Konzept zur Schaffung einer Plattform für eine bundesweite anlassbezogene Datenzusammenführung und -analyse in der Onkologie

Gefördert durch:

Bundesministerium für Gesundheit

aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages

Titel: Konzept zur Schaffung einer Plattform für eine bundesweite anlassbezogene Datenzusammenführung und -analyse in der Onkologie (PLATO 2)

Ersteller: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Haus der Krebs-Selbsthilfe Bundesverband, Plattform § 65c, Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD)

Gefördert durch: Bundesministerium für Gesundheit - Dieses Konzept wurde im Rahmen einer Zuwendung gefördert. Die Ausführungen stellen die Meinung der Autoren / Autorinnen dar.

Projektleitung: Prof. Sylke Zeißig, Prof. Stefan Benz

Koordination: Anne Hennings, Bianca Franke

Fachlektorat: Dr. Anja Becker

Produktion: Matthias Zabel | Lektorat Freiburg

Kontaktadresse:

Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

Telefon: +49 30 326 787 26
E-Mail: info@adt-netzwerk.de
Internet: www.adt-netzwerk.de

Berlin, 15.03.2025

Inhalt

Autoren ..... **iv**
Tabellenverzeichnis ..... **xii**
Abbildungsverzeichnis ..... **xii**
Abkürzungsverzeichnis ..... **xiii**
1 Einleitung **1**
1.1 Hintergrund 1
1.2 Gesetzlicher Auftrag 1
1.3 Ziele 2
1.4 Vorgehen 4
2 Plattform der Stufe 2 (PLATO 2) – Grundlage für registerbasierte Studien **6**
3 Bestandsaufnahme **7**
3.1 Gesetzliche Grundlage, Umsetzung des § 5 Bundeskrebsregisterdatengesetz („Stufe 1") 7
3.1.1 Vorarbeiten 7
3.1.2 Anträge in den Jahren 2023 und 2024 7
3.1.3 Erfahrungen mit der Antragsbearbeitung 8
3.1.4 Geplante Modifikationen 9
3.2 Datenquellen mit Bedeutung für die onkologische Versorgung 9
3.2.1 Einleitung: Voraussetzungen für die Datennutzung 9
3.2.2 Daten der Landeskrebsregister 10
3.2.3 Daten beim Zentrum für Krebsregisterdaten 13
3.2.4 Abrechnungsdaten im Forschungsdatenzentrum Gesundheit 14
3.2.5 Daten einzelner gesetzlicher Krankenversicherungen 17
3.2.6 Daten aus der klinischen Versorgung 18
3.2.7 Daten anderer Register 22
3.2.8 Daten aus dem Zertifizierungsverfahren der Deutschen Krebsgesellschaft (über das Zertifizierungsinstitut OnkoZert) 27
3.2.9 Daten aus Studien (am Beispiel der NAKO Gesundheitsstudie) 29
3.2.10 Krebsfrüherkennungsuntersuchung/Krebs-Screening 31
3.3 Rechtliche Rahmenbedingungen 33
3.4 *Linkage*-Modelle 33
3.4.1 Modelle zur Nutzung verteilt vorliegender Daten 34
3.4.2 Modelle zur Verknüpfung von Datensätzen (*Record Linkage*) 36
4 Analyse anhand klinischer Fragestellungen **41**
4.1 Ausgangspunkt/Fragestellung 41
4.2 Analyse benötigter Datenquellen 43
4.2.1 Diskussion 44
4.2.2 Schlussfolgerungen/Fazit 46
4.3 Diskussion rechtlicher Rahmenbedingungen, Datenschutz 47
4.3.1 Einbezogene Dateninhaber/Datenquellen 47

4.3.2 Verknüpfung von Daten als „Verarbeitung“ 49
4.3.3 *Linkage* ohne Patienteneinwilligung 50
4.3.4 *Linkage* mit Patienteneinwilligung 52
4.3.5 Diskussion 53
4.3.6 Schlussfolgerungen/Fazit 56
4.4 Diskussion der Modellansätze zum *Data Linkage* 56
4.4.1 Diskussion 57
4.4.2 Schlussfolgerungen/Fazit 60
5 PLATO 2 – gesetzlich beauftragtes Konzept für eine zukunftsweisende Forschungsinfrastruktur für die Onkologie 61
5.1 PLATO 2-Kompetenzverbund 63
5.2 Leistungen und kontinuierliche Kernaufgaben 64
5.2.1 Leistungen der Plattform 64
5.2.2 Kontinuierliche Kernaufgaben 65
5.3 Kurzüberblick der Empfehlungen zur Ausgestaltung einer möglichen Plattform nach § 10 BKRG – PLATO 2-Kompetenzverbund 66
5.4 Einbindung von PLATO 2 in die vorhandene Datenlandschaft 72
5.4.1 Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 72
5.4.2 Forschungsdatenzentrum Gesundheit (FDZ Gesundheit) am BfArM 72
5.4.3 Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) 73
5.4.4 Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) / Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) 74
5.4.5 Bedeutung von PLATO 2 in der Forschungslandschaft 74
5.5 Finanzierung 75
5.6 Ausblick 76
6 Bausteine PLATO 2 77
6.1 Baustein Beratung/Begleitung 77
6.2 Baustein Expertenpanel 82
6.3 Baustein Antragsmanagement Krebsregisterdaten 84
6.3.1 Gemeinsames Antragsportal der Landeskrebsregister (LKRs) 84
6.3.2 Registerdaten-Integrations- und -Transferstelle (RIST) 85
6.4 Baustein *Data Linkage* 88
6.4.1 *Data Linkage* ohne Patienteneinwilligung am Beispiel einer anlassbezogenen Zusammenführung von Daten mit onkologischen versorgungsnahen Daten (VeDa) 89
6.4.2 *Linkage* mit Patienteneinwilligung am Beispiel der Nutzung klinischer Krebsregisterdaten – außerhalb und innerhalb des Netzwerks Universitätsmedizin (NUM) 97
6.4.3 Vertrauensstelle 103
6.5 Baustein Patienten(re)kontaktierung 104
6.5.1 Indirekte Kontaktierung der Patientinnen und Patienten 104
6.5.2 Direkte Kontaktierung durch die Landeskrebsregister 105

6.6 Baustein Auswertung 107
7 Einordnung PLATO 2 in den Europäischen Gesundheitsdatenraum 112
7.1 Europäischer Gesundheitsdatenraum (EHDS) 112
7.2 Umsetzung des EHDS 112
7.3 PLATO 2 im vernetzten Gesundheitsdatenökosystem 112
8 Zusammenfassung und Ausblick 114
8.1 Zusammenfassung 114
8.2 Die empfohlene Lösung: PLATO 2 115
Literaturverzeichnis 121
Glossar 130
Anhang 1 Übersicht der für ein Linkage benötigten Datenquellen .. 134
Anhang 2 Übersicht benötigter Datenquellen je Fragestellung 137
Anhang 3 Studienexposé – *Use Case 1* 139
Anhang 4 Studienexposé – *Use Case* 2 142
Anhang 5 Studienexposé – *Use Case 3* 154
Anhang 6 Studienexposé – *Use Case 4a* 161
Anhang 7 Studienexposé – *Use Case 4b* 165
Anhang 8 Studienexposé – Use Case 5 169
Anhang 9 Studienexposé – *Use Case 6* 172
Anhang 10 Studienexposé – *Use Case 7* 178

Autoren

Projektleitung

Name	Organisation
Prof. Dr. Sylke Zeißig	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
Prof. Dr. Stefan Rolf Benz	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.

Federführende Autoren

Name	Organisation
Prof. Dr. Stefan Rolf Benz	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
Bianca Franke (Koordination)	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
Anne Hennings (Koordination)	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
Prof. Dr. Sylke Zeißig	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
Dr. Johannes Bruns	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
PD Dr. Christoph Kowalski	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Prof. Dr. Olaf Ortmann	Deutsche Krebsgesellschaft e.V. /ADT e.V.
Prof. Dr. Thomas Seufferlein	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Hedy Kerek-Bodden	Haus der Krebs-Selbsthilfe Bundesverband e.V.
Tobias Hartz	Plattform § 65c
Prof. Dr. Wolfgang Hoffmann	Plattform § 65c
Dr. Renate Kirschner-Schwabe	Plattform § 65c
Dr. Kerstin Weitmann	Plattform § 65c
Dr. Franz Kohlhuber	Stiftung Deutsche Krebshilfe
Gerd Nettekoven	Stiftung Deutsche Krebshilfe
Dr. Benjamin Barnes	Zentrum für Krebsregisterdaten, RKI
Dr. Klaus Kraywinkel	Zentrum für Krebsregisterdaten, RKI

Co-Autoren

Name	Organisation
PD Dr. Friederike Braulke	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
Dr. Thomas Datzmann	Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden
Dr. Stefanie Houwaart	Haus der Krebs-Selbsthilfe Bundesverband e.V., BCRA-Netzwerk
Philipp Kachel	Plattform § 65c
Dr. Barbara Kind	Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, TREATgermany
Kees Kleihues – van Tol	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
Dr. Tobias Kussel	Federated Information Systems, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
Jan Krause	AOK-Bundesverband
Dr. Martin Lablans	Federated Information Systems, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg Komplexe Medizinische Informatik, Mannheimer Institut für intelligente Systeme in der Medizin, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg
Dr. Steffen Ortmann	Medizinische Universität Lausitz – Carl Thiem, Thiem-Research GmbH
Lea Pflugradt	Plattform § 65c
Prof. Dr. Jochen Schmitt	Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden
PD Dr. Olaf Schoffer	Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden
PD Dr. Simone Wesselmann	Geschäftsführerin Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V.

Mitwirkende der *Use Case*-Arbeitsgruppen

Mitglieder der Arbeitsgruppe Themenbereich 1 – *Use Case 1*

Name	Funktion/Organisation
Prof. Dr. Thomas Seufferlein (Koordinator)	Ärztlicher Direktor der Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Ulm; Koordinator der S3-Leitlinienkommission Pankreaskarzinom
Prof. Monika Klinkhammer-Schalke (Koordinatorin)	Leiterin des Zentrums für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg; Past-Präsidentin der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
PD Dr. med. Rosa Klotz	Ärztliche Leiterin des Studienzentrums der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Oberärztin an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie am Universitätsklinikum Heidelberg
Dr. Frederik Peters	Referatsleiter des Auswertungsbereichs (Referat W 34) des Hamburgischen Krebsregisters
PD Dr. Marianne Sinn	Oberärztin an der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Sprecherin der Arbeitsgruppe Pankreaskarzinome der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft
Prof. Dr. Ulrich Wellner	Geschäftsführender Oberarzt der Klinik für Chirurgie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein; BOQK[1]-Auswerteteam Pankreas/Galle und Gallengangkarzinom

Mitglieder der Arbeitsgruppe Themenbereich 2 – *Use Case 2*

Name	Funktion/Organisation
Prof. Monika Klinkhammer-Schalke (Koordinatorin)	Leiterin des Zentrums für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg; Past-Präsidentin der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
Ahmed Bedir	Clinical Data Analyst der Arbeitsgemeinschaft Onkologische Versorgung der Universitätsmedizin Halle
Dr. Soo-Zin Kim-Wanner	Leiterin der Landesauswertungs- und Abrechnungsstelle des Hessischen Krebsregisters, Hessisches Landesamt für Gesundheit und Pflege

[1] BOQK: Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz (https://www.adt-netzwerk.de/Vertrauensstelle/Bundesweite_Qualitaetskonferenzen)

Name	Funktion/Organisation
PD Dr. Daniel Medenwald	Oberarzt (Zusatzbezeichnung Palliativmedizin), Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Halle (Saale), Leiter der Arbeitsgruppe Onkologische Versorgungsforschung der Universitätsmedizin Halle
Prof. Dr. Birgitt van Oorschot	Leiterin des Interdisziplinären Zentrums Palliativmedizin am Universitätsklinikum Würzburg
PD Dr. Michael T. Pawlik	Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Notfallmedizin am Caritas-Krankenhaus St. Josef der Universität Regensburg
PD Dr. Elisabeth Sturm-Inwald	Fachärztin an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Caritas-Krankenhaus St. Josef der Universität Regensburg; BOQK-Auswerteteam Gynäkologische Tumore
Prof. Dr. Ulrich Wellner	Geschäftsführender Oberarzt der Klinik für Chirurgie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein; BOQK-Auswerteteam Pankreas / Galle und Gallengangkarzinom

Mitglieder der Arbeitsgruppe Themenbereich 3 – *Use Case 3*

Name	Funktion/Organisation
Prof. Dr. Jochen Schmitt (Koordinator)	Direktor des Zentrums für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung Dresden; stellvertretender Vorsitzender des Deutschen Netzwerks Versorgungsforschung
Dr. Tonia Brand	Ärztliche Leiterin des Registerbereichs im Klinischen Krebsregister Niedersachsen
Prof. Dr. Claus Garbe	Eberhard Karls Universität Tübingen; Präsident der European Association of Dermato-Oncology; Präsident der Melanoma World Society
Prof. Dr. Dr. Sebastian Haferkamp	Leiter des Hautkrebszentrums Ostbayern und der Studienabteilung Dermatologie des Universitätsklinikums Regensburg
Prof. Monika Klinkhammer-Schalke	Leiterin des Zentrums für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg; Past-Präsidentin der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
Prof. Dr. Friedegund Meier	Oberärztin und Leiterin des Hauttumorzentrums, Universitätsklinikum Dresden

Name	Funktion/Organisation
PD Dr. Olaf Schoffer	Bereichsleiter Onkologische Versorgungsforschung des Zentrums für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung Dresden; BOQK-Auswerteteam Malignes Melanom
Prof. Dr. Sylke Zeißig	Professorin für Klinische Epidemiologie von Krebserkrankungen am Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg; Leiterin des Regionalzentrums Würzburg des Bayerisches Krebsregisters; Vorstandsvorsitzende Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren

Mitglieder der Arbeitsgruppe Themenbereich 4 – *Use Case 4*

Name	Funktion/Organisation
Prof. Dr. Stefan Benz	Chefarzt & Ärztlicher Direktor am Klinikum Sindelfingen-Böblingen; stellvertretender Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
Prof. Dr. Peter Albers	Direktor der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Düsseldorf und Abteilungsleiter „Personalisierte Früherkennung des Prostatakarzinoms" am Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg
Dr. Christian Behr	Koordinator des Uroonkologischen Zentrums Rheinpfalz am Klinikum Ludwigshafen
Dr. Michael Gerken	Koordinator am Tumorzentrum Regensburg – Zentrum für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg; BOQK-Auswerteteam Kolorektales Karzinom
PD Dr. Christian Peter Pox	Chefarzt der Medizinischen Klinik am Krankenhaus St. Joseph-Stift Bremen; Beirat der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten; Koordinator der S3-Leitlinienkommision Kolorektales Karzinom
Prof. Dr. Christoph Reissfelder	Direktor der Chirurgischen Klinik am Universitätsklinikum Mannheim; Vorsitzender der Zertifizierungskommission Viszeralonkologische Zentren der DKG
Dr. Constanze Schneider	Leiterin Registerstelle Neuruppin des Klinisch-epidemiologischen Krebsregister Brandenburg-Berlin; BOQK-Auswerteteam – Kolorektales Karzinom und Prostata

Mitglieder der Arbeitsgruppe Themenbereich 5 – *Use Case 5*

Name	Funktion/Organisation
Prof. Dr. Olaf Ortmann (Koordinator)	Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Regensburg; Vorstand der Deutschen Krebsgesellschaft sowie Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
PD Dr. Marco Battista	Chefarzt der Abteilung Gynäkologie und gynäkologische Onkologie am Jung-Stilling-Krankenhaus, Diakonie Klinikum GmbH Siegen
Prof. Dr. Matthias Beckmann	Direktor der Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen; Direktor des Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN[2]
Prof. Dr. Sara Brucker	Ärztliche Direktorin der Universitäts-Frauenklinik und Geschäftsführende Ärztliche Direktorin des Departments für Frauengesundheit am Universitätsklinikum Tübingen
PD Dr. med. Julius Emons	Leitender Oberarzt Universitätsklinikum Erlangen – Frauenklinik; Koordinator Gynäkologisches Universitäts-Krebszentrum Franken
Dr. Michael Gerken	Koordinator am Tumorzentrum Regensburg – Zentrum für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg; BOQK-Auswerteteam Endometrium-, Zervix-, Ovarial-, Vaginal-, Vulvakarzinom
Prof. Dr. Anette Hasenburg	Direktorin der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz; Vorsitzende der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
Prof. Dr. Ingolf Juhasz-Böss	Ärztlicher Direktor der Klinik für Frauenheilkunde am Universitätsklinikum Freiburg
Hedy Kerek-Bodden	Patientenvertreterin der Frauenselbsthilfe Krebs – Bundesverband sowie Patientenvertreterin und Vorsitzende vom Haus der Krebs-Selbsthilfe – Bundesverband e.V.
Dr. Renate Kirschner-Schwabe	Geschäftsführerin des Klinisch-epidemiologischen Krebsregisters Brandenburg-Berlin
Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke	Leiterin des Zentrums für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg; Past-Präsidentin der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren

[2] EMN: Europäische Metropolregion Nürnberg

Name	Funktion/Organisation
Prof. Dr. Thomas Papathemelis	Chefarzt der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Klinikum St. Marien Amberg; BOQK-Auswerteteam Zervix- und Endometriumkarzinom
Prof. Dr. Eric Steiner	Chefarzt der Frauenklinik am Gesundheits- und Pflegezentrum Rüsselsheim
Prof. Dr. Clemens Tempfer	Direktor der Frauenklinik UK Marien-Hospital Herne; Sprecher der Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie

Mitglieder der Arbeitsgruppe Themenbereich 5 – *Use Case 7*

Name	Funktion/Organisation
Prof. Dr. Olaf Ortmann (Koordinator)	Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Regensburg, Vorstand Deutsche Krebsgesellschaft sowie Arbeitsgemeinschaft Deutsche Tumorzentren
PD Dr. Christoph Kowalski (Koordinator)	Abteilungsleiter Versorgungsforschung der Deutschen Krebsgesellschaft
Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer	Direktor der Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum der Charité
Prof. Dr. Wilfried Budach	Leitung Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Universitätsklinikum Düsseldorf
Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke	Leiterin des Zentrums für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg; Past-Präsidentin der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
Hedy Kerek-Bodden	Patientenvertreterin der Frauenselbsthilfe Krebs – Bundesverband sowie Patientenvertreterin und Vorsitzende vom Haus der Krebs-Selbsthilfe – Bundesverband e.V.
Jun. Prof. Dr. Nora Tabea Sibert	Wissenschaftliche Mitarbeiterin und Ärztliche Referentin Deutsche Krebsgesellschaft sowie W1-Professur für Onkologische Versorgungsforschung mit Schwerpunkt digitale Medizin, Frauenklinik Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Name	Funktion/Organisation
PD Dr. Simone Wesselmann	Geschäftsführerin Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V.
Prof. Dr. Sylke Zeißig	Professorin für Klinische Epidemiologie von Krebserkrankungen am Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg; Leiterin des Regionalzentrums Würzburg des Bayerischen Krebsregisters; Vorstandsvorsitzende Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren

Mitglieder der Arbeitsgruppe Themenbereich 6 – *Use Case 6*

Name	Funktion/Organisation
PD Dr. Christoph Kowalski (Koordinator)	Abteilungsleiter Versorgungsforschung der Deutschen Krebsgesellschaft
PD Dr. Maria Karsten (Koordinatorin)	Leitende Oberärztin Senologie am CCC (Charité Campus Mitte) – Universitätsmedizin Berlin; Arbeitsgemeinschaft Karsten/Speiser – *Patient Reported Outcome Measures*
Prof. Dr. Wolfgang Janni	Direktor der Frauenklinik am Universitätsklinikum Ulm; stellvertretender Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
Hedy Kerek-Bodden bzw. Vertretung	Patientenvertreterin der Frauenselbsthilfe Krebs – Bundesverband sowie Patientenvertreterin und Vorsitzende vom Haus der Krebs-Selbsthilfe – Bundesverband e.V.
PD Dr. Elisabeth Sturm-Inwald	Fachärztin an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Caritas-Krankenhaus St. Josef der Universität Regensburg; BOQK-Auswerteteam Mammakarzinom und Gynäkologische Tumore
Prof. Dr. Achim Wöckel	Klinikdirektor der Frauenklinik des Universitätsklinikums Würzburg; Mitglied der Steuerungsgruppe der S3-Leitlinie Mammakarzinom

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Anwendungsfälle (Use Cases), die im Rahmen der Konzepterstellung PLATO 2 bearbeitet wurden 4
Tabelle 2 Auswahl wesentlicher Inhalte des Forschungsdatensatzes am FDZ Gesundheit 16

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der einbezogenen Datenquellen (nach einer Abbildung von Dierks+Company) 49
Abbildung 2: Übersicht über die einschlägigen Rechtsgrundlagen für ein Data Linkage nach Datenquelle (nach einer Abbildung von Dierks+Company) 52
Abbildung 3: Einordnung PLATO 2 in die Datenlandschaft – mögliche übergreifende Aufgaben in der Onkologie 65
Abbildung 4 Zusammenarbeit des PLATO 2-Kompetenzverbundes mit den für die onkologische Forschung relevanten Strukturen/ Organisationen – u. a. 79
Abbildung 5 Zusammenarbeit der PLATO 2-Koordinierungsstelle mit den länderübergreifenden Registerdaten-Integrations- und -Transferstellen (RISTs) 87
Abbildung 6: Notwendige Datenquellen zur Beantwortung der Forschungsfrage beim metastasierten Malignen Melanom – Use Case 3 91
Abbildung 7: Notwendige Datenquellen zur Beantwortung der Forschungsfragen bei Use Case 7 (Mammakarzinom) 94
Abbildung 8: Linkage mit Patienteneinwilligung am Beispiel der Nutzung klinischer Krebsregisterdaten, außerhalb und innerhalb des Netzwerks Universitätsmedizin (NUM) 103
Abbildung 9: PLATO 2 – System zur Unterstützung von Forschenden bei der Datennutzung 111

Abkürzungsverzeichnis

AD	Atopische Dermatitis
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
AE	*Adverse Event* (unerwünschtes Ereignis)
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AMG	Arzneimittelgesetz
AMK	Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker
ATC	ein anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
AU	Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung
BAS	Bundesamt für Soziale Sicherung
BDSG	Bundesdatenschutzgesetz
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BKRG	Bundeskrebsregisterdatengesetz
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BQS Institut	Institut für Qualität & Patientensicherheit
CCC	*Comprehensive Cancer Center*
CES-D	*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*
CORD_MI	*Collaboration On Rare Disease* / Medizininformatik
COVID	*Coronavirus Disease* (Coronavirus-Krankheit)
CRISP	*Clinical Research Platform into Molecular Testing, Treatment and Outcome of non-Small Cell Lung Carcinoma Patients*
DAkkS	Deutsche Akkreditierungsstelle
DaTraV	Datentransparenzverordnung
DCN	*Death Certificate Notified*
DCO	*Death Certificate Only*
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
DGAV-StuDoQ	Studien-, Dokumentations- und Qualitätszentrum der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
DGHO	Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DiGA	Digitale Gesundheitsanwendung
DigiNet	Digitale Vernetzung in der Onkologie
DIZ	Datenintegrationszentrum
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum

DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DKR	Deutsches Krebsregister e.V.
DKTK	Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung
DLQI	*Dermatology Life Quality Index*
DNVF	Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung e.V.
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft (Gesellschaft für medizinische Radiologie und bildgeführte Therapie e.V.)
DRGs	*Diagnosis-related Groups* (diagnosebezogene Fallgruppen)
DSGVO	Datenschutz-Grundverordnung
DAKO	Datenzugangs- und -koordinierungsstelle
EASI	*Eczema Area and Severity Index*
eCRF	*Electronic Case Report Form*
EDIUM	Ergebnisqualität bei Darmkrebs: Identifikation von Unterschieden und Maßnahmen zur flächendeckenden Qualitätsentwicklung
EHDS	*European Health Data Space* (Europäischer Gesundheitsdatenraum)
eID	elektronische Identität
ePA	elektronische Patientenakte
ePRO	elektronisches *Patient-reported Outcome*
EVS	*European Values Study* (Befragungsstudie)
FDZ	Forschungsdatenzentrum
FHIR	*Fast Healthcare Interoperability Resources*
FSS	*Fatigue Severity Scale*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDNG	Gesundheitsdatennutzungsgesetz
GEDA	Gesundheit in Deutschland (Befragungsstudie)
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GenDV	Genomdatenverordnung
genomDE	Nationale Strategie für Genommedizin
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GVWG	Gesundheitsversorgungsweiterentwicklungsgesetz
HAP	Hochauflösende Plattform
HCHS	*Hamburg City Health Study*
IAG	Interdisziplinäre Arbeitsgruppe
ICD-10	*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, 10th Revision (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)

ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitor
IDAT	Identitätsdaten
IGA	*Investigator Global Assessment*
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irAE	*Immune-related Adverse Event* (immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis)
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KFRG	Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz
KKR	Klinisches Krebsregister
KKRBB	klinisch-epidemiologisches Krebsregister Brandenburg-Berlin
KRDa-ZuG	Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten
KRK	Kolorektales Karzinom
KVNR	Krankenversichertennummer
LKR	Landeskrebsregister
LOINC	*Logical Observation Identifiers Names and Codes*
MainSEL	Mainzelliste Secure EpiLinker (Software)
MASTER	*Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication Research*
MII	Medizininformatik-Initiative
MPG	Medizinproduktegesetz
MTB	Molekulares Tumorboard
M-V	Mecklenburg-Vorpommern
MV GenomSeq	Modellvorhaben Genomsequenzierung
NAKO	Nationale Kohorte – Gesundheitsstudie
NAPKON	Nationales Pandemie Kohorten Netz
NCT	Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
NDK	Nationale Dekade gegen Krebs
NFDI4Health	Nationale Forschungsdateninfrastruktur für personenbezogene Gesundheitsdaten
NKP	Nationaler Krebsplan
nNGM	nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs
NUKLEUS	NUM Klinische Epidemiologie- und Studienplattform
NUM	Netzwerk Universitätsmedizin
NUM-DAAeD	Datenannahme und -aufbereitungsstelle für externe versorgungsnahe Daten des NUM
oBDS	onkologischer Basisdatensatz
OBR	*OncoBox Research*

ODCF	*Omics IT and Data Management Core Facility*
oKFE	organisiertes Krebsfrüherkennungsprogramm
OL	onkologisches Leitlinienprogramm / Leitlinienprogramm Onkologie
OMOP-CDM	*Observational Medical Outcomes Partnership Common Data Model*
onkoFDZ	Krebsforschungsdatenzentrum
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
oSCORAD	*SCORing Atopic Dermatitis*
OSP	Onkologischer Schwerpunkt
PBI	*Patient Benefit Index*
PCO	*Prostate Cancer Outcome*
PGA	*Patient Global Assessment*
PI	*Principal Investigator* (Studienleiter/-in)
PKV	private Krankenversicherung
PM^{4}Onco	*Personalized Medicine for Oncology*
POEM	*Patient-oriented Eczema Measure*
POP	Populationsbasierte Plattform
PPRL	*Privacy Preserving Record Linkage*
PRO	*Patient-reported Outcome* (patientenberichteter Therapieerfolg)
PROMs	*Patient-reported Outcome Measures*
PÜP	periodenübergreifendes Pseudonym
PZN	Pharmazentralnummer
Q-AG QV	Querschnitts-Arbeitsgruppe „Qualität und Vernetzung"
QI	Qualitätsindikator
QoL	*Quality of Life*
RCT	*Randomized Controlled Trial* (randomisierte kontrollierte Studie)
RECAP	*Recap of Atopic Eczema*
REGIBA	Curriculum registerbasierte Forschung
RIST	Registerdaten-Integrations- und -Transferstelle
RKI	Robert-Koch-Institut
RÜD	registerübergreifender Datenaustausch
SAE	*Serious Adverse Event* (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)
SDGC	Studienzentrum der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie
SE	seltene Erkrankung
SGB	Sozialgesetzbuch

SMPC	*Secure Multi-Party Computation*
SNOMED CT®	*Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms*
SOEP	Sozio-oekonomisches Panel (Befragungsstudie)
SÜP	Sektorenübergreifende Plattform
TDS	Tumordokumentationssystem
TMF	Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung
TNM	Tumorklassifikationssystem T = Tumor; N = Nodus; M = Metastasen
TOMs	technische und organisatorische Maßnahmen
TV-L	Tarifvertrag für den öffentlichen Dienst der Länder
UAC	Use and Access Committee
UICC	Union Internationale Contre le Cancer; Klassifikation zum Einschätzen des Ausmaßes einer bösartigen (malignen) Tumorerkrankung
VeDa	versorgungsnahe Daten
WLQ	*Work Limitation Questionnaire*
XML	*Extensible Markup Language*
ZARS	zentrale Antrags- und Registerstelle
ZEGV	Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung
ZKS	Zentrum für klinische Studien
ZMP	Zentrum für Personalisierte Medizin

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Dank großer Fortschritte bei Primärprävention, Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge haben sich die Überlebenschancen und die Lebensqualität von an Krebs erkrankten Menschen in Deutschland in den letzten Jahrzehnten erheblich verbessert. U. a. ist das bessere Verständnis der zugrunde liegenden Krankheitsprozesse, das auch maßgeblich zu gezielteren Behandlungsverfahren führt, ein wesentlicher Grund dafür. Krebsregister bilden die Umsetzung und die Ergebnisse dieser onkologischen Behandlungen sektorenübergreifend im Verlauf ab und gehören neben randomisierten klinischen Studien zu den wichtigsten Werkzeugen bei der Erforschung neuer Therapien und zur Verbesserung bereits etablierter Behandlungsverfahren. Allgemein sind diese Daten Grundlage für klinisch-wissenschaftliche Auswertungen.

Im Kontext der Wissen generierenden Forschung und Versorgung ist es notwendig, auf Gesundheitsdaten geregelt zugreifen zu können. Sie bedeuten für jetzige und zukünftige Patient/-innen Hoffnung auf wirksame Behandlung und Prävention.

Für anlassbezogene Fragestellungen müssen die jeweiligen Akteure eingebunden werden: Forschende, Versorgende, Patientenvertretende, finanzierende Institutionen, Koordinierende der Leitlinien, Registerbetreibende, Universitäten und Länder sowie die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), die Deutsche Krebshilfe, die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) etc. Die Landeskrebsregister (LKRs) bieten einen einrichtungs- und sektorenübergreifenden Zugang zu Krebsregisterdaten, und das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert-Koch-Institut (RKI) wiederum bietet Zugang zu bundesweit zusammengeführten Daten der LKRs. Noch nicht entwickelt wurde ein registerübergreifender und für personenbezogene Verknüpfungen geeigneter Zugang, der die Nutzung unterschiedlicher Datenquellen ermöglicht. Dieser ist jedoch für die Erzeugung hochwertiger Evidenz erforderlich, um einerseits Behandlungsergebnisse von Krebspatientinnen und Krebspatienten zu verbessern und anderseits den Forschungsstandort Deutschland entscheidend zu stärken.

1.2 Gesetzlicher Auftrag

Mit dem Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten (KRDa-ZuG), welches am 31.08.2021 in Kraft getreten ist [1], wurde der Datensatz, den die LKRs derzeit jährlich an das ZfKD übermitteln, ab Anfang des Jahres 2023 um verschiedene klinische Daten ergänzt, insb. um die wichtigsten Angaben zur Therapie und zum Verlauf der Erkrankung (Stufe 1) [2]. Mit dem dadurch neu in das Bundeskrebsregisterdatengesetz (BKRG)[3] eingefügten § 10 erhielten das ZfKD, die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT),

[3] Das Bundeskrebsregisterdatengesetz (BKRG) ist am 18. August 2009 in Kraft getreten und soll bundesweit Daten zu Krebserkrankungen verfügbar machen. Es wurde mit dem Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten vom 18. August 2021 reformiert.

die DKG, die Krebsregister nach § 65c Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V), die Deutsche Krebshilfe und die Vertretenden von Patientenorganisationen den Auftrag, ein „Konzept zur Schaffung einer Plattform [zu erarbeiten], die eine bundesweite anlassbezogene Datenzusammenführung und Analyse der Krebsregisterdaten aus den Ländern sowie eine Verknüpfung von Krebsregisterdaten mit anderen Daten ermöglicht und die klinisch-wissenschaftliche Auswertung der Krebsregisterdaten fördert. Die Belange des Datenschutzes und der Informationssicherheit sind bei der Konzepterstellung zu berücksichtigen" (§ 10 BKRG) – Plattform der Stufe 2 (PLATO 2)[2].

Es ist zu erarbeiten, welche Fragestellungen bereits jetzt durch bestehende Strukturen und Datenquellen beantwortbar sind und wo Defizite bzw. Hürden (hinsichtlich Rechtsgrundlagen, Datenschutz etc.) bestehen. Das Konzept für diese zweite Ausbaustufe soll Lösungswege zu deren Überwindung aufzeigen. Zu klären sind die Verankerung der Plattform, das Antragsverfahren zu versorgungsrelevanten Daten sowie deren Bearbeitung mittels der Plattform. Dafür benötigte Expertisen, die Verbindung zu bereits bestehenden Strukturen der Stufe 1 und deren zentraler Antrags- und Registerstelle (ZARS) nach § 10 BKRG sowie die erforderlichen zusätzlichen Infrastrukturen für die onkologische Forschung sollen mit diesem Konzept aufgezeigt werden.

1.3 Ziele

Ziel des Konzeptes zur Plattform der Stufe 2 (PLATO 2) ist es zu beschreiben, wie eine neutrale unabhängige Plattform aussehen könnte, welche die Infrastruktur für eine zeitnahe bundesweite anlassbezogene Datenzusammenführung und -analyse der Krebsregisterdaten aus den Ländern zur Verfügung stellt sowie eine Verknüpfung von Krebsregisterdaten mit anderen Daten ermöglicht. PLATO 2 könnte aus verschiedenen Teilen zur Bewältigung unterschiedlicher Aufgaben bestehen.

Die Plattform der Stufe 2 (PLATO 2) – gesetzlich beauftragtes Konzept für eine zukunftsweisende Forschungsinfrastruktur für die Onkologie – unterstützt Projekte aus der klinischen Forschung und Versorgungsforschung in der Krebsmedizin. Akteure, die im o. g. Sinne an dem Vorhaben beteiligt sein sollten, sind u. a. Vertreter aus folgenden Vereinigungen und Institutionen: RKI, Institutionen der Selbstverwaltung im Gesundheitswesen (z. B. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA], Krankenkassen, Kassenärztliche Bundesvereinigung [KBV]), LKRs, Registerbetreibende, Länder, Kliniken / klinisch Forschende, Patientenvertretende, Fachgesellschaften, Forschungsfördernde, Leitlinienkoordinationen und Universitäten sowie die DKG, die Deutsche Krebshilfe und die ADT.

Die inhaltlichen Ziele, die konsekutiv mit einer Infrastruktur für die anlassbezogene Datenzusammenführung im Sinne der Stufe 2 erreicht werden sollen, sollen zu folgenden Punkten mithilfe von konkreten Anwendungsfällen (*Use Cases*) veranschaulicht werden:

1. Bereitstellung bundesweiter Datenanalysen (u. a. zur Umsetzung und Ergebnisqualität von Qualitätsindikatoren der Leitlinien) zur Leitlinien(weiter)entwicklung

2. Evaluation des Effektes neuer Versorgungsstrukturen in der Onkologie (u. a. DKG-zertifizierter Zentren)
3. Erforschung von Wirkung und Qualität operativer und medikamentöser (v. a. neuer) Interventionen in der Onkologie in der klinischen Anwendung auf nationaler Ebene
4. Erforschung regionaler Unterschiede in der Versorgung und deren Einflussfaktoren
5. Zusammenführung der Daten zu seltenen Tumorentitäten sowie Aufdeckung seltener Effekte/Nebenwirkungen bei medikamentösen Therapien
6. Schaffung einer nationalen Plattform für prospektive registerbasierte Studien

Um die genannten Ziele mittelfristig zu erreichen, ist neben der Zusammenführung der Daten der Landeskrebsregister eine Verlinkung mit weiteren Quellen bzw. Datenbanken erforderlich. Die Verknüpfung verschiedener Datenquellen wird als *Data Linkage* bezeichnet. Verknüpfungen sind auf diese Weise möglich mit z. B. Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKVen) bzw. des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung (ZI), mit Daten der Rentenversicherung sowie denen aus großen Befragungsstudien (etwa SOEP, Mikrozensus, ALLBUS, EVS, GEDA) und aus großen Kohortenstudien (NAKO, HCHS). Weiter genannt werden können institutsbezogene Registerdaten wie die der Comprehensive Cancer Centers (CCCs), der Nationalen Centren für Tumorerkrankungen (NCTs), der sog. Onkologischen Schwerpunkte (OSPs), der Klinikregister sowie Daten aus dem onkologischen Zertifizierungssystem der DKG, aus Qualitätssicherungs- und Forschungsprojekten verschiedener Fachgesellschaften, des Studien-, Dokumentations- und Qualitätszentrums der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV-StuDoQ) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).

Eine Nutzung der Daten sollte Interessierten unter Einhaltung eines noch zu definierenden Regelwerks möglich sein (z. B. Offenlegung der Analysen mit entsprechenden Kontrollen).

Zudem muss es für alle Interessierte aus dem breiten Feld der onkologischen Versorgung und Forschung einen geregelten, aber niedrigschwelligen und möglichst zeitnahen Zugang zum wissenschaftlichen Arbeiten mit den Daten geben.

Für die Etablierung einer Plattform für prospektive registerbasierte Studien könnten einerseits die klinischen Krebsregister (neben ihren eigentlichen Aufgaben im Rahmen der Qualitätssicherung) genutzt und so Teil der onkologischen Studienlandschaft werden. Andererseits kann anhand der bevölkerungsbezogenen Krebsregister eingeschätzt werden, wie stark eine Studienpopulation vom Normalkollektiv der entsprechenden Erkrankung abweicht.

Für die Forschung mit Registerdaten sind besondere Kenntnisse und Kompetenzen erforderlich. Deshalb muss die Beratung von Antragsstellenden gewährleistet sein. Häufig besteht auch ein Bedarf an konkreter Unterstützung bei der Datenauswertung. Ziel ist die

Etablierung einer Instanz (eines Netzwerks), die (das) zur Beantwortung zentraler Forschungsfragen beiträgt, in dem sie (es) Forschende berät und unterstützt und eigene Forschungsfragen einbringt.

Das Verfahren zur Nutzung der Daten von Stufe 1 (siehe Abschnitt 3.1) soll sinnvoll einbezogen werden.

1.4 Vorgehen

Zunächst wird im vorliegenden Konzept dargestellt, welche wissenschaftlichen und versorgungsrelevanten Fragestellungen bereits heute mithilfe von bestehenden Strukturen und Datenquellen beantwortet werden können und wo noch Potenziale ungenutzt sind und zusätzliche Lösungen geschaffen werden müssen. Dazu wurden sieben spezifische *Use Cases* zu verschiedenen Themenbereichen und zu konkreten Beispielentitäten festgelegt, die im Rahmen des Projektes von interdisziplinär besetzten Arbeitsgruppen in Bezug auf eine medizinische Fragestellung, das Studiendesign, vorhandene Datenquellen/Datenverarbeitungsschritte, Datenqualität und Interoperabilität / *Data Linkage* untersucht wurden (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 Anwendungsfälle (Use Cases), die im Rahmen der Konzepterstellung PLATO 2 bearbeitet wurden

	Themenbereich	**am Beispiel**	***Use Case***
1	Übertragbarkeit von Studienergebnissen (z. B. auf verschiedene Altersgruppen, Versorgungssituationen)	Pankreaskarzinom	1
2	Wissensgenerierung für supportive Therapien	Ovarialkarzinom und Pankreaskarzinom	2
3	Pharmakovigilanz und Patientensicherheit bei Immuntherapeutika	Malignes Melanom	3
4	Evaluation von Maßnahmen zur Tertiärprävention nach kurativer Therapie sowie Wirksamkeit der Nachsorge nach Primärtherapie	Kolorektales Karzinom und Prostatakarzinom	4a 4b

5	Prospektive Studien zur Leitlinienimplementierung, Versorgung und Prüfung von Interventionen (z. B. unterschiedliche Therapiestrategien aufgrund genetischer Marker)	Endometriumkarzinom und Mammakarzinom	5 7
6	Lebensqualität/Patientenperspektive auf der Grundlage von *Patient-reported Outcome Measures* (PROMs)[4] im Verlauf der Erkrankung	Mammakarzinom	6

Aus der Analyse der *Use Cases* zur Beantwortung drängender komplexer Fragestellungen aus der Versorgung und aus dem Abgleich mit bereits bestehenden Auswertungs- und Nutzungsmöglichkeiten werden Defizite und damit Verbesserungsoptionen erkennbar. In der Konzepterstellung zur Stufe 2 (PLATO 2) werden hierzu konkrete Lösungsmöglichkeiten entwickelt und die zur Umsetzung notwendigen Schritte abgeleitet.

Insgesamt soll die vorgestellte Plattformlösung PLATO 2 die Zusammenarbeit mit bestehenden oder geplanten nationalen und internationalen Initiativen weiter vereinfachen sowie bestehende Hürden überwinden und Defizite beheben, um das Nutzenpotenzial der Krebsregisterdaten, v. a. durch Verknüpfung mit anderen Datenquellen, optimal auszuschöpfen.

Als zentral bedeutend für den Erfolg der Stufe 2, also die Plattform der Stufe 2 (PLATO 2), muss dabei die Vernetzung mit der klinischen Versorgungs- und Forschungslandschaft angesehen werden. PLATO 2 sollte v. a. auch für klinisch Versorgende und Forschende in der Onkologie eine bessere Verfügbarmachung von versorgungsnahen Daten (VeDa) aus dem ambulanten und stationären Bereich, aus Krebsregistern, Spezialregistern und weiteren Initiativen ermöglichen. Die Herausforderung in der strukturellen Ausgestaltung von Stufe 2 liegt daher neben der Datenschutzkonformität darin, einerseits die Daten und Strukturen der Stufe 1 am ZfKD zu nutzen und andererseits aber auch die skizzierte niedrigschwellige, proaktive und inhaltlich sinnvolle Vernetzung mit maximaler Durchdringung in Bezug auf den klinischen Bereich sicherzustellen, um weitergehende Fragestellungen aus der Versorgung zeitnah zu bearbeiten und zu beantworten.

[4] *Patient-reported Outcome Measures* (PROMs): Instrumente zur Erfassung des Therapieerfolgs (Outcome), dokumentiert durch einen Patienten oder eine Patientin, z. B. mithilfe eines Fragebogens

2 Plattform der Stufe 2 (PLATO 2) – Grundlage für registerbasierte Studien

Retrospektive PLATO 2-Analysen bilden das Rückgrat der Evidenzgenerierung aus Registerdaten unter Nutzung aller methodisch relevanten statistischen Methoden. Allerdings lassen sich Register auch für prospektive Studien – solche mit und ohne Intervention – nutzen.

Dazu wird die routinemäßige Datenerfassung mithilfe des Registers für den Hauptteil der Studiendokumentation genutzt. Daten, die für die spezifische Fragestellung erhoben werden müssen, werden in einer gesonderten Datenbank, das heißt in einem vom Register unabhängigen System dokumentiert, z. B. in einem Zentrum für klinische Studien (ZKS). Beide Dokumentationssysteme, also Register und gesonderte Datenbank, werden für die Studiendauer parallel geführt.

Ein entscheidender Vorteil dieser Studienform ist, dass eine potenzielle Vergleichskohorte genutzt und ein hohes Maß an Evidenz erreicht werden kann. Zudem sind diese registerbasierten Studien wirtschaftlich äußerst effizient, da ein Großteil der Daten ohnehin routinemäßig im Register erfasst wird. Damit können vergleichsweise viele Patientinnen und Patienten in eine solche Studie eingeschlossen werden, was potenzielle Einbußen der Validität durch eine Routineerfassung kompensiert. Registerbasierte prospektive Studien sind daher besonders für versorgungsnahe überregionale Studien mit breiten Einschlusskriterien geeignet. Es ist zu erwarten, dass damit ein Großteil der Evidenzlücken, die beim Vergleich der verschiedenen zugelassenen Therapieverfahren entstehen (können), geschlossen werden kann. Das ist auch im Hinblick auf die Evidenzbasierung[5] der onkologischen Leitlinien bedeutsam.

