

Register redkih nemalignih bolezni v Sloveniji

Eva Murko, dr. med

Doc. dr. Dalibor Stanimirovič

Doc. dr. Urh Grošelj, dr. med

Prof. dr. Tadej Battelino, dr. med

Ljubljana, 16.11.2018



Sistemska izhodišča in razvojne usmeritve

Definicija redke bolezni v Evropi:

- ▶ Pojavnost pri manj kot 1 pacientu na leto na 2000 oseb (zboli največ 5/10.000 oseb) (ZDA: stanje, ki prizadene manj kot 200.000 posameznikov)
- ▶ Skupno število bolezni: cca. 7000

Značilnosti bolezni:

- ▶ - v 80% genetskega izbora
- ▶ - v 75% prizadenejo otroke
- ▶ - prizadenejo 6 - 8 % prebivalstva; 30 mio ljudi v Evropi, 25 mio v ZDA, 400 mio po celem svetu
- ▶ - po grobih ocenah 150.000 pacientov z redko boleznijo v SLO, natančnih epidm. podatkov ni
- ▶ - presnovne, nevrološke, ortopedske, infekcijske, onkološke, itd. (cistična fibroza, Marfan sy, Huntingtonova b., von Hippel Lindau sy., itd.)

Izzivi za zdravstvo:

- ▶ - težavna diagnostika, diagnoze MKB so neustrezno opredeljene, vzrok bolezni neznan, primanjkuje specializirane in koordinirane oskrbe, kompleksno zdravljenje, razvoj zdravil je počasen, draga/neobstoječa, standardi oskrbe niso podprti z dokazi (majhni vzorci oseb v raziskavah), malo je longitudinalnih zbirk podatkov, itd.

Redke bolezni - splošno

Redke bolezni so prioriteto področje financiranja raziskav za Evropsko Unijo e (Horizon 2020).

Številni dokumenti Evropske Unije:

- komunikacija Evropske Komisije iz leta 2008,
- priporočilo Sveta Evropske Unije o evropskem ukrepanju na področju redkih bolezni, ki poudarja potrebo po kreiranju registrov in podatkovnih baz RB.

Register redkih bolezni (RB) omogoča sistemski nadzor nad celotnim področjem redkih bolezni in omogoča obvladovanje izzivov, vezanih na RB.

Nacionalni register RB obstaja v Franciji, Italiji, Španiji, Belgiji, Slovaškem, v Makedoniji (od jeseni 2018), načrtovan je bil tudi v Bolgariji (zaradi pomanjkanja zakonodaje, financiranja, organizacije in menedžmenta ni bil implementiran).

Slovenski Načrt dela na področju RB (MZ, 2011): vzpostavitev nacionalnega registra RB je ena izmed ključnih aktivnosti.



Redke bolezni - splošno

- ▶ Registri in podatkovne zbirke pacientov spodbujajo razvoj kliničnih raziskav na področju redkih bolezni, kakor tudi izboljšajo zdravstveno oskrbo in načrtovanje le-te.
- ▶ Zbiranja, organizacije ali razpoložljivosti podatkov ne usmerjajo nobeni enotni standardi. Za isto redko boleznijo večkrat obstaja več kot en register, obstoječi registri pa predstavljajo približno le 20% vseh RB.

Evropska Komisija od leta 2011 razvija evropsko platformo registrov redkih bolezni (projekt EPIRARE), ki bi delovala kot fokalna točka za registre RB v EU. Cilji platforme:

- ▶ promocija standardov za zbiranje podatkov na EU nivoju,
- ▶ promocija interoperabilnostnih orodij za izmenjavo podatkov o RB

Evropska Komisija je nedavno objavila priporočen nabor skupnih podatkovnih elementov za registracijo RB.

Register redkih bolezni - prednosti

Učinkovito upravljan register RB ponuja številne priložnosti za izboljšanje stanja na področju RB:

- ▶ nadzor nad prevalenco in incidenco ter signaliziranje zgodnjih opozoril;
- ▶ zagotovitev informacij za razvoj ustreznih storitev na nacionalni ravni oz. razvoj ustreznih kliničnih poti z uporabo specialističnih storitev v tujini;
- ▶ razkritje naravnega poteka bolezni - značilnosti bolezni, vodenje in izidi z ali brez zdravljenja;
- ▶ spremljanje varnosti po vpeljavi novega oz. eksperimentalnega načina zdravljenja;
- ▶ vrednotenje klinične učinkovitosti novih intervencij;
- ▶ spremljanje izidov oskrbe in omogočanje primerjave z evropskimi ali mednarodnimi standardi;
- ▶ zagotavljanje seznama pacientov, h katerim se lahko pristopi za klinične raziskave in sodelovanje v multicentričnih študijah;
- ▶ zagotavljanje podatkov o ekonomskih ocenah zdravja, kot so stroški bolezni in študije stroškovne učinkovitosti.

