IT-Infrastrukturen in der patientenorientierten Forschung

Aktueller Stand und Handlungsbedarf

2012/2013

verfasst und vorgelegt vom

IT-Reviewing Board der TMF – Technologie- und Methodenplattform

für die vernetzte medizinische Forschung e.V.

AKA

TMF – Technologie- und Methodenplattform
für die vernetzte medizinische Forschung e.V.

TMF

IT-Infrastrukturen in der patientenorientierten Forschung

Aktueller Stand und Handlungsbedarf

2012/2013

verfasst und vorgelegt vom

IT-Reviewing Board der TMF –Technologie- und Methodenplattform

für die vernetzte medizinische Forschung e. V.

AKA

TMF – Technologie- und Methodenplattform
für die vernetzte medizinische Forschung e.V.

TMF

Impressum

IT-Infrastrukturen in der patientenorientierten Forschung
Aktueller Stand und Handlungsbedarf – 2012/2013

Redaktion & Herausgabe
Dr. Johannes Drepper, Sebastian C. Semler

TMF – Technologie- und Methodenplattform
für die vernetzte medizinische Forschung e. V.
Charlottenstraße 42 | D-10117 Berlin
Tel.: +49 (0)30 22 00 24 70 | Fax: +49 (0)30 22 00 24 799
info@tmf-ev.de | www.tmf-ev.de

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.ddb.de abrufbar.

© 2013, TMF –Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung ohne ausdrückliche Zustimmung des Verlages ist unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

Layout: sku:l communication, Michaela Richter, Reichshof-Nosbach
Satz: TMF-Geschäftsstelle, Berlin
Verlag: **Akademische Verlagsgesellschaft AKA GmbH,**
Postfach 41 07 05, 12117 Berlin | www.aka-verlag.com

Druck: Bookstation GmbH, Anzing
Printed in Germany

ISBN: 978-3-89838-690-6

IT-Infrastrukturen in der patientenorientierten Forschung

Aktueller Stand und Handlungsbedarf

2012/2013

verfasst und vorgelegt vom

IT-Reviewing Board der TMF –Technologie- und Methodenplattform

für die vernetzte medizinische Forschung e. V.

AKA

TMF – Technologie- und Methodenplattform
für die vernetzte medizinische Forschung e.V.

TMF

IT-Reviewing Board der TMF

Prof. Dr. Frank Ückert, Prof. Dr. Klaus Pommerening
Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI),
Universtitätsmedizin Mainz

Prof. Dr. Ulrich Sax, Prof. Dr. Otto Rienhoff
unter Mitwirkung von Dr. Sara Y. Nussbeck, Daniela Skrowny,
Karoline Buckow, Thomas Franke
Institut für Medizinische Informatik, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. Jürgen Stausberg
Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE),
Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr. Christian Ohmann
Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS),
Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Prof. Dr. Hans-Ulrich Prokosch
unter Mitwirkung von Andreas Beck
Lehrstuhl für Medizinische Informatik,
Medizinische Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Ronald Speer
Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE),
Universität Leipzig

Sebastian C. Semler, Dr. Johannes Drepper
TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V.

Einleitung 9

Übersicht, Aufbau und Struktur 10
Danksagung 14

Identitätsmanagement 15

Anwendungsbereich 15
Betreiber, Anwender, Nutzer 16
Rahmenbedingungen 16
Kategorisierung der IT-Landschaft 18
Aktueller Bestand 19
Bewertung und Handlungsbedarf 20
Literatur 23

Klinische Studien 24

Anwendungsbereich 24
Betreiber, Anwender, Nutzer 25
Rahmenbedingungen 25
Kategorisierung der IT-Landschaft 27
Aktueller Bestand 28
Bewertung und Handlungsbedarf 28
Literatur 29

Register, Kohorten und Data Repositories 31

Anwendungsbereich 31
Rahmenbedingungen 32
Kategorisierung der IT-Landschaft 33
Aktueller Bestand 34
Bewertung und Handlungsbedarf 40
Danksagung 41
Literatur 42

Bildverarbeitung 43

Anwendungsbereich 43
Betreiber, Anwender, Nutzer 45
Rahmenbedingungen 46
Kategorisierung der IT-Landschaft 47
Aktueller Bestand und Erhebungsergebnisse 48
Bewertung und Handlungsbedarf 49
Danksagung 51
Weiterführende Literatur 51

Biobanken 52

Anwendungsbereich 52
Betreiber, Anwender, Nutzer 53
Rahmenbedingungen 54
Kategorisierung der IT-Landschaft 56
Aktueller Bestand 57
Bewertung und Handlungsbedarf 61
Literatur 62

Mobile IT-Werkzeuge 65

Anwendungsbereich und Eingrenzung 65
Betreiber, Anwender, Nutzer 67
Rahmenbedingungen 67
Kategorisierung der IT-Landschaft 69
Aktueller Stand 70
Bewertung und Handlungsbedarf 73
Literatur 74

Abkürzungsverzeichnis 76

Einleitung

Frank Ückert, Ulrich Sax

Die TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V. ist die Dachorganisation der medizinischen Verbundforschung in Deutschland. Sie ist eine Plattform für den interdisziplinären Austausch und die projekt- wie standortübergreifende Zusammenarbeit, um gemeinsam die organisatorischen, rechtlich-ethischen und technologischen Probleme der modernen medizinischen Forschung zu identifizieren und zu lösen. Die TMF bringt Forscher unterschiedlicher Disziplinen zusammen und entwickelt Konzepte, Methoden, Infrastrukturen und Lösungen. Damit wird die Sicherheit, Qualität und Effizienz der medizinischen Forschung gesteigert, für die notwendige Standardisierung gesorgt und Forschern, unabhängig von ihrer wissenschaftlichen Fragestellung, Hilfestellung bei der Bewältigung der zunehmend komplexer werdenden gesetzlichen und regulatorischen Rahmenbedingungen angeboten.

Als zunehmend wichtig stellt sich die Integration verschiedener Infrastrukturkomponenten (von Datenbanken und Software-Anwendungen über die Ansteuerung von Robotik bis hin zur Kommunikation mit mobilen Geräten) an Standorten, in Projekten und in teils komplexen Vernetzungsstrukturen dar. Heute steht dabei nicht mehr die Auswahl oder Programmierung einzelner IT-Anwendungen im Vordergrund. Vielmehr bedarf es eines Konzepts, IT-Werkzeuge unter Beachtung von Organisation und Personal in die IT-Gesamtlösung eines Forschungsverbundes zu integrieren.

Die daraus abzuleitende Kombination von neuen Anforderungen macht die Konzeption, Suche bzw. Entwicklung passender IT-Lösungen zu einer großen Herausforderung. Wo immer möglich, sollen Prozesse analysiert, modelliert, harmonisiert bzw. optimiert werden, um eine ideale Unterstützung durch Software zu ermöglichen. Alternativ werden eine modulare Konzeption von IT-Lösungen und die Nutzung standardisierter Schnittstellen mit dem Ziel einer möglichst großen Integrationsfähigkeit verfolgt.

Dafür ist es wichtig, eine kontinuierliche Bestands- und Bedarfsanalyse im Bereich der Forschungs-IT durchzuführen und im Konsens abgestimmte Handlungsempfehlungen zu veröffentlichen. Die Ergebnisse des TMF-Projekts »IT-Strategie«[1] dienen dabei als Vorarbeit.

Für die Konzeption und Pflege dieser Bestandsaufnahme von IT-Strukturen wurde mit Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) ein IT-Reviewing-Board gegründet, welches diese Sichtung vornimmt und in Form eines

1 s. http://www.tmf-ev.de/Themen/Projekte/V054_01_IT_Strategie.aspx

öffentlichen Berichts zur Verfügung stellt. Diesen Report zu »IT-Infrastrukturen in der patientenorientierten Forschung in Deutschland« halten Sie nun in den Händen.

Dieser Report wird jährlich mit wechselnden Schwerpunkten, Themen und Autoren fortgeschrieben. Schwerpunkt der ersten Ausgabe ist die Datenerhebung (s. Abb. 1).

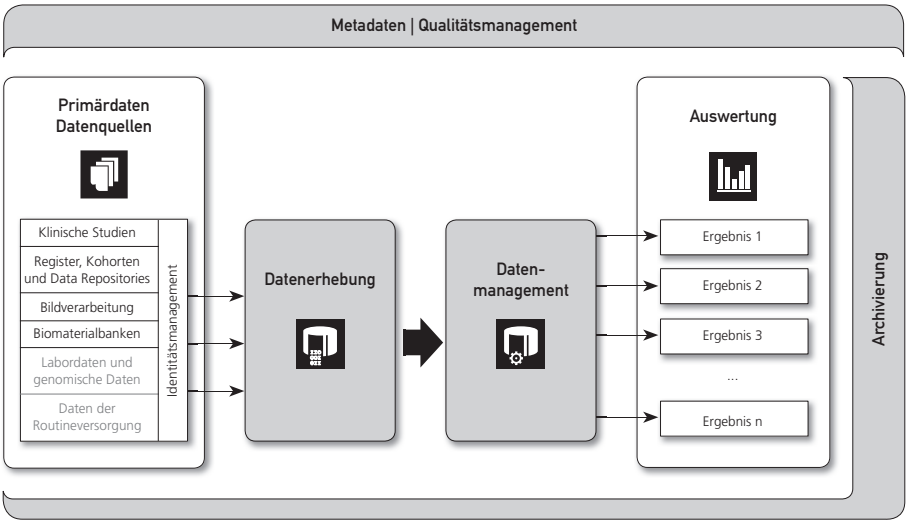

Abbildung 1: Generische Darstellung der Datenverarbeitung in der patientenorientierten Forschung von den Datenquellen bis zur Auswertung und Archivierung. Auf die Verarbeitung von Labor-, molekulargenetischen und sekundär genutzten Daten aus der Routineversorgung wird in den Folgeberichten eingegangen

Übersicht, Aufbau und Struktur

Die Kapitel sind im Regelfall in jeweils sechs Abschnitte unterteilt. Dargestellt werden der Anwendungsbereich, die handelnden Akteure und ihre Rollen, relevante Rahmenbedingungen, die Kategorisierung der IT-Landschaft, der aktuelle Bestand und schließlich eine Bewertung mit dem sich daraus eventuell ergebenden Handlungsbedarf.

Identitätsmanagement

Das Identitätsmanagement spielt beim Umgang mit Daten von Patienten oder Probanden in der medizinischen Forschung eine wesentliche Rolle, nicht nur, aber gerade auch für den Datenschutz. Mit den Anforderungen des Datenschutzes in der medizinischen Forschung hat sich die TMF seit ihren Anfängen intensiv beschäftigt, insbesondere mit der Frage, wie die Identität von Patienten oder Probanden durch Pseudonyme verborgen werden kann. Im Bereich der IT wurden dafür als zentrale Werkzeuge Pseudonymisierungsverfahren entwickelt, die seither in vielen Projekten eingesetzt werden und auch außerhalb des TMF-Umfelds richtungsweisend sind.

Prof. Dr. Klaus Pommerening ist langjähriger Sprecher der AG Datenschutz der TMF und war Coautor der TMF-Datenschutzkonzepte. Prof. Dr. Frank Ückert, der Mitglied des TMF-Vorstandes ist, setzte diese in den Bereichen Telemedizin, Web 2.0 und zahlreichen klinischen (Verbund-)Registern um. Beide Autoren kommen aus der Medizininformatik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und stellen in ihrem Kapitel bestehende Konzepte und Werkzeuge vor, um die Datenhaltung im Verbund datenschutzgerecht gestalten zu können. Handlungsbedarf besteht darin, diese Werkzeuge zu einem Identitätsmangement für Forschungsverbünde zunehmender Komplexität weiterzuentwickeln und eine passende Dienstleistungslandschaft aufzubauen, die den Forschungsverbünden eine unproblematische Nutzung ermöglicht.

Klinische Studien

Die Erfassung und Verarbeitung von Daten im Rahmen von klinischen Studien erfordert ein aufwändiges Qualitätsmanagement und unterliegt komplexen regulatorischen Vorgaben. Entsprechend hoch sind die Anforderungen an eine IT-unterstützte Umsetzung. Aktuell werden eine Vielzahl von Werkzeugen und Softwarelösungen eingesetzt, unter anderem kommerzielle Systeme, Eigenentwicklungen und Open Source-Lösungen. Der Einsatz solcher Systeme wurde im Rahmen mehrerer TMF-Projekte unter Beteiligung des Koordinierungszentrums für Klinische Studien an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bearbeitet. Prof. Dr. Christian Ohmann leitet dieses Studienzentrum. Zu seinen Arbeitsschwerpunkten zählt das European Clinical Research Network (ECRIN), welches seit 2004 von der EU gefördert wird und demnächst in eine legale Infrastruktur übergeht (ECRIN-ERIC). In ECRIN repräsentiert er das Deutsche Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS-Netzwerk) und ist hier maßgeblich in die Koordinierung der Zertifizierung von ECRIN-Datenzentren und in die Entwicklung von Software und Services für multinationale klinische Studien in Zusammenarbeit mit anderen EU-Projekten involviert (Transform, EHR4CR, p-medicine, BioMedBridges). In den Jahren 2003 bis 2008 war Prof. Ohmann Mitglied des Vorstands der TMF.

Als Mitarbeiter des Zentrums für Klinische Studien Leipzig war Ronald Speer maßgeblich mit der Auswahl und Einführung der dort eingesetzten Studienmanagementsoftware betraut. Er agierte unter anderem von 2001 bis 2006 als Sprecher der AG Qualitätsmanagement und nach deren Fusion mit der AG IT-Infrastruktur bis 2010 als Sprecher der AG IT-Infrastruktur und Qualitätsmanagement der TMF. Er leitete mehrere TMF-Projekte, unter anderem zur Systemvalidierung und IT-Sicherheit. Von 2003 bis 2006 war Ronald Speer im Vorstand der TMF vertreten.

Register, Kohorten und Data Repositories

Register und Kohorten stellen eine wesentliche Grundlage zur Erkenntnisgewinnung in der vernetzten, patientenorientierten Forschung dar, wie eine 2012 durchgeführte Erhebung in den Mitgliedsverbünden der TMF erneut bestätigt hat. Zunehmend wird ihr Aufbau durch Fragestellungen der Versorgungsforschung und der Qualitätssicherung getrieben. Ein Markt für eigenständige Registersoftware fehlt, so dass für die Verwaltung von Patienten oder Probanden und für das Datenmanagement entweder Eigenentwicklungen oder Werkzeuge aus dem Bereich klinischer Studien zum Einsatz kommen; Software zur Unterstützung von Planung und Entwicklung von Registern und Kohorten findet sich nicht.

Prof. Dr. Jürgen Stausberg ist stellvertretender Sprecher der Arbeitsgruppe IT-Infrastruktur und Qualitätsmanagement der TMF und Sprecher der Arbeitsgruppe Register des Deutschen Netzwerks Versorgungsforschung (DNVF). An der Ludwig-Maximilians-Universität München besetzt er eine Professur für Medizinische Informatik. Prof. Stausberg hat für die TMF wichtige Projekte zu Registern durchgeführt, u. a.zu Fragen der Datenqualität und zu IT-Anforderungen.

Bildverarbeitung

Bilddaten sind schon seit längerem die Grundlage vieler biomedizinischer Forschungsprojekte. Der Einsatz von bildgebenden Verfahren in der Forschung nimmt in vielen Bereichen weiter zu. Doch während das Bilddatenmanagement in der Versorgung seit dem Einsatz von spezialisierten Archivsystemen (PACS) und der Verbreitung des DICOM-Standards zumindest einrichtungsintern in den meisten deutschen Kliniken geregelt ist, stellt das Management von Bilddaten für die Forschung die Infrastrukturanbieter vor neue, teilweise ungelöste Herausforderungen. Allerdings ist das Vorhandensein einer professionell betriebenen Bilddateninfrastruktur eine Grundvoraussetzung für aussagekräftige und verifizierbare Forschungsergebnisse.

Prof. Dr. Ulrich Sax ist Sprecher der Arbeitsgruppe IT-Infrastruktur und Qualitätsmanagement der TMF. Er betreibt als Leiter des Geschäftsbereichs IT der Universitätsmedizin Göttingen und als Leiter der AG IT-Infrastruktur Translationale Forschung im Institut für Medizinische Informatik in Göttingen umfangreiche IT-Infrastrukturen in Forschung und Versorgung. Thomas Franke ist Medizininformatiker in der Abteilung Medizinische Informatik in Göttingen. Beide Autoren verfügen über einen reichen Erfahrungsschatz aus Bildverarbeitungsprojekten in Forschung und Versorgung. Sie stellen unter Hinzuziehung weiterer Experten aus der Bildverarbeitung in ihrem Kapitel verschiedene Ansätze vor, IT-Infrastrukturen für das Bilddatenmanagement anforderungsgerecht zu gestalten.

Biobanken

Die AG Biomaterialbanken der TMF wurde bereits 2003 gegründet, da frühzeitig erkannt wurde, dass Biobanken mit qualitativ hochwertigen Biomaterialien und umfassenden Annotationsdaten für die moderne biomedizinische Forschung essentiell sind. Die Verwaltung der Biomaterialien mithilfe von professionell betriebenen IT-Systemen steckt in Deutschland jedoch noch in den Kinderschuhen. In den kommenden Jahren werden die Anstrengungen auf diesem Gebiet gebündelt werden müssen, um eine effiziente Integration dieser Softwaresysteme in die Anwendungssystemlandschaft von Kliniken und Forschungsprojekten voran zu treiben und mehr automatisierte Prozesse ermöglichen zu können.

Dr. Sara Y. Nussbeck ist Leiterin des CIOffice Forschungsnetze am Institut für Medizinische Informatik an der Universitätsmedizin Göttingen, welches seit mehr als zehn Jahren Forschungsinfrastrukturen für medizinische Forschungsverbünde bereitstellt und weiterentwickelt. Sie ist Mitglied der internationalen (ISBER) und der europäischen Biobankengesellschaft (ESBB). Bei ISBER vertritt sie offiziell die TMF in der Arbeitsgruppe Informatik, bei ESBB ist sie Gründerin und Leiterin der Arbeitsgruppe ESBBperanto, die sich mit Metadaten von Biobanken beschäftigt. Aktuell ist sie verantwortlich für das IT-Konzept der zentralen Göttinger Biobank. Daniela Skrowny ist Medizininformatikerin im CIOffice und verantwortlich für den Aufbau und die Weiterentwicklung des Biobankmanagementsystems. Prof. Dr. Hans-Ulrich Prokosch war von 2006 bis 2010 TMF-Vorstandsmitglied und ist derzeit stellvertretender Leiter des GMDS-Fachausschusses Medizinische Informatik sowie Leiter der GMDS-Arbeitsgruppe »Nutzung von Elektronischen Krankenakten für die klinische Forschung«. Bereits 2009 leitete er im Rahmen des IT-Strategie-Projektes der TMF das Teilprojekt zum Thema »IT-Werkzeuge für Biomaterialbanken«. Am Standort Erlangen hat er in den letzten Jahren umfangreiche IT-Infrastrukturkomponenten für die Unterstützung der Forschung etabliert. Andreas Beck ist Medizininformatiker am Erlanger Lehrstuhl für Medizinische Informatik und dort verantwortlich für den Aufbau und den Betrieb des Biobankmanagementsystems sowie der fakultätsweit genutzten Studiendatenbank.

Mobile IT-Werkzeuge

Das Spektrum der Einsatzmöglichkeiten mobiler IT-Werkzeuge hat mit der zunehmenden Verbreitung von Smartphones und Tablet-PCs eine neue Dimension erreicht. Dazu gehört auch die patientenorientierte Erfassung von Lebensqualitätsparametern (Patient Reported Outcome, PRO), Symptomen oder Umweltfaktoren mit Hilfe dieser »Smart Devices«. Dabei unterliegt eine Dokumentation von PRO-Daten mit Smartphones oder Tablet-PCs in einer klinischen Studie den gleichen regulatorischen Anforderungen wie eine Datenerfassung über Standard-Software für klinische Studien. Trotz weitestgehend guter Netzqualität in städtischen Gebieten muss die Netzverfügbarkeit, aber auch die

psychologische und soziale Einstellung im Hinblick auf die Erfassungsmethode geprüft werden, um eine ungewollte Selektion der Anwender zu vermeiden.

Im Rahmen verschiedener Projekte entwickelt die Medizininformatikerin Karoline Buckow im Institut für Medizinische Informatik der Universitätsmedizin Göttingen Lösungen für eine Erfassung von Daten am Patienten in Kooperation mit Prof. Dr. Otto Rienhoff, dem Direktor des Instituts. Die Erfahrungen zur mobilen Datenerfassung und Datenübertragung reichen in diesem Institut vom Start der Kompetenznetze in der Medizin bis zu aktuellen Projekten aus den Bereichen Lab-on-a-Chip, Ambient Assisted Living und App-Entwicklung.

Danksagung

Ein Großteil der in diesem Bericht zusammengetragenen Informationen geht auf den regelmäßigen interdisziplinären Austausch in den Arbeitsgruppen der TMF zurück, die ihre Sitzungen in den letzten Jahren auch verstärkt für Teilnehmer und Anregungen von außerhalb der Mitgliedschaft geöffnet haben. Dies sind neben den Arbeitsgruppen »IT-Infrastruktur und Qualitätsmanagement«, »Biomaterialbanken« und »Datenschutz« auch die Arbeitsgruppen »Management klinischer Studien«, »Medizintechnik« und »Molekulare Medizin«. Weitergehende Informationen zu den Arbeitsgruppen und den Möglichkeiten, als Mitgliedsvertreter oder Gast an diesem Austausch teilzunehmen, vermitteln gerne die jeweiligen Ansprechpartner der Geschäftsstelle der TMF.[2]

Dieses Projekt zur Erstellung eines IT-Reviews war nur möglich durch die Förderung des Projekts »Methodische und infrastrukturelle Vernetzung für Qualitäts- und Effizienzsteigerung in der medizinischen Forschung« (MethInfraNet) durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (Förderkennzeichen: 01GI1003). Wir bedanken uns an dieser Stelle bei den Verantwortlichen im BMBF für die Weitsicht und die finanzielle Förderung.

2 s. www.tmf-ev.de

Identitätsmanagement

Klaus Pommerening, Frank Ückert

Anwendungsbereich

Gegenstand dieses Abschnitts ist das Identitätsmanagement für Patienten oder Probanden in der medizinischen Forschung. Dieses ist ein Kernthema des Datenschutzes und überall dort relevant, wo mit patientenbezogenen Daten geforscht wird. Es dient dazu, die Identität der Betroffenen durch die Verwendung von Pseudonymen zu verbergen und erfüllt somit eine grundlegende Anforderung des Datenschutzes: Ein versehentlicher oder absichtlicher Missbrauch der Daten wird durch die Pseudonymisierung und gegebenenfalls den Einsatz eines Datentreuhänders wesentlich erschwert. Durch die verteilte Speicherung verschiedener Datenarten wird eine informationelle Gewaltenteilung erreicht. Eine Besonderheit der medizinischen Verbundforschung ist, dass oft viele unabhängige Projekte kooperieren, die eigene Pseudonymisierungsschemata einsetzen müssen; daher muss das Identitätsmanagement hier auch in der Lage sein, verschiedene Pseudonyme zu verwalten und bei bestehender Notwendigkeit zusammenzuführen.

Soweit Forschung direkt im Behandlungszusammenhang stattfindet, ist der Patient persönlich bekannt und ein gesondertes Identitätsmanagement nicht nötig. Es wird aber sofort dann erforderlich, wenn für eine klinische Studie oder ein Register eine örtlich oder zeitlich über die direkte Behandlung hinausreichende Datenspeicherung oder -verwendung vorgesehen ist.

Da Pseudonyme die Zuordnung zwischen medizinischen Daten und Identitätsdaten – unter der Verantwortung eines Datentreuhänders – bewahren, bleiben die Daten im rechtlichen Sinne personenbezogen; ihre Speicherung und Verarbeitung muss daher im Regelfall durch eine passende Einwilligungserklärung abgedeckt sein.

Besondere Probleme beim Identitätsmanagement entstehen bei internationalen Projekten, teils durch unterschiedliche Interpretation der rechtlichen Rahmenbedingungen, teils aber auch durch fehlende Internationalisierung der vorhandenen Werkzeuge.