Der Aufbau einer Logistik für registerbasierte Studien unter Verwendung der klinischen Krebsregister ist aufgrund der föderalen Struktur allerdings komplex. Bis dato müssen neben technischen v. a. rechtliche und Datenschutzaspekte mit jedem Bundesland individuell geklärt werden. Es darf aber erwartet werden, dass es hier durch künftige Gesetzgebungen zu Verbesserungen oder Vereinfachungen kommt.

Die Plattform der Stufe 2 wäre in idealer Weise für den Aufbau der Logistik geeignet, da die Vernetzung verschiedener Datenquellen einerseits und die Kommunikation mit den Studieninitiatoren/-innen in den verschiedenen wissenschaftlichen/akademischen Institutionen andererseits zu den Kernaufgaben der Plattform gehören würden.

[5] Evidenzbasierung: Berücksichtigung bestmöglicher Informationen nach systematischer Recherche, Auswahl, Bewertung und Aufarbeitung der verfügbaren Evidenz zu festgelegten klinischen und für die betroffenen Patientinnen und Patienten relevanten Fragestellungen (siehe auch [3]).

3 Bestandsaufnahme

3.1 Gesetzliche Grundlage, Umsetzung des § 5 Bundeskrebsregisterdatengesetz („Stufe 1")

Mit der Novellierung des BKRG im August 2021 wurde der am ZfKD für eigene Analysen und für die Bereitstellung für Forschungszwecke an Dritte liegende Datensatz um wesentliche Variablen der klinischen Krebsregistrierung erweitert (BKRG). Gleichzeitig wurde die Frist für die Datenlieferung der LKRs an das ZfKD von zwei Jahren auf ein Jahr nach Ende eines Kalenderjahres gekürzt, wobei diese LKRs zu diesem Termin „möglichst vollzählige Daten" (§ 5 Abs. 2 BKRG) übermitteln sollen. Diese Erweiterung wurde mit der Datenlieferung zum 31.12.2022 wirksam und bezieht sich auf alle Diagnosejahre ab 2020. Zudem wurde das Antragsverfahren modifiziert: Neben der Prüfung der Eignung und des Erfordernisses der Daten für das jeweilige Projekt „berechtigten wissenschaftlichen Interesses" muss nun auch das Re-Identifikationsrisiko für jede beantragte Datennutzung individuell geprüft werden Das ZfKD wird für diese Aufgaben von einem neu berufenen Wissenschaftlichen Ausschuss, mit einer Geschäftsstelle am RKI, unterstützt. Das Gesetz sieht außerdem vor, dass für diese Prüfung Vorgaben entwickelt werden (§ 8 BKRG). Schließlich wurde ein „Öffentliches Verzeichnis über bewilligte Anträge auf Nutzung von Krebsregisterdaten" auf der Homepage des RKI eingerichtet[6].

3.1.1 Vorarbeiten

Im Jahr 2022 wurde, zusammen mit Vertretenden der Krebsregister, ein Lieferdatensatz festgelegt (ZfKD-Lieferdatensatz[7]), der die Vorgaben nach § 5 BKRG in eine konkrete Spezifikation des zu liefernden „Best-of"-Datensatzes übersetzt hat. Für den Wissenschaftlichen Ausschuss wurde eine Geschäftsordnung erarbeitet, die u. a. für jeden Antrag eine „Berichterstattung" durch zwei Mitglieder vorsieht [4]. Zusammen mit dem Wissenschaftlichen Ausschuss wurde zudem ein Leitfaden erarbeitet, der die weitgehend standardisierte Prüfung des Re-Identifikationsrisikos anhand des *Five Safes Framework* beschreibt [5].

3.1.2 Anträge in den Jahren 2023 und 2024

Die Zahl der bewilligten Anträge beim ZfKD hatte sich vor der Novellierung des BKRG (also vor August 2021) sukzessive auf 30 pro Jahr gesteigert und ist seitdem auf diesem Niveau geblieben. Im Jahr 2023 lag der Anteil der Anträge auf Nutzung klinischer Daten (ausschließlich oder zusätzlich) bei 20 %; im Jahr 2024 sind es bisher etwa ein Drittel (Stand: Mitte Oktober 2024). Zu berücksichtigen ist, dass der erweiterte (klinische) Datensatz mit dem Jahr 2020 neu beginnt und derzeit damit nur den Zeitraum von 2020 bis 2022 umfasst. Damit liegt die mittlere Beobachtungszeit nach Diagnosestellung derzeit bei 1,5 Jah-

[6] https://edoc.rki.de/handle/176904/8317

[7] https://plattform65c.atlassian.net/wiki/spaces/P6/overview

ren, was für viele Fragestellungen, die in Zusammenhang mit einem konkreten Behandlungs-Outcome stehen (z. B. Gesamt- oder rezidivfreies Überleben), noch nicht als ausreichend angesehen wird.

Keiner der Anträge wurde in den vergangenen Jahren komplett abgelehnt; lediglich wurden bei einigen Anträgen bestimmte Variablen vergröbert (z. B. Alter in Jahren statt monatsgenauen Geburtsdatums) oder einzelne beantragte Variablen wurden ausgeschlossen, da die Notwendigkeit ihrer Übermittlung nicht ausreichend begründet war. Die Mehrzahl der Antragstellenden konnte nach dem Bundesgebührengesetz[8] oder nach der Besonderen Gebührenverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit[9] von der Zahlung von Gebühren befreit werden.

3.1.3 Erfahrungen mit der Antragsbearbeitung

Auch wenn sich die Gesamtzahl der Anträge noch nicht erhöht hat, ist der Aufwand für die Antragsbearbeitung in den letzten beiden Jahren größer geworden. Zum einen ist der Aspekt des Re-Identifikationsrisikos als zusätzlicher Prüfgegenstand für das ZfKD (unterstützt durch den Wissenschaftlichen Ausschuss) hinzugekommen. Zum anderen aber hat sich gezeigt, dass der Beratungsaufwand bei Anträgen auf Nutzung klinischer Daten deutlich zugenommen hat. Es werden häufiger Voranfragen gestellt (inzwischen auch vermehrt aus der Industrie), bei denen z. B. um eine erste Einschätzung des ZfKD gebeten wird, nämlich ob bestimmte wissenschaftliche Fragestellungen mit den gegebenen Daten zu beantworten sind, oder es werden die zur Verfügung stehenden Fallzahlen für spezifische Patientengruppen abgefragt.

Das ZfKD versucht derzeit, diesen vermehrten individuellen Anträgen damit zu begegnen, mehr allgemeine Informationen zu den Daten (und deren Limitationen), aber auch zu Erwartungen an die Qualität und den Detailgrad der Anträge auf der Webseite des ZfKD zur Verfügung zu stellen, u. a. in Form von FAQs [6]. Allerdings lässt sich nicht jeder Beratungsbedarf auf diese Art abfangen.

Die Anträge selbst unterscheiden sich stark in der Spezifität der Forschungsfragen: Während v. a. für einige seltene Tumorentitäten sehr weitreichende Formulierungen (z. B. Beschreibung der „Versorgungslandschaft" bzw. „der epidemiologischen Situation") gewählt wurden, widmen sich andere Antragstellende sehr spezifischen Fragestellungen (z. B. dem Vergleich zwischen einer Mono- und einer Kombinationstherapie mit definierten Substanzen bei einer bestimmen, sehr genau operationalisierten Gruppe von Patienten und Patientinnen).

Die Zusammenarbeit zwischen dem ZfKD und dem Wissenschaftlichen Ausschuss ist inzwischen gut etabliert, allerdings ist der Aufwand für die ehrenamtlich tätigen Mitglieder bei mindestens vier Sitzungen pro Jahr (davon eine in Präsenz) nicht zu unterschätzen.

---

[8] https://www.gesetze-im-internet.de/bgebg/BJNR315410013.html

[9] https://www.gesetze-im-internet.de/bmgbgebv

3.1.4 Geplante Modifikationen

Derzeit (Stand: Dezember 2024) ist das ZfKD dabei, mit einem externen Anbieter eine Onlineplattform für die Antragstellung und -bearbeitung zu entwickeln; die Antragsbearbeitung bezieht die Beratung und die Begutachtung durch den Wissenschaftlichen Ausschuss mit ein.

3.2 Datenquellen mit Bedeutung für die onkologische Versorgung

3.2.1 Einleitung: Voraussetzungen für die Datennutzung

In Deutschland wird täglich eine enorme Menge an Daten über die Versorgung von Menschen mit Krebs erzeugt. Diese Daten werden zu verschiedenen Zwecken verarbeitet, z. B. zur Unterstützung individueller Behandlungsentscheidungen, zu Abrechnungszwecken und zur Analyse der Versorgungsqualität. Darüber hinaus werden viele dieser Daten für die Forschung aufbereitet und kuratiert. Aufgrund der unterschiedlichen ursprünglichen Gründe für die Verarbeitung der Daten sind jedoch sowohl die Struktur der Daten als auch die Zugangsanforderungen für jede Quelle einzigartig. Diese technischen und organisatorischen Unterschiede führen zu einem schwer überschaubaren Flickenteppich von Forschungsdatensätzen.

In diesem Abschnitt werden deswegen die wichtigsten Datenquellen für die onkologische Versorgungsforschung in Deutschland beschrieben. Jeder Unterabschnitt beschreibt die Struktur und den Inhalt einer Datenquelle sowie die jeweiligen Voraussetzungen. Dazu gehören auch eine Beschreibung der Rechtsgrundlage für die Verarbeitung und Auswertung der Daten und ggf. Angaben zur Einwilligungserklärung. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf den technischen und rechtlichen Aspekten der Datenverknüpfung einschließlich einer Beschreibung verfügbarer Identitätsvariablen und aktuell umgesetzter Verfahren für die Verlinkung. In Anhang 1 findet sich ebenso eine erste grobe Übersicht zu den für die onkologische Forschung notwendigen Datenquellen (siehe Anhang 1).

Infokasten: *Data Linkage* versus *Record Linkage*

Die Autorinnen und Autoren des Konzeptes PLATO 2 folgen der Unterscheidung zwischen *Data Linkage* (auch als Datenlinkage bezeichnet) und *Rekord Linkage* der Publikation „Gute Praxis Datenlinkage (GPD)" [7].

Data Linkage wird demnach als übergeordneter Begriff für den gesamten Prozess der Verknüpfung von Datenquellen verstanden, von „der Planung eines Forschungsvorhabens über die eigentliche Zusammenführung unterschiedlicher Datenquellen bis hin zur Auswertung und Nutzung durch weitere Personen inklusive der Löschung der Forschungsdaten oder Anonymisierung […]; kurz: alle Prozessschritte, die in der Anwendung von Datenlinkage zu beachten sind" [7].

Record Linkage wird im Vergleich dazu „als Teil des Gesamtprozesses verstanden nämlich als Instrumentarium, um Datensätze zusammenzuführen, und bezeichnet damit den technischen Aspekt der Datenverknüpfung" [7].

3.2.2 Daten der Landeskrebsregister

Welche Daten liegen vor?

Die LKRs nach § 65c SGB V erfassen einen einheitlichen Datensatz, der im Bundesanzeiger als „einheitlicher onkologischer Basisdatensatz (oBDS) der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID)" [8] und seinen organspezifischen Modulen veröffentlicht wird. Der oBDS wird fortlaufend aktualisiert und erweitert. Die Liste der erfassten Items ist zu jedem Zeitpunkt auf der Internetpräsenz unter https://basisdatensatz.de/ einsehbar.

Die LKRs haben nach § 65c SGB V den gesetzlichen Auftrag, flächendeckend sowohl Daten zur Krebsdiagnose als auch alle gemeldeten Behandlungsschritte und den individuellen Krankheitsverlauf einschließlich der Nachsorge der von Krebs betroffenen erwachsenen Patientinnen und Patienten zu erfassen. Jede Ärztin und jeder Arzt bzw. jede ärztliche Einrichtung, die oder der in der onkologischen Versorgung tätig ist und entweder eine bösartige Tumorerkrankung oder eine gutartige Tumorerkrankung des zentralen Nervensystems diagnostiziert, behandelt oder eine Statusänderung im Verlauf inkl. Tod durch die Tumorerkrankung feststellt, ist verpflichtet, an das jeweilige LKR gemäß entsprechender Landesgesetzgebung zu melden.

Die nachfolgend benannten Meldeanlässe sind bundesweit einheitlich gesetzlich geregelt und umgesetzt:

- Diagnose einer Krebserkrankung
- Histopathologische, zytologische, molekularpathologische oder autoptische[10] Sicherung der Diagnose
- Beginn und Abschluss einer therapeutischen Maßnahme (Operation, Strahlen-, Chemotherapie; siehe oBDS Version 2021 [8])
- Therapierelevante Änderung im Erkrankungsverlauf, insb. das Wiederauftreten der zu behandelnden Krebserkrankung (hier insb. Auftreten von Rezidiven oder Metastasen, Voranschreiten oder Rückbildung der Tumorerkrankung oder unerwünschte Wirkungen der onkologischen Therapie)
- Tod der Patientin / des Patienten, mitverursacht durch eine Tumorerkrankung

Einzig Nachsorgeuntersuchungen, die eine Tumorfreiheit ergeben oder keine Abänderung der Therapie nach sich ziehen, werden nicht in allen Bundesländern erfasst.

Auch das Diagnosespektrum (siehe Diagnoseliste ICD-10 [9]) ist bundesweit einheitlich vorgegeben. Die Meldepflicht besteht hinsichtlich bösartiger Neubildungen einschließlich ihrer Frühstadien und hinsichtlich gutartiger Tumoren des zentralen Nervensystems nach Kapitel II der „Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10)" in ihrer aktuellen Version [10]. Für nichtmelanotische Hautkrebsarten der Lokalisation „Haut" beschränkt sich die Meldepflicht auf prognostisch ungünstige Hautkrebsarten [9].

Einzelne LKRs erfassen zusätzlich und unabhängig von den Regelungen nach § 65c SGB V die sonstigen nichtmelanotischen Hauttumore (ICD-10-Codes C44, D04), bestimmte Neubildungen unsicheren oder unbekannten Verhaltens sowie Tumore bei betroffenen Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Letztere werden systematisch und umfassend beim Deutschen Kinderkrebsregister erfasst.

Umfang des Datensatzes / Fallzahlen

Die klinischen Krebsregister erfassen alle für den Behandlungsort relevanten Tumorfälle in dem jeweiligen Einzugsgebiet mit Angaben, die gemäß oBDS und landesgesetzlichen Vorgaben zu den definierten Meldeanlässen an die klinischen Krebsregister zu melden sind. Außer in Niedersachsen integrieren inzwischen alle LKRs auch die Wohnortfälle für das jeweilige Einzugsgebiet. Vervollständigt werden die Daten der Krebsregister durch den Abgleich mit Todesbescheinigungen, wodurch weitere, vom Krebsregister z. T. noch nicht erhobene Krebsfälle identifiziert werden können. Diese so bekannt gewordenen Fälle werden als *Death Certificate Notified*(DCN)-Fälle bezeichnet. Durch eine sich anschließende aktive Nachrecherche der DCN-Fälle gelingt es zu einem gewissen Prozentsatz, weitere Informationen zu diesen Fällen zu bekommen und den Datensatz im Krebsregister zu vervollständigen. Recherchen, die nicht erfolgreich waren, führen zu sog. *Death Certifi-*

[10] autoptisch: anhand einer Autopsie festgestellt

cate Only(DCO)-Fällen, deren Informationen im Krebsregister allein aus der Todesbescheinigung stammen. Der Prozentsatz der DCO-Fälle im Krebsregister soll laut Förderkriterien ≤ 10 % betragen.

Bundesweit werden derzeit (Stand: 2020) etwa 500.000 Neuerkrankungen erfasst (alle meldepflichtigen Tumorerkrankungen, ohne nichtmelanotischen Hautkrebs) [11]. Aufgrund des demografischen Wandels und der damit einhergehenden alternden Bevölkerung werden voraussichtlich auch die Tumorfälle pro Jahr und damit die Datensätze im Laufe der Zeit zunehmen [12].

Halter der Daten

Datenhalter sind die Landeskrebsregister (LKRs) nach § 65c SGB V.

Voraussetzungen für eine Nutzung der Daten

Jedes LKR hat strukturierte Prozesse zur Datennutzung etabliert. Zur Qualitätssicherung in der Onkologie oder für Forschungszwecke können anonymisierte oder pseudonymisierte oder auch in einigen Bundesländern personenidentifizierende Klartextdaten beantragt werden. Dazu steht ein bundeseinheitliches Antragsformular zur Verfügung, sodass mit einem Antrag Datensätze aus mehreren LKRs beantragt werden können. Nach der Einreichung wird über jeden Antrag, bei jedem LKR separat, i. d. R. von einem wissenschaftlichen Beirat beraten, und entsprechend den landesrechtlichen Vorgaben wird jeder Antrag bearbeitet.

Voraussetzungen für ein *Data Linkage* (gesetzliche Grundlage)

Die individuelle Verknüpfung von unterschiedlichen Gesundheitsdaten mit dem Ziel, einen gemeinsamen Datensatz zu erstellen, wird als *Record Linkage* bezeichnet (siehe auch Infokasten unter 3.2.2). Alle LKRs haben Routineprozesse zum *Record Linkage* etabliert, da von verschiedenen Ärztinnen und Ärzten aus unterschiedlichen Fachrichtungen, Sektoren und Institutionen Meldungen zu denselben Patientinnen und Patienten erfolgen und im Register zusammengeführt werden müssen. Bei gesetzlich Versicherten wird hier für das *Data Linkage* auch die Krankenversichertennummer (KVNR) genutzt.

Um die Datenbestände der LKRs regelmäßig mit Informationen aus den Meldeämtern (inkl. Wegzügen, Umzügen, Tod) und den Todesbescheinigungen abzugleichen, werden in einigen Krebsregistern auch probabilistische[11] *Record Linkage*-Prozesse zur sicheren Zusammenführung genutzt. Dies trifft ebenso für Patientinnen und Patienten ohne oder mit fehlerhafter KVNR zu.

Vorliegen von Identitätsdaten, die für das *Linkage* genutzt werden könnten

Die LKRs erfassen und speichern Patienteninformationen größtenteils im Klartext (Vorname, Nachname, Geburtsdatum, Adresse und KVNR), was auch bei z. B. abweichenden Schreibweisen von Namen oder Zahlendrehern bei Geburtsdaten eine eindeutige Zuordnung ermöglicht.

---

[11] probabilistisch: der Wahrscheinlichkeit nach

Patienteneinwilligung

Aufgrund der landesgesetzlichen Grundlagen müssen die betroffenen Patientinnen und Patienten nicht in die Dokumentation im Krebsregister einwilligen, sondern sie sind lediglich über die Erfassung und Verarbeitung ihrer Daten im LKRs zu informieren. Je nach Landesrecht können sie allerdings der Speicherung ihrer kompletten oder nur ihrer personenidentifizierenden Daten (z. B. Namen, taggenaues Geburtsdatum, Wohnort) widersprechen.

3.2.3 Daten beim Zentrum für Krebsregisterdaten

Welche Daten liegen vor?

Das ZfKD am RKI in Berlin führt die anonymisierten Daten der LKRs auf Bundesebene zusammen. Einmal jährlich übermitteln die LKRs Daten zu allen bis zu dem Zeitpunkt erfassten Krebserkrankungen bei Personen mit Wohnort im Erfassungsgebiet des jeweiligen Krebsregisters.

Für Diagnosen bis einschließlich 2019 wurden epidemiologische Daten zu Geschlecht, Alter, Kreiskennziffer, Tumordiagnose und ggf. Tod übermittelt. Auf Basis des im August 2021 in Kraft getretenen Gesetzes zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten (KRDa-ZuG) wird von den LKRs für Diagnosen ab Januar 2020 ein erweiterter Datensatz übermittelt (§ 5 BKRG). Dieser erweiterte Datensatz enthält einen leicht verkürzten „Best-of"-Datensatz zu den in den LKRs erfassten Tumoren einschließlich Therapie nach oBDS und der ihn ergänzenden Module [8,13].

Umfang des Datensatzes / Fallzahlen

- Epidemiologischer Datensatz (bis Diagnosejahr 2020): 13.679.814 Fälle
- Klinischer Datensatz (Diagnosejahre 2020–2022): 2.354.792 Fälle
  (Stand: 05.10.2023)

Halter der Daten

Datenhalter ist das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI)[12].

Voraussetzungen für eine Nutzung der Daten

Für die Datennutzung stehen grundsätzlich drei Zugangsmöglichkeiten zur Verfügung: Eine interaktive Datenbankabfrage ermöglicht derzeit Abrufe von diagnosespezifischen Fallzahlen sowie von Raten zur Inzidenz, Mortalität und Prävalenz sowie zu Überlebenswahrscheinlichkeiten. Für die Beantwortung tiefergehender Fragestellungen kann die Übermittlung anonymisierter Einzelfalldaten beantragt werden. Als dritte Möglichkeit können Auswertungsergebnisse als aggregierte Daten auf Antrag bereitgestellt werden. Aufgrund fehlender Identitätsdaten sowie fehlender Pseudonyme ist eine Verlinkung der Krebsregisterdaten im ZfKD mit anderen Datenbeständen auf Personen- oder Fallebene nicht möglich.

[12] https://www.krebsdaten.de/

Das Antragsverfahren für die Übermittlung anonymisierter Einzelfalldaten oder die Bereitstellung von Auswertungsergebnissen wird vom Wissenschaftlichen Ausschuss begleitet, der das ZfKD dabei unterstützt, die Anträge auf Nutzung der Daten zu beurteilen und dabei insb. auch auf das Re-Identifikationsrisiko einzugehen[13].

Voraussetzungen für ein *Data Linkage* (gesetzliche Grundlage)

Ein *Data Linkage* mit den Krebsregisterdaten, bereitgestellt vom ZfKD, ist gesetzlich nicht vorgesehen.

Vorliegen von Identitätsdaten, die für das *Record Linkage* genutzt werden könnten

Personenidentifizierende Angaben, wie Name, KVNR oder Adresse von den Betroffenen, sowie Angaben zu den meldenden Leistungserbringenden der onkologischen Versorgung sind im ZfKD-Datensatz nicht enthalten. Um die Zahl an Dopplern möglichst gering zu halten, übermitteln die LKRs nur die Fälle von Betroffenen, die zum Zeitpunkt der Diagnose in ihrem jeweiligen Bundesland den Hauptwohnsitz hatten.

Patienteneinwilligung

Aufgrund der gesetzlichen Grundlage müssen die betroffenen Patientinnen und Patienten der Weiterleitung ihrer Daten an das ZfKD und deren pseudonymer Verfügbarmachung nicht zustimmen. Sie sind jedoch über die Erfassung und Verarbeitung ihrer Daten im LKR zu informieren.

3.2.4 Abrechnungsdaten im Forschungsdatenzentrum Gesundheit

Welche Daten liegen vor? – Umfang des Datensatzes / Fallzahlen

An das Forschungsdatenzentrum Gesundheit (FDZ Gesundheit) beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Bonn werden künftig die Abrechnungsdaten der gesetzlichen Kranken- und Pflegeversicherungen übermittelt und für Forschungszwecke und weitere im öffentlichen Interesse liegende Zwecke – wie die Verbesserung der Versorgung, aber auch Arzneimittelentwicklung – bereitgestellt. Damit steht erstmals für fast 90 % der gesetzlich Krankenversicherten, die im entsprechenden Abrechnungszeitraum (-quartal) ambulante oder stationäre Leistungen in Anspruch genommen haben, ein umfangreicher, sektorenübergreifender Datensatz zur Verfügung, der sowohl ambulant als auch stationär gestellte Diagnosen sowie abgerechnete Leistungen und Verordnungen detailliert abbildet (siehe Tabelle 2). Zu berücksichtigen ist allerdings, dass diese Daten, welche die Diagnosen ebenso wie Therapie- und Verlaufsangaben enthalten, Abrechnungsdaten sind und damit nicht mit den Daten der Krebsregister vergleichbar sind. Das betrifft einerseits v. a. die (Krebs-)Diagnosen sowie andererseits die Validität und den Detailgrad der Angaben. Ab Mitte 2025 sollen außerdem Daten aus der elektronischen Patientenakte (ePA) verfügbar sein, die detailliertere klinische Informationen enthalten werden [14].

[13] Informationen zu den Daten und zur Antragstellung stehen unter folgendem Link zur Verfügung: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Forschungsdaten/forschungsdaten_node.html

Halter der Daten

Datenhalter ist das Forschungsdatenzentrum Gesundheit (FDZ Gesundheit) am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

Voraussetzungen für eine Nutzung der Daten

Die Daten des FDZ Gesundheit werden auf Antrag in einer gesicherten Verarbeitungsumgebung zur Verfügung gestellt, um ein Re-Identifikationsrisiko weitestgehend zu minimieren. Die erforderliche Infrastruktur am FDZ Gesundheit befindet sich bei Einreichung dieses Konzeptes beim Bundesministerium für Gesundheit (BMG) zu Beginn 2025 noch im Aufbau [14].

Voraussetzungen für ein *Data Linkage* (gesetzliche Grundlage)

Eine gesetzliche Grundlage für eine fallweise Verknüpfung der Abrechnungsdaten der gesetzlich Krankenversicherten, die am FDZ Gesundheit vorliegen werden [15], mit Krebsregisterdaten liegt mit dem Gesundheitsdatennutzungsgesetz (GDNG) [16] nach § 4 SGB V vor. Wesentliche Konkretisierungen erfolgen über Rechtsverordnungen.

Eine Verknüpfung mit den Krebsregisterdaten auf Personenebene bietet einerseits die Möglichkeit, zusätzliche, im oBDS nicht abgefragte Leistungen, die im Verlauf einer Krebserkrankung häufig anfallen (z. B. Psychotherapie, Schmerztherapie), für Vorhaben der Versorgungsforschung einzubeziehen. Andererseits schließt der Abrechnungsdatensatz, welcher am FDZ Gesundheit vorliegen wird, eine wichtige Informationslücke der Krebsregister, indem er Informationen zu nichtonkologischen Diagnosen (mit den genannten Einschränkungen) bereitstellt. Damit ermöglichen diese Daten z. B. beim Vergleich von Behandlungsergebnissen verschiedener Patientenkohorten eine bessere Adjustierung für *Confounder*[14] (z. B. bei Multimorbidität), als dies nur mit den Daten der Krebsregister allein möglich wäre. Auch Gründe für eine vordergründig nicht den Leitlinien entsprechende Therapie können damit zumindest ansatzweise nachvollzogen werden. Schließlich würde ein solcher Datensatz die Möglichkeit eröffnen, die Vollständigkeit der Krebsregisterdaten, v. a. bezüglich ambulant durchgeführter Therapien, zu beurteilen und damit zu identifizieren, in welchen Bereichen noch Meldungsdefizite bestehen.

Vorliegen von Identitätsdaten, die für das *Linkage* genutzt werden könnten

Eine Datenverknüpfung kann auf Basis des unveränderlichen Teils der KVNR oder eines davon abgeleiteten Pseudonyms erfolgen. Die sonstigen verfügbaren Stammdaten (Geburtsjahr, Geschlecht, Postleitzahl des Wohnorts, Vitalstatus oder Sterbedatum sowie Angaben zum Versicherungsverhältnis) reichen für ein *Linkage* mit anderen Datensätzen nicht aus, sodass eine Verknüpfung von Krebsregisterdaten mit anderen Daten für die Jahre vor Umsetzung des Krebsfrüherkennungs- und -registergesetzes (KFRG) in den jeweiligen Ländern auch technisch nicht möglich wäre.

[14] *Confounder*: Störfaktor in Studien

Patienteneinwilligung

Eine Einwilligung der Versicherten zur Verknüpfung der Daten der LKR sowie der Abrechnungsdaten der Krankenversicherungen ist nach dem GDNG nicht erforderlich.

Tabelle 2 Auswahl wesentlicher Inhalte des Forschungsdatensatzes am FDZ Gesundheit

Ambulanter Sektor	Stationärer Sektor	Sonstige Angaben
Arztnummer (pseudonymisiert)	Institutionskennzeichen (pseudonymisiert)	Institutionskennzeichen der abgebenden Apotheke (pseudonymisiert)
Art sowie Beginn und Ende einer Behandlung	Aufnahme- und Entlassungsdatum sowie der jeweilige Grund	Abgabedatum der Apotheke
Fallkosten	DRGs	Positionsnummer der erbrachten Einzelleistung oder abgerechneten Leistung mit Anzahl, Menge und Einzelbetrag der Abrechnungsposition
Diagnosen (nach ICD-10), Art, Lokalisation, Diagnosesicherheit, Datum	Haupt- und primäre sowie sekundäre Diagnosen; Neben-, Aufnahme- und Entlassungsdiagnosen (jeweils nach ICD-10); Lokalisation, Diagnoseart	
	Leistungsart, Leistungsschlüssel, Datum	Diverse Datenmerkmale zu Heil- und Hilfsmitteln, Krankentransportleistungen, zu häuslicher Krankenpflege und Hebammenhilfe sowie zu DiGAs
Gebührenordnungspositionen, Prozeduren (OPS), Lokalisation, Datum	Prozeduren (OPS), Lokalisation, Datum	
	Vor- und nachstationäre Pflegeleistungen sowie Entgelte	

DiGAs: Digitale Gesundheitsanwendungen; DRGs: Diagnosis-related Groups; FDZ: Forschungsdatenzentrum; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel (Quelle: https://www.forschungsdatenzentrum-gesundheit.de/gesundheitsdaten)

3.2.5 Daten einzelner gesetzlicher Krankenversicherungen

Welche Daten liegen vor?

Vorliegende Daten der GKVen sind Variablen aus den Bereichen Stammdaten, Krankenhausbehandlungen, Rehabilitation, ambulante vertragsärztliche Versorgung, Arzneimittelverordnungen, Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen (AUs), Heilmittel etc. Die Historie ist individuell je Versichertem oder Versicherter nachverfolgbar, aber der Zeitraum aufgrund gesetzlicher Löschfristen ist begrenzt (§ 110a SGB IV, § 304 SGB V, § 6 GDNG). Die Krankenversicherungsdaten der privat Versicherten werden im weiteren Verlauf nicht weiter betrachtet.

Umfang des Datensatzes / Fallzahlen

Zum Stand 01.07.2024 sind 74.557.889 Personen in deutschen GKVen versichert (davon 605.704 Versicherte mit Wohnsitz im Ausland (vgl. KM6-Statistik [17]). Bezogen auf die für den 31.12.2023 auf Basis des Zensus geschätzte Bevölkerungszahl von 83.445.000 Einwohnern sind demnach mehr als 88 % der Bevölkerung durch eine GKV abgedeckt.

Halter der Daten

Datenhalter sind die einzelnen gesetzlichen Krankenversicherungen (GKVen).

Eine Bündelung ist über das FDZ Gesundheit vorgesehen (§ 303a–f SGB V, geregelt in der Datentransparenzverordnung [DaTraV] [18]).

Voraussetzungen für eine Nutzung der Daten

Voraussetzung für die Nutzung von Daten der gesetzlichen GKVen ist § 75 SGB X sowie der entsprechende Antrag. Der Antrag ist stark strukturiert und erfordert klare Aussagen darüber, welche Daten wie lange, für welchen Zweck und auf welche Weise genutzt werden sollen. Hier helfen gut strukturierte Studienprotokolle und Datenschutzkonzepte als Anlagen.

Eine differenzierte Darstellung der Verknüpfung von Krebsregister- mit Krankenkassendaten findet sich bei Pigeot et al. [19].

Voraussetzungen für ein *Data Linkage* (gesetzliche Grundlage)

Voraussetzungen für ein *Linkage* sind Entscheidungen gemäß § 75 SGB X durch Dienstaufsichten (Bundesamt für Soziale Sicherung [BAS]) für bundesweite Kassen, Landesbehörden wie Sozialministerien für bundeslandbezogene Kassen). Datenschutzbeauftragte der Kassen bewerten zudem zusätzliche Parameter. Auch sind Regelungen des GDNG zu beachten (§ 4 GDNG).

Vorliegen von Identitätsdaten, die für das *Linkage* genutzt werden könnten

Identitätsdaten zum *Linkage* sind KVNR, demografische Angaben (Geburtsdatum, Geschlecht, Wohnort) sowie Name und Adresse der Versicherten. Welche Angaben genutzt werden dürfen, ist in Absprache mit den Kassen sowie im Rahmen des oben genannten Antrags gemäß § 75 SGB X abzustimmen oder festzulegen. Identifizierende Daten werden nur in Ausnahmefällen und dann auch nur an eine Treuhandstelle weitergegeben.

Patienteneinwilligung

Eine Nutzung der Daten für ein *Linkage* ist sowohl einwilligungsbasiert als auch ohne *Consent* (Zustimmung) möglich; diese beiden Varianten haben Konsequenzen für den Antragsprozess, da die Zustimmung zur Datennutzung mit *Consent* vereinfacht ist. Hier kann das „Kassenmodul" des *MII Broad Consent* perspektivisch eine Unterstützung sein [20].

3.2.6 Daten aus der klinischen Versorgung

Medizinische Daten aus der klinischen Versorgung sind Daten der Routineversorgung, die in den jeweiligen klinischen Informationssystemen gesammelt und verwendet werden, um die Gesundheit von Patientinnen und Patienten zu überwachen, Diagnosen zu stellen und Behandlungen zu planen sowie Forschung durchzuführen. Die Daten umfassen u. a. Informationen über medizinische Maßnahmen, die an einem Patienten oder einer Patientin durchgeführt wurden, einschließlich Operationen, Bestrahlungen, Medikamentengaben und anderen Therapien. Näher sollen im Folgenden beispielhaft die Daten der Datenintegrationszentren (DIZs)[15] der Medizininformatik-Initiative sowie der Netzwerke aus der onkologischen Versorgung und des Modellvorhabens Genomsequenzierung beschrieben werden.

3.2.6.1 Datenintegrationszentren

Die DIZs werden als Kernelement der Medizininformatik-Initiative (MII) des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) an allen Universitätsmedizin-Standorten und im Zuge der Förderung der Digitalen FortschrittsHubs[16] auch an mehreren nichtuniversitären Partnerinstitutionen etabliert. In der aktuellen Förderphase (2022–2025) wurden die DIZs aus der MII in das Netzwerk Universitätsmedizin (NUM)[17] überführt [21]. Das BMBF hat eine langfristige Förderung des NUM in Aussicht gestellt [22].

Welche Daten liegen vor?

Die DIZs gewinnen alle Daten zur Routineversorgung aus den klinischen Informationssystemen ihrer jeweiligen Institutionen, bereiten diese auf und stellen sie in pseudonymisierter oder anonymisierter Form für die Forschungsnutzung zur Verfügung [21,23].

---

[15] https://forschen-fuer-gesundheit.de/diz

[16] https://www.medizininformatik-initiative.de/de/use-cases-und-projekte/digitale-fortschrittshubs-gesundheit

[17] https://www.netzwerk-universitaetsmedizin.de/; https://www.netzwerk-universitaetsmedizin.de/projekte/num-diz

Umfang des Datensatzes / Fallzahlen

Siehe unten unter „Patienteneinwilligung".

Halter der Daten

Datenhalter sind die Datenintegrationszentren (DIZs).

Voraussetzungen für eine Nutzung der Daten

Die Voraussetzungen für die Nutzung der Daten werden in der Nutzungsordnung der MII beschrieben [24].

Voraussetzungen für ein *Data Linkage* (gesetzliche Grundlage)

Rechtsgrundlage der Datenverarbeitung ist der *MII Broad Consent*.

Patienteneinwilligung

Am 15. April 2020 hat die Konferenz der unabhängigen Datenschutzbeauftragten des Bundes und der Länder ihre Zustimmung zu einem einheitlichen Mustertext für die Patienteneinwilligung der MII auf nationaler Ebene erteilt. Dieser Text wurde zuvor von allen Universitätskliniken, die an der MII beteiligt sind, einvernehmlich vereinbart. Die Anerkennung dieser Einwilligungsdokumente ermöglicht es der medizinischen Forschung auf Grundlage der europäischen Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO), eine umfassende Einwilligung zur Nutzung pseudonymisierter klinischer Daten auf Bundesebene einzuholen [25,26].

3.2.6.2 Netzwerke aus der onkologischen Versorgung

Das Molekulare Tumorboard (MTB) stellt eine interdisziplinäre, organübergreifende Tumorkonferenz dar, deren Ziel es ist, nach Ausschöpfung der leitliniengerechten Behandlung, zusätzliche zielgerichtete Therapiemöglichkeiten für Tumorpatientinnen und Tumorpatienten aufzuzeigen. Hierfür werden molekularpathologische Untersuchungen durchgeführt, einschließlich Hochdurchsatz-Sequenzieranalysen (mit weitergehenden funktionellen Genomikanalysen) sowie diagnostische Verfahren, die auf individuellen Biomarkern basieren.

Die gewonnenen klinisch-pathologischen und molekularen Daten werden interdisziplinär in Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärztinnen und Ärzten sowie Expertinnen und Experten für spezifische Entitäten interpretiert. Dabei werden die Ergebnisse der molekularen Diagnostik berücksichtigt und die Therapieempfehlungen werden auf die individuellen Bedürfnisse der Patientin oder des Patienten zugeschnitten. Diese Empfehlungen stützen sich auf wissenschaftliche Evidenz, einschließlich relevanter Studien, und sollen eine personalisierte Therapie ermöglichen [27].

Ein Vorreiter dieser Präzisionsonkologie in Deutschland war das MASTER[18]-Programm, das 2012 am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT Heidelberg) etabliert wurde [28]. Am MASTER-Programm sind inzwischen auch die Zentren des Deutschen Konsortiums für Translationale

[18] MASTER: *Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication Research*

Krebsforschung (DKTK) und weitere von der Deutschen Krebshilfe geförderte onkologische Spitzenzentren (Comprehensive Cancer Centers [CCCs]) mit insgesamt weit über 100 Netzwerkpartnern beteiligt [29].

Im Jahr 2019 wurde in Baden-Württemberg zudem ein Verbund von Zentren für Personalisierte Medizin (ZPMs)[19] – das Deutsche Netzwerk Personalisierte Medizin (DNPM)[20] – gegründet. Das DNPM ist eine Kooperation von 26 Universitätsklinken in Deutschland, „die sich der Mission verschrieben haben, gemeinsam die medizinische Versorgung und Lebensqualität von Betroffenen einer fortgeschrittenen oder seltenen Krebserkrankung in ganz Deutschland zu verbessern" [30].

Welche Daten liegen vor?

Es liegen klinische Daten u. a. zu Diagnose und Therapie sowie zum Verlauf vor.

Umfang des Datensatzes / Fallzahlen

Während das MASTER-Programm und die ZPMs Entitäten-übergreifend agieren, haben sich die Zentren des nationalen Netzwerks Genomische Medizin Lungenkrebs (nNGM)[21] auf die Biomarker-gestützte Therapie von Lungenkrebs spezialisiert. Das nNGM baut auf dem 2010 in Köln gegründeten Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs (NGM) auf. Die Daten liegen in einer zentralen klinischen Datenbank, die in Form eines internetbasierten eCRF[22]-Systems seit April 2022 produktiv ist und von allen Netzwerkzentren und Netzwerkpartnern genutzt werden kann. Seit Oktober 2021 fördert der Innovationsfonds beim G-BA für vier Jahre das Projekt „DigiNet – Digitale Vernetzung in der Onkologie" [31] mit dem Ziel der Implementierung einer sektorenübergreifenden Versorgungsstruktur auf Grundlage einer digitalen Vernetzung von Leistungserbringenden, Patientinnen und Patienten und spezialisierten Zentren, darunter auch onkologischen Spitzenzentren, den CCCs. Dabei wird ein umfassendes Patientenportal zur aktiven Beteiligung von Patientinnen und Patienten, z. B. zur Erfassung von elektronischen *Patient-reported Outcomes* (ePROs) oder für den Zugriff auf die eigenen Diagnostikberichte, entwickelt.

Halter der Daten

Die Daten werden derzeit dezentral in den Datenbanken der einzelnen Universitätskliniken vorgehalten und zukünftig auch vernetzt im Rahmen der oben genannten Projekte und Initiativen oder auch übergreifend, z. B. durch die MII. Das BMBF fördert im Rahmen der Nationalen Dekade gegen Krebs (NDK) das Projekt „Personalized Medicine for Oncology" (PM^{4}Onco) [32].

Voraussetzungen für eine Nutzung der Daten

Die Nutzung der Daten wird in den Einzelprojekten festgelegt und bedarf auch hier einer Einwilligung durch die Patientin oder den Patienten.

---

[19] https://zpm-verbund.de/de/ueber-die-zpm/personalisierte-onkologie

[20] https://dnpm.de/de

[21] https://nngm.de

[22] eCRF: *electronic Case Report Form*

Voraussetzungen für ein *Data Linkage* (gesetzliche Grundlage)

Bislang liegt für ein *Data Linkage* keine gesetzliche Grundlage vor. Für Forschungsprojekte wird größtenteils der *MII Broad Consent* genutzt.

Vorliegen von Identitätsdaten, die für das *Record Linkage* genutzt werden könnten

Patientenstammdaten liegen in den Primärsystemen der jeweils beteiligten Kooperationspartner vor.

Patienteneinwilligung

Für die Datennutzung für Forschungsprojekte werden individuelle Einverständniserklärungen der Patientinnen und Patienten, zum Teil über den *MII Broad Consent* – sofern die jeweilige Klinik diesen bereits einsetzt – genutzt.

3.2.6.3 Daten aus dem Modellvorhaben Genomsequenzierung

Die Genommedizin hat das Potenzial, die Prävention, Diagnose und Behandlung von Krebserkrankungen zu verbessern. Um allen Patientinnen und Patienten diese Vorteile langfristig zugänglich zu machen, müssen zuerst ethische, regulatorische und sicherheitstechnische Fragen geklärt werden. Deshalb hat das BMG die nationale Strategie für Genommedizin - genomDE - zur Integration genomischer Diagnostik in die Regelversorgung ins Leben gerufen. Mit Inkrafttreten des Gesundheitsversorgungsweiterentwicklungsgesetzes (GVWG) wurde im Juli 2021 mit dem § 64e SGB V „Modellvorhaben zur umfassenden Diagnostik und Therapiefindung mittels Genomsequenzierung bei seltenen und bei onkologischen Erkrankungen", kurz „Modellvorhaben Genomsequenzierung" (MV GenomSeq), dafür eine rechtliche Grundlage geschaffen..

Nach Anpassungen u.a. an der Dateninfrastruktur im Rahmen des Gesundheitsdatennutzungsgesetzes startete das MV GenomSeq im Sommer 2024 und ermöglicht in seiner mindestens fünfjährigen Laufzeit insb. die Integration der medizinisch indizierten Genomsequenzierung in die Gesundheitsversorgung als Kassenleistung in Deutschland. Zugleich soll dieses Modellvorhaben einen wichtigen Baustein einer künftigen Forschungsdateninfrastruktur im deutschen Gesundheitswesen bilden. Eine sichere deutschlandweite Dateninfrastruktur mit BfArM als Plattformformträger und RKI als Vertrauensstelle soll die direkte Patientenversorgung beschleunigen und auch die Forschung mit genomischen Daten auf einen internationalen State of the Art voranbringen[23]. Eingeschlossen in das Modellvorhaben nach § 64e SGB V werden Patientinnen und Patienten mit einer seltenen Erkrankung oder einer erblichen Tumorerkrankung sowie solche mit seltenen oder fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, bei denen zu erwarten ist, dass sich aus der Genomdiagnostik neue Therapieoptionen ableiten lassen. Vor dem Einschluss in das MV GenomSeq muss in interdisziplinären Fallkonferenzen unter Einbeziehung der Humangenetik geprüft werden, ob die genannten Voraussetzungen erfüllt sind.

[23] https://genom.de

Welche Daten liegen vor? Umfang des Datensatzes / Fallzahlen

Es liegen klinische und genomische Daten (siehe Genomdatenverordnung [GenDV[24]]) vor.

Halter der Daten

Die Daten werden dezentral in klinischen sog. Datenknoten und Genomrechenzentren gehalten.

Voraussetzungen für eine Nutzung

Die Datennutzung im Bereich der Sekundärdatennutzung erfolgt auf Antrag. Nutzungsberechtigte können nach Registrierung beim Plattformträger, also beim BfArM, die Daten für Versorgungs- und Forschungszwecke nutzen. Dies bedarf seitens der Patientinnen und Patienten einerseits der Einwilligung in den Behandlungsvertrag und zum anderen der Einwilligung zur Sekundärdatennutzung (*Broad Consent*).

