



Holger Storf¹ · Jannik Schaaf¹ · Dennis Kadioglu² · Jens Göbel¹ ·
 Thomas O. F. Wagner³ · Frank Ückert⁴

¹ Medical Informatics Group (MIG), Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

² Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

³ Frankfurter Referenzzentrum für Seltene Erkrankungen (FRZSE), Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

⁴ Medizinische Informatik in der Translationalen Onkologie, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Register für seltene Erkrankungen

OSSE – ein Open-Source-Framework für die technische Umsetzung

Hintergrund – Register für seltene Erkrankungen

Laut Definition wird in der Europäischen Union eine Erkrankung zu den seltenen Erkrankungen (SE) gezählt, wenn diese nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen betrifft [1]. Die Betroffenen zeigen jedoch sehr vielfältige Erkrankungsbilder und die Gesamtanzahl der Erkrankungen ist sehr hoch. In der Orphanet-Klassifikation werden über 6000 verschiedene Erkrankungen in 33 Kategorien gelistet [2]. Schätzungen zufolge sind in der EU ca. 30 Mio. Menschen betroffen, in Deutschland ca. 4 Mio. [3]. Die spezifischen medizinischen Experten sind meist rar und geografisch verteilt.

Register werden generell als eine Form der medizinischen Dokumentation angesehen. Dabei werden gesundheitsrelevante Daten, z. B. Angaben zu einer bestimmten Erkrankung, mit eingeschlossen. Neben der Unterstützung in der klinischen Forschung dienen sie u. a. der Qualitätssicherung und der Verbesserung bzw. Beschreibung epidemiologischer Zusammenhänge [4]. Im Falle von SE entstehen Sammlungen von Patientendaten zu Forschungszwecken häufig aufgrund der Eigeninitiative von Experten und Patienten, die i. d. R. über geringe finanzielle Mittel verfügen, während die Privatwirtschaft wenig Inte-

resse hat, in die Führung dieser Register zu investieren [5, 6]. In der Folge ist die verwendete Technik eher rudimentär geblieben und die Hemmschwelle zur Sammlung von Patientendaten, zusätzlich zur Routinearbeit, erhöht. Ein weiteres Problem besteht darin, eine repräsentative Anzahl von Patienten zu registrieren, weshalb eine deutschland- oder europaweite Zusammenarbeit zwischen Experten für SE meist notwendig ist [3]. Gerade bei den seltenen Erkrankungen sind die individuellen Erfahrungen der einzelnen Ärzte sehr wertvoll, jedoch können sich erst durch die Zusammenfassung einer möglichst großen Zahl von ähnlichen Patienteninformationen Erkenntnisse über typische oder ungewöhnliche Ereignisse herauskristallisieren oder Erfahrungen über die Wirksamkeit bestimmter Maßnahmen zeigen.

Neben der für eine Zusammenarbeit bei Registern notwendigen Kooperationsbereitschaft sowie den organisatorischen Rahmenbedingungen (Patienteneinwilligungen, Datenschutzerklärungen etc.) sind inhaltliche und technische Herausforderungen zu bewältigen. Hierbei sind insbesondere die Heterogenität der Datensammlungen, die Datenqualität und die IT-Sicherheit hervorzuheben. Bei häufig verwendeten kostengünstigen Standardlösungen wie

papierbasierten Sammlungen, Excel-Tabellen oder Access-Datenbanken ist eine einfache Zusammenführung der Registerdaten zur gemeinsamen Auswertung nur eingeschränkt möglich, da diese z. B. durch die Verwendung von unterschiedlichen Bezeichnungen, Einheiten und Datentypen nur bedingt interoperabel sind. **Abb. 1** zeigt skizzenhaft am Beispiel „Blutzucker“ auf, inwiefern das notwendige Zusammenführen von Patientendaten für gemeinsame Studien erschwert wird. Zudem kann die Qualität der Daten aus den unterschiedlichen Registern variieren, was eine gemeinsame valide Auswertung zusätzlich behindert. Die Berücksichtigung der Datenqualität beim Zusammenführen von Registern hat wie das Thema Datenheterogenität sowohl eine inhaltliche als auch eine technische Dimension, die beide mit dem Thema IT-Sicherheit verwoben sind. Die genannten Standardlösungen entsprechen häufig in Bezug auf Wahrung des Datenschutzes nicht den von den Bundes- und Landesdatenschützern anerkannten Empfehlungen der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V. (TMF) [7, 8], die z. B. die Trennung zwischen identifizierenden und medizinischen Daten beinhalten.

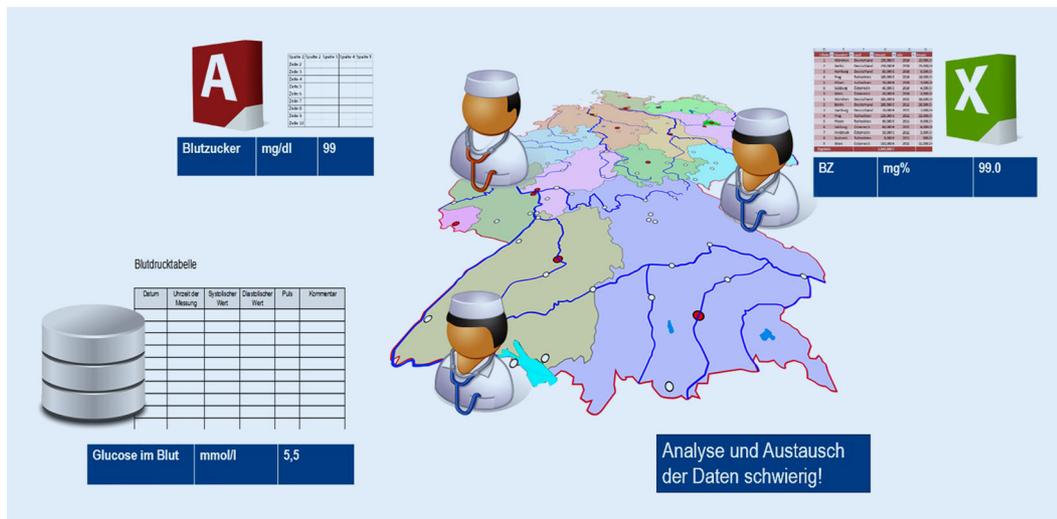


Abb. 1 ◀ Die Heterogenität der Registerlandschaft erschwert Analyse und Austausch der Daten