Fazit: Das Identitätsmanagement ist vor allem für Forschungsverbünde (einschließlich deren Biobanken) ein unverzichtbares Mittel zur Erfüllung der Datenschutzanforderungen. Es ist daher auch eine zentrale Komponente der generischen Datenschutzkonzepte der TMF [1, 2]. Durch den Einsatz geeigneter Konzepte und Werkzeuge wird die Datenhaltung im Verbund aus der rechtlichen Grauzone geführt, wobei die Bewertung der Maßnahmen oft von der zuständigen Datenschutzaufsicht abhängt. Hier hat die TMF bereits seit ihrem

Beginn Pionierarbeit geleistet, indem sie in Abstimmung mit den Datenschutzbeauftragten des Bundes und der Länder mit den generischen Konzepten zuverlässige Modelle aufgezeigt hat, die als Vergleich oder Blaupause für neue Forschungsverbünde dienen können.

Betreiber, Anwender, Nutzer

Das Identitätsmanagement ist in erster Linie Teil der Infrastruktur eines Forschungsverbunds. Die Anwendung geschieht in der Regel implizit, etwa weil das Identitätsmanagement in der Software zum Electronic Data Capturing (EDC) eingebaut ist, z. B. mit Hilfe der gemeinsam von der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und der TMF zur Verfügung gestellten Datenschutz-Bibliothek[3] zum Modell A der generischen Datenschutzkonzepte der TMF [1]. Alternativ können Funktionen des ID-Managements als Netzdienst in die Systemkommunikation eingebunden sein, wie es z. B. auch der PID-Generator[4] und der Pseudonymisierungsdienst[5] der TMF unterstützen. Direkte Anwender sind daher im Weiteren nur Verbundpartner mit Treuhänderfunktion, wobei die direkte Anwendung bei diesen sich im Regelfall auf Depseudonymisierungsprozesse beschränkt.

Implizit sind aber alle Mitarbeiter eines Forschungsverbunds Anwender des Identitätsmanagements, indem sie die Infrastruktur nutzen. Der gesamte Forschungsverbund profitiert von einer datenschutzgerechten IT-Landschaft und von reduzierten IT-Investitionen durch den Einsatz vorhandener Werkzeuge und Konzepte, und sei es nur als Vorlage für Eigenentwicklungen.

Betreiber des Identitätsmanagements soll eine unabhängige vertrauenswürdige Instanz (TTP = Trusted Third Party oder Datentreuhänder) sein. Wünschenswert ist eine Professionalisierung und Verstetigung der Dienste, sowohl in organisatorischer als auch in technischer Hinsicht. Modelle dafür kristallisieren sich erst heraus; bisher werden die Dienste fast durchweg in Eigenregie der Forschungsverbünde betrieben und die vorhandenen Konzepte oft eher zur Orientierung für eigene Implementierungen genutzt.

Rahmenbedingungen

Die wesentlichen **rechtlichen Rahmenbedingungen** für das Identitätsmanagement liegen im Datenschutzrecht und im Arztrecht (das die ärztliche Schweigepflicht festschreibt). Das Datenschutzrecht ermöglicht im Regelfall auf Basis einer informierten Einwilligung die rechtlich einwandfreie Nutzung von Daten für die Forschung. Das

3 s. http://www.tmf-ev.de/Produkte/P014012

4 s. http://www.tmf-ev.de/Produkte/P015011

5 s. http://www.tmf-ev.de/Produkte/P000011

ebenfalls im Datenschutzrecht verankerte Gebot der Datensparsamkeit schreibt dabei immer eine Anonymisierung oder Pseudonymisierung der Daten vor, wenn dies den Forschungszweck nicht verhindert. Der Pseudonymisierung ist dabei häufig der Vorzug zu geben, da nur sie die langfristige Zusammenführung der Daten eines Patienten z. B. bei Follow-ups sowie die Rekontaktierung von Patienten zu Rekrutierungszwecken oder auch bei Vorliegen behandlungsrelevanter Forschungsergebnisse ermöglicht. Zudem erfordert eine effektive Anonymisierung häufig ebenfalls eine Vergröberung der medizinischen Daten, die die weitere Nutzung für bestimmte Fragestellungen ausschließt. Auch der derzeit vorliegende Entwurf für eine neue EU-Datenschutzverordnung [3] gibt den Weg eines pseudonymisierten Identitätsmanagements vor.

Eine wichtige **organisatorische Rahmenbedingung** ist durch die Erarbeitung der generischen Datenschutzkonzepte der TMF [1, 2] und deren Abstimmung mit den Arbeitskreisen Wissenschaft und Gesundheit der Konferenz der Datenschutzbeauftragten des Bundes und der Länder gegeben. Hier liegen generische Musterlösungen für eher klinisch (Modell A) oder wissenschaftlich fokussierte (Modell B) Forschungsnetze und Biobanken vor, die schon in vielen Fällen umgesetzt wurden und zu einem akzeptierten und mit Datenschützern abgestimmten Datenschutzkonzept des jeweiligen Forschungsverbunds führten. Aufbauend auf den Anwendungserfahrungen wurden die bestehenden generischen Konzepte in den letzten Jahren überarbeitet und in einem modular gestalteten Leitfaden zusammengefasst. Die Abstimmung dieser zweiten Version generischer Lösungen mit den Datenschützern und die Publikation stehen jedoch noch aus.

Für den verteilten Betrieb der in den Konzepten vorgegebenen Dienste des ID-Managements werden geeignete unabhängige Dienstleister benötigt, z. B. Medizininformatische (MI) Institute oder Rechenzentren. Hier sind in vielen Fällen bereits praktikable Lösungen geschaffen worden, für die aber noch ein rechtlich abgesicherter standardisierter Rahmen aufgebaut werden muss; eine wichtige Rolle spielen dabei Verträge, die insbesondere die nötige rechtliche Unabhängigkeit gewährleisten (Bindung an die Richtlinien des Verbundes, aber Weisungsunabhängigkeit), Policies und SOPs.

Technische Rahmenbedingungen wurden von der TMF durch universelle Softwarelösungen geschaffen, die z. T. schnell und einfach nutzbar sind, aber dringend einer Anpassung an aktuelle Systemumgebungen und einer Funktionserweiterung bedürfen. Die Installation auf dedizierten Servern in hochsicherer Umgebung ist in vielen Fällen verwirklicht. Hinsichtlich der Integration dieser für die deutsche Forschungslandschaft spezifischen Dienste fällt auf, dass standardisierte Schnittstellen für den Austausch von Identitätsdaten und zugehöriger IDs fehlen oder für eher versorgungsorientierte Anwendungsfälle konzipiert wurden, wie z. B. im Rahmen von HL7-Nachrichten oder in den IHE-Profilen PIX/PDQ.

Zu nennen sind hier auch **psychologische Rahmenbedingungen**. Insbesondere in neu gegründeten Forschungsverbünden besteht oft ein mangelndes Problembewusstsein hinsichtlich der notwendigen Datenschutzmaßnahmen und des hierfür erforderlichen Identitätsmanagements; dieses erfordert Aufklärungsarbeit seitens der TMF, wobei die Beweggründe und Erfahrungshintergründe der Beteiligten berücksichtigt werden müssen. Dieser dauerhaften Weiterbildungsaufgabe widmet sich die TMF mit vielen Workshops, den Jahreskongressen, der TMF School und vor allem auch mit dem nie drigschwelligen Beratungsangebot der AG Datenschutz. Den Verantwortlichen für die Verbünde muss vermittelt werden, dass erst ein sorgfältig geplantes und sicher implementiertes Identitätsmanagement eine datenschutzgerechte Zusammenarbeit im Verbund über institutionelle Grenzen hinweg ermöglicht und dass es nicht eine zusätzliche bürokratische Hürde darstellt, sondern dabei hilft, die Ziele des Verbunds zu erreichen. Die Angst vor der Komplexität und vor Umsetzungsschwierigkeiten kann durch die Angebote der TMF wesentlich reduziert werden.

Fazit: Das Konzeptstadium zur Erfüllung der rechtlichen Rahmenbedingungen kann heute mit generischen Vorlagen und einem breiten Beratungsangebot gut unterstützt werden, an professionellen Angeboten zur Umsetzung von technischen und organisatorischen Maßnahmen wird gearbeitet, das Problembewusstsein, insbesondere bei neuen Forschungsverbünden, ist immer wieder neu zu schaffen und zu schärfen.

Kategorisierung der IT-Landschaft

IT-Systeme, die in der Verbundforschung an das Identitätsmanagement angebunden werden müssen, fallen in zwei Klassen:

1. IT-Systeme, die speziell für den Forschungsverbund beschafft oder geschaffen werden.
2. IT-Systeme, die der Routineversorgung dienen und Daten für den Forschungsverbund exportieren, sowie die dazu genutzten Exportschnittstellen.

In die erste Klasse gehören EDC-Systeme und Registersoftware sowie »selbst gestrickte« Datenbanken und Datensammlungen bis hin zur Nutzung von Access-Datenbanken und Excel-Tabellen. Da oft Weboberflächen eingesetzt werden, ist die Einbindung des Identitätsmanagements mittels Webtechnologien besonders relevant. Auf der Infrastrukturebene muss das Identitätsmanagement in die genutzte Kommunikationssoftware eingebunden sein.

In die zweite Klasse gehören Kliniksysteme wie KIS, LIMS, RIS (aber auch APIS) sowie klinische Datawarehouses und Register samt Werkzeugen für Datenextraktion und Datenaufbereitung.

Fazit: Damit das Identitätsmanagement in heterogene IT-Landschaften integriert werden kann, sollte die Implementation auf zentralen Diensten beruhen, die als Web-Services über standardisierte Schnittstellen genutzt werden können.

Aktueller Bestand

Zurzeit werden in den medizinischen Forschungsverbünden verschiedene organisatorische **Ansätze** verfolgt und verschiedene **Werkzeuge** zum Identitätsmanagement eingesetzt:

- Eine genaue Umsetzung des Identitätsmanagements, wie im generischen Datenschutzkonzept der TMF beschrieben, ist für das Modell A recht häufig anzutreffen, für das Modell B nur im Ansatz.
- Der PID-Generator der TMF wird in Verbünden, die dem Modell A folgen, an vielen Stellen eingesetzt, oft direkt, oft aber auch in modifizierter oder »nachgebauter« Form.
- Der Pseudonymisierungsdienst der TMF, der für das Modell B benötigt wird, wird bisher nur experimentell genutzt; eine voll funktionsfähige echte Nutzung steht noch aus.
- Darüber hinaus werden in einigen Verbünden selbst entwickelte Lösungen genutzt, die dem TMF-Ansatz nachgebildet sind (und in einigen Fällen schon vor dem TMF-Konzept existierten).
- Von der TMF unabhängige Lösungen für das Identitätsmanagement findet man vor allem bei den epidemiologischen Krebsregistern. Darüber hinaus gibt es auch in anderen Projekten konzipierte und umgesetzte Ansätze (QuaSi-Niere, ACGT, GANI_MED). Im TMF-Projekt zur Überarbeitung der generischen Datenschutzkonzepte wurde eine Übersicht erarbeitet, und die interessantesten der einzelnen Ansätze wurden begutachtet. Insgesamt wurden sie als gute Ansätze, aber für einen generischen Forschungsverbund zum unmittelbaren Einsatz als nicht flexibel und leistungsfähig genug bewertet. Die im Rahmen des ACGT-Projekts entwickelten Werkzeuge der Firma Custodix könnten allerdings inzwischen einen Reifegrad erreicht haben, der eine nähere Befassung sinnvoll macht. Hier sind insbesondere die Werkzeuge CAT (Custodix Anonymisation Tool) und PIMS (Patient Identity Management System) zu nennen.[6]
- Viele Verbünde betreiben gar kein wirksames Identitätsmanagement.

Für das Identitätsmanagement gibt es verschiedene **Betriebsmodelle** von der »Pseudonymisierung an der Quelle« bis zum einrichtungsübergreifenden Angebot zentraler

6 Berücksichtigt wurden u. a. die Ergebnisse eines TMF-Workshops zu ID-Tools vom 22.5.2012 in Mainz und öffentlich verfügbare Unterlagen im Oktober 2012.

Dienste. In Zukunft wird auch ein verbundübergreifendes Identitätsmanagement eine zunehmend wichtige Rolle spielen.

Das Angebot der TMF und einzelner Mitgliedsverbünde in Bezug auf das Identitätsmanagement umfasst:[7]

- PID-Generator mit Patientenliste, fehlertolerantem Record-Linkage, deutscher Phonetik nach Michael [4] und Postel [5] sowie SOAP-Schnittstelle,
- Pseudonymisierungsdienst für die zweite Stufe einer doppelten Pseudonymisierung mit je einer Schnittstelle zu Studiendatenbanken und Forschungsdatenbanken,
- Interoperabilität mit EDC-Software − etwa per proprietärem PID-Dispatcher in SecuTrial oder generisch in Form der frei verfügbaren Datenschutzbibliothek zur Umsetzung von Modell A für javascriptfähige Browser. SecuTrial wird in dieser Form z. B. in den Kompetenznetzen »Parkinson« und »Angeborene Herzfehler« genutzt. Für den Einsatz der Datenschutzbibliothek »Modell A« kann das Register des Netzwerks für Ichthyosen und verwandte Verhornungsstörungen (NIRK) als Referenz dienen.

Für den Betrieb des Identitätsmanagements bietet auch die Non-Profit-Organisation CDP (Center for Data Proction)[8] eine Dienstleistung an, die im Rahmen von EU-Projekten wie ACGT entwickelt wurde und mit Hilfe der Werkzeuge der Firma Custodix umgesetzt wird.

Bewertung und Handlungsbedarf

Ein sorgfältig konzipiertes und sicher umgesetztes Identitätsmanagement ist für einen datenschutzgerechten Betrieb eines Forschungsnetzes unerlässlich. Es spielt eine zentrale Rolle in den generischen Datenschutzkonzepten der TMF und wird bei deren Revision noch deutlicher als zentrales Modul eines Forschungsverbunds herausgearbeitet. Für die von der TMF angebotenen Werkzeuge kann man resümieren:

- Der PID-Generator wird in vielen Verbünden eingesetzt und hat seine Nützlichkeit und Stabilität bewiesen.
- Der Pseudonymisierungsdienst wird derzeit noch nicht produktiv eingesetzt.
- Die Software-Bibliothek zur Umsetzung des generischen Modells A der TMF-Datenschutzkonzepte wird in wenigen Verbünden im Rahmen spezifisch entwickelter Anwendungen genutzt.

Um die Anwendung in der deutschen medizinischen Forschungslandschaft und die internationale Kooperation zu fördern, besteht folgender Handlungsbedarf:

---

7 s. www.tmf-ev.de/produkte

8 s. https://cdp.custodix.com

- Der Pseudonymisierungsdienst muss als generisch einsetzbares Werkzeug zur Umschlüsselung von Pseudonymen und als Grundbaustein einer informationellen Gewaltenteilung überarbeitet oder neu entwickelt werden. Um eine robuste und praktikabel nutzbare Software zu erhalten, müssen spätere Betreiber eng in die Entwicklung eingebunden werden.
- Der PID-Generator oder vergleichbar mächtige Softwarekomponenten müssen dahingehend aktualisiert und erweitert werden, dass alle für eine Umsetzung der neuen generischen Konzepte der TMF notwendigen Funktionen unterstützt werden und dass eine solche Softwarekomponente in aktuellen Systemumgebungen sicher eingesetzt werden kann.
- Weiterentwicklung der Konzepte und Umsetzungen, insbesondere
  - Verbesserung anhand der Rückmeldungen von Anwenderworkshops
  - Internationalisierung
  - Einbindung oder Anbindung eines Kontaktmanagements (CRM)
  - Einbindung oder Anbindung eines Einwilligungsmanagements
  - Entwicklung sicherer Anonymisierungsfunktionen (z. B. zur k-Anonymisierung)[9]
- Die TMF-Aktivitäten zur Schaffung einer angemessenen Aufmerksamkeit (*Awareness*) und zur Vermittlung des nötigen Know-hows (z. B. TMF School, Workshops, Jahreskongresse, Tutorien auf Tagungen einschlägiger Fachgesellschaften) sind dauerhaft fortzuführen.
- Professioneller Betrieb als kommerzielle, möglichst preiswerte Dienstleistung alternativ zum Eigenbetrieb. Auf jeden Fall sollten Werkzeuge und Betrieb streng standardisiert sein. Die Möglichkeit einer formalen Zertifizierung durch geeignete Stellen (Behörden und Verbundforschung selbst) sollte genutzt werden.
- Problematisch für Dienstleistungsmodelle ist, dass diese Dienste nicht für alle Forschungsverbünde beim selben Dienstleister angesiedelt sein dürfen, weil ein solches »Superidentitätsmanagement« nicht auf datenschutzrechtliche Akzeptanz hoffen könnte. Daher sollten mehrere unabhängige Dienstleister existieren. In der Erprobung ist ein Modell, bei dem verschiedene Forschungsverbünde gegenseitig Dienstleistungen anbieten.
- Das Angebot an fertigen Problemlösungen mit Service und Beratung ist auszubauen. Damit wird die Rechts- und Investitionssicherheit der medizinischen Forschungsverbünde nachhaltig gefördert.

9 Ein Softwareframework zur Umsetzung einer k-Anonymisierung wird als TMF-Produkt bereits zur Verfügung gestellt, s. www.tmf-ev.de/Produkte/P100201.

- Die von Custodix angebotenen Werkzeuge und die von CDP bereitgestellten Dienstleistungen sollten einer genaueren Inspektion unterzogen werden, insbesondere hinsichtlich Praxiserfahrungen und Nachhaltigkeit. Nach den vorhandenen Beschreibungen könnten Sie zumindest einen Teil der Anforderungen an das Identitätsmanagement der medizinischen Verbundforschung abdecken.
- Ebenfalls wünschenswert ist eine Evaluation der »Mainzelliste«, einer neuen Softwareplattform zur Umsetzung der Patientenliste, die im Mai 2013 unter einer Open-Source-Lizenz (AGPLv3) von der Universitätsmedizin Mainz verfügbar gemacht wurde.
- Langfristig sollten internationale Standards für die Nutzung von ID-Management-Funktionen entwickelt werden, die eine standardisierte Anbindung eines ID-Managements an proprietäre Softwaresysteme in der Versorgung und der Forschung ermöglichen, z. B. auf der Basis von ISO/TS 25237[10] oder des IHE Healthcare Data Pseudonymization Handbook.[11]

10 derzeit im Review

11 derzeit als Internal Draft, s. ftp://ftp.ihe.net/IT_Infrastructure/iheitiyr10-2012-2013/Technical_cmte/WorkItems/PseudonymizationWhitePaper/

Literatur

1. Reng, C.-M., Pommerening, K., Specker, C., Debold, P., *Generische Lösungen zum Datenschutz für die Forschungsnetze in der Medizin: Im Auftrag des Koordinierungsrates der Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze*. 1. Aufl. 2006, Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
2. Becker, R., Ihle, P., Pommerening, K., Harnischmacher, U., *Ein generisches Datenschutzkonzept für Biomaterialbanken (Version 1.0)*, 2006, TMF, http://www.tmf-ev.de/produkte/P010021.
3. EC *Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr (Datenschutz-Grundverordnung)*. 2012. European Commission, http://ec.europa.eu/justice/data-protection/document/review2012/com_2012_11_de.pdf.
4. Michael, J., *Doppelgänger gesucht. Ein Programm für kontextsensitive phonetische Textumwandlung.* c´t, 1999. **25**: S. 252–261.
5. Postel, H.J., *Die Kölner Phonetik. Ein Verfahren zur Identifizierung von Personennamen auf der Grundlage der Gestaltanalyse.* IBM-Nachrichten, 1969. **19:** S. 925–931.

Klinische Studien

Christian Ohmann, Ronald Speer

Anwendungsbereich

In diesem Abschnitt wird die Erfassung und Verarbeitung von Daten im Rahmen klinischer Studien behandelt. Die Organisation und Durchführung von klinischen Studien ist eines der zentralen Themen im Bereich der klinischen Forschung und ohne den Einsatz von rechnergestützten Verfahren nicht mehr vorstellbar. Die Erfassung und Verarbeitung der Daten in klinischen Studien stellen dabei große Anforderungen an die unterschiedlichen Werkzeuge und Softwarelösungen, die hierfür eingesetzt werden. Diese unterscheiden sich je nach Anforderungsbereich in ihrer Funktionalität. Für die Erfassung und Verwaltung der Daten werden Clinical Data Management Systems (CDMS) genutzt. Die Planung und Verwaltung von Studien wird hingegen unter anderem durch Software zum Projekt- und Dokumentenmanagement unterstützt. Spezialsoftware kommt z. B. für die Erfassung, Verwaltung und Meldung von unerwünschten Ereignissen (Serious Adverse Events, SAEs) zum Einsatz. Für die Auswertung der Daten werden zudem verschiedene Statistikpakete eingesetzt (z. B. SAS, R, SPSS). Gemäß der Schwerpunktsetzung dieses Berichts im Bereich der Datenerhebung werden im Folgenden vorrangig Softwarelösungen zur Erfassung und Verwaltung der Daten in klinischen Studien behandelt.

Eine wichtige Unterscheidung betrifft die Frage, ob die Datenerfassung an einer zentralen Stelle erfolgt oder eine verteilte Infrastruktur eingesetzt wird, die eine lokale Datenerfassung in mehreren Zentren ermöglicht. Gerade die in Forschungsverbünden und Netzwerken übliche standortübergreifende Kooperation und die große Anzahl der Beteiligten stellen dabei hohe Anforderungen an die Datensicherheit.

Generell bestehen für alle Aufgaben im Bereich klinischer Studien hohe Anforderungen an das Qualitätsmanagement. Zudem existiert in diesem Bereich eine Vielzahl an Gesetzen und Richtlinien, die hohe Anforderungen an die Softwarelösungen stellen.

Fazit: Die Erfassung und Verwaltung von Daten in klinischen Studien ist im Bereich der klinischen Forschung eine Kernaufgabe. Die Komplexität der Werkzeuge, die hohen Anforderungen an das Qualitätsmanagement sowie die Vielzahl zu berücksichtigender Regularien stellen dabei die Forschungsverbünde vor große Herausforderungen. Das KKS-Netzwerk und die TMF haben hier bereits große Vorarbeiten zur Unterstützung der Verbünde bei der Bewältigung dieser Aufgaben geleistet.

Betreiber, Anwender, Nutzer

Der Einsatz von Studiensoftware kann in Studienzentren auf der Basis eigener Serverinstallationen oder auch im Rahmen eines Application Service Providing erfolgen. Bisher sind die akademischen Studienzentren, wie z. B. die Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS) bzw. die Zentren für Klinische Studien (ZKS), in der überwiegenden Zahl sowohl Betreiber als auch Anwender von Softwarelösungen zur Unterstützung klinischer Studien. Demgegenüber stehen kommerzielle Organisationen, wie z. B. Contract Research Organisations (CROs) oder pharmazeutische Unternehmen bzw. Unternehmen der Medizintechnik, die vornehmlich für Zulassungsstudien Softwarelösungen betreiben und anwenden. Darüber hinaus betreiben verschiedene Kliniken sowohl im privaten als auch im öffentlichen Sektor eigene Software im Bereich der klinischen Studien.

Bei den Nutzern kann man folgende Rollen unterscheiden: Sponsoren, Prüfärzte und Mitglieder der Prüfgruppe sowie Personal der Studienzentren (z. B. Projekt- und Datenmanager, Monitore). Bei Studien nach Arzneimittelgesetz (AMG) [1] oder Medizinproduktegesetz (MPG) [2] kommt dem Sponsor eine zentrale Rolle zu, da er für die Planung, Durchführung und Auswertung einer klinischen Studie die Gesamtverantwortung trägt. Prüfärzte und Mitglieder der Prüfgruppe nutzen Studiensoftware zur Eingabe von klinischen Daten. Das Personal von Studienzentren (z. B. KKS, ZKS) ist für die Qualitätssicherung der Daten zuständig und führt bei zentraler Datenerfassung auch die Dateneingabe durch.

