

## 2. CORD Symposium

Präsenz- & Hybridveranstaltung am 1. & 2. Dezember 2022 im Kaiserin-Friedrich-Haus, Berlin

Grundlage: BMBF-Auftrag an MII und NAMSE Digitalisierungspapier

Leitend für alle Diskussionsrunden sind folgende Fragen nach dem Impulsvortrag/den 2 bis 4 Impulsvorträgen von max. 10 Minuten leitend:

- Erfassung der Fakten: Wo stehen wir? Was ist relevant?
- Schwächen: Warum haben bestimmte Dinge nicht funktioniert? Was ist schief gegangen? Was hätte unbedingt funktionieren müssen?
- Stärken: Was hat gut funktioniert? Was ist bislang schon geleistet worden? Welche Hindernisse wurden aus dem Weg geräumt?
- Vision: Existieren Alternativen? Was sind unsere Visionen? Was treibt uns wirklich um bei dem Thema?
- Zusammenfassung: Was ziehen wir daraus für Schlussfolgerungen? Formulierung von Schritten zur weiteren Umsetzung des NAMSE Digitalisierungspapiers

### Vorläufige Grobplanung des CORD-Symposiums am 1. & 2. Dezember 2022

Präsenz- und partielle Hybridveranstaltung im Kaiserin-Friedrich-Haus, Berlin

a	Mi	30.11.22	19:00	Abendgespräche im Zollpackhof am Kanzleramt
b	Do	01.12.22	11:30	Frühstücksgespräche
c	Do	01.12.22	12:00	Begrüßung
1	Do	01.12.22	12:30	Sektion 1: «CORD-MI Starterstudien»: Sichtbarmachung der SE und retrospektive Beobachtung von Zusammenhängen im Rahmen der MI-Initiative des BMBF
2	Do	01.12.22	14:00	Sektion 2: IT-Unterstützung der allgemeinen Diagnosebeschreibung und der individuellen Diagnosefindung
3	Do	01.12.22	16:30	Sektion 3: Präzise standardisierte Dokumentation für präzise individualisierte Medizin
d	Do	01.12.22	18:30	? Get together ?
e	Fr	02.12.22	08:30	Frühstücksgespräche
4	Fr	02.12.22	09:15	Sektion 4: IT-Unterstützung der allgemeinen Therapieentwicklung und der individuellen Therapiewahl
5	Fr	02.12.22	11:00	Sektion 5: Schutz von Betroffenenrechten hinsichtlich Transparenz, Datenverfügbarkeit und Datenvertraulichkeit
f	Fr	02.12.22	12:30	Dinnergespräche
6	Fr	02.12.22	13:30	Sektion 6: Vernetzung und digitale Zusammenarbeit für SE in nationalen und europäischen Programmen
g	Fr	02.12.22	15:30	Raum für Verabredungen

## Bedarf und Auftrag der Digitalen Zusammenarbeit für Menschen mit Seltenen Erkrankungen

Zentraler Auftrag und Zielsetzung für das Verbundhaben „Collaboration on Rare Diseases (CORD-MI)“ im Zeitraum 2020 bis Mitte 2023 ist es, zu erarbeiten und zu prüfen, wie die Technologien, die Methoden, die Organisationsanpassungen und der Kulturwandel im Rahmen der Medizininformatik-Initiative (MI-Initiative, MII) für die Entwicklung der digitalen Zusammenarbeit der Zentren für Seltenen Erkrankungen (ZSE) in den beteiligten Universitätsklinika genutzt werden können, damit Menschen mit Seltenen Erkrankungen (SE) von den Chancen profitieren.

*„Menschen mit Seltenen Erkrankungen können in besonderem Maße von den Chancen, die sich durch die Digitalisierung ergeben, profitieren.“<sup>1</sup>*

Im CORD-Symposium am 1. & 2. Dezember 2022 sollen mit einem Seitenblick auf den vom Nationalen Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) formulierten Digitalisierungsbedarf im Bereich der SE Zwischenergebnisse vorgestellt und das weitere Vorgehen für die Digitale Zusammenarbeit in Nachfolgevorhaben diskutiert werden. Das NAMSE, dem die Patientenorganisation ACHSE e.V., das BMBF und das BMG sowie 25 weitere Organisationen mit Bezug zum SE-Bereich angehören, hat die besondere Bedarfe von Menschen mit SE bei der (Um- und Weiter-) Digitalisierung im deutschen Gesundheitswesen herausgearbeitet.