Verfügbare Lösungen für SE-Register

Die TMF erhob 2015 die Landschaft verfügbarer Software-Systeme für die Erstellung von Patientenregistern in einem Report über „IT-Infrastrukturen in der Patientenforschung“ [4]. Darin wurden 13 verschiedene Softwaresysteme für Register und Kohorten identifiziert. Die meisten dieser Systeme werden kommerziell von Firmen vertrieben und sind daher nicht kostenfrei zu beziehen, was oftmals aufgrund von geringen Budgets eine Hürde für die Etablierung von Registern im Bereich SE darstellt. Die Lösungen OpenClinica [9] und REDCap [10] sind kostenfrei erhältlich, wobei OpenClinica im Gegensatz zu REDCap unter einer Open-Source-Lizenz steht. Der Quelltext der Software kann also von Dritten eingesehen und weiterentwickelt werden. Aufgrund des sehr großen Funktionsumfangs dieser Lösungen ist jedoch ein erheblicher Einarbeitungsaufwand erforderlich, um damit ein Register aufzubauen. Gerade bei seltenen Erkrankungen sind es häufig jedoch einzelne Kliniker und/oder Forscher, die ein solches Register etablieren wollen, diesen Aufwand aber kaum betreiben können.

Open-Source-Software OSSE

Die Konzeption und Entwicklung des Open-Source-Registersystems OSSE (www.osse-register.de) wurde im Rahmen des Nationalen Aktionsplans für

Menschen mit Seltenen Erkrankungen, der auf eine Empfehlung des Europäischen Rats zurückgeht, vom Bundesministerium für Gesundheit gefördert [5]. Projektpartner der initialen Förderung waren das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) an der Universitätsmedizin Mainz und das Frankfurter Referenzzentrum für Seltene Erkrankungen (FRZSE) am Universitätsklinikum Frankfurt. Nach dem Wechsel der Projektgruppe wird die Pflege und Weiterentwicklung der Software primär von der Medical Informatics Group (MIG) gemeinsam mit dem FRZSE am Universitätsklinikum Frankfurt durchgeführt.

Grundlegendes Ziel von OSSE ist es, das Patientenvereinigungen, Ärzte und andere Beteiligte ohne weitreichende IT-Kenntnisse ein Patientenregister erstellen und etablieren können. OSSE unterstützt dabei sowohl die Umsetzung neuer Registervorhaben als auch eine Anbindung bestehender Register. Eine bewusste Entscheidung war es, OSSE unter einer Open-Source-Lizenz (GNU AGPLv3) zu veröffentlichen, eine kostenlose Nutzung zu ermöglichen und durch Bereitstellung des Quellcodes das Register individuell anpassbar zu machen. Der Aufbau von OSSE ist modular, sodass durch die Auswahl der notwendigen Module eine für den jeweiligen Anwendungsfall möglichst beste Anpassung mit wenig Aufwand möglich ist. Besondere Anforderungen an den Bereich der seltenen Erkrankungen, wie z. B. die Ver-

wendung von spezifischen Klassifikationen sowie ein Minimaldatensatz für SE, wurden explizit berücksichtigt. Diesbezüglich wurden ebenfalls die Datenqualitätsstandards für Register, die in den EU-CERD-Empfehlungen (European Committee of Experts on Rare Diseases) beschrieben werden [11], gezielt adressiert: „interoperability“, „sources of information“, „recommended good practices“, „adaptability of registries“ und „sustainability“. Der Einsatz von OSSE für Register beschränkt sich selbstverständlich jedoch nicht auf SE allein.

Zur Unterstützung der europaweiten Vernetzung von Registern für SE wird eine Verbesserung durch den Aufbau einer europäischen Plattform für die Registrierung solcher Register an der gemeinsamen Forschungsstelle der Europäischen Kommission (Joint Research Center in Ispra/Italien) in Kooperation mit den Mitgliedsstaaten angestrebt. Bei der Entwicklung von OSSE wurden diese Entwicklungen verfolgt und die notwendigen Schnittstellen bereitgestellt.

Methoden zur strukturierten Zusammenarbeit zwischen Registern

Um zu erreichen, dass einerseits eine Zusammenarbeit unter verschiedenen OSSE-Registern möglich ist, andererseits jedoch auch Register anderer Art angebunden werden können, wurde frühzeitig bei der Konzeption auf ein hohes Maß an Interoperabilität getachtet.

Register für seltene Erkrankungen. OSSE – ein Open-Source-Framework für die technische Umsetzung

Zusammenfassung

Kleine lokale Datenbestände, wenige Experten sowie mangelnde Interoperabilität kennzeichnen die Landschaft von Registern für seltene Erkrankungen (SE). Dies führte zur Entwicklung des freien Softwaresystems OSSE (Open-Source-Registersystem für Seltene Erkrankungen) zur Erstellung von SE-spezifischen Patientenregistern. Mit der Software können die zu erhebenden Daten mittels Metadaten aus einem zentralen Metadata Repository (MDR) spezifiziert werden, welches auf Basis des Standards ISO/IEC 11179 entwickelt wurde. Die zu speichernden Patientendaten werden dadurch einheitlich beschrieben. Die optionale Verwendung eines zentralen MDR erlaubt die gemeinsame Nutzung der gleichen Datenelemente durch

mehrere Register und schafft somit eine technische Voraussetzung für den Aufbau von Registern mit vergleichbaren und zusammenführbaren Datenbeständen. Mit OSSE werden die technischen Voraussetzungen geschaffen, um datenschutzgerechte Register betreiben zu können. Mithilfe der Funktion der „Verteilten Suche“ können gesammelte Daten auf elektronischem Wege von Forschern angefragt werden, wobei die Datenhoheit bei den einzelnen Registern bleibt, da keine Patientendaten in zentrale Systeme hochgeladen werden. Des Weiteren können andere bereits existierende Registerlösungen um die verteilte Suche erweitert werden, indem diese über den „OSSE-Brückenkopf“ angebunden werden.