Obenem je dokazano, da kjer obstajajo dobro implementirani registri RB in aktivne organizacije pacientov, se **verjetnost razvoja zdravila za obravnavano RB poveča.**

Dosledno longitudinalno zbiranje podatkov o pacientih olajša izdelavo standardov oskrbe in znatno **izboljša rezultate zdravljenja in pričakovano preživetje** tudi v odsotnosti novih terapij.



Ciljni raziskovalni projekt: redke bolezni

CRP 2015 - 2017

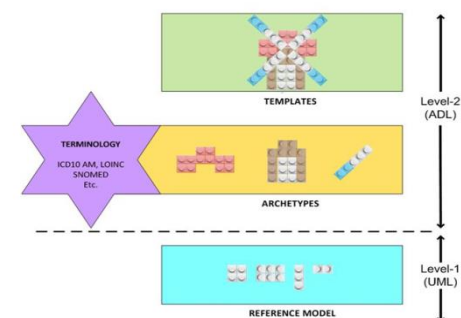
„Analiza in razvoj področja redkih bolezni v Sloveniji“

Cilj: zasnova pilotnega registra RB

Konzorcij 4 ustanov: - Nacionalni inštitut za javno zdravje, SB Slovenj Gradec, Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, Univerzitetni klinični center Ljubljana v sodelovanju z Marandom)

Pilotni register je bil zasnovan kot spletna aplikacija. Sodelovalo je 5 poročevalskih ustanov.

Izgradnja je temeljila na metodologiji OpenEHR (klinična v openEHR: Multi-level modelling ločeno od preostale IT podpore).



Predlagan podatkovni set za slovenski pilotni register RB

Predlagan nabor podatkov za slovenski pilotni register redkih bolezni

1. Osebni podatki: EMŠO; ime/priimek; spol; kraj rojstva
2. Vitalni status: živ (D/N); datum smrti
3. Zdravstvena ustanova (ki je registrirala pacienta): ime; oddelek; datum prvega kontakta; datum registracije; ime zdravnika
4. Diagnostične kode (glavna diagnoza): Orpha koda; ICD-10 koda
5. Značilnosti (glavna diagnoza): opis diagnoze; datum diagnoze; potrjena (D/N); starost ob diagnozi; datum začetka prvih znakov/simptomov (leto/antenatalno/ob rojstvu/ni določeno)
6. Druge diagnoze (navesti): ICD-10 koda; opis
7. Genetske značilnosti in biološki material: HGNC koda; HGVS koda; številka OMIM; tip razpoložljivega biološkega materiala; ime biobanke
8. Ocena nezmožnosti/funkcionalnosti: po ICF klasifikaciji
9. Terapevtski podatki: zdravila sirote (glede na seznam EMA-e)

HGNC - HUGO Gene Nomenclature Committee

HGVS - International classification of mutations

ICF - International classification of functioning and disability

OMIM - Online mendelian Inheritance in Man



Evropska komisija, nabor skupnih podatkovnih elementov, 2018

1. Pseudonim

2. Osebne informacije (datum rojstva, spol)

3. Status pacienta (živ, mrtev, izgubljen za sledenje, „opted-out“)

4. Klinična pot (datum prvega kontakta s specializiranim centrom)

5. Zgodovina bolezni (starost pri začetku bolezni, starost ob diagnozi)

6. Diagnoza (diagnoza RB - priporočena Orpha koda, genetska diagnoza - priporočena HGVS, nediagnosticiran primer)

7. Raziskave (privolitev za raziskave, privolitev za ponovno uporabo podatkov, biološki vzorec, povezava na biobanko - biološki vzorec je shranjen v biobanki)

8. Klasifikacija funkcioniranja/nezmožnosti (profil pacientove nezmožnosti glede na ICF)

*HGVS - International classification of mutations

ICF - International classification of functioning and disability

Kodiranje redkih bolezni v Sloveniji (1)

Kodiranje: v Sloveniji se uporablja avstralska modifikacija 10. revizije MKB (MKB - 10-AM verzija 6) in sorodnih zdravstvenih problemov.

V tej klasifikaciji ima le majhen delež RB svojo kodo: 250 oz. 466 bolezni (v SNOMED CT, ki se uporablja v Veliki Britaniji, ima 2883 RB svojo kodo).

Incidenca redkih rakov se v SLO spremlja v okviru OI preko vključenosti v panevropski projekt RARECARE.

Posledično ne moremo slediti pacientov z RB v zdravstvenih informacijskih sistemih na nacionalni ali mednarodni ravni.