Voraussetzungen für ein *Data Linkage* (gesetzliche Grundlage)

„Der Plattformträger [BfArM] und die Vertrauensstelle [RKI] haben im Einvernehmen mit zwei von den klinischen Krebsregistern der Länder nach § 65c [SGB V] zu benennenden Vertretern dem Bundesministerium für Gesundheit bis zum 31. Mai 2025 ein Konzept zur Verknüpfung und Verarbeitung von pseudonymisierten Daten des Modellvorhabens und der klinischen Krebsregister der Länder nach § 65c [SGB V] vorzulegen." (§ 64e SGB V, Abs. 9c).

Vorliegen von Identitätsdaten, die für das *Record Linkage* genutzt werden könnten

Klinische und genomische Daten der Patientinnen und Patienten werden bei der zentralen Vertrauensstelle, dem RKI, auf Basis der KVNR pseudonymisiert und können im Sinne der Versorgung verknüpft werden. Eine Verknüpfung der Daten ist auch im Sekundärnutzungsbereich der Forschung möglich, sofern der Patient oder die Patientin zuvor dazu eingewilligt hat.

Patienteneinwilligung

Einwilligung in den Behandlungsvertrag und zu Sekundärdatennutzungszwecken (Forschung) über den *MII Broad Consent.*

3.2.7 Daten anderer Register

Medizinische Register sind ein wichtiges Instrument in der medizinischen Forschung, in der öffentlichen Gesundheit und in der Gesundheitsversorgung. Im Zuge des Registergutachtens der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung (TMF) und vom Institut für Qualität & Patientensicherheit (BQS Institut) 2021 wurde eine

[24] https://www.gesetze-im-internet.de/gendv/BJNR0E60A0024.html

Registerdatenbank aufgebaut [33]. Diese umfasst Ende 2024 bereits 415 Register [33–35].

Als Beispiel soll nachfolgend, in Anlehnung an den Themenbereich *Use Case 3*, das Neurodermitis-Register TREATgermany[25] vorgestellt werden.

Welche Daten liegen vor (am Beispiel des Neurodermitis-Registers TREATgermany)?

Das Hauptziel von TREATgermany besteht darin, evidenzbasierte Erkenntnisse über die Versorgungsmuster bei mittelschwerer bis schwerer Atopischer Dermatitis (AD) in der Routineversorgung zu gewinnen und die vergleichende Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit der verfügbaren Therapien zu untersuchen, wobei der Schwerpunkt auf der Patientenperspektive liegt. Das Register bietet auch eine Plattform für klinische, epidemiologische und molekulare Forschung.

TREATgermany ist eine prospektive, nichtinterventionelle, multizentrische Beobachtungsstudie für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer AD. Die folgenden Kriterien müssen für die Aufnahme von Patienten/-innen erfüllt sein:

- Alter ≥ 18 Jahre
- AD gemäß den diagnostischen Kriterien der UK Working Party
- Mittelschwere bis schwere AD
- Objektive Bewertung der AD:
  - oSCORAD[26] > 20 oder
  - derzeitige entzündungshemmende systemische Behandlung von AD oder
  - frühere entzündungshemmende systemische Behandlung der AD innerhalb der letzten 24 Monate

Es besteht kein Einfluss auf eine Behandlungsentscheidung. Weder der Patient oder die Patientin noch der Arzt oder die Ärztin wird hinsichtlich einer Behandlungsentscheidung von TREATgermany beeinflusst. Die Art der verabreichten Behandlung und die Durchführung der individuellen Therapie einschließlich der Dosierung von Medikamenten wird ausschließlich vom behandelnden Arzt oder von der behandelnden Ärztin in Absprache mit dem Patienten oder der Patientin festgelegt. Die Patientinnen und Patienten werden mindestens 24 Monate lang beobachtet; eine maximale Beobachtungszeit gibt es nicht.

Zu Beginn der Studie werden soziodemografische Merkmale und eine detaillierte Krankheits- und Behandlungsgeschichte erhoben. Die Patientinnen und Patienten werden einer vollständigen dermatologischen Untersuchung unterzogen und füllen außerdem bei den regelmäßigen Arztbesuchen zu Beginn der Studie und zu den Folgevisiten Fragebögen aus. Nach dem ersten Besuch (Erhebung der sog. Baseline-Daten) finden der zweite und dritte Besuch alle 3 Monate statt (zweite Visite: nach 3 Monaten, dritte Visite nach 6 Monaten).

---

[25] TREATgermany – Deutsches Klinisches Register: Therapie und medizinische Versorgung von Patienten mit moderater bis schwerer Neurodermitis

[26] oSCORAD: *SCORing Atopic Dermatitis*; internationales Tool, um das Ausmaß und die Schwere der Atopischen Dermatitis anhand von objektiven Kriterien zu ermitteln

Der Zeitplan für die weiteren Besuche richtet sich nach dem individuellen Behandlungsregime. Wird eine neue systemische Therapie eingeleitet, erfolgt der nächste Besuch 3 Monate später, ansonsten 6 Monate später. Zusätzlich können die Patientinnen und Patienten zu Beginn und nach 24 Monaten sowie vor und 3 Monate nach Beginn einer systemischen Therapie Bioproben spenden. Die Teilnahme an dem Zusatzmodul *Biosampling*[27] ist freiwillig. Probengewinnung, -verarbeitung und -transfer sind hochstandardisiert und werden regelmäßig überwacht. Die Biobank garantiert eine zentrale, qualitätsgesicherte Lagerung und eine Nachverfolgung aller Proben in einem vollautomatischen sog. *Repository,* bei dem die Proben mithilfe von Barcodes identifiziert werden können.

Bei allen Visiten wird der Therapieverlauf dokumentiert, und verschiedene klinische und sog. *Patient-reported Outcomes* (PROs) werden mithilfe etablierter Instrumente hinsichtlich der Hauterkrankung bewertet: klinische Zeichen und Symptome (*Eczema Area and Severity Index* [EASI], oSCORAD, *Investigator Global Assessment* [IGA], *Patient Global Assessment* [PGA], *Patient-oriented Eczema Measure* [POEM], Juckreiz-NRS[28] Schlafverlust-NRS), krankheitsbezogene Lebensqualität (*Dermatology Life Quality Index* [DLQI]), Krankheitskontrolle (*Recap of Atopic Eczema* [RECAP]), depressive Symptome (*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* [CES-D]), Fatigue (*Fatigue Severity Scale* [FSS]), persönliche Behandlungsziele und Zufriedenheit mit der Behandlung (*Patient Benefit Index* [PBI]) sowie berufsbezogene Leistungseinschränkungen (*Work Limitation Questionnaire* [WLQ]). Außerdem werden unerwünschte Nebenwirkungen (*Serious Adverse Events* [SAEs] und *Adverse Events* [AEs]) erfasst.

Alle Daten werden pseudonymisiert in der REDCap[29]-Datenbank gespeichert. Von den Patientinnen und Patienten liegen nur REDCap-spezifische Patienten-IDs, das Geburtsjahr und das Geschlecht, die Visitendaten sowie die klinischen *Outcomes* und die PROs vor. Sämtliche patientenidentifizierende Angaben verbleiben in den Rekrutierungszentren.

Umfang des Datensatzes (Stand: 30.11.2024):

541 arztberichtete Variablen

334 patientenberichtete Variablen

Fallzahlen (Stand: 30.11.2024):

2.364 Patienten/-innen

14.281 Visiten

in 80 aktuell berichtenden Zentren

2.197 Bioproben von 980 Patienten/-innen liegen vor

---

[27] Biosampling: Entnahme von biologischen Proben

[28] NRS: *Numerical Rating Scale*; der Patient / die Patientin wird aufgefordert, das entsprechende Symptom in der Stärke einer Skala von 0 bis 10 zuzuordnen. „10" steht für „stärkste Ausprägung", „0" für „keine Ausprägung".

[29] REDCap: browserbasierte Software und Workflow-Methodik zum Entwerfen klinischer und translationaler Forschungsdatenbanken

Halter der Daten

Datenhalter sind die TREATgermany-Registerzentrale und Koordinierungszentren, bestehend aus:

- Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV), Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, TU Dresden, Prof. Dr. Jochen Schmitt, MPH (Registerzentrale, primäre Datenhaltung)
- Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover, Prof. Dr. Thomas Werfel (Koordinierungszentrum)
- Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Prof. Dr. Stephan Weidinger, MaHM (Koordinierungszentrum)

Voraussetzungen für eine Nutzung der Daten

Grundlage für die Datenerhebung und Datenverarbeitung ist jeweils die nach ärztlicher Information und Aufklärung erfolgte schriftliche Einwilligung der Patientin oder des Patienten.

Die Datennutzung durch die Koordinierungszentren in Hannover und Kiel erfolgt zweckgebunden auf der Basis eines Übergabeprotokolls. Dieses dokumentiert den Datenfluss und stellt die Einhaltung der Richtlinien zum Datenschutz sicher. Die erhaltenen Daten aus der Registerzentrale von TREATgermany müssen nach Ablauf einer 10-jährigen Aufbewahrungsfrist nach Veröffentlichung der Analysen gelöscht werden.

Die Datennutzung durch wissenschaftlich tätige Mitarbeitende der teilnehmenden Rekrutierungszentren ist möglich und gewünscht. Sie erfolgt entsprechend einem konsentierten und standardisierten Antragsverfahren. Nach Verfassen eines Exposés zur geplanten Analyse in der Dokumentvorlage, also in einem Template, in dem die aktuelle Literatur zum Thema, die Fragestellung oder die Hypothesen der geplanten Analyse und der statistische Analyseplan dargestellt sind, erfolgt nach dessen Befürwortung durch die *Principal Investigators*[30] die Übermittlung eines nochmals verschlüsselten Teildatensatzes. Dieser Teildatensatz beinhaltet ausschließlich Daten, die für die geplante Analyse notwendig sind, und darf auch nur für diese Analyse verwendet werden. Die Einhaltung der Richtlinien zum Datenschutz und zur Datensicherheit wird mittels Übergabeprotokoll dokumentiert und garantiert. Das angestrebte Journal sowie die beteiligten Autorinnen wie Autoren und deren Aufgaben werden entsprechend den „Leitlinien zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" der Deutschen Forschungsgemeinschaft [36] bereits im Template und während des Antragsverfahrens festgelegt. Nach Abschluss der Analyse werden die übermittelten Daten gemäß den Fristen einer guten wissenschaftlichen Praxis im Rekrutierungszentrum gelöscht.

[30] *Principal Investigator:* leitende Person eines Forschungsprojekts

Voraussetzungen für ein *Data Linkage* (gesetzliche Grundlage)

Im Rahmen eines Projektes des Netzwerks Universitätsmedizin (NUM) ist geplant, die Daten von TREATgermany mit den Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV-Daten) zu verknüpfen, um nach bestimmten Kombinationen von Diagnosen (ICD-10-GM-Codes), diagnostischen Verfahren und Behandlungen (OPS-Codes), ärztlichen Verordnungen (ATC- und PZN-Codes), Arztkontakten (nach medizinischen Fachrichtungen und Zeitangaben) und von Patientinnen und Patienten berichteten Daten (QoL) oder anderen Elementen im verknüpften Patientendatensatz zu suchen, die auf die mögliche Prävalenz einer seltenen Erkrankung (SE) hinweisen. Vor diesem Hintergrund begrüßen die Verantwortlichen des TREATgermany-Registers die mit den im Jahr 2023 vom BMG vorgestellten Eckpunkten zu einem Registergesetz[31] skizzierte grundsätzliche Möglichkeit der Verknüpfung von Registerdaten mit anderen Daten bei Erfüllung bestimmter Qualitätserfordernisse an das jeweilige Register [35].

Vorliegen von Identitätsdaten, die für das *Record Linkage* genutzt werden könnten

Patientendaten liegen in der Registerzentrale von TREATgermany ausschließlich pseudonymisiert vor. Identitätsdaten verbleiben im jeweiligen Rekrutierungszentrum. Im geplanten NUM-Projekt wird die Verknüpfung von Patientendaten aus TREATgermany mit den entsprechenden GKV-Daten unter Verwendung der KVNR durchgeführt, die für jeden Versicherten in Deutschland eindeutig ist und die bevorzugte Verknüpfungsvariable darstellt.

Patienteneinwilligung

Für die Studiendurchführung ist eine Einwilligung der Patientinnen und Patienten notwendig. Die Teilnahme am Zusatzmodul Bioanalytik erfordert eine zusätzliche Patienteninformation und eine unterzeichnete Einwilligungserklärung des teilnehmenden Patienten oder der teilnehmenden Patientin. Eine Teilnahme an der Datenerfassung über das Register ist auch ohne Teilnahme am Zusatzmodul Bioanalytik möglich. Umgekehrt setzt jedoch die Teilnahme am Zusatzmodul Bioanalytik die Teilnahme an der Datenerfassung über das Register voraus. Die rechtliche Grundlage für die geplante Datensatzverknüpfung im NUM-Projekt wird eine modulare Einwilligungserklärung für alle in TREATgermany eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sein. Vorlage für diese modulare Einwilligungserklärung wird die NUM/MII-Einwilligungserklärung sein.

[31] Mit dem Koalitionsbruch in der Bundesregierung im November 2024 wurde der sich zu diesem Zeitpunkt in der internen Abstimmung befindliche Gesetzentwurf zunächst gestoppt.

3.2.8 Daten aus dem Zertifizierungsverfahren der Deutschen Krebsgesellschaft (über das Zertifizierungsinstitut OnkoZert)

Welche Daten liegen vor?

Die nach den Anforderungen der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) zertifizierten Zentren müssen zur Abbildung der zertifizierungsrelevanten tumorspezifischen Kennzahlen und Qualitätsindikatoren (QIs) der Leitlinien pro Patient/-in u. a. Informationen zur Erkrankung (u. a. Diagnose, Histologie, TNM-Klassifikation[32], R-Status[33]), zur Art der Behandlung, zu perioperativen Komplikationen, zur psychosozialen Versorgung und zu Tumorkonferenzen dokumentieren. Außerdem werden Stammdaten der Patientinnen und Patienten (u. a. interne Patienten-ID, Alter, Geschlecht, ggf. Postleitzahl des Wohnsitzes), Fallinformationen und patientenunabhängige Informationen (z. B. Name des Tumordokumentationssystems [TDS]) dokumentiert [37]. Die Dokumentation erfolgt über das TDS im Zentrum. Die TDSs erstellen die aggregierten Informationen für die Kennzahlen/QIs der Datenblätter, die für die Zertifizierung genutzt werden und Patientinnen und Patienten eines Behandlungsjahres zusammenfassen. Die Angaben werden dann an das unabhängige Institut OnkoZert (https://www.onkozert.de), dem im Zertifizierungsverfahren die Rolle der Exekutive zukommt, übermittelt.

Für die Darm-, Prostata- und Brustkrebszentren sowie zukünftig auch für die Lungenkrebszentren ist die sog. XML-OncoBox[34] im Einsatz, über die Mikrodaten aus den TDSs per entsprechender Schnittstelle eingelesen sowie qualitätsgesichert und – ebenfalls lokal – in einem zentrumsübergreifend einheitlichen XML-Format gespeichert werden können. Die für eine Patientin oder einen Patienten im OncoBox-Standard vorliegenden Informationen gehen in bestimmten Merkmalen über die der klinischen Krebsregister hinaus. Die auf der OncoBox aufbauende Forschungsinfrastruktur *OncoBox Research* (OBR) ermöglicht den Export dieser Daten und die zentrale Auswertung datenliefernder Zentren. Diese können den Transfer der in den Zentren vorliegenden, vom Sender technisch pseudonymisierten Mikrodaten („XML-OncoBox-File") über eine sichere Filesharing-Infrastruktur an OnkoZert veranlassen. Die übermittelten Daten werden dann in der gemeinsamen Datenbank (nämlich *OncoBox Research*) zusammengeführt [38]. Diese Datenbank wird von OnkoZert und der Geschäftsstelle der DKG aufbereitet und zur Beantwortung von Fragestellungen zum Versorgungsgeschehen genutzt. OncoBox Research kommt derzeit in zwei fallzahlstarken Beobachtungsstudien bei Prostata- und Darmkrebs (PCO-Studie[35]: aktuell 150 Zentren; EDIUM-Studie[36]: aktuell rund 100 Zentren) und in zwei Interventionsstudien bei Brust-

---

[32] TNM-Klassifikation: Einordnung eines Tumors nach Größe und Ausbreitung des Primärtumors (T), nach Fehlen oder Vorhandensein von örtlich oder benachbarten Lymphknotenmetastasen (N) und nach dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M)

[33] R-Status: Die R-Klassifikation dient der Einstufung bösartiger (maligner) Tumoren.

[34] OncoBox: Die OncoBox unterstützt DKG-zertifizierte Organkrebszentren bei der Berechnung zertifizierungsrelevanter Daten

[35] PCO: *Prostate Cancer Outcome*; https://www.pco-study.com/info

[36] EDIUM: „Ergebnisqualität bei Darmkrebs: Identifikation von Unterschieden und Maßnahmen zur flächendeckenden Qualitätsentwicklung"; https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/versorgungsforschung/edium

bzw. Prostatakrebs (PRO-B-Studie: 60 Zentren; PRO-P-Studie: 6 Zentren) zum Einsatz [39].

Umfang Datensatz (Stand: 2024):

Brust: 111 Datenfelder

Darm: 138 Datenfelder

Prostata: 105 Datenfelder

Lunge: 142 Datenfelder

Fallzahlen

2021 wurden 296.558 der Patientinnen und Patienten mit der Erstdiagnose einer onkologischen Erkrankung in den von der DKG zertifizierten Organkrebs- und onkologischen Zentren in Deutschland behandelt.

Die *OncoBox Research*-Technologie ist derzeit (Stand: 2024) in allen rund 160 Prostatakrebszentren (mit 40.000 Primärfällen/Jahr), 290 Brustkrebszentren (mit 70.000 Primärfällen/Jahr), 317 Darmkrebszentren (mit 29.000 Primärfällen/Jahr) und prospektiv 93 Lungenkrebszentren (mit 26.000 Primärfällen/Jahr) gegeben.

Studien (Stand: 2024):

Brustkrebs (PRO-B-Studie):
1.200 Patientinnen

Prostatakrebs (PCO-Studie, PRO-P-Studie):
PCO: 76.000 Patienten; PRO-P (Studienbeginn April 2023): 700

Darmkrebs (Kolorektales Karzinom [KRK]; EDIUM-Studie):
11.000 Patientinnen/Patienten

Halter der Daten

Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG)

Voraussetzungen für eine Nutzung der Daten

Grundlage für die Datenerhebung und Datenverarbeitung in den Studien (PCO, EDIUM, PRO-B, PRO-P) ist jeweils die Einwilligung des Patienten oder der Patientin.

Voraussetzungen für ein *Data Linkage* (gesetzliche Grundlage)

Für die OncoBox-Daten bestehen umfangreiche Möglichkeiten der Verknüpfung mit anderen Datenquellen, beispielsweise im Rahmen von Interventions- oder Beobachtungsstudien, im Sinne einer Studienplattform. Dies erfolgt in den Studien mit Einwilligung, beispielsweise mittels lokaler Verknüpfung zentral erhobener Befragungsdaten. Weitere rechtliche Möglichkeiten zum *Record Linkage* mit anderen Datenquellen wurden bislang nicht geprüft. Technisch sollte ein *Linkage* datensparsam möglich sein.

Vorliegen von Identitätsdaten, die für das *Record Linkage* genutzt werden könnten

Die OncoBox-Umgebung ist so aufgebaut, dass möglichst wenige Identitätsdaten benötigt werden. Alle OncoBoxen beinhalten die Patienten-ID aus dem TDS, das Datum der Erstdiagnose und das Geschlecht. Für die OncoBoxen Darm und Prostata ist im Datensatz auch das Geburtsdatum enthalten. In dem Projekt onkoFDZ [40], in dem die OncoBox-Daten für Darmkrebs mit anderen Datenquellen verlinkt werden sollen, wird u. U. auch auf das Operationsdatum zurückgegriffen. Durch die eindeutige Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu einem Zentrum sollte ein *Linkage* seitens der OncoBox möglich sein.

Patienteneinwilligung

Für die Studiendurchführung ist eine Einwilligung der Patientin oder des Patienten notwendig. Ein weiteres Anwendungsfeld ist die Nutzung pseudonymisierter Daten datenverarbeitender Gesundheitseinrichtungen. Eine Nutzung nach § 6 III GDNG wurde bislang nicht geprüft. Die OncoBox erlaubt lokal die Tilgung personenidentifizierender Angaben bzw. von Angaben, die die Re-Identifikation erleichtern können. Technisch ist diese Möglichkeit derzeit in allen Prostata-, Brust- und Darmkrebszentren gegeben. Sie wird in *Use Case 7* (siehe Abschnitt 6.4.1) vorgeschlagen.

3.2.9 Daten aus Studien (am Beispiel der NAKO Gesundheitsstudie)

An dieser Stelle wird exemplarisch die u. a. für die Onkologie wichtige größte deutsche epidemiologische Kohortenstudie, die NAKO Gesundheitsstudie, als Beispiel näher beleuchtet. Die NAKO Gesundheitsstudie[37] (vormals „Nationale Kohorte") ist die größte bevölkerungsbezogene Kohortenstudie in Deutschland mit mehr als 200.000 Teilnehmenden.

Welche Daten liegen vor?

Über einen Zeitraum von mindestens 30 Jahren (seit 2014) werden im Rahmen der NAKO Gesundheitsstudie Daten aus standardisierten Interviews sowie aus körperlichen und klinisch-apparativen Untersuchungen gesammelt und gespeichert sowie zahlreiche unterschiedliche Biomaterialien gewonnen und eingelagert [41,42].

Umfang des Datensatzes / Fallzahlen

Mehr als 30.000 Probanden/-innen erhielten (Stand: Juni 2024) eine Ganzkörper-MRT-Untersuchung. Auf der Basis des modular aufgebauten *Informed Consent* (also der informierten Einwilligung) der NAKO Gesundheitsstudie werden Sekundärdatenquellen bei den entsprechenden Datenhaltern abgerufen. Aktuell stimmen mehr als 95 % der NAKO-Teilnehmenden den *Linkage*s mit ihren Krankenversicherungsdaten und den Daten der Krebsregister zu. In regelmäßigen Follow-ups werden die relevanten Erkrankungen (z. B. Herzinfarkte und Schlaganfälle, Krebserkrankungen) sowie die Inanspruchnahme des Versorgungssystems (z. B. Haus- und Facharztbesuche, Krankenhausaufenthalte, Therapien, Medikamente) aktiv erfragt und nachgehend erfasst.

[37] https://nako.de/studie

Die erste Untersuchungsphase wurde mit 205.000 Teilnehmenden 2014 erfolgreich abgeschlossen. Auch die erste Follow-up-Untersuchung nach 5 Jahren ist abgeschlossen (138.000 Teilnehmende im Zeitraum 2018 bis 2024). Seit 2024 läuft die zweite Follow-up-Untersuchungsphase, zu der alle Teilnehmenden etwa 10 Jahre nach ihrer ersten Untersuchung erneut in eines der deutschlandweit 18 Untersuchungszentren der NAKO Gesundheitsstudie eingeladen werden. Geplant sind bis zu 85.000 Teilnehmende.

Im zentralen Datenmanagement der NAKO Gesundheitsstudie werden mehr als 20.000 Variablen gespeichert [41,42].

Halter der Daten

Daten werden in den beiden Integrationszentren der NAKO Gesundheitsstudie (Universitätsmedizin Greifswald und Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg) gespeichert. Das Integrationszentrum arbeitet ausschließlich mit pseudonymisierten Studiendaten. Eine lediglich kurzfristige zwischenzeitliche Speicherung erfolgt im jeweiligen Studienzentrum [43].

Voraussetzungen für eine Nutzung der Daten

In einem Web-Portal können die beschreibenden Daten (Metadaten) eingesehen und Anträge für Forschungsnutzungen gestellt werden [44]. Die beantragten Daten werden im Rahmen eines standardisierten *Use & Access*-Verfahrens für die medizinische Forschung im öffentlichen Interesse bereitgestellt.

Voraussetzungen für ein *Data Linkage* (gesetzliche Grundlage)

Rechtsgrundlage des *Linkage* ist die informierte Einwilligung der Teilnehmenden. Die modulare informierte Einwilligung enthält einzelne Abfragen für das *Linkage* mit Krankenversicherungsdaten (der privaten Krankenversicherung [PKV] und der GKV) sowie der Krebsregister [45].

Vorliegen von Identitätsdaten, die für das *Linkage* genutzt werden könnten

Personenidentifizierende Daten (Name, Anschrift, Geburtsdatum, Kontaktdaten usw.) werden getrennt von den Untersuchungsdaten aus den Befragungen und medizinischen Untersuchungen in der Treuhandstelle der NAKO Gesundheitsstudie an der Universität Greifswald[38] aufbewahrt. Die Befragungs- und Untersuchungsdaten werden dort pseudonymisiert und mit einer Identifikationsnummer codiert [43].

Patienteneinwilligung

Für alle Teilnehmenden der NAKO Gesundheitsstudie wird eine strukturierte modulare informierte Einwilligung in die Teilnahme an dieser Gesundheitsstudie erhoben.

[38] https://www.ths-greifswald.de/projekte/nako

3.2.10 Krebsfrüherkennungsuntersuchung/Krebs-Screening

Ziel der Früherkennungsuntersuchung nach der „Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme" (oKFE-Richtlinie) des G-BA aus dem Jahr 2018 ist es, „Vorstufen einer Krebserkrankung oder eine mangels konkreter Symptomatik bislang unentdeckt gebliebene Krebserkrankung möglichst früh zu erkennen und soweit erforderlich einer Behandlung zuzuführen" [46]. In der oKFE-Richtlinie ist die nähere Ausgestaltung der beiden organisierten Früherkennungsprogramme für Darmkrebs und Gebärmutterhalskrebs v. a. auf Grundlage des § 25a SGB V geregelt. § 25a SGB V wurde mit dem Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) von 2013 eingeführt, um Früherkennungsuntersuchungen, für die von der Europäischen Kommission veröffentlichte Europäische Leitlinien vorliegen, als organisierte Screening-Programme mit einem Einladungs- und Informationswesen, Qualitätssicherung und Monitoring (Evaluation/Programmbeurteilung) auszugestalten und durchzuführen. Die vormals opportunistische Darmkrebs- sowie Gebärmutterhalskrebsfrüherkennung in Deutschland wurde daher in organisierte Screening-Programme überführt (seit Juli 2019 organisiertes Darmkrebs-Screening und seit Januar 2020 organisiertes Gebärmutterhalskrebs-Screening).

Ziel des bereits zwischen 2004 und 2009 bundesweit eingeführten organisierten Mammographie-Screening-Programms nach der „Richtlinie über die Früherkennung von Krebserkrankungen" (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie [KFE-Richtlinie]) des G-BA [46] ist es, mittels Mammographie (Röntgenuntersuchungen der Brust) als primärer Screening-Methode Brustkrebs bei Frauen möglichst frühzeitig, das heißt in einem prognostisch günstigen Stadium zu entdecken, um ihn besser und schonender behandeln zu können und letztlich die Überlebensaussichten verbessern bzw. die Brustkrebssterblichkeit senken zu können [47].

Welche Daten liegen vor?

Die Art der Daten, die im Rahmen eines Screening-Verfahrens erhoben werden, hängt von der spezifischen Screening-Methode und dem Ziel des Screenings ab [48].

Umfang des Datensatzes / Fallzahlen

Die Fallzahlen je Krebs-Screening in Deutschland variieren je nach Art des Screenings und der berechtigten Bevölkerungsgruppen. Die Teilnahmeraten an verschiedenen Screening-Programmen werden regelmäßig ausgewertet und veröffentlicht.

Ausgewertet werden seitens der Selbstverwaltung:

1. Das Mammographie-Screening-Programm durch die Kooperationsgemeinschaft Mammographie (Evaluationsberichte, Qualitätsberichte etc.) [49]
2. Darmkrebs- und Gebärmutterhalskrebs-Screenings aktuell durch die vom G-BA beauftragten „Gesundheitsforen Leipzig" (Evaluationsberichte etc.) [50]
3. Hautkrebsfrüherkennungsmaßnahmen durch das BQS-Institut [46,50]

Für Hautkrebs gibt es bisher keine EU-Leitlinien für ein organisiertes Screening-Programm.

Die Teilnahmequote für das deutsche Mammographie-Screening-Programm, das zwischen 2004 und 2009 auf Beschluss des Bundestages vom 28. Juni 2002 [51] als ein zusätzliches Element der Brustkrebsfrüherkennung – neben der etablierten ärztlichen Tastuntersuchung der weiblichen Brust – eingeführt wurde (§ 25 SGB V), lag 2021 bei 46,5 % für Frauen, die erstmalig zur Teilnahme am Mammographie-Screening-Programm eingeladen worden waren [49]. Röntgenuntersuchungen der Brust zahlen die Krankenkassen derzeit alle 2 Jahre für 50- bis 75-jährige Frauen im Rahmen des Mammographie-Screenings sowie in bestimmten medizinischen Fällen [50,52].

Halter der Daten

Zu 1.: Brustkrebs-Screening: Medizinische Daten werden in den Screening-Einheiten gehalten.

Zu 2.: Darmkrebs-Screening: Die nach § 284 Abs. 1 SGB V erhobenen und gespeicherten Sozialdaten inkl. der Daten der Einladungsstellen liegen bei den GKVen und die zur Programmbeurteilung zu dokumentierenden Daten bei den Leistungserbringenden.

Voraussetzungen für eine Nutzung der Daten und für ein *Data Linkage* (gesetzliche Grundlage)

Gemäß § 25a Abs. 1 SGB V ist neben der Erfassung der Screening-Daten ein Abgleich der Daten, „die nach § 299 [SGB V] zum Zwecke der Qualitätssicherung an eine vom Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Stelle übermittelt werden, mit Daten der epidemiologischen oder der klinischen Krebsregister, soweit dies insbesondere für die Erfassung des Auftretens von Intervallkarzinomen und der Sterblichkeit an der betreffenden Krebserkrankung unter den Programmteilnehmern erforderlich ist", vorgesehen. Die Datenübermittlungen durch die Krebsregister gemäß § 25a SGB V an die Gesundheitsforen Leipzig ist für die Entitäten Darmkrebs und Gebärmutterhalskrebs im ersten Halbjahr 2024 erfolgt. Diese Regelung für den Abgleich mit Krebsregisterdaten gilt nur für die organisierten Krebsfrüherkennungsprogramme (Darm- und Gebärmutterhalskrebs-Screening).

Vorliegen von Identitätsdaten, die für das *Linkage* genutzt werden könnten

Der Abgleich „ist unter Verwendung eines aus dem unveränderbaren Teil der Krankenversichertennummer des Versicherten abgeleiteten Pseudonyms zulässig, sofern der Versicherte nicht schriftlich oder elektronisch widersprochen hat". Dies gilt für das Darmkrebs- und das Gebärmutterhalskrebs-Screening, welches in der oKFE-Richtlinie geregelt ist (§ 25a Abs. 4 SGB V).

Patienteneinwilligung

Bei den seit 2018 in der oKFE-Richtlinie des G-BA geregelten organisierten Krebsfrüherkennungsprogrammen (oKFE) zu Darm- und Gebärmutterhalskrebs werden Daten von Versicherten, die der Nutzung ihrer Daten widersprochen haben, durch eine Interaktion von

Widerspruchsstelle und Vertrauensstelle der Auswertung entzogen. Das bereits seit 2009 bundesweit eingeführte Mammographie-Screening ist in der KFE-Richtlinie des G-BA geregelt. Die Prozesse der Evaluation des Mammographie-Screenings unterscheiden sich allerdings (insb. hinsichtlich der Datenflüsse) deutlich von denen des Darm- und Gebärmutterhalskrebs-Screenings.

3.3 Rechtliche Rahmenbedingungen

Im Rahmen der Konzepterstellung zur Plattform der Stufe 2 (PLATO 2) soll u. a. aufgezeigt werden, welches Potenzial die Verknüpfung mehrerer Datenquellen für die onkologische Forschung bietet. Den Chancen, die sich aus einer solchen Verknüpfung ergeben würden, stehen derzeit erhebliche rechtliche und datenschutzrechtliche Herausforderungen gegenüber.

Insbesondere in Deutschland und der Europäischen Union (EU) sind die gesetzlichen Rahmenbedingungen und Datenschutzvorgaben in diesem Bereich komplex und entwickeln sich kontinuierlich weiter. Die rechtlichen Vorgaben variieren je nach Art der Datenquellen, dem geografischen Kontext sowie den spezifischen Anforderungen der beteiligten Institutionen.

Dies führt zu einer zunehmenden Unsicherheit bei den Forschenden, die bei der Verknüpfung von Datenquellen sicherstellen müssen, dass sie die geltenden datenschutzrechtlichen Bestimmungen einhalten. In vielen Fällen müssen datenschutzrechtliche Hürden überwunden und Zustimmungen von betroffenen Personen eingeholt werden, wobei die rechtlichen Rahmenbedingungen von Bundesland zu Bundesland und auf EU-Ebene unterschiedlich sein können.

Die Frage, ob und wie eine rechtlich einwandfreie und datenschutzkonforme Datenverknüpfung in der onkologischen Forschung erfolgen kann, erfordert eine detaillierte Betrachtung der relevanten Gesetze und regulatorischen Vorgaben.

Um dieser Problematik zu begegnen, wurde im Rahmen der Konzepterstellung PLATO 2 ein Rechtsgutachten in Auftrag gegeben, das die rechtlichen Grundlagen unter den vorgegebenen Zielen des Projekts sowie hinsichtlich der zu klärenden klinischen Fragestellungen untersucht. Im Gutachten werden die spezifischen rechtlichen Anforderungen und Möglichkeiten analysiert, die für eine datenschutzkonforme Verknüpfung der Datenquellen in der onkologischen Forschung notwendig sind [53]. Weitere Details und eine vertiefte Diskussion der rechtlichen Aspekte werden in Abschnitt 4.3 – Diskussion rechtlicher Rahmenbedingungen, Datenschutz des Konzeptes behandelt.

3.4 *Linkage*-Modelle

Eine praktische Umsetzung der Plattform der Stufe 2 (PLATO 2) birgt zahlreiche technische Herausforderungen. Die benötigten Daten liegen zum einen verteilt an unterschiedlichen

Stellen (sog. horizontale Verteilung) und zum anderen tragen die verschiedenen Typen von Datenquellen (z. B. Krebsregister und Krankenkassen) unterschiedliche Informationen zu einem Fall bei (sog. vertikale Verteilung). Außerdem kann auch innerhalb eines Typs von Datenquellen a priori nicht ausgeschlossen werden, dass derselbe Fall an mehreren Standorten erfasst ist. Eine wichtige Datenquelle für die LKRs ist der länderübergreifenden Datenaustausch. Über diesen registerübergreifenden Datenaustausch (RÜD) wird aktiv sichergestellt, dass das Register, in dessen Einzugsgebiet ein Patient / eine Patientin wohnt, von allen Registern, in deren Einzugsbereich er oder sie behandelt wurde, die entsprechenden Daten erhält. Analog erhalten alle Register, in denen Behandlungen eines Patienten / einer Patientin dokumentiert sind, vom Register des Wohnortes die dort dokumentierten Daten. Der RÜD findet mindestens zweimal pro Jahr statt. Hierdurch wird sichergestellt, dass alle Krebsregister jeweils gleichzeitig ein Wohnort- und ein Behandlungsort-Register führen und relativ zeitnah über den vollständigen Datensatz verfügen.

Zur Erzeugung eines Auswertungsdatensatzes müssen also die horizontal und vertikal verteilten Daten verknüpft und dedupliziert werden (*Linkage*). Zusätzlich sind dabei u. a. auftretende widersprüchliche Informationen oder abweichende Codierungspraxen in den verschiedenen Datenquellen durch eine Datenharmonisierung aufzulösen.

3.4.1 Modelle zur Nutzung verteilt vorliegender Daten

Zentralisierung

Die einfachste Form zur Nutzung verteilt vorliegender Datenbestände, die regelmäßigen Änderungen und Ergänzungen unterliegen, ist deren regelmäßige Zentralisierung durch umfängliche Datenlieferungen an eine zentrale Einrichtung. Dort wäre eine ständige Verknüpfung neuer Informationen und eine Harmonisierung der Daten mit dem geringsten Aufwand möglich. Diese Form der Nutzung ist jedoch nicht datensparsam und hat den Nachteil, dass Daten nicht aktuell sind. Es entspricht auch nicht der Aufgabenstellung einer anlassbezogenen Datenzusammenführung.

Anlassbezogene Teilzentralisierung mit Verknüpfungsmerkmalen/Identifikatoren

Die nächste Form zur Nutzung verteilt vorliegender Daten ist die anlassbezogene Zentralisierung von Teildatensätzen. Hierbei werden, ausgehend von der jeweiligen Fragestellung, die minimal notwendigen Daten aus den vorhandenen Datenquellen zentral zusammengeführt und zur Auswertung genutzt. Dieses Modell ist datensparsamer als die oben beschriebene regelmäßige Zentralisierung aller Daten. Die Verknüpfungen und Harmonisierungen müssen für jede Datenlieferung erneut erfolgen, was somit wiederholt zu erheblichem Aufwand führt. Alle konkreten Verfahren für die Zusammenführung müssen also möglichst aufwandsarm gestaltet werden. Optimalerweise werden auftretende Dateninkonsistenzen an die jeweiligen Datenquellen zurückgemeldet und so für nachfolgende Zusammenführungen vermieden.

Anlassbezogene Teilzentralisierung ohne Verknüpfungsmerkmale/Identifikatoren

Eine weiterführende Form zur anlassbezogenen Verknüpfung verteilt vorliegender Daten sind Verfahren des sicheren verteilten Rechnens/Lernens der sog. *Secure Multi-Party Computation* (SMPC) als Form des verteilten Rechnens. Diese Verfahren sind besonders gut dazu geeignet, den Schutz der Daten sicherzustellen, da bei dieser Methode die Verknüpfungsmerkmale/Identifikatoren die einzelnen Datenquellen nicht verlassen. Die (verschlüsselten) *Linkage*-Informationen als Ergebnis dieser datensparsamen Berechnung können zusammen mit den minimal notwendigen medizinischen Daten an die *Linkage*-Stelle übermittelt und dort für die Verknüpfung der Daten genutzt werden. Damit sind die Berechnungsergebnisse als pseudonymisiert einzustufen, wobei die Berechnung selbst keine personenbezogenen Daten teilt. Ein Datensatz kann auch ohne die Bereitstellung von direkten personenidentifizierenden Merkmalen noch ein gewisses Risiko für eine Re-Identifikation aufweisen. Sobald viele personenbezogene Daten vorhanden sind, können sie in der Kombination wieder personenidentifizierend sein. In der *Linkage*-Stelle können die *Linkage*-Informationen entschlüsselt und so zur Zusammenführung der Datensätze genutzt werden. Am Ende des *Linkage*-Prozesses werden die *Linkage*-Informationen der verknüpften Datensätze entfernt, sodass ein Datensatz ohne Personenbezug an die Auswertestellen übergeben wird.

Diese Verfahren der Mehrparteienberechnung sind ein aktuelles Forschungsgebiet; sie bergen noch erhebliche technische Herausforderungen in der praktischen Anwendung. So wurde beispielsweise in einer aktuellen Arbeit eine praktische Umsetzung eines verteilten *Linkage* implementiert [54]. Die dort eingesetzten Datenmengen von jeweils 10.000 Datensätzen an zwei Standorten liegen jedoch um Größenordnungen unter den Millionen von Datensätzen an Dutzenden von Standorten, die im Rahmen der PLATO 2 erwartet werden müssen. In einer weiteren Arbeit [55] wurden mit einem Trainingsdatensatz in einer simulierten Umgebung von 1.000 Standorten mit jeweils 10.000 Datensätzen zwar beachtlich kurze Berechnungszeiten erreicht, jedoch liefert das Verfahren nur die Information, ob ein Datensatz in der Gesamtmenge bereits vorkommt, um diesen von der weiteren Betrachtung auszuschließen. Als aktives Forschungsfeld sind in der Zukunft deutliche Verbesserungen der Laufzeit zu erwarten [56].

Solche *Linkage*-Verfahren ermöglichen auf der einen Seite ein erheblich gesteigertes Sicherheitsniveau, haben jedoch, wie aufgezeigt, den Nachteil, dass die Berechnungen deutlich mehr Zeit in Anspruch nehmen. Diese verlängerte Laufzeit kann zwar durch eine gezielte Vorselektion der zu verarbeitenden Datensätze reduziert werden, bleibt jedoch ein relevanter limitierender Faktor. Auf der anderen Seite bietet das hohe Maß an Sicherheit den entscheidenden Vorteil, dass Analysen mit Daten aus verschiedenen Quellen, die zuvor aus datenschutzrechtlichen oder organisatorischen Gründen (z. B. bei fehlender Einwilligung) unmöglich waren, auf diesem Weg realisierbar sind. Diese Abwägung zeigt, dass – trotz der Nachteile – das exzellente Sicherheitsniveau wesentliche Vorteile mit sich bringt, die in vielen Fällen die verlängerte Berechnungszeit rechtfertigen können.

Dezentrale Nutzung ohne Verknüpfungsmerkmale/Identifikatoren

Für eine verteilte Nutzung, bei der die Rohdaten die einzelnen Datenquellen nicht verlassen und nur beabsichtigte Erkenntnisse oder aggregierte Ergebnisse den Teilnehmenden bekannt werden, fehlen in der Routine noch skalierbare technische Lösungen.

3.4.2 Modelle zur Verknüpfung von Datensätzen (*Record Linkage*)

Eine zentrale Herausforderung des Vorhabens ist die Verknüpfung der vertikal und horizontal verteilten Datensätze zu einem Auswertungsdatensatz. Die Verknüpfung von beliebigen medizinischen Datenquellen zu Forschungszwecken ist aktuell ein ungelöstes Problem mit zahlreichen Facetten. Diese werden in einem aktuellen Whitepaper [57] ausführlich dargestellt.

3.4.2.1 Verknüpfungsmerkmale/Identifikatoren

Für die Verknüpfung von Datensätzen sind ein oder mehrere Verknüpfungsmerkmale erforderlich. Dies können Klartext-Identitätsdaten einer Person oder ein eindeutiger Schlüssel, z. B. die KVRN, sein.

Optimalerweise sind die notwendigen Verknüpfungsmerkmale bei allen Datenquellen für alle Datensätze in hoher Qualität verfügbar. In der Praxis jedoch sind die vorhandenen Merkmale heterogen bzgl. Verfügbarkeit und Qualität. Speziell bei der Verwendung von Klartext-Identitätsdaten ist deren Qualität und Veränderung über die Zeit zu berücksichtigen. Falschschreibweisen und Änderungen, z. B. der Wohnadresse oder des Nachnamens, über die Zeit können im ungünstigen Fall zu Falschzuordnungen führen, sodass Datensätze, die tatsächlich zusammengehören, als separate Personen geführt werden (Synonymfehler) oder Datensätze tatsächlich verschiedener Personen fälschlich zusammengeführt werden (Homonymfehler).

Außerdem verändern sich die verfügbaren Identifikatoren mit der Zeit. So dürfen z. B. die Krebsregister die KVNR erst seit dem Inkrafttreten des Krebsfrüherkennungs- und -registergesetzes (KFRG) am 09.04.2013 erheben. Die KVNR kann also bei älteren Krebsfällen nicht verfügbar sein, wenn keine neueren Meldungen zu diesem Patienten oder dieser Patientin vorliegen. Außerdem verfügen Privatversicherte bisher (Stand: 2024) grundsätzlich nicht über eine unveränderliche Versichertennummer. Eine wesentliche Frage ist also bei jedem *Linkage* die nach der Verfügbarkeit von Identifikatoren bei den verschiedenen Datenquellen und nach der damit erreichbaren Qualität der Verknüpfung. Ebenso bedeutsam ist der Aufwand für die Durchführung des jeweiligen Verfahrens, der wesentlich dafür ist, dass ein Verfahren skaliert und auch für größere Datenmengen mit vertretbarem Aufwand durchgeführt werden kann.

Ohne einen eindeutigen und flächendeckend verfügbaren Identifikator für Forschungszwecke wird das *Data Linkage* eine wesentliche logistische, methodische und datenschutzrechtliche Herausforderung bleiben.

3.4.2.2 Linkage-Verfahren

Für die Klassifikation von Verfahren zum *Record Linkage* existieren verschiedene Systematiken. Während im deutschsprachigen Raum in erster Linie zwischen exaktem und fehlertolerantem *Linkage* unterschieden wird [57,58], wird international häufig zunächst zwischen deterministischem *Linkage* und probabilistischem *Linkage* unterschieden [59].