Zur Wahrung des Datenschutzes kann der Pseudonymisierungsdienst „Mainzliste“ verwendet werden. Aktuell befinden sich im klinischen Umfeld mehr als 10 Installationen im Aufbau (u. a. Universitätskliniken Frankfurt, Hamburg, Freiburg und Münster), die Erfahrungen hieraus beeinflussen die Weiterentwicklung. Auf die Einrichtung des „Ohne-Diagnose-Registers“ des Universitätsklinikums Frankfurt wird beispielhaft eingegangen.

Schlüsselwörter

Register · Open Source · Interoperabilität · Metadaten · Seltene Erkrankungen

Registries for rare diseases. OSSE – An open-source framework for technical implementation

Abstract

Meager amounts of data stored locally, a small number of experts, and a broad spectrum of technological solutions incompatible with each other characterize the landscape of registries for rare diseases in Germany. Hence, the free software Open Source Registry for Rare Diseases (OSSE) was created to unify and streamline the process of establishing specific rare disease patient registries. The data to be collected is specified based on metadata descriptions within the registry framework's so-called metadata repository (MDR), which was developed according to the ISO/IEC 11179 standard. The use of a central MDR allows for sharing the same data elements across any number of registries, thus

providing a technical prerequisite for making data comparable and mergeable between registries and promoting interoperability. With OSSE, the foundation is laid to operate linked patient registries while respecting strong data protection regulations. Using the federated search feature, data for clinical studies can be identified across registries. Data integrity, however, remains intact since no actual data leaves the premises without the owner's consent. Additionally, registry solutions other than OSSE can participate via the OSSE bridgehead, which acts as a translator between OSSE registry networks and non-OSSE registries. The

pseudonymization service Mainzliste adds further data protection. Currently, more than 10 installations are under construction in clinical environments (including university hospitals in Frankfurt, Hamburg, Freiburg and Münster). The feedback given by the users will influence further development of OSSE. As an example, the installation process of the registry for undiagnosed patients at University Hospital Frankfurt is described in more detail.

Keywords

Registries · Open source · Interoperability · Metadata · Rare diseases

Ein System wird generell als interoperabel bezeichnet, wenn es weitgehend mit anderen Systemen zusammenarbeiten und Daten austauschen kann. Dies wird durch Absprache und Einhaltung gemeinsamer Standards und/oder durch die Offenlegung von Schnittstellen und Verfahren möglich [12]. Einen wichtigen Baustein hierzu liefert das Metadatenkonzept. Dessen Umsetzung ist ein zentraler Bestandteil des Open-Source-Registersystems OSSE und wird im nachfolgenden Kapitel betrachtet.

Wie der Datenaustausch mithilfe einer verteilt versendeten Suchanfrage realisiert ist, wird anschließend genauer beschrieben. Schließlich wird auf den Datenschutz und ein konkretes Anwendungsbeispiel für OSSE eingegangen.

Interoperabilität durch Metadaten

Metadaten sind Daten, die die eigentlichen Daten bezüglich ihres Aufbaus und ihrer Repräsentation beschreiben [13, 14]. Dieses Konzept wird für die Erstellung und Dokumentation von Da-

ten für OSSE-Register verwendet und bildet die Grundlage für den Datenaustausch zwischen OSSE-Registern und angebotenen Registern.

OSSE-Register verwenden für die Definition des Datensatzes, der in einem Register gespeichert werden soll, das Softwaremodul „Metadata Repository“ (MDR). Jedes zu erhebende, für die konkrete Fragestellung des Registers relevante Merkmal wird dort als Datenelement im MDR an zentraler Stelle definiert. Jede dieser Datenelementdefinitionen, auch solche anderer OSSE-