*„Für viele Seltene Erkrankungen gibt es bislang keine Forschung. Neue, bislang unbekannte Erkrankungen kommen hinzu. Die Digitalisierung bietet die Möglichkeit, Wissen generierende und vernetzte Versorgung, das Anlegen von Registern und Forschungsvorhaben maßgeblich zu erleichtern. Heterogene Informationssysteme ohne einheitliche Datenstruktur stellen dabei eine erhebliche Barriere in Versorgung und Forschung dar.“<sup>2</sup>*

Als erstes Kernelement der MII für die (Um- und Weiter-) Digitalisierung der Universitätsklinika hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) zur Gründung von organisatorischen Datenintegrationszentren in jedem Universitätsklinikum aufgefordert, die die in den Einrichtungen vorhandenen oder weiterentwickelten Versorgungs- und Forschungsdaten sowohl für die einrichtungsinterne als auch für die einrichtungsübergreifende, gemeinsame Nutzung aufbereiten und bereitstellen sollen. Die Konsortien der MII haben sich auf den FHIR-basierten MII Kerndatensatz als gemeinsames Informationsmodell geeinigt, dessen SE-Anpassungen in den Modulen DIAGNOSE (Orpha-Kodierung), SYMPTOM/PHÄNOTYP (HPO-Terms) und MOLEKULARGENETIK (Genotypisierung, Familienanamnese) auch als eigenes SE-Modul gelesen werden können. Im letzten Quartal des Jahres erprobt das Vorhaben CORD-MI Verbundvorhaben als erste Echtkunden die Gemeinsame Datennutzung der DIZ in den «CORD-MI-Starterstudien».

*Deutschland soll eine gemeinsame semantische Strategie im Gesundheitswesen entwickeln, die die digitale Auswertung von klinischen Befunden ermöglicht.*

Als zweites Kernelement ist zur Entwicklung von Anwendungen („use cases“) aufgerufen worden, mit denen „... der Mehrwert des Datenaustauschs und der entwickelten IT-Lösungen für Forscherinnen und Forscher, Ärztinnen und Ärzte bzw. Patientinnen und Patienten am Ende der ersten Förderphase demonstriert werden.“ Exponiert hat das BMBF als Beispiele für Anwendungsfälle „... **die IT-basierte Unterstützung von Diagnose und Therapiewahl bei Seltenen Erkrankungen, die Rekrutierung von Patienten für klinische Stu-**

<sup>1</sup> NAMSE 2022: Bedarfe an die Digitalisierung für den Bereich Seltener Erkrankungen. Version 2. Aktualisiert Juni 2022; Seite 1

<sup>2</sup> Ebenda: NAMSE 2022: Bedarfe an die Digitalisierung für den Bereich Seltener Erkrankungen. Version 2. Aktualisiert Juni 2022

„dien, die personalisierte Krebstherapie oder eine andere Aufgabenstellung aus dem Forschungs- und Versorgungsalltag“ aufgeführt.

Das Verbundvorhaben hat sich auf die Aktivierung von MII-Konzepten wie den Verteilten Analysen und die Nutzung des Forschungsdatenportals Gesundheit (FDP-G) mit vielen Parteien in der Breite konzentriert und sich nur in wenigen Elementen auf Spezialaspekte wie der Europa-konformen SE-Dokumentation und der SMPC-Entwicklung auf eigene Tiefe ausgerichtet. Die „**IT-basierte Unterstützung von Diagnose und Therapiewahl bei Seltenen Erkrankungen**“ ist während der Aufbau- und Vernetzungsphase von CORD-MI vorbereitet worden, aber noch nicht in einer IT-Lösung manifestiert worden. Sie wird nun in Nachfolgeprojekten umgesetzt.