Rahmenbedingungen

Bei dem Einsatz von Software in klinischen Studien kommt eine Reihe rechtlicher Bestimmungen zum Tragen. Wesentliche Grundlage der klinischen Studienforschung ist in Deutschland das AMG für Studien mit Arzneimitteln und das MPG für Studien mit Medizinprodukten [1, 2]. Von herausragender Bedeutung für die Durchführung von klinischen Studien sind die international anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln zur Good Clinical Practice (GCP) [3]. Dabei steht der Schutz der Studienteilnehmer und deren informierte Einwilligung sowie die Sicherstellung der Qualität der Studienergebnisse im Mittelpunkt. In den GCP-Regeln sind unter anderem Anforderungen definiert, die spezifische Vorgaben für den Einsatz von Studiensoftware in klinischen Studien machen. Da in der Regel in den Studienprojekten personenbezogene Daten erfasst und verarbeitet werden, fallen diese Prozesse je nach Trägerschaft der beteiligten Einrichtungen auch unter das Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) oder die Landesdatenschutzgesetze der beteiligten Bundesländer (z. B. [4]). Diese Gesetze regeln die grundsätzlichen gesetzlichen Anforderungen bei der Erfassung, Verarbeitung und Weitergabe personenbezogener

Daten im Rahmen klinischer Studien. Zusätzlich gelten je nach Studientyp und Studienprotokoll weitere Gesetze und Regelungen (z. B. Strahlenschutzverordnung).

Das EU-geförderte Projekt ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network) hat in einem Konsensusprozess Requirements für Datenzentren, die klinische Studien durchführen, entwickelt und publiziert [5, 6]. Es handelt sich dabei um einen offenen Standard zur Sicherstellung eines GCP-konformen Datenmanagements in klinischen Studien, der sich vornehmlich an akademische Studienzentren wendet. Auf der Basis des ECRIN-Standards wurde ein Zertifizierungsverfahren für Datenzentren aufgebaut, welches im Rahmen eines EU-geförderten Pilotprojektes erfolgreich implementiert werden konnte.

Eine Arbeitsgruppe des KKS-Netzwerks hat unter Federführung des ZKS Köln aktuell Requirements für CDMS erarbeitet. Mit insgesamt 331 Anforderungen deckt der Anforderungskatalog sowohl web-basierte als auch papier-basierte Studien ab. Neben den Kernanforderungen (eCRF-Implementierung, Anwender- und Rollenverwaltung, Datenerfassung, -prüfung und -korrektur, Berichte, Datenexport, Audit Trial) wurden Anforderungen für Zusatzfunktionen (Codierung von unerwünschten Ereignissen und Medikamenten, Berichtsgenerator, Planung und Vorbereitung von Monitoring-Visiten, Randomisation, Medikationsmanagement, SAE-Management, Studienmanagement) formuliert.

Eine erste systematische Evaluierung und Auswahl verfügbarer Softwarelösungen für den Einsatz in klinischen Studien in KKS und ZKS wurde mit Unterstützung des KKS-Netzwerks und der TMF bereits vor ca. zehn Jahren durchgeführt. Auf der Basis dieses Evaluierungsprojektes und mit BMBF-Mitteln konnten zwei Softwarelösungen in KKS/ZKS erfolgreich implementiert werden (MACRO, eResearchNetwork). Ebenfalls unter Federführung des ZKS Köln wird derzeit auf der Basis der entwickelten CDMS-Requirements eine Softwareevaluierung durchgeführt. Hierzu wurde aus dem Anforderungskatalog ein Fragebogen[12] für eine Herstellerumfrage abgeleitet. Von gut 100 angefragten Herstellern beteiligten sich 21 an einer Umfrage, wobei 19 Antworten auswertbar waren. Anhand der Antworten wurden sechs potentiell für den Einsatz im Kontext des KKS-Netzwerks geeignete Systeme identifiziert. Diese wurden anschließend von den jeweiligen Herstellern anhand einer detaillierten Agenda im Rahmen einer Web-Präsentation vorgestellt. Die abschließende Bewertung steht noch aus.

Weitere wichtige Rahmenbedingungen für das Datenmanagement in klinischen Studien ergeben sich aus Leitlinien für die Verarbeitung von elektronischen Source-Dokumen-

12 »Questionnaire for evaluation of EDC-Systems «:Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License (s. http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/legalcode)

ten (eSource) [7-9], aus Empfehlungen für die Validierung von CDMS-Systemen (z. B. [10]) sowie aus Standardisierungsbemühungen in diesem Feld (z. B. CDISC, [11]).

Kategorisierung der IT-Landschaft

Generell lassen sich bei den eingesetzten Softwarelösungen kommerzielle Lösungen (Closed Source), Open-Source-Lösungen sowie Eigenentwicklungen unterscheiden.

Kommerzielle Systeme (Closed Source): In der Regel fallen für die Lizensierung derartiger Systeme Kosten an. Dabei unterscheiden sich die Modelle je nachdem, ob die Kosten **einmalig** für die Investition, **variabel** je nach dem Umfang der Nutzung (z. B. je Anzahl der Prüfzentren, der Studien, der CRFs etc.) oder **zeitlich** nach der Dauer der Nutzung anfallen. Zusätzlich können auch noch Kosten für Supportverträge anfallen. Vorteile von kommerziellen Lösungen sind stabile, gut unterstützte Lösungen mit einer relativ verlässlichen Langzeitverfügbarkeit sowie definierten Roadmaps. Ein weiterer Vorteil ist der geringere Aufwand im Rahmen der notwendigen Systemvalidierung. Nachteile sind auf der einen Seite die möglichen Kosten, je nach Lizenzmodell, und auf der anderen Seite der fehlende Zugriff auf den Programmcode. So kann es Probleme geben, wenn die Softwareentwicklung z. B. nach einem Firmenverkauf oder einer Insolvenz eingestellt wird.

Open-Sorce-Lösungen: Auch bei der Nutzung von Open-Source-Lösungen können je nach Lizenzmodell Kosten für die Nutzung anfallen. Allerdings orientieren sich diese Modelle eher an variablen Kosten oder Kosten für Supportverträge. Nicht für alle Open-Source-Lösungen ist ein Supportangebot verfügbar. Oft beschränkt sich der Support auf die Unterstützung aus der Community. Dies kann im Bereich der klinischen Studien ein Problem darstellen. Durch die Verfügbarkeit des Programmcodes kann aber je nach Kompetenz und vorhandenen Ressourcen ein eigener Support organisiert werden. Die Verfügbarkeit des Programmcodes ist somit ein wesentlicher Vorteil beim Einsatz von Open-Source-Lösungen. Nachteil ist hier, dass Softwareentwicklungen in diesem Bereich oft durch das Fehlen einer entsprechenden Firmenstruktur von einzelnen Entwicklern abhängen.

Eigenentwicklungen: Immer noch kommt es im Bereich der klinischen Studien zu Eigenentwicklungen. Der Vorteil dieser Lösungen ist, dass sie passgenau auf die Prozesse im Studienzentrum angepasst werden können. Zudem liegt der Quellcode der Anwendung vor und die notwendige Kompetenz zur Pflege und Weiterentwicklung ist zunächst vorhanden. Nachteil ist aber der sehr hohe Aufwand für Entwicklung und Maintenance, wobei es in der Regel nur einen Anwender der Softwarelösung gibt. Auch ist der Umfang der Systemvalidierung bei Eigenentwicklungen sehr hoch.

Eine weitere Kategorisierung ergibt sich aus dem Funktionsumfang der Softwarelösung. Hier lassen sich auf der einen Seite die Komplettlösungen mit vollständigem Funkti onsumfang in einem Softwarepaket und auf der anderen Seite die modularen Lösungen mit einer Verteilung der Funktionen auf verschiedene Softwaremodule unterscheiden.

Aktueller Bestand

Eine Umfrage zu den eingesetzten CDMS in 74 Zentren des ECRIN-Netzwerkes im Jahre 2010 zeigte folgende Verteilung in den Kategorien [12]:

- Kommerzielle Systeme/Closed Source: 59%
- Eigenentwicklungen/Poprietäre Software: 32%
- Open Source: 6%
- Andere: 3%

Eine Mehrzahl der Studienzentren setzt also kommerzielle Systeme zur Erfassung und Verarbeitung von Daten in klinischen Studien ein. Während ein Drittel der Zentren Eigenentwicklungen bzw. proprietäre Systeme nutzt, spielen Open-Source-Lösungen nur eine sehr geringe Rolle.

Am häufigsten eingesetzt wurden folgende Systeme: MACRO, Capture Systems, eResearchNetwork, CleanWeb, GCP Base, SAS [12].

In den KKS/ZKS werden derzeit unter anderem folgende Systeme eingesetzt: MACRO, eClinical, secuTrial, OpenClinica. Dabei handelt es sich bis auf OpenClinica um kommerzielle Systeme.

Im Rahmen des aktuellen CDMS-Projekts der KKSN-Arbeitsgruppe wurden Softwaresysteme von 18 Providern eruiert, z. B. Rave, TrialMaster, secuTrial, MACRO, OpenClinica, Marvin. Eine abschließende Bewertung steht noch aus.

Bewertung und Handlungsbedarf

Es besteht nach wie vor großer Bedarf an bezahlbarer professioneller Software im Non-Profit-Bereich. Wissenschaftsgesteuerte klinische Studien (IITs) sind ein unverzichtbares Element der klinischen Forschung. Mit ihren methodischen Anforderungen stellen sie jedoch eine große Herausforderung für akademische Studienzentren dar. Aufgrund der Finanzlage sind größere Investitionen in Studiensoftware an den meisten Standorten nicht oder nur bedingt möglich. Aus diesem Grunde wird derzeit auch an Alternativen gearbeitet. Im Rahmen eines laufenden, von der EU geförderten Projekts entwickelt die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) mit Beteiligung einzelner KKS ein CDMS für den akademischen Bereich (VISTA). Es ist geplant, dass diese Software in ca. zwei Jahren zu Non-Profit-Preisen

zur Verfügung steht. Weitere Aktivitäten betreffen die Entwicklung und Unterstützung von Open-Source-Produkten. Wünschenswert wären darüber hinaus Supportangebote durch einheitliche Dienstleister sowie günstige ASP-Angebote.

Mittelfristig gilt es die folgenden Bereiche zu stärken:

- Bessere Unterstützung von Standards durch CDMS (z. B. CDISC)
- Interoperabiltität von CDMS mit EHR (laufende EU-Projekte: Transform, EHR4CR, p-medicine, BMBF-Projekt KISREK)
- Schnittstellen von CDMS zu Biobanken, Bilddaten, genetischen Daten, etc. (laufende EU-Projekte: BioMedBridges, p-medicine). In diesem Bereich sind dringend nationale Koordinierungsaktivitäten notwendig.
- Die Vorhaben zur Bereitstellung standardisierter und qualitätsgesicherter Datenelemente mit maschinenlesbaren und automatisiert verwertbaren Metadaten müssen fortgeführt und nach Möglichkeit verzahnt werden (z. B. CDISC-SHARE, BMBF-Projekt zum Aufbau eines MDR[13] und »Medical Data Models« der Universität Münster[14]). CDMS müssen Schnittstellen zum Im- und Export von Datenelementen samt standardisierter Metadaten anbieten.

Literatur

1. AMG, *Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das durch Artikel 1 der Verordnung vom 25. März 2013 (BGBl. I S. 627) geändert worden ist*, 1976/2013, http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg_1976/gesamt.pdf (Abruf: 2013-04-18).
2. MPG, *Medizinproduktegesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl. I S. 3146), das zuletzt durch Artikel 11 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist, 2005/2012,* http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/mpg/gesamt.pdf (Abruf: 2013-04-18).
3. EMA, *ICH Topic E 6 (R1) - Guideline for Good Clinical Practice 2002. European Medicines Agency,* http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf (Abruf: 2013-04-18).
4. BDSG, *Bundesdatenschutzgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 14. Januar 2003 (BGBl. I S. 66), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 14. August 2009 (BGBl. I S. 2814) geändert worden ist, 2003/2009,* http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/bdsg_1990/gesamt.pdf (Abruf: 2013-04-18).

13 s. www.tmf-ev.de/mdr

14 s. http://medical-data-models.org

5. Ohmann, C., Kuchinke, W., Canham, S. et al., *Standard requirements for GCP-compliant data management in multinational clinical trials.* Trials, 2011. **12:** S. 85–93.
6. Ohmann, C., Canham, S., Cornu, C. et al., *Revising the ECRIN standard requirements for information technology and data management in clinical trials*. Trials, 2013. **14**: S. 97.
7. CDISC, *Electronic Source Data Interchange (eSDI) Group. Leveraging the CDISC Standards to Facilitate the use of Electronic Source Data within Clinical Trials 2006.* Clinical Data Interchange Standards Consortium, http://www.cdisc.org/stuff/contentmgr/files/0/2f6eca8f0df7caac5bbd4fadfd76d575/miscdocs/esdi.pdf (Abruf: 2013-04-18).
8. EMA, *Reflection paper on expectations for electronic source documents used in clinical trials. 2007.* European Medicines Agency, http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004385.pdf (Abruf: 2013-04-18).
9. FDA, *Guidance for Industry. Electronic Source Data in Clinical Investigations 2012.* U.S. Food and Drug Administration, http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM328691.pdf (Abruf: 2013-04-18).
10. TMF, *V019-01 Systemvalidierung II. Systemvalidierung – Einsatz, Evaluierung und Erweiterung des Validierungspaketes*. http://www.tmf-ev.de/Themen/Projekte/V019_01_Systemvalidierung_II.aspx (Abruf: 2013-04-19).
11. CDISC, Clinical Data Interchange Consortium. http://www.cdisc.org/ (Abruf: 2013-04-19).
12. Kuchinke, W., Ohmann, C., Yang, Q. et al., *Heterogeneity prevails: the state of clinical trial data management in Europe - results of a survey of ECRIN centres.* Trials*, 2010.* **11:** S. 79–89.

Register, Kohorten und Data Repositories

Jürgen Stausberg

Anwendungsbereich

Register und Kohorten sind in komplexe Vorhaben der patienten- bzw. bevölkerungsorientierten medizinischen Forschung eingebettet [1]. Bei diesen Vorhaben bildet die Erhebung gesundheitsrelevanter Daten interessierender Kollektive die Grundlage für patientenübergreifende Auswertungen. Neben der Verwendung für die medizinische Forschung leisten Register auch einen Beitrag zur Gesundheitsversorgung, z. B. im Bereich der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements. Register und Kohorten stellen daher für viele der in der TMF zusammengeschlossenen Verbünde der vernetzten medizinischen Forschung ein zentrales Element dar. Die TMF hat deshalb bereits zweimal die Register bei ihren Mitgliedsverbünden analysiert. Angelehnt an diese Vorarbeiten wurde jetzt eine Vollerhebung der Register bei den Mitgliedsverbünden der TMF durchgeführt. Die Beschreibung der gewonnenen Ergebnisse stellt den Schwerpunkt dieses Kapitels dar.

Register sind eine Form der medizinischen Dokumentation. Das Memorandum des Deutschen Netzwerks Versorgungsforschung (DNVF) kennzeichnet sie als eine »möglichst aktive, standardisierte Dokumentation von Beobachtungseinheiten zu vorab festgelegten, aber im Zeitverlauf erweiterbaren Fragestellungen, für die ein präziser Bezug zur Zielpopulation transparent darstellbar ist« [2, S. 825]. Im Regelfall schließen Register Personen mit einem spezifischen, gesundheitsrelevanten Phänomen ein, vielfach einer Erkrankung, alternativ auch einer Maßnahme. Im Unterschied zu Registern erfassen Kohorten einen Ausschnitt der Bevölkerung, in dem sich unterschiedliche Risiken im Hinblick auf interessierende Ereignisse wiederfinden. Das Einschlusskriterium bei Registern entspricht dem Outcome bei Kohorten. Data Repositories sind eine jüngere Entwicklung, die sowohl von einzelnen Einrichtungen als auch von Verbünden vorangetrieben werden und deren Ziel die Bereitstellung von Datensätzen für vorab nicht bekannte Fragestellungen ist. Dazu nehmen Data Repositories Datenbestände von anderen Vorhaben, z. B. Register und Kohorten, auf und stellen aus diesen auf Anfrage Daten zur Verfügung, sei es von Subgruppen, kompletten Vorhaben oder vorhabens-übergreifend. Zunehmend verschwimmen die Unterschiede zwischen Registern, Kohorten und Data Repositories. An dieser Stelle sei beispielhaft auf die Angaben zum Phänotyp in Biobanken hingewiesen. Der dort entstehende Datenbestand weist Eigenschaften aller drei hier behandelten Typen medizinischer Datenbestände auf.

Laut Memorandum des DNVF können Register eine Vielzahl von Zielen unterstützen, z. B. die Beschreibung epidemiologischer Zusammenhänge und Unterschiede, die Unterstützung von Qualitätssicherung und -verbesserung, die Unterstützung klinischer Forschung, die Evaluation und das Monitoring der Patientensicherheit, die Evaluierung der Wirksamkeit in der Versorgungsroutine, die ökonomische Evaluati on, die Mindestmengenforschung sowie die Unterstützung der Versorgungsplanung. Die US-amerikanische Agency for Healthcare Research and Quality nennt in Bezug auf Outcome-orientierte Register folgende Ziele [1]: Beschreibung des natürlichen Krankheitsverlaufs, Feststellung der klinischen und/oder ökonomischen Wirksamkeit, Bewertung von Sicherheit und Schaden, Messung und Verbesserung der Versorgungsqualität, die Gesundheitsüberwachung sowie die Krankheitsbekämpfung.

Rahmenbedingungen

Für Register, Kohorten und Data Repositories existieren nur wenige spezifische gesetzliche Regelungen. Umfassend geregelt ist der Bereich epidemiologischer Krebsregister durch Gesetze der Bundesländer. Dies betrifft die TMF nur mittelbar, da die Betreiber epidemiologischer Krebsregister bislang nicht zur Mitgliedschaft zählen. Durch das Gesetz zur Einführung klinischer Krebsregister entsteht auch für diesen Bereich eine gesetzliche Grundlage. Weitere Register-ähnliche Datenbestände werden durch gesetzliche Regelungen zur Todesursachenstatistik, zum Infektionsschutz, zur Pharmakovigilanz und anderen Sachverhalten, die weitgehend der Gesundheitsberichterstattung zugeordnet werden können, definiert. Im Bereich der Krankenversorgung sind vorrangig die Regelungen zur Qualitätssicherung von Bedeutung, sei es die sektorübergreifende Qualitätssicherung nach § 137 SGB V, die Qualitätssicherung bei Disease-Management-Programmen oder Vereinbarungen der Selbstverwaltungspartner in Bezug auf einzelne Maßnahmen wie z. B. der Vorsorgekoloskopie. Für den Betrieb von Registern, Kohorten und Data Repositories im Forschungskontext sind daher vor allem allgemeine Vorgaben zur informationellen Selbstbestimmung und zum Datenschutz relevant. Beispielhaft sei auf die im Regelfall datenschutzrechtlich erforderliche Einwilligung der Betroffenen zur Erhebung, Speicherung und Verarbeitung der Daten hingewiesen. Die Empfehlungen der TMF formulieren allgemeine Vorgaben für Register, Kohorten und Data Repositories [3].

Derzeit wandeln sich Register, Kohorten und Data Repositories von abgeschlossenen, national begrenzten Projekten zu internationalen, verteilten Plattformen. Hierdurch entstehen neue Herausforderungen, von der IT-Infrastruktur bis zur Rechtssicherheit. Zumindest für die nationale Ebene wird daher die AG Register des DNVF Empfehlungen für angemessene Rahmenbedingungen zum Betrieb von Registern, Kohorten und Data

Repositories verfassen.[15] Hierzu wurden folgende Aspekte als bedeutsam identifiziert: Datenschutz, Finanzierung, Identitätsmanagement, Schnittstellen zu Versorgungsanwendungen und zu Studienmanagementsystemen, Software für Register, Verknüpfung von Datenquellen, Vokabulare sowie Zugang zu Mortalitätsdaten.

Kategorisierung der IT-Landschaft

Ein Markt für rechnergestützte Anwendungssysteme für Register, Kohorten und Data Repositories existiert (noch) nicht. Im Wesentlichen sind es vier Kernprozesse, für die der Einsatz spezifischer Anwendungssysteme in Frage kommt:

1. die Kommunikation mit den Studienzentren,
2. die Verwaltung der Teilnehmer,
3. das Management der Daten von der Erhebung bis zum Monitoring sowie
4. die Auswertung und Nutzung der Daten.

Für die ersten beiden Kernprozesse kann an die Nutzung von so genannten Customer-Relationship-Management-Systemen (CRM) gedacht werden, wie man sie in Unternehmen der freien Wirtschaft zur Verwaltung von Kundenbeziehungen einsetzt. Im Bereich der Register, Kohorten und Data Repositories wäre dies jedoch neu. Für die insbesondere bei Kohorten wichtige Verwaltung der Teilnehmer werden bislang vorwiegend Eigenentwicklungen eingesetzt. Für das Management von Daten dominieren noch Studienmanagementsysteme bzw. EDC-Systeme aus dem Umfeld klinischer Studien. Diese Systeme stoßen jedoch insbesondere bei der Unterstützung versorgungsnaher Register an ihre Grenzen, da dort die Datenverwaltung eine hohe Ähnlichkeit mit der elektronischen Akte aufweist. Nicht zuletzt werden auch noch einfache Tools für Teilaspekte des Datenmanagements eingesetzt, sei es ein Datenbankverwaltungssystem, eine Tabellenkalkulation oder ein Statistikpaket. Für den Kernprozess der Auswertung und Nutzung der Daten – bis hin zur Publikation – sind dem Autor keine rechnergestützten Anwendungssysteme bekannt, die eine spezifische Unterstützung anbieten. Derzeit findet sich hier eine Kombination aus Werkzeugen für Teilaufgaben, wie Statistikpakete für die statistische Auswertung und Eigenentwicklungen z. B. für die regelmäßige Veröffentlichung von Berichten im Web.

Abschließend bleibt zu erwähnen, dass für den Bereich klinischer Krebsregister einzelne Lösungen zumindest Teilaspekte aller vier o. g. Kernprozesse abdecken. Bekanntestes Beispiel einer solch umfassenden Lösung ist das Gießener Tumordokumentationssystem (GTDS), welches seit den 90er Jahren von der Medizinischen Informatik an der Justus-Liebig-Universität Gießen entwickelt und betreut wird.

15 s. www.dnvf.de

Im TMF-Projekt V078-01 »Von der Evaluierung zur Konsolidierung: Anforderungen an Kohortenstudien & Register IT (KoRegIT)« wird derzeit unter Leitung des Zentrums für Klinische Studien Köln (ZKS Köln) ein Anforderungskatalog entwickelt. Dieser wird es ermöglichen, die Systemlandschaft von Registern und Kohorten in ihrem Bestand und hinsichtlich des Bedarfs besser zu beschreiben. Der Anforderungskatalog ist über die einzelnen Phasen im Lebenszyklus eines Registers gegliedert und weist in den folgenden Phasen Top-Level-Aufgaben und Use Cases aus:

- Entwurf: Planung, Vorbereitung
- Betrieb: Umsetzung, Nutzung, Weiterentwicklung
- Abschluss

Aktueller Bestand

Einleitung

Erstmals wurden im November 2007 alle Mitgliedsverbünde um Informationen über ihre Register gebeten. Aus elf von 55 Verbünden wurden damals Angaben zu 14 Registern erfasst [4]. Im Jahre 2009 erfolgte dann im Rahmen von Überlegungen zur IT-Strategie der TMF eine Analyse der Anforderungen und des Ausstattungstandes an IT für medizinische Forschungsregister [5]. Zehn Betreiber von Registern wurden im Rahmen halb-standardisierter Interviews zu Konzept und Umsetzung des Registers, zu technischen Aspekten, zu Aufgaben des zentralen Registerbetreibers im Servicemanagement und zur Definition von Registern befragt. Die 2009 gewonnenen Ergebnisse wurden mit der AG »Register« des DNVF diskutiert und sind in das vom DNVF herausgegebene Memorandum »Register für die Versorgungsforschung« eingegangen [2]. Ausgehend von den beiden vorangehenden Projekten wurde für die aktuelle Erhebung zu Registern und Kohorten ein Erhebungsbogen erarbeitet und mit dem IT-Reviewing-Board abgestimmt.[16] Dieser Bogen wurde mit Datum vom 29.6.2012 an alle 86 Mitgliedsverbünde der TMF versendet. Ein zweites Anschreiben erfolgte mit Datum vom 3.9.2012 an alle Verbünde, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht geantwortet hatten. Eingang des letzten Bogens war am 1.11.2012. Primär wurde nach dem Betrieb von Registern gefragt. Kohorten konnten ebenfalls gemeldet werden. Eine fehlende Rückmeldung wurde als Nichtvorhandensein eines Registers interpretiert.