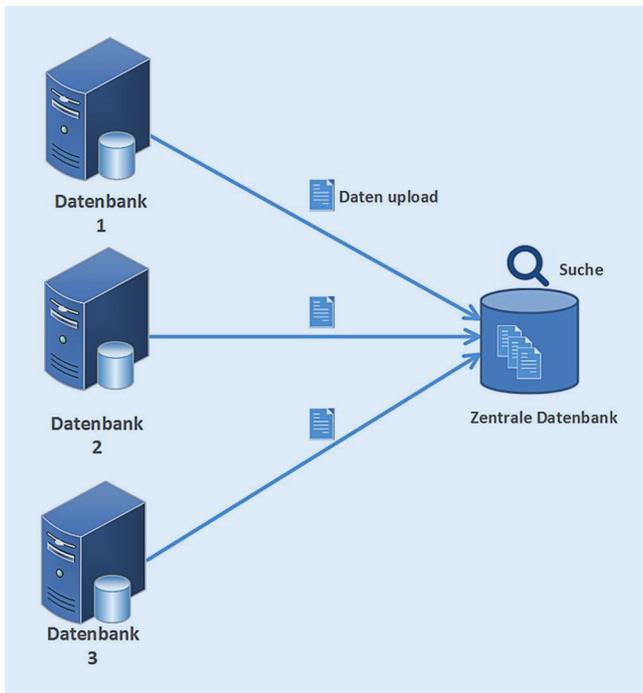


Abb. 2 ▲ Zentrale Suche in verteilten Forschungsinfrastrukturen

Register, können im nächsten Schritt für die Gestaltung der notwendigen Erfassungsformulare („electronic case report form“ [eCRF]) verwendet werden. Als Beispiel dient nachfolgend die Erhebung des Blutdrucks in einem geplanten Register. Hierfür wird im MDR ein Datenelement mit der Bezeichnung „Blutdruck“ erstellt und eine kurze Beschreibung zum erhobenen Merkmal gespeichert. Anschließend wird angegeben, welchen Datentyp das Element speichern soll, in diesem Fall eine Zeichenfolge, entsprechend des Schemas zweier durch einen Schrägstrich voneinander getrennter, ganzzahliger Werte. Zusätzlich kann angegeben werden, ob der erhobene Wert für das Datenelement zur Überprüfung der Plausibilität innerhalb eines bestimmten Wertebereichs liegen soll. Im genannten Beispiel bedeutet dies beispielsweise, dass ein Blutdruckwert niemals negativ sein kann und somit immer über Null liegt. Die Spezifikation von Datenelementen erfolgt dabei entsprechend des Standards ISO/IEC 11179 [15, 16]. Um zusätzlich zur technischen Vergleichbarkeit auch eine inhaltliche Vergleichbarkeit gewährleisten zu können, ist es beim Blutdruck darüber hinaus notwendig, die Art des Messver-

fahrens (manuell oder elektrisch) sowie die Messbedingungen (z. B. in Ruhe/nach Anstrengung oder Messung zu einer bestimmten Tageszeit) festzulegen.

Das MDR bietet die Möglichkeit, Ausprägungslisten zu definieren. Diese dienen bei der Datenelementspezifikation als Terminologie und stellen bei der späteren Datenerfassung sicher, dass nur zulässige Ausprägungen dokumentiert werden können. Verwenden mehrere Register dieselbe Terminologie, ist für die Zusammenführung von deren Daten keine Transformation mehr notwendig – zumindest nicht für Datenelemente, deren Wertebereich ebendieser Terminologie entspricht. Eine einheitliche Diagnosedokumentation kann beispielsweise über die Verwendung von ICD-10(-GM) sichergestellt werden. Der ICD-10(-GM)-Katalog steht im MDR bereits zur Verfügung. Weitere Kataloge, wie z. B. die Orphanet-Klassifikation für seltene Erkrankungen [17], die Alpha-ID-SE [18] oder die Human Phenotype Ontology (HPO) zur Beschreibung von phänotypischen Anomalien [19] können im Bedarfsfall importiert werden.

Mit dem zentralen MDR soll die Wiederverwendung von Datenelementen motiviert und damit langfristig eine Har-

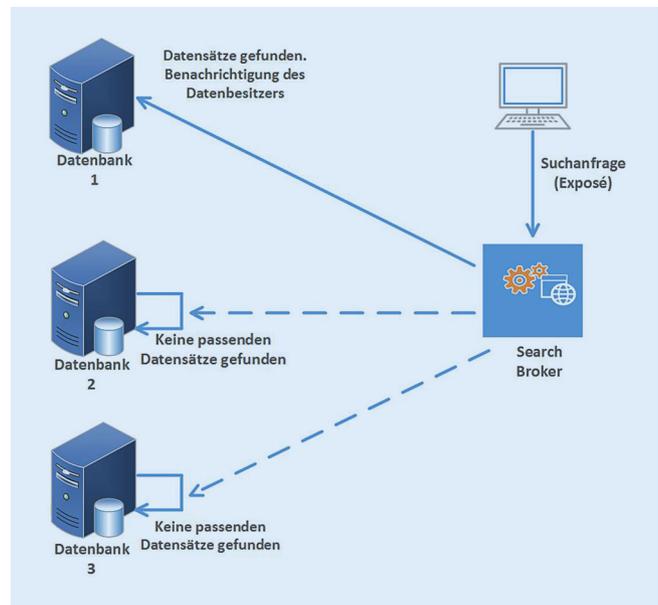


Abb. 3 ▲ Konzept der verteilten Suche in OSSE

monisierung von Datensätzen angestrebt werden. Dies erleichtert die Zusammenführung von aus unterschiedlichen OSSE-Registern stammenden Daten, da die Spezifikationen sämtlicher für seltene Erkrankungen relevanten Datensätze, welche in angebotenen OSSE-Registern verwendet werden, über das MDR einsehbar sind. Die für eine korrekte Interpretation der jeweiligen Datensätze notwendigen Informationen stehen somit den mit dieser Aufgabe befassten Personen zur Verfügung. Falls nicht anders möglich, kann der Registerbetreiber die Veröffentlichung der Metadaten unterbinden und sogar ein eigenes MDR betreiben.

Bei der Entwicklung des MDR wurden die Ergebnisse des Aufbaus der „Clinical Communication Platform“ des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) aufgegriffen. Ferner wurde durch die Implementierung einer Adapterfunktionalität berücksichtigt, dass bereits produktive MDR-Lösungen bestehen. Diese Schnittstelle ermöglicht es, auch in einem anderen MDR nach passenden Datenelementen zu suchen und diese ggf. zu importieren. Prototypisch umgesetzt wurde eine solche Anbindung für das MDR des NCI

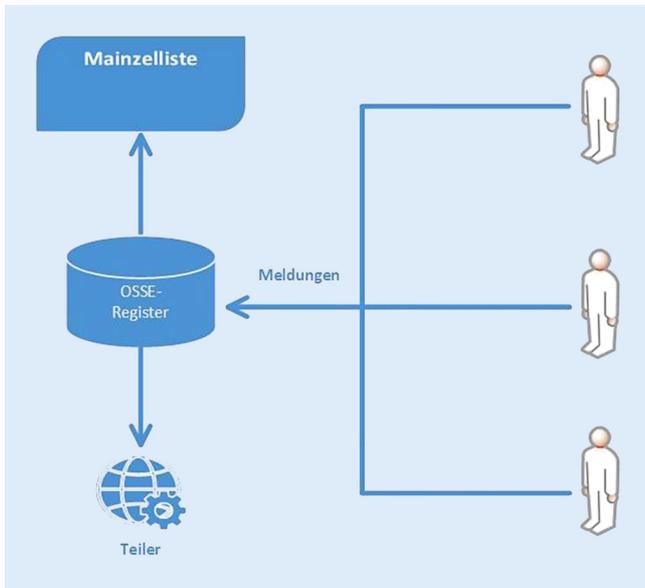


Abb. 5 ▲ Teilnehmer eines Forschungsverbundes mit einer auf OSSE basierenden Lösung