Deterministische *Linkage*-Verfahren

Die international gebräuchliche Definition zu deterministischen Verfahren umfasst dabei v. a. das exakte *Record Linkage*, bei dem ein eindeutiger Identifikator oder ein Set von Identifikatormerkmalen vollständig übereinstimmen muss, um zwei Datensätze als zusammengehörig zu klassifizieren. Allerdings umfasst es auch das fehlertolerante regel- und distanzbasierte *Record Linkage*, bei dem mithilfe eines Satzes von Regeln über die Zusammengehörigkeit von Datensätzen entschieden wird. Dabei können auch Ähnlichkeitsmaße für bestimmte Merkmale (z. B. phonetische Codes, zeichenbasierte Distanz) zur Anwendung kommen.

Probabilistische *Linkage*-Verfahren

Das probabilistische *Record Linkage* gehört zu den fehlertoleranten Verfahren und nutzt zur Entscheidung der Zusammengehörigkeit zweier Datensätze statistische Methoden, bei denen zusätzlich zu den Informationen in den zu vergleichenden Datensätzen weitere Informationen, z. B. Fehlerraten in bestimmten Merkmalen und/oder Häufigkeitsverteilungen von Ausprägungen, eingehen. Anhand dieser Informationen wird für zwei Datensätze die Wahrscheinlichkeit der Zusammengehörigkeit berechnet und dann anhand von vordefinierten Schwellwerten die Entscheidung getroffen. Das probabilistische *Record Linkage* ist vergleichsweise rechenaufwendig, hat jedoch eine weite Verbreitung und Standardisierung, v. a. im Bereich der Landeskrebsregister [59], und ist umfangreich evaluiert worden [60].

Manuelle Nachbearbeitung / Graubereich

Eine wesentliche Eigenschaft der fehlertoleranten Verfahren besteht darin, dass es möglich ist, dass eine Zuordnung nicht automatisch vorgenommen, sondern stattdessen für eine manuelle Nachbearbeitung zurückgestellt wird. Die Bedingungen dafür können bei regelbasierten Verfahren anhand spezieller Regeln ausgedrückt werden. Beim probabilistischen *Record Linkage* kann anstelle eines einzigen Schwellwerts mit einem oberen und einem unteren Schwellwert gearbeitet werden. Paare von Datensätzen, deren Übereinstimmungswahrscheinlichkeit zwischen diesen beiden Schwellwerten liegt, bilden den separat aufzuarbeitenden „Graubereich".

Die manuelle Nachbearbeitung ist einerseits ein qualitätssicherndes Verfahren für die *Linkage*-Qualität, erzeugt andererseits jedoch Aufwände. In einem dauerhaften Datenbestand wie dem der Krebsregister kann der Aufwand leicht erbracht werden, da täglich nur eine geringe Menge an neu eingehenden Datensätzen nachbearbeitet werden muss. Zur Einordnung ein Beispiel: Das LKR Nordrhein-Westfalen nutzt das probabilistische *Record Linkage* mit einer Nachbearbeitungsquote von derzeit (Stand: 2024) ca. 2,5–3,5 % der eingehenden Meldungen.

Anders verhält sich dies jedoch bei großen Datenabgleichen, wie sie im Rahmen der PLATO 2 geplant sind. Da hier zu einem bestimmten Zeitpunkt Millionen von Datensätzen verknüpft werden müssen, würde in einem kurzen Zeitraum ein enorm hohes Volumen an manueller Nachbearbeitung entstehen.

Da dieser Aufwand in Forschungsprojekten üblicherweise nicht erbracht werden kann, gibt es verschiedene Lösungsstrategien: Bei probabilistischen Verfahren kann die Größe des Graubereichs einfach durch eine Verschiebung der Schwellwerte gesteuert werden; ein kleinerer Graubereich kann jedoch zu einer höheren Fehlerrate bei den automatischen Zuordnungen führen. Bei deterministischen Verfahren ist zur Verkleinerung des Graubereichs eine Anpassung der Regeln erforderlich. Abhängig von der jeweiligen Fragestellung eines Projektes ist es auch möglich, Datensätze im Graubereich aus der Betrachtung herauszunehmen und nur mit den sicheren Entscheidungen zu arbeiten. Dies verkleinert jedoch ggf. die auswertbare Fallzahl. Alternative Ansätze versuchen den Graubereich durch moderne Ansätze zum *Machine Learning*, also mithilfe von KI, um bis zu 80 % zu verkleinern [61].

Privacy Preserving Record Linkage

Verfahren zum *Record Linkage*, die die Identität der betroffenen Personen bestmöglich schützen sollen, werden als *Privacy Preserving Record Linkage*(PPRL)-Verfahren bezeichnet. Dabei werden anstelle der Klartextinformationen daraus abgeleitete verschlüsselte Informationen zur Verknüpfung der Datensätze herangezogen. Im einfachen Fall könnte dies z. B. ein Pseudonym der KVNR sein; es kommen aber auch deutlich komplexere Verfahren zum Einsatz.

Einige Krebsregister verwenden zur internen Datenverknüpfung ein probabilistisches Verfahren auf Basis von pseudonymisierten Identitätsmerkmalen, sog. Kontrollnummern. Es handelt sich dabei um ein bereits älteres, aber bewährtes Verfahren [59,60].

Secure Multi-Party Computation

PPRL-Algorithmen auf Basis von sog. Bloom-Filtern[39] haben sich bewährt und werden routinemäßig für das *Record Linkage* von Millionen von Patientinnen und Patienten eingesetzt. Jedoch werden in der Praxis regelmäßig neue Angriffe gegen die „unumkehrbaren" Methoden entdeckt (und abgewehrt), sodass ein „Katz-und-Maus-Spiel" zwischen Angreifern und Verteidigern besteht. Rechtlich ist der Einsatz von Bloom-Filtern aufgrund dessen jedoch

[39] Bloom-Filter: eine Datenstruktur, mit deren Hilfe schnell und speichereffizient geprüft werden kann, ob ein Item/Element in einem Datensatz vorhanden ist

selbst bei State-of-the-Art-Implementierungen bei manchen Rechtsgrundlagen problematisch; insb. ist die Nutzung von Registerdaten mit diesen Techniken kaum möglich.

Seit einigen Jahren gibt es allerdings auch Algorithmen mit qualitativ anderen Sicherheitsgarantien: Die in dem Medizininformatik-Konsortium *Collaboration On Rare Disease* (CORD_MI) und im BMG-geförderten Projekt Krebsforschungsdatenzentrum (onkoFDZ) eingesetzten Methoden der *Secure Multi-Party Computation* (SMPC) bieten formell mathematisch beweisbare Sicherheitsgarantien mit klar definierten Annahmen und Rahmenbedingungen. So ist z. B. bei der eingesetzten SMPC-PPRL-Software Mainzelliste Secure Epi-Linker (MainSEL) das „Herz" des Vergleichsalgorithmus erstmals informationstheoretisch sicher, das heißt, dass selbst Angreifende mit (theoretisch) unendlich viel Zeit und Rechenkapazität keine Rückschlüsse auf die Eingabedaten ziehen können, solange mindestens eine Partei (z. B. der eigene Standort) „ehrlich" ist, also die (eigenen) Geheimnisse nicht selbst preisgibt [54,55].

Dieses signifikant erhöhte Maß an Sicherheit hat seinen Preis: Die Laufzeit der Berechnungen ist viel höher. Dieser Nachteil lässt sich zum einen durch geeignete Vorselektion der zu verknüpfenden Datensätze adressieren. Zum anderen hilft das exzellente Sicherheitsniveau bei vormals datenschutzrechtlich unmöglichen Analysen. Erste Rechtsgutachten aus dem CORD_MI zeigen für einige Anwendungen, dass unter gewissen sicheren Rahmenbedingungen verteilte Berechnungen mit SMPC-Algorithmen möglicherweise nicht einmal eine Datenübertragung im Sinne der DSGVO darstellen. Im Projekt onkoFDZ soll ein SMPC-PPRL mit der Software MainSEL für die sichere Zusammenführung einer Vielzahl von Datenquellen erprobt werden: LKRs, DKTK-Standorte, GKVen sowie Zertifizierungsdaten der Krebszentren. Damit das im verteilen Setting funktioniert, dienen Brückenköpfe als einheitliches Roll-out. Eine technische, rechtskonforme Grundlage für diese Art der Datenzusammenführung zu haben (und zu pilotieren) würde einen erheblichen Entwicklungssprung für die standortübergreifende Krebsforschung und sogar für die versorgungsnahe medizinische Forschung im Allgemeinen darstellen [62].

Machbarkeitsprüfung hinsichtlich SMPC-PPRL in Hochsicherheitsumgebungen (Projekt onkoFDZ)

Der *Proof of Concept* (PoC) zielt darauf ab, in Hochsicherheitsumgebungen, wie etwa klinischen Krebsregistern, die technischen Voraussetzungen für ein SMPC-PPRL zu demonstrieren. SMPC (*Secure Multi-Party Computation*) ermöglicht es mehreren Parteien, gemeinsam Berechnungen durchzuführen, ohne ihre jeweiligen Daten preiszugeben. Das PPRL (*Privacy Preserving Record Linkage*) bezieht sich auf das datenschutzgerechte Verknüpfen von Datensätzen, die sich auf dieselbe Person beziehen, ohne sensible Informationen direkt auszutauschen.

In diesem PoC wurden Brückenköpfe im Tumorzentrum Regensburg sowie im klinisch-epidemiologischen Krebsregister Brandenburg-Berlin (KKRBB) installiert, und es wurde die notwendige Software für das SMPC-PPRL implementiert. Jedes Krebsregister fungiert dabei als

eigene „Trusted Party" und generiert selbstständig Kontrollnummern für die Verknüpfung der Datensätze. Eine Schlüsselkomponente der SMPC ist der Austausch von „Secret Shares", von „geteilten Geheimnissen", also Teilen der verschlüsselten Daten, die auf verschiedene Parteien verteilt werden und erst zusammengeführt eine sinnvolle Information ergeben. Die Möglichkeit dieses Austausches wurde bereits erfolgreich durch einen „Handshake" (Protokoll zum sicheren Verbindungsaufbau) zwischen den Registern und dem DKFZ getestet.

Im nächsten Schritt erfolgt das eigentliche SMPC-Verfahren anhand eines künstlichen *Linkage*-Datensatzes. Dieser wurde aus einem synthetischen ADT-Datensatz modelliert, der etwa 20 imaginäre Personen enthält. Von diesen sind jeweils drei Personen sowohl in den Datensätzen der Register als auch in den Datensätzen des DKFZ enthalten. Der Zweck dieses Testlaufs mit synthetischen Daten besteht darin, das SMPC-Protokoll in einer kontrollierten Umgebung durchzuführen, bevor es auf reale Daten angewendet wird.

Die Krebsregister und das DKFZ erhalten jeweils einen Teil der synthetischen Datensätze. Ein Register führt dann – zusammen mit dem DKFZ – das SMPC-Verfahren durch, um *Linkage*-Informationen zu generieren. Diese *Linkage*-Daten werden anschließend zusammen mit den synthetischen medizinischen Informationen an die ADT-Vertrauensstelle weitergeleitet. Dort findet das eigentliche PPRL statt, das heißt, die synthetischen Daten aus zwei verschiedenen Quellen werden datenschutzgerecht verknüpft, ohne dass sensible Informationen offengelegt werden.

Am 09.12.2024 konnte ein *SMPC Record Linkage* zwischen dem Tumorzentrum Regensburg und dem DKFZ auf Basis von synthetischen Daten erfolgreich durchgeführt werden. Dabei wurden die Matches (Übereinstimmungen) gezählt, aber noch keine *Linkage*-ID generiert.

In einem weiterführenden Schritt wurde am 19.12.2024 erfolgreich ein SMPC-PPRL zwischen dem Tumorzentrum Regensburg und dem KKRBB unter Nutzung eines synthetischen *Linkage*-Datensatzes durchgeführt[40].

Dieser PoC ist ein wichtiger Schritt in Richtung einer datenschutzkonformen Verknüpfung von Patientendaten aus verschiedenen Registern und medizinischen Einrichtungen.

[40] https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Krebsforschungsdatenzentrum_-_KI-gestuetzte_Evidenzgenerierung_aus_versorgungsnahen_Daten__onkoFDZ_

4 Analyse anhand klinischer Fragestellungen

4.1 Ausgangspunkt/Fragestellung

Zu Beginn der Konzeptphase für die Plattform der Stufe 2 (PLATO 2) wurden *Use Cases* mit konkreten Forschungsfragen definiert und in übergeordnete Themenbereiche eingeteilt. Anhand dieser *Use Cases* wurde geprüft, ob und welche Strukturen und Prozesse schon vorhanden sind, die genutzt werden können – jeweils mit einer Analyse, welche Datenquellen zur Beantwortung der Fragestellung zielführend wären (siehe dazu auch Anhang 2) und welcher zusätzliche Bedarf zur Beantwortung der Fragestellungen besteht. Darauffolgend werden Lösungsmöglichkeiten für die einzelnen Bedarfe beschrieben und Empfehlungen für den Gesetzgeber formuliert.

Themenbereiche mit beispielhaft aufgearbeiteten *Use Cases*

Themenbereich 1: Übertragbarkeit von Studienergebnissen (auf Altersgruppen, Versorgungssituationen)

***Use Case* 1:** Untersuchung der Übertragbarkeit von Studienergebnissen (z. B. Überleben, Rezidivfreiheit) auf bevölkerungsbezogene Grundgesamtheiten am Beispiel der adjuvanten[41] Chemotherapie (nach dem Therapieschema mFOL-FIRINOX, mit einer Kombinationstherapie aus Gemcitabin/Capecitabin oder einer Gemcitabin-Monotherapie) beim resezierten Pankreaskarzinom und unter Berücksichtigung verschiedener Konstellationen, z. B.: Alter > 80 Jahre, bestehende Komorbiditäten, ambulante/stationäre Versorgungsstrukturen und Abhängigkeit von einer Region (sog. Geocoding: ländlich vs. städtisch).

Themenbereich 2: Wissensgenerierung für supportive Therapien

***Use Case* 2:** Rolle der supportiven[42] Therapie sowohl mit als auch ohne gleichzeitige tumorspezifische Behandlung des Ovarial- und Pankreaskarzinoms im UICC-Stadium IV. Konkret soll bei Einsatz einer Schmerztherapie und parenteraler[43] Ernährung die Korrelation mit dem Überleben untersucht werden.

Themenbereich 3: Pharmakovigilanz und Patientensicherheit bei Immuntherapeutika

***Use Case* 3:** Einfluss der Immuncheckpoint-Therapie auf die Prognose (Vollremission, Überleben) beim Melanom Stadium IV auf Bevölkerungsebene. Dabei sollen v. a. die The-

---

[41] adjuvant: unterstützend; adjuvante Chemotherapien finden im Anschluss an Krebsoperationen statt, um einer Tumorstreuung (Metastasierung) vorzubeugen

[42] supportiv: unterstützend; supportive Verfahren werden eingesetzt, um durch zusätzliche Verfahren den Heilungsverlauf zu beschleunigen

[43] parenteral: „am Darm vorbei"; Gabe von Medikamenten über das Gefäßsystem oder per Inhalation

rapiedauer, die sektorale Zuordnung (wer, was, wie verordnet) und Schwere der Nebenwirkungen (wann und mit welcher therapeutischen Konsequenz detektiert; Beleuchtung der Arzneimittelsicherheit [Pharmakovigilanz]) berücksichtigt werden.

Themenbereich 4: Evaluation von Maßnahmen zur Tertiärprävention nach kurativer Therapie und Wirksamkeit der Nachsorge nach Primärtherapie

***Use Case* 4:** Evaluation der Wirksamkeit von zu definierenden Maßnahmen (Bildgebung, Labordiagnostik, körperliche Untersuchung) der Tertiärprävention[44] in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium bei zwei Entitäten (z. B. Kolorektales Karzinom, Prostatakarzinom). Untersuchung der Wirksamkeit spezifischer Nachsorgeuntersuchungen (z. B. Untersuchungsroutinen, Zeitabstände) nach der Primärtherapie[45] für die Rezidiv-Erkennung.

Themenbereich 5: Prospektive Studien zur Leitlinienimplementierung sowie zur Versorgung und Prüfung von Interventionen

***Use Case* 5:** Untersuchung des Einflusses molekularer Diagnostik und der darauf basierenden operativen und adjuvanten Therapieempfehlungen beim Endometriumkarzinom in Bezug auf krankheitsfreies und Gesamtüberleben der vier molekularen Subtypen: POLE[46] *(ultramutated endometrial carcinoma),* MSI *(microsatellite instability; hypermutated), Copy-Number-low Endometrial Carcinoma*, *Copy Number-high Endometrial Carcinoma* (*serious-like*) – je nach Therapieentscheidung (OP, Strahlentherapie, Chemotherapie, Radiochemotherapie)

***Use Case* 7:** Systematische Prüfung der Wirksamkeit auf Outcome-Parameter wie rezidivfreies- oder Gesamtüberleben unter Routinebedingungen am Beispiel des Mammakarzinoms.

Themenbereich 6: Lebensqualität/Patientenperspektive auf der Grundlage von *Patient-reported Outcomes* im Verlauf der Erkrankung

***Use Case* 6:** Anwendung von *Patient-reported Outcomes* (PROs) bzw. Erfassung der Lebensqualität in Verbindung mit klinischen Daten zu therapiespezifischen Nebenwirkungen, um Langzeitfolgen onkologischer Therapien zu evaluieren, am Beispiel von Osteoporose als Folge einer antihormonellen Langzeitbehandlung beim Mammakarzinom.

Es wird auf die Arbeit der *Use Case*-Arbeitsgruppen verwiesen. Die entsprechenden Templates der dieser Arbeitsgruppen sind als Anhang 3 bis Anhang 10 beigefügt.

---

[44] Tertiärprävention: Maßnahmen, um den Gesundheitszustand wiederherzustellen, Krankheitsverschlechterungen zu vermeiden oder die Folgeschäden einer Erkrankung zu verzögern, zu begrenzen oder ganz zu verhindern

[45] Primärprävention: Maßnahmen, um die Ursachen von Erkrankungen zu bekämpfen, bevor sie entstehen (Sekundärprävention: Maßnahmen, um Krankheiten möglichst früh zu erkennen und das Fortschreiten durch gezielte Behandlungen zu verhindern)

[46] POLE: DNA-Polymerase Epsilon

4.2 Analyse benötigter Datenquellen

In einem lernenden Gesundheitswesen sind der Austausch und die Nutzung von Gesundheitsdaten Schlüsselfaktoren für eine qualitativ hochwertige Versorgung. Qualitativ hochwertige, strukturierte und miteinander verknüpfbare Daten sind eine wesentliche Voraussetzung zur Beantwortung von Fragen aus Forschung und Versorgung.

Basierend auf der Art und Weise, wie die Daten gesammelt und genutzt werden, unterscheidet man zwischen Primär- und Sekundärdaten. Primärdaten sind Daten, die direkt und spezifisch für ihren originären Verwendungszweck, also eine bestimmte Forschungsfrage oder Studie erhoben werden. Sekundärdaten sind Daten, die ursprünglich für einen anderen Zweck erhoben wurden und danach ebenso für wissenschaftliche Fragestellungen, aber auch für die Versorgungsplanung herangezogen werden, so z. B. Routinedaten einer Krankenkasse [63].

Alle eingesetzten *Use Case*-Arbeitsgruppen sehen das große Potenzial, die die Krebsregisterdaten nach § 65c SGB V bieten, um die jeweiligen Fragenstellungen der definierten Themenbereiche (siehe Abschnitt 1.4 – Vorgehen) zu beantworten. Krebsregisterdaten enthalten Informationen über alle inzidenten und prävalenten Krebspatientinnen und Krebspatienten und deren onkologische Patient Journey von der Diagnostik über Behandlungen und die Nachsorge bis zum Überleben. Bestimmte zur Beantwortung der einzelnen Fragestellungen notwendigen Merkmale wie Schmerztherapie und Lebensqualität, Komorbidität, nichtonkologische Medikation und Inanspruchnahme des Gesundheitssystems aus anderen Gründen sind in den Krebsregisterdaten jedoch nicht vorhanden, was einer Ausdehnung des Datenkranzes um weitere Datenquellen bedarf.

Vor allem im Hinzuziehen medizinischer Daten wie etwa Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV-Routinedaten), Daten aus medizinischen Registern sowie Behandlungsdaten aus Klinik- und Praxisinformationssystemen, z. B. Daten der Datenintegrationszentren (DIZs) der Medizininformatik-Initiative (MII) wird ein großes Potenzial gesehen.

So ermöglichen beispielsweise die GKV-Routinedaten „die vollständige und sektorübergreifende Abbildung von Krankheitsverläufen einschließlich Informationen über Vorerkrankungen sowie langfristige Nachbeobachtungszeiträume (bis zu mehreren Jahren) und Analysen der gesundheitsökonomischen Kosteneffizienz der Versorgung" für gesetzlich Versicherte [64].

Daten medizinischer Register enthalten systematisch erfasste, langfristig dokumentierte Gesundheitsdaten zu verschiedenen Patientengruppen und Krankheitsbildern, die wichtige Informationen für die Untersuchung von Krankheitsursachen, Behandlungsstrategien und Präventionsmaßnahmen liefern können. Spezielle Informationen, z. B. zur Genetik und zum Mutationsstatus eines Tumors, sind in Spezialregistern wie der *Clinical Research Platform into Molecular Testing, Treatment and Outcome of non-Small Cell Lung Carcinoma Patients* (CRISP; Register für Lungenkarzinome) oder dem patientenorientierten Register

der Zentren für familiären Brust- und Eierstockkrebs (*HereditaryCancerRegistry* [HerediCaRe]) enthalten. Eine vom BMG geförderte und vom BQS Institut weiterbetriebene Registerdatenbank bietet mit über 400 Einträgen einen Überblick über die deutsche Registerlandschaft [34]. Für die im Projekt PLATO 2 betrachteten *Use Cases* sind hier die Register StuDoQ[47] (*Use Cases 1*, *2* und *4*) und HerediCaRe (*Use Case 5*) relevant.

Patient-reported Outcome(PRO)-Daten, wie sie im *Use Case 2* und *Use Case* 6 Anwendung finden sollen, sind Daten, die den Therapieerfolg, also das Outcome, aus Sicht des Patienten oder der Patientin bewerten – z. B. hinsichtlich Lebensqualität und Zufriedenheit – und selbst dokumentiert werden [65,66]. PRO-Daten spielen in der Medizin eine zunehmend wichtige Rolle, v. a. in wissenschaftlichen Arbeitsgruppen und Kliniken. Im europäischen Ausland wird dies bereits aktiver gelebt als in Deutschland, wo bisher keine nationale Strategie oder Vorgaben bzgl. der Erhebung von PROs vorliegen [67].

Derzeit liegen Gesundheitsdaten in Deutschland an verschiedenen Stellen vor. Teilweise gut strukturiert, teilweise für eine sekundäre Nutzung kaum verwendbar. Im Projekt PLATO 2 wurde eine übergreifende Gruppe eingerichtet, welche die durch die *Use Case*-Arbeitsgruppen definierten notwendigen Datenquellen (hinsichtlich des Zugangs, Identifikator, *Linkage*-Möglichkeiten) genauer beleuchtet hat. Zudem wurde ein Rechtsgutachten in Auftrag gegeben, das die datenschutzrechtlichen Aspekte umfassend prüft [53].

4.2.1 Diskussion

In deutlicher Diskrepanz zum Fokus der vorherrschenden Diskussion über technische Standards wie das XML-Schema oder das FHIR-Profil liegen die Herausforderungen hinsichtlich der Interoperabilität von Daten überwiegend auf der inhaltlichen (semantischen) Seite. Unterschiedliche Bedeutungsinhalte gleichnamiger Variablen oder gleicher Inhalte mit unterschiedlichen Variablenbezeichnungen in den verschiedenen Datenquellen, inkompatible Definitionen, Operationalisierungen, verwendete Terminologien, Einheiten und Kategorisierungen in allen Bereichen der onkologischen Diagnostik, Behandlung und Nachsorge erschweren die Verknüpfung von mehreren Datenquellen oder machen diese gänzlich unmöglich.

[47] StuDoQ: Studien-, Dokumentations- und Qualitätszentrum der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)

Aus der Betrachtung der Datenquellen (siehe Anhang 2) können zusammengefasst folgende Potenziale und Hürden aufgezeigt werden:

- Gesundheitsdaten stammen oft aus unterschiedlichen Quellen (aus Krankenhäusern, Praxen, Versorgungsdatenbanken, Registern).
- Sie liegen in verschiedenen Formaten und Strukturen sowie inhaltlich abweichend vor. Daten werden teilweise nicht vollständig und nicht nach einheitlichen Standards wie oBDS, ICD-10-Codes, SNOMED CT®[48] oder LOINC[49], OMOP-CDM[50] gespeichert.

  Derzeit (Stand: 2024) sind jedoch viele Initiativen auf dem Weg, hier einheitliche Standards zu etablieren. So zum Beispiel die Querschnitts-Arbeitsgruppe „Qualität und Vernetzung" (Q-AG QV) des Nationalen Krebsplans (NKP), die beispielhaft einen Abgleich des onkologischen Basisdatensatzes (oBDS) mit den Datensätzen aus dem nationalen Netzwerk Genomische Medizin (nNGM) für Lungenkrebs und den ZPMs (Zentren für Personalisierte Medizin) vorgenommen hat, umgesetzt durch die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)[51]

  Große Fortschritte bei der Harmonisierung der Datensätze im Bereich der Onkologie konnten außerdem durch die Erarbeitung konsentierter Datensatzmodule im Rahmen der MII erzielt werden.

  Das Konsortien-übergreifende Projekt PM[4]Onco soll Lösungen für eine interoperable Infrastruktur zur Integration und gemeinsamen Nutzung von klinischen und biomedizinischen Daten in Molekularen Tumorboards entwickeln [68].
- Die Integration dieser heterogenen Daten ist technisch anspruchsvoll.
- Zudem sind Systeme und Plattformen zur Speicherung und Verarbeitung von Gesundheitsdaten häufig nicht interoperabel. In einigen Fällen fehlen klare Identifikatoren (wie Patienten-IDs), die zur Verknüpfung verwendet werden können, was zu Fehlern führen kann. Ungenaue oder fehlerhafte Verknüpfungen (sowohl falsch positive als auch falsch negative) können die Ergebnisse verfälschen und die Qualität der Analysen beeinträchtigen [64].

[48] SNOMED CT®: Akronym für *Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms* (systematisierte Nomenklatur der Medizin – klinische Begriffe); codiert nicht numerisch wie die LOINC; ermöglicht eine kleinteiligere Dokumentation

[49] LOINC: Akronym für *Logical Observation Identifiers Names and Codes;* dient der genauen Identifizierung einer Untersuchung oder einer Beobachtung

[50] OMOP-CDM: *Observational Medical Outcomes Partnership Common Data Model*

[51] siehe https://abgleich.adt-netzwerk.com

- Derzeit stehen für Forschungszwecke nur die Daten von GKV- und nicht von PKV-Versicherten zur Verfügung. Die Befürchtung besteht, dass je nach Fragestellung das selektive Fehlen dieser Daten für bestimmte Bevölkerungsgruppen (z. B. Ausschluss von Freiberuflern/-innen und Beamten/-innen sowie von Privatversicherten) zu einer Verzerrung der Forschungsergebnisse führen kann [69].
- Institutionen und Individuen sind oft noch zögerlich, Daten zu teilen, aufgrund von Bedenken hinsichtlich Datenschutz und Datensicherheit, was die Planbarkeit der Nutzung von Routinedaten – v. a. bei Forschungsvorhaben, die ein *Data Linkage* beinhalten – beeinträchtigt [69].

4.2.2 Schlussfolgerungen/Fazit

Die *Use Cases* des Projekts PLATO 2 haben klar aufgezeigt, dass eine Vielzahl von Forschungsfragen nur mit Informationen aus verschiedenen Datenquellen beantwortet werden kann. Dafür ist dringend erforderlich, dass folgende Empfehlungen formuliert werden:

PLATO 2-Empfehlungen:

- Die Erhebung von Daten hinsichtlich Vollständigkeit, Standardisierung (internationale Harmonisierung, ICD-10-Codes, SNOMED CT®, LOINC, OMOP-CDM) und Konsistenz muss verbessert werden.
- KI-basierte Tools sollten eingesetzt werden, um semantische Unterschiede zwischen Datenquellen automatisch zu harmonisieren.
- Die Interoperabilität der verschiedenen Systeme muss verbessert werden.
- Ein System zur Bereinigung von fehlerhaften oder redundanten Daten muss etabliert werden, um zuverlässige Verknüpfungen sicherzustellen.
- Ein eindeutiger lebenslanger Identifikator (z. B. die Krankenversichertennummer [KVNR]) sollte vorhanden sein. Dies ist für eine valide Analyse von Versorgungsdaten perspektivisch unabdingbar. Für retrospektive Datenanalysen müssen probabilistische Verfahren eingesetzt werden.
- Die valide Verknüpfung unterschiedlicher Datenkörper erfordert umfassende Kenntnisse über die jeweiligen Entstehungsprozesse und Kontexte, ihrer spezifischen Informationsinhalte, Stärken und Limitationen sowie konkrete Erfahrungen mit deren Forschungsnutzung.

Die Planung und Durchführung einer wissenschaftlichen Analyse unter Einbeziehung mehrerer Datenquellen ist ein hochkomplexes Unterfangen, das die meisten klinischen Forschungsgruppen überfordert. Für eine niederschwellige und breite Nutzung dieser wertvollen Daten ist daher eine professionelle und enge Begleitung der Forschungsvorhaben unabdingbar.

4.3 Diskussion rechtlicher Rahmenbedingungen, Datenschutz

Für die einzelnen *Use Cases*, die im Rahmen des Projekts PLATO 2 untersucht wurden, sind je nach Datenquelle/-kategorie und Verarbeitungssituation unterschiedliche Rechtsgrundlagen relevant. Ein in Auftrag gegebenes Rechtsgutachten untersuchte im Rahmen des Projektes unter den vorgegebenen Zielen von PLATO 2 (siehe Abschnitt 1.3 – Ziele) und unter Berücksichtigung der *Use Cases* (siehe Abschnitt 4.1 – Ausgangspunkt/Fragestellung) die Rechtsgrundlagen.

4.3.1 Einbezogene Dateninhaber/Datenquellen

Die ausgewählten *Use Cases* der Themenbereiche 1 bis 6 (siehe Abschnitt 4.1 –Ausgangspunkt/Fragestellung sowie Anhänge 3 bis 10) zeigen beispielhaft, welcher Bedarf an Datenverarbeitung zu erwarten ist.

Angestrebt für PLATO 2 ist eine anlassbezogene und fragestellungsspezifische Zusammenführung von Daten. Die Daten verbleiben dabei bei den Datenhaltenden/Netzwerkteilnehmenden. Gemäß Gutachten wäre das Projekt PLATO 2 dementsprechend als „Lotse" oder „Berater" für Gesundheitsdaten zu qualifizieren [53] (siehe auch Abschnitt 6.1 – Baustein Beratung/Begleitung).

Die in die Betrachtung einbezogenen Dateninhaber/Datenquellen sind der Abbildung 1 zu entnehmen.

Themenübergreifende Übersicht

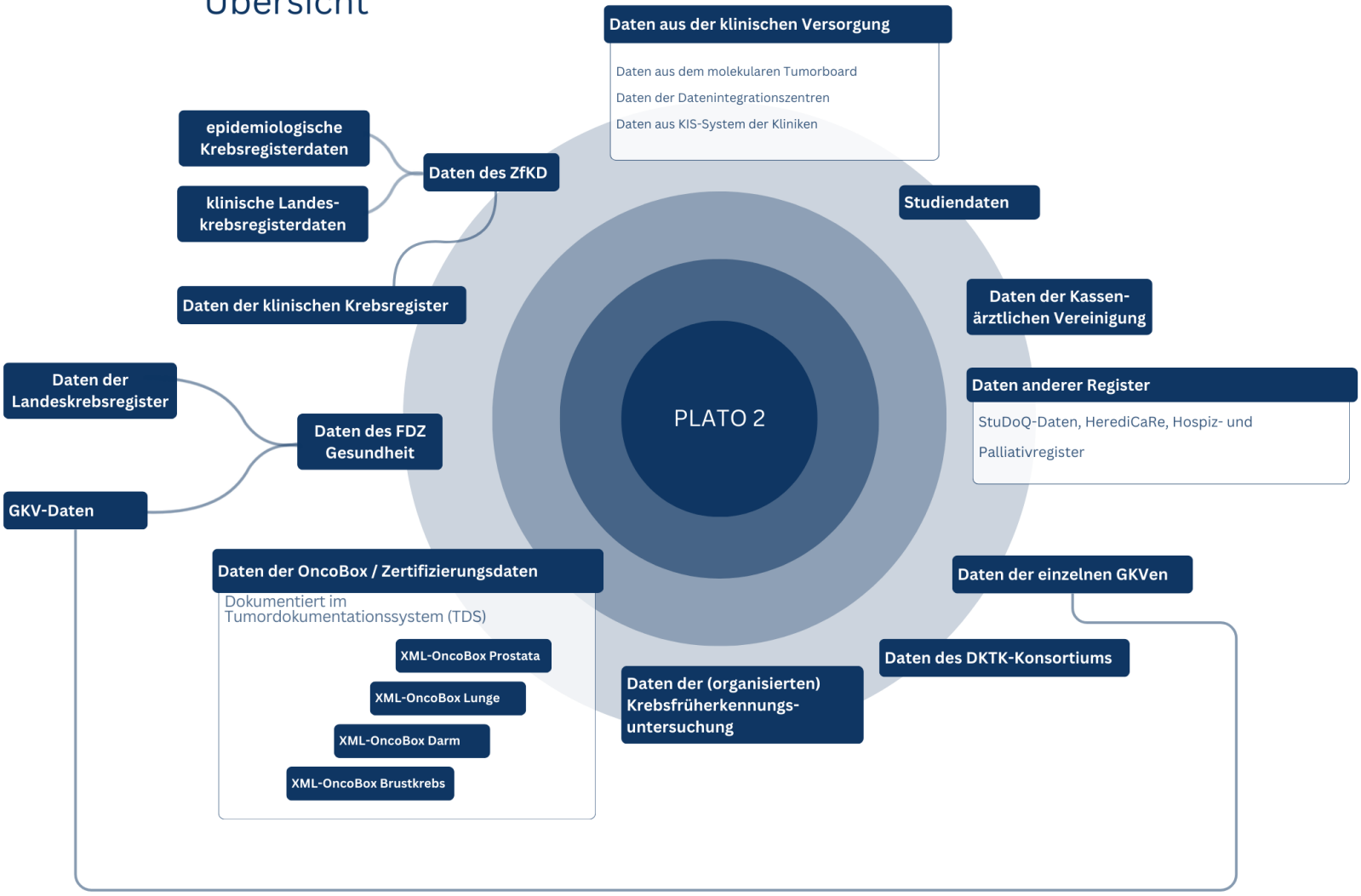

Abbildung 1: Darstellung der einbezogenen Datenquellen (nach einer Abbildung von Dierks+Company). DKTK: Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung, FDZ: Forschungsdatenzentrum, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, KIS: Krankenhausinformationssystem, TDS: Tumordokumentationssystem, ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

4.3.2 Verknüpfung von Daten als „Verarbeitung"

Die Verknüpfung von Gesundheitsdaten ist gemäß Gutachten „eine Verarbeitung im Sinne des Art. 9 Abs. 2 lit j DSGVO. Auch zu Forschungszwecken nutzbare Daten können deswegen nicht ohne eine spezifische Ermächtigung verknüpft werden. Die Regelung in § 4 Abs. 1 GDNG zeugt von dieser Rechtsauffassung" [53].

Gleichwohl erheben die beauftragten Rechtsgutachter Zweifel an dieser Rechtsauffassung, da erstens der mit „der mit der Verknüpfung verbundene Eingriff in die Persönlichkeitsrechte der Betroffenen […] nämlich als gering anzusehen ist, wenn mit der Verknüpfung keine zusätzlichen Risiken auf Re-Identifizierung entstehen. Berechtigt ein Gesetz oder die Einwilligung des Betroffenen zur Forschung mit personenbezogenen Daten, wird laut Auffassung der Rechtsgutachter damit immer „auch eine Zusammenführung mit anderen Daten faktisch keine wissenschaftlichen Fragestellungen beantwortet werden können" [53].

Ein weiteres Argument kommt laut den Rechtsgutachtern/-innen hinzu: „Der Ort und die Größe des Datenpools, in die das Einzeldatum einfließt, ist nicht separat legitimierungsbedürftig. Datenschutzrechtlich Verantwortliche haben durch geeignete technische und organisatorische Maßnahmen (TOMs) sicherzustellen, dass durch Voreinstellungen nur personenbezogene Daten, deren Verarbeitung für den jeweiligen bestimmten Verarbeitungszweck erforderlich ist, verarbeitet werden, Art. 25 Abs. 2 S. 1 DSGVO. Und diese Verpflichtung gilt nach dem Folgesatz des Absatzes auch ‚für die Menge der erhobenen personenbezogenen Daten'. Dies bedeutet aber zugleich: Es gibt keine strikte Mengenbegrenzung und damit auch kein Verbot zur Zusammenführung von Daten, solange diese nicht zu einer Verletzung der Datenschutzpflichten nach Art. 25 DSGVO führt" [53].

Trotz dieser berechtigten Zweifel sehen die Autorinnen und Autoren des Rechtsgutachtens die Rechtslage als eindeutig, „weil Art. 4 Nr. 2 DSGVO die Verknüpfung (wie auch den Abgleich) von Daten als Verarbeitung im Sinne der DSGVO definiert. Dabei entsteht eine Verknüpfung nicht bereits durch Speicherung der personenbezogenen Daten am gleichen Ort, sondern erst durch Abgleich der Daten zur gemeinsamen Bewertung. Erfolgt durch die gemeinsame Speicherung keine Veränderung in der Datenstruktur des Einzeldatums, ist dies noch nicht als Verknüpfung anzusehen. Im Ergebnis ist die Verknüpfung aber aufgrund der eindeutigen Definition in Art. 4 Nr. 2 DSGVO eine Verarbeitung, welche nach Art. 6 Abs. 1 DSGVO einer Rechtsgrundlage bedarf" [53].

4.3.3 *Linkage* ohne Patienteneinwilligung

Datenschutzrechtliche Ermächtigungen

Gemäß Gutachten „ist die Verarbeitung personenbezogener Daten nur rechtmäßig bei Vorliegen einer ermächtigenden Rechtsgrundlage, Art. 6 Abs. 1 DSGVO. Bei einer Verarbeitung von pseudonymisierten Gesundheitsdaten ohne Einwilligung der Betroffenen verlangt Art. 9 Abs. 1 DSGVO einen Ausnahmetatbestand nach Abs. 2", welcher in Buchstabe j aufgrund der folgenden Regelung zu finden ist:

> „j) die Verarbeitung ist auf der Grundlage des Unionsrechts oder des Rechts eines Mitgliedstaats, das in angemessenem Verhältnis zu dem verfolgten Ziel steht, den Wesensgehalt des Rechts auf Datenschutz wahrt und angemessene und spezifische Maßnahmen zur Wahrung der Grundrechte und Interessen der betroffenen Person vorsieht, für im öffentlichen Interesse liegender Archivzwecke, für wissenschaftliche oder historische Forschungszwecke oder für statistische Zwecke gemäß Artikel 89 Absatz 1 erforderlich."

Die folgenden nationalen Regelungen könnten somit nach „Recht eines Mitgliedstaats" als Ermächtigungsgrundlage für die in der PLATO 2 verfolgte Datenverknüpfung ohne Einwilligung genutzt werden und wurden deshalb im beauftragten Rechtsgutachten geprüft [53]:

- „Nutzung von Gesundheitsdaten zu Forschungszwecken nach § 27 BDSG
- Nutzung von Daten der „Datenverarbeitenden Gesundheitseinrichtungen" nach § 6 Abs. 3 S. 4 GDNG
- Nutzung von Krankenkassen- und Krebsregisterdaten nach § 303e SGB V in Verbindung mit § 4 GDNG
- Nutzung von pseudonymisierten Krebsregisterdaten des ZfKD nach § 8 Abs. 6 BKRG
- Ermächtigungen zur Nutzung der spezifischen Datenbestände (aus Genomsequenzierung nach § 64e Abs. 11 SGB V, aus organisierter Krebsfrüherkennung nach § 25a SGB V, aus Forschungsvorhaben mit Daten der kassenärztlichen Vereinigungen nach § 287 SGB V, aus Datennutzung zur wissenschaftlichen Forschung im Sozialleistungsbereich nach § 75 Abs. 1 SGB X und aus Daten aus klinischer Forschung)"

Übersicht der Rechtsgrundlagen

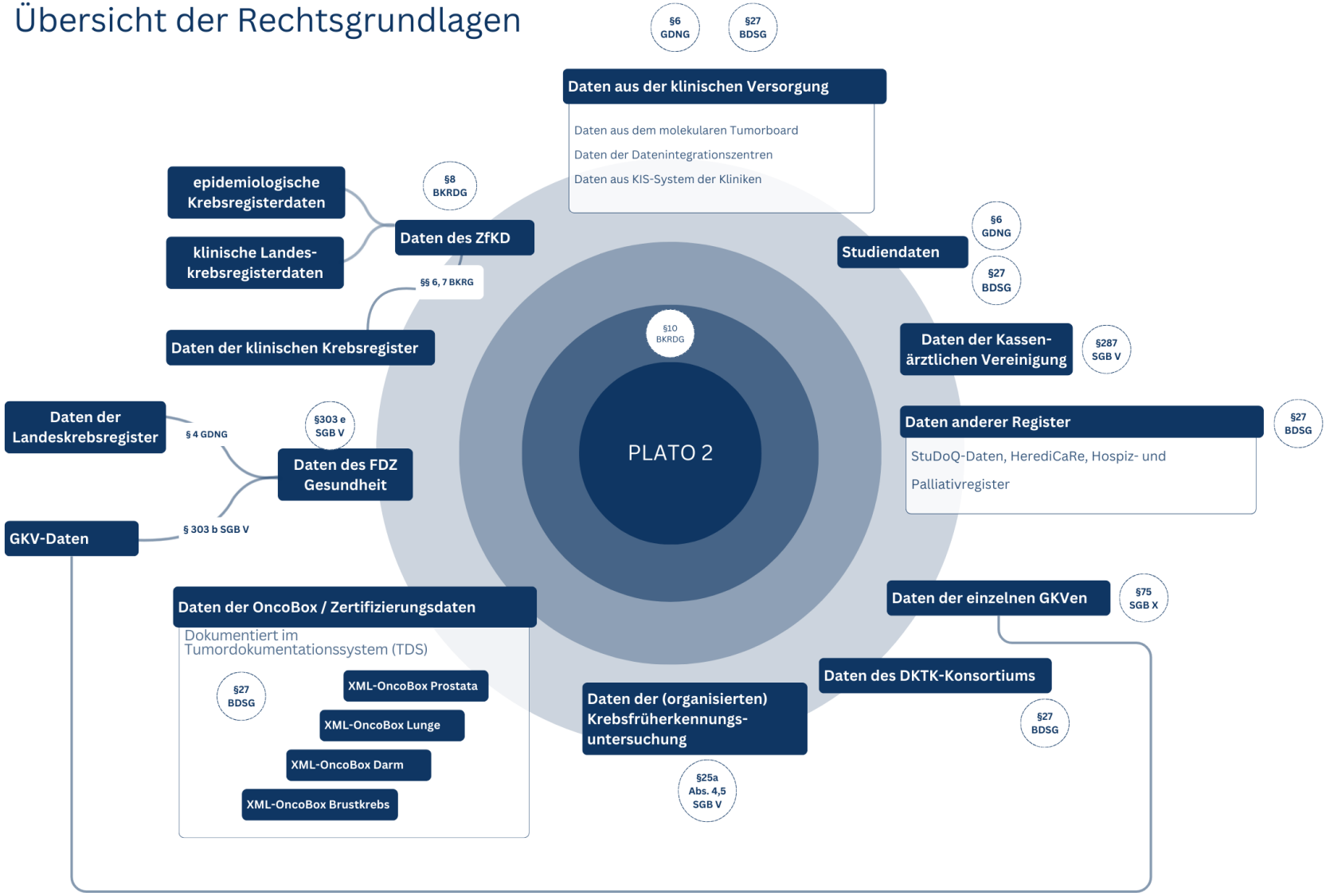

Abbildung 2: Übersicht über die einschlägigen Rechtsgrundlagen für ein Data Linkage nach Datenquelle (nach einer Abbildung von Dierks+Company). DKTK: Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung, FDZ: Forschungsdatenzentrum, GKV: gesetzliche Krankenversicherungen, KIS: Krankenhausinformationssystem, TDS: Tumordokumentationssystem, ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

4.3.4 *Linkage* mit Patienteneinwilligung

Es existieren zwei Grundprinzipien für die Verarbeitung personenbezogener Daten: Entweder existiert eine entsprechende gesetzliche Grundlage (z. B. bei Krebsregisterdaten) oder die betroffene Person stimmt der Verarbeitung durch eine informierte Einwilligung (*Informed Consent*) ausdrücklich. Grundlage für diesen allgemeinen Grundsatz ist das Datenschutzrecht.