Von 25 Verbünden wurden 26 Register und Kohorten zurückgemeldet. Ein Register wurde von zwei Verbünden gemeldet. Die 26 Verbünde des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN Plus) waren einzeln um Rückmeldung gebeten worden. Bei keinem der 26 Verbünde wird jedoch ein Register betrieben, so dass das NGFN Plus

16 s. www.tmf-ev.de/it-reviewing

in der Auswertung als ein Verbund geführt wird. Zusätzlich wurden fünf Register aus zwei früheren Mitgliedsverbünden gemeldet und in die Auswertung aufgenommen. Insgesamt liegen somit Angaben zu 31 Registern und Kohorten von 27 Verbünden vor (s. Tabelle 1). Damit betreiben etwa 30% der eingeschlossenen 88 Verbünde ein Register oder eine Kohorte. Das erste Register wurde 1995 in Betrieb genommen, im Zeitraum zwischen 1995 und 2006 insgesamt 14 Register und zwischen 2008 und 2012 insgesamt 16 Register. Bei einem Register fehlt diese Information. Bei 26 Registern werden die zentralen IT-Komponenten von Einrichtungen im universitären Umfeld betrieben. Bei fünf Registern finden sich andere Betreibermodelle.

Tabelle 1: Mitgliedsverbünde der TMF mit Registern oder Kohorten

TMF-Mitglied	
► AID-Net	► Kompetenznetz Adipositas
► Centrum für Chronische Immundefizienz Freiburg	► Kompetenznetz Angeborene Herzfehler
► CURE-Net	► Kompetenznetz Asthma/COPD
► Deutsche Leberstiftung	► Kompetenznetz Degenerative Demenzen
► Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e. V.	► Kompetenznetz Multiple Sklerose
► Forschungsverbund Suszeptibilität: Hepatitis-C-Virus	► Kompetenznetz Parkinson
► Friedrich-Baur-Institut	► Kompetenznetz Vorhofflimmern
► GOLDnet	► Mukoviszidose Institut gGmbH
► IFB Adipositas Erkrankungen	► Netzwerk Ichthyosen
► IFB Zentrum für Schwindel	► PID-NET Konsortium
► INFOPAT	► SHIP-Studie
► IZKS Mainz	► TranSaRNet
► KKS Heidelberg	► ZKS Köln
	► ZKS Münster

Aktuelle oder ehemalige Mitgliedsverbünde der TMF, die in der Umfrage 2012 mindestens ein Register oder eine Kohorte gemeldet haben

Finanzierung und Ressourcen des Registers

Von 30 Registern liegen Angaben zu zentralen Ressourcen, von zwölf Registern zu Ressourcen der Erhebungszentren vor. Zentral stehen zwischen 0,1 und 5,75 Vollkraftstellen für den Betrieb eines Registers zur Verfügung. Zwei Register werden nach Auslaufen der Förderung von Rekrutierung und Datenerhebung ohne zentrale Ressourcen gepflegt. Ein Register bedient sich eines externen Dienstleisters. Die verbleibenden 27 Register verfügen im Median über eine Vollkraftstelle. Der Umfang des Studienpersonals wird von zehn Registern als nicht bekannt angegeben, acht Register verfügen über kein Studienpersonal in den Erhebungszentren, bei drei fehlen entsprechende Angaben. Damit verfügen zehn Register über Studienpersonal in den Erhebungszentren.

Struktur des Registers

Alle Register halten ihre Daten zentral, bei einem Register ist dies mit einer dezentralen Datenhaltung kombiniert. Von 27 Registern liegen verwertbare Angaben zur Zahl der Erhebungszentren vor. Diese liegt zwischen eins und 194; im Median beträgt die Anzahl der Erhebungszentren je Register elf. Folgende Einrichtungen beteiligen sich als Erhebungszentren: Universitätsklinika – 29 Register, nicht-universitäre Krankenhäuser – 20, niedergelassene Ärzte – 15, Probanden/Patienten – 7, Angehörige – 6, Sonstige – 6. Die geplante Laufzeit wird von 15 Registern mit »unbegrenzt« angegeben, bei weiteren elf Registern liegt diese bei mindestens zehn Jahren. Entsprechend ist bei den meisten Registern auch ein unbegrenzter Meldezeitraum vorgesehen.

Probanden/Patienten im Register

Neun Register geben konkrete Zahlen zur Zielpopulation an, zwölf Register benennen die erwartete Fallzahl. Bei 14 weiteren Registern ist die Zahl der Teilnehmer unbegrenzt bzw. eine komplette Erhebung der Zielpopulation angestrebt. Von 27 Registern liegen Angaben zur Zahl aktuell registrierter Patienten vor. Im Median liegt diese Zahl bei 710 (Minimum 16, Maximum 143.000, Q1 287, Q3 8.728). Die Verteilung zeigt Abbildung 2.

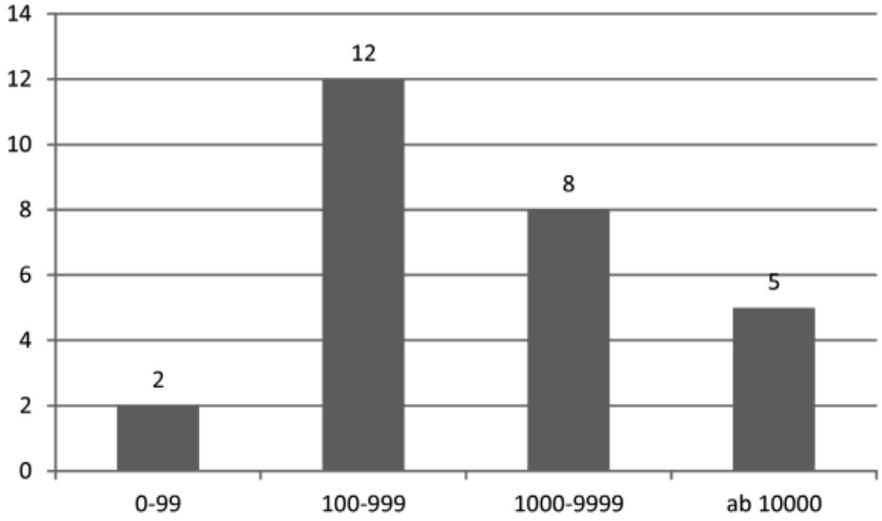

Abbildung 2: Zahl der Register nach Anzahl registrierter Patienten oder Probanden

Merkmale im Register

Von 30 Registern liegen verwertbare Angaben zum minimalen und/oder maximalen Merkmalsumfang vor. Der minimale Merkmalsumfang liegt dabei zwischen fünf und 2700, der maximale zwischen sechs und 2700. Die Verteilung ist in Abbildung 3 dargestellt.

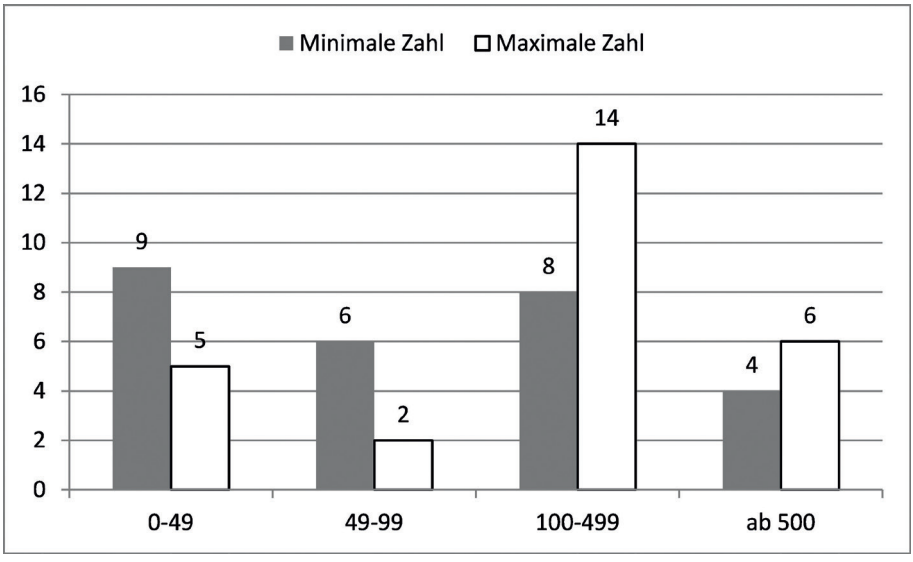

Abbildung 3: Anzahl der Register nach minimaler und maximaler Zahl der Merkmale

Meldungen an das Register

Von allen Registern liegen Angaben zur Form der Meldungen vor. Bei elf Registern erfolgen die Meldungen auf Papier, bei 13 Registern via Datensatz, bei 16 via Remote Data Entry. Bei vier Registern werden Daten automatisch über Schnittstellen übernommen, hiervon ist einmal die Kopplung an Sekundärdaten, einmal die Übernahme von Stammdaten und einmal die Übernahme von Daten aus Studien angegeben. Ein Follow-up führen 28 Register durch; drei Register verzichten auf ein Follow-up. Bei einem Register beträgt der Abstand zwischen den Meldungen fünf Jahre. Bei allen weiteren Registern liegt der Abstand bei maximal einem Jahr. Fünf Register geben ausdrücklich einen Abstand, zumindest zwischen der Erstmeldung und dem ersten Follow-up, von drei Monaten und kürzer an. Siebzehn Register führen ein Follow-up lebenslang durch. Bei ebenfalls 17 Registern erfolgt ein Record Linkage, elf Register verneinen dies. Folgende Verfahren zum Record Linkage werden angegeben:

- Zusammenführung über eindeutiges Identifikationsmerkmal, Patientenliste o. ä. (elf Register)
- Neunstelliger alphanumerischer Code aufgedruckt auf einem »Patientenpass« (ein Register)
- Abgleich mit Geburtsdatum und Initialen der Patienten o. ä (zwei Register)
- Deterministische und probabilistische Verfahren (ein Register)

Register-IT

Dreizehn Register geben eine Web- oder Internet-basierte Architektur an, elf weitere eine Client-Server-Architektur. Vier Register machen ausschließlich Angaben zur Datenhaltung. Mit je einer Nennung sind es ASCII-Dateien, Microsoft Access und Oracle; ein weiteres Mal fehlt eine explizite Angabe. Vierundzwanzig Register benennen die Zahl der betriebenen Server. Neun Register betreiben einen Server, die höchste Zahl wird mit zehn angegeben. Der Median liegt bei zwei. Ab drei Servern lässt sich eine Verteilung von Applikation, Datenbank und Backup auf jeweils einen Server erkennen. Neun Register nutzen einen Backup-Server zur Ausfallsicherheit. Bei den Betriebskonzepten führt ein zumindest teilweises Outsourcing mit elf Nennungen gefolgt von einem Betrieb von zumindest Teilen der IT-Infrastruktur durch das Universitätsklinikum bei acht Registern. Mit vier Nennungen ist ein kompletter Eigenbetrieb seltener.

Die zentralen Anwendungssysteme und -komponenten lassen sich bei zehn Registern dem Typ LAMP (Linux, Apache, MySQL, PHP) zuordnen, also der Nutzung von freier Software für Eigenentwicklungen. Acht Register setzen drei unterschiedliche kommerzielle Systeme zum Electronic Data Capture ein. Bei einem Register kommt ein klinisches Arbeitsplatzsystem aus dem Krankenhausbereich zum Einsatz. Von 13 Registern fehlen entsprechende Angaben oder die Angaben lassen sich nicht eindeutig zuordnen.

In Bezug auf die Unterstützung der Planung des Registers wurde viermal der Einsatz von Eigenentwicklungen zur Erstellung von Standard Operating Procedures angegeben. Vereinzelt wurden weiterhin Bürosoftware (Microsoft Excel, Visio) sowie Statistikpakete (SPSS, SAS) als Werkzeuge zur Planungsunterstützung genannt. Einundzwanzig Register nutzen Web-Browser als Clients für den Zugriff auf die zentralen IT-Komponenten. Bei einem Register handelt es sich um eine lokale Anwendung, einmal werden Oracle-Clients eingesetzt.

Dienstleistungen und Ergebnisse des Registers

Bei 15 Registern erfolgt ein Abgleich mit weiteren Datenquellen. Dreiundzwanzig Register stellen den Mitgliedern des Verbunds, 14 der Öffentlichkeit regelmäßig Analysen zur Verfügung. Bei 15 Registern erhalten die Erhebungszentren die erfassten Daten zurück. Ebenfalls 15 Register geben die Daten an Dritte weiter. Eine Übersicht zur Erreichung der Ziele enthält Abbildung 4. Die folgenden sonstigen Ergebnisse wurden angegeben:

- Identifikation von Faktoren im Zusammenhang mit dem Erwerb/der Resistenz gegenüber einer akuten HCV-Infektion in einem Hochrisikokollektiv
- Untersuchung von Faktoren im Zusammenhang mit der Ausheilung der akuten Hepatitis-C-Infektion
- Meldung an das Landeskrebsregister
- Für klinische Routine nutzbare und praktikable systematische Datenhaltung
- Erfassung strahlentherapeutischer Spätfolgen
- Unterstützung externer Forscher
- Rekrutierungsübersichten
- Dosierungsempfehlungen für Psychopharmaka in der Kinder- und Jugendpsychiatrie
- Methodische Arbeiten

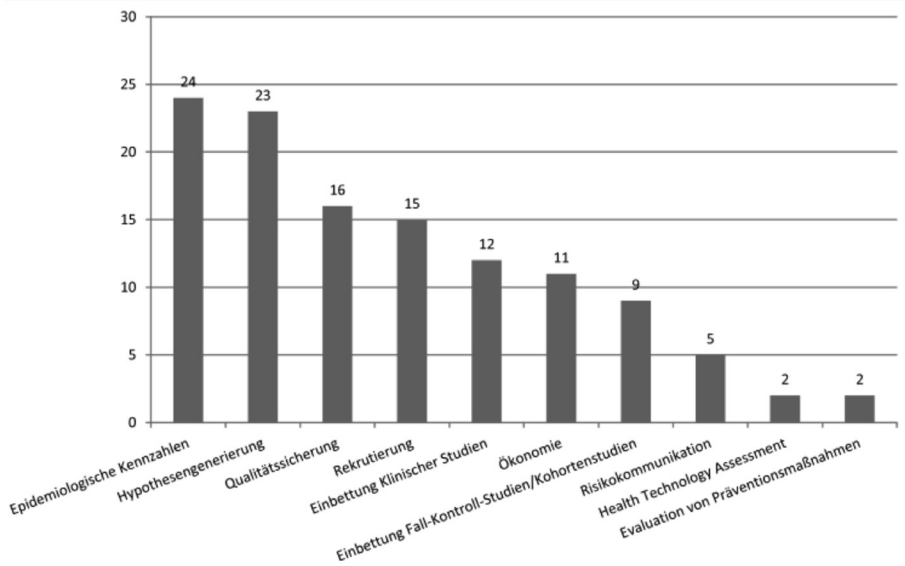

Abbildung 4: Von den Registern erreichte Ziele

Verknüpfung mit Biomaterialbanken

Bei neun Registern ist eine Biomaterialbank angeschlossen, bei 21 nicht. Einen Verweis auf Biomaterialien verwalten 17 Register, 13 nicht. Über weitergehende Informationen zu Biomaterialien verfügen zwölf Register, 18 nicht.

Bewertung und Handlungsbedarf

Im Vergleich zu den vorangehenden Erhebungen der TMF zeigt sich in Bezug auf Register ein Mix aus Konstanz und Wandel. Zu Kohorten und Data Repositories lässt sich bei deren geringer Zahl keine Aussage treffen. Der Betrieb der IT-Komponenten liegt unverändert in der Hand universitärer oder universitätsnaher Einrichtungen. Dennoch wird häufiger als bei den vorangehenden Erhebungen auf die Möglichkeit des Outsourcings zurückgegriffen. Bei rund der Hälfte der beschriebenen Betriebskonzepte wird zumindest teilweise diese Möglichkeit genutzt. Es dominiert dabei die Auslagerung von zentralen Hardwarekomponenten.

Die Erhebung bestätigt, dass kein Markt für kommerzielle Registersoftware existiert. Bei den kommerziellen Produkten dominieren EDC-Systeme aus dem Umfeld klinischer Studien, die in einem zum Teil langjährigen Prozess von den Anwendern an die Spezifika von Registern angepasst wurden. Führend sind jedoch Eigenentwicklungen unter Nutzung freier Software. Die Planung der Register findet weitgehend ohne spezifische IT-Unterstützung statt.

Register sind langfristig angelegte Vorhaben mit prinzipiell unbegrenzter Laufzeit und Nachverfolgung der eingeschlossenen Personen bis zu deren Tod. Die Zahl der Teilnehmer ist zumeist vierstellig. Der Wunsch nach möglichst vielen Informationen über die Teilnehmer zeigt sich in dreistelligen Zahlen von Merkmalen im Basisdatensatz. Gemessen an diesen Größenordnungen muss die Zahl von im Median nur einer Vollkraftstelle für den zentralen Betrieb des Registers als Unterfinanzierung bewertet werden. Register und Biomaterialbanken wachsen weiter zusammen. Achtzehn der 31 Register geben einen Bezug zu Biomaterialbanken an.

Bei den erreichten Ergebnissen deuten sich Verschiebungen an. Im Jahre 2009 dominierte noch die Unterstützung klinischer Studien durch eine Hypothesengenerierung, die Rekrutierungsunterstützung und die Kopplung des Registers mit klinischen Studien. Die Ermittlung epidemiologischer Kennzahlen und die Unterstützung der Qualitätssicherung – also klassische eigenständige Ziele von Registern – wurden nun erstmals gleich häufig als Ergebnisse der befragten Register genannt.

Nach Kenntnis des Autors liegt mit der für das IT-Review der TMF durchgeführten Erhebung die umfangreichste Zusammenstellung über Register in Deutschland vor. Nach einem Aufbau vieler Register im Rahmen der Förderung von Kompetenznetzen in der Medizin hat sich seit 2008 in einer zweiten Welle eine Vielzahl weiterer Register etabliert. Dies belegt, dass Register in der deutschen Forschungslandschaft als ein wichtiges Werkzeug zur Unterstützung von patientenorientierter Forschung und Gesundheitsversorgung angesehen werden. Die hier aktiven Dachorganisationen TMF und DNVF haben als Anliegen den Aufbau eines Registers von Registern, Kohorten und Data Repositories formuliert. Ein solches Register kann, vergleichbar den Registern zu klinischen Studien, Transparenz schaffen, Qualität steigern und Synergieeffekte ermöglichen. Die Vorstände von TMF und DNVF werden unter finanzieller Förderung der TMF in einem ersten Schritt ein Konzept für ein Registerportal unter breiter Beteiligung der Community erarbeiten. Unter anderem ist vorgesehen, die bislang in der TMF zu den Registern eingesetzten Erhebungsinstrumente als Ausgangspunkte für das Set von Metadaten zu nutzen, über welches Register, Kohorten und Data Repositories im Registerportal beschrieben werden. Für die 31 Register von Mitgliedsverbünden der TMF bietet es sich an, die hier erhobene Beschreibung als Grundstock des Registerportals zu nutzen. Im nächsten IT-Review wird dann über den Stand des Registerportals zu berichten sein.

Danksagung

Für die Unterstützung bei der Erhebung zu Registern danke ich Katharina Rimmele und Dr. Johannes Drepper von der TMF-Geschäftsstelle sowie Monika Darchinger vom IBE. Das Projekt »Von der Evaluierung zur Konsolidierung: Anforderungen an

Kohortenstudien & Register IT (KoRegIT)« wird von der TMF unter der Nummer V078-01 gefördert. An KoRegIT sind das ZKS Köln, das IBE in München und das IMISE in Leipzig beteiligt. Besonderer Dank gilt den an der Erhebung teilnehmenden Mitgliedsverbünden der TMF.

Literatur

1. Glicklich, R.E., Dreyer, N.A., Hrsg. *Registries for Evaluating Patients Outcomes: A User's guide. 2* Aufl. 2010, Agency for Healthcare and Research Quality: Rockville, MD.
2. Müller, D., Augustin, M., Banik, N. et al., *Memorandum Register für die Versorgungsforschung.* Gesundheitswesen, 2010. **72**(11): S. 824–839.
3. Reng, C.-M., Pommerening, K., Specker, C., Debold, P., *Generische Lösungen zum Datenschutz für die Forschungsnetze in der Medizin: Im Auftrag des Koordinierungsrates der Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze*. 1., Aufl. 2006, Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
4. Stausberg, J., Schütt, A., *Register bei den Mitgliedsverbünden der Telematikplattform für medizinische Forschungsnetze (TMF e. V.) Ergebnisse einer Umfrage im Dezember 2007* , 2008, TMF e. V.
5. Stausberg, J., Altmann, A., Antony, G., Drepper, J., Sax, U., Schütt, A., *Register for networked medical research in Germany.* Applied Clinical Informatics, 2010. **1(4):** S. 408–418.

Bildverarbeitung

Thomas Franke, Ulrich Sax

Anwendungsbereich

Die Bildverarbeitung ist in der Medizin seit vielen Jahren fest etabliert. Moderne Diagnostik ist ohne Bildgebung nicht mehr denkbar. Neben den in der Routineversorgung verankerten Bildgebungsabteilungen in verschiedenen Disziplinen spielt die Bildverarbeitung auch in der klinischen Forschung eine große Rolle.

In vielen Fällen erfolgt die Verarbeitung von Bildern in der Forschung hoch spezialisiert in eigenständigen Einrichtungen. Manchmal wird die Bildverarbeitung in der klinischen Forschung jedoch auch ohne zusätzliche Ressourcen und parallel zur Routinebildverarbeitung in der Versorgung durchgeführt. Im Folgenden werden die speziellen Anforderungen an die medizinische Bildverarbeitung strukturiert und im Überblick dargestellt.

Die Strukturierung folgt dem vereinfachten, generischen Workflow in der forschungsbezogenen Bildverarbeitung (mit Studienbezug):

1. Formalisierung Studienprotokoll
   - 1.1 Demografische Daten
   - 1.2 Medizinische Daten
   - 1.3 Art der Bildgebung, betrachtete Region, Qualitätsparameter
   - 1.4 Festlegung Parameter Messung und Befundung (Konsensusverfahren)
2. Rekrutierung der Probanden/Patienten
   - 2.1 Bevölkerungsbasiert
   - 2.2 Studienbasiert
3. Bildgebung
   - 3.1 Großteils im DICOM[17] Format
   - 3.2 CT, (f)MRT, PET, Sonographie, andere
   - 3.3 Makroskopische Fotodaten (z. B. Dermatologie, Ophtalmologie)
   - 3.4 Mikroskopische Daten (Digitale Pathologie)
4. Kommunikation der Bilddaten
   - 4.1 Pseudonymisierung [DICOM Supplement 142][18]
   - 4.2 CD/DVD-Versand

17 **D**igital **I**maging and **Co**mmunications in **M**edicine: s. http://medical.nema.org/standard.html

18 s. ftp://medical.nema.org/medical/dicom/final/sup142_ft.pdf

4.3 Webupload
4.4 DICOM-Knoten
4.5 Best practice: Guidelines for DICOM Media Exchange in Clinical Research[19]

5. Qualitätsmanagement
   5.1 Format/Metadaten: Hersteller, Softwareversion, Format
   5.2 Zertifizierung/Training der Reader (Tool z. B. ARCUS)
   5.3 Austausch von Phantomen

6. Gegebenenfalls Nachverarbeitung
   6.1 Registrierung, Segmentierung, Inhomogenitätskorrekturen, etc.
   6.2 Spezielle Software/Algorithmen (FSL, SPM, etc.)
   6.3 Eigene Formate (z. B. NIfTI, ANALYZE)

7. Messung
   7.1 Zertifizierte Ausstattung (Monitore, Kalibrierung)
   7.2 Spezielle Software (anwendungsfallabhängig)
   7.3 Ausgebildete Fachkräfte
   7.4 Auftragsforschungseinrichtung

8. Übergabe Messdaten
   8.1 Proprietäre Formate
   8.2 DICOM
   8.3 CDISC SDM (Study Design Model)
   8.4 NIfTI, ANALYZE

9. Auswertung
   9.1 Textuelle Befunde (Kategorisierung bzw. qualitative Auswertung)
   9.2 Statistische Auswertung der Messwerte etc. z. B. in R, SAS, SPSS

10. Archivierung
    10.1 Beweissicherung
    10.2 Nachnutzung

11. Veröffentlichung
    11.1 Im Kontext einer Publikation
    11.2 Im Kontext eine Bild-Repositories

19 s. http://swabik.offis.de/sites/swabik.offis.de/files/Guidelines.pdf

Durch Interviews mit mehreren Experten wurden drei generische Szenarien im Kontext der Bildverarbeitung in der klinischen Forschung identifiziert:

1. Erhebung der Bilddaten im Behandlungszusammenhang
2. Exklusive Gewinnung der Bilder im Forschungskontext
3. Bildgebung an Tieren

Bilddaten, die im Behandlungszusammenhang z. B. in klinischen Studien erhoben werden, werden im klinischen Picture Archiving and Communication System (PACS) abgelegt und verwaltet. Die entsprechenden Modalitäten (CT, MRT, PET, etc.) sind per DICOM direkt an das PACS angeschlossen. Die Befundung der Bilder findet an speziellen Befundarbeitsplätzen mit kalibrierten Monitoren und zertifizierter Software statt. Eventuell wird ein (pseudonymisierter) Export zur Weiterverarbeitung durchgeführt. Die exportierten Daten unterliegen dann nicht mehr der strukturierten Verwaltung durch das klinische PACS. Ihre Organisation und Archivierung muss gesondert vorgenommen werden.