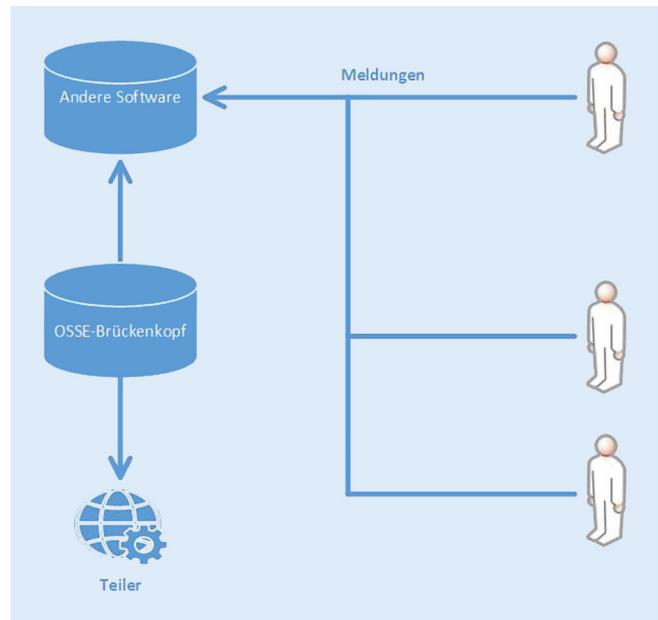


Abb. 6 ▲ Teilnehmer eines Forschungsverbundes mit einer beliebigen anderen Registerlösung

ne aggregierten Informationen wie die Anzahl der zur Suchanfrage passenden Patienten. Der Registerbetreiber kann basierend auf dem Exposé über das Zustandekommen einer Kooperation entscheiden und mithilfe der Kontaktdaten alles Weitere, wie z. B. die Form und den Umfang der bereitzustellenden Daten, mit dem Interessenten abstimmen [28]. Liegt keine Ergebnismenge vor, wird der Registerverantwortliche nicht informiert. Dieses Verhalten kann bei Bedarf angepasst werden.

Anbindung von Registern mit dem OSSE-Brückenkopf

In Konsortien ist ein typischer Anwendungsfall, dass verschiedene neue lokale Register entstehen sollen, welche mittels der verteilten Suche verbunden werden. Um hierbei auch bereits etablierte Register anbinden zu können, die bereits mittels einer anderen Softwarelösung realisiert wurden, kann ein sogenannter „OSSE-Brückenkopf“ lokal eingerichtet werden (s. ■ **Abb. 5 und 6**). Die Daten des bestehenden Registers müssen hierzu in regelmäßigen Abständen mithilfe

eines spezifisch zu entwickelnden ETL²-Übertragungsprozesses in den lokalen Brückenkopf importiert werden. Dafür wird zunächst ein Datenschema erzeugt, das als Vorlage für den Import dient. Im *Extraktionsschritt* werden die Daten aus dem bestehenden Register exportiert. Dieser Schritt wird vom Brückenkopf nicht direkt unterstützt und kann beispielsweise mithilfe der Software „Talend Open Studio“ erfolgen. Während der *Transformation* werden diese Daten in die zuvor definierte Form gebracht, indem die exportierten Datenelemente aus dem Register entsprechend des vorher definierten Datenschemas transformiert werden. Während des Transformations-schrittes muss jedes Attribut auf ein jeweils entsprechendes Datenelement im MDR abgebildet werden, entweder auf existierende oder auf neu angelegte. Bei Bedarf können die aus dem Register stammenden Daten in diesem Schritt durch die Mainzliste pseudonymisiert werden (s. Kapitel „Datenschutz und Pseudonymisierung“). Im letzten Schritt erfolgt das *Laden* der Daten in den Brückenkopf. Nach Abschluss des ETL-Übertragungsprozesses stehen die Da-

ten dem „Teiler“ für Abfragen für die verteilte Suche zur Verfügung.

Datenschutz und Pseudonymisierung

Der Datenschutz spielt in der klinischen Forschung eine wesentliche Rolle und stellt insbesondere für die institutionsübergreifende Sammlung, Speicherung und Verarbeitung von Patientendaten eine hohe Hürde dar. Aus diesem Grund hat der in Deutschland ansässige TMF e. V. ein Handbuch zur Umsetzung von Datenschutz in medizinischen Forschungsnetzwerken veröffentlicht [29]. In diesem Handbuch werden u. a. Anforderungen an das ID-Management und die Pseudonymisierung gestellt. Der Teil der Patientendaten, die einen Patienten eindeutig identifizieren, wird durch ein Pseudonym ersetzt und separat in einer Patientenliste gespeichert, die von einer dritten Instanz kontrolliert wird. Im Handbuch der TMF wird insbesondere detailliert eine zweistufige Pseudonymisierung und die physische Trennung von patientenidentifizierenden Daten (IDAT) und medizinischen Daten (MDAT) beschrieben. Hinzu kommen spezielle Patienteneinwilligungserklärungen und Verfahrensweisungen

² ETL bedeutet „Extrahieren, Transformieren, Laden“, die Basis Schritte für die Anbindung des Brückenkopfes.