V pripravi je nova verzija MKB-11 (naj bi bila predstavljena l. 2019 za potrditev s strani držav članic), ki bo vsebovala kode za večino RB.

Pričakujemo, da uvedba MKB - 11 v Sloveniji ne bo hitra, lahko traja več let.

Celovit nabor/enciklopedija RB se nahaja v zbirki portala Orphanet:
<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>



The portal for rare diseases and orphan drugs

*"Rare diseases are **rare**, but rare disease patients are **numerous**"*

Access our Services



Inventory, classification and encyclopaedia of rare diseases, with genes involved



Inventory of orphan drugs



Directory of patient organisations



Directory of professionals and institutions



Directory of expert centres



Directory of medical laboratories providing diagnostic tests



Directory of ongoing research projects, clinical trials, registries and biobanks



Collection of thematic reports: Orphanet Reports Series



Search

Orphanet: enciklopedija redkih bolezni, primer

ity

Orpha number ICD-10

Blount Search

Twitter Facebook Share YouTube Help Print Contact

Other search option(s) ▼

opaedia for
sionals

ency guidelines

s/procedures

Blount disease

[Suggest an update](#)

Disease definition

Blount disease is characterized by disturbed growth of the inner portion of the upper tibial extremity, progressively leading to bowlegged deformity with bone angulation just below the knee (tibia varus). In 60% of cases, the condition affects both legs.

ORPHA:2768

Synonym(s):

Infantile tibia vara

Osteochondrosis deformans tibiae

Tibia vara Blount

Prevalence: **Not yet documented**

Inheritance: **Autosomal recessive**

Age of onset: **Infancy, Childhood**

ICD-10: **M92.5**

OMIM: **[188700](#) [259200](#)**

UMLS: **C0175756**

MeSH: **C536237**

GARD: **[916](#)**

MedDRA: **10072255**

Kodiranje redkih bolezni (2)

Za 5400 RB, ki so navedene v podatkovni zbirki Orphanet, je potrjena vključitev v MKB-11 in dodelitev unikatnega identifikatorja.

Orphanet daje prost dostop do nomenklature RB, ki je usklajena z MKB10 in MKB 11 (beta verzijo) ter s SNOMED CT, OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) in drugimi nomenklaturami (lahko se integrira z različnimi informacijskimi sistemi - xml, OWL, obo).

Po mnenju strokovne skupine za RB pri Evropski komisiji bi morale države članice razmisliti o dodajanju Orphakod državnim informacijskim sistemom.

Države, ki načrtujejo v svojih načrtih dela za RB implementacijo ORPHA kod v svojih zdravstvenih informacijskih sistemih: **Francija, Nemčija, Madžarska, Belgija, Španija** bo do določene mere uporabila Orpha kode v nacionalnem registru RB.

Francija: konec leta 2012 je Ministrstvo za zdravje zahtevalo, da vse bolnišnične zdravstvene kartoteke (hospital records) vsebujejo tudi Orpha kodo hkrati z MKB kodo, za kodiranje RB.

Slovenija: načrtuje se raba veljavnega imenika redkih bolezni Orphanet



Zakonska podlaga

Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (65/00,47/15):

- sprememba v letu 2018 (31/18) določa Register redkih nemalighnih bolezni

Zakon določa:

- vsebino (osnovni podatki, podatki o registraciji in izvajalcih zdravstvene dejavnosti, klinični podatki, genetski material, terapijski podatki, drugi podatki)
- namen (epidemiološke in klinične raziskave (z rekrutiranjem pacientov), spremljanje, načrtovanje in vrednotenje zdravstvenega varstva (izboljšanje kakovosti), računanje osnovnih kazalcev, ki opisujejo breme redkih bolezni v populaciji, (izmenjava podatkov))
- priprava poročila
- kdo posreduje podatke in kdaj
- upravljalca zbirke (Pediatrična klinika, UKC Ljubljana)
- način zbiranja podatkov (elektronsko)
- čas hranjenja podatkov (trajno)