Bilder, die ausschließlich für die Nutzung durch die Forschung gewonnen werden – oft auch an speziellen Forschungsmodalitäten (z. B. an einem Forschungs-MRT) – sind meist entkoppelt von der Verwaltung durch Abrechnungssysteme und Radiologie-Informationssysteme. Trotzdem werden sie häufig im klinischen PACS gespeichert, wenn kein spezielles Forschungs-PACS am Standort vorhanden ist. Die Daten werden mitunter direkt an der Modalität pseudonymisiert.

Bei der Bildgebung an Tieren ist die Verwaltung der Daten meist den Arbeitsgruppen überlassen. Die Bilder werden nicht in einem PACS, sondern auf lokalen Workstations, File-Servern oder externen Medien gespeichert.

Betreiber, Anwender, Nutzer

Üblicherweise wird am Standort eines klinischen Forschungsprojekts ein zentrales klinisches PACS für die Radiologie z. B. durch ein Rechenzentrum betrieben. An diesem PACS sollten alle bildgebenden Modalitäten und bildbeziehenden Abteilungen angeschlossen sein. Oftmals gibt es jedoch Ausnahmen bezüglich des Anschlusses einzelner Einrichtungen (z. B. bei der Anbindung der Zahnklinik).

Zentrale Forschungs-PACS bzw. Archive für Forschungsbilddaten gibt es nicht an allen Standorten in Deutschland. Wenn ein solches System vorhanden ist, kann es entweder vor Ort betrieben werden – z. B. durch eine Core Facility – oder von einem externen Dienstleister zur Verfügung gestellt werden.

Primäre Anwender eines Archivs für Forschungsbilddaten sind Forschungsverbünde, in denen Bilddaten erhoben bzw. verarbeitet werden, sowie einzelne Abteilungen

(Kardiologie, Radiologie, Nuklearmedizin), die entsprechende klinische Studien durchführen. Die Nutzer sind in erster Linie Ärzte/MTAs/Study Nurses, die die Daten erheben und in das System einstellen, sowie Forscher, die anhand der etablierten Datenbasis eigene Auswertungen zur Beantwortung ihrer Forschungsfragestellungen durchführen. Im Kontext von standortübergreifenden, multizentrischen Forschungsprojekten oder Kooperationen sind sowohl Anwender als auch Nutzer oftmals externe Personen bzw. Organisationen, die nicht zu der Einrichtung gehören, die das System betreibt bzw. die Ressourcen zur Verfügung stellt.

An einigen Standorten gibt es separate Lehrbildsammlungen (z. B. für die Pathologie), für die eigenständige Infrastrukturen – abgekoppelt vom klinischen PACS bzw. den Forschungsarchiven – betrieben werden. Primäre Nutzer dieser Systeme sind Medizinstudenten und Dozenten.

Rahmenbedingungen

Die technischen Rahmenbedingungen für die Erhebung, Kommunikation, Auswertung und Archivierung der Originalbilder werden durch den weitverbreiteten, konzeptbedingt jedoch sehr heterogenen DICOM-Standard geschaffen. Eine Ausnahme bildet noch die Digitale Pathologie, die zwar an einigen Standorten DICOM-konform, an anderen hingegen proprietär gelöst ist. Bei der Nachverarbeitung und der – nicht rein visuellen – Auswertung der Bilddaten für die Forschung sind die Rahmenbedingungen nicht so klar vorgegeben: Es gibt diverse Softwaretools zur Verarbeitung, spezielle Datenformate und keine einheitlichen Kommunikationsprotokolle bzw. Schnittstellen zu den Archivierungssystemen.

Die rechtlichen Rahmenbedingungen sind durch das Bürgerliche Gesetzbuch (BGB – allgemeine Verjährungsfristen), die Röntgenverordnung (RöV – Aufbewahrungs- und Verjährungsfristen beim Einsatz von ionisierender Strahlung), die Datenschutzgesetze des Bundes und der Länder, die Landeskrankenhausgesetze – insbesondere was die Nutzung von Daten aus der Krankenversorgung angeht – sowie das Medizinproduktegesetz (z. B. Zertifizierung von Software) und die Regeln zur guten wissenschaftlichen Praxis (Aufbewahrungsfristen für Daten, die Grundlage wissenschaftlicher Veröffentlichungen sind) vorgegeben. Im Kontext klinischer Studien müssen zusätzlich internationale Richtlinien, wie z. B. CFR 21 Part 11 der US Food and Drug Administration (FDA)[20] berücksichtigt werden.

Die finanziellen Rahmenbedingungen gestalten sich sehr unterschiedlich: Die Kosten für die Bildgebung sind in klinischen Studien teilweise in den geförderten oder durch

20 s. www.fda.gov

einen Sponsor finanzierten patientenbezogenen Fallpauschalen enthalten. Diese erweisen sich jedoch nicht in allen Fällen als kostendeckend. Hinzu kommen Abgrenzungsprobleme zur Bildgebung im Behandlungszusammenhang, bei der eine Kostenerstattung durch die Krankenkassen erfolgt. Die Kosten für die Infrastrukturen zur Verwaltung und Archivierung der Bilder werden dadurch jedoch nicht abgedeckt. Es gibt Ansätze zur Grundfinanzierung von Infrastrukturen in Forschung und Lehre an einzelnen Standorten. Dennoch sollte in Förderanträgen darauf geachtet werden, Gelder für die Finanzierung der Infrastruktur mit zu beantragen (wenn seitens des Förderers möglich). An dieser Stelle sei jedoch darauf hingewiesen, dass die notwendige Betriebsdauer der Infrastruktur, vor allem mit Blick auf gesetzliche Aufbewahrungsfristen und einer für die wissenschaftliche Nachnutzbarkeit gewünschten Langzeitarchivierung, die eigentliche Projektlaufzeit übersteigen kann.

Kategorisierung der IT-Landschaft

Die betrachteten IT-Systeme zur Bildverarbeitung können grob in zwei Kategorien unterschieden werden:

1. Applikationen aus der Krankenversorgung, die Daten für den Forschungseinsatz exportieren.
2. Systeme, die speziell für den Einsatz in der Forschung beschafft und betrieben werden.

In die erste Kategorie fallen RIS und PACS Systeme, die mittlerweile zum Standardrepertoire jedes Universitätsklinikums gehören, sowie diverse bildgebende Modalitäten (CT, MRT, PET, Sonographie, etc.). Alle Bildgebungs- und Bildbetrachtungsmodalitäten, die im Rahmen der Routineversorgung von Patienten genutzt werden, sind im Regelfall an ein PACS angeschlossen.

Die Kommunikation nach »Extern« aus den Versorgungssystemen heraus findet in der Regel über Exporte aus dem PACS statt. Diese Exporte lassen sich auf verschiedene Arten umsetzen: über (1) CD/DVDs, über (2) Webuploads – nur bei kleineren bis mittleren Datenaufkommen geeignet – oder (3) über spezielle DICOM Knoten/Gateways.

In die zweite Kategorie fallen Modalitäten, die für den reinen Forschungseinsatz beschafft worden sind (z. B. ein 7 Tesla Forschungs-MRT), sowie Forschungsbilddatenarchive und Kollaborationssysteme. Des Weiteren gehören verschiedene Verarbeitungs- und Auswertungstools zu dieser Produktkategorie. Forschungskomponenten, die nur an einem Standort genutzt werden, sind häufig enger mit den vorhandenen Versorgungssystemen verzahnt als Lösungen für Verbundforschungsprojekte. Für letztere werden oftmals eigene Systeme – losgelöst von der Standortinfrastruktur – betrieben.

Bei der zugrundeliegenden Speicherarchitektur kann zwischen Kurzzeit- und Langzeitspeicher unterschieden werden. Es können auch ausgelagerte Speicherstrukturen bei externen Dienstleistern genutzt werden. Hierzu sind neben den einschlägigen Datenschutzbestimmungen insbesondere auch Datensicherheitsaspekte wie Verfügbarkeit, Schutz vor Datenverlust etc. über gesonderte Verträge sicherzustellen. Die Rentabilität einer solchen Auslagerung hängt stark von den Gegebenheiten des Einzelfalls ab.

Aktueller Bestand und Erhebungsergebnisse

Es besteht Bedarf an einer detaillierteren Erhebung tatsächlich eingesetzter und am Markt verfügbarer Software/Systeme im Kontext der forschungsbezogenen Bilddatenverarbeitung. Eine solche Analyse sollte im Folgejahr durchgeführt werden. In der aktuellen Erhebung konnten im ersten Schritt folgende Software-Produkte identifiziert, jedoch nicht umfänglich analysiert werden:

1. Systeme zur Verwaltung, Archivierung und zum Austausch von Bildern
   - XNAT[21] (Washington University of St.Louis, MO, USA) ist eine Open-Source Software zur Archivierung, Verwaltung und zum Austausch von medizinischen Bilddaten und assoziierten Daten im Forschungskontext. Sie wird sowohl für zentrale Forschungsdaten-Repositories, als auch für multizentrische Studien benutzt. XNAT kann u. a. mit Bilddaten im DICOM- oder Analyze-Format und mit allgemeinen Daten im XML-Format umgehen. Key-Features sind die Flexibilität des Systems durch die Möglichkeit, eigene Datentypen anhand spezieller Anforderungen zu erstellen (und dann mit dem System zu verwalten, zu archivieren und auszutauschen), und die Automatisierung häufig genutzter Verarbeitungsschritte (z. B. DICOM zu NIfTI Konvertierung) mittels Pipeline-Verarbeitung.
   - Chili PACS[22] und Telemedizinakte zum institutionsübergreifenden Austausch von Bilddaten z. B. in verschiedenen Kompetenznetzen in der Medizin, aber auch für den Bildaustausch in verschiedenen Berufsgesellschaften (s. DGU)
   - MDPE[23] – Medical Data and Picture Exchange. Eine webbasierte (Client-Server) Teleradiologieplattform mit der Möglichkeit, »Patientenakten« in Projekten/Studien zu gruppieren. Unterstützt DICOM, Objekte aus der Strahlentherapie (RTSTRUCT, RTPLAN) und herkömmliche Bildformate (GIF, JPEG, PNG) sowie die Dokumentenformate Office und PDF.

21 s. www.xnat.org

22 s. www.chili-radiology.com

23 s. www.unimedizin-mainz.de/imbei/informatik/projekte/aktuell/mdpe.html

- The Common Toolkit (CTK[24]). CTK ist eine Open-Source DICOM Plattform, mit der es möglich ist, DICOM Bilder aller Art zu speichern, anzuzeigen, zu senden und zu empfangen.
- Suite des Fraunhofer-Instituts für Computerunterstützung in der bildbasierten Medizin MEVIS[25] in Bremen

2. Tools zur Verarbeitung und Auswertung
   - Verschiedene selbst-entwickelte Software für funktionelle Neurobildgebung, Auswertung der Daten, Virtuelle Welten, Neurofeedback
   - BrainVoyager, FreeSurfer, 3DSlicer, FSL und SPM für die Analyse von (f)MRT-Daten
   - CAIPI (Cardiac MRI)[26]
   - Angebote des OFFIS[27] in Oldenburg zum DICOM-Standard

3. Produkte, die in der Lehre eingesetzt werden
   - Surgery-Planner von MEVIS/Gruppe Prof. Preim
   - Digitale Pathologie (z. B. in Göttingen und Magdeburg)
   - Medinfogrid-Projekt: MIRC[28] (RSNA)

Bewertung und Handlungsbedarf

Eine weitere Standardisierung über das bisherige Anwendungsspektrum von DICOM hinaus, welches vorwiegend Kommunikationsaspekte abbildet, erscheint dringend notwendig. Insbesondere für die Nachverarbeitung von Bilddaten sowie die Dokumentation von Verarbeitungsschritten und Ergebnisdaten gibt es bisher keine Standards. Auch die einrichtungsübergreifende Kommunikation von Bilddaten, wie sie in Forschungsverbünden üblich ist, wird oft noch proprietär gelöst.

Anders als in der Forschung, ist die Bildnachverarbeitung bisher auch kaum in den klinischen Workflow integriert. Automatische Segmentierungen werden beispielsweise bisher nur in wenigen Bereichen angewendet. Dies könnte u. a.auch an dem Fehlen einer anerkannten Plattform zur Verbreitung neuer, standardisierter und qualitätsgesicherter Bildverarbeitungsalgorithmen und Tools liegen.

Perspektivisch sollte die technologische Weiterentwicklung der Bildgebung in der Krankenversorgung und der Forschung enger verzahnt werden als bisher, auch wenn

24 s. www.commontk.org

25 s. www.mevis.fraunhofer.de

26 s. www.mevis.fraunhofer.de/loesungen/cardiac-mri-inspection-of-the-heart-muscle.html

27 s. www.offis.de

28 s. http://mirc.rsna.org

unterschiedliche Innovationszyklen immer für ein divergentes Moment sorgen werden. Allerdings sehen die Autoren eine engere Abstimmung der verschiedenen Akteure (z. B. Fachgesellschaften, Standardisierungsorganisationen) als notwendig an, um Synergieeffekte besser nutzen zu können. So sollte z. B. geprüft werden, ob von der IHE entwickelte Profile und Konzepte auch im Rahmen der Forschung angewendet werden können. Dabei ist auch die Notwendigkeit einer standardisierten Anbindung von ID-Managementfunktionen, z. B. zur Pseudonymisierung von Bilddaten, zu berücksichtigen (s. auch das Kapitel zum Identitätsmanagement im vorliegenden Bericht).

Eine weitere Empfehlung kann hinsichtlich der Einbindung von Bilddaten oder Bildmetadaten in Register (z. B. Tumorregister) ausgesprochen werden.

Der oft hohen Interobserver-Variabilität bei visuellen Auswertungen sollte durch entsprechende Reader-Schulungen, Zertifizierungen und ein adäquates Qualitätsmanagement begegnet werden. Auch hierfür wird eine passende IT-Unterstützung benötigt, z. B. in Form webbasierter Plattformen mit einer geeigneten Referenzdatenbank. Ein vielversprechender Ansatz ist die im Rahmen der SHIP-Kohorte (vergl. [1]) entwickelte ARCUS-Plattform[29].

Besonders auf dem Gebiet der Bilddatenverarbeitung unerfahrene Forschungsverbünde neigen dazu, die Komplexität des Themas zu unterschätzen und auf Eigenentwicklungen bei der Infrastruktur zu setzen. Hiervon ist in Anbetracht der bereits verfügbaren (teilweise lizenzkostenfreien) Lösungen jedoch abzuraten. Stattdessen ist es vorzuziehen, auf ein bestehendes System zu setzen und dieses an die eigenen Bedürfnisse anzupassen. Die Wahl des Systems sollte dabei von den Anforderungen des Forschungsverbundes bezüglich der zu speichernden Daten, der Interoperabilität mit bestehenden Systemen und der Unterstützung von Workflows und des Qualitätsmanagements abhängig gemacht werden. Um die aktuelle Ausstattung von Forschungseinrichtungen und ggf. damit verbundene Probleme genauer einschätzen zu können, wäre die Durchführung einer quantitativen Erhebung empfehlenswert.

29 Die ARCUS-Plattform wurde in der Sitzung der AG IT-Infrastruktur und Qualitätsmanagement der TMF am 20.11.2012 vorgestellt. Eine Veröffentlichung soll folgen.

Danksagung

Wir danken

- Prof. Dr. Dr. Johannes Bernarding, Magdeburg
- Prof. Dr. Hans-Peter Meinzer, Heidelberg
- Prof. Dr. med. Peter Mildenberger, Mainz

für ihren fachlichen Rat und ihre Mithilfe bei der Erhebung der gegenwärtigen IT-Landschaft.

Weiterführende Literatur

1. Völzke, H., Schmidt, C. O., Hegenscheid, K. et al, *Population Imaging als Valuable Tool for Personalized Medicine*. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2012. **92**(4): S. 422–424.
2. Channin, D.S., Mongkolwat, P., Kleper, V., Sepukar, K., Rubin, D.L., *The caBIG annotation and image Markup project*. Journal of Digital Imaging, 2010. **23**(2): S. 217–225.
3. CNDA, *The Central Neuroimaging Data Archive*. http://nrg.wustl.edu/wp-content/uploads/CNDA_Information1.pdf (Abruf: 2013-04-18).
4. Engelmann, U., *Teleradiologie: Der Weg von der Forschung in die Regelversorgung*. mdi - Forum der Medizin Dokumentation und Medizin Informatik, 2011. **2**: S. 72–79.
5. IHE *Cookbook: Einrichtungsübergreifende elektronische Bild- und Befundkommunikation*. 2012. IHE Deutschland e. V., http://www.ihe-d.de/index.php/downloads/category/3-cookbook (Abruf: 2013-0418).
6. Marcus, D.S., Erickson, B.J., Pan, T., *Imaging Infrastructure for Research. Part 2. Data Management Practices*. Journal of Digital Imaging, 2012. **25**(5): S. 566–569.
7. Marcus, D. S., Olsen, T. R., Ramaratnam, M., Buckner, R. L., *The Extensible Neuroimaging Archive Toolkit: An Informatics Platform for Managing, Exploring, and Sharing Neuroimaging Data*. Neuroinformatics, 2007. **5**: S. 11–34.
8. Ruchholtz, S., Mand, C., Lewan, F., Dankowski, C., AKUT-Steering-Committee, Kühne, C., Siebert, H., *Regionalisation of trauma care in Germany: the »TraumaNetwork DGU-Project«.* Eur J Trauma Emerg Surg, 2011. **38**: S. 11–17.

Biobanken

Sara Y. Nussbeck, Andreas Beck, Daniela Skrowny, Hans-Ulrich Prokosch

Anwendungsbereich

Biomaterialbanken, kurz Biobanken, spielen im Bereich der biomedizinischen Forschung eine immer größere Rolle [1]. Die Verwaltung einer großen Anzahl einzelner Proben, wie Blut oder Gewebe, und die Verknüpfung mit den entsprechenden phänotypischen Informationen des Spenders sind ohne eine professionelle IT-Unterstützung nicht mehr leistbar [2, 3]. Für den Aufbau großer zentralisierter Biobanken hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) seit 2010 mehrere Millionen Euro ausgegeben.

In diesem Kapitel über IT-Systeme zur Unterstützung des Biobanking (Biobankmanagementsysteme) sind nur Softwareprodukte berücksichtigt, die zur Verwaltung der Biomaterialien selbst sowie der entsprechenden Lagerressourcen dienen. Dazu gehört vor allem die Dokumentation der Lager- und Qualitätsparameter jeder einzelnen Probe. Die Dokumentation von phänotypischen Probandendaten sowie der aus dem Biomaterial zu einer bestimmten Forschungsfragestellung generierten Analysedaten erfolgt typischerweise in anderen Softwarelösungen, die hier nicht betrachtet werden.

Prinzipiell sollten in einem Biobankmanagementsystem alle Daten erfasst werden, die mit dem Lebenszyklus einer Probe zusammenhängen. Das beginnt mit der Entnahme der Probe, ihrem Transport zur Biobank, der Probenverarbeitung, dem Einfrieren und Lagern und reicht bis hin zum Auftauen, der Bearbeitung, der Qualitätsbestimmung und dem Versand. In den letzten Jahren wurde im Fachgebiet »Biospecimen Science« erforscht, welche Parameter Aussagen über die Qualität einer Biomaterialprobe zulassen. So wurde beispielsweise auch der Effekt präanalytischer Variablen auf die Probenqualität untersucht. Es gilt heute deswegen als »good scientific practice«, dass der komplette Lebenszyklus einer Probe genauestens dokumentiert wird [4, 5]. Darüber hinaus muss eine Biomaterialverwaltungssoftware die Anbindung und Ansteuerung von Lagerrobotern, Aliquotierrobotern und verschiedenen Laborgeräten gewährleisten, um ein effizientes Proben-Management mit automatischer Dokumentation aller Verarbeitungsschritte zu ermöglichen.

Obwohl im Bereich der Biobanken meist zwischen »liquid biobanking« und »solid biobanking« unterschieden wird, ist diese Unterscheidung im Bereich der Softwareprodukte nicht notwendig. Die Bandbreite der Softwarelösungen in diesem Bereich ist jedoch sehr groß und reicht von Excelsheets und eigenentwickelten Datenbanksystemen

über Open-Source-Produkte bis hin zu kommerziellen Produkten. Bereits 2009 wurde im Rahmen des IT-Strategie-Projektes der TMF ein Teilprojekt zum Thema »IT-Werkzeuge für Biomaterialbanken« durchgeführt. Damals wurde ein Anforderungskatalog erstellt [3] mit dessen Hilfe eine Marktanalyse von 21 auf dem Markt erhältlichen bzw. in größeren Biobanken eingesetzten Softwarelösungen für das Management von Biobanken durchgeführt wurde. In Bezug auf die kommerziell angebotenen Produkte wurden deren Verfügbarkeit sowie der technische Produktsupport auf dem deutschen Markt als wesentliches Kriterium definiert. Zum damaligen Zeitpunkt waren auf dem deutschen Markt Vertriebspartner bzw. Vertriebsniederlassungen lediglich für die Produkte Cresalys (Alphametrix), Starlims (Axel Semrau), Nautilus (ThermoFisher Scientific) und auch Sapphire (Labvantage) gegeben. Unmittelbaren Systemsupport gab es damals in Deutschland lediglich für Starlims und Nautilus. Des Weiteren wurde der Einsatz entsprechender IT-Lösungen in den großen deutschen Biobanken untersucht. Dabei zeigte sich, dass bis 2009 fast ausschließlich projektspezifische Eigenentwicklungen genutzt wurden.

Fazit: Die Dokumentation und Verwaltung von Biomaterialien erfordert heute eine professionelle IT-Infrastruktur. Sowohl die Vielfalt der Softwarelösungen als auch die Komplexität des Aufbaus, Betriebs und der Vernetzung von Biobanken stellen viele Forschungsverbünde vor große Herausforderungen. Die TMF hat mit ihren Arbeitsgruppen »Biomaterialbanken«, »Datenschutz« sowie »IT-Infrastrukturen und Qualitätsmanagement« eine Plattform für den Informations- und Erfahrungsaustausch innerhalb ihrer Mitgliedschaft und zunehmend auch darüber hinaus etabliert und auch durch ihre Publikationen [6–8] dazu beigetragen, dass Forschungsverbünde das Rad nicht jedes Mal neu erfinden müssen.

Betreiber, Anwender, Nutzer

Was ist die Definition einer »Biobank«? Diese Frage wurde im Rahmen der Jahrestagung der International Society of Biological and Environmental Repositories (ISBER) 2012 in Vancouver diskutiert. Dass keine einheitliche Definition als Ergebnis herauskam, spiegelt die riesige Bandbreite der existierenden Biobanken weltweit wider. Es ist daher nicht verwunderlich, dass je nach organisatorischem Aufbau und Größe der Biobank die Betreiber, Anwender und Nutzer einer Managementsoftware für Biobanken stark variieren können.