Die Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung (TMF) hat 2006 ein Buch ihrer Schriftenreihe der „Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze e. V." als Band 3 mit dem Titel „Checkliste und Leitfaden zur Patienteneinwilligung" veröffentlicht und bietet so eine praktische Hilfestellung für die Erstellung der Einwilligung für die rechtssichere Erhebung, Verarbeitung und Nutzung von pseudonymisierten Patientendaten in Studien und Forschungsvorhaben [70].

Eine Einwilligung ist gemäß Art. 4 Nr. 11 DSGVO „jede freiwillig für den bestimmten Fall, in informierter Weise und unmissverständlich abgegebene Willensbekundung in Form einer Erklärung oder einer sonstigen eindeutigen bestätigenden Handlung, mit der die betroffene Person zu verstehen gibt, dass sie mit der Verarbeitung der sie betreffenden personenbezogenen Daten einverstanden ist".

Bildet die Einwilligung die Grundlage für eine Verarbeitung, sind gemäß Art. 7 DSGVO folgende Voraussetzungen zu berücksichtigen:

1. „Beruht die Verarbeitung auf einer Einwilligung, muss der Verantwortliche nachweisen können, dass die betroffene Person in die Verarbeitung ihrer personenbezogenen Daten eingewilligt hat.
2. Erfolgt die Einwilligung der betroffenen Person durch eine schriftliche Erklärung, die noch andere Sachverhalte betrifft, so muss das Ersuchen um Einwilligung in verständlicher und leicht zugänglicher Form in einer klaren und einfachen Sprache so erfolgen, dass es von den anderen Sachverhalten klar zu unterscheiden ist. Teile der Erklärung sind dann nicht verbindlich, wenn sie einen Verstoß gegen diese Verordnung darstellen.
3. Die betroffene Person hat das Recht, ihre Einwilligung jederzeit zu widerrufen. Durch den Widerruf der Einwilligung wird die Rechtmäßigkeit der aufgrund der Einwilligung bis zum Widerruf erfolgten Verarbeitung nicht berührt. Die betroffene Person wird vor Abgabe der Einwilligung hiervon in Kenntnis gesetzt. Der Widerruf der Einwilligung muss so einfach wie die Erteilung der Einwilligung sein.

4. Bei der Beurteilung, ob die Einwilligung freiwillig erteilt wurde, muss dem Umstand in größtmöglichem Umfang Rechnung getragen werden, ob u. a. die Erfüllung eines Vertrags, einschließlich der Erbringung einer Dienstleistung, von der Einwilligung zu einer Verarbeitung von personenbezogenen Daten abhängig ist, die für die Erfüllung des Vertrags nicht erforderlich sind."

Die Einwilligungen müssen möglichst explizit die Verknüpfung mit dem jeweils anderen Datenkörper oder den anderen Datenkörpern erlauben. Im April 2020 hat die Konferenz der unabhängigen Datenschutzbeauftragten des Bundes und der Länder dem von allen an der Medizininformatik-Initiative (MII) beteiligten Universitätsklinikstandorten erarbeiteten einheitlichen Mustertext für die Patienteneinwilligung zugestimmt [71]. Da zum Zeitpunkt der Einwilligung nicht immer alle medizinischen Fragestellungen im Detail feststehen, wurde die Notwendigkeit gesehen, den Zweck der Datennutzung innerhalb der medizinischen Forschung und Versorgung „breit" zu beschreiben (*Broad Consent*). Ziel ist es, mit dem *Broad Consent* die Nutzung pseudonymisierter klinischer Daten standortübergreifend zu fördern. Die Basis dafür bilden einheitliche Texte für die Patienteninformation sowie identische Optionen in der Einwilligung für den Patienten oder die Patientin [72]. Die aktuelle Fassung des *Broad Consent* enthält ein optionales sog. Kassen-Modul, das die Anforderung und Verknüpfung mit Krankenkassendaten über ein definiertes Zeitfenster ermöglicht. Darauf aufbauend können Bedarfe für individuelle Studien in Form von zusätzlichen Studienmodulen ergänzt werden.

Nach einer Einwilligung haben Personen nach der europäischen Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) folgende weitere Rechte. Demnach können sie Folgendes verlangen:

- Eine Auskunft über ihre verarbeiteten personenbezogenen Daten (Art. 15)
- Die Berichtigung sie betreffender unrichtiger personenbezogener Daten (Art. 16)
- Die Löschung ihrer gespeicherten personenbezogenen Daten (Art. 17)
- Eine Einschränkung der Verarbeitung sie betreffender personenbezogener Daten (Art. 18)

Gemäß Art. 21 DSGVO können Patientinnen und Patienten zudem Widerspruch gegen die Verarbeitung sie betreffender personenbezogener Daten einlegen.

4.3.5 Diskussion

Die Verknüpfung von Gesundheitsdaten wirft erhebliche Datenschutzprobleme auf, da sensible personenbezogene Daten betroffen sind. Die Einhaltung von Datenschutzgesetzen stellt also eine große Herausforderung dar. Das Einholen und Verwalten von Einwilligungen zur Datenverknüpfung kann komplex sein, insb. wenn Daten von verschiedenen Quellen und über lange Zeiträume hinweg verknüpft werden sollen.

Nach Prüfung der in Abschnitt 4.3.1 genannten Ermächtigungsgrundlagen des Rechtsgutachtens kommen die Autorinnen und Autoren des Rechtsgutachtens zu dem Schluss, dass:

- obwohl „§ 27 BDSG [Bundesdatenschutzgesetz] nach seinem Wortlaut eine umfassende, weil für jegliche Arten von Daten und ohne erhebliche Einschränkungen oder Voraussetzungen greifende, Ermächtigungsgrundlage zur Verarbeitung von personenbezogenen Daten zu Forschungszwecken" [53] ist, stehen der Verknüpfung von Daten auf diese Rechtsgrundlage zwei gewichtige Gründe entgegen. Zum einen ist „umstritten, ob § 27 BDSG tatsächlich als Ermächtigungsgrundlage anzusehen ist". Zum anderen „stehen landesrechtliche Bestimmungen [der Krankenhausgesetzgebung sowie der LKRs] mit spezielleren Regelungen der Anwendung dieser allgemeinen Bestimmung entgegen" [53].
- mit § 6 Abs. 3 S. 4 GDNG (Gesundheitsdatennutzungsgesetz) eine Option geschaffen wurde, „die datenverarbeitenden Gesundheitseinrichtungen zur gemeinsamen Nutzung und Verarbeitung durch deren ‚öffentlich geförderte Zusammenschlüsse' einschließlich Verbundforschungsvorhaben und Forschungspraxennetzwerken" [53] S. 26) berechtigt. „§ 6 Abs. 3 S. 4 [GDNG] enthält die Befugnis, die insbesondere im Behandlungskontext erhobenen Daten von den gesundheitsversorgenden Einrichtungen in PLATO 2 zur gemeinsamen Forschung zu verarbeiten – und dies auch soweit die Daten in Registern abgelegt wurden. Nicht umfasst ist die Verknüpfung dieser Daten mit anderen Datenbeständen und auch nicht die Weiterverarbeitung von Daten, welche in den Gesundheitseinrichtungen zu Forschungszwecken erhoben wurden" [53].
- § 303e SGB V die Verarbeitung von Krankenkassendaten für spezifische Nutzungsberechtigte – „Zweckbezug statt Akteursbezug" [73] auch zur Forschung erlaubt. Nach § 303e Abs. 2 Nr. 4 gehört zu den berechtigten Zwecken der Datenverarbeitung auch die „wissenschaftliche Forschung zu Fragestellungen aus den Bereichen Gesundheit und Pflege, Analysen des Versorgungsgeschehens sowie Grundlagenforschung im Bereich der Lebenswissenschaften". Eine Datenbereitstellung in pseudonymisierter Form kann jedoch nur im FDZ „an einem Gastarbeitsplatz oder über einen gesicherten Fernzugriff zur Verarbeitung auf einer vom Forschungsdatenzentrum bereitgestellten Analyseplattform unter Kontrolle des Forschungsdatenzentrums" erfolgen [53].
- § 4 GDNG darüber hinaus eine Verknüpfung mit Krebsregisterdaten der Länder nach § 65c SGB V ermöglicht. Jedoch erfordert der „für die Verknüpfung erforderliche Antrag nach § 4 Abs. 2 GDNG […] die Bewilligung nicht nur des FDZ, sondern auch sämtlicher zuständiger klinischer Krebsregister, und zwar „nach dem geltenden Landesrecht" [53].

- das ZfKD gem. § 8 Abs. 6 BKRG auf Antrag „pseudonymisierte Einzeldatensätze bereitstellen [kann], wenn der Datenempfänger dies beantragt und im Antrag nachvollziehbar darlegt, dass die Bereitstellung dieser Daten für die Durchführung des Forschungsvorhabens erforderlich ist." Die Ermächtigung ermöglicht „keine Verknüpfung dieser Daten mit weiteren Datenbeständen" [53].
- § 64e Abs. 11 SGB V eine Möglichkeit der Verarbeitung von Daten der Genomsequenzierung nach Einwilligung schafft. Nach Abs. 10 S. 3 Nr. 1 und Nr. 3 sind mögliche Zwecke die „wissenschaftliche Forschung" und die „Verbesserung der Versorgung durch umfassende Diagnostik und Therapiefindung mittels einer Genomsequenzierung". Die aufzubauende Infrastruktur (Abs. 10 ff.) sieht vor, dass „die Daten auf den Servern der jeweiligen Dateninhaber verbleiben sollen" und die Daten „über Datenknoten und gesteuert über Datendienste den Nutzungsberechtigten zugänglich gemacht werden sollen" [53].

Die ursprüngliche Prämisse des Projekts PLATO 2, Daten ohne Einwilligung verknüpfen zu können, erfordert gesetzliche Vorgaben. Zurzeit ist ein *Linkage* auf gesetzlicher Grundlage nicht in Gänze umsetzbar. Die am Konzept beteiligten Organisationen einigten sich daher, im Prozess zwei Wege weiterzuverfolgen:

1. *Linkage* ohne Einwilligung (siehe dazu auch Abschnitt 4.3.3)
2. *Linkage* mit Einwilligung (siehe dazu auch Abschnitt 4.3.4)

Für das einwilligungsbasierte *Linkage* werden neben den bereits festgelegten *Use Cases 1–7* vier weitere Anwendungsbeispiele beschrieben (siehe Abschnitt 6.4.2).

Zu der Herausforderung, dass für verschiedene Datenquellen unterschiedliche Ermächtigungsgrundlagen genutzt werden müssen, kommt bei den gesetzlichen Krebsregistern hinzu, dass diese auf Länderebene organisiert sind. Um länderübergreifende Daten zu erhalten, müssen Forschende aktuell bis zu 15 Nutzungsanträge stellen, die dann nach den länderspezifischen Regularien bearbeitet werden. Hierzu kommen auf Landesebene heterogene Prozesse zum Einsatz, in deren Rahmen u. a. eine große Zahl unterschiedlicher Gremien denselben Antrag prüfen und bewerten. Zuletzt erhält der oder die Forschende separate Datensätze von den Krebsregistern der Länder, die der Datennutzung zugestimmt haben.

Zudem bestehen in Deutschland derzeit theoretische Datenschutzrisiken für die Nutzung von Gesundheitsdaten für die wissenschaftliche Forschung; das beeinflusst datenschutzrechtliche Entscheidungen [64,69].

Bei der Nutzung von GKV-Daten in Forschungsvorhaben kommt hinzu, dass dieses zunächst von der zuständigen Ethikkommission geprüft werden muss, um sicherzustellen, dass die ethischen und datenschutzrechtlichen Anforderungen erfüllt sind. Anschließend ist jedoch auch ein Antrag nach § 75 SGB X notwendig, um die Verwendung der Daten rechtlich abzusichern [64].

Diese doppelte Prüfstruktur — erst durch die Ethikkommission und dann durch den Antrag nach § 75 SGB X — führt zu einem unverhältnismäßig hohen administrativen Aufwand für die Forschenden. Trotz der intensiven Prüfung durch die Ethikkommission bringt die zusätzliche Beantragung nach § 75 SGB X keinen erkennbaren Mehrwert für den Datenschutz, da die relevanten Datenschutzaspekte bereits in der ersten Phase berücksichtigt werden. Dieser zusätzliche bürokratische Schritt stellt eine unnötige Belastung dar, die den Forschungsprozess verzögert, ohne einen signifikanten Mehrwert für den Schutz der personenbezogenen Daten zu bieten.

4.3.6 Schlussfolgerungen/Fazit

Ziel der PLATO 2 ist es, sowohl die formalen Voraussetzungen für die Datenübermittlung und Zusammenführung zu unterstützen als auch Genehmigungsverfahren zu beschleunigen, ohne dabei notwendige datenschutzrechtliche Anforderungen zu vernachlässigen.

PLATO 2-Empfehlungen:

- Um den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn durch Daten zu fördern, ist es wichtig, geeignete rechtliche Rahmenbedingungen für den Datenzugang, die Datenaufbereitung, die Datenweitergabe sowie die Datensicherung zu gestalten oder anzupassen.
- Die Patientenvertretenden setzen sich für eine Stärkung der informierten Einwilligung ein, das heißt, der Prozess der informierten Einwilligung sollte durch bessere Informationsmaterialien und leicht verständliche Erklärungen zur Nutzung ihrer Daten sowie zu ihren Rechten verbessert werden. Patientinnen und Patienten sollten aktiv auf ihre Optionen hingewiesen werden, ihre Daten für verschiedene Zwecke freizugeben oder die Freigabe zurückzuziehen.

Diese Maßnahmen könnten dazu beitragen, die Patientinnen und Patienten stärker in den Forschungsprozess und die Datennutzung einzubeziehen und sicherzustellen, dass ihre Interessen angemessen berücksichtigt werden.

4.4 Diskussion der Modellansätze zum *Data Linkage*

Die Verknüpfung von Gesundheitsdaten birgt zahlreiche Potenziale, nämlich wertvolle Erkenntnisse für die medizinische Forschung, die klinische Praxis und *Public Health* zu liefern. *Data Linkage* wird hierbei verstanden als die Verknüpfung verschiedener Datenquellen auf der Ebene von Personen [7]. Diese Art der Gewinnung zusätzlicher Informationen hat insb. für die Versorgungsforschung eine enorme Bedeutung. So können Daten miteinander verknüpft werden, die nicht Bestandteil von Befragungen und Untersuchungen sind, jedoch

wertvolle Erweiterungen von Forschungsfragen auf der einen Seite und gegenseitige Datenvalidierung auf der anderen Seite bieten [12].

4.4.1 Diskussion

Für die Auswahl eines *Linkage*-Verfahrens der in Abschnitt 3.4 beschriebenen *Linkage*-Modelle im Kontext PLATO 2 sind verschiedene Aspekte zu berücksichtigen und gegeneinander abzuwägen.

Da für eine komplett dezentrale Nutzung noch keine skalierbaren technischen Lösungen vorliegen, muss zunächst das Modell der anlassbezogenen Zentralisierung von Teildatensätzen verfolgt werden. Auf den Anlassbezug und die damit verbundene zeitliche Befristung der Datenhaltung ist dabei zu achten. Eine Weiterentwicklung des Verfahrens in Richtung einer verteilten Nutzung der Daten sollte in Betracht gezogen werden.

Angesichts der sensiblen Natur der zu verknüpfenden Daten könnte auch ein *Privacy Preserving*-Verfahren (*Privacy Preserving Record Linkage* [PPRL]; siehe Abschnitt 3.4.2.2 – *Linkage-Verfahren*) gewählt werden. Ein etabliertes, aber älteres Verfahren ist dabei das Kontrollnummernverfahren der Krebsregister. Bei der Wahl des Verfahrens ist aber zu prüfen, ob die notwendigen Voraussetzungen in allen Datenquellen gegeben sind. Meist ist dies die Verfügbarkeit der Identitätsdaten der Personen im Klartext, als Grundlage zur Bildung verschlüsselter Ersatzmerkmale für die Verknüpfung.

Ein weiteres wesentliches Merkmal der geplanten Abgleiche ist die reine Anzahl der jeweils anlassbezogen zu verknüpfenden Datensätze. Je nach Fragestellung können hier Millionen von Datensätzen relevant werden. Das zu wählende Verfahren muss also effizient und skalierbar sein. Ein rechnerisch einfaches Verfahren, wie ein exaktes *Linkage* auf Basis eines einheitlichen Identifikators, wäre hier klar von Vorteil. Eine manuelle Nachbearbeitung für Hunderttausende Datensätze wird voraussichtlich nicht zu leisten sein, insb. wenn diese für jede Datenbereitstellung aufs Neue erfolgen muss.

Ein weiterer Aspekt sind die gegebenen und geplanten Entwicklungen der Forschungsdatenlandschaft in Deutschland. Damit die im Rahmen der Konzepterstellung zur PLATO 2 betrachteten Verfahren zukunftsfähig sind, sollten sie kompatibel zu geplanten Prozessen aufgestellt werden. Hier ist zunächst das Forschungsdatenzentrum Gesundheit (FDZ Gesundheit) zu nennen, über das die Daten der Krankenkassen zukünftig zentral der Forschung zugänglich gemacht werden sollen. Das Verfahren des FDZ Gesundheit basiert dabei auf einem Pseudonym der KVNR [74]. Auch das Gesundheitsdatennutzungsgesetz (GDNG) definiert mit der Forschungskennziffer ein Pseudonym der KVNR als zentrales Element für die Verknüpfung. Ein zukunftssicheres Konzept für PLATO 2, das keine neue Insellösung schaffen soll, muss daher auf einer Verknüpfung auf Basis eines aus der KVNR abgeleiteten Pseudonyms beruhen.

Ein solches Verknüpfungsmodell, das ausschließlich auf ein Pseudonym auf Basis der KVNR setzt, schließt jedoch zum aktuellen Stand bestimmte Datenquellen und die Betrachtung

bestimmter Populationen aus. So nehmen die privaten Krankenversicherungen (PKVen) bis dato noch nicht umfassend an der Erzeugung des unveränderlichen Teils der KVNR teil. Die Daten von Privatversicherten könnten also grundsätzlich nicht verknüpft und betrachtet werden. Die LKRs dürfen die KVNR erst seit frühestens dem Inkrafttreten des Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) im Jahr 2013 erheben, sodass es ältere Datensätze geben kann, für die bis heute keine KVNR ergänzt werden konnte. Darüber hinaus gibt es relevante Sammlungen von Studiendaten und Registern, die die KVNR entweder bisher nicht erfasst haben oder nie erfassen werden, da es sich um Datensammlungen außerhalb des Gesundheitsbereichs handelt, die dennoch für eine Verknüpfung im Rahmen der PLATO 2 interessant sind, wie beispielsweise Daten der Rentenversicherungen oder der Unfallkassen.

Eine Mischung der Verfahren ist jedoch ebenfalls eine wesentliche Herausforderung, insb. wenn die Daten von Quellen ohne KVNR (oder ohne Pseudonym auf Basis der KVNR) mit Daten von Quellen verknüpft werden sollen, die ausschließlich mit einem Pseudonym der KVNR arbeiten. Hier ist v. a. das FDZ Gesundheit zu nennen. Hier müsste ein komplexes mehrstufiges *Linkage* implementiert werden, bei dem Datenquellen, die sowohl über die KVNR als auch über Identitätsdaten (oder einem Pseudonym davon) verfügen (z. B. die LKRs), als Verbindung zwischen den Datenkörpern dienen. Neben der erheblichen Komplexität eines solchen Verfahrens kann nicht ausgeschlossen werden, dass wesentliche Teile der Datenkörper nicht verknüpft werden können. Beispielsweise könnten Personen aus einer Studiendatenbank ohne geführte KVNR nur dann mithilfe der Krebsregister mit Daten des FDZ Gesundheit verknüpft werden, wenn diese Personen auch im Krebsregister registriert sind, also Krebs haben. Dies ist neben der Komplexität eine wesentliche Einschränkung für dieses Vorgehensmodell.

Anstelle der Daten des FDZ Gesundheit könnten theoretisch die den Krankenkassen vorliegenden Identitätsdaten direkt genutzt werden. Diese unterliegen jedoch Löschfristen – und es würde de facto eine Doppelstruktur aufgebaut werden.

Optimal wäre ein breit verfügbarer Identifikator im Sinne einer einheitlichen Forschungskennziffer, die übergreifend genutzt werden kann. Trotz der genannten Einschränkungen ist die KVNR aktuell der einzige verfügbare Identifikator, der einer solchen Forschungskennziffer zumindest im Gesundheitsbereich nahekommt.

Neben dieser methodischen Hürde, also des teilweise Nichtvorhandenseins eines eindeutigen Identifikators, kommen technische Hürden hinzu. So liegen Gesundheitsdaten aus verschiedenen Quellen, wie in Abschnitt 4.2 – Analyse benötigter Datenquellen beschrieben, teilweise in unterschiedlichen Formaten vor. Eine fehlende Standardisierung und mangelnde Interoperabilität zwischen den Systemen sind wesentliche Herausforderungen. Darüber hinaus variieren die Datenqualitäten erheblich, was zu Problemen bei der Datenverknüpfung führen kann.

Zudem erschweren die Fragmentierung der Datensysteme und die teilweise mangelnde Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Akteuren im Gesundheitswesen die Datenverknüpfung.

Die Daten- und Forschungslandschaft der Onkologie in Deutschland ist derzeit nur wenig miteinander verbunden. Auf der einen Seite stehen die wichtigen Datenquellen in ihren vorhandenen Infrastrukturen, insbesondere die gesetzlichen Krebsregister, das Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) und die Medizininformatik Initiative (MII), das NCT-Netzwerk, das CCC-Netzwerk, die Abrechnungsdaten der gesetzlichen und privaten Krankenkassen, onkologische Spezialregister für bestimmte Entitäten oder Therapieformen und die Daten der Einwohnermeldeämter. Eine zunehmend wichtige Ressource sind auch große bevölkerungsbezogene Kohorten mit prospektivem Follow-up, in Deutschland, insbesondere die NAKO-Gesundheitsstudie. Dem gegenüber steht die aktive onkologische Forschungscommunity mit einem starken Schwerpunkt in klinischen Studien, die onkologische Versorgungsforschung und die onkologische Grundlagenforschung. Die Komplexität bestehender und neu entstehender Dateninfrastrukturen sowie die damit verbundenen Prozesse und Abläufe sind für klinische Forscher/-innen zunehmend schwer durchschaubar und erfordert die Datenverknüpfung auf der Forschungsseite erhebliche personelle und finanzielle Ressourcen, die oft nicht ausreichend zur Verfügung stehen. Dies und mangelnde Verknüpfungsmöglichkeiten haben eine geringe Forschungsnutzung der vorhandenen Datenressourcen zur Folge.

4.4.2 Schlussfolgerungen/Fazit

Die Verknüpfung von Gesundheitsdaten birgt enormes Potenzial, wird jedoch durch zahlreiche Hürden gebremst. Je nach Forschungsfrage ist es notwendig, Datenquellen zu verknüpfen. Dabei sind technische, organisatorische und rechtliche Grundlagen sowie vorhandene Identifikatoren zu beachten. Für all das müssen Lösungen gefunden werden.

PLATO 2-Empfehlungen:

- Vereinfachung und Vereinheitlichung der Verfahren zur Bereitstellung von Forschungsdaten (z. B. Antragsverfahren Krebsregister § 65c; Antragsverfahren nach § 65c SGB V, § 75 SGB X). Aktuell existieren noch sperrige Verfahren, die zeit- und ressourcenaufwendig sind und Forschungsprojekte erschweren.
- Federführende Verantwortlichkeiten schaffen, um Forschungsdatenprozesse zu prüfen und ggf. zu genehmigen sowie Verwaltungsaufwände zur Durchführung von Forschungsvorhaben mit personenbezogenen Daten zu reduzieren.
- Schaffung eines gemeinsamen Patienten-Identifikators oder einer gesetzlichen Regelung zur Zulässigkeit der Verwendung bestimmter Identifikatoren für eine reibungslose Verknüpfung von Daten aus verschiedenen Quellen.

Ein interdisziplinärer Ansatz, der technische, rechtliche und ethische Aspekte berücksichtigt, ist unerlässlich, um die Vorteile der Gesundheitsdatenverknüpfung voll auszuschöpfen. Ein niederschwelliger Datenzugang und die Verbindung von klinischer und methodischer Expertise sind zudem die notwendigen Voraussetzungen für eine evidenzgeleitete, „lernende" Gesundheitsversorgung.

PLATO 2 wird sich darauf konzentrieren, für den Bereich der Onkologie pilothaft weitere Lösungen für diese Herausforderungen zu entwickeln, um die Datenverknüpfung sicherer und effizienter zu gestalten und so übertragbar auf andere Gesundheitsbereiche und Forschungsthemen vorzudenken und voranzubringen (siehe Abschnitt 5.1 – PLATO 2-Kompetenzverbund).

Ziel sollte sein, globale Standards zu etablieren, welche die Verknüpfung von Gesundheitsdaten über Ländergrenzen hinweg erleichtern.

5 PLATO 2 – gesetzlich beauftragtes Konzept für eine zukunftsweisende Forschungsinfrastruktur für die Onkologie

Wie in Abschnitt 1.2 – Gesetzlicher Auftrag beschrieben, erhielten mit dem Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten (KRDa-ZuG): die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT), die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), die Krebsregister, die Deutsche Krebshilfe, das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) und die Vertretenden von Patientenorganisationen den Auftrag, ein Konzept zur Schaffung einer Plattform zu entwickeln, die „eine bundesweite anlassbezogene Datenzusammenführung und Analyse der Krebsregisterdaten aus den Ländern sowie eine Verknüpfung von Krebsregisterdaten mit anderen Daten ermöglicht und die klinisch-wissenschaftliche Auswertung der Krebsregisterdaten fördert" [75].

Im Laufe der Konzeptentwicklung hat sich herausgestellt, dass die Plattform der Stufe 2 (PLATO 2) am besten umgesetzt werden kann über einen Kompetenzverbund, an dem sich alle relevanten Akteure in der Onkologie beteiligen (siehe dazu auch Abschnitt 5.1 – PLATO 2-Kompetenzverbund). Dazu wird empfohlen, einerseits eine entsprechende Infrastruktur und die gesetzlichen Rahmenbedingungen für die Datenzusammenführung und -analyse zu schaffen sowie andererseits die Voraussetzungen und Grundlagen für eine Zusammenarbeit der Teilnehmenden zu definieren. Ebenso erfordert die Komplexität der bereits bestehenden – wie der noch entstehenden – Strukturen in der Onkologie und der damit verbundenen Abläufe eine beratende Hilfestellung und Begleitung der Projekte, damit diese für klinisch Forschende mach- bzw. leistbar werden. Die hier beschriebene Plattform der Stufe 2 (PLATO 2) – in Erweiterung zur Stufe 1, nach der seit Anfang 2023 der Datensatz, den die Landeskrebsregister (LKRs) jährlich an das ZfKD übermitteln, um verschiedene klinische Daten ergänzt wird – zielt zusätzlich auf die niedrigschwellige Einbindung der klinisch Versorgenden und die klinische Forschung mit versorgungsnahen Daten ab.

PLATO 2 würde damit die bisher fehlende Brücke bauen zwischen der klinischen Versorgung mit ihren Forschungserfordernissen und -ideen einerseits und dem schwer überschaubaren und komplexen Bereich der Datenhaltung, des Datenschutzes und der Datenflüsse bis hin zur Datenanalyse andererseits. Die Einsicht, dass die große Menge an wertvollen versorgungsnahen Daten in der Krebsversorgung nur dann für eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse genutzt werden kann, wenn diese beiden Bereiche aktiv und eng miteinander vernetzt und verzahnt werden, bildet den Kern des PLATO 2-Ansatzes.

Folgende Aufgabenfelder wären für die Nutzung von PLATO 2 denkbar:

1. Forschungsnutzung: Nutzung durch akademische Forschungsgruppen und andere Forschungsinteressierte mit berechtigtem Interesse, z. B. an:

- Der Zusammenführung von Daten seltener Tumorerkrankungen
- Der Auswertung zu Tumoren mit Assoziation zu benignen Erkrankungen (z. B. Colitis-assoziierte Karzinome).

2. Strukturierte Nutzung: Nutzung für übergreifende Aufgaben in der Onkologie (siehe Abbildung 3 – Einordnung PLATO 2 in die Datenlandschaft), z. B.:
   - Unterstützung bei der Entwicklung von Leitlinien des Leitlinienprogramms Onkologie[52]
   - Vergleich von Forschungsergebnissen randomisierter Studien mit Ergebnissen versorgungsnaher Daten unter Routinebedingungen
3. Hoheitliche Nutzung:
   - Beauftragung/Beleihung durch das BMG oder den G-BA (z. B. Evaluation von Versorgungsstrukturen, z. B. die Zentrenbildung in der Onkologie, oder von Strukturvorgaben, z. B. Mindestmengen)
   - Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Um diese Nutzungsoptionen umzusetzen, bedarf es einer Zusammenstellung an Kompetenzen und Serviceleistungen, die innerhalb PLATO 2 vorgehalten werden und auf der Grundlage eines Kompetenzverbundes umgesetzt werden sollten:

Zu Punkt 1 – Forschungsnutzung: Für die Nutzung dürfte für die meisten Forschenden eine das gesamte Projekt begleitende Beratung und Unterstützung – von der Protokollentwicklung über die Auswahl der Datenquellen, die Datenzusammenführung oder -zusammenstellung bis hin zur Datenanalyse – notwendig sein. Das Ausmaß der Unterstützung könnte aber, je nach Wunsch und Kompetenz der Projektinitiatoren/-innen, von lediglich punktueller Beratung bis hin zur Übernahme der gesamten Abwicklung reichen.

Zu Punkt 2 – strukturierte Nutzung: Für die Nutzung für übergreifende Aufgaben in der Onkologie könnten ständige Arbeitsgruppen unter Beteiligung des Onkologischen Leitlinienprogramms und der Fachgesellschaften in Zusammenarbeit mit PLATO 2 etabliert werden, die Fragestellungen, die sich aus den Leitlinien ergeben, identifizieren und beantworten. Weitere Arbeitsgruppen könnten für die Überprüfung der Routineimplementierung von Ergebnissen aus randomisierten Studien eingerichtet werden.

Zu Punkt 3 – hoheitliche Nutzung: Es würden voraussichtlich projektbezogene Forschungsgruppen unter Beteiligung der normengebenden Initiatoren (z. B. dem G-BA) gebildet werden. Die Nutzung könnte, wie auch nach Punkt 2., über Expertinnen und Experten von PLATO 2 abgebildet werden. Eine weitere wichtige Aufgabe von PLATO 2 könnte die Entwicklung einer Infrastruktur für prospektive registerbasierte Studien sein. Hierfür müsste

[52] Leitlinienprogramm Onkologie: Das Leitlinienprogramm Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) entwickelt ärztliche Behandlungsleitlinien, die auf dem derzeit besten verfügbaren medizinischen Wissen basieren (https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft/leitlinien/leitlinienprogramm-onkologie.html)

eine separate Arbeitsgruppe unter Beteiligung der Krebsregister nach § 65c SGB V etabliert werden.

Als koordinierende und integrative Struktur soll PLATO 2 alle Akteure aus den beteiligten Themenfeldern einbeziehen: das RKI, die Plattform nach § 65c SGB V, das Deutsche Kinderkrebsregister, die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), die Deutsche Krebshilfe und die ADT sowie Krankenversicherungen, Registerbetreibende, Länder, Kliniken / klinisch Forschende, Fachgesellschaften, Drittmittelvergebende, Koordinierende der Leitlinien, Universitäten und Vertretende von Patientenorganisationen.

Zu klären wären die Verankerung der Plattform / des Kompetenzverbundes, das Antragsverfahren für die Nutzung von Versorgungsdaten (für die Beantwortung versorgungsrelevanter Fragen) sowie deren Bearbeitung durch die Plattform / den Kompetenzverbund. Dafür benötigte Expertisen, die Verbindung zu bereits bestehenden Strukturen der Stufe 1 und deren Antrags- und Registerstelle sollten Berücksichtigung finden.

5.1 PLATO 2-Kompetenzverbund

Kern von PLATO 2 wäre der Aufbau eines Kompetenzverbundes aller relevanten Akteure in der Onkologie. Der Verbund sollte folgende Institutionen vereinigen: die im Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten (KRDa-ZuG) zur Konzepterstellung benannten Institutionen – nämlich die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT), die Deutsche Krebshilfe, die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und das Haus der Krebs-Selbsthilfe Bundesverband e. V. gemeinsam mit den Landeskrebsregistern (LKRs) nach § 65c SGB V und dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Der Kompetenzverbund sollte auch einen Bogen zu übergreifenden Forschungsinfrastrukturen wie dem Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) spannen. Perspektivisch sollten die Nationalen Centren für Tumorerkrankungen (NCTs) mit klinischer Studienplattform, zertifizierte (Spitzen-)Zentren sowie medizinische Spezialregister einbezogen werden. Darüber hinaus sollten sich weitere Einrichtungen dem Kompetenzverbund anschließen können. Dieser Verbund sollte darüber hinaus die Verknüpfung mit externen Daten wie Abrechnungsdaten der gesetzlichen (GKVen) und privaten Krankenversicherungen (PKVen) sowie Einwohnermeldeämtern unterstützen.

PLATO 2 wäre ein zentraler Wegweiser – als Beratungsinstanz und damit als Ansprechpartner für klinisch forschende Personen, Institutionen und Fachgesellschaften im Kontext der wissenschaftlichen Nutzung flächendeckender, versorgungsnaher Daten in der Onkologie, insb. für registerbasierte prospektive Studien. Die Art und der Umfang der Kooperation der Verbundpartner sollten durch eine Kooperationsvereinbarung festgelegt werden (als Vertrag der gemeinsamen Verantwortung). Das Leitungsgremium sollte aus den oben benannten Institutionen, entsprechend ihren Aufgaben und Funktionen, sowie weiteren Organisationen, die beitreten möchten, bestehen. Die Leitung könnte rotierend erfolgen.

Der PLATO 2-Kompetenzverbund sollte enger Partner der zentralen Antrags- und Registerstelle (ZARS) nach § 10 Bundeskrebsregisterdatengesetz (BKRG) für anlassbezogene Fragestellungen der Stufe 2 sein. Eine Kooperationsvereinbarung, mit dem Ziel einer möglichst synergistischen und reibungslosen Zusammenarbeit, wäre anzustreben.

5.2 Leistungen und kontinuierliche Kernaufgaben

5.2.1 Leistungen der Plattform

Ziel des Konzeptes zur Umsetzung der Plattform der Stufe 2 (PLATO 2) ist die niedrigschwellige Nutzung von versorgungsnahen Daten durch klinisch Versorgende und Forschende. Durch Beratung und Unterstützung beim Zugang zu einer qualitätsgesicherten Datenbasis – auch unter Einbeziehung anderer Datenquellen – und Förderung von methodischer und inhaltlicher Analysekompetenz könnte die Beantwortung drängender Fragen zeitnah ermöglicht werden.

Für anlassbezogene Fragestellungen sollten die jeweiligen Akteure aus den Forschungsbereichen eingebunden werden (Forschende, Versorgende, finanzierende Institutionen, Koordinierende der Leitlinien, Registerbetreibende, Universitäten, Länder, Vertretende von Patientenorganisationen sowie die DKG, die Deutsche Krebshilfe e. V. etc.), um

- Forschungs- und Versorgungsfragen gemeinsam zu beantworten,
- dem oder der jeweiligen Forschenden Daten in hoher Qualität zur Verfügung zu stellen und, wenn gewünscht,
- Auswertungen zu ermöglichen.

5.2.2 Kontinuierliche Kernaufgaben

Der PLATO 2-Kompetenzverbund sollte folgende kontinuierliche und projektbezogene Auswertungsaufgaben übernehmen, die in Kapitel 6 – Bausteine PLATO 2 näher beschrieben werden:

Abbildung 3: Einordnung PLATO 2 in die Datenlandschaft – mögliche übergreifende Aufgaben in der Onkologie. BMG: Bundesministerium für Gesundheit, DKG: Deutsche Krebsgesellschaft, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, KKR: Klinische Krebsregister, NCT: Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, NUM: Netzwerk Universitätsmedizin, RIST: Registerdaten-Integrations- und -Transferstelle, ZARS: zentrale Antrags- und Registerstelle, ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Zur Erreichung der oben genannten Ziele könnten über PLATO 2 verschiedene bedarfsorientierte Serviceleistungen angeboten werden, z. B. die Konkretisierung und Spezifizierung

einer klinisch-onkologischen Fragestellung mit Identifikation der erforderlichen Datenquellen, die Übernahme der Antragstellung bei den einzelnen Datenhaltenden, die Erstellung der Matrices für das *Linkage*, die Übermittlung der Matrices an die Datenhaltenden – nach einheitlicher Standardisierung sowie in Kooperation mit dem Antragstellenden die Datenprüfung und Datenauswertung.

Grundlage des PLATO 2-Kompetenzverbundes sollte sein, dass die Datenhoheit bei den Datenhaltenden/Netzwerkteilnehmenden verbleibt und die Daten jeweils anlassbezogen und fragestellungsspezifisch in den dafür vorgesehenen Institutionen zusammengeführt werden. Für Daten, für die keine explizite Einwilligung zur Verknüpfung mit anderen Datenquellen vorliegt, sollten das *Data Linkage* und die Bereitstellung auf der Basis anderer Rechtsgrundlagen (z. B. § 6 Abs. 4 Satz 3 GDNG) in sog. gesicherten Verarbeitungsumgebungen geschehen. Bei entsprechend vorliegender Einwilligung als Ermächtigungsgrundlage wäre es Ziel, die Daten in pseudonymer Form Forschenden unter entsprechenden Datenschutz- und Datensicherheitsauflagen direkt herausgegeben.

5.3 Kurzüberblick der Empfehlungen zur Ausgestaltung einer möglichen Plattform nach § 10 BKRG – PLATO 2-Kompetenzverbund

I. Grundkonzept „Plattform der Stufe 2 (PLATO 2)"

1 Kompetenzverbund

Kern von PLATO 2 wäre der Aufbau eines Kompetenzverbundes aller relevanten Akteure in der Onkologie. Der Verbund würde folgende Institutionen vereinigen: die im Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten (KRDa-ZuG) zur Konzepterstellung benannten Institutionen wie die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT), die Deutsche Krebshilfe, die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und das Haus der Krebs-Selbsthilfe Bundesverband e. V. gemeinsam mit den Landeskrebsregistern (LKRs) nach § 65c SGB V, dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfK) sowie den zertifizierten (Spitzen-)Zentren. Der Verbund sollte auch den Bogen zu übergreifenden Forschungsinfrastrukturen wie zum Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) spannen. Perspektivisch sollten die Nationalen Centren für Tumorerkrankungen (NCTs) mit klinischer Studienplattform sowie medizinische Spezialregister einbezogen werden. Darüber hinaus sollten sich weitere Einrichtungen dem Kompetenzverbund anschließen können.

Die bisher nach § 10 Satz 2 Bundeskrebsregisterdatengesetz (BKRG) mit der Konzeption beauftragten kooperierenden Organisationen würden somit den PLATO 2-Kompetenzverbund schaffen. Die besonderen Kompetenzen der genannten Organisationen rechtfertigten ihre Beauftragung mit der Aufgabe des Aufbaus von PLATO 2.

2 Name

PLATO 2-Kompetenzverbund

3 Zusammenarbeit/Rechtsform

Die Art und der Umfang der Kooperation der Verbundpartner sollten zunächst durch eine Kooperationsvereinbarung festgelegt werden (Vertrag der gemeinsamen Verantwortung). Das Leitungsgremium (die Leitung wäre rotierend) sollte aus den unter Punkt 1 benannten Institutionen entsprechend ihren Aufgaben und Funktionen bestehen. Es können weitere Organisationen beitreten, welche die Krebsforschung und -versorgung fördern wollen.

4 Funktion

Der PLATO 2-Kompetenzverbund würde sich verstehen als zentraler Wegweiser und als Beratungsinstanz sowie als Forschungsinfrastruktur. Der PLATO 2-Kompetenzverbund wäre somit Ansprechpartner für klinisch forschende Personen, Institutionen und Fachgesellschaften im Kontext der wissenschaftlichen Nutzung flächendeckender versorgungsnaher Daten in der Onkologie, insb. für registerbasierte prospektive Studien.

Ziel von PLATO 2 ist es, die Krebsforschung und -versorgung zu verbessern, indem eine bundesweite anlassbezogene Datenzusammenführung und Analyse der Krebsregisterdaten aus den Ländern sowie eine Verknüpfung von Krebsregisterdaten mit anderen Daten ermöglicht wird und die klinisch-wissenschaftliche Auswertung aller zur Verbesserung der Krebsforschung und -versorgung erforderlichen Daten gefördert wird.

Dieser Kompetenzverbund sollte auch eigene Forschung betreiben, an der Weiterentwicklung und Etablierung von Standards in der onkologischen Versorgung mitwirken und denjenigen Einrichtungen offenstehen, welche die Krebsforschung und -versorgung unterstützen wollen.

Ziel ist es, dass PLATO 2 vorrangig öffentlich geförderte Forschungsvorhaben und -einrichtungen unterstützt und als Vermittlungsstelle agiert. Zur Durchführung von Forschungsprojekten sollten die am jeweiligen Forschungsprojekt Teilnehmenden zur anlassbezogenen und zeitlich begrenzten Verarbeitung und Zusammenführung von Daten in sicherer Verarbeitungsumgebung berechtigt sein. (Die Bereitstellung der Daten durch die Dateninhabenden ist im Rahmen von § 27 BDSG zulässig; § 8 Absatz 5 bis 9 BDSG gilt entsprechend.)

Der PLATO 2-Kompetenzverbund sollte enger Partner der zentralen Antrags- und Registerstelle (ZARS) nach § 10 BKRG für anlassbezogene Fragestellungen der Krebsforschung und -versorgung sein. Die Akteure dieses Kompetenzverbundes sollten darüber hinaus mit allen bereits bestehenden Strukturen und Organisationen im engen Austausch stehen.

5 Struktur Europäischer Raum für Gesundheitsdaten (EHDS)

Im PLATO 2-Kompetenzverbund sind alle großen onkologischen Datenkörper vereinigt und darüber hinaus in enger Zusammenarbeit verbunden mit den wichtigsten Fachorganisationen und Institutionen in der Onkologie. PLATO 2 könnte die Datenzugangs- und Koordinierungsstelle für Gesundheitsdaten am BfArM, welche als „Mittler zwischen den datenhaltenden Stellen und den Datennutzenden" fungieren soll [73], durch krankheitsspezifische Lotsen-, Beratungs- und Vermittlerstrukturen zielgerichtet unterstützen. Somit könnte ein optimales Zusammenwirken übergreifender Strukturen am BfArM und krankheitsspezifischer Datenexpertinnen und -experten und damit ein vernetztes Gesundheitsdatenökosystem geschaffen werden. Deutschland könnte so auch als Modell für andere Länder dienen und mit seinen hohen Datenschutzstandards eine führende Rolle in Europa einnehmen.

II. Aufgaben

1 Übergeordnete Aufgabe und Umsetzung

Übergeordnete Aufgabe wäre es, eine „bundesweite anlassbezogene Datenzusammenführung und Analyse der Krebsregisterdaten aus den Ländern sowie eine Verknüpfung von Krebsregisterdaten mit anderen Daten" (§ 10 BKRG) zu ermöglichen und die klinisch-wissenschaftliche Auswertung aller für die Krebsforschung notwendigen Daten zur Verbesserung der Krebsforschung und -versorgung zu fördern. Dazu könnte der PLATO 2-Kompetenzverbund verschiedene Bausteine zur Verfügung stellen und weiterentwickeln – siehe Kapitel 6 – Bausteine PLATO 2 – u. a. ein umfassendes fachliches Beratungsangebot; ein verbessertes Antragsverfahren für die Daten der Krebsregister (mittels der Softwarelösung ProSkive sowie der Registerdaten-Integrations- und -Transferstelle [RIST]).