## Vorstellung der eröffneten Lösungsansätze in Fünf Sektionen des CORD-Symposiums

Im **CORD-Symposium** wird in **fünf Sektionen** der begonnene Aufbau der Digitalen Zusammenarbeit für Seltene Erkrankungen und die gestärkte Vernetzung beleuchtet sowie die Notwendigkeiten des Ausbaus und der Weiterentwicklung in lokalen, nationalen, europäischen und internationalen Vorhaben erörtert.

*Informationssysteme in Kliniken und Praxen sollen deutschlandweit interoperabel sein und die Vernetzung über Daten- und Wissensaustausch zum Wohle der Patientinnen und Patienten ermöglichen.*

*Deutschland soll eine gemeinsame semantische Strategie im Gesundheitswesen entwickeln, die die digitale Auswertung von klinischen Befunden ermöglicht.*

In der **Ersten Sektion** am Donnerstagmittag werden die im Herbst 2022 angelaufenen **«CORD-MI Starterstudien 1 bis 4»** im Hinblick auf den **Einstieg in die Gemeinsame Datennutzung der Universitätsklinika** und die **Sichtbarmachung der Seltenen** vorgestellt. Insbesondere werden einfache Studienprotokolle zur Beobachtung von Zusammenhängen mit „Nebendiagnosen“ bei den Diagnosen Mukoviszidose (Zystische Fibrose) und Phenylketonurie (PKU) in Verbundenen Dezentralen Auswertungen umgesetzt. Ferner werden für rund 150 ICD-Diagnosekategorien, die ungefähr 2.500 Seltene Erkrankungen repräsentieren, Häufigkeitsauswertungen mit Differenzierung nach Alter, Geschlecht und Region ausgeführt. Für diese 2.500 SE wird in der **«CORD-MI Starterstudie 5»** auch überprüft, wie sich der Einstieg in die ab dem 1. April 2023 gesetzlich vorgeschriebene exakte Kodierung mit Orpha-Kodes entwickelt.

*Leitlinien und Empfehlungen der Fachgesellschaften sollen in einem digitalen Format in strukturierter Form zur Verfügung stehen, damit qualitätsgesichertes Wissen besser und schneller verfügbar ist.*

*Schnittstellen zu Informationssystemen in Kliniken und Praxen, aber auch zu Patientenportalen und der elektronischen Patientenakte sind zu etablieren, um vorhandenes Wissen aus Leitlinien und Empfehlungen verfügbar zu machen.*

In der **Zweiten Sektion** des CORD-Symposiums am Donnerstagnachmittag und in der **Vierten Sektion** am Freitagmorgen wird reflektiert, welchen Beitrag die bis dato entwickelten Konzepte der MII für die „**IT-basierte Unterstützung von Diagnose und Therapiewahl bei Seltenen Erkrankungen**“ leisten können, ob diese hinreichend sind und welche Ergänzungen notwendig scheinen. In der zweiten Sektion liegt der Schwerpunkt beim Thema Diagnosefindung, in der vierten Sektion beim Thema Therapieunterstützung.

*Digitale Diagnose- und entscheidungsunterstützende Systeme sollen weiterentwickelt, erprobt und qualitätsgesichert implementiert werden.*

*Die Möglichkeiten und die adäquate Anwendung der Digitalisierung sollen in der Aus-, Fort- und Weiterbildung der Gesundheitsberufe integriert sein.*

Die **Verkürzung des Weges zur richtigen Diagnose bei Seltenen Erkrankungen** zählt zu den führenden „Medical Needs“ in diesem Bereich. In der **Zweiten Sektion** des CORD-Symposiums werden die beiden Ansätze „Register für Menschen mit unklaren Diagnosen“ und „Symptom-Algorithmen in Patientenakten“ einander gegenübergestellt und miteinander verglichen. Anhand der konkreten Beispiele des in Hessen basierten „Ohne-Diagnose-Registers“ und des ... XXX aus YYY ... wird vorgestellt, wie die gezielte Zusammenstellung von Gesundheits-, Krankheits-, genetischen, familiären und demografischen Daten für unbefriedigend diagnostizierte Menschen in einem Register realisiert werden kann und wie deren narrative sowie digitale Auswertung zur Diagnosefindung beitragen kann. Das Streben nach KI-basiertem algorithmischen „Checken von Symptomen“ in Electronic Health Records beziehungsweise in standardisierten Repositorien von Datenintegrationszentren wird anhand des Horizon2020-Vorhabens Screen4Care vorgestellt. Sowohl für den Registeransatz als auch für die Nutzung der Versorgungsdokumentation wird hervorgehoben, dass individuelle Präzisionsmedizin eine präzise, standardisierte Dokumentation erfordert.