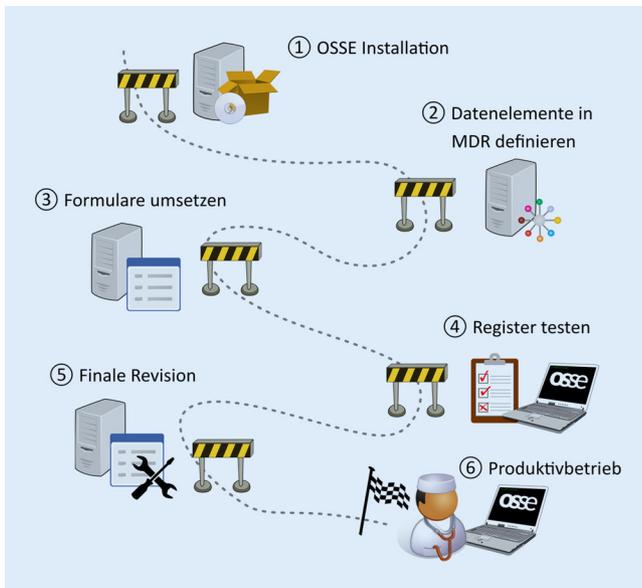


Abb. 7 ◀ Beispielhafter Prozess beim Aufsetzen eines OSSE-Registers [32]

bei der Verwendung von personenbezogenen Daten [30].

Um die Datenschutzanforderungen umzusetzen, verwendet OSSE für die IDAT den Open-Source-Pseudonymisierungsdienst „Mainzliste“ [31]. Es wird somit ein eigenes Identitätsmanagement verwendet, das für jeden Patienten ein eindeutiges Pseudonym erzeugt. In einem Registerverbund kann auch ein zentrales ID-Management verwendet werden, sodass für einen Patienten registerübergreifend ein gemeinsames Pseudonym verwendet wird. Mittels sog. „Record-Linkage-Algorithmen“ wird überprüft, ob ein Patient bereits existiert und das Anlegen von Duplikaten weitgehend verhindert.

Zur Umsetzung eines OSSE-Registers wird eine Textschablone für ein Datenschutzkonzept mitgeliefert, um die Formulierung eines individuellen Datenschutzkonzepts zu erleichtern. In der Schablone werden alle Softwarekomponenten von OSSE, extern verwendete Komponenten und ihre Datenflüsse untereinander sowie Maßnahmen zum Datenschutz, die Teil der Softwarefunktionen sind, beschrieben. Organisatorische Abläufe, die zur Wahrung des Datenschutzes erforderlich sind und eigene IT-Komponenten oder Systeme betreffen, werden in ergänzenden Informationen erläutert. Des Weiteren wird eine Textschablone zur Erstellung einer Patienteneinwilligung zur Verfügung

gestellt. Auch hier berücksichtigt die Schablone die Informationen zur Datenverarbeitung und zum Datenschutz. Zur allgemeinen Verständlichkeit wurde auf eine laienverständliche Sprache geachtet. Die krankheitsspezifischen Textteile müssen vom Registerbetreiber entsprechend ausformuliert und angepasst werden.

Anwendungsbeispiel: Ohne-Diagnose-Register

Das OSSE-Registersystem wurde vom Frankfurter Referenzzentrum für Seltene Erkrankungen (FRZSE) für die Erstellung eines Registers für nichtdiagnostizierte Patienten verwendet (Ohne-Diagnose-Register). Das Ziel des Registers ist die Sammlung der Daten von Patienten, deren Krankheitsbild noch keiner eindeutigen Diagnose zugeordnet werden konnte und die somit vermutlich keine angemessene Behandlung erhalten haben.

▣ **Abb. 7** skizziert den typischen Umsetzungsprozess für ein OSSE-Register. Der erste Schritt besteht aus der Grundinstallation des OSSE-Frameworks auf einem Server. Im Anschluss werden die zu dokumentierenden Daten für das Register bestimmt und im MDR spezifiziert. Nachdem die Datensatzspezifikation festgelegt wurde, werden die Eingabeformulare, unterschieden in Stammdaten- und Verlaufsformulare, er-

stellt. Stammdatenformulare werden für die Dokumentation eines i. d. R. zeitlich stabilen Sachverhalts verwendet, als Beispiel sind hier die Patientenstammdaten wie das Geschlecht oder die Anamnese zu nennen. Verlaufsformulare stehen für die Dokumentation von sich wiederholenden longitudinalen Beobachtungen zur Verfügung, z. B. in regelmäßigen Abständen erhobene Laborbefunde. Nach der Erstellung der Formulare werden die späteren Nutzerrollen mit ihren formularabhängigen Lese- und Schreibberechtigungen definiert. Anschließend wird das Register von den zukünftigen Nutzern (in diesem Fall den Mitarbeitern des FRZSE) bezüglich Funktionalität und Benutzbarkeit getestet. Das daraus resultierende Feedback, was im Falle des Ohne-Diagnose-Registers primär die Strukturierung der Formulare betraf, wird in einer Überarbeitungsphase in das Register eingepflegt. Nach einem abschließenden Testlauf wird das Produktivsystem gestartet und somit die technische Grundlage für ein Register geschaffen [31]. Dieser Prozess wird/wurde in dieser oder leicht abgeänderter Form für verschiedene technische Umsetzungen von weiteren Registern angewendet (u. a. Register zur Dokumentation von seltenen Fehlbildungen, Stammzelltransplantationen, Fertilität an der Kinderklinik des UK Frankfurt, primäre Immundefekte am UK Freiburg [Anbindung über Brückenkopf], Marfan-Syndrom und TEVAR am UKE Hamburg, seltene zystische Nierenerkrankungen, NEOCYST-Konsortium, Konsortialführer UK Münster).