Der PLATO 2-Kompetenzverbund sollte allen Einrichtungen und Personen offenstehen, welche die Krebsforschung und -versorgung unterstützen wollen (z. B. den Vertretenden von Registern und Kliniken sowie weiteren Institutionen und Initiativen wie NUM, NFDI4Health [Nationale Forschungsdateninfrastruktur für personenbezogene Gesundheitsdaten], genom.de, MII, DigiNet/nNGM). PLATO 2 könnte dadurch zu einem Forum für den Austausch zur Verbesserung der Forschung und Versorgung von Krebserkrankungen werden.

2 Aufgaben und Befugnisse im Einzelnen

Der PLATO 2-Kompetenzverbund sollte unterschiedliche spezifische Beratungsleistungen bereitstellen, die von Forschenden gegen entsprechende Entgelte in Anspruch genommen werden können – z. B. die Konkretisierung und Spezifizierung der klinisch-onkologischen Fragestellung mit Identifikation der erforderlichen Datenquellen, die Übernahme der Antragstellung bei den einzelnen Datenhaltenden, die Erstellung der Matrices für das *Linkage* und die Übermittlung der Matrices an die Datenhaltenden (nach einheitlicher Standardisierung) sowie die Datenprüfung und die Datenauswertung.

Der PLATO 2-Kompetenzverbund sollte darüber hinaus geförderte Forschung, insb. zur Beantwortung offener Fragen aus onkologischen Leitlinien, aus Wissenschaft und Politik, sowie eine strukturierte Überprüfung von in klinischen Studien ermittelten Effekten in der Routineversorgung betreiben und an der Weiterentwicklung und Etablierung von Standards mitwirken.

Konkret würden die Aufgaben wie folgt aussehen:

1. Beratung von Forschungseinrichtungen und weiterer Datennutzenden sowie Dateninhabenden, insbesondere
   a) zur Ermittlung der für die konkrete Forschungsfrage erforderlichen Daten,
   b) zur Antragstellung auf Datennutzung,
   c) zu Möglichkeiten für vertragliche Berechtigungen zur Sekundärnutzung von Gesundheitsdaten und
   d) zur Prüfung der Validität von Daten.
2. Datenauswertung (z. B. Bewertung von Leitlinien und Evaluierung neuer Therapien)
3. Durchführung von Aufgaben nach den Punkten 1. a) bis d) nach Auftrag
4. Berechtigung, eigene Forschung zu betreiben
5. Weiterentwicklung und Etablierung von Standards

III. Finanzierung und Koordinierungsstelle

1 Finanzierung

Zur Finanzierung von PLATO 2 auf nationaler Ebene sollte das Projekt nach Finalisierung des Konzeptes mit einer gesetzlichen Anschubfinanzierung in der Onkologie umgesetzt werden. Die Struktur könnte im Zuge der Prüfung der Machbarkeit in der Anfangsphase aufgebaut werden, die Prozesse könnten etabliert und optimiert werden und PLATO 2 könnte so für eine zukunftsweisende Forschungsinfrastruktur genutzt werden.

Ausführliche Darstellung der Finanzierung: siehe Ausführungen in Abschnitt 5.5 – Finanzierung.

2 Koordinierungsstelle

Ansprechpartner mit Lotsenfunktion für alle Fragen, die an den PLATO 2-Kompetenzverbund gerichtet werden, wäre die PLATO 2-Koordinierungsstelle, die bei der ADT angesiedelt werden sollte.

Ziel der beratenden und vernetzenden Stelle wäre es u. a., anfragende Forschende gut durch die verschiedenen Anwendungen zu „lotsen" und ebenso, wenn benötigt, Auswertekompetenz zur Verfügung zu stellen.

Die konkreten Aufgaben wären demnach u. a.:

1. Organisation der Beratung der Antragstellenden über die Beratung der Datenzugangs- und -koordinierungsstelle (DAKO) am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hinaus
2. Zusammenstellung der möglichen Datenquellen und Ansprechpartner/-innen für die Forschende oder den Forschenden zur Beantragung der Daten (Lotsenfunktion)
3. Optional: Konkrete Unterstützung bei der Erstellung des Datennutzungsantrags
4. Optional: Erstellung einer Datenmatrix mit allen notwendigen Datenquellen (Grundlage onkologischer Basisdatensatz [oBDS]); Harmonisierung der Datenformate (Matrices)
5. Optional: Koordination der Auswertung mit Expertinnen und Experten aus allen für eine Fragestellung relevanten Bereichen

Ausführlichere Darstellung zur Koordinierungsstelle: siehe Ausführungen in Abschnitt 6.1 – Baustein Beratung/Begleitung.

IV. Datenzusammenführung und Verknüpfungsbefugnis

1 Datenzusammenführung

Die Autorinnen und Autoren des Konzeptes PLATO 2 sprechen sich dafür aus, dass die Datenzusammenführung bei Daten ohne Einwilligung anlassbezogen und zeitlich begrenzt in einer bestehenden sicheren Verarbeitungsumgebung erfolgen sollte. Voraussetzung wäre eine forschungsfreundliche Ausgestaltung dieser sicheren Verarbeitungsumgebung. Unter anderem sollte ein 24/7-Remote-Zugriff des oder der Forschenden auf die sichere Verarbeitungsumgebung gewährleistet sein.

Bei vorliegender Einwilligung würde die Datenzusammenführung bei den jeweiligen Vertrauensstellen (siehe auch Abschnitt 6.4.3 – Vertrauensstelle) erfolgen. Die Datenherausgabe an Forschende könnte in pseudonymer Form – unter entsprechenden Datenschutz- und -sicherheitsauflagen – erfolgen.

Mit PLATO 2 wird keine Vorratsdatenspeicherung angestrebt.

2 Verknüpfungsbefugnis

Die datenschutzrechtliche Rechtsgrundlage müsste zur Erfüllung der Aufgaben die Übermittlung von Daten an die jeweiligen Antragstellenden/Kooperationspartner sowie die Verknüpfung der bereitgestellten Daten umfassen.

Die Datenhoheit würde bei den jeweiligen Datenhaltenden/Netzwerkteilnehmenden bleiben.

V. Expertenpanel

1 Funktion

Wahrnehmung der Beratungsaufgaben nach II. 2. Nr. 1 dieses Kurzüberblicks.

2 Themenspezifische Expertenpanels

Das Expertenpanel sollte aus Personen mit unterschiedlichen Expertisen bestehen, die jeweils fragestellungsspezifisch angefragt werden und Anträge/Fragestellungen bewerten und einordnen können. Dazu zählen Registervertretende und klinisch Tätige (u. a. aus dem BOQK [Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz]-Auswerteteam der ADT), Patientenvertretende sowie Vertretende der DKG, der Deutschen Krebshilfe sowie weiterer Institutionen und Initiativen, z. B. NUM, NFDI4Health, genom.de, MII, DigiNet/nNGM.

VI. Zusammenarbeit und Berichterstattung

1 Zusammenarbeit

Ein enger und regelmäßiger Austausch erfolgt mit den maßgeblichen Einrichtungen der Krebsforschung.

2 Berichterstattung

Eine Berichterstattung über wesentliche Ergebnisse und Vorschläge für die Fortentwicklung PLATO 2 würde nach Bedarf erfolgen.

Insgesamt sollte die mögliche Plattform-/Verbundlösung PLATO 2 mit den folgenden Bausteinen die Zusammenarbeit aller Akteure im Sinne der o. g. Brückenfunktion unterstützen:

1. Beratung/Begleitung (Abschnitt 6.1)
2. Expertenpanel (Abschnitt 6.2)
3. Antragsmanagement Krebsregisterdaten (Abschnitt 6.3)
4. *Data Linkage* (Abschnitt 6.4)
5. Patienten(re)kontaktierung (Abschnitt 6.5)
6. Auswertung (Abschnitt 6.6)

Darüber hinaus sollte PLATO 2 die Integration der bestehenden oder geplanten nationalen und internationalen Initiativen vorantreiben, um das Nutzenpotenzial der Krebsregisterdaten in Kombination mit anderen wertvollen Datenquellen optimal auszuschöpfen.

In Kapitel 6 werden die oben aufgeführten sechs Bausteine der PLATO 2-Verbundlösung detaillierter beleuchtet. Dies betrifft sowohl organisatorische Aspekte als auch jeweils geeignete technische Verfahren zur Unterstützung. Zunächst werden die Herausforderungen aufgezeigt und nachfolgend Lösungsvorschläge/Empfehlungen formuliert.

5.4 Einbindung von PLATO 2 in die vorhandene Datenlandschaft

Mit PLATO 2 soll keine neue Struktur in der vorhandenen Datenlandschaft entstehen; vielmehr sollen bestehende Initiativen, Projekte und gesetzliche Strukturen auf der Grundlage vorhandener Datenquellen für bedeutsame medizinische Fragestellungen verbunden und alle Kompetenz für medizinischen Fortschritt datengestützt zeitnah genutzt werden. Im Folgenden sind einige der zurzeit wichtigsten bestehenden Datenquellen genauer darstellt:

5.4.1 Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD)

Das ZfKD am Robert Koch-Institut (RKI) erhält auf gesetzlicher Grundlage jährlich einen umfassenden Datenauszug aus jedem der 15 Landeskrebsregister (LKRs). Die darin enthaltenen versorgungsbezogenen Variablen (z. B. detaillierte Angaben zur Therapie und Nachsorge) erweitern den im ZfKD bereits seit vielen Jahren vorhandenen Datensatz aus den epidemiologischen Krebsregistern. Somit steht dort ein umfassender zusammengeführter Datensatz der LKRs zur Verfügung, der für bundesweite krebsepidemiologische Analysen und Fragen der bevölkerungsbezogenen onkologischen Versorgungsforschung genutzt werden kann [2]. Aufgrund der jährlichen Lieferung der jeweiligen retrospektiven Datenstände aus den Krebsregistern ist der ZfKD-Datensatz weniger aktuell als der Datenbestand der LKRs. Da das ZfKD nicht über identifizierende Angaben der in den LKRs gespeicherten Daten von Patientinnen und Patienten verfügt, ist es bzgl. des Dopplerausschlusses, des *Record Linkage* und der „Best-of"-Zusammenführung der patienten- und tumorrelevanten Daten aus verschiedenen Meldungen auf das Datenmanagement der LKRs angewiesen – und spiegelt damit stets den jeweiligen Zeitpunkt der Lieferung von den LKRs wider. Weitere Meldungen, die zwischenzeitlich bei den LKRs eingehen, sind im ZfKD also (noch) nicht vorhanden. Dasselbe gilt für die Klärung von DCN-Fällen sowie für Korrekturen von Datenfehlern und Auflösungen von Homonym- und Synonymfehlern, die in den LKRs zwischenzeitlich vorgenommen werden konnten. Darüber hinaus können die Patientinnen und Patienten und die Meldenden nicht kontaktiert werden.

Eine bessere Qualität des Datenmanagements beim ZfKD würde die Datennutzungsmöglichkeiten nicht grundsätzlich erweitern, weil die o. a. Einschränkungen fortbestehen würden.

5.4.2 Forschungsdatenzentrum Gesundheit (FDZ Gesundheit) am BfArM

Das FDZ Gesundheit wird auf gesetzlicher Grundlage am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) aufgebaut. Es bietet ab Frühjahr 2025 erste Leistungen an.

Im FDZ dürfen gemäß Gesundheitsdatennutzungsgesetz (GDNG) Daten aus den LKRs mit Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKVen) verknüpft werden. Diese Verknüpfung erfolgt personenbezogen auf Basis der Krankenversichertennummer (KVNR) der GKV.

Der entstehende Datensatz ermöglicht, im Vergleich zu demjenigen am ZfKD, erweiterte Analysen. Durch die GKV-Daten kommen weitere Informationsbereiche (Komorbidität, nichtonkologische Therapien, Inanspruchnahme, Kosten) hinzu. Der verknüpfte Datensatz darf nur in der sicheren Verarbeitungsumgebung des FDZ Gesundheit bearbeitet werden, als Maßnahme zur Verbesserung des Datenschutzes und der Datensicherheit im Rahmen der Weiterverarbeitung von Gesundheitsdaten zu Forschungszwecken und weiteren im Gemeinwohl liegenden Zwecken, woraus jedoch Einschränkungen hinsichtlich der verwendbaren Auswertesoftware resultieren.

Da die FDZ-Daten außerhalb der sicheren Verarbeitungsumgebung nicht zur Verfügung gestellt werden, ist auf diesem Weg die Erweiterung einer klinischen Studie oder einer prospektiven Kohorte durch Krebsregisterdaten und/oder durch Abrechnungsdaten der GKVen derzeit nicht möglich.

5.4.3 Netzwerk Universitätsmedizin (NUM)

Das NUM unterstützt die onkologische Forschung durch:

1. Dateninfrastrukturen, die personenbezogene Verknüpfungen von Daten aus klinischen Studien und prospektiven Kohorten mit Krebsregisterdaten, Abrechnungsdaten der GKVen und PKVen, geeigneten medizinischen Registern und perspektivisch weiteren gesundheitsbezogenen Datenkörpern ermöglichen. Basis ist hierbei stets eine informierte Einwilligung der Studien- bzw. Kohortenteilnehmenden. Die NUM-Infrastruktur für die personenbezogene Verknüpfung von NUM-internen mit NUM-externen Daten ist die Datenannahme- und -aufbereitungsstelle für externe Daten des NUM (NUM-DAAeD).

2. Das NUM könnte potenziell durch die Beteiligung aller Universitätskliniken in Ergänzung anderer Netzwerke – wie dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) – eine herausragende potenzielle Rekrutierungsplattform für onkologische Studien innerhalb und außerhalb des Rechtsrahmens von Arzneimittelgesetz (AMG) und Medizinproduktegesetz (MPG) bieten. Die Universitätskliniken sind für etwa 10 % aller stationären Behandlungen verantwortlich. Dieser Anteil ist für Patientengruppen mit „Seltenen Erkrankungen" (SEs)[53] deutlich höher; das Gleiche gilt für Patientinnen und Patienten mit besonders komplexem Behandlungsbedarf. Diese Gruppen sind aber häufig besonders relevant für die Durchführung von klinischen Studien. Schwerpunkt im NUM sind späte klinische Studien (Studien der Phase III und Phase IV) und vergleichende nichtrandomisierte Studien, die sowohl als *Investigator-initiated Studies* als auch in Kooperation mit externen Sponsoren unterstützt werden sollen. Die hierfür im NUM vorbereiteten Infrastrukturen umfassen das Studiennetzwerk, das Management von modularen informierten Einwilligungen (*Broad Consent* und Studienmodule) und Widerrufen, weitere Treuhandstellen (mit Funktionen wie Pseudonymisierung, Dopplerausschluss und *Record Linkage)*, das zentrale Datenmanagement, das *Biobanking* und die Transferstelle für die Beantragung von Studiendaten für Forschungsnutzungen.

5.4.4 Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) / Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)

Perspektivisch wird eine Einbeziehung des DKFZ und des NCT-Netzwerks in den PLATO 2-Kompetenzverbund angestrebt. Das DKFZ und das NCT sind zentrale Einrichtungen für die Erforschung, Prävention und Behandlung von Krebserkrankungen in Deutschland. Beide Institutionen generieren und verwalten eine Vielzahl von Daten, die für die Krebsforschung und die klinische Anwendung von Bedeutung sind, darunter klinische, molekulare und genomische Daten, Bildgebungs-, Biobank- und Studiendaten sowie Daten aus der Prävention und von Früherkennungsuntersuchungen. Wichtige Anlaufstellen sind u. a. die DKFZ „Omics IT and Data Management Core Facility" (ODCF)[54], das Nationale Krebspräventionszentrum[55] oder das „NCT Data Repository"[56] für die Sekundärnutzung von Studien- und Versorgungsdaten von NCT-StudienPatientinnen und Patienten.

5.4.5 Bedeutung von PLATO 2 in der Forschungslandschaft

Wie zu Beginn von Kapitel 5 – PLATO 2 – gesetzlich beauftragtes Konzept für eine zukunftsweisende Forschungsinfrastruktur für die Onkologie beschrieben, soll PLATO 2 für klinisch Versorgende und Forschende in der Onkologie eine bessere Verfügbarmachung von

---

[53] Definition innerhalb der EU: Wenn nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen von einer Krankheit betroffen sind, handelt es sich um eine Seltene Erkrankung (vgl. [76]).

[54] https://www.dkfz.de/de/forschung/zentrale_einrichtungen/CF_omics.html

[55] https://www.dkfz.de/de/nationales-krebspraeventionszentrum/nationales-krebspraeventionszentrum.php

[56] https://nct.dkfz.de/nct/newsroom/news-detail/ag-nct-it-strukturen-inside.html

versorgungsnahen Daten (VeDa) aus dem ambulanten und stationären Bereich, aus LKRs, aus Spezialregistern (z. B. RABBIT[57], StuDoQ[58], HerediCaRe[59]) und aus weiteren Initiativen wie dem Nationalen Netzwerk genomische Medizin Lungenkrebs (nNGM)[60] und dem Netzwerk der Zentren für Personalisierte Medizin (ZPMs)[61] ermöglichen. Dies sollte auf Basis eines Kompetenzverbundes – wie in Abschnitt 5.1 – PLATO 2-Kompetenzverbund beschrieben – auf den Weg gebracht werden. PLATO 2 könnte so perspektivisch die Arbeit der zentralen Datenzugangs- und -koordinierungsstelle (DAKO) am BfArM zeitnah für onkologische Fragestellungen unterstützen und somit möglicherweise Pilot auch für andere Erkrankungen außerhalb der Onkologie und für den Europäischen Gesundheitsdatenraum (*European Health Data Space* [EHDS]) sein.

5.5 Finanzierung

Zur Finanzierung von PLATO 2 auf nationaler Ebene sollte das Projekt nach Laufzeitende und Finalisierung des Konzeptes mit einer Anschubfinanzierung in der Onkologie umgesetzt werden. Der PLATO 2-Kompetenzverbund könnte im Zuge der Prüfung der Machbarkeit aufgebaut und Prozesse könnten etabliert und optimiert werden.

Wesentliche Punkte der Finanzierung:

- Die Leistungen von PLATO 2 sollten künftig bei Projektvorhaben des Bundes als Förderbestandteil aufgenommen werden und förderfähig sein.
- Zudem sollte eine Teilfinanzierung der mit der Infrastruktur verbundenen Kosten über das Erheben von kostendeckenden Entgelttatbeständen (z. B. für Kosten der Antragsbearbeitung, Beratung, Matrizenerstellung, Auswertung) umgesetzt werden.
- Wenn PLATO 2 eine Rolle im EHDS einnehmen sollte, müsste dementsprechend ein sinnvolles Finanzierungskonzept erstellt werden.
- Auch eine (Teil-)Finanzierung der Beantwortung von Fragestellungen des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) etc. könnte von Stiftungen und weiteren Organisationen gefördert werden.

Der PLATO 2-Kompetenzverbund bzw. die PLATO 2-Koordinierungsstelle erarbeitet während einer notwendigen Machbarkeitsprüfung eine Teilfinanzierung der mit der Infrastruktur verbundenen Kosten über Erheben von kostentendeckenden Entgelttatbeständen. Auch über die Finanzierung der Machbarkeitsprüfung hinaus sollte eine gewisse Strukturfinanzierung für Anfragen von Anträgen oder für Erstberatungen durch Förderung gewährleistet werden (Grundfinanzierung).

Im Zuge der Anschub- bzw. Pilotphase PLATO 2 sollten vier Personalstellen (drei Stellen gemäß Tarifvertrag für den öffentlichen Dienst der Länder [TV-L] E13, eine Stelle gemäß

[57] https://biologika-register.de

[58] https://www.dgav.de/studoq.html

[59] https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/forschung-publikationen/register-heredicare

[60] https://nngm.de

[61] https://zpm-verbund.de/de/ueber-die-zpm/personalisierte-onkologie

TV-L E12) eingerichtet und Sachkosten für eine Erstausstattung der Mitarbeitenden in Höhe von 12.000 € sowie Reisekosten für Expertinnen und Experten und Kosten für Vernetzungstreffen eingeplant werden.

5.6 Ausblick

Mit den im vorliegenden Konzept beschriebenen Aufgaben könnte PLATO 2 im Zuge der Machbarkeitsprüfung oder im Anschluss so aufgebaut werden, dass PLATO 2 (wie das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG], das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus [InEK GmbH] oder auch die Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH [DAkkS]) zum Beliehenen wird.

Es ist anzustreben, dass PLATO 2 öffentlich-rechtliche Aufgaben über Fördermittel des „Spitzenverbands Bund der Krankenkassen" bekommen könnte, wenn sie im Interesse der Aufgaben der GKVen liegen. Die Beratungsleistungen und Datendienste könnten über Entgelte/Gebühren finanziert werden.

6 Bausteine PLATO 2

Im Folgenden sollen die in Kapitel 5 bereits aufgeführten sechs Bausteine der PLATO 2-Verbundlösung detailliert beleuchtet werden. Dies betrifft sowohl organisatorische Aspekte als auch jeweils geeignete technische Verfahren zur Unterstützung. Zunächst werden die Herausforderungen aufgezeigt und nachfolgend Lösungsvorschläge/Empfehlungen formuliert.

6.1 Baustein Beratung/Begleitung

Herausforderung: Fehlende Beherrschbarkeit durch Forschende aufgrund der Komplexität der Strukturen des Managements versorgungsnaher Daten; steigender Bedarf an Beratung

Moderne Gesundheitsforschung wird aufgrund technologischer Entwicklungen, neu erschlossener Datenquellen und zunehmender Erkenntnisse komplexer und aufwendiger.

Vor allem klinisch Forschende benötigen eine Anlaufstelle mit dem Angebot der Beratung und Begleitung. Die Komplexität der bestehenden und weiter aufzubauenden Strukturen und der damit verbundenen Abläufe erfordert eine niederschwellig erreichbare Hilfestellung und Begleitung von Projekten, damit diese v. a. auch für klinisch Forschende machbar werden. Auch vor dem Hintergrund der Entwicklungen des Europäischen Gesundheitsdatenraums (*European Health Data Space* [EHDS]) gehen die Autorinnen und Autoren davon aus, dass die derzeitigen beratenden Stellen u.a. bei der zentralen Datenzugangs- und -koordinierungsstelle (DAKO) am BfArM sowie bei den Datenhaltenden (u. a. LKRs) wahrscheinlich nicht ausreichend sein werden, dem hohen Bedarf an Beratungsleistung bei Gewährleitung einer notwendigen Beratungsqualität zu entsprechen. Eine zusätzliche Stärkung der Beratungsressourcen ist aus Sicht der Autorinnen und Autoren des vorliegenden Konzepts somit erforderlich, um den Anforderungen gerecht zu werden. PLATO 2 mit seinem Kompetenzverbund sollte dazu dienen, die bestehenden Strukturen zu unterstützen und diese optimal auch für eine klinisch orientierte Forschung mithilfe von versorgungsnahen Daten nutzbar zu machen.

PLATO 2-Empfehlung: Betreiben einer Koordinierungsstelle

PLATO 2 sollte eine Koordinierungsstelle betreiben, die Forschungsideen und klinisch-wissenschaftliche Fragestellungen u. a. von onkologisch Forschenden, der Wissenschaft und der Politik sowie solche, die sich aus dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) ergeben, entgegennimmt. PLATO 2 könnte zudem eine Hilfestellung für die Umsetzung des EHDS im Bereich der Onkologie leisten.

PLATO 2 würde die Zusammenarbeit zwischen Forschenden und Datenhaltenden sowie zwischen deren Zugangsstellen und Beratungsstrukturen fördern. Durch diese Unterstützung würde ein Mehrwert für weiterverarbeitende Stellen entstehen, da Anträge bereits vorbearbeitet und besser abgestimmt eingereicht werden könnten. Dies würde zu einer

effizienteren Antragsbearbeitung führen und würde das gesamte Antragsverfahren beschleunigen. PLATO 2 könnte somit dazu beitragen, die Prozesse der Datenbereitstellung und -nutzung zu optimieren und die Forschungsarbeit im Bereich der Onkologie effektiver zu gestalten.

Die PLATO 2-Koordinierungsstelle – angesiedelt bei der ADT – übernähme dabei eine zentrale Koordinationsfunktion und würde als erste Anlaufstelle für eingehende Anfragen fungieren. In dieser Rolle würde sie, je nach Antrag, Datenquellen, das geeignete Prozedere sowie Hauptansprechpartner identifizieren, um eine effiziente und zielgerichtete Bearbeitung sicherzustellen:

Szenario 1: Wenn ersichtlich ist, dass für die Beantwortung der eingehenden Fragestellung ausschließlich Daten des ZfKD oder der LKRs (und hier eventuell bestimmter LKRs) erforderlich sind, würde eine direkte Weiterleitung zu den entsprechenden Strukturen der LKRs und des ZfKD erfolgen.

Szenario 2: Wenn ersichtlich ist, dass die Anfrage Registerdaten und Abrechnungsdaten der Krankenkassen am FDZ Gesundheit und damit § 3 GDNG betrifft, würde eine Bearbeitung gemäß Gesundheitsdatennutzungsgesetz (GDNG) und eine entsprechende Weiterleitung an die zentrale Datenzugangs- und -koordinierungsstelle (DAKO) am BfArM erfolgen.

Szenario 3: Bei Vorliegen eines *Broad Consent* oder einer studienspezifischen Einwilligung zum *Linkage* von versorgungsnahen Daten (VeDa) mit Daten der LKRs und/oder anderen Datenquellen würde eine Anfrage/Weiterleitung an die Strukturen des Netzwerks Universitätsmedizin (NUM) erfolgen.

Szenario 4: Bei Unklarheit, welche Datenquellen genutzt werden sollten, oder bei ersichtlichem Bedarf weiterer Datenquellen – über die Daten des FDZ Gesundheit und der LKR hinaus – würde das Hinzuziehen des Expertenpanels erfolgen.

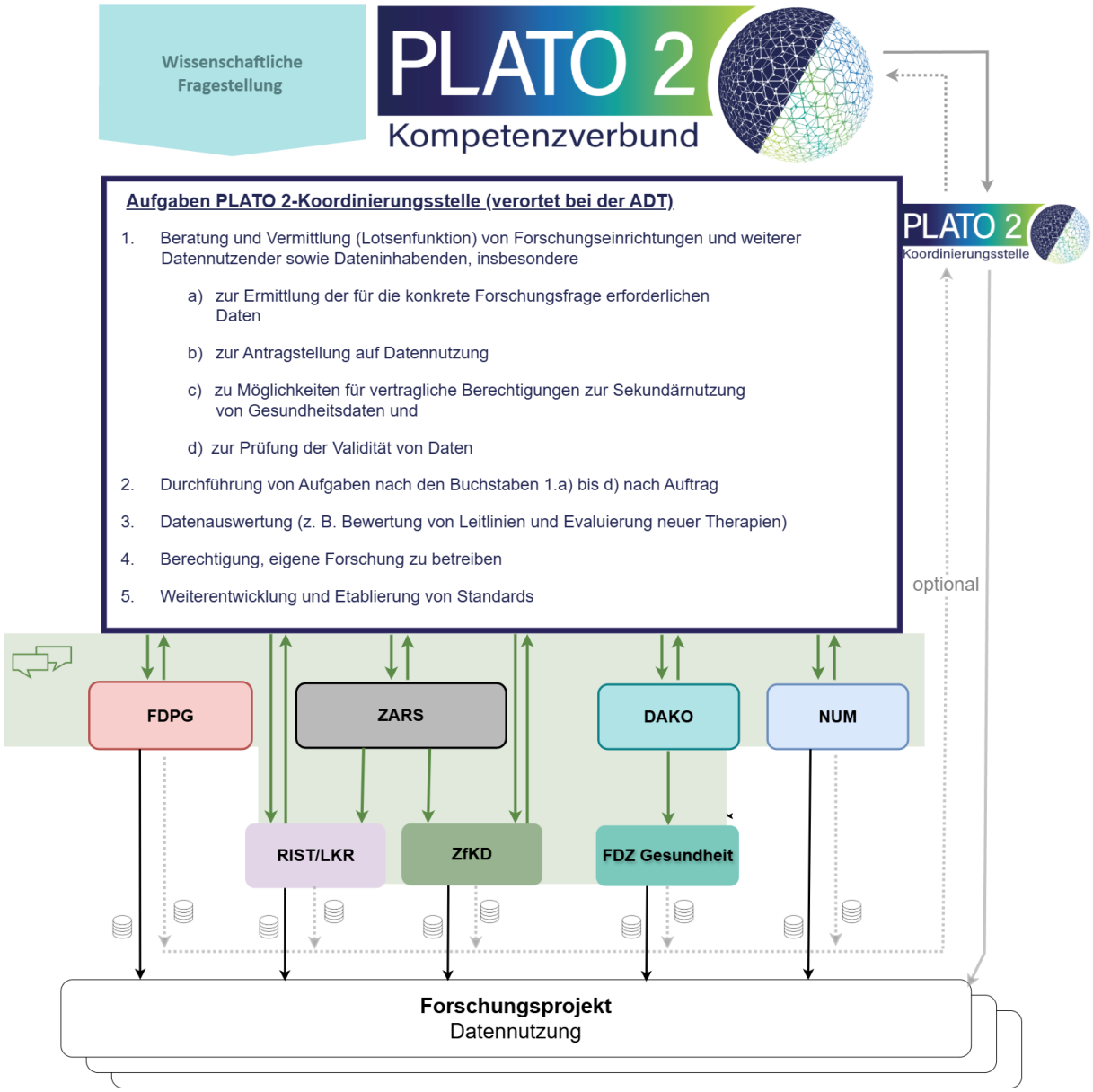

Abbildung 4 Zusammenarbeit des PLATO 2-Kompetenzverbundes mit den für die onkologische Forschung relevanten Strukturen/Organisationen – u. a. FDPG: Forschungsdatenportal Gesundheit, LKR: Landeskrebsregister, NUM: Netzwerk Universitätsmedizin, RIST: Registerdaten-Integrations- und -Transferstelle, ZARS: zentrale Antrags- und Registerstelle, ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Dabei wäre es wichtig, dass der Antragsprozess durch diese Zuordnung nicht verzögert wird. Um den Prozess reibungslos zu gestalten, könnte die PLATO 2-Koordinierungsstelle folgende Maßnahmen ergreifen:

1. Schnelle Identifikation der Zuständigkeiten: Die Koordinierungsstelle hat einen klaren Überblick über die internen und externen Ansprechpartner und könnte so zügig die zuständige Stelle oder Person festlegen. Dies würde die Bearbeitungszeit reduzieren und Verzögerungen vermeiden.

2. Etablierung fester Kommunikationswege: Durch definierte Kommunikationskanäle zwischen der Koordinierungsstelle und den Hauptansprechpartnern könnte eine schnelle Weiterleitung und Rückmeldung gewährleistet werden.
3. Klare Richtlinien und Prozesse: Standardisierte Abläufe und Entscheidungswege innerhalb der Koordinierungsstelle trügen dazu bei, dass Anfragen effizient bearbeitet und Hauptansprechpartner schnell eingebunden werden, ohne dass der Antragsprozess verzögert wird.
4. Regelmäßige Abstimmung: Ein kontinuierlicher Austausch mit den beteiligten Ansprechpartnern und eine laufende Prozessoptimierung würden dabei helfen, den Workflow zu verbessern und die Bearbeitungsdauer von Anträgen zu minimieren.

Durch eine gezielte Koordination und eine effiziente Identifikation der Hauptansprechpartner könnte die PLATO 2-Koordinierungsstelle sicherstellen, dass der Antragsprozess zügig und reibungslos abläuft, ohne unnötige Verzögerungen sowie Doppel- oder sonstigen Mehraufwand.

Nach Prüfung und Empfehlung/Beratung durch das PLATO 2-Expertenpanel – im Sinne einer Vorprüfung mit Blick auf Beratungsbedarf, z. B. zu verschiedenen Datenquellen – sollte perspektivisch eine erleichterte Datenbereitstellung durch die Verbund-/Kooperationspartner erreicht werden.

Dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) wird empfohlen, die Verbundpartner von PLATO 2 mit der Einrichtung und beim Betrieb einer Experten- und Beratungsplattform (PLATO 2-Kompetenzverbund) zu beauftragen.

Im PLATO 2-Kompetenzverbund sollte die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) zur Wahrnehmung der Aufgaben mit dem Aufbau der bereits erwähnten Koordinierungsstelle für die Forschung mit versorgungsnahen onkologischen Daten beauftragt werden. Die ADT ist in Deutschland seit vielen Jahren der kompetente Ansprechpartner für klinisch tätige Onkologeninnen und Onkologen in Fragen der Forschung mit versorgungsnahen onkologischen Daten. Die ADT bietet ein Netzwerk, dem neben großen und spezialisierten onkologischen Einrichtungen wie den Comprehensive Cancer Centers (CCCs), den Nationalen Centren für Tumorerkrankungen (NCTs) und den onkologischen Zentren auch kleinere onkologische Behandlungseinrichtungen und die Mehrheit aller Landeskrebsregister (LKRs) angehören. Gegenwärtig bestehen erhebliche Unsicherheiten für die onkologische Forschung, weil vielen Onkologeninnen und Onkologen sowie Forschenden die vorhandenen Datenquellen, die jeweiligen Rechtsgrundlagen und Regularien, die Antragsprozesse etc. unklar sind. Dasselbe gilt für die in den einzelnen Quellen vorhandenen Datenumfänge sowie für die Qualität der Daten und deren Vollständigkeit. Hinzu kommen Herausforderungen bei der Konkretisierung und Operationalisierung von klinisch relevanten Forschungsfragen, die eine Voraussetzung für eine konkrete Antragstellung darstellen. Notwendige Evidenzgenerierung wird dadurch behindert oder ganz unmöglich gemacht.

Viele sinnvolle onkologische Forschungsprojekte kamen in der Vergangenheit auf diese Weise nicht zur konkreten Ausführung.

Die PLATO 2-Koordinierungsstelle würde in Zusammenarbeit mit allen Partnern ein umfassendes fachliches Beratungsangebot und den Auftritt als Ansprechpartner mit Lotsenfunktion für alle Fragestellungen, die an den PLATO 2-Kompetenzverbund gehen, organisieren. Ziel dieser beratenden und vernetzenden Koordinierungsstelle wäre es also, anfragende Forschende gut durch die verschiedenen Anwendungen zu „lotsen" und ebenso, wenn benötigt, Auswertekompetenz zur Verfügung zu stellen (siehe Abschnitt 6.6 – Baustein Auswertung).

Die PLATO 2-Koordinierungsstelle übernähme insb. folgende Aufgaben:

1. Organisation der Beratung von Antragstellenden (Personen wie Verantwortliche für Leitlinien, Klinikerinnen und Kliniker, Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, Politikerinnen und Politiker, Vertretende von Patientenorganisationen sowie anderer Interessengruppen) zur Konkretisierung und Spezifizierung der klinisch-onkologischen Forschungsfrage – eventuell unter Mitwirkung des Expertenpanels. Dies beinhaltet auch die Beteiligung an einem strukturierten Prozess zur Beantwortung offener Fragen der onkologischen Leitlinien in enger Kooperation mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) und der strukturierten Überprüfung von in randomisierten kontrollierten Studien (*Randomized Controlled Trials* [RCTs]) ermittelten Effekten in der Routineversorgung (externe Validität). Hierfür stellt die Koordinierungsstelle bei Bedarf auch Auswertekompetenzen zur Verfügung.
2. Zusammenstellung der Datenquellen und Ansprechpartner; Lotsenfunktion zur Beantragung bei der oder den folgenden geeigneten Datenquellen für die Beantwortung der jeweiligen Fragestellung:
   a) Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am RKI: z. B. für epidemiologische und versorgungsepidemiologische Fragestellungen
   b) Forschungsdatenzentrum Gesundheit (FDZ Gesundheit) beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): für deskriptive und analytische Auswertungen von Krebsregisterdaten ohne Einwilligungen in Verbindung mit Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKVen) in einer sog. sicheren Verarbeitungsumgebung (ohne Datenübergabe an den Forschenden oder die Forschende)
   c) Registerdaten-Integrations- und -Transferstelle (RIST) der Krebsregister gemäß § 65c SGB V: für klinische Studien, Kohortenstudien oder Interventionsstudien mit Krebsregisterdaten
3. Optional: Konkrete Unterstützung bei der Erstellung des Datennutzungsantrags

4. Optional: Erstellung einer Datenmatrix mit allen notwendigen Datenquellen (Grundlage ist der onkologische Basisdatensatz [oBDS]; Harmonisierung der Datenformate, also der Matrices)
5. Optional: Koordination der Auswertung mit Expertinnen und Experten aus allen für eine Fragestellung relevanten Bereichen
6. Bereitstellung von Informationen zu den antragstellenden Nutzungsberechtigten, zu den Vorhaben, für die Daten beantragt wurden, und ihren Ergebnissen – eventuell über ein Online-Portal mit Zugangsgruppen
7. Transparente Darstellung z. B. eigener Fragestellungen, die bearbeitet werden oder abgeschlossen sind, z. B. über das oben erwähnte Online-Portal
8. Förderung einer engen Zusammenarbeit/Vernetzung mit bestehenden Strukturen
9. Information der Öffentlichkeit über Aktivitäten hinsichtlich PLATO 2

Das Nähere zur Organisation und Arbeitsweise der PLATO 2-Koordinierungsstelle sowie zur Ausgestaltung der Aufgaben würde der PLATO 2-Kompetenzverbund in einer Geschäfts- und Nutzungsordnung festlegen. Dafür notwendig wäre ein Stellenaufwuchs der ADT-Geschäftsstelle. Ein Pilotprojekt sollte der tatsächlichen Aufwandsabschätzung dienen. Eine Entgeltordnung sollte im Zuge der Machbarkeitsprüfung in Betracht gezogen werden.

Über eine Finanzierung der Anschub- oder Pilotphase durch Bundesmittel sollten die Grundlagen für eine erfolgreiche Beratung und Unterstützung von Forschenden (siehe die in Kapitel 5 genannten Aufgaben) gelegt und eine Unterstützung für den Auf- und Ausbau der Koordinierungsstelle sowie des notwendigen Know-hows und Netzwerks gewährt werden. Unterstützt werden sollten daneben die Anbahnung der Zusammenarbeit und die Vorbereitung gemeinsamer Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten im Bereich der onkologischen Leitlinien. Weitere Details zur Finanzierung werden im Abschnitt 5.5 – Finanzierung beschrieben.

6.2 Baustein Expertenpanel

Herausforderung: Erfordernis einer umfassenden und kompetenten Beratung und Unterstützung für die erfolgreiche Nutzung vorhandener Daten

Gegenwärtig ist die Nutzung der vorhandenen Datenressourcen durch die onkologische Forschung unzureichend. Zu den Gründen gehören heterogene, komplizierte oder gänzlich fehlende Regularien für die Datenübergabe und die Forschungsdatennutzung der vorhandenen Datenressourcen, unklare gesetzliche Rahmenbedingungen und datenschutzrechtliche Restriktionen. Außerdem besteht ein begrenztes Wissen der Forschenden über die vorhandenen Datenressourcen und ebenso der für die Datenressourcen Verantwortlichen zu aktuellen relevanten onkologischen Forschungsfragen.

Die große Mehrheit der klinischen und versorgungswissenschaftlichen Fragestellungen erfordert, wie die PLATO 2-*Use Cases* zeigen, die Verknüpfung von zwei oder mehr der vorhandenen Datenquellen. Auf der Datenseite bestehen hier jedoch nach wie vor erhebliche Herausforderungen hinsichtlich der Interoperabilität; das erschwert die Verknüpfung von mehreren Datenquellen. Die valide Verknüpfung unterschiedlicher Datenkörper erfordert daher umfassende Kenntnisse der jeweiligen Entstehungsprozesse und Kontexte, ihrer spezifischen Informationsinhalte, ihrer Stärken und Limitationen sowie konkrete Erfahrungen mit deren Forschungsnutzung.

Zudem sind die Bedingungen der Beantragung von Daten für die Forschungsnutzung (u. a. *Use & Access*-Verfahren) häufig aufwendig und komplex, zwischen den einzelnen Datenkörpern heterogen und oft wenig praxisnah. Nicht zuletzt sind auch profunde Kenntnisse der jeweils einschlägigen gesetzlichen und regulatorischen Rahmenbedingungen erforderlich. Diese entwickeln sich sowohl in Deutschland als auch in der EU seit mehreren Jahren kontinuierlich und sind für die Mehrheit der Forschenden undurchschaubar.

Die erfolgreiche Forschungsnutzung vorhandener Daten erfordert somit aus Sicht der Autorinnen und Autoren eine umfassende und kompetente Beratung und Unterstützung vor und während der Projekte.

PLATO 2-Empfehlung: Aufbau eines Expertenpanels

Das Expertenpanel würde aus Personen mit unterschiedlichen Expertisen bestehen, die jeweils fragestellungsspezifisch angefragt werden und Anträge/Fragestellungen bewerten und einordnen können – u. a. Registervertretende sowie Klinikerinnen und Kliniker (u. a. aus dem Auswerteteam der ADT), Patientenvertretenden sowie Organisationsmitgliedern der DKG, der Deutschen Krebshilfe sowie von weiteren Institutionen und Initiativen (z. B. NUM, NFDI4Health, genom.de, MII, DigiNet/nNGM). Angedacht ist ein transparentes Bewerbungsverfahren. Kriterien für die Aufnahme in das offen gelistete PLATO 2-Expertenpanel sollten mit der Umsetzung des PLATO 2-Kompetenzverbundes durch die mitwirkenden Organisationen festgelegt werden. Ziel wäre es, eine breite Expertise aufzubauen mit Kenntnissen zu den Datenquellen und *Linkage*-Verfahren sowie mit Auswertekompetenz und medizinischem Fachwissen. Das erwartete Engagement wäre ehrenamtlich, böte den beteiligten Expertinnen und Experten jedoch die große Chance zur fachlichen Vernetzung sowie zur Beteiligung an Forschungsverbünden und an wissenschaftlichen Publikationen.

Rahmenanforderungen für das Expertenpanel:

1. Vielfalt an Fachwissen: Das Expertenpanel würde Fachleute aus verschiedenen Bereichen der Onkologie umfassen, um ein breites Spektrum an Wissen und Erfahrungen im Hinblick auf die verschiedenen Datenquellen sowie Verfahren abzudecken.
2. Flexibilität: Expertinnen und Experten könnten je nach Bedarf und Projektanforderungen hinzugezogen werden.

3. Unabhängigkeit: Expertinnen und Experten arbeiten unabhängig und objektiv, um unvoreingenommene Bewertungen und Empfehlungen abzugeben.
4. Verfügbarkeit: Die Expertinnen und Experten sind (in der Regel) bereit, (möglichst) kurzfristig für spezifische Aufgaben oder Projekte zur Verfügung zu stehen.

Die PLATO 2-Koordinierungsstelle übernähme die Koordination dieses Expertenpanels, also u. a. die Planung von Rücksprachen, das Verfassen von Protokollen und Berichten sowie die Pflege von Kontakten. All diese Aufgaben wären allerdings mit einem nicht unerheblichen Aufwand verbunden, da es einer systematischen und präzisen Vorgehensweise bedarf, um die Prozesse reibungslos und effizient zu gestalten. Die Koordinierungsstelle würde dabei als zentrale Anlaufstelle und Drehscheibe für sämtliche organisatorische Belange fungieren, was eine gute Planung, Kommunikation und Koordination erfordert.

6.3 Baustein Antragsmanagement Krebsregisterdaten

6.3.1 Gemeinsames Antragsportal der Landeskrebsregister (LKRs)

Herausforderung: Verschiedene Antragswege zur Nutzung von Krebsregisterdaten

Forschende, die den Datensatz der Landeskrebsregister (LKRs) nutzen wollen, können diesen entweder bei den jeweiligen LKRs beantragen oder einen Antrag beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) einreichen. Häufig ist den Forschenden nicht klar, wann welcher Weg für sie der richtige ist.

PLATO 2-Empfehlung: Förderung eines gemeinsamen Antragsportals für Krebsregisterdaten

Um die Datenbeantragung bei den LKRs und beim ZfKD zu vereinfachen und zu vereinheitlichen, sollte eine gemeinsame Antragsplattform etabliert werden. Diese wird im Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten (KRDa-ZuG) auch zentrale Antrags- und Registerstelle (ZARS) genannt.