Bei größeren Biobanken an zentralen Standorten, wie zum Beispiel Universitätskliniken, wird die Software meist vom lokalen Rechenzentrum oder einem Institut für Medizinische Informatik betrieben. Bei kleineren Biobanken ist der Betreiber häufig die betreibende Institution mit einem eigenen IT-Verantwortlichen. Existieren eine zentrale oder mehrere dezentrale Biobanken in einem Forschungsverbund, so stellt oft einer der

beteiligten Standorte die zentrale IT-Infrastruktur für die Biobank [9]. Verfügen in einem Forschungsverbund alle Partner bereits über professionelle Biobankmanagementsysteme, so muss nur ein Werkzeug zur standortübergreifenden Zusammenführung oder Abfrage von Proben- und Phänotypdaten geschaffen werden.

Die Charakterisierung der verschiedenen Nutzer der Software ist davon abhängig, wie die Biobank organisatorisch aufgebaut und etabliert ist. Generell können aber zwei Nutzertypen unterschieden werden: Nutzer, die die probenbeschreibenden Daten eingeben, und Nutzer, die Abfragen ausführen, bzw. Proben aus der Biobank herausnehmen wollen. Zu den Dateneingebern gehören die am Prozess der Probengewinnung beteiligten Personen, z. B. OP-Personal, Pflegepersonal und Studienassistenten bei der Entnahme, medizinische-technische Assistenten bei der Probenverarbeitung sowie deren Einlagerung und Ärzte bzw. wissenschaftliches Personal bei der Qualitätssicherung. Je höher hierbei der Automatisierungsgrad der Biobank ist, desto weniger manuelle Eingaben müssen erfolgen, wenn die entsprechenden Schnittstellen zu den Geräten vorhanden sind. Nutzer, die Biomaterial anfordern, dürfen je nach den Policies der Biobank selber in der Software nach Proben suchen oder geben eine Anfrage in Auftrag, und es wird manuell durch eine verantwortliche Person oder automatisiert nach den Proben mit den entsprechenden Eigenschaften gesucht. Ist die Biobank kleiner, so haben in der Regel wenige Personen jeweils mehrere Rollen inne.

Rahmenbedingungen

Rechtlich: Die rechtlichen Rahmenbedingungen, unter denen Biobanken agieren und Softwareanwendungen betrieben werden dürfen, sind in der Regel je nach Trägerschaft durch die jeweiligen Landesdatenschutzgesetze oder das Bundesdatenschutzgesetz vorgegeben. Für Biobanken, die im Kontext der Krankenversorgung etabliert werden, gilt darüber hinaus in den meisten Bundesländern das jeweilige Landeskrankenhausgesetz. Für eine ausführliche Betrachtung der rechtlichen Rahmenbedingungen sei auf Simon et al. [8] verwiesen. Grundkomponenten einer datenschutzgerechten IT-Unterstützung im Biobanking sind in der Regel Pseudonymisierungsverfahren, eine Trennung der Datenhaltung für Probandendaten und Probendaten sowie eine Trennung der Datenhoheit und Verantwortlichkeiten. Die Optionen zur Detailumsetzung hängen von der jeweils gewählten Modellvariante einer Biomaterialbank ab und sind im Datenschutzkonzept der TMF für Biomaterialbanken [10] beschrieben.

Für die Verwendung von Biomaterial über die primäre Diagnostik im Rahmen der Krankenversorgung hinaus oder die zusätzliche Entnahme von Biomaterial im Rahmen eines Forschungsprojektes muss jeweils die unterschriebene Einwilligungserklärung des Spenders vorliegen. Diese muss nicht zwangsweise in einer Biomaterialverwaltungssoftware dokumentiert sein. Da Biomaterial meistens genetische Informationen

enthält, die unter Umständen einen Rückschluss auf die Identität und die Krankheit des Spenders zulassen, sind Biomaterialdaten als schützenswert einzustufen.

Es gibt darüber hinaus nationale und internationale Richtlinien und Empfehlungen in Bezug auf den Betrieb von Biobanken. Dazu gehören die folgenden Dokumente:

- Die Stellungnahme zu Humanbiobanken in der Forschung des Deutschen Ethikrats [11]
- Best Practices for Repositories: Collection, Storage, Retrieval and Distribution of Biological Materials for Research, herausgegeben von der International Society of Environmental and Biological Repositories (ISBER) [12]
- NCI Best Practices for Biospecimen Resources from the Office of Biorepositories and Biospecimen Research, herausgegeben vom National Cancer Institute (NCI) der US National Institutes of Health [13]
- OECD Best Practice Guidelines for Biological Resource Centers, veröffentlicht von der Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) [14]
- OECD Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases, ebenfalls veröffentlicht von der OECD [15]
- Die Empfehlung Rec (2006) 4 on research on biological materials of human origin des Ministerkomitees des Europarates [16]
- Die Deklaration des Weltärztebundes zu Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen »Declaration of Helsinki« [17]

Im Zuge der wachsenden Bedeutung von Biobanken für die Forschung wird seit einigen Jahren auch intensiv über die Notwendigkeit eines Biobankengesetzes oder eines gesetzlich verankerten Biobankgeheimnisses, wie vom Deutschen Ethikrat vorgeschlagen [11], diskutiert.[30] Unabhängig von der politischen und gesetzgeberischen Umsetzbarkeit eines solchen Vorhabens ist aus der Sicht der Forschung zu fordern, dass die Vorteile, wie z. B. die gewonnene Rechtssicherheit, sorgfältig gegen ebenfalls mögliche Nachteile durch die Verringerung der Flexibilität der Rahmenbedingungen – davon könnten gerade kleinere oder auch innovative Biobankinfrastrukturen betroffen sein – abgewogen werden müssen [vergl. 18].

Organisatorisch: Organisatorisch können Biobanken gemäß einer der drei von Pommerening et al. [7] beschriebenen Modellvarianten betrieben werden. Dazu gehören

- Biobanken als Teil einer Klinik oder medizinischen Einrichtung,
- eigenständige Biobanken und
- Biobanken in einem Forschungsnetz.

30 s. z. B. das Expertengespräch des Deutschen Ethikrats und der TMF vom 8.4.2011 (s. http://www.tmf-ev.de/News/886)

Für den Einsatz entsprechender IT-Lösungen ist dabei relevant, ob Biomaterialien und Phänotypdaten im Versorgungskontext (z. B. in den Biobanken der Comprehensive Cancer Center) oder im reinen Studienkontext (z. B. in den Kompetenznetzen in der Medizin) erhoben werden. Für eine effiziente Softwarenutzung ist es auf jeden Fall zu empfehlen, an einem Universitätsklinikumsstandort nicht für jede kleine Biobank voneinander unabhängige Biobankmanagementsysteme zu betreiben, sondern vielmehr ein zentrales, mandantenfähiges Biobankmanagementsystem zu etablieren, in dem sowohl eine zentrale Biobankstruktur als aber auch dezentral verteilte Biobanken und auch über verschiedene Standorte verteilte Biobanken abgebildet werden können. Da entsprechende Systeme an vielen deutschen Universitätsklinika schon etabliert sind bzw. gerade etabliert werden, sollten für studienbezogene Biobanken (egal ob mono- oder multizentrische) keine eigenen speziellen Biobankmanagementsysteme aufgebaut, sondern die entsprechenden Anforderungen im Rahmen des bereits etablierten mandantenfähigen Systems unterstützt werden.

Standardisierung: Für den Fall, dass Biomaterialien zwischen verschiedenen Biobanken ausgetauscht bzw. für übergreifende Forschungsprojekte gemeinsam genutzt werden sollen, ist es ratsam, sowohl bei der Dokumentation der probenbeschreibenden Qualitätssicherungsdaten als auch bei den Phänotypdaten auf entsprechende Standards zu setzen. Beispielhaft seien hier der SPREC [4, 5] sowie der ADT-Datensatz in den Comprehensive Cancer Center genannt. Aktuell widmet sich die Arbeitsgruppe ESBB-peranto der Europäischen Biobankengesellschaft (ESBB) generisch dem Thema der Erstellung eines Minimaldatensatzes für Biobanken.

Kategorisierung der IT-Landschaft

Generell können Softwarelösungen für Biobanken unterschieden werden in Eigenentwicklungen, Adaptierung von Fremdsoftware, Open-Source-Produkte und kommerzielle Produkte. Die Vor- und Nachteile der einzelnen Lösungen sollen hier nicht weiter erläutert werden, da diese für alle Einsatzbereiche, nicht nur Biobanken, nahezu identisch sind.

Interessant ist jedoch zu sehen, dass die meisten Produkte zum Management von Biobanken entweder aus dem Bereich der Labor-Informations-Management-Systeme (LIMS) oder aus dem Anwendungsfeld der Pathologie stammen. Darüber hinaus gibt es aber auch Exoten, wie z. B. die Software der Biobank der Medizinischen Universität Graz, die auf einer Software für Museen basiert. Ebenso denkbar wäre mit entsprechenden Anpassungen die Nutzung eines Produkts zur Unterstützung der Materialwirtschaft.

Der wichtigste Aspekt einer Biobank ist jedoch die Verknüpfung der Biomaterialproben mit ihren Annotationsdaten. Zu den Annotationsdaten gehören vorrangig die phä-

notypischen Verlaufsdaten (inkl. Bilddaten) der Probenspender selber. Es können aber auch Ergebnisse aus molekularen oder genetischen Analysen sein.

Da viele Daten zu den Spendern und ihren Biomaterialien (wenn es sich um Reste aus der Versorgung handelt) bereits in der Krankenversorgung erhoben werden, sind Schnittstellen zwischen dem Biobankmanagementsystem und den entsprechenden Abteilungssystemen des Krankenhauses sinnvoll, um manuelle Datenübertragung zu vermeiden. Hierzu gehören je nach IT-Infrastruktur das Klinische Arbeitsplatzsystem (KAS) bzw. die elektronische Patientenakte (ePA), das Laborinformationssystem (LIS), das Pathologiesystem und das OP-System. Da Gewebebanken in der Regel nur im Kontext der Krankenversorgung etabliert und meist von Pathologieinstituten betrieben werden, ist für diese eine Schnittstelle zwischen dem Pathologieinformationssystem und dem Biobankmanagementsystem von grundlegender Bedeutung. Wenn Blut- oder Urinproben aus dem Versorgungskontext in einer Biobank verwaltet werden, sollten auch Daten aus den Laborinformationssystemen übernommen werden können. Im reinen Forschungskontext können im Regelfall nur solche »flüssigen« Proben genutzt werden, da sie ohne operatives Risiko gewonnen werden können. Schnittstellen zu IT-Systemen der Krankenhäuser müssen in der Regel nicht etabliert werden.

Die gesamte IT-Infrastruktur einer Biobank umfasst zur Verknüpfung der Proben- mit den Phänotypdaten in der Regel auch das Clinical Data Warehouse (CDW), das Röntgeninformationssystem (RIS) und das Picture Archiving and Communication System (PACS). Darüber hinaus ist in einem Comprehensive Cancer Center oft auch das Dokumentationssystem des Klinischen Krebsregisters in diese IT-Architektur zu integrieren.

Handelt es sich bei der Biobank um eine studienbasierte Biobank in der Forschung, so werden lediglich Schnittstellen zum ID-Management, zur Studiendatenbank und einer Forschungsdatenbank für die Abfrage, Probenrecherche und Kohortenidentifikation benötigt.

Beispielhafte IT-Architekturen, die an Universitätskliniken zur Unterstützung verschiedener Forschungsszenarien eingesetzt werden können, wurden von Demiroglu et al. [2] und Prokosch et al. [19] beschrieben.

Aktueller Bestand

Die im Weiteren aufgeführten Angaben zum aktuellen Stand des Einsatzes von Biomaterialverwaltungssoftware beruhen auf zwei unterschiedlichen Informationsrecherchen. Für eine Aussage zur Verbreitung von Biomaterialverwaltungssoftware in Deutschland wurden die vom BMBF geförderten zentralisierten Biobanken (cBMBs), die von der Deutschen Krebshilfe geförderten Comprehensive Cancer Center Biobanken (CCCs) und die vom BMBF geförderten deutschen Zentren für Gesundheitsforschung befragt.

Die Angaben zum internationalen Stand beruhen auf einer im Rahmen der letzten ISBER Konferenz 2012 vorgestellten Umfrage der ISBER Working Group (WG) Informatics [20]. Diese hat 2012 eine Umfrage mit 71 Teilnehmern (alle ISBER Mitglieder) zum Thema Informatik im Bereich Biobanken durchgeführt. Ausschnitte dieser Umfrage werden nachfolgend erläutert.

Deutschland

Während 2009 in den deutschen Biobanken kaum kommerzielle Biobankmanagementsysteme eingesetzt wurden, hat sich die Situation bis 2013 deutlich verändert. Auch wenn einzelne Standorte auch heute noch mit eigenentwickelten Lösungen arbeiten (z. B. ist in Tübingen ein in Kooperation mit einem Softwarehaus entwickeltes System, TumorAgent, im Einsatz [21] und in der Münsteraner Pathologie sowie in der TranSaRNet -Biobank kommt Samply [22] zum Einsatz), so haben sich doch die meisten universitären Standorte mittlerweile für die Einführung eines kommerziellen Produkts entschieden bzw. ein solches schon installiert. Zwei Produkte scheinen sich in Deutschland als Marktführer zu etablieren. Es sind dies die Systeme Starlims (Starlims/Abbott früher Axel Semrau) und CentraXX Biobank (KAIROS GmbH). Ein wichtiger Anstoß zu dieser Entwicklung war die Präsentation, Verbreitung und Diskussion des Abschlussberichts des IT-Strategie-Projekts der TMF zur IT-Unterstützung von Biobanken in der AG Biomaterialbanken. Auf dieser Grundlage wurden im September 2009 mehrere Firmen zur zweiten Sitzung der von der TMF mitinitiierten GMDS-Projektgruppe zur Sekundärnutzung elektronischer Krankenakten zur Vorstellung ihrer Produkte eingeladen. Starlims war eine der beiden Firmen, die zusagten und die Gelegenheit nutzten, sich erstmalig einem größeren Kreis von Personen der deutschen Biobank-Community vorzustellen. Der Austausch zu IT-Anforderungen und -Beschaffungen wurde in der AG Biomaterialbanken weitergeführt, u. a. auch in einer Sondersitzung im Juni 2011, zu der auch Vertreter von Herstellern bereits eingesetzter Systeme eingeladen waren.

Von den durch das BMBF geförderten fünf cBMBs haben sich die Standorte Berlin, Kiel und Würzburg für das System CentraXX Biobank der Kairos GmbH entschieden, während die Biobanken in Heidelberg und Aachen auf Starlims der Firma Abbott setzen. Centraxx Biobank befindet sich derzeit an den genannten Standorten in der Installations- und Anpassungsphase. Die beiden Standorte mit Starlims haben sich bereits zu einem früheren Zeitpunkt entschieden, so dass die Software dort bereits seit längerem produktiv eingesetzt wird.

Bei den durch die Deutsche Krebshilfe geförderten Biobanken der Comprehensive Cancer Center, stellt sich die Lage noch recht gemischt dar. Einige der Standorte nutzen weiterhin lokale Eigenentwicklungen (Dresden, Freiburg, Köln/Bonn, Tübingen), andere hingegen haben sich mittlerweile für kommerzielle Lösungen entschieden, die

teilweise schon länger im Einsatz sind (Starlims in Erlangen, Nautilus in Ulm) bzw. bei denen 2012 mit der Einführung begonnen wurde (CentraXX in Berlin und Frankfurt, eBioControl der Fa. GEFAT-IT in Essen).

Bei den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung ist die Analyse aufgrund der heterogenen Zusammensetzung etwas schwieriger. Generell gibt es aber drei Kategorien: A) Nutzung des jeweils lokalen Biobankmanagementsystems der einzelnen Standorte mit lokalem Verbleib der Proben und übergreifender Zusammenführung von Proben- und Phänotypdaten, B) zentrale Software zur Verwaltung der Materialien an den einzelnen Standorten und C) zentrale Biobank mit zentralem Biobankmanagementsystem. Zur Kategorie A) zählen das Deutsche Zentrum für Herzkreislauferkrankungen (DZHK) und das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) mit einer jeweils noch zu präzisierenden, übergreifenden Zusammenführung der Datenbestände. Des Weiteren zählt das Deutsche Zentrum für Infektionskrankheiten (DZIF) mit drei dezentralen Biobanken mit unterschiedlichen Schwerpunkten und einer übergreifenden Webseite zur Probenverfügbarkeit dazu, wie auch das Deutsche Zentrum für Lungenkrankheiten (DZL) mit einer Datenzusammenführung in Kooperation mit dem Deutschen Biobanken-Register. Bisher hat sich noch keines der Zentren für einen Ansatz nach Kategorie B) entschieden. Zur Kategorie C) gehören das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) und das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE). Bei beiden soll eine zentrale Biobank mit einem zentralen Proben- und Datenmanagement etabliert werden. Die Softwarefrage ist jedoch noch ungeklärt.

Weitere Universitätsklinika (Bochum, Göttingen, Jena, Lübeck, Münster, Deutsches Herzzentrum Berlin) haben Starlims gekauft bzw. als Testinstallation im Einsatz.

Auch wenn nun viele Standorte den Wechsel auf ein kommerzielles Produkt vollzogen haben, so ist der Status der Nutzung dieser Systeme und der damit bereits unterstützten Arbeitsprozesse in vielen Fällen noch nicht sehr weit fortgeschritten. In der Regel wird mit der Einführung eines Biobankmanagementsystems zunächst der Prozess der Probeneinlagerung und der Lagerortverwaltung durch dialogorientierte Erfassungsmasken unterstützt. Die Anbindung zum Beispiel von Lagerrobotern oder Aliquotierrobotern sowie die Optimierung von Einlagerungsprozessen durch eingebundene mobile Geräte wie z. B. Scanner wurde bisher nur an wenigen Standorten umgesetzt. Dies gewinnt bei hohem Probenaufkommen an Bedeutung.

International

Im Rahmen der Umfrage der ISBER WG Informatics [20] wurden 53 Fragen gestellt. Von den 71 Teilnehmern an der Umfrage gaben 46% an, von Universitätskliniken zu stammen, 32% aus dem Krankenhausumfeld und 26% aus Forschungslaboren (eine Mehrfachnennung war hier möglich). Von den Befragten werden 44% durch eine

separate IT-Abteilung innerhalb der eigenen Organisation unterstützt bzw. 25% von einem IT-Partner außerhalb der Organisation. Bei knapp einem Viertel der Befragten gibt es spezielles IT-Personal in der Biobank selbst. Insgesamt gesehen, ist die IT-Unterstützung von Biobanken also als gut einzustufen.

Bei der Frage nach dem Management der Biobank entfielen 92% der Antworten auf ein computerbasiertes Datenbankmanagementsystem und von je einem guten Drittel wurde noch »electronic spreadsheet« bzw. papierbasiert als Antwort genannt. Auch hier waren Mehrfachantworten erlaubt. Aus diesen Angaben geht leider nicht klar hervor, welche Teile der jeweiligen Biobank schon durch ein Datenbanksystem und welche noch papierbasiert verwaltet werden. Wie fortschrittlich ist die Verwaltung des Biomaterials selber? Die Zufriedenheit mit dem jeweiligen aktuell eingesetzten Informationssystem variierte deutlich zwischen sehr zufrieden (15%), einigermaßen zufrieden (41%), weder zufrieden noch unzufrieden (6%), einigermaßen unzufrieden (28%) und sehr unzufrieden (10%).

Insgesamt setzen 48% auf eine Eigenentwicklung, rund 30% auf kommerzielle Produkte und die restlichen 22% auf Open-Source-Software. Von den Umfrageteilnehmern, die auf kommerzielle Produkte gesetzt haben, betrugen die initialen Kosten zur Beschaffung inklusive Anpassungen und Installation bei einem Drittel zwischen 10.000 und 50.000 US$, bei einem weiteren Drittel zwischen 50.000 und 100.000 US$ und für ein Drittel über 100.000 US$. Die jährlichen Kosten für Wartung und Support liegen bei 50% zwischen 5.000 und 20.000 US$, bei 25% über 50.000 US$ und der Rest dazwischen bzw. darunter. Die Implementation eines kommerziellen Produktes inklusive Validierung und Training dauerte bei mehr als 50% der Befragten zwölf Monate und mehr, beim Rest darunter.

Bei Softwareprodukten zur Biomaterialverwaltung wird eine Schnittstelle bzw. Datenintegration mit Datenerfassungssystemen für klinische Informationen der Biomaterialspender als besonders wichtig angesehen. Die Anbindung an Laborgeräte halten zwar 68% für wichtig, aber nur 29% haben sie nach eigenen Angaben bereits realisiert.

Zu den Funktionen, die bei einer Biomaterialverwaltungssoftware als sehr wichtig angesehen werden, gehören:

- Zuweisung einer Lagerortes (88%)
- Nachverfolgung der Probenverarbeitung (82%)
- Plausibilitätschecks bei der Dateneingabe (70%)
- Barcodes ausdrucken und scannen (69%)
- Datenschutzbestimmungen einhalten (67%)
- Versenden und Empfangen von Proben (63%)
- Konfigurierbarkeit (60%)

Als weniger wichtig betrachtet wurden die Integration von RFIDs sowie das Vorhandensein von APIs zur Systemintegration. Trotz der formulierten Anforderungen war das Ergebnis einer weiteren Frage, dass viele der verwendeten Systeme entweder noch nicht oder nicht zur Zufriedenheit der Anwender in der Lage sind, die oben genannten Funktionen abzubilden.

Bei den Ergebnissen dieser Umfrage sollte beachtet werden, dass ausschließlich ISBER-Mitglieder an der Umfrage teilgenommen haben. Diese sind von sich aus interessiert an dem Thema Biobanken und deswegen vielleicht auch im Hinblick auf die IT-Unterstützung fortschrittlicher als der Durchschnitt. Eine Angabe über die jeweilige Nationalität oder den Herkunftsort der Befragten gab es leider nicht [20].

Bewertung und Handlungsbedarf

Bei zwei der prominentesten Förderlinien von Biobanken, den zentralisierten Biobanken und den CCC-Biobanken, ist die Entscheidung bezüglich eines Softwareproduktes zur Verwaltung des Biomaterials zum größten Teil gefallen. Die nationalen Favoriten scheinen hier Centraxx Biobank und Starlims zu sein. Allerdings befinden sich die meisten Biobanken noch ganz am Anfang der Installation.

Bei den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung ist die Situation unklarer als bei den oben genannten Biobankvertretern. Aufgrund des Aufbaus einiger dieser Verbundforschungsprojekte werden die Biomaterialien teilweise vor Ort verwaltet und nur übergreifend zusammengeführt. Im Gegensatz zu einer zentralen Erfassung ist in diesen Fällen keine Anschaffung einer zentralen Biomaterialverwaltungssoftware zu erwarten.

Insgesamt gesehen ist der Markt an kommerziellen Produkten immer noch in der Entwicklung. Wie auch die internationale Befragung zeigt [20], sind immerhin 38% der Biobanken mit ihrem derzeitigen Biobankmanagementsystem entweder unzufrieden oder sogar sehr unzufrieden. Die Ergebnisse der internationalen Befragung bestätigen auch die bisherigen deutschen Erfahrungen, dass die Einführung eines Biobankmanagementsystems kein Projekt ist, welches in wenigen Monaten vollständig umgesetzt wird. Vielmehr dauerte der Einführungsprozess bei mehr als 50% der befragten Biobanken ein Jahr oder sogar länger.

Zukünftig wird es einen Bedarf an komplexen Anpassungen und Erweiterungen in Bezug auf die Anbindung und Ansteuerung von automatisierten Systemen (Aliquotierroboter, automatisierte Lager etc.) geben. Deswegen sollten zu den mehrfach genutzten Softwaresystemen Nutzergruppen gebildet werden, um einen größeren Benefit für die Community zu erzielen. Bereits 2011 wurde federführend von Erlangen und Göttingen eine Starlims-Usergroup ins Leben gerufen, die sich halbjährlich trifft.

In Bezug auf viele andere Biobankstandorte scheint es aber immer noch abgekapselte Aktivitäten zur Einführung kommerzieller Softwareprodukte und deren Parametrierung im Hinblick auf die optimale Unterstützung der jeweils lokalen Arbeitsprozesse zu geben. Obwohl konkrete Umsetzungen jeweils in direktem Austausch mit den jeweiligen Softwareentwicklern diskutiert werden müssen, sehen wir doch den Bedarf für einen stärkeren IT-System-unabhängigen Erfahrungsaustausch der deutschen Biobanken.