*Deutschland soll eine gemeinsame semantische Strategie im Gesundheitswesen entwickeln, die die digitale Auswertung von klinischen Befunden ermöglicht.*

*Um Interoperabilität zu fördern und Insellösungen zu verhindern, sollen Datenstandards für Seltene Erkrankungen, die bereits auf nationaler, europäischer und internationaler Ebene etabliert sind, regelhaft berücksichtigt werden. Dazu gehören unter anderem der Datensatz der Europäischen Infrastruktur für Register für Seltene Erkrankungen (ERDRI-Common Data Set), Orpha- Codes + Alpha-ID-SE, Human Phenotype Ontology (HPO) und Empfehlungen der Human Genome Variation Society (HGVS).*

*„Bei allen diesbezüglichen Bemühungen ist im Sinne einer erfolgreichen Umsetzung darauf zu achten, dass eine praktikable Digitalisierung der konsequenten Vermeidung redundanter Dokumentations- und Übermittlungspflichten bedarf.“*

In der **Dritten Sektion** am Donnerstagabend, die zwischen die Sektionen zur Diagnoseunterstützung am Donnerstagnachmittag und zur Therapieunterstützung am Freitagmorgen eingeschoben ist, werden die Datenerfordernisse von präziser Diagnosestellung und gezielter Therapieunterstützung erörtert. Vorgelegt werden die **interoperable, standardisierte Phänotypisierung durch Phenopackets**, die die Genotypisierung ergänzen muss, und die **exakte Kodierung von Diagnosen mit Orpha-Kennnummern**. Es wird kommentiert, dass die präzise, standardisierte, personenbezogene Dokumentation (Betroffene-beschreibendes Faktenwissen) insbesondere im SE-Bereich zum einen die Voraussetzung für die **induktive Gewinnung von Regelwissen** durch Beobachtungsstudien oder Föderiertes Maschinelles Lernen (FML) in Betroffenen-Gruppen ist. Zum anderen ist die standardisierte Dokumentation auch die Voraussetzung für die **deduktive Anwendung des gefundenen Regelwissens bei individuell Betroffenen**. Die Frage der Konvergenz von Dokumentation in Registern und die Zusammenführung mit Real World Data aus Versorgungsdokumentationen in Datenintegrationszentren wird angesprochen.

*Genomische Untersuchungen sollen immer eine standardisierte Phänotypisierung (Beschreibung der klinischen Befunde) als Voraussetzung haben.*

*Die präzise Kodierung von Seltenen Erkrankungen soll auf der Grundlage von internationalen Klassifikationen deutschlandweit einheitlich und verbindlich sein.*

In der **Vierten Sektion** am Freitagmorgen stehen zwei Wege der **IT-Unterstützung bei der kollektiven, induktiven Therapieforschung und der individuellen, deduktiven Therapiewahl** im Mittelpunkt. Wie bei der Diagnoseunterstützung werden die digitale Nutzung der DIZ-Repositorien mit sekundär aufbereiteten Versorgungsdaten zum einen und die digitale Nutzung von gesondert erhobenen Registerdaten zum anderen einander gegenübergestellt, miteinander verglichen und ihre Konvergenz erörtert. Dabei wird die Notwendigkeit von standardisiert dokumentierten oder von standardisiert aufbereiteten Daten konfirmiert. Hin-

sichtlich der **Nutzung der DIZ-Repositoryen** werden ergänzend zu den CORD-MI Starterstudien die Machbarkeitsauswertungen des Forschungsdatenportals Gesundheit, des Use Case Patientenrekrutierung des Primärkonsortiums MIRACUM sowie die interventionellen Use Cases HELP und ASIC des Primärkonsortiums SMITH skizziert. Der Nutzung der keimenden DIZ-Repositoryen, deren Datengrundlagen sich langsam auf die Erfordernisse von SE-Präzisionsmedizin zubewegen, steht der **Aufbau des Nationalen Registers für Seltene Erkrankungen (NARSE)** gegenüber. Auch bei diesem wird das Potential reflektiert, die Betroffenen und die Behandelten von der Odyssee bei der Suche nach Therapieoptionen im Internet zu entlasten. Bei der Gegenüberstellung von gesondert erhobenen Registerdaten und sekundär aufbereiteten Versorgungsdaten in Datenintegrationszentren kommt die Frage der insbesondere für den Bereich der Seltene Erkrankungen proklamierten Konvergenz von Versorgung und Forschung aufs Tableau.