Aktuell wird im BMG-geförderten Projekt AI-CARE[62] mit der Softwarelösung ProSkive[63] ein Antragsportal auf die Bedürfnisse und Anforderungen der LKRs und des ZfKD angepasst und getestet. ProSkive dient dem Management von Forschungsdaten verschiedener Forschungsstandorte in Deutschland. Hierbei werden speziell die Verwaltung von Anträgen zur Ausgabe und Nutzung von Forschungs- und Patientendaten für die klinische Forschung unterstützt. Gleichzeitig wird für die Forschenden der Beantragungsprozess vereinfacht und der Status des Antrags jederzeit einsehbar gemacht. Zur Ausarbeitung effizienter und umsetzbarer Abläufe wurden im Rahmen des Projektes AI-CARE zunächst die Ist-Zustände der Antragsbearbeitung erhoben und die einschlägigen Rechtsgrundlagen miteinander verglichen. Darauf basierend wurde ein Antragsprozess erarbeitet, der die Verschiedenheit

[62] https://ai-care-cancer.de

[63] https://proskive.de/about

der beteiligten Krebsregister berücksichtigt und dennoch die Prozessschritte vereinheitlicht. Die internen Prozesse der Krebsregister zur Bearbeitung von Anträgen werden dabei nicht direkt verändert, jedoch müssen sie zur Teilnahme am gemeinsamen Antragsverfahren im Rahmen der vorgesehenen Zeitfenster stattfinden. Die Prozesse auf dem Portal werden in einer gemeinsam mit den LKRs erarbeiteten sog. übergreifenden Nutzungsordnung geregelt. Diese legt die vorgenannten Zeitfenster im Rahmen des gemeinsamen Antragsprozesses fest. Ziel ist es, durch diesen gemeinsamen Ablauf eine Beschleunigung der bislang zeitaufwendigen Prozesse zu erreichen. Zur Anbindung an das Portal ist es auch notwendig, dass jedes Krebsregister künftig über eine lokale Nutzungsordnung verfügt, in der die lokalen Prozesse transparent geregelt und in der die lokalen Besonderheiten festgehalten werden. Hierfür wurde ein Template ausgearbeitet und zur Verfügung gestellt. Die übergreifende Nutzungsordnung umfasst auch die Bedingungen, zu denen die beantragten Daten zur Verfügung gestellt werden. Durch die Regelung an dieser Stelle wird dem oder der Forschenden ermöglicht, die Daten aus verschiedenen Bundesländern zu weitestgehend einheitlichen Bedingungen zu erhalten. Geringfügige Abweichungen sind vorerst durch lokale gesetzesbedingt unterschiedliche Regelungen möglich. Auf einen Abbau dieser Unterschiede wird hingearbeitet. Solchermaßen einheitliche Nutzungsbedingungen sind eine grundlegende Voraussetzung für eine Datenzusammenführung, sodass dieses Projekt den Grundstein für die weitere Umsetzung von PLATO 2 legen könnte.

Ab Frühjahr 2025 wird im Rahmen des Projektes AI-CARE das Antragsportal im Echtbetrieb getestet. Um nach Ablauf dieses Projektes im August 2025 das Antragsportal weiter betreiben zu können, wird zunächst eine Verortung der Softwarelösung ProSkive beim Deutschen Krebsregister e. V. (DKR) angestrebt. In PLATO 2 wird eine enge Kooperation mit den LKRs und dem ZfKD angestrebt.

6.3.2 Registerdaten-Integrations- und -Transferstelle (RIST)

Herausforderung: Derzeit keine gemeinsame Datenherausgabe von Krebsregisterdaten möglich

Wenn Daten mehrerer Landeskrebsregister (LKRs) genutzt werden sollen und diese bei den LKRs beantragt werden, müssen bislang die Daten von jedem LKR einzeln über verschiedene Wege herausgegeben und von dem oder der Forschenden selbst zusammengestellt werden.

Neben einem zentralen Antragsportal, das den Antragsprozess Forschender bei den Landeskrebsregistern (LKRs) vereinfachen soll, unterstützt PLATO 2 eine angestrebte Gesetzesanpassung von § 65c SGB V, die eine Bündelung von Funktionalitäten der LKRs bezüglich der Datenflüsse betrifft. Wichtig wäre, dass nach außen für die Forschenden ein möglichst einheitlicher und standardisierter Zugang zum Datenkörper der Krebsregisterdaten angeboten wird. Dies soll mit der Idee der RIST geschaffen werden, die keine neue Institution darstellt, sondern mit den bestehenden Strukturen der LKRs realisiert werden

könnte. Idee ist, dass die LKRs anlassbezogen für die Bereitstellung von bundesweiten Krebsregisterdaten für Forschungszwecke Datensätze von mehreren LKRs mit entsprechenden Verknüpfungsmerkmalen vorübergehend zentralisiert, verknüpft und aufbereitet Dritten bereitstellen dürften. Bereits jetzt dürfen die LKRs für den registerübergreifenden Datenaustausch Meldungen zu Patientinnen und Patienten, die im Bundesland des jeweils zuständigen LKR behandelt wurden bzw. im Bundesland des LKR ihren Wohnsitz haben, im Klartext übermitteln, verarbeiten und speichern. Wenn dies für den Anlass der Datenbereitstellung für Forschungszwecke erweitert werden könnte, würde die Möglichkeit geschaffen, dass die LKRs für spezielle Anfragen bei einem LKR die Daten aller zusammenstellen und herausgeben dürften. Zwar kann eine Zusammenführung von standardisierten Daten auch bei dem oder der Forschenden erfolgen, allerdings bietet die Bündelung der Daten in einem Krebsregister den Vorteil, dass Doppler noch besser ausgeschlossen werden könnten, die Inhalte aus mehreren Meldungen zum selben Patienten oder zur selben Patientin optimal zu einem „Best-of"-Datensatz zusammengeführt und die Sicherstellung der Datenqualität noch umfassender sichergestellt werden könnten.

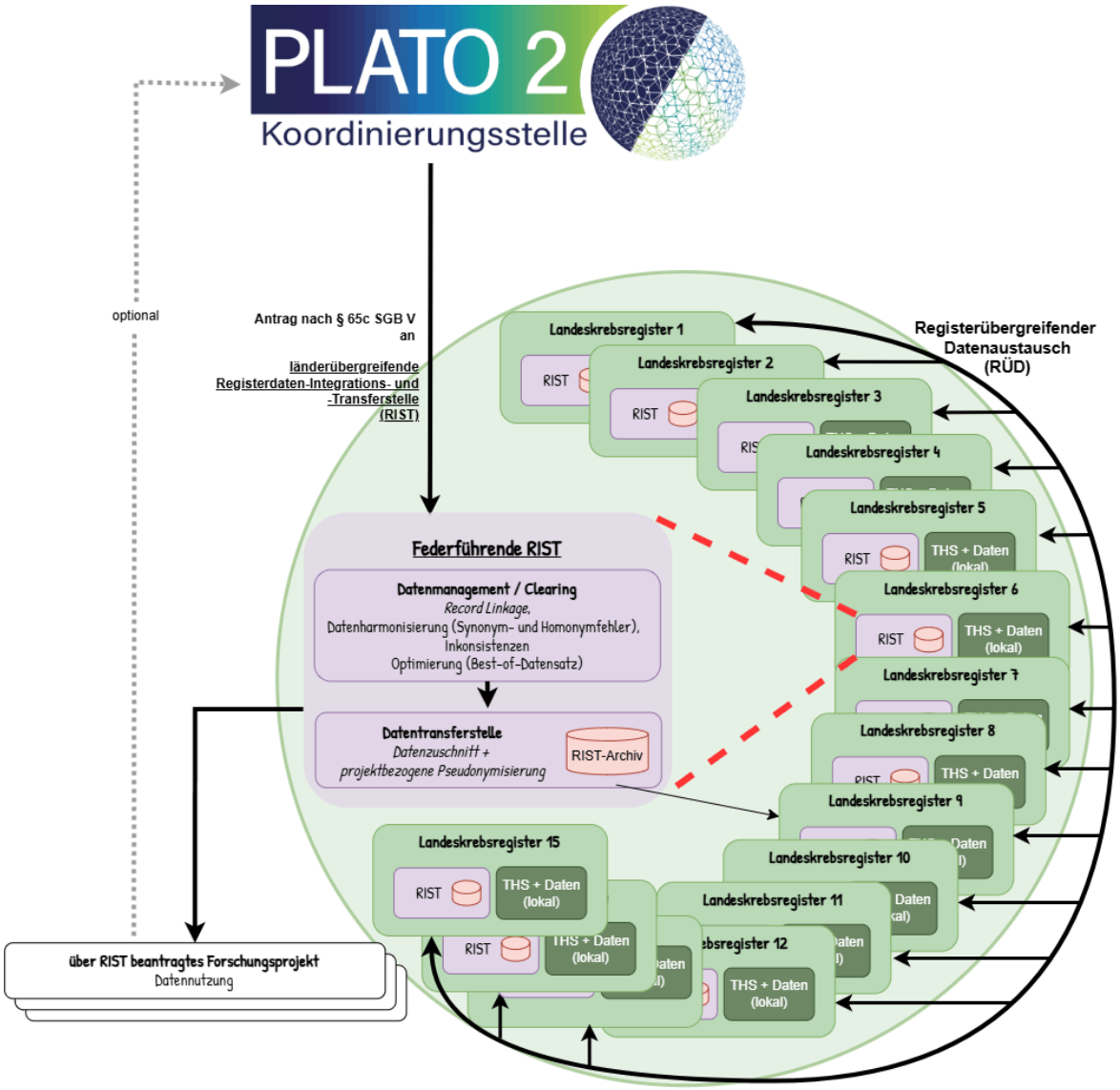

Abbildung 5 Zusammenarbeit der PLATO 2-Koordinierungsstelle mit den länderübergreifenden Registerdaten-Integrations- und -Transferstellen (RISTs)

PLATO 2-Empfehlung: Förderung einer gesetzlichen Anpassung, die eine anlassbezogene Datenzusammenführung für die Datenbereitstellung für Forschungszwecke innerhalb der LKRs ermöglicht

Es wird vorgeschlagen, die dafür bereits bestehende Rechtsgrundlage im § 65c SGB V Abs. 1 Nr. 3 entsprechend zu erweitern. Eine Ergänzung könnte folgendermaßen lauten (kursiv):

§ 65c SGB V Abs. 1 Nr. 3 – alt:	§ 65c SGB V Abs. 1 Nr. 3 – neu:
[…] den Datenaustausch mit anderen regionalen klinischen Krebsregistern bei solchen Patientinnen und Patienten, bei denen Hauptwohnsitz und Behandlungsort in verschiedenen Einzugsgebieten liegen und mit Auswertungsstellen der klinischen Krebsregistrierung auf Landesebene […]	[…] den Datenaustausch mit anderen regionalen klinischen Krebsregistern bei solchen Patientinnen und Patienten, bei denen Hauptwohnsitz und Behandlungsort in verschiedenen Einzugsgebieten liegen und mit Auswertungsstellen der klinischen Krebsregistrierung auf Landesebene *und darüber hinaus im Rahmen der anlassbezogenen Datenzusammenführung für Aufgaben der Datenbereitstellung für Forschungszwecke im Sinne von Nr. 10,* […]

6.4 Baustein *Data Linkage*

Herausforderung: Erfordernis eines *Data Linkage* für die Mehrheit der klinischen und versorgungswissenschaftlichen Fragestellungen

Die große Mehrheit der klinischen und versorgungswissenschaftlichen Fragestellungen – wie die im Konzept beschriebenen *Use Cases* – erfordert die Verknüpfung von zwei oder mehr der vorhandenen Datenquellen (siehe Anhang 3 bis Anhang 10). So enthalten die gesetzlichen Krebsregister, wie bereits in Abschnitt 4.2 – Analyse benötigter Datenquellen beschrieben, Informationen über alle inzidenten und prävalenten Krebspatientinnen und Krebspatienten und deren onkologische *Patient Journey* von der Diagnostik, über Behandlungen und Nachsorge bis zum Überleben – nicht aber Informationen zu Schmerztherapie und Lebensqualität, Komorbidität, nichtonkologischer Medikationen und Inanspruchnahme des Gesundheitssystems aus anderen Gründen. Wichtige Informationen für die Analyse der *Patient Journey* und ihrer Determinanten sind in den Abrechnungsdaten der Krankenkassen enthalten. Spezielle Informationen, z. B. zu Genetik und Mutationsstatus eines Tumors, sind in Spezialregistern wie der „Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients (CRISP) – Register für Lungenkarzinome" oder dem patientenorientierten Register der Zentren für familiären Brust- und Eierstockkrebs (HereditaryCancerRegistry, [HerediCaRe]) enthalten.

PLATO 2-Empfehlung: Verknüpfung mehrerer Datenquellen als Regelfall

Die Verknüpfung von zwei oder mehr Datenquellen muss daher der Regelfall der Forschungsnutzung in der Onkologie werden und würde gleichzeitig unnötige Mehrfachdokumentation vermeiden.

Der Diskussion aus Abschnitt 4.4.1 folgend, sprechen sich die Autorinnen und Autoren des Konzeptes PLATO 2 für die Nutzung aller bestehenden und funktionalen Strukturen aus. Vorgesehen ist demnach, dass der PLATO 2-Kompetenzverbund einerseits vorhandene und andererseits im Rahmen neuer Gesetzgebung aufzubauende Dateninfrastrukturen für die Datenzusammenführung nutzt. Dadurch käme PLATO 2 selbst nicht in die Verantwortung für ein Datenmanagement. Verantwortlich wären gemäß Konzept jene Organisationen, welche den Antrag für das jeweilige Forschungsprojekt mitzeichnen. PLATO 2 würde damit das Thema Datenmanagement im engeren Sinne – technisch und auf den Datenschutz bezogen – bei den jeweils verantwortlichen Antragstellenden belassen. Unberührt davon bliebe, dass unter dem Dach PLATO 2 die einzelnen Mitgliedorganisationen Daten beantragen und auswerten können.

6.4.1 *Data Linkage* ohne Patienteneinwilligung am Beispiel einer anlassbezogenen Zusammenführung von Daten mit onkologischen versorgungsnahen Daten (VeDa)

Um die Notwendigkeit der Möglichkeit einer anlassbezogenen Datenzusammenführung zur Beantwortung tumorspezifischer klinischer Fragestellungen aufzeigen zu können, wurden sieben *Use Cases* (siehe Anhang 1 sowie 3 bis 10) gemeinsam mit Klinikerinnen und Klinikern sowie Koordinierenden der Leitlinien erarbeitet. In den einzelnen *Use Case*-Gruppen arbeiteten Klinikerinnen und Kliniker, Expertinnen und Experten der Krebsregister, Methodikerinnen und Methodiker sowie Forschende gemeinsam nach einem für alle einheitlichen Template. Ziel ist es, tumorspezifische klinische Fragestellungen zu beantworten, indem relevante Daten effizient zusammengeführt und analysiert werden.

Im Folgenden werden mögliche Wege einer anlassbezogenen Zusammenführung von Daten, bei denen teilweise keine explizite Einwilligung für ein *Data Linkage* vorliegt, an den Beispielen der im Rahmen der Konzepterstellung erarbeiteten *Use Cases 3* und *7* ausführlicher dargestellt.

Typische Anwendungsbeispiele einer anlassbezogenen Zusammenführung von Daten mit onkologischen versorgungsnahen Daten (VeDa)

6.4.1.1 Use Case 3 – Themenbereich 3 – PLATO 2: Pharmakovigilanz und Patientensicherheit bei der Anwendung von Immuntherapeutika bei Patientinnen und Patienten mit Melanom (ab erster Verordnung eines Immun-Checkpoint-Inhibitors)

Beschreibung des *Use Case 3*

Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICIs) stellen einen relevanten Fortschritt in der Onkologie dar. 2011 wurde der erste ICI, nämlich Ipilimumab, für das metastasierte Melanom zugelassen. ICIs erzielen bei verschiedenen Tumorentitäten, insb. auch beim metastasierten Melanom, ein dauerhaftes Therapieansprechen, möglicherweise sogar eine Heilung. Die Therapie mit ICIs ist mit einer Reihe von möglichen Nebenwirkungen verbunden, die als immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (*immune-related adverse events* [irAEs]) bezeichnet werden. Bei irAEs handelt es sich um Autoimmunerkrankungen, die unter und nach einer Therapie mit einem ICI auftreten. Sie können jedes Organ des Körpers betreffen. IrAEs können irreversibel sein, also bleibende Schäden verursachen, zeitlich verzögert auftreten und/oder tödlich verlaufen [77–79].

Die onkologischen Fragestellungen in diesem *Use Case* lauten: Wie ist der Wissensstand zwölf Jahre nach der ersten Zulassung von ICIs über die Schäden inklusive Langzeitschäden von ICIs? Wie kann das Risiko einer ICI-Anwendung mit den unbestreitbaren Vorteilen wie Langzeitüberleben oder sogar Heilung abgewogen werden?

Für eine notwendige sich anschließende Hauptstudie wären folgende Fragen von zentraler Bedeutung:

- Wie häufig werden ICIs bei der Indikation Melanom eingesetzt? In welchem Stadium erfolgt die Erstbehandlung? Welche Patientengruppen bekommen besonders häufig oder selten ICIs verordnet? Bestehen regionale Unterschiede im Einsatz von ICIs? Sind Implementierungsbarrieren erkennbar? Wie häufig treten unter ICI-Therapie irAEs auf? Welche irAEs treten auf? Welche Organe sind betroffen? Wie häufig treten schwere, irreversible, tödliche irAEs auf? Wie häufig treten späte irAEs auf (> 6 Monate nach ICI-Therapiestart), welche, wie lange nach Ende der ICI-Therapie? Gibt es regionale Unterschiede in der Häufigkeit und Schwere von irAEs? Gibt es prädiktive Faktoren für die Manifestation und den Schweregrad von irAEs?
- Welchen Einfluss haben irAEs auf die Lebensqualität und andere patientenrelevante Outcomes (u. a. finanziell, psychosozial)?

Methodisch sinnvoll wäre eine longitudinale Beobachtungsstudie auf Basis individuell gelinkter GKV-Routinedaten und LKR-Daten sowie OncoBox-Daten im Beobachtungszeitraum

2009 bis 2024 mit Aufbau auf einem datenschutzkonformen *Linkage*-Verfahren und Einschluss aller Patientinnen und Patienten ohne Systemtherapie von 2009 bis 2010 und erster Nutzung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICIs) beim malignen Melanom im Beobachtungszeitraum ab 2011 sowie einer Kontrollgruppe aus gematchten Patientinnen und Patienten mit Melanom ohne ICI-Behandlung.

Vorgehen nach PLATO 2:

Eine Gruppe von Klinikerinnen und Klinikern beauftragt die PLATO 2-Koordinierungsstelle mit der Datenanalyse im Hinblick auf die oben genannten wissenschaftlich-onkologischen Fragestellungen. Diese wiederum stellt mit den zuständigen Expertinnen und Experten fest, dass zur Beantwortung der Forschungsfragen die Verknüpfung folgender Datenquellen zielführend wäre:

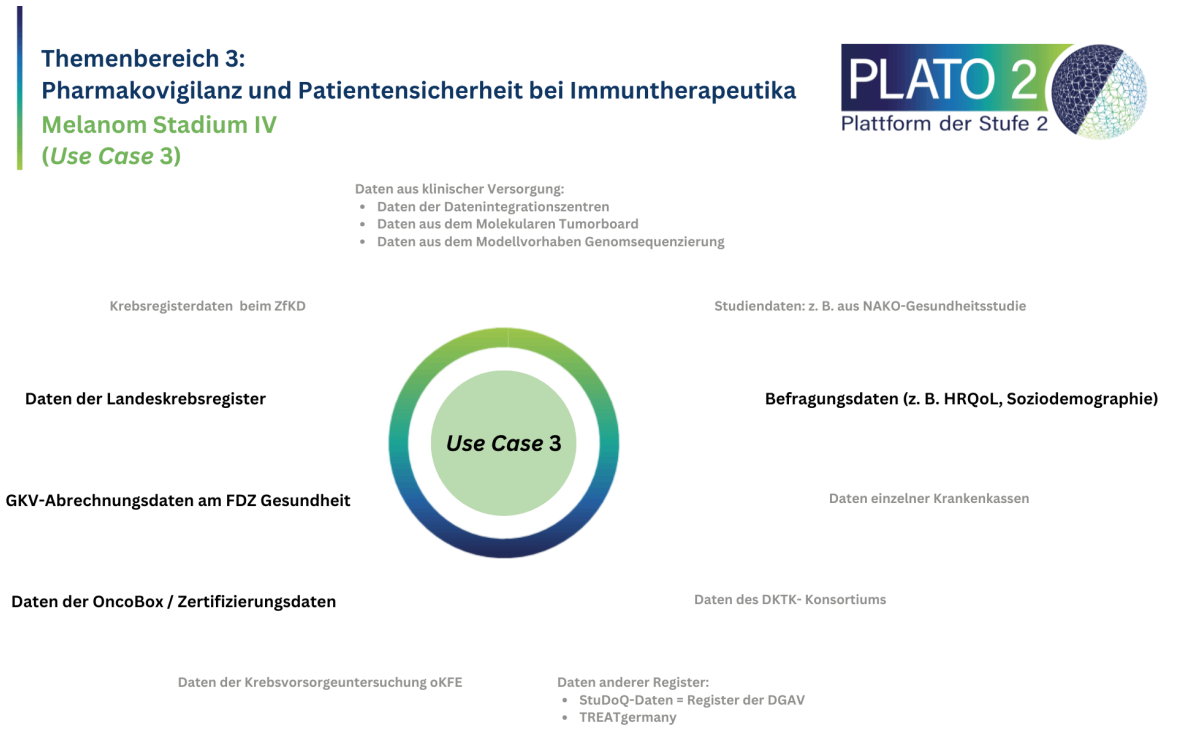

Abbildung 6: Notwendige Datenquellen zur Beantwortung der Forschungsfragen beim metastasierten Malignen Melanom – Use Case 3 – mit (in schwarzer Schrift) Daten der Klinischen Landeskrebsregister, GKV-Abrechnungsdaten beim FDZ Gesundheit, Daten der OncoBox / Zertifizierungsdaten, Befragungsdaten. In grauer Schrift sind weitere Beispiele für Daten aufgeführt, die aber für den Use Case 3 (zunächst) nicht relevant sind.

Die PLATO 2-Koordinierungsstelle wendet sich daraufhin zunächst an die Datenzugangs- und -koordinierungsstelle (DAKO) am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Verknüpfung der notwendigen bundesweiten Daten der Krebsregister mit Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKVen). Auf der Rechtsgrund-

lage des Gesundheitsdatennutzungsgesetzes (GDNG) ist hierfür unter bestimmten Randbedingungen keine Einwilligung der Patientinnen und Patienten erforderlich. Es wird ein Antrag an die DAKO gestellt, der geprüft und bewilligt wird.

Die Datenzusammenführung erfolgt anlassbezogen und zeitlich begrenzt in einer bestehenden sicheren Verarbeitungsumgebung bei Daten ohne explizite Einwilligung der Patientinnen und Patienten, bei denen die Zulässigkeit von Forschung unmittelbar durch Gesetze und Verordnungen geregelt wird (z. B. mit dem sog. Opt-out-Modell[64]). Die im Antrag benannte Forschungsgruppe (Analyse und Koordination über die PLATO 2-Koordinierungsstelle), sollte einen persönlichen Zugang zu einer sicheren Verarbeitungsumgebung auf einem Server des FDZ Gesundheit, wo die im Antrag spezifizierten Daten bereitgestellt werden, erhalten. Dort führt die Gruppe der im Antrag benannten Personen ihre Analysen anhand des geprüften Auswerteplanes durch. Das „technische[n] Verfahren zur Verknüpfung der Daten anhand einer anlassbezogen zu erstellenden Forschungskennziffer" wird gem. § 4 Abs. 9 GDNG vom Bundesministerium für Gesundheit per Rechtsverordnung festgelegt werden[65].

Für die Zusammenführung mit weiteren Datenquellen (hier Zertifizierungsdaten der zertifizierten Hautkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft [DKG] aus der OncoBox und Befragungsdaten zum körperlichen und seelischen Zustand/Befinden, dem *Patient-reported Outcome* [PRO]) müsste das weitere Verfahren nach § 4 Abs. 9 GDNG so aufgebaut werden, dass „es auf weitere Datenhalter ausgeweitet werden kann"[66] oder eine Herausgabe der Ergebnisse dieser ersten Verknüfung in pseudonymisierter Form[67] möglich ist.

Die Ergebnisse würden von der PLATO 2-Koordinierungsstelle bei der ADT in einem Bericht zusammengefasst und für die auftraggebenden Klinikerinnen und Kliniker verständlich einordnet.

PLATO 2-Empfehlung: Voraussetzungen schaffen für eine nutzerfreundliche Forschung

Voraussetzung muss eine forschungsfreundliche Ausgestaltung der sicheren Verarbeitungsumgebung sein. Unter anderem sollte ein 24/7-Remote-Zugriff der Forschenden auf die sichere Verarbeitungsumgebung gewährleistet sein (siehe dazu auch Abschnitt 6.4 – Baustein *Data Linkage*).

Voraussetzung wäre zudem eine rechtmäßige Erhebung der Daten nach Art. 6 Abs. 1 DSGVO (Einwilligung oder gesetzliche Grundlage). Die Übermittlungsbefugnis (nach § 27 BDSG) sollte dabei unabhängig von einer vorher erteilten Einwilligung gelten, um Bedenken, dass diese einer Übermittlung entgegenstehen, wenn die Einwilligung die beabsichtigte Forschung nicht umfasst, zu zerstreuen. Diese Regelung müsste Vorrang gegenüber landesrechtlichen Bestimmungen genießen.

---

[64] Opt-out-Modell: die Möglichkeit, einer Verarbeitung von Daten zu widersprechen; das Widerspruchsrecht gegen die Sekundärnutzung von Daten aus der elektronischen Patientenakte (ePA) ist bereits im GDNG angelegt [80].

[65] Die entsprechende Rechtsverordnung liegt zum Zeitpunkt der Konzeptabgabe (März 2025) noch nicht vor.

[66] Siehe dazu BT-Drucksache 20/9046, S. 54, Erläuterungen zu § 4 Abs. 9 GDNG.

[67] Vorgesehen ist derzeit eine Herausgabe aggregierter Ergebnismengen.

Voraussetzung wäre die Möglichkeit einer weiteren Zusammenführung, z. B. mit Daten der zertifizierten Zentren, wie in *Use Case* 7 im folgenden Abschnitt näher beschrieben.

6.4.1.2 Use Case 7 – Themenbereich 5 – PLATO 2: Studien zur Leitlinienimplementierung, Versorgung und Prüfung von Interventionen beim Mammakarzinom

Beschreibung des *Use Case* 7

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 70.000 Fällen. Die intensive Forschung an dieser Erkrankung hat zu erheblichen Fortschritten in der Diagnostik und Therapie geführt. In randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurden durch Einsatz innovativer Strategien Überlebensvorteile nachgewiesen. Diese fanden Eingang in die Empfehlungen der „S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“[68], die Grundlage des Handelns in den DKG-zertifizierten Brustkrebszentren ist. Eine systematische Prüfung der Wirksamkeit auf Outcome-Parameter wie rezidivfreies oder Gesamtüberleben unter Routinebedingungen findet allerdings bisher nicht statt. Auch fehlen bis dato Informationen zur Implementierung und bestimmte Subgruppen werden in RCTs nicht ausreichend untersucht. Für viele klinisch relevante Fragestellungen liegen keine Daten aus RCTs vor. Diese Probleme könnten durch eine registerbasierte Krebsforschung bearbeitet werden. Dazu sollen Qualitätssicherungsdaten aus den zertifizierten Zentren sowie Daten der Landeskrebsregister (LKRs) und die Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKVen) genutzt werden.

Über die Entwicklung der klinischen Praxis der operativen Therapie des frühen Mammakarzinoms in Deutschland gibt es nur wenige detaillierte Informationen. Dies gilt v. a. für die Darstellung von Versorgungsstrategien und -pfaden und für die Evaluation der (erfolgreichen) Implementierung von Leitlinienänderungen in der senologischen Routineversorgung. Unterschiede zwischen Zentren (u. a. über die Durchdringung von in der Leitlinie empfohlenen Therapie[-sequenzen]) sind ebenfalls bislang nicht auf Bevölkerungsebene untersucht.

Für eine notwendige Studie, eine retrospektive Kohortenstudie, wären folgende Themenfelder von zentraler Bedeutung:

- Die lokale Therapie des frühen Mammakarzinoms
- Die adjuvante medikamentöse Therapie des Hormonrezeptor-positiven (HR-pos.) Mammakarzinoms
- Die neoadjuvante Therapie des Mammakarzinoms

[68] https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom

Vorgehen nach PLATO 2

Eine Gruppe von Klinikerinnen und Klinikern beauftragt die PLATO 2-Koordinierungsstelle mit der Datenanalyse. Diese wiederum stellt mit den zuständigen Expertinnen und Experten fest, dass zur Beantwortung der Fragestellungen die Verknüpfung folgender Datenquellen zielführend wäre:

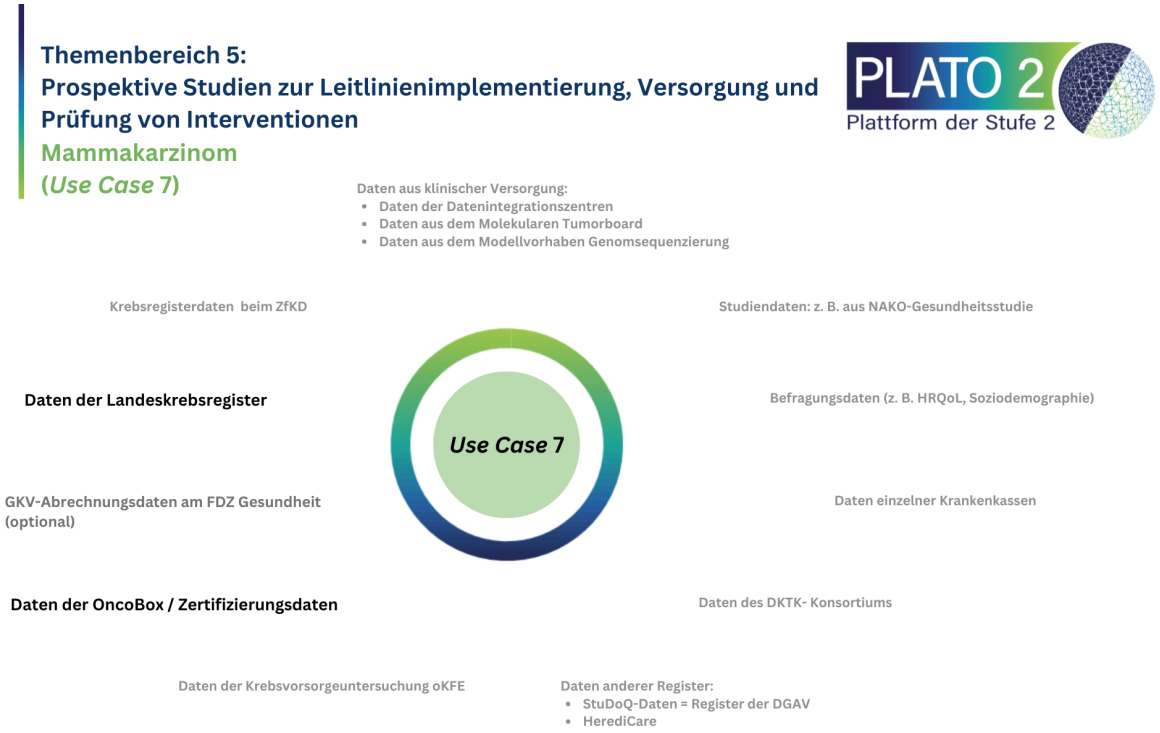

Abbildung 7: Notwendige Datenquellen zur Beantwortung der Forschungsfragen bei Use Case 7 (Mammakarzinom) – mit Daten (in schwarzer Schrift) der Klinischen Landeskrebsregister, Daten der OncoBox / Zertifizierungsdaten und optional GKV-Abrechnungsdaten beim FDZ Gesundheit. In grauer Schrift sind weitere Beispiele für Daten aufgeführt, die aber für den Use Case 7 (zunächst) nicht relevant sind.

Ein *Data Linkage* auf Individualebene ist technisch auf zwei Wegen möglich: entweder im Brustkrebszentrum (siehe Hintergrund Anhang 10) oder außerhalb des Zentrums, beispielsweise nach Zusammenführung der Daten mehrerer Zentren in einem gemeinsamen Pool.

Bislang gibt es kein Beispiel für ein personenbezogenes *Linkage* von Krebsregister- und Zertifizierungsdaten[69] außerhalb von Zentren zu Forschungszwecken. Zentren können allerdings schon jetzt zu ihren Patientinnen und Patienten Daten aus den LKRs bekommen

[69] Mit Zertifizierungsdaten sind die Daten gemeint, die Zentren personenbezogenen erheben, um die zertifizierungsrelevanten Kennzahlen (darunter Qualitätsindikatoren der Leitlinien) zu berechnen, siehe 3.2.8 – Daten aus dem Zertifizierungsverfahren der Deutschen Krebsgesellschaft (über das Zertifizierungsinstitut OnkoZert). Nicht gemeint sind die Kalenderdaten, zu denen Forschungszentren zertifiziert wurden oder ihr Zertifikat verlieren werden. Diese werden zwar vereinzelt für Forschungsprojekte genutzt, es handelt sich aber nicht um personenbezogene Daten und sind daher nicht datenschutzrelevant (DSGVO, BDSG etc.), wenngleich dies natürlich schützenswerte Informationen sind, die üblicherweise nicht frei zugänglich sind.

und verknüpfen [81]. Diese Meldungen können z. B. für die „Matrix Ergebnisqualität" genutzt werden und sind dann zertifizierungsrelevant. Aber auch für zahlreiche Forschungsfragen ist es sinnvoll, beide Datenquellen, also Daten der LKRs und Zertifizierungsdaten gemeinsam zu nutzen. Beide Quellen enthalten Informationen, die jeweils in der anderen nicht enthalten sind. Beim *Use Case 7* sollte zunächst über die Rückmeldung von Daten aus den LKRs an die Zentren (sofern die Landesgesetze dies erlauben) und anschließend eine Zusammenführung gemäß § 6 Abs. 3 GDNG erfolgen (siehe auch [81]). Ein *Linkage* außerhalb des Zentrums oder mit anderen Datenquellen als LKR-Daten könnte in einem zweiten Schritt verfolgt werden.

In diesem *Use Case* sollte die Möglichkeit erprobt werden, Krebsregisterdaten nach Rückmeldung an die Zentren sowie Zertifizierungsdaten mehrerer Zentren gemeinsam außerhalb des Zentrums gemäß § 6 Abs. 3 GDNG auszuwerten. Dieses Vorgehen stellt die Forschenden vor technische und v. a. rechtliche Herausforderungen, sollte aber zur Klärung der bestehenden Rechtsunsicherheiten, wie sie von Straub und Kowalski beschrieben werden [81], in einem weiteren Schritt erprobt werden.

Technische Herausforderungen eines *Linkage* außerhalb der Zentren:

Ein *Linkage* zwischen Zertifizierungsdaten und z. B. Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen ist im Grundsatz möglich mittels a) einer Schlüsselvariablen oder b) aufgrund von in beiden Datensätzen vorliegenden Kombinationen von Merkmalsausprägungen („probabilistisches Linkage") (siehe Abschnitt 3.4.2.2).

Rechtliche Herausforderungen eines *Linkage* außerhalb der Zentren:

Es ist fraglich, ob gemäß § 6 Abs. 3 GDNG ein *Data Linkage* außerhalb der Zentren zulässig ist. Hier stellt sich die Frage, ob Krebsregister als „datenhaltende Gesundheitseinrichtungen" betrachtet werden können. Die Gutachter des für die Konzepterstellung PLATO 2 beauftragten Rechtsgutachtens verneinen [53] das, während Röhrig et al. [82] darauf hinweisen, dass die Definition über Leistungserbringende im Sinne des Sozialrechts hinausreicht und auch Institute ohne Aufgaben in der Krankenversorgung umfasst. Die Definition im GDNG umfasst „Einrichtungen, in denen für Zwecke der Gesundheitsvorsorge […] Daten […] verarbeitet werden". Der Zweck der Krebsregistrierung ist u. a. die Evaluation von Screeningmaßnahmen. Insofern könnte man auch versuchen, diesen Weg zu beschreiten. Möglicherweise müssten hierfür zusätzlich auch die Landeskrebsregistergesetze angepasst werden.

PLATO 2-Empfehlung: *Data Linkage* mit weiteren Datenquellen ermöglichen

Es wird eine Rechtsgrundlage benötigt, die neben dem *Linkage* von LKR- und GKV-Daten auf gesetzlicher Grundlage zusätzlich ein *Linkage* mit Zertifizierungsdaten sowie weiteren Datenquellen (z. B. PRO-Daten, Daten anderer Register) ermöglicht.

PLATO 2-Empfehlung: Datenzusammenführung in sicherer Verarbeitungsumgebung bei Daten ohne Einwilligung

Bei Nichtvorliegen einer Einwilligung des Patienten oder der Patientin zur Datenverknüpfung, bei denen die Zulässigkeit von Forschung unmittelbar durch Gesetze geregelt wird, sollten die Daten in einer sicheren Verarbeitungsumgebung zusammengeführt sowie ggf. mit anderen Datenquellen verknüpft und zur Verfügung gestellt werden.

Dieses System hätte folgende entscheidende Vorteile:

- Die Datenpflege muss bei einer anlassbezogenen Verknüpfung nur auf Landesebene durch die jeweils verantwortlichen Klinischen Krebsregister (LKRs) der Länder erfolgen. Zu beachten ist, dass sich nach Zusammenführung der Daten dennoch erfahrungsgemäß ein hoher Nachpflegebedarf ergibt.
- In die Analyse könnten weitere Datenbanken (z. B. zu molekularbiologischen Daten) einbezogen werden.
- Das System würde überregionale prospektive registerbasierte Studien ermöglichen, die zukünftig wahrscheinlich einen erheblichen Teil der Evidenz in der Onkologie liefern werden. Für diese Studien würden dann Forschungsdatenbanken (bei Vorliegen von Einverständniserklärungen der Patientinnen und Patienten) mit den Krebsregisterdaten kombiniert.

Empfehlungen zum Aufbau von „sicheren Verarbeitungsumgebungen" aus Sicht der am Konzept zu PLATO 2 Mitwirkenden unter der Voraussetzung, dass dies mit der europäischen Gesetzgebung vereinbar ist:

- Niedrigschwelliger Zugang
- Angemessene technische und organisatorische Voraussetzungen zur Nutzung
- Remote-Zugriff mit eigenem Endgerät von verschiedenen Standorten aus
- Einbringen eigener Skripte und eigener Daten – auch sensibler Datensätze (mit Schutz vor dem Zugriff Dritter)
- Gemeinsame sichere Verarbeitungsumgebung nutzbar von mehreren autorisierten Personen; erweiterbarer/anpassbarer Personenkreis im Laufe der Projektlaufzeit
- Arbeit in „sicherer Umgebung" 24/7
- Angemessen langes Vorhalten von Daten
- Neueste und umfangreiche Programme für die Auswertung, die für die Forschungsarbeit notwendig sind
- Hinreichend großer Speicherplatz je Forschendem oder je Forschender; eigener „Desktop", den er/sie eventuell mit seiner/ihrer Projektgruppe teilen kann
- Authentifizierung mittels elektronischer Identität (eID) (oder Personalausweis)
- Keine Einschränkung bisheriger Möglichkeiten der Datennutzung

- Klare und transparente Regeln, im Einklang mit guter wissenschaftlicher Praxis
- Keine Einschränkung auf deutsche Staatsbürger; mögliche Antragstellung aus dem Ausland
- Backup von Zwischenständen und Möglichkeit des eigenständigen Einspielens von gesicherten Zwischenständen
- Exportierbare ausgewertete Tabellen/Daten
- Möglichkeit der nachträglichen Prüfung *(Safe Outputs*[70]*)* in angemessenem zeitlichem Rahmen

6.4.2 *Linkage* mit Patienteneinwilligung am Beispiel der Nutzung klinischer Krebsregisterdaten – außerhalb und innerhalb des Netzwerks Universitätsmedizin (NUM)

In den NUM-Kohorten und NUM-Studien soll die Möglichkeit geschaffen werden, entweder auf der Basis des *Broad Consent* der Medizininformatik-Initiative (MII) oder aufgrund von individueller informierter Studieneinwilligung der Teilnehmenden primäre Studiendaten mit Daten aus externen Datenquellen zu verknüpfen und zu ergänzen. Zu den wichtigsten dieser externen Daten gehören die Registerdaten der 15 Landeskrebsregister (LKRs) nach § 65c SGB V (Brandenburg und Berlin betreiben ein gemeinsames LKR) sowie die Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKVen) sowie der privaten Krankenversicherungen (PKVen). In der NUKLEUS, der „NUM Klinische Epidemiologie- und Studienplattform"[71], wird hierfür eine Datenannahme und -aufbereitungsstelle für externe versorgungsnahe Daten, kurz NUM-DAAeD, aufgebaut. Diese dient als zentrale Kontakt- und Zugangsstelle für die Haltenden der externen Daten [20]. Die DAAeD ergänzt die NUKLEUS-Infrastruktur, die Prozesse und Einrichtungen für das Datenmanagement klinischer Studien und Kohorten sowie die klinisch-epidemiologische Forschung und die Versorgungsforschung. Die NUKLEUS umfasst Treuhandstellenfunktionen, zentrale Infrastrukturen für personenbezogene Daten, Bioproben und Bildgebung sowie ein umfassendes Beratungsangebot für alle Aspekte des Forschungsdatenmanagements. Zur NUKLEUS gehört auch die Transferstelle für NUM-Forschungsdaten, über die nach erfolgreichem Durchlaufen des *Use & Access*-Prozesses die beantragten Forschungsdaten an den Antragstellenden ausgeleitet werden.

Auf der Seite der Krebsregister ist die bundesweite Daten-Übergabestelle die RIST (Registerdaten-Integrations- und Transferstelle). Innerhalb der RIST wird das für den Antrag zuständige LKR bestimmt. Dort werden die Krankenversichertennummern (KVNRs) sowie die identifizierenden Daten derjenigen NUM-Kohorten- und Studienteilnehmenden, die der Datenverknüpfung zugestimmt haben, aus der NUM-Treuhandstelle entgegengenommen. Die identifizierenden Daten sind beispielsweise für NUM-Studien erforderlich, in denen die KVNR nicht erhoben wird. Die Liste der KVNRs bzw. der identifizierenden Daten werden auf alle LKRs verteilt und dort auf Übereinstimmungen geprüft. Alle in den jeweiligen LKRs vorhanden Meldungen zu diesen Kohorten- oder Studienteilnehmenden werden bei Bedarf

[70] *Safe Outputs*: überprüfte und genehmigte Ausgaben

[71] https://www.netzwerk-universitaetsmedizin.de/projekte/nukleus

über den registerübergreifenden Datenaustausch (RÜD) an die RIST (siehe Abschnitt 6.3.2 – Registerdaten-Integrations- und -Transferstelle (RIST)]) übertragen. Dort finden der Dopplerausschluss und die „Best-of"-Bildung statt. Der integrierte Datensatz wird anschließend an die NUM-DAAeD ausgeleitet. Dort findet ggf. die Verknüpfung mit weiteren Datenquellen statt (jeweils auf der Basis einer informierten Einwilligung). Zuletzt wird der aufbereitete Datensatz über die NUKLEUS-Treuhandstelle anhand der ID-Information der Teilnehmenden der jeweiligen NUM-Kohorte oder NUM-Studie zugeordnet und die betreffenden Pseudonyme werden an die NUM-DAAeD zurückübermittelt. Dort werden die ID-Daten gegen die Pseudonyme ausgetauscht, und die ID-Daten werden anschließend gelöscht. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass die ID-Daten ausschließlich in der NUKLEUS-Treuhandstelle verbleiben. Von dort können sie im Verlauf für weitere Verknüpfungen, spätere Rekontaktierung der Teilnehmenden oder auch für die Umsetzung von Widerrufen der informierten Einwilligung verarbeitet werden. Die Daten der Krebsregister werden in dieser pseudonymisierten Form an die zentrale Datenhaltung des NUM übertragen und dort zusammen mit den Primärdaten der betreffenden Kohorte oder Studie gespeichert und für Nutzungsprojekte bereitgehalten. Auch hier sind Art und Umfang der Forschungsnutzung durch die informierte Einwilligung vorgegeben.