Die Analyse aller mit dem Biobanking verbundenen Arbeitsprozesse befindet sich im Vergleich zu den in der Krankenversorgung durch IT-Lösungen unterstützten Prozessen noch in einer sehr frühen Phase. Erst wenn diese Prozesse umfassend analysiert und definiert wurden, ist aber eine optimale IT-Unterstützung aller Biobankingteilprozesse durch Softwarelösungen möglich.

Darüber hinaus werden Biobankmanagementsysteme an vielen Standorten zunächst noch als isolierte Stand-Alone-Systeme etabliert, die Konzeption und Umsetzung von Schnittstellen sowohl zu IT-Systemen der Krankenversorgung als auch z. B. zu Robotersystemen steht noch aus.

Des Weiteren scheint die hoheitliche Trennung von Phänotypdaten und Probendaten derzeit noch nicht überall konsequent umgesetzt zu sein. Die effiziente Umsetzung der hohen Datenschutzanforderungen, wie z. B. die in bestimmten Fällen erforderliche zusätzliche Umschlüsselung der Proben-Identifikation in eine LabIDtr gemäß TMF-Datenschutzkonzept [10], stellt viele Biobanken ebenfalls noch vor große Herausforderungen.

In dieser frühen Phase der Etablierung von Biobankmanagementsystemen halten wir einen deutschlandweiten Erfahrungsaustausch in Form regelmäßiger Workshops für unbedingt notwendig, um zu vermeiden, dass viele Standorte ihre Erfahrungen in eher unkoordinierter Form nebeneinanderher sammeln. Als Plattform eines solchen Erfahrungsaustausches sollte die TMF genutzt werden.

Literatur

1. Riegman, P. H. J., Morente, M. M., Betsou, F., de Blasio, P., Geary, P., *Biobanking for better healthcare*. Molecular oncology, 2008. **2**(3): S. 213–222.
2. Demiroglu, S. Y., Skrowny, D., Quade, M. et al., *Managing sensitive phenotypic data and biomaterial in large-scale collaborative psychiatric genetic research projects: practical considerations*. Molecular psychiatry, 2012. **17**(12): S. 1180–1185.
3. Prokosch, H. U., Beck, A., Ganslandt, T. et al., *IT Infrastructure Components for Biobanking*. Applied Clinical Informatics, 2010. **1**(4): S. 419–429.

4. Betsou, F., Lehmann, S., Ashton, G. et al., *Standard preanalytical coding for biospecimens: defining the sample PREanalytical code*. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention, 2010. **19**(4): S. 1004–1011.
5. Lehmann, S., Guadagni, F., Moore, H. et al., *Standard Preanalytical Coding for Biospecimens: Review and Implementation of the Sample PREanalytical Code (SPREC)*. Biopreservation and Biobanking, 2012. **10**(4): S. 366–374.
6. Kiehntopf, M., Böer, K., *Biomaterialbanken – Checkliste zur Qualitätssicherung: Schriftenreihe der Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze*. 1. Aufl. 2008: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
7. Pommerening, K., *Das Datenschutzkonzept der TMF für Biomaterialbanken* (The TMF Data Protection Scheme for Biobanks). it - Information Technology, 2007. **49**(6): S. 352–359.
8. Simon, J. W., Paslack, R., Robienski, J., Goebel, J.W., Krawczak, M., *Biomaterialbanken - Rechtliche Rahmenbedingungen. Schriftenreihe der Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze*. 1. Aufl. 2006, Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
9. Helbing, K., Demiroglu, S. Y., Rakebrandt, F., Pommerening, K., Rienhoff, O., Sax, U., *A data protection scheme for medical research networks. Review after five years of operation*. Methods of information in medicine, 2010. **49**(6): S. 601–607.
10. Becker, R., Ihle, P., Pommerening, K., Harnischmacher, U., *Ein generisches Datenschutzkonzept für Biomaterialbanken (Version 1.0),* 2006, TMF, http://www.tmf-ev.de/produkte/P010021.
11. Ethikrat *Humanbiobanken für die Forschung*. 2010. Deutscher Ethikrat, http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/stellungnahme-humanbiobanken-fuer-die-forschung.pdf (Abruf: 2013-04-19).
12. Campbell, L.D., Betsou, F., Garcia, D.L. et al., *Best Practices for Repositories: Collection, Storage, Retreival, and Distribution of Biological Materials for Research*. Biopreservation and Biobanking, 2012. **10**(2): S. 80–161.
13. NCI, *NCI Best Practices for Biospecimen Resources*. 2011. National Cancer Institute, http://biospecimens.cancer.gov/bestpractices/2011-NCIBestPractices.pdf (Abruf: 2013-04-19).
14. OECD, *OECD Best Practice Guidelines for Biological Resource Centers*. 2007. Organisation for economic co-operation and development, http://www.oecd.org/sti/biotechnologypolicies/38777417.pdf (Abruf: 2013-04-19).
15. OECD, *OECD Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases*. 2009. Organisation for economic co-operation and development, http://www.oecd.org/sti/biotech/44054609.pdf (Abruf: 2013-04-19).

16. EC, *Recommendation Rec(2006)4 of the Committee of Ministers to member states on research on biological materials of human origin.* 2006. https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=977859 (Abruf: 2013-04-19).
17. WMA, *Deklaration von Helsinki*. 2008. World Medical Association, http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/DeklHelsinki2008.pdf (Abruf: 2013-04-19).
18. TMF, *Kurzstellungnahme der AG Biomaterialbanken der TMF zur Stellungnahme »Humanbiobanken für die Forschung« des Deutschen Ethikrats vom 15. Juni 2010. 2010*. TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V., http://www.tmf-ev.de/News/696 (Abruf: 2013-04-23).
19. Prokosch, H. U., Mate, S., Christoph, J. et al., *Designing and implementing a biobanking IT framework for multiple research scenarios*. Studies in health technology and informatics, 2012. **180**: S. 559–563.
20. Fearn, P., Michels, C., Meagher, K., Cada, M., *2012 International Society for Biological and Environmental Repositories Informatics Working Group: Survey Results and Conclusions.* Biopreservation and Biobanking, 2013. **11**(1): S. 64–66.
21. Kurek, R., Babel, R., Clare, S. et al., *TumorAGENT — an interdisciplinary tumor database for translational research in breast cancer, in World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006*, Hrsg.: R. Magjarevic and J. H. Nagel. 2007, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. S. 413–416.
22. Lablans, M., Bartholomäus, S., Uckert, F., *Providing trust and interoperability to federate distributed biobanks*. Studies in health technology and informatics, 2011. **169**: S. 644–648.

Mobile IT-Werkzeuge

Karoline Buckow, Otto Rienhoff

Anwendungsbereich und Eingrenzung

Arten mobiler IT-Werkzeuge im Gesundheitswesen

IT-Werkzeuge zum Messen und Übertragen medizinischer Daten sind seit Jahrzehnten Bestandteil des Gesundheitswesens. Erste telemedizinische Ansätze basierten in der Regel auf einer telefonischen Datenübermittlung [1]. Für das Kompetenznetz Demenzen wurde vor 10 Jahren die Möglichkeit der mobilen Dateneingabe über UMTS geprüft. Dieser Versuch musste aufgrund der zu geringen Netzabdeckung eingestellt werden. Der seitdem erfolgte Ausbau der Mobilfunknetze, die Entwicklung besserer Techniken und Standards für die Datenübertragung sowie die Entwicklung immer smarter bzw. angepasster werdender Messeinrichtungen, Sensoren und Telekommunikationsgeräte erlauben eine zunehmend mobile Anwendung von IT-Werkzeugen. Dabei entstehen neue Methoden, mit denen der Ist-Zustand eines Zielobjektes festgestellt werden kann. Als Beispiel sei hier die chemische und physikalische Vermessung chronischer Wunden genannt oder das breite Spektrum von Lab-on-a-Chip Anwendungen, die sich zunehmend in der ambulanten Versorgung und der medizinischen Forschung zu etablieren beginnen. Hierzu können auch die Messsysteme gezählt werden die das Auftreten von Mückenlarven in Feuchtgebieten aufzeichnen oder Infektionssymptome in Menschengruppen automatisch messen. Mobile IT-Lösungen für die beschriebenen Anwendungsszenarien reichen von Sensoren, die ohne Interaktion Daten des Untersuchungsobjektes übermitteln (z. B. textile Sensoren, die Vitalparameter erfassen und übertragen), bis hin zu Smartphones, die mit dem Anwender unter Berücksichtigung aktueller Lokalisations- und Bewegungsinformationen interagieren können. Der Einsatz und die Evaluation entsprechender mobiler IT-Werkzeuge ist Gegenstand gegenwärtiger Forschungsprojekte. Dabei sind aktuelle Entwicklungen im Bereich der Smartphones und Tablet-PCs von besonderem Interesse für die medizinische Forschung.

Diese mobilen Devices erfahren eine breite Akzeptanz, unter anderem aufgrund ihrer intuitiv nutzbaren Bedienoberfläche. Sowohl die inzwischen weite Verbreitung dieser sogenannten Smart Devices als auch die verfügbaren Schnittstellen erlauben einen vielseitigen Einsatz. Aufgrund dieser beachtlichen Entwicklung und ihres erheblichen Potenzials sollen im Folgenden Applikationen (Apps) betrachtet werden, die mit Bezug zum Gesundheitswesen für Smartphones oder Tablet-PCs verfügbar sind oder entwickelt werden.

Einsatzbereiche von Apps im Gesundheitswesen

Mit der steigenden Anzahl und Verbreitung mobiler Geräte wie Smartphones oder Tablets steigt auch die Anzahl von Anwendungen, die die neuen Funktionen und Techniken des Mobile Computing nutzen und anwendbar machen. Sogenannte Apps sind längst auch für eine Vielzahl von Anwendungsbereichen des Gesundheitswesens verfügbar. Sie bedienen nahezu das gesamte Spektrum von Dienstleistungen im Gesundheitswesen. Hierzu zählen:

- die Promotion von Anbietern des Gesundheitswesens, z. B. Empfehlungen zur Einhaltung bekannter Diätpläne, Trainingsanleitungen bekannter Fitness-Anbieter, Produktfinder oder Anwendungshilfen für bestimmte Marken oder Produkte
- die Prävention von Krankheiten, z. B. Übungsanleitungen für das Training der Rückenmuskulatur, Aufzeichnung gelaufener Strecken mittels GPS, Erstellung von Ernährungsplänen und die Beobachtung von deren Einhaltung
- die Bereitstellung medizinischer Informationen, z. B. Klinikleitfäden, medizinische Wörterbücher, Kataloge für Arzneimittelinformationen
- das Selbstmanagement von Nutzern des Gesundheitssystems, z. B. Patiententagebücher, Erinnerung und Dokumentation für Medikamenteneinnahmen, Erinnerung an fällige Arztbesuche und Impfungen
- das Krankheits-Monitoring, z. B. mobile Systeme für ein personalisiertes Health Care Monitoring, mobile Aufzeichnung von Vitalparametern oder Umweltinformationen über Sensoren
- die Unterstützung von medizinischem Fachpersonal bei der Versorgung von Patienten, z. B. Protokollierung von Notfalleinsätzen [2], Betrachtung von Bilddaten, Kommunikation und Informationsübermittlung zwischen verschiedenen Akteuren der Patientenversorgung
- Informationen zur Rehabilitation, z. B. Suchmaschinen für Reha-Einrichtungen, Informationen und Checklisten für Reha-Aufenthalte

Einsatz von Apps für die patientenorientierte Datenerfassung

Fokus dieses Berichtes sind Apps, die in der Forschung eingesetzt werden, z. B. um im Bereich der personalisierten Medizin eine am Probanden orientierte Datenerfassung zu unterstützen. Die Erfassung von Informationen, die sich nicht über regelmäßige (z. B. halbjährliche) Konsultationen im Rahmen von Studien-Visitenplänen dokumentieren lassen, stellt neue Anforderungen an den methodischen Umgang mit den gewonnenen Daten. Die Berücksichtigung tagesabhängiger Umweltfaktoren, individueller Lebensqualitätsdaten oder im Tagesverlauf schwankender Symptomatik erfordert die Partizipation des Patienten. Dabei sollen Patienten die Lücken von Studien-Visitenplänen durch die Erfassung eigener Beobachtungen oder individueller Outcome-Parameter füllen und zu einer Vervollständigung des Gesamtbildes über einen definierten Beob-

achtungszeitraum hinweg beitragen. Die unvermittelte Aufzeichnung von Erlebtem und von Wahrnehmungen soll einen Bias durch Gedächtniseffekte vermeiden, die Erinnerungen zu positiv, in Abhängigkeit vom Ausgang des Ereignisses oder des aktuellen Befindens darstellen [3, 4].

Mit einer solchen Erfassung von Patient-Reported Outcomes (PRO) sollen Probleme von Patienten bezüglich des Befindens oder des täglichen Alltags früh erkannt, Schlussfolgerungen auf erforderliche therapeutische Maßnahmen ermöglicht und eine Verbesserung der Lebensqualität und Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung erreicht werden [5]. Mobile Geräte wie Smartphones oder Tablets und die entsprechenden Applikationen können aufgrund ihrer zunehmenden Verbreitung ein geeignetes Werkzeug für die patientenorientierte Datenerfassung sein.

Betreiber, Anwender, Nutzer

Zielgruppe für die Verwertung der Daten, die aus der patientenorientierten Datenerfassung hervorgehen, sind in der Regel Forschungseinrichtungen aus dem akademischen Bereich, der pharmazeutischen Industrie oder Institutionen des Gesundheitswesens. Die Anwendung der Applikation erfolgt durch den Teilnehmer an einem Forschungsprojekt über Smartphones oder Tablet-PCs. Ein Nutzen aus der Datenerfassung kann auch dem App-Anwender direkt zukommen, sofern dem Probanden die erfassten Daten in gewinnbringender Form verfügbar gemacht werden, wie beispielsweise durch eine geeignete Visualisierung oder durch die Rückmeldung eines Feedbacks. Äquivalent zu bestehender Standard-Software für die Datenerfassung in klinischen Studien können die Konzeption, die (Weiter-)Entwicklung sowie die Bereitstellung der Applikation und die Speicherung der erfassten Daten als kommerzieller Service oder im Rahmen einer forschungsbezogenen Kollaboration angeboten werden.

Rahmenbedingungen

Regulatorische Rahmenbedingungen

Die Durchführung medizinischer Forschungsvorhaben einschließlich der Prozesse für die elektronische Erfassung und Verarbeitung von Daten im Rahmen medizinischer Forschung unterliegt den Vorgaben der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie der Einhaltung nationaler wie internationaler Regeln und Gesetze. Glaubwürdige und qualitativ hochwertige Forschungsergebnisse erfordern eine Datenerfassung und -verarbeitung entsprechend geltender regulatorischer Rahmenbedingungen. Relevante Anforderungen werden hierbei definiert durch die ICH-GCP Guideline [6], den FDA Code of Federal Regulations 21 CFR Part 11 [7] sowie die FDA Guidance for Industry – Computerized Systems Used in Clinical Investigations [8]. Die für die Konzeption und die Entwick-

lung von Apps erforderlichen Anforderungen umfassen Maßnahmen und Techniken zur Sicherstellung von Datenschutz und Datensicherheit, zur Unterstützung der Datenerfassung, zur Etablierung von Datensicherungsmechanismen, zur Datenkonsistenz und Datenintegrität sowie zur Gewährleistung der Wiedergewinnung von Daten [9].

Ebenso müssen Vorgaben zum Datenschutz eingehalten werden, um die Identität des App-Anwenders vor unbefugtem Zugriff zu schützen.

Technische Rahmenbedingungen

Technische Anforderungen an den Einsatz von Apps auf mobilen Geräten für Forschungszwecke müssen auf verschiedenen Ebenen berücksichtigt werden:

1. Anforderungen an die Benutzeroberfläche: Die Benutzeroberfläche muss relevante Funktions- und Design-Anforderungen erfüllen, um eine intuitive Bedienung zu gewährleisten. Dabei müssen gegebenenfalls spezifische Studienstrukturen wie Visitenpläne oder bestimmte Erfassungsmethoden dargestellt werden können. App-Entwickler müssen dabei ggf. unterschiedlich große Displays und Auflösungen berücksichtigen. Abhängig vom Einsatz der Anwendung sind Aspekte der Barrierefreiheit zu berücksichtigen.
2. Anforderungen an die Kommunikation: Für eine Kommunikation der App mit weiteren Forschungsinfrastrukturkomponenten müssen Softwareseitig Schnittstellenanforderungen erfüllt werden. Je nach Fragestellung des Forschungsprojektes sind ggf. weitere Schnittstellen erforderlich, die z. B. die Kommunikation mit Messgeräten oder Sensoren unterstützen. Beim Einsatz mobiler IT-Werkzeuge im ländlichen Raum ist zudem eine eventuell nicht vollständige Netzabdeckung zu bedenken.
3. Anforderungen an die Datensicherheit sowie den Datenschutz: Datensicherheits- und Datenschutzanforderungen beziehen sich sowohl auf die Sicherheit der auf dem Gerät des Studienteilnehmers gespeicherten Daten als auch auf die Sicherheit der Datenübertragung, zum Beispiel durch entsprechende Verschlüsselungstechniken oder Methoden der Nutzer-Authentifizierung. Dabei ist zu beachten, dass eine App z. B. auf dem privaten Smartphone eines Versuchsteilnehmers in einer unsicheren Umgebung läuft und dass eine persönliche Authentifizierung eines Versuchsteilnehmers nicht die durchgängige Pseudonymisierung seiner Daten aufhebt.
4. Akzeptanzanforderungen: Die Akzeptanz einer App wird durch den Nutzer der App bestimmt, der bewusst oder unbewusst Anforderungen an das Gerät und die Anwendung stellt. Ein wichtiger Aspekt im Hinblick auf die Akzeptanz ist die Usability.

5. Anforderungen an die Kosten für Entwicklung, Wartung und Betrieb: Sowohl für die Entwicklung als auch für die Wartung müssen u. a. Aspekte der Plattformabhängigkeit sowie die erwartete Häufigkeit der Aktualisierung der Inhalte berücksichtigt werden.

Anwendungsfall-/Einsatz-abhängige Rahmenbedingungen

Sowohl das im Rahmen des Forschungsprojekts betrachtete Szenario als auch das damit verbundene Kollektiv implizieren bestimmte Bedingungen, die für den Einsatz der App in dem jeweiligen Umfeld betrachtet werden müssen. Bleiben limitierende Faktoren bezüglich des Einsatzes mobiler Technologien für die Datenerfassung unbeachtet, kann dies eine unerwünschte beziehungsweise ungeplante Selektion der Anwender zur Folge haben. Relevant hierfür können eventuelle Barrieren im Umgang mit der mobilen Datenerfassung sein (z. B. kein eigenes Smartphone, kein geübter Umgang mit dem Smartphone, kein mobiler Internetzugriff, Sorgen oder Ängste vor der Preisgabe persönlicher Informationen). Ebenso können krankheitsspezifische Besonderheiten (z. B. Tremor, Sehschwäche) einzelne Probanden oder das gesamte Kollektiv in der Anwendung oder Akzeptanz der Studien-App beeinträchtigen.

Je nach Einsatz der App und in Abhängigkeit des gewählten Einsatzbereiches müssen unter Umständen das Arzneimittelgesetz oder das Medizinproduktegesetz bei der Konzeption der App berücksichtigt werden.

Kategorisierung der IT-Landschaft

Für eine Verwertung von PRO-Daten für Forschungszwecke ist eine Integration der App in bzw. eine Interoperabilität mit bestehenden validierten Studien-Infrastrukturen erforderlich. Diese Anbindung umfasst sowohl die Abbildung relevanter Studienstrukturen, studienrelevanter Standards und administrativer Studieninformationen in der App als auch die Verknüpfung der von den Patienten erfassten Daten mit den klinischen Daten der Studiensoftware über ein gemeinsames Identitätsmanagement unter Einhaltung geltender Datenschutzregelungen.

Um die durch den Patienten erfassten Daten patientenübergreifend auswertbar zu machen, müssen Strukturen für die Datenerfassung vorgegeben werden. Bei der Planung einer Studie und der Datenerfassung über eine Studiensoftware werden Visitenpläne vorgegeben, die fixe Beobachtungszeitpunkte vorgeben. Je nach Forschungsfragestellung müssen entsprechende Strukturen in der Studien-App abgebildet werden können und der Patient an Erfassungstermine sowie studienspezifische und administrative

Besonderheiten erinnert werden. Zusätzlich zu vorgegebenen Erfassungszeitpunkten kann eine ereignisbasierte Dokumentation unterstützt werden. Die erforderlichen Projektstrukturen sowie der Rahmen, in dem Konfigurationen durch den Patienten in der App durchgeführt werden können (z. B. das Verschieben von Erfassungsterminen oder das Einstellen von Erinnerungszeiten) müssen in der App hinterlegt werden.

Die Auswertung der vom Patienten erfassten Informationen erfordert die Übertragung der PRO-Daten an eine zentrale Studiensoftware, die entsprechende Schnittstellen für die statistische Auswertung bereitstellt. Die Verknüpfung der in der Studien-App erfassten Daten mit den zugehörigen Arzt-dokumentierten Daten in der Studiendatenbank setzt ein übergreifendes Identitätsmanagement voraus. Entsprechende Schnittstellen und Prozesse, die für die Kommunikation zwischen Studiensoftware und einem projektspezifischen Identitätsmanagement bereits in vielen Forschungsverbünden etabliert sind, müssen für die Anbindung von Studien-Apps implementiert und getestet werden. Dabei muss die Übertragung der vom Patienten dokumentierten Daten in die Studiendatenbank konform mit geltenden Datenschutzregelungen erfolgen.

Der Einsatzbereich der Studien-App ist entsprechend ausschlaggebend für die Notwendigkeit von Geräteschnittstellen. Ist im Rahmen des Forschungsprojekts neben der Datenerfassung durch den Patienten eine Aufnahme von Daten aus Messinstrumenten oder von Sensoren erforderlich, müssen entsprechende Geräteschnittstellen implementiert, getestet und validiert werden.

Aktueller Stand

Relevanz von PRO-Daten für die klinische Forschung

Im Jahr 2009 veröffentlichte die Arzneimittelzulassungsbehörde der USA, die Food and Drug Administration (FDA), eine Guidance for Industry zum Thema Patient Reported Outcome (PRO). Darin fordert die FDA eine stärkere Verwendung von PROs, um

1. unterschiedliche Wahrnehmungen gesundheitsrelevanter Aspekte von Arzt und Patient erkennen zu können,
2. durch den Erinnerungs-Bias verschwommene Schilderungen zu vermeiden und
3. die Reliabilität von Informationen durch Standardisierung (im Vergleich zu arztgeführten Interviews) zu optimieren [3].

Inhalte der Guidance sind u. a. Empfehlungen für die Auswahl, Konzeption und Validierung von PRO-Instrumenten- für den Einsatz von Erfassungsmethoden, zum Einsatz von PRO in klinischen Studien sowie zum Umgang mit und zur Auswertung von PRO-Daten [10]. Dabei geht die FDA gesondert auf den Gebrauch elektronischer Erfassungsmethoden ein und weist auf die Gültigkeit der Forderungen des FDA Codes

of Federal Regulations 21 CFR Part 11 [7] auch für die elektronische Erfassung von PRO-Daten über mobile Geräte hin [10].

Erfassung von PRO-Daten

Aktuelle Publikationen zeigen die Vorteile einer PRO-Datenerfassung über elektronische Medien gegenüber einer papierbasierten Datenerfassung auf. Hierzu zählen die Reduzierung fehlender Angaben [11], die Verhinderung invalider oder unvollständiger Eingaben durch die Möglichkeit der gesteuerten Datenerfassung (z. B. über Sprungmarken) [11, 12], die Eingrenzung der Antwortoptionen (z. B. über Radio-Buttons, durch die nur eine Antwortoption zugelassen wird) zur Vermeidung mehrdeutiger Antworten [11], die Steigerung der Compliance durch die Protokollierung sämtlicher Aktionen in einem Audit Trail [11, 12] sowie die Optimierung des Datenmanagements und der Datenqualität [13].