Ergebnis und Diskussion

Der Aufbau und die Durchführung institutionsübergreifender klinischer Versorgung und Forschung ist bei seltenen Erkrankungen aufgrund von kleinen Patientenzahlen und heterogener IT-Infrastruktur erschwert. Mit OSSE wird ein auf etablierten Konzepten basierendes sowie kostenloses Baukastensystem zur Verfügung gestellt, um den Aufbau neuer Registerlandschaften für regions- und länderübergreifende Versorgungs- und Forschungsvorhaben zu erleichtern und die Interoperabilität zwischen neu-

en und schon existierenden Registern zu fördern. Mit dem MDR stehen die Datenelementspezifikationen an zentraler Stelle zur Verfügung und können von Dritten für die korrekte Interpretation und Analyse eines „fremden“ Datensatzes herangezogen werden. Dies erleichtert die Zusammenführung von Datensätzen aus unterschiedlichen Registern, insofern diese inhaltlich passend sind, führt langfristig aber auch zu einer Harmonisierung, wenn Datenelemente in unterschiedlichen Registern wieder verwendet werden.

Das Projekt fördert die Vernetzung von Registern zu seltenen Erkrankungen untereinander und setzt die europäischen Grundsätze bezüglich eines Minimaldatensatzes für seltene Erkrankungen und Datenqualität durch die Möglichkeit der Verwendung von etablierten Klassifikationen um. Die Registerverantwortlichen werden auch hinsichtlich der Einhaltung der rechtlichen Rahmenbedingungen unterstützt, indem Schablonen für Datenschutzkonzepte und Einwilligungserklärungen für Patienten bereitgestellt werden.

Erfahrungen aus Installationen von OSSE

Durch Rückmeldungen und Beratungsleistungen ist bekannt, dass die OSSE-Software zum aktuellen Zeitpunkt meist im klinischen Umfeld als Patientenregister primär für seltene Erkrankungen eingesetzt wird. In den meisten Fällen wird eine einzelne zentrale Installation von OSSE mit der „Mainzliste“ als Pseudonymisierungsdienst [31] und mit Vertretern unterschiedlicher Standorten und somit unterschiedlichen Lese- und Schreibberechtigungen umgesetzt. Die Anzahl der zugrunde liegenden Datenelemente und Formulare unterscheidet sich dabei signifikant. Der Umfang der Register reicht von ca. 30 Datenelementen bis hin zu über 400, wobei die SE-spezifischen Register den Minimaldatensatz als Grundlage verwenden. Gerade bei sehr vielen Datenelementen hat sich für eine gute Übersicht eine Wahl der richtigen Aufteilung in unterschiedliche Formulare als sehr wichtig erwiesen. Die verteilte Suchfunktion wird u. a.

zurzeit in modifizierter Form im DKTK verwendet und getestet [22, 28]. Die Darstellung und Funktionsweise wurde zum Teil an die jeweiligen Bedürfnisse angepasst. Häufige manuelle Anpassungen im Quellcode, wie z. B. das bedingte Abfragen von Datenelementen in einem Formular, sollen zukünftig als reguläre Funktionalität in OSSE zur Verfügung stehen.

Bei der Umsetzung der verschiedenen OSSE-Installationen hat sich gezeigt, dass insbesondere gängige Datenelemente häufig mehrfach angelegt werden. Es wird momentan geprüft, inwieweit eine kurzfristige Vermeidung solcher Redundanzen erreicht werden kann. In Frage käme beispielsweise ein den Nutzer aktiv unterstützender Mechanismus, der mögliche ähnliche, bereits definierte Datenelemente identifiziert und als Alternative vorschlägt. Langfristig wird auch über die Einführung einer zentralen Kontrollinstanz (z. B. eines Steuerungsgremiums) nachgedacht, um den angemessenen und zielorientierten Umgang mit dem MDR sicherzustellen. Dieses könnte über eine entsprechend spezialisierte Nutzeroberfläche die von den Registerbetreibern definierten Datenelemente validieren und so das MDR pflegen. Mit der Etablierung eines MDR gehen inhaltlich und organisatorisch gesehen eine Vielzahl an weiteren Herausforderungen einher, wie z. B. die Zunahme der notwendigen medizinischen Expertise verschiedener Fachrichtungen oder verschiedene Qualitätsaspekte, welche es zu evaluieren und zu adressieren gilt.

Ausblick

Geplante Evaluationen des Registersystems sollen einen Eindruck darüber vermitteln, wie viele Register auf der Basis von OSSE betrieben und wie diese genutzt werden. Hierbei muss beachtet werden, dass möglicherweise nicht alle Nutzer von OSSE eindeutig identifiziert werden können, da das System frei verfügbar ist.

Der Fokus der aktuellen Entwicklungsarbeiten liegt in der Optimierung der Funktionen und Benutzeroberflächen, hauptsächlich basierend auf Nutzerfeedback. Zusätzlich werden weitere

Standardkataloge in das MDR aufgenommen und die Anbindung an weitere verfügbare MDR angestrebt, um den Aufbau neuer Register weiter zu vereinfachen. Zur Verbesserung der Interoperabilität wird die Umsetzung des FAIR-Data-Prinzips weiter vorangetrieben. Bezüglich der offenen Weiterentwicklung von OSSE ist eine Communityplattform geplant, auf welcher neue Funktionalitäten und Verbesserungen vorgeschlagen werden und in den Quellcode von OSSE einfließen können. Somit ist es interessierten Softwareentwicklern möglich, ihre Expertise einzubringen und so die Weiterentwicklung von OSSE aktiv mitzugestalten.