Seznam obstoječih kliničnih registrov/zbirke redkih bolezni

Ime registra/zbirke podatkov

1. Register pacientov s cistično fibrozo

2. Register pacientov z vrojenimi motnjami metabolizma

3. Nacionalni register pacientov s Fabrijevo boleznijo

4. Register oseb z motnjami strjevanja krvi

5. Register oseb z odpovedjo ledvic

6. Register pacientov z živčno mišičnimi boleznimi

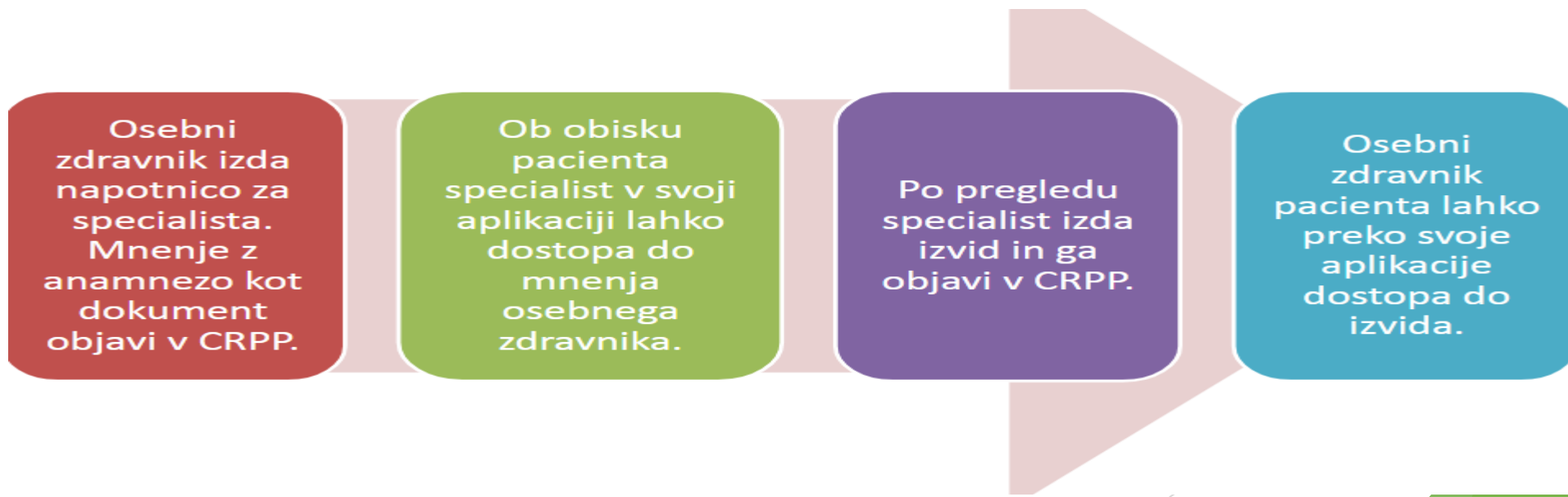
7. Slovenski nacionalni register pacientov s primarno imunsko pomanjkljivostjo

8. Register kongenitalnih anomalij



Način pridobivanja in izmenjave podatkov, Slovenija

- ▶ **CRPP** je sistem, ki omogoča delovanje vseh storitev eZdravja. Vključuje elektronski zapis zdravstvenih podatkov. Osnovni podatki o pacientih so pridobljeni iz centralnega registra prebivalstva. Ob zdravstveni obravnavi se v CRPP se zbirajo zdravstveni podatki, kot so npr. cepljenja in alergije. Shranjuje se tudi zdravstvena dokumentacija, kot npr. ambulantni izvidi in odpustna pisma.
- ▶ Uporabnikom prinaša celovit pregled nad zdravstvenimi podatki.
- ▶ CRPP omogoča izvajalcev dostop in izmenjavo podatkov.



Register redkih nemalignih bolezni - izzivi

- standardizirano **kodiranje** redkih bolezni v zdravstvenih informacijskih sistemih (privzem MKB-11/vpeljava Orphanet kod za RB v bolnišnične informacijske sisteme);
- potrebno je načrtovati ustrezen **model** upravljanja in trajnostnega financiranja razvite IT rešitve (finančni, kadrovski, organizacijski, informacijski viri);
- področje zdravstvene informatike je v Sloveniji izredno heterogeno (izzivi na področju **interoperabilnosti** IT rešitev); rešitev Centralni register podatkov o pacientih je funkcionalna, v katerega pa podatkov še ne pošiljajo vsi javni zdravstveni zavodi;
- **sodelovanje** z zasebnim sektorjem (ponudniki IT rešitev);

► Dodatno branje:

Stanimirovič D, Murko E. Register redkih bolezni: sistemska izhodišča in razvojne usmeritve, Informatica Medica Slovenica, 2017

[http://ims.mf.uni-lj.si/archive/22\(1-2\)/12.pdf](http://ims.mf.uni-lj.si/archive/22(1-2)/12.pdf)



Zaključek

- ▶ Ustrezen register redkih nemalignih bolezni bi tudi v Sloveniji prispeval k bolj učinkovitemu nadzoru in spremljanju teh bolezni, izboljšanju zdravstvene oskrbe pacientov in zmanjševanju neenakosti.



NIJZ

Nacionalni inštitut
za javno zdravje

univerzitetni
klinični
center
ljubljana



HVALA ZA POZORNOST