Aktuell verfügen im NUM insb. die drei Kohorten des NAPKON[72] („Nationales Pandemie Kohorten Netz") mit den Bezeichnungen SÜP, POP und HAP [45] über entsprechende informierte Einwilligungen für das *Linkage* mit Krebsregisterdaten. In den nächsten Jahren ist – insb. durch die Einrichtung des NUM-Studienkooperationsnetzwerks – mit einem erheblichen Aufwuchs der primären Studien in der NUM-Community zu rechnen. Für einen erheblichen Teil dieser NUM-Studien wird man den *Broad Consent* der MII oder studienspezifische Einwilligungen einholen, die eine informierte Zustimmung zur Verknüpfung mit Daten der Krebsregister und der GKV enthalten.

Vier typische Anwendungsbeispiele der einwilligungsbasierten Forschung mit onkologischen versorgungsnahen Daten:

> *Beispiel 1: Ein klinischer Onkologe ist der Studienleiter (Principal Investigator [PI]) einer deutschlandweiten multizentrischen klinischen Studie. Er möchte nachverfolgen, ob bei seinen Studienteilnehmenden nach einer bestimmten Therapie vermehrt Zweitmalignome auftreten. In der Studiendatenbank liegen identifizierende Angaben vor, jedoch wurde (wie in vielen klinischen Studien) die Krankenversichertennummer (KVNR) der Teilnehmenden nicht erfasst. Deshalb kann die erforderliche Verknüpfung mit den Daten der Krebsregister nicht im Forschungsdatenzentrum beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erfolgen.*

Der PI nimmt als Forscher zunächst Kontakt mit der Beratungsstelle für die Forschung mit versorgungsnahen onkologischen Daten des PLATO 2-Kompetenzverbundes, der PLATO 2-Koordinierungsstelle, auf. Dort erfährt er, dass für dieses Anliegen weder das ZfKD noch das FDZ Gesundheit infrage kommt. Das ZfKD kann keinerlei *Linkage* durchführen, da es

[72] https://napkon.de/projekt-napkon

weder über die KVNR noch über andere identifizierende Daten verfügt. Auch das FDZ Gesundheit kann dieses *Linkage* nicht durchführen, da die Vertrauensstelle nach Datentransparenzverordnung (DaTraV) im RKI nur genau festgelegte Funktionalitäten besitzt, die ein studienspezifisches *Data Linkage* nicht umfassen. Zwar wäre die Vertrauensstelle am RKI technisch grundsätzlich in der Lage, aus einer gelieferten KVNR das periodenübergreifende Pseudonym (PÜP) zu erstellen und damit eine Verlinkung von KVNR-basierten LKR-Daten mit den Daten des FDZ zu ermöglichen, doch diese KVRNs liegen hier im Beispiel nicht vor.

Die PLATO 2-Koordinierungsstelle verweist den Forscher also an die LKRs. Dort stellt er mit Unterstützung der PLATO 2-Koordinierungsstelle über das Antragsportal der LKRs einen Antrag zum prospektiven Abgleich der Krebsregisterdaten mit den Teilnehmenden seiner klinischen Studie. Dieser Abgleich sollte über den Zeitraum der Nachbeobachtung (prospektives Follow-up) einmal jährlich bundesweit erfolgen. Der Antrag wird von der RIST einem LKR zugeordnet, das die Funktionalität der RIST übernimmt. Über das Antragsportal wird der Antrag an alle 15 LKRs verteilt. Diese prüfen die Unterstützung des Antrags jeweils über die bei ihnen landesgesetzlich vorgeschriebenen Verfahren. In einem solchen Fall, wie im Beispiel dargestellt, ist anzunehmen, dass in keinem der LKRs Einwände gegen den Abgleich bestehen.

Nach Genehmigung des Antrags überprüft der onkologische Forscher einmal jährlich die Gültigkeit der informierten Einwilligungen und sendet eine Liste aller Studienmitglieder mit gültigen Einwilligungen mit deren identifizierenden Daten (zu den ID-Daten gehören v. a. Name, Geburtsdatum, Adresse) an die RIST. Die RIST versendet diese Liste im Anschluss an alle 15 LKRs. Dort werden die beiden Datensätze aneinander vorbeigeführt, und es werden die Matches (Treffer) ermittelt.

Für alle Matches werden aus den LKRs über das RÜD-Verfahren die Meldungen zur Erstdiagnose einer Krebserkrankung (inklusive histologischer Sicherung) an die RIST übertragen. Dort wird überprüft, ob die Daten der Patientinnen und Patienten in mehr als einem LKR gespeichert sind. Alle zu ein und derselben Person gehörenden Meldungen werden zusammengeführt. Anschließend wird aus den Diagnosemeldungen die jeweils beste Diagnosesicherung ausgewählt (z. B. ist die histologische Untersuchung bei einem Pathologen oder einer Pathologin in vielen Fällen valider als eine klinische Diagnose anhand einer computertomographischen Untersuchung). Der Datensatz ist jetzt bereit zum Abgleich mit den Teilnehmenden der klinischen Studie.

Zuletzt erhält der onkologische Forscher die „Best-of"-Daten zur Erstdiagnose einschließlich der Methode der Diagnosesicherung seiner Studienpatientinnen und -patienten, bei denen im Nachbeobachtungszeitraum eine inzidente Krebserkrankung aufgetreten ist. Diese Information kann er dem Datensatz seiner klinischen Studie zufügen.

Beispiel 2: Eine NUM-Studie zum Krebsrisiko bei Patientinnen und Patienten mit Post-COVID-Syndrom wird durchgeführt. Hierbei soll v. a. der Einfluss der medizinischen Vorgeschichte, also die Zeit vor Beginn des Post-COVID-Syndroms, ausgewertet werden.

Die Teilnehmenden werden über das NUM-Studienkooperationsnetzwerk in allen Universitätskliniken und in den teilnehmenden Kliniken des „Digitalen Fortschritt-Hubs Gesundheit"[73] rekrutiert. Dabei kommt der *Broad Consent* der MII mit dem sogenannten Kassenmodul zum Einsatz. In der Patienteninformation des *Broad Consent* wird bereits über die mögliche Verknüpfung mit Daten aus Registern – auch aus den Krebsregistern – informiert. Das Verfahren sieht vor, dass der Patient oder die Patientin im Bedarfsfall erneut kontaktiert und um seine/ihre Einwilligung gebeten wird. Über diese Sachverhalte und dabei zu beachtende Aspekte wird der Antragstellende in PLATO 2 umfassend informiert, beraten und begleitet.

Im weiteren Ausbau der Forschungsnutzung der LKRs wird in Abstimmung mit dem PLATO 2-Expertenpanel ein weiteres Zusatzmodul zum *Broad Consent* formuliert, in dem der oder die Studienteilnehmende informiert einwilligen kann, dass seine/ihre Daten zur Nachverfolgung eines möglichen Auftretens einer Krebserkrankung mit denen der LKRs verknüpft werden. Bei NUM-Studien mit dem Bedarf der Verknüpfung mit den LKRs wird ein entsprechendes Modul in den Studien-Konsent aufgenommen. Dieses Verfahren wurde in der NAKO Gesundheitsstudie erfolgreich implementiert.

Die identifizierenden Daten aller Studienteilnehmenden, die in dieses Modul eingewilligt haben, werden über die Plattform der Datenannahme- und -aufbereitungsstelle des NUM (die NUM-DAAeD) an die RIST übergeben. Dort erfolgen alle Schritte analog zu *Beispiel 1*.

Zuletzt werden die „Best-of"-Daten der Matches ebenfalls an die NUM-DAAeD übergeben. Für alle Studienteilnehmenden, die in das GKV-Modul eingewilligt haben, werden in der NUM-DAAeD die Daten mit denen der GKV verknüpft. Die ID-Information in diesem verknüpften Datensatz erhält anschließend in der NUKLEUS-Treuhandstelle dieselben Pseudonyme, die zuvor der klinische Datensatz erhalten hat. Dadurch können nun also in der zentralen Datenhaltung der NUKLEUS-Treuhandstelle die Krebsregisterdaten und die Daten der GKVen mit den dort bereits vorhandenen klinischen Daten verknüpft werden.

Im Rahmen des *Use & Access*-Verfahrens des NUM stellt die Transferstelle der zentralen Datenhaltung Forschenden die Daten zur Auswertung zur Verfügung

Beispiel 3: Für eine multizentrische randomisierte kontrollierte Studie (RCT) am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) zum operablen Lungenkrebs im Frühstadium mit niedrig dosierter Bestrahlung (in einer einzigen Fraktion) sollen Langzeit-Outcomes (u. a. Rezidive) und Langzeitkomplikationen untersucht werden (ähnlich der klinischen Studie Phase IV).

Hierfür ist ein personenbezogenes *Linkage* mit Daten der LKRs und Krankenversicherungen am besten geeignet. Eine informierte schriftliche Einwilligung (*Informed Consent)* zur Da-

[73] https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/Digitale-FortschrittsHubs-Gesundheit.php

tenverarbeitung und Nutzung für Forschungszwecke und dem *Record Linkage* der Studiendaten mit weiteren Datenquellen (LKR- und GKV-Daten) liegt vor. Daher verweist die PLATO 2-Koordinierungsstelle die Forschenden an das NUM und die Möglichkeit, dort diese versorgungsnahen Daten (VeDa) für die Studienteilnehmenden zu erhalten, um ihre Forschungsfragestellungen zu beantworten. Die PLATO 2-Koordinierungsstelle unterstützt die Forschenden bei der Antragsstellung im Rahmen des *Use & Access*-Verfahrens des NUM.

Nach positiver Bescheidung kann das ID-*Linkage* der Studienteilnehmenden mit den VeDa über die NUM-Treuhandstelle erfolgen. Dann können die VeDa über die NUM-DAAeD angenommen und studienspezifisch aufbereitet und anschließend über die zentrale Datenhaltung und die NUM-Transferstelle an die DKFZ-Forschenden übergeben werden. Die eigentliche Verknüpfung der RCT-Daten und der VeDa findet dann am DKFZ statt.

> *Beispiel 4: Für eine groß angelegte Beobachtungsstudie im NUM zur Behandlung von Lungenkrebs von Patientinnen und Patienten im Frühstadium sind spezielle klinische Daten zur Charakterisierung dieser Subkohorte nötig.*

Bundesweite GKV-Daten bilden die Grundlage dieser Übersichtsstudie. Der PLATO 2-Kompetenzverbund weist die Forschenden auf die Möglichkeit hin, Daten des Deutschen Krebsforschungszentrums / Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (DKFZ/NCT) dafür zu nutzen. An der hierfür notwendigen NCT-übergreifenden Dateninfrastruktur wird aktuell gearbeitet. Eine Anfrage an das DKFZ/NCT ergibt u. a., dass eine Verknüpfung mit Daten einer multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie (RCT) infrage kommt. Eine modulare Einwilligung der Patientinnen und Patienten zur wissenschaftlichen Nutzung und Verknüpfung dieser Studiendaten mit LKR- und GKV-Daten und Weitergabe an Dritte zum Forschungszweck liegt dort vor. Nach positiver Bescheidung durch das *Use & Access Committee* des NUM, unter Einbezug der Vertretenden aus dem DKFZ/NCT, kann über die NUM-Treuhandstelle und die DKFZ/NCT-Treuhandstelle ein ID-*Linkage* erfolgen. Damit lassen sich verknüpfbare Datensätze vom DKFZ/NCT zur benötigten Subkohorte erzeugen, die über eine NCT-Transferstelle direkt an die NUM-Forschenden weitergeleitet werden können. Unter Einbezug der NUM-Treuhandstelle und einem individuellen Transferpseudonym können dann die NUM-Forschenden die klinischen Daten der Subkohorte mit den entsprechenden GKV-Daten verknüpfen. Hierbei kommt es zu keiner zentralen Datenzusammenführung der klinischen Daten und der GKV-Daten – weder am DKFZ/NCT noch im NUM.

PLATO 2-Empfehlung: Bei vorliegender Einwilligung sollte eine Datenzusammenführung über Treuhandstellen und die anschließende Herausgabe eines pseudonymen Auswertedatensatzes an die Forschenden möglich sein.

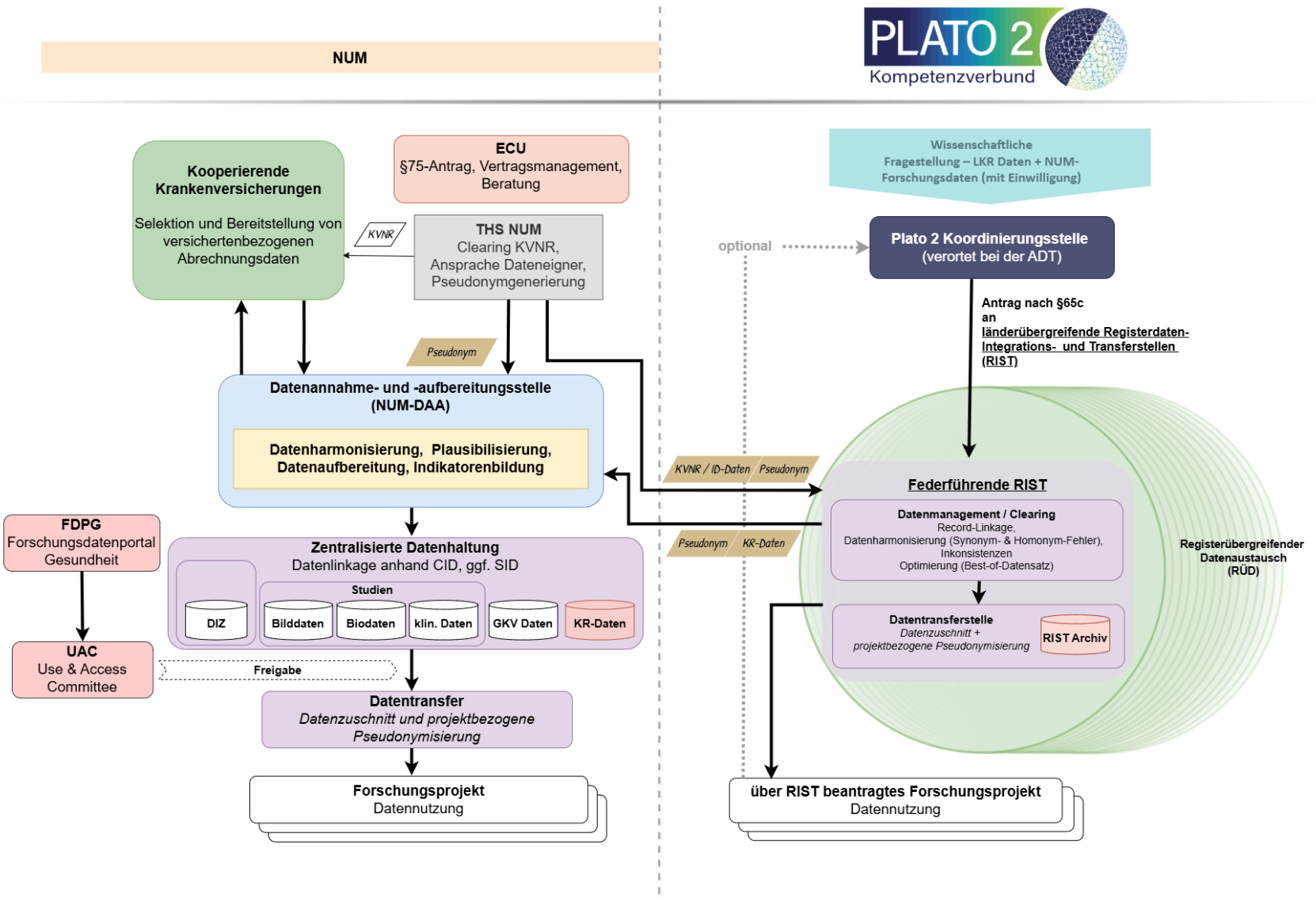
NUM
PLATO 2
Kompetenzverbund
Kooperierende Krankenversicherungen
Selektion und Bereitstellung von versichertenbezogenen Abrechnungsdaten
ECU
§75-Antrag, Vertragsmanagement, Beratung
KVNR
THS NUM
Clearing KVNR, Ansprache Dateneigner, Pseudonymgenerierung
Pseudonym
Datenannahme- und -aufbereitungsstelle (NUM-DAA)
Datenharmonisierung, Plausibilisierung, Datenaufbereitung, Indikatorenbildung
FDPG
Forschungsdatenportal Gesundheit
UAC
Use & Access Committee
Zentralisierte Datenhaltung
Datenlinkage anhand CID, ggf. SID
Studien
DIZ
Bilddaten
Biodaten
klin. Daten
GKV Daten
KR-Daten
Freigabe
Datentransfer
Datenzuschnitt und projektbezogene Pseudonymisierung
Forschungsprojekt
Datennutzung
Wissenschaftliche Fragestellung – LKR Daten + NUM-Forschungsdaten (mit Einwilligung)
optional
Plato 2 Koordinierungsstelle (verortet bei der ADT)
Antrag nach §65c an länderübergreifende Registerdaten-Integrations- und Transferstellen (RIST)
KVNR / ID-Daten
Pseudonym
Pseudonym
KR-Daten
Federführende RIST
Datenmanagement / Clearing
Record-Linkage, Datenharmonisierung (Synonym- & Homonym-Fehler), Inkonsistenzen
Optimierung (Best-of-Datensatz)
Datentransferstelle
Datenzuschnitt + projektbezogene Pseudonymisierung
RIST Archiv
Registerübergreifender Datenaustausch (RÜD)
über RIST beantragtes Forschungsprojekt
Datennutzung

Abbildung 8: Linkage mit Patienteneinwilligung am Beispiel der Nutzung klinischer Krebsregisterdaten, außerhalb und innerhalb des Netzwerks Universitätsmedizin (NUM) – Kooperation des PLATO 2-Kompetenzverbundes (mit PLATO 2-Koordinierungsstelle und Registerdaten-Integrations- und -Transferstelle [RIST]) mit den Strukturen des Netzwerks Universitätsmedizin (NUM)

6.4.3 Vertrauensstelle

Bei Bedarf vollidentifizierender Daten für ein *Linkage* wird eine Vertrauens-/Treuhandstelle benötigt.

PLATO 2-Empfehlung: Nutzung vorhandener Vertrauensstellen

Die Projektbeteiligten von PLATO 2 sprechen sich für die Nutzung der bereits vorhandenen Vertrauens-/Treuhandstellen aus.

6.4.3.1 Linkage auf Basis der Krankenversichertennummer

Bei einem *Linkage*-Verfahren gemäß GDNG auf Basis der Krankenversichertennummer (KVNR) ist davon auszugehen, dass die Vertrauensstelle beim RKI in ihrer bisherigen Form hinreichend ist. Die Vertrauensstelle wandelt in diesem Fall die KVNR oder Lieferpseudonyme in anlassbezogene Forschungskennziffern um. Eine Verknüpfung erfolgt deterministisch in der auswertenden Einheit der jeweiligen Antragstellenden, der PLATO 2-Koordinierungsstelle oder in einer sicheren Verarbeitungsumgebung.

6.4.3.2 Linkage auf Basis von Identitätsdaten oder Kontrollnummern

Wenn ergänzend zum *Linkage* auf Basis der KVNR ein *Linkage* mithilfe von Identitätsdaten oder Kontrollnummern vorgesehen ist, wären die Aufgaben der Vertrauensstelle deutlich umfangreicher. Im Sinne eines Identitätsdienstes müsste die Vertrauensstelle dann zusätzlich auch ein klassisches *Record Linkage* vornehmen können (ggf. inkl. manueller Nachbearbeitung). Der Datenfluss könnte analog der Vertrauensstelle beim RKI aufgebaut werden. Die datenhaltenden Stellen würden in diesem Fall nicht die KVNR oder ein Lieferpseudonym, sondern alle für das *Linkage* erforderlichen Identitätsdaten/Kontrollnummern zuzüglich einer Arbeitsnummer an die Vertrauensstelle übermitteln. Die Vertrauensstelle führt das *Record Linkage* durch und übermittelt den datenhaltenden Stellen zu jeder Arbeitsnummer die anlassbezogene Forschungskennziffer (PersonenID). Die datenhaltenden Stellen liefern daraufhin die Nutzdaten unter Angabe der Forschungskennziffer an die auswertende Einheit oder eine sichere Verarbeitungsumgebung. Auch andere Datenflusskonzepte wären denkbar; z. B. könnten die Identitätsdaten zusammen mit verschlüsselten Nutzdaten an die Vertrauensstelle fließen. Diese würde das *Record Linkage* durchführen und die verschlüsselten Nutzdaten mit der PersonenID an die auswertende Einheit oder eine sichere Verarbeitungsumgebung weiterleiten. Hier wäre der Aufwand für die Vertrauensstelle aber höher als bei einem *Linkage* auf Basis der KVNR. Es ist zu berücksichtigen, dass die Vertrauensstelle dann ggf. eine bestimmte Reihenfolge beim *Linkage* beachten

muss, um Datensätze ohne gemeinsame Verknüpfungsmerkmale (wie KVNR oder Identitätsdaten [IDAT]/Kontrollnummern) indirekt über Datensätze mit beiden Merkmalsgruppen zu verknüpfen. Je nach beteiligten Datenquellen und benötigen Kohorten kann das *Linkage* aber auch gar nicht möglich sein.

6.5 Baustein Patienten(re)kontaktierung

Herausforderung: Rekrutierung möglichst repräsentativer Studienkollektive

Im Rahmen wissenschaftlicher Studien ist die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten über die Landeskrebsregister (LKR) möglich und sinnvoll, um möglichst repräsentative Studienkollektive zu generieren. *Patient-reported Outcome Measures* (PROMs) wie Lebensqualität und Nebenwirkungsprofile oder auch Angaben zu potenziellen Risikofaktoren, die mit der Entstehung oder der Prognose der Erkrankung in Zusammenhang stehen, sind nur durch konkrete Einbindung der Studienteilnehmenden zu erheben. Klinisch-epidemiologische Krebsregister bieten dabei die Möglichkeit zur Selektion nahezu aller potenziellen Studienteilnehmenden einer Region, unabhängig von der behandelnden Einrichtung, sofern die Einschlusskriterien mit dem onkologischen Basisdatensatz (oBDS) abbildbar sind.

Prinzipiell ist in den meisten LKR-Gesetzen die Kontaktierung von Krebspatientinnen und -patienten für Studien vorgesehen, jedoch auf unterschiedliche Weise. Man unterscheidet die Situation der direkten Kontaktierung durch das jeweilige LKR von einer indirekten, bei der die Patientinnen und Patienten zunächst von der behandelnden oder meldenden Einrichtung (Klinik oder Praxis) kontaktiert werden. Beide Zugangswege haben Vor- und Nachteile, die im Folgenden erläutert werden.

6.5.1 Indirekte Kontaktierung der Patienten/-innen

Bei der indirekten Kontaktierung wird der oder die potenzielle Studienteilnehmende über die die Krebserkrankung behandelnde Einrichtung (Klinik oder Praxis) kontaktiert, nicht über das LKR.

Vorteile

Das im Regelfall bestehende Vertrauensverhältnis zwischen Behandelndem und Patient oder Patientin kann dazu beitragen, dass die Teilnahme an der Studie als wichtig und v. a. für den Patienten oder die Patientin als unbedenklich vermittelt wird. Eine persönlich bekannte Ansprechperson steht ihm oder ihr für mögliche Rückfragen vor einer Studienteilnahme zur Verfügung. Darüber hinaus verfügt der zuständige Arzt oder die zuständige Ärztin über Kenntnisse zur aktuellen Situation des Patienten oder der Patientin, aufgrund derer ggf. wichtige Ausschlussgründe (z. B. Demenz) ermittelt werden können, sowie eventuell über seine/ihre aktuelle Wohnanschrift. Falls der Patient oder die Patientin bereits verstorben ist und diese Information dem Krebsregister zum Zeitpunkt der Einladung

zur Studienteilnahme noch nicht vorliegt, können so unnötige Irritationen der nächsten Angehörigen vermieden werden.

Nachteile

Der Aufwand durch die indirekte Kontaktierung erhöht sich bei der Studiendurchführung in mehrfacher Hinsicht. Zum einen erfordert der indirekte Weg zunächst die Rekrutierung der behandelnden Einrichtungen. Dieser Zwischenschritt bedeutet die zusätzliche Erstellung von Studienmaterialien sowie deren Übermittlung an diejenigen Einrichtungen, die für eine bestimmte Studie infrage kommende Patientinnen und Patienten an das LKR gemeldet hatten, und das Monitoring des Rücklaufs. Dabei muss das LKR ggf. unter mehreren an der Diagnose und Behandlung beteiligten Einrichtungen auswählen. Für die beteiligten Ärzte und Ärztinnen entsteht ein Mehraufwand, indem sie ihrerseits die Patientinnen und Patienten kontaktieren müssen und für Rückfragen zur Studie zur Verfügung stehen müssen. Zur Steigerung der Motivation zur Beteiligung der meldenden Einrichtung ist daher in der Regel die Auszahlung einer Aufwandsentschädigung erforderlich, was die Kosten für die Studiendurchführung erhöht. Da die Teilnahmebereitschaft der Kliniken/Praxen unterschiedlich ist, muss im ungünstigen Fall mit einem daraus resultierenden Selektionsbias gerechnet werden, wenn sich Patientinnen und Patienten der nicht teilnehmenden Einrichtungen in für das Studienergebnis relevanten Eigenschaften von Patientinnen und Patienten aus teilnehmenden Kliniken/Praxen unterscheiden. Wenn viele der angesprochenen Einrichtungen ihre Teilnahme an der Studie absagen, kann es generell zu einer erschwerten Rekrutierung und damit zu geringeren Teilnahmequoten vonseiten der Patientinnen und Patienten kommen. Schlimmstenfalls wird die für die statistischen Analysen mindestens erforderliche Fallzahl nicht erreicht und das Studienergebnis wird verzerrt.

In der praktischen Durchführung ist es möglich, dass beispielsweise als Folge eines Umzugs oder Therapiewechsels kein Kontakt mehr zwischen der behandelnden Person und dem Patienten oder der Patientin besteht. Damit haben diese Patientinnen und Patienten erst gar nicht die Gelegenheit, sich für oder gegen eine Studienteilnahme zu entscheiden. Andererseits ist es möglich, dass ein Arzt oder eine Ärztin Patientinnen und Patienten kontaktiert, die der Speicherung ihrer Daten im LKR widersprochen haben, weil dem oder der Behandelnden diese Information gar nicht vorliegt. Diese Irritation wird beim direkten Patienten-Kontaktierungsweg, also bei der Kontaktaufnahme über die LKRs vermieden, weil dort ein Widerspruchsregister mitgeführt wird.

6.5.2 Direkte Kontaktierung durch die Landeskrebsregister

Bei der direkten Kontaktierung wird die potenziell an der Studie teilnehmende Person direkt vom jeweiligen Landeskrebsregister (LKR) kontaktiert.

Vorteile

Dadurch, dass potenzielle Studienteilnehmende direkt vom LKR angeschrieben werden, wird das Rekrutierungsverfahren vereinfacht und ist somit ressourcenschonender. Darüber hinaus ist ein wesentlicher Vorteil, neben der Verschlankung der Prozesse, die unmittelbare Partizipation der Patientinnen und Patienten, von Anfang an. Diese können selbst über die Studienteilnahme entscheiden; die möglicherweise negative Beeinflussung oder auch Vorabselektion durch den oder die Behandelnde, wie sie beim indirekten Kontaktierungsweg eintreten kann, entfällt.

Nachteile

Trotz der Informationspflicht der Behandelnden im Rahmen der Meldung der Krebserkrankung ans LKR kann davon ausgegangen werden, dass dem jeweiligen LKR der an Krebs erkrankte Patient oder die an Krebs erkrankte Patientin häufig nicht bekannt ist. Dies kann zu Irritationen bei den kontaktierten Patientinnen und Patienten führen. Da die LKRs außerdem i. d. R. keinen Kontakt zu den Patientinnen und Patienten haben, entfällt bei diesem Kontaktierungsweg die Beratung durch eine bereits bekannte Vertrauensperson. Diese beiden Punkte erfordern ein besonders umsichtiges Vorgehen und ein besonderes Augenmerk auf Aspekte des Datenschutzes. Eine Vertrauensbasis für solche Anfragen zur Beteiligung an Studien müsste geschaffen werden, beispielsweise über entsprechende überregionale Medienkampagnen.

Eine Möglichkeit, die LKRs als Forschungsinstrument zu nutzen, besteht in der durch die flächendeckende Registrierung mögliche Identifikation geeigneter Patientenkollektive für bestimmte Forschungsfragen.

Die direkte Kontaktierung der potenziellen Studienteilnehmenden wird trotz der möglichen Nachteile als der ressourcenschonendere und erfolgversprechendere Weg angesehen im Vergleich zu einer indirekten Rekrutierung über den Zwischenschritt der meldenden onkologischen Einrichtung. Bereits jetzt ermöglichen viele der Landeskrebsregistergesetze diesen Zugang zu den potenziellen Studienteilnehmenden. Exemplarisch sei hier auf die Rechtsgrundlage des Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern (M-V) verwiesen: KrebsRG M-V § 7, Abs. 1a

> KrebsRG M-V § 7, Abs. 1a:
>
> „(1a) Zur Qualitätssicherung der Meldungen sowie zur Information über vom Beirat genehmigte Forschungsvorhaben nach § 9 ist die Treuhandstelle berechtigt, im Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern registrierte Patienten und Patientinnen zu kontaktieren. In allen weiteren Fällen ist für eine Kontaktierung die Genehmigung des für Gesundheit zuständigen Ministeriums einzuholen."

Leider ist die Rechtsgrundlage in den LKRs derzeit uneinheitlich. Zukünftig muss hier ein bundesweit einheitliches Vorgehen ermöglicht werden.

PLATO 2-Empfehlung: Schaffung einheitlicher Rechtsgrundlagen für eine Patientenkontaktierung über die Landeskrebsregister

Das Haus der Krebs-Selbsthilfe – Bundesverband e. V. spricht sich zur Steuerung der Rekrutierungsanfragen und für das zugehörige Einwilligungsmanagement für die Nutzung einer gesicherten Plattform oder eines webbasierten Zugangsportals aus, das im Rahmen eines partizipativen Projektes entwickelt werden könnte. In diesem Kontext sollte auch eine Schnittstelle geschaffen werden, wo Patientinnen und Patienten ihre Gesundheitsdaten einsehen, verfolgen und gegebenenfalls ergänzen können, ggf. auch in Verbindung mit der elektronischen Patientenakte (ePA).

Die Patientenvertretenden schlagen außerdem vor, dass die *Patient-reported Outcome*-Erhebung nicht nur auf wissenschaftliche Studien beschränkt bleibt, sondern integraler Bestandteil des regulären Krebsregisterdatensatzes werden sollte. Dies könnte durch regelmäßige Patientenbefragungen zu ihrer Lebensqualität sowie zu Symptomen und Nebenwirkungen während und nach der Behandlung erfolgen. Eine nationale Strategie zur Implementierung von *Patient-reported Outcomes* (PROs) wird von der im März 2023 gegründeten Interdisziplinären Arbeitsgruppe (IAG) PRO[74] der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) in den nächsten Monaten mit den Stakeholdern (Anspruchsberechtigten) erarbeitet.

6.6 Baustein Auswertung

Herausforderung: Unzureichende Nutzung der vorhandenen Datenressourcen im Rahmen der onkologischen Forschung

Die Verknüpfung unterschiedlicher Datenkörper erfordert, um valide Aussagen zu bekommen, Kenntnisse der jeweiligen Entstehungsprozesse und Kontexte, ihrer spezifischen Informationsinhalte, ihrer Stärken und Limitationen sowie konkrete Erfahrungen mit deren Forschungsnutzung.

Unterschiedliche Bedeutungsinhalte gleichnamiger Variablen oder gleiche Inhalte mit unterschiedlichen Variablenbezeichnungen in den verschiedenen Datenkörpern sowie inkompatible Definitionen, Operationalisierungen, Terminologien, Einheiten und Kategorisierungen in allen Bereichen der onkologischen Diagnostik, Behandlung und Nachsorge erschweren die Verknüpfung von mehreren Datenquellen. Diese Herausforderungen auf der inhaltlichen (semantischen) Ebene liegen in deutlicher Diskrepanz zum Fokus der vorherrschenden Diskussion auf technische Standards wie das XML- oder FHIR-Profil[75].

---

[74] https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft-wtrl/willkommen/ueber-uns/organisation/sektion-b-arbeitsgemeinschaften/iag-pros-im-supportivbereich.html

[75] XML: *Extensible Markup Language*, Auszeichnungssprache zum Austausch von Daten; FHIR: *Fast Healthcare Interoperability Resources,* Standard für den elektronischen Austausch von Gesundheitsinformationen zwischen verschiedenen IT-Systemen im Gesundheitswesen

PLATO 2-Empfehlung: Optionales Angebot der Auswertung und Betreiben eigener Forschungszwecke durch PLATO 2

Der PLATO 2-Komptenzverbund sollte aufgrund seiner vorhandenen Kompetenzen zu den vorgenannten Problemstellungen neben dem optionalen Angebot der Auswertung nach Auftrag (siehe auch Abschnitt 6.1 – Baustein Beratung/Begleitung) auch eigene Forschungszwecke, insb. die Beantwortung offener Fragen aus onkologischen Leitlinien sowie die strukturierte Überprüfung von in klinischen Studien ermittelten Effekten in der Routineversorgung verfolgen.

Die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit einer Krebserkrankung hat sich in den letzten beiden Jahrzehnten deutlich verbessert. Die Etablierung von S3-Leitlinien für nahezu jede Tumorentität und der darauf basierenden Zertifizierung von Zentren nach den Vorgaben des Nationalen Krebsplans (NKP)[76] hat ein flächendeckendes Angebot für die qualitätsgesicherte Diagnostik und Therapie inkl. supportiver Maßnahmen geschaffen. Zudem besteht seit der Etablierung der gesetzlichen Klinischen Krebsregister in den Ländern (LKR) nach dem Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) gemäß § 65c SGB V die Basisvoraussetzung für einen Qualitätszyklus auf nationaler Ebene. Um die Daten vollständig nutzen zu können, ist allerdings eine Zusammenführung der Daten auf nationaler Ebene erforderlich. Es darf entsprechend den nachfolgend aufgeführten Gründen angenommen werden, dass die Nutzung der Daten im Rahmen des PLATO 2-Kompetenzverbundes zu einer weiteren entscheidenden medizinischen, aber auch ökonomischen Verbesserung in der Versorgung krebskranker Patientinnen und Patienten führen und den Nutzen der vorhandenen Infrastrukturen maximieren würde.

1. Prüfung des Effekts randomisierter Studien in der Routineversorgung (in Form von Phase-IV-Studien)

Der vollständige Prozess der Evidenzgenerierung durch klinische Studien in der Medizin umfasst vier Phasen (I bis IV), von denen die Phase-III-Studie die prospektiv randomisierte Studie darstellt. Diese Phase gilt als Goldstandard für die Evidenzgenerierung und führt in der Medikamentenentwicklung in der Regel zur Zulassung eines Arzneimittels und damit zur Verbreitung und Vergütung einer neuen Therapieform. In der vierten Phase sollte die Implementierung dieser Therapieform in der Routineversorgung überwacht/begleitet werden. Dies ist notwendig, weil die hochselektionierten Patientengruppen in den randomisierten Studien aufgrund von Alter und Begleiterkrankungen oft nicht mit den Patientinnen und Patienten in der Routineversorgung vergleichbar sind. Damit sind auch die in Studien zuvor gefundenen Effekte nicht einfach in die Routineversorgung übertragbar. Allerdings gab es in der Vergangenheit in Deutschland nicht die Instrumente, diese Implementierungsbegleitung mit hinreichender Genauigkeit zu bewerkstelligen. Erste Daten aus der „Bundesweiten Onkologischen Qualitätskonferenz" der ADT beim Deutschen Krebskongress 2024 zeigten bereits, dass sich hochsignifikante und hochrelevante Therapieeffekte

[76] https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan.html

aus großen internationalen Studien in der Routineversorgung nicht realisieren bzw. detektieren lassen. Die flächendeckende klinische Krebsregistrierung, insb. mit den Funktionalitäten von PLATO 2, bietet jetzt aber genau diese Möglichkeit der Auswertungen von Therapieeffekten in der Routineversorgung.

Ein Beispiel: Die Verbesserung des Gesamtüberlebens bei der adjuvanten Therapie des operierten Pankreaskarzinoms ist zwar mit Gemcitabin in ähnlicher Form, wie in der entsprechenden RCT beschrieben, nachweisbar, aber die in der Phase III eigentlich deutlich effektivere Therapie nach dem mFOLFIRINOX-Schema ließ sich bei einer Gruppengröße von über 1.000 behandelten Patientinnen und Patienten in Phase IV nicht nachweisen [83]. Ebenfalls enttäuschend ist, dass sich bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom trotz zahlreicher Studien mit unterschiedlichen signifikanten Therapieeffekten und hohen Kosten nach Behandlung mit Biologika in einer Phase-IV-Studie keine Verbesserung des Fünfjahresüberlebens erreicht werden konnte.

Andere Ergebnisse aus Phase-III-Studien lassen sich dagegen sehr gut in der Routineversorgung darstellen. Die Etablierung einer Struktur für suffiziente Phase-IV-Auswertungen sollte daher eine vordringliche Aufgabe von PLATO 2 sein, um die regelhafte prospektive populationsbasierte Begleitung der Implementierung von Studienergebnissen der Phase III sicherzustellen (siehe dazu auch *Use Case 1* – Anhang 3). Damit sollen sowohl Übertherapien vermieden als auch eine Kontrollinstanz für industriegetriebene Studien etabliert werden. Damit dies erfüllt werden kann, muss es sich um eine kontinuierliche und langfristige Aufgabe handeln, die vom PLATO 2-Kompetenzverbund u. a. selbst ausgeht, der relevante Studien selektiert und diese überprüft.

2. Evidenzgenerierung in der Versorgung mit intelligenten Studiendesigns

Obwohl randomisierte kontrollierte Studien die beste Evidenz für eine Therapieintervention liefern, ist eine solche in vielen Fällen nicht möglich oder nicht praktikabel. Dies gilt besonders für die Wirksamkeit von therapeutischen Interventionen für bestimmte Subgruppen, für komplexe Interventionen, solche mit langem Training für die Interventionsoptionen (z. B. chirurgische Eingriffe) und die Mehrzahl der Fragestellungen aus der Versorgungsforschung. Dies wird sich auch absehbar kaum ändern können, da der Anspruch an Ethik und Fairness bei randomisierten Studien rasch weiter ansteigt und sich damit der administrative und finanzielle Aufwand für diese Studien weiter deutlich erhöhen wird (Kosten pro Patient/-in für pharmakologische Zulassungsstudien, durchschnittlich 41.117 US-Dollar [84]). Entsprechend ist mit gerade einmal 18 % auch nur ein relativ geringer Anteil von klinischen Empfehlungen in Leitlinien wirklich evidenzbasiert [85]. Umso dringlicher und wichtiger erscheint es, mit neuen intelligenten Methoden des Datenmanagements und der Datenanalyse diese Evidenzlücke gerade für die Leitlinienerstellung zu schließen. Hierfür kommen sowohl die Methoden der Versorgungsforschung als auch die Adressierung konkreter klinischer Fragestellungen mit Daten der Krebsregister und aus administrativen Datenquellen infrage, die in unterschiedlichen Konstellationen zusammengeführt werden

müssen. Entscheidend für die Qualität der Evidenz aus diesen Analysen ist einerseits die Datenqualität und die Qualität des *Data Linkage*, aber andererseits besonders auch die Weiterentwicklung intelligenter Studiendesigns sowie von Analysenplänen und statistischen Methoden. Außer der Datenqualität und der Neuentwicklung statistischer Methoden sollten die übrigen Aspekte einen wissenschaftlichen Schwerpunkt von PLATO 2 darstellen (siehe dazu auch *Use Cases 2–7*). Analog zu 1. muss das Schließen von Evidenzlücken ein kontinuierlicher, formalisierter und strukturierter Prozess sein, der inhaltlich im PLATO 2-Kompetenzverbund angesiedelt ist und – unter Einbeziehung verschiedener Arbeitsgruppen – von dort aus koordiniert wird. Darüber hinaus können und sollten eine Vielzahl von umschriebenen Projekten externer Arbeitsgruppen in dieser PLATO 2-Struktur bearbeitet werden.

3. PLATO 2 als Infrastruktur für registerbasierte Studien

Die oben genannten Analysen nutzen Daten aus der Routineerhebung bzw. der gesetzlich verpflichtenden Krebsregistrierung. Wenn eine Fragestellung prospektiv bearbeitet wird, braucht die Datenerhebung nicht modifiziert zu werden. Für einige andere Fragestellungen reicht dies allerdings nicht aus. In diesen Fällen müssen zusätzliche Daten prospektiv erhoben werden. Auf dieser Basis könnten – unter Nutzung der Krebsregister und einer projektbezogenen Datenzusammenführung durch den PLATO 2-Kompetenzverbund – auch versorgungsnahe registerbasierte randomisierte Studien durchgeführt werden. Diese haben einen erheblich geringeren administrativen und finanziellen Aufwand. Zudem sind die Ergebnisse deutlich besser auf die Routineversorgung der Krebspatientinnen und -patienten übertragbar. Eine Infrastruktur für diese hochattraktive Studienform gibt es bisher in Deutschland nicht. Vom BMG gefördert ist jedoch die Fortbildung „Curriculum registerbasierte Forschung (REGIBA)", die im Rahmen des Nationalen Krebsplans (NKP) und der Nationalen Dekade gegen Krebs (NDK) am Beispiel der Onkologie Wissenschaftler/-innen das Wissen und die Kompetenz für die Durchführung registerbasierter Studien und die Nutzung versorgungsnaher Daten (VeDa) in Registern vermittelt. Diese Fortbildung richtet sich v. a. an Personen, die das Ziel haben, registerbasierte Studien durchzuführen oder mit Registerdaten zu arbeiten. Angesprochen sind Versorgende und Mitarbeitende von Universitäten, Forschungsinstituten und Krankenversicherungen sowie Personen aus der Industrie [86].

Auch die Durchführung von registerbasierten Studien könnte eine kontinuierliche Aufgabe des PLATO 2-Kompetenzverbundes sein.

Abbildung 9: PLATO 2 – System zur Unterstützung von Forschenden bei der Datennutzung

7 Einordnung PLATO 2 in den Europäischen Gesundheitsdatenraum

7.1 Europäischer Gesundheitsdatenraum (EHDS)

Der *European Health Data Space* (Europäischer Gesundheitsdatenraum [EHDS]) ist eine Initiative der EU, die darauf abzielt, ein gemeinsames, grenzüberschreitendes System für die Nutzung von Gesundheitsdaten in der EU zu schaffen. Ziel des EHDS ist es, den Zugang zu und den Austausch von Gesundheitsdaten im Rahmen der Gesundheitsversorgung (Primärnutzung) und zur Beantwortung von Forschungsfragen (Sekundärnutzung) zu verbessern, um die Qualität der Gesundheitsversorgung einerseits und die Forschung sowie die Entwicklung von Gesundheitsdiensten andererseits zu fördern [87].

7.2 Umsetzung des EHDS

Um die Potenziale von Gesundheitsdaten besser auszuschöpfen, haben sich der Europäische Rat und das Europäische Parlament im März 2024 grundsätzlich auf eine Verordnung zur Schaffung eines Europäischen Raums für Gesundheitsdaten – den EHDS – geeinigt. Das Europäische Parlament hat die Verordnung im Dezember 2024 angenommen [87].

Aufgrund der Sensibilität von Gesundheitsdaten stellen sich in Bezug auf datenschutzrechtliche Vorgaben besondere Anforderungen an die Schaffung eines solchen Gesundheitsdatenraums und dessen Umsetzung.

Deutschland hat u. a. mit dem Gesundheitsdatennutzungsgesetz (GDNG) bereits begonnen, erste Schritte zur Umsetzung in die Wege zu leiten. So wird z. B. eine Datenzugangs- und -koordinierungsstelle (DAKO) am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eingerichtet, welche als „Mittler zwischen den datenhaltenden Stellen und den Datennutzenden" fungiert und „koordinierende Aufgaben bei Anträgen auf Datenverknüpfung und Datennachnutzung" übernimmt [73].

In Deutschland liegen Gesundheitsdaten an unterschiedlichen Stellen und unterliegen somit unterschiedlichen Regelungen, z. B. bzgl. des Zugangs. Um die Potenziale der Datennutzung bestmöglich auszuschöpfen, sollte die Expertise geeigneter Organisationen bzw. Organisationsstrukturen, wie der des PLATO 2-Kompetenzverbundes, hinzugezogen