Korrespondenzadresse

Dr. H. Storf

Medical Informatics Group (MIG), Universitätsklinikum Frankfurt
Haus 33C, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Deutschland
storf@med.uni-frankfurt.de

Danksagung. Dieses Projekt wurde vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) gefördert.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Storf, J. Schaaf, D. Kadioglu, J. Göbel, T. O. F. Wagner und F. Ückert geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. European Commission (2000) Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Official Journal of the European Communities. http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_en.pdf. Zugriffen: 10. Jan 2017
2. Orphanet (2011) Orphanet classification of rare diseases. <http://www.orphadata.org/cgi-bin/index.php/>. Zugriffen: 10. Jan 2017
3. Bundesministerium für Gesundheit (2016) Seltene Erkrankungen. <http://www.bmg.bund.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html>. Zugriffen: 10. Jan 2017
4. Stausberg J, Altmann U (2015) IT-Infrastrukturen in der patientenorientierten Forschung – aktueller Stand und Handlungsbedarf. IT-Reviewing-Board der TMF – Technologie- und Methodenplattform

- für die vernetzte medizinische Forschung e.V. Berlin
5. Geschäftsstelle des Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (2013) Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen. Handlungsfelder, Empfehlungen und Maßnahmenvorschläge
 6. Eidt D, Frank M, Reimann A, Wagner TOF, Mittendorf T, von der Schulenburg JM (2009) Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland
 7. Reng C-M, Pommerening K, Specker C, Debold P (2006) Generische Lösungen zum Datenschutz für die Forschungsnetze in der Medizin. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin
 8. Pommerening K, Drepper J, Helbing K, Ganslandt T (2014) Leitfaden zum Datenschutz in medizinischen Forschungsprojekten – Generische Lösungen der TMF – Version 2
 9. OpenClinica (2017) Enterprise EDC system. <https://www.openclinica.com/clinical-trial-software-solutions/enterprise-edc-system/>. Zugriffen: 14. Jan 2017
 10. RedCap (2017) Project RedCap. <https://www.project-redcap.org/>. Zugriffen: 14. Jan 2017
 11. EU-Sachverständigenausschuss für seltene Krankheiten (2013) EUCERD-Empfehlungen für Patientenregister für seltene Krankheiten unterstützen Interoperabilität. <http://www.eurordis.org/de/news/eucerd-empfehlungen-fur-patientenregister-fur-seltene-krankheiten-unterstutzen-interoperabilitat>. Zugriffen: 4. Nov 2016
 12. Claus V, Schwill A (2006) Duden Informatik A–Z: Fachlexikon für Studium, Ausbildung und Beruf. Bibliographisches Institut und F.A. Brockhaus AG, Mannheim
 13. Michalik C, Ngouongo S, Stausberg J (2015) Beschreibung der IT-Anforderungen an Kohorten und Register. Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung (TMF)
 14. Drepper J (2013) Das Nationale Metadata Repository – Standardisierte Datenelemente für die patientenorientierte Forschung. Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung (TMF)
 15. Muscholl M, Lablans M, Hirche T, Wagner TOF, Ückert F (2014) OSSE – Open-Source-Registersystem für Seltene Erkrankungen in der EU. 59. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V. (GMDS).
 16. Muscholl M, Lablans M, Wagner TOF, Ückert F (2014) OSSE – open source registry software solution. Orphanet J Rare Dis 09(Suppl 1):O9. doi:10.1186/1750-1172-9-s1-o9
 17. Orphanet (2017) Orphacode – classifications of rare diseases. www.orphadata.org. Zugriffen: 14. Jan 2017
 18. DIMDI (2016) Alpha-ID – Identifikationsnummer für Diagnosen. <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/alpha-id>. Zugriffen: 4. Nov 2016
 19. Robinson PN, Mundlos S (2010) The human phenotype ontology. Clin Genet 77(6):525–534
 20. Rubinstein YR, McInnes P (2015) NIH/NCATS/GRDR® common data elements: a leading force for standardized data collection. Contemp Clin Trials 42:78–80
 21. Choquet R, Maaroufi M, de Carrara A, Messiaen C, Luigi E, Landais P (2014) A methodology for a minimum data set for rare diseases to support national centers of excellence for healthcare and research. J Am Med Inform Assoc. doi:10.1136/amiajnl-2014-002794
 22. German Cancer Research Center (2014) CCP-IT des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung. <https://ccp-it.dtkk.dkfz.de/>. Zugriffen: 14. Jan 2017
 23. Wilkinson MD, Dumomentier M et al (2016) The FAIR guiding principles for scientific data management and stewardship, scientific data 3. Macmillan, New York
 24. Dutch Techcentre for Life Sciences (2017) FAIR Data. <http://www.dtls.nl/fair-data/fair-data/>. Zugriffen: 14. Jan 2017
 25. Dutch Techcentre for Life Sciences (2017) Fair data points at eudat services. <http://www.dtls.nl/fair-data-points-as-eudat-services/>. Zugriffen: 14. Jan 2017
 26. Lablans M, Kadioglu D, Mate S, Leb I, Prokosch HU, Ückert F (2016) Strategien zur Vernetzung von Biobanken – Klassifizierung verschiedener Ansätze zur Probensuche und Ausblick auf die Zukunft in der BBMRI-ERIC. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 59:373
 27. Lablans M, Kadioglu D, Muscholl M, Ückert F (2014) Preserving the owner's autonomy in networks of patient registries and biobanks. Orphanet J Rare Dis 9(Suppl 1):P3. doi:10.1186/1750-1172-9-s1-p3
 28. Lablans M, Kadioglu D, Muscholl M, Ückert F (2015) Exploiting distributed, heterogeneous and sensitive data stocks while maintaining the owner's data sovereignty. Methods Inf Med 54(4):346–352. doi:10.3414/me14-01-0137
 29. Pommerening K, Drepper J, Helbing K, Ganslandt T (2014) Leitfaden zum Datenschutz in medizinischen Forschungsprojekten – Generische Lösungen der TMF 2.0. Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung (TMF), Berlin
 30. Marscholke M, Beckmann M, Sax U, Semmler SC, Drepper J (2016) Pseudonymisierung und Datenschutz in medizinischen Forschungsnetzwerken
 31. Die Mainzliste als Open-Source. <http://www.mainzliste.de/> Zugriffen: 14. Jan. 2017
 32. Storf H, Kadioglu D, Göbel J, Rustemeier A, Lablans M, Ückert F, Wagner T (2016) Deriving an universal installation process for registries using the OSSE frame-work based on experiences with the registry for undiagnosed patients. HEC2016 health – exploring complexity: An interdisciplinary systems approach. MIE 2016 Medical Informatics Europe. GMDS 2016. 61. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V. (GMDS).