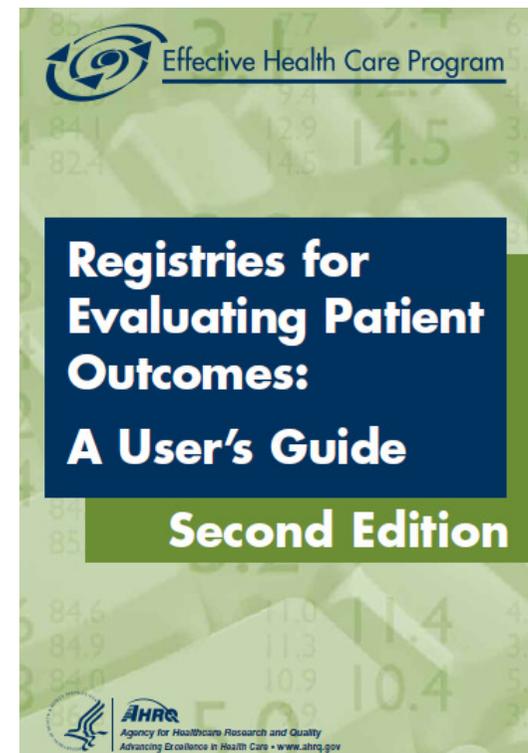
## Memorandum Register für die Versorgungsforschung\*

### Memorandum Registry for Health Services Research

#### Domänen der Checkliste

##### Registerqualität (Überblick)

- Systematik und Angemessenheit eines Registers
- Standardisierung
- Validität der Stichprobengewinnung
- Validität der Datenerhebung
- Validität der statistischen Analysen und Berichte
- Übergreifende Qualitätsanforderungen



# Rolle der Selbsthilfe bei Patientenregistern

- Motivation und Information von Patienten
- Beiträge zu der Gestaltung des Registers (Umfang, Regelwerk)
- Organisatorische Unterstützung
- Datenzulieferung für wissenschaftliche und versorgungsrelevante Zwecke
- Finanzielle Unterstützung
- Bewertung der Registerberichte, Beiträge hierzu und Schlußfolgerungen für versorgungsrelevante Fragen

Dr.phil.nat. Andreas L.G. Reimann, MBA  
Geschäftsführer Mukoviszidose Institut –  
gemeinnützige Gesellschaft  
für Forschung und Therapieentwicklung mbH

# Schlussfolgerungen I

- Einer Erfassung **aller** von einer Erkrankung Betroffenen und eine *systematische und flächendeckende Sammlung* von Daten über Krankheitsverläufe kommt eine hohe Bedeutung zu.
- Durch eine **verstärkte Implementierung von Registern** wird
  - eine Unterstützung der Forschung sowie
  - die Standardisierung und Optimierung von diagnostischen Verfahren und Therapiemöglichkeiten erreicht werden.

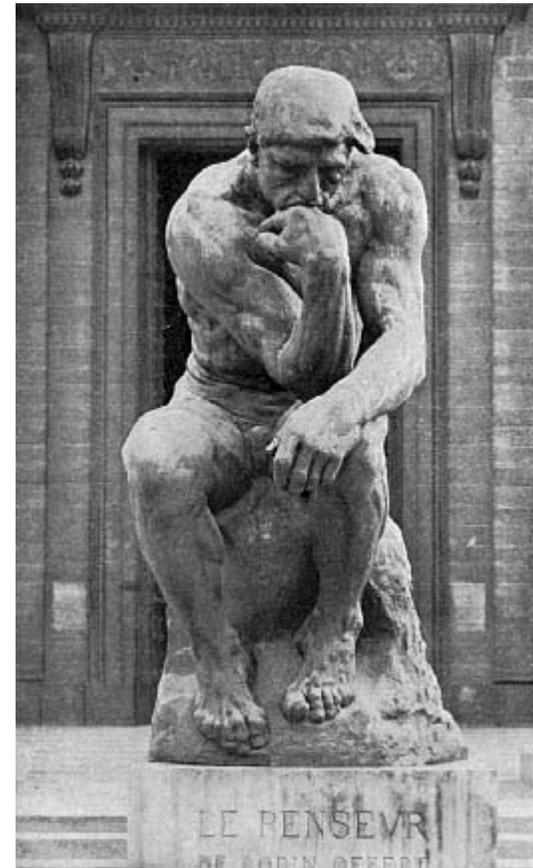


# Schlussfolgerungen II

- Register können für alle Ebenen des Qualitätsmanagements, sowohl für die Strukturqualität als auch für die Prozess- und insbesondere die Ergebnisqualität ein unerlässliches Kontrollinstrument sein
  - verbesserte Überwachung von Häufigkeit, Verbreitung, Schwere und Mortalitätsraten
- Voraussetzung für den Erfolg von Registern ist die *Mitwirkung der Betroffenen* und aller an der Versorgung beteiligten Akteure
- Nachhaltigkeit der Forschungsförderung stärken!