Tablet-PCs vereinigen die Vorteile papierbasierter Dokumentation in Bezug auf die Einfachheit und elektronischer Datenerfassung in Bezug auf das Datenmanagement und die Datenqualität [14], so das Ergebnis einer vergleichenden Studie über verschiedene Methoden der PRO-Datenerfassung. Sie punkten vor allem in Bezug auf die Einfachheit der Anwendung, die Flexibilität und die Genauigkeit/Fehlerrate gegenüber anderen Methoden [14]. Entsprechend lässt sich eine Entwicklung der Methoden für die PRO-Datenerfassung über die vergangenen Jahre gerade für die Erfassung außerhalb des klinischen Einsatzes erkennen: Mit der fortschreitenden Entwicklung entsprechender Erfassungsmethoden ist ein Trend von papierbasierter Dokumentation (einfache oder mit Texterkennung mittels Optical Character Recognition) über telefonische Erfassungsmethoden (Interview oder mit Interactive Voice Response) hin zu einer Erfassung über PDAs, Tablet-PCs oder Smartphones zu erkennen [15].

Die inzwischen weite Verbreitung von Smartphones und Tablet-PCs fördert diese Entwicklung und bietet neue Möglichkeiten der Partizipation des Patienten und der Berücksichtigung relevanter Einflüsse, auch im Bereich der Forschung. Die Datenerfassung durch den Studienteilnehmer kann über eine App auf entsprechenden mobilen Endgeräten zeitlich und räumlich flexibel gestaltet werden. Hierdurch entstehen Optionen, die Aufzeichnung von Therapieerfolgen oder potentielle Einflussfaktoren für eine Erkrankung durch die patientenorientierte Erfassung der Lebensumstände, der Lebensqualität oder der Lebensgewohnheiten zu optimieren. Dabei können zusätzliche Parameter wie Lokalisationsdaten, Bewegungs- oder Aktivitätsprofile sowie Informationen über das Verhalten einer Person im Netz in die Analyse eingeschlossen werden.

Personalisierte Medizin und Patient Empowerment sind aktuelle »Bewegungen« in der medizinischen Forschung, die einer geeigneten IT-Infrastruktur bedürfen. Der Einsatz mobiler Technologien bietet hierfür eine technische Grundlage – die Eignung von Apps

für dieses Anwendungsfeld muss geprüft werden.

Vernetzung zum Thema Mobile Computing in Deutschland

In Deutschland bietet die Arbeitsgruppe MoCoMed (Mobiles Computing in der Medizin) der Gesellschaft für Informatik e. V. (GI) und der Deutschen Gesellschaft für medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V. (GMDS) eine Plattform für den fachlichen Austausch und Kooperationsmöglichkeiten ihrer Mitglieder. Inhaltliche Schwerpunkte der Arbeitsgruppe sind dabei u. a. innovative mobile Anwendungen im Gesundheitswesen, die Evaluation dieser Informationssysteme sowie telemedizinischer und telepflegerischer Dienstleistungen und die Betrachtung relevanter Grundlagen [16].

Datenschutzaspekte

Über Apps auf Smartphones oder Tablet-PCs kann eine patientenbasierte Datenerfassung von Lebensumständen und Umwelteinflüssen ermöglicht werden. Neben den Informationen, die der Patient selbst dokumentiert, können u. a. durch eine GPS-Ortung der aktuelle Aufenthaltsort, Wetterbedingungen, Aktivitätsdaten und Bewegungsmuster erfasst, gespeichert und übermittelt werden [17]. Die Akzeptanz der Probanden für den Einsatz mobiler IT-Systeme ist in der Regel abhängig von dem Verständnis für die Studieninhalte, der Erkenntlichkeit eines praktischen Nutzens sowie auch von der Integration des Systems in den Alltag [17]. Patienten müssen über die Inhalte der Studie sowie über die Art und den Umfang der Datengewinnung aufgeklärt werden [6]. Da die Datenerfassung im Alltag des Patienten als Eindringen in den privaten Raum empfunden werden könnte, sind eine genaue Aufklärung über mögliche Situationen während der Studie und die Durchführung eines Interviews nach Beendigung der Datenerhebung von Bedeutung [17].Dabei sind geltende Datenschutzanforderungen zu berücksichtigen, die unter anderem die Transparanz der Verarbeitung personenbezogener Daten sowie die Gewährleistung des Zugriffs auf Daten durch den Betroffenen und dessen Informierung über die Verwendung der Daten verlangen [19].

Statistisch methodische Probleme

Der Anspruch, jedem Patienten eine individuell optimale Therapie zukommen zu lassen, stellt nicht nur die Medizin vor neue Herausforderungen – auch die Methodik zur Erhebung, Verarbeitung und Auswertung von Daten steht wachsenden Anforderungen gegenüber, um Zusammenhänge individueller Faktoren und klinischer Outcome-Parameter im Rahmen personalisierter Forschungsvorhaben abbilden zu können.

Der Umgang mit PRO-Daten im Forschungskontext unterliegt grundsätzlich denselben Regeln wie sie auch für ärztlich erfasste Daten gelten [10]. Die FDA-Guidance für den Umgang mit PRO-Daten definiert, dass dies Überlegungen der statistischen Auswertung von PRO-Daten einschließt [10]. Dennoch weist die FDA auf besondere

Herausforderungen bei der statistischen Auswertung hin. Ein besonderer Aspekt hierbei sei der Umgang mit Missing Values. Der Umgang mit fehlenden Einzelangaben sollte dabei idealerweise schon bei der Entwicklung eines PRO-Instuments berücksichtigt und im Statistical Analysis Plan für die Studie spezifiziert werden [10]. Apps bieten hier die Möglichkeit, den Probanden zu definierten Zeitpunkten an die Datenerfassung zu erinnern oder auf fehlende Angaben hinzuweisen, um der Zahl fehlender Werte entgegenzuwirken.

Die Reliabilität und die Validität eines Messverfahrens haben großen Einfluss auf die Qualität der Studienergebnisse. Üblicherweise werden Verfahren wie die Korrelation wiederholter Testergebnisse in die Reliabilitätsbestimmung und damit auch in die Auswahl der in einen Test einzuschließenden Items mit einbezogen. Dieses Verfahren lässt sich jedoch nicht problemlos für die wiederholte Datenerfassung am Patienten einsetzen, da hier gerade die Veränderungen zwischen unterschiedlichen Messzeitpunkten von Interesse sind [18].

Eine Prüfung des Einsatzes von Apps muss für jede Studie separat erfolgen. Akzeptanz, räumliche Verfügbarkeit sowie die psychologische und soziale Einstellung zu der Erfassungsmethode können von Studienkollektiv zu Studienkollektiv schwanken. Eine Nicht-Berücksichtigung dieser Faktoren könnte einen Selektions-Bias zur Folge haben und somit die Validität des Studienergebnisses gefährden.

Bewertung und Handlungsbedarf

Apps sind ein vielversprechendes Werkzeug für die patientenorientierte Datenerfassung. Sie vereinen Vorteile der computergestützten Datenerfassung mit intuitiver Nutzeroberfläche und nahezu ständiger Verfügbarkeit. Ein professioneller Einsatz im Rahmen wissenschaftlicher Forschung erfordert jedoch eine eingehende Evaluation des Ansatzes. Die Interpretation der erfassten Daten erfordert ein Verständnis über den Umgang des Patienten mit dieser Technologie im Vergleich zu anderen Erfassungsmethoden. Zudem kann eben dieser Umgang von Studieninhalten und der Zielgruppe abhängig sein. Aus diesem Grund sollten für den Einsatz von Apps zur PRO-Datenerfassung die technologie- und zielgruppenspezifische Eignung der Methodik sowie anwendungsfallbezogene Anforderungen geprüft werden.

Der Einsatz von Apps im GCP-konformen Studienumfeld erfordert eine technisch validierte Anbindung an eine zertifizierte Studiensoftware. Dies bedeutet die Abbildung relevanter Studienstrukturen, studienrelevanter Standards und administrativer Studieninformationen in der App. Die vom Patienten erfassten Daten müssen mit den klinischen Daten der Studiensoftware über ein gemeinsames Identitätsmanagement unter Einhaltung geltender Datenschutzregelungen und Rahmenbedingungen ver-

knüpft werden. Weiterhin müssen die Reliabilität, die Validität und die Relevanz der PRO-Daten bewertet werden, um den Nutzen und die Auswirkungen auf die medizinische Forschung beurteilen zu können.

In diesem Zusammenhang ist die Entwicklung von Konzepten und Standards für die Regelung des Umgangs mit der patientenorientierten Datenerfassung im Forschungskontext von Bedeutung. Hierbei müssen u. a. Fragen zum Verfahren mit sich widersprechenden Daten von Patient und Arzt, der Bearbeitung oder Änderung von Patientenangaben durch den Patienten selbst oder durch den Arzt sowie des Qualitätsmanagements der PRO-Daten beantwortet werden.

Literatur

1. Zundel, K. M., *Telemedicine: history, applications, and impact on librarianship*. Bulletin of the Medical Library Association, 1996. **84**(1): S. 71–79.
2. Heinze, O. *Entwicklung einer iOS App zur Erfassung eines standardisierten elektronischen Notfalleinsatzprotokolls*. 2012, http://www.telemed-berlin.de/telemed2012/programm-2012-download (Abruf: 2013-04-19).
3. Ebner-Priemer, U.W., Bohus, M., *Elektronische Tagebücher in der Medizin: Echtzeiterfassung von Symptomen*. Deutsches Ärzteblatt, 2008. **105**(28-29): S. 1550–1552.
4. Wilhelm, P., Perrez, M., *Ambulantes Assessment in der klinischen Psychologie und Psychiatrie*. Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie, 2008. 56(3): S. 169–179.
5. Chang, C.-H., *Patient-reported outcomes measurement and management with innovative methodologies and technologies*. Quality of Life Research, 2007. **16**(1): S. 157–166.
6. EMA, *ICH Topic E 6 (R1) - Guideline for Good Clinical Practice* 2002. European Medicines Agency, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf (Abruf: 2013-04-18).
7. FDA CFR, *Code of Federal Regulations Title 21*. 1997, http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=11&showFR=1 (Abruf: 2013-04-19).
8. FDA, *Guidance for Industry. Computerized Systems Used in Clinical Investigations*. 2007. U.S. Food and Drug Administration, http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/04d-0440-gdl0002.pdf (Abruf: 2013-04-19).
9. Buckow, K. *Anforderungen an eine GCP-konforme Dokumentation für Studien und Forschungsprojekte mit Hilfe von Studien-Apps*. 2012, http://www.telemed-berlin.de/telemed/2012/vortrag/vortrag_buckow454_476.pdf (Abruf: 2013-04-19).

10. FDA *Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims*. 2009. U.S. Food and Drug Administration, http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf (Abruf: 2013-04-19).
11. Gwaltney, C. J., Shields, A. L., Shiffman, S., *Equivalence of Electronic and Paper-and-Pencil Administration of Patient-Reported Outcome Measures: A Meta-Analytic Review*. Value in Health, 2008. **11**(2): S. 322–333.
12. Stone, A. A., Shiffman, S., Schwartz, J. E., Broderick, J. E., Hufford, M. R., *Patient non-compliance with paper diaries*. BMJ, 2002. **2002**(324): S. 1193–1194.
13. Coons, S. J., Gwaltney, C. J., Hays, R. D. et al., *Recommendations on evidence needed to support measurement equivalence between electronic and paper-based patient-reported outcome (PRO) measures: ISPOR ePRO good research practices task force report*. Value in Health, 2009. **12**(4): S. 419–429.
14. Wilcox, A. B., Gallagher, K. D., Boden-Albala, B., Bakken, S. R., *Research Data Collection Methods: From Paper to Tablet Computers*. Medical Care, 2012. **50**: S. S.68–S73.
15. Rose, M., Bezjak, A., *Logistics of collecting patient-reported outcomes (PROs) in clinical practice: an overview and practical examples*. Quality of Life Research, 2009. **18**(1): S. 125–136.
16. Mocomed *Arbeitskreis Mobiles Computing in der Medizin*. http://fg-mocomed.gi.de/ (Abruf: 2013-04-19).
17. Fahrenberg, J., *Ambulantes Assessment, in Handbuch Statistik, Methoden und Evaluation*, Hrsg.: H. Holling and B. Schmitz. 2010, Göttingen: Hogrefe. S. 201–212.
18. Fahrenberg, J., Leonhart, R., Foerster, F., Hrsg. *Alltagsnahe Psychologie. Datenerhebung im Feld mit hand-held PC und physiologischem Mess-System*. 2011, e-Buch.
19. A. Rost, M., Bock, K., Privacy By Design Und Die Neuen Schutzziele. Datenschutz Und Datensicherheit – DuD, 2011. 35 (1): S. 30–35.

Abkürzungsverzeichnis

ACGT	Advancing Clinico Genomic Trials on Cancer (www.eu-acgt.org)
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (www.tumorzentren.de)
AG	Arbeitsgruppe
AID-Net	Autoinflammatory disorders in children and adolescence, im Rahmen des Förderschwerpunkts für seltene Erkrankungen vom BMBF gefördertes Forschungsnetzwerk
AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln – Arzneimittelgesetz
ANALYZE	An der Mayo Clinic entwickeltes Format für im Rahmen der funktionellen Bildgebung gewonnene Bilddaten
API	Application Programming Interface: Softwareschnittstelle zu Programmen oder Betriebssystemen
APIS	Arztpraxisinformationssystem
ARCUS	Advanced Reader Certification for Unified Studies
ASCII	American Standard Code for Information Interchange; standardisierter Zeichensatz, der von den meisten Computersystemen interpretiert werden kann.
ASP	Application Service Provider
BDSG	Bundesdatenschutzgesetz
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BGBl	Bundesgesetzblatt (www.bgbl.de)
BioMedBridges	EU-Projekt zur Entwicklung gemeinsamer, harmonisierter Lösungen für die biomedizinischen ESFRI-Infrastrukturen
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung (www.bmbf.de)
BMJ	Bundesministerium der Justiz (www.bmj.bund.de)
caBIG	cancer Biomedical Informatics Grid: Grid-Initiative des NCI (http://cabig.cancer.gov)
CAIPI	Cardiovascular Imaging Postprocessing Infrastructure; von Fraunhofer MEVIS und dem DHZB entwickelte Software-Plattform für die integrierte Auswertung von kardiovaskulären Bilddaten unterschiedlicher bildgebender Verfahren
CAT	Custodix Anonymization Tool
cBMB	zentralisierte Biobank, gefördert vom BMBF im Rahmen der Nationalen Biobanken-Initiative
CCC	Comprehensive Cancer Center
CD	Compact Disc
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium (www.cdisc.org)

CDMS	Clinical Datamanagement System
CDP	Center for Data Protection (https://cdp.custodix.com)
CDW	Clinical Data Warehouse
CFR	Code of Federal Regulations der USA (www.gpoaccess.gov/cfr)
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease – Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRF	Case Report Form
CRM	Customer Relationship Management
CRO	Contract Research Organisation
CT	Computer-Tomografie
CTK	Common Toolkit; Open-Source-Software für die Verarbeitung von Bilddaten auf der Basis des DICOM-Standards (www.commontk.org)
CURE-Net	Netzwerk für Congenitale Uro-Rektale Fehlbildungen (www.cure-net.de)
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (www.dgu.de)
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin (www.dhzb.de)
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine (http://medical.nema.org)
DKTK	Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (www.dkfz.de/de/dktk)
DNVF	Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung (www.dnvf.de)
DVD	Digital Versatile Disk; optisches Speichermedium
DZD	Deutsches Zentrum für Diabetesforschung e. V. (www.dzd-ev.de)
DZHK	Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (www.dzhk.de)
DZIF	Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (www.dzif.de)
DZL	Deutsches Zentrum für Lungenforschung (www.dzg-lungenforschung.de)
DZNE	Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e. V. in der Helmholtz-Gemeinschaft (www.dzne.de)
EC	European Commission
eCRF	electronic Case Report Form
ECRIN	European Clinical Research Infrastructures Network, seit 2007 als ESFRI-Projekt gefördert (www.ecrin.org)
EDC	Electronic Data Capturing
EHR	Electronic Health Record
EHR4CR	Electronic Health Records for Clinical Research, im Rahmen der IMI gefördertes EU-Projekt (www.ehr4cr.eu)
EMA	European Medicines Agency (www.ema.europa.eu)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (www.eortc.be)
ePA	elektronische Patientenakte

ePRO	electronic Patient Reported Outcomes
ERIC	European Research Infrastructure Consortium
ESBB	European, Middle Eastern & African Society for Biopreservation and Biobanking; Unterorganisation der ISBER (www.esbb.org)
eSDI	electronic Source Data Interchange
ESFRI	European Strategy Forum on Research Infrastructures (http://cordis.europa.eu/esfri)
FDA	US Food and Drug Administration (www.fda.gov)
FMRIB	Oxford Centre for Functional MRI of the Brain, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford (www.fmrib.ox.ac.uk)
FSL	FMRIB Software Library (http://fsl.fmrib.ox.ac.uk)
GANI_MED	Greifswald Approach to Individualized Medicine (http://www.medizin.uni-greifswald.de/gani_med/)
GCP	Good Clinical Practice, Regelwerk der ICH
GI	Gesellschaft für Informatik e. V. (www.gi-ev.de)
GIF	Graphics Interchange Format
GMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V. (www.gmds.de)
GOLDnet	Deutsches Netzwerk für diffus parenchymatöse Lungenerkrankungen (www.dpld.de)
GPS	Global Positioning System
GTDS	Gießener Tumordokumentations-System (www.gtds.de)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HL7	Health Level Seven; Internationale SDO für den Bereich der Interoperabilität von IT-Systemen im Gesundheitswesen (www.hl7.org)
HTTP	Hyper Text Transfer Protocol
IBE	Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Uni München (http://ibe.web.med.uni-muenchen.de)
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (www.ich.org)
ID	Identifikationsnummer
IFB	Integrierte Forschungs- und Behandlungszentren; Fördermaßnahme des BMBF
IHE	Integrating the Healthcare Enterprise (www.ihe.net)
IIT	Investigator initiated trial
IMI	Innovative Medicines Initiative (www.imi-europe.org)
IMISE	Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der Universität Leipzig (www.imise.uni-leipzig.de)

INFOPAT	Informationstechnologie für patientenorientierte Gesundheitsversorgung in der Metropolregion Rhein-Neckar
ISBER	International Society for Biological and Environmental Repositories (www.isber.org)
ISO	International Organization for Standardization (www.iso.org)
ISO/TS	ISO Technical Specification
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (www.ispor.org)
IZKS	Interdisziplinäres Zentrum Klinische Studien
JPEG	Komprimiertes Bilddateiformat der Joint Photographic Experts Group (www.jpeg.org)
k-Anonymisierung	Verfahren zur Anonymisierung einer Datensammlung, so dass jede Merkmalskombination, die potentiell für einen reidentifizierenden Abgleich genutzt werden könnte, in mindestens k Datensätzen vorkommt
KAS	Klinisches Arbeitsplatz-System
KIS	Krankenhausinformationssystem
KISREK	BMBF-gefördertes Projekt zur KIS-basierten Unterstützung der Patientenrekrutierung in klinischen Studien (www.tmf-ev.de/kis-rekrutierung)
KKS	Koordinierungszentrum für Klinische Studien (www.kks-netzwerk.de)
KKSN	Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien (www.kks-netzwerk.de)
KKS-Netzwerk	Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien (www.kks-netzwerk.de)
KN	Kompetenznetz (www.kompetenznetze-medizin.de)
KoRegIT	TMF-Projekt zur Erstellung eines Anforderungskatalogs zur IT-Unterstützung von Kohorten und Registern
LabIDtr	kryptographisch transformierte Proben-ID (Labor-ID)
LAMP	Open-Source-Plattform für Webanwendungen unter Verwendung von Linux, Apache, MySQL und PHP
LIMS	Laboratory Information Management System
LIS	Laborinformationssystem
MDPE	Medical Data and Picture Exchange: Im KN POH entwickelte Teleradiologielösung auf Basis des Modells A der generischen Datenschutzkonzepte der TMF.
MDR	Metadata Repository
MethInfraNet	Maßnahmen zur methodischen und infrastrukturellen Vernetzung für Qualitäts- und Effizienzsteigerung in der medizinischen Forschung; BMBF-Zuwendung für Ausbau und Verstetigung der TMF

MEVIS	Fraunhofer-Institut für Bildgestützte Medizin (www.mevis.fraunhofer.de)
MI	Medizinische Informatik
MIRC	Medical Imaging Resource Center, von der RSNA initiiertes Open Source Software-Projekt (https://rsna.org/MIRC.aspx)
MoCoMed	Mobiles Computing in der Medizin; gemeinsame Arbeitsgruppe von GMDS und GI (www.mocomed.org)
MPG	Gesetz über Medizinprodukte – Medizinproduktegesetz
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
MTA	Medizinisch-Technische(r) Assistent(in)
NCI	US National Cancer Institute (www.cancer.gov)
NGFN	Nationales Genomforschungsnetz, vom BMBF gefördert (www.ngfn.de)
NIfTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative (http://nifti.nimh.nih.gov)
NIRK	Network for Ichthyoses and Related Keratinization Disorders (www.netzwerk-ichthyose.de)
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development (www.oecd.org)
OP	Operation, Operationssaal
PACS	Picture Archiving and Communication System
PDA	Personal Digital Assistant
PDF	Portable Document Format von Adobe (www.adobe.com)
PDQ	Patients Demographics Query, IHE-Profil zur Abfrage demographischer Daten zu Patienten in verteilten Systemen
PET	Positronenemissionstomographie
PHP	Rekursives Akronym für PHP Hypertext Preprocessor: Programmiersprache zur Erstellung von Webseiten
PID	Patientenidentifikator
PIMS	Patient Identity Management System
PIX	Patient Identifier Cross-referencing, IHE-Profil zum domänenübergreifenden Abgleich von Patienten-Identifikatoren
p-medicine	From data sharing and integration via VPH models to personalized medicine; Von der EU kofinanziertes Forschungsprojekt (www.p-medicine.eu)
PNG	Portable Network Graphics, komprimiertes Format für Rastergrafiken
POH	KN Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (www.kompetenznetz-paed-onkologie.de)
PRO	Patient-Reported Outcome

QuaSi-Niere	Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie – QuaSi-Niere gGmbH (www.quasi-niere.de)
RFID	Radio Frequency Identification
RIS	Radiologie-Informations-System
RöV	Verordnung über den Schutz vor Schäden durch Röntgenstrahlen – Röntgenverordnung
RSNA	Radiological Society of North America (www.rsna.org)
RTPLAN	Radiotherapy Plan; DICOM Information Object Definition
RTSTRUCT	Radiotherapy Structure Set; DICOM Information Object Definition
SAE	Serious Adverse Event, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis im Rahmen einer Arzneimittelprüfung
SDM	Study Design Model (CDISC-Standard)
SDO	Standards Development Organization
SGB	Sozialgesetzbuch
SHARE	CDISC Shared Health and Research Electronic Library
SHIP	Study of Health in Pomerania: Vom BMBF geförderte Bevölkerungsgesundheitsstudie (http://ship.community-medicine.de)
SOAP	Simple Object Access Protocol; vom W3C empfohlener, XML-basierter Protokoll-Standard zur Kommunikation strukturierter Daten mit Webservices per HTTP
SOP	Standard Operating Procedure
SPM	Statistical Parametric Mapping; Open-Source-Software auf der Basis von MATLAB zur Analyse von Bilddaten aus der funktionellen Bildgebung
SPREC	Standard PREanalytical Code der Biospecimen Science Working Group der ISBER
TMF	TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V. (www.tmf-ev.de)
TranSaRNet	Translational Sarcoma Research Network, im Rahmen des Förderschwerpunkts für seltene Erkrankungen vom BMBF gefördertes Forschungsnetzwerk (http://campus.uni-muenster.de/transarnet.html)
TS ISO	Technical Specification
TTP	Trusted Third Party
UMTS	Universal Mobile Telecommunications System, Mobilfunkstandard
VISTA	Webbasierte Studiensoftware der EORTC
VPH	Virtual Physiological Human
W3C	World Wide Web Consortium (www.w3.org)
WG	Working Group

WMA	The World Medical Association; Weltärztebund (www.wma.net)
XML	extensible Markup Language
XNAT	Extensible Neuroimaging Archive Toolkit:Open source imaging informatics platform der Neuroinformatics Research Group der Washington University (http://xnat.org)
ZKS	Zentrum für Klinische Studien

Notizen

ISBN 978-3-89838-690-6

TMF – Technologie- und Methodenplattform
für die vernetzte medizinische Forschung e.V.

www.aka-verlag.com