*Gesundheitsdaten dürfen einen geschützten Datenraum nicht verlassen.*

*Die Rahmenbedingungen für die Auswertung von Gesundheitsdaten von Menschen mit Seltene Erkrankungen sollen unter Einbeziehung von Patientenverbänden im Rahmen eines Gesamtkonzeptes zur Sekundärnutzung von Gesundheitsdaten zeitnah erarbeitet werden. Dabei müssen auch Regelungen für Zugangsmöglichkeiten für die industrielle Forschung geprüft werden.*

In der **Fünften Sektion** am Freitag vor dem Mittag werden Erkenntnisgewinne und Konzepte der MI-Initiative für die **Gewährleistung der Datenschutzziele Verfügbarkeit und Vertraulichkeit** vorgestellt sowie Stärken und Schwächen verschiedener Ansätze erörtert. Bei Verbundenen Dezentralen Auswertungen finden die Auswertungen lokal auf der Basis bundeslandspezifischer Regeln mit Einbeziehung aller Fälle statt und nur anonyme Teilergebnisse verlassen die Standorte. Auswertungen auf zentral zusammengeführten Daten finden nur statt, wenn eine informierte Einwilligung („Broad Informed Consent“) der Betroffenen beziehungsweise Betreuenden vorliegt. Aufwendiges, verschlüsseltes Rechnen („Secure Multiparty Computation“) mit gemeinsamer Haftung aber ohne Datenübermittlung im Sinne des Artikels 6 der DSGVO befindet sich zur Ergänzung der klassischen Ansätze in Erprobung und verspricht die Absicherung der Betroffenenrechte im Transinstitutionell Geschützten Datenraum.

## Fazit und Ausblick in der Sechsten Sektion des CORD-Symposiums

*Die länderübergreifende Vernetzung von Forschungsdaten, wie sie z.B. durch die Schaffung des EHDS vorgesehen ist, schafft insbesondere im Bereich der Seltene Erkrankungen Synergien, die verstärkt genutzt werden sollen.*

*In Deutschland werden im Rahmen verschiedener Initiativen (z.B. der Medizininformatik-Initiative, dem NFDI (Nationales Forschungsdateninfrastruktur)-Konsortium Deutsche Humangenom- Phenomarchiv (GHGA)) hierfür die Voraussetzungen geschaffen. Dies schließt den Datenaustausch bei Seltene Erkrankungen ein.*

*„Bei allen diesbezüglichen Bemühungen ist im Sinne einer erfolgreichen Umsetzung darauf zu achten, dass eine praktikable Digitalisierung der konsequenten Vermeidung redundanter Dokumentations- und Übermittlungspflichten bedarf.“*

Die **Sechste Sektion** wagt den übergreifenden **Blick nach Vorn auf die Digitale Zusammenarbeit für Menschen mit Seltene Erkrankungen** in verschiedenen nachfolgenden nationalen und europäischen Initiativen und Programmen. Unter der Moderation von Vertretenden des Medizinischen Fakultätentages und des Verbandes der Universitätsklinika kommunizieren (neudeutsch: „pitchen“) Vertretende von Aktionsbündnissen, Programmen und Initiativen ihre Digitalisierungsanforderungen und ihre Zielsetzungen für Menschen mit Seltene Erkrankungen. Sie erörtern in der abschließenden Podiumsdiskussion die sachlichen und sozialen Herausforderungen der Nicht-nur-Digitalen Zusammenarbeit. Sie beleuchten das Heben von Synergiepotential für Menschen mit Seltene Erkrankungen durch die großen zentralen Programme sowie durch kleine, abgestimmte lokale, dezentrale Digitalisierungsmaßnahmen.