Vielen Dank  
für Ihre Aufmerksamkeit



[edmund.neugebauer@uni-wh.de](mailto:edmund.neugebauer@uni-wh.de)

[www.uni-wh.de/ifom](http://www.uni-wh.de/ifom)



# Analyse des Ist-Zustandes

- **Werden aus Ihrer Sicht in Deutschland generell genügend Mittel für die Forschung Seltener Erkrankungen verfügbar gemacht? Wenn nein, in welchen Bereichen sollte die Forschung intensiviert werden?**
- **Das BMBF stellt jedes Jahr 30 Mio. € für die Förderung der Forschung nach SE zur Verfügung. Sollten aus Ihrer Sicht mehr Mittel speziell für die Forschung Seltener Erkrankungen verfügbar gemacht werden und wenn ja, würden Sie dabei eine besondere Zielrichtung bevorzugen?**
- **Welche Bedeutung hat die Forschung, die durch Patientenorganisationen initiiert wird aus Ihrer Sicht und wie könnten diese Bemühungen gestärkt werden?**
- **In wieweit können Patientenorganisationen verschiedener Erkrankungen ihre Bemühungen bündeln und in welcher Hinsicht könnten sie von einem Austausch untereinander profitieren?**
- **Sind Ihnen Public-Private-Partnerships in der Forschung Seltener Erkrankungen bekannt und sollten solche Modelle aus Ihrer Sicht gestärkt werden?**
- **Sehen Sie besondere Bedürfnisse auf dem Gebiet der Grundlagenforschung, klinische Forschung, translationale Forschung, Versorgungsforschung oder Sozialforschung? Gibt aus Ihrer Sicht Möglichkeiten eine Priorität bei den verschiedenen Formen der Forschung festzulegen?**
- **Welche Formen der interdisziplinären Forschung sind Ihnen bekannt? Sollte interdisziplinäre Forschung aus Ihrer Sicht aktiv gefördert und wenn ja, wie?**



# Maßnahmen ergreifen

- . Hierbei stellen sich folgende Fragen:
- **Wie können wir die Schnittstelle zwischen Versorgung und Forschung optimieren?**
- **Wie können wir nachhaltig Forscher für Themen der Seltenen Erkrankungen gewinnen?**
- **Welche Anforderungen, Bedürfnisse und Prioritäten für Grundlagenforschung, klinische und translationale Forschung sowie für Sozialforschung sollen berücksichtigt werden?**
- **Wie können wir die Vernetzung mit europäischen Partnern – andere Forscher, Patienten im Ausland, internationale Patientenorganisationen, Laboratorien etc. – stärken?**
- **Wie kann die Nachhaltigkeit der Forschungsförderung gestärkt werden? Wo soll dabei der Fokus liegen?**
- **Welche Themen oder Maßnahmen zum Thema „Forschung“ sind in diesen Fragen noch nicht angesprochen, die Ihres Erachtens zu den Kernfragen gehören, die in einem ersten Nationalplan für Seltene Erkrankungen in Deutschland berücksichtigt werden müssten?**



# Patientenregister: Warum?

- Epidemiologische Information
  - Prävalenz
  - Inzidenz
- Demographische Inf.
- Genetik
- Wege zur Diagnose
- Versorgungsformen/orte
- Gesundheitsstatus
- Behandlungspfad
- Therapieergebnisse



- Wissenschaft
- Erkenntnisse über den "natürlichen Verlauf"
- Verbesserung der Organisationsformen
- Verbesserung der Versorgung
- Identifizierung des medizinischen Bedarfs

Dr.phil.nat. Andreas L.G. Reimann, MBA  
Geschäftsführer

Mukoviszidose Institut – gemeinnützige Gesellschaft  
für Forschung und Therapieentwicklung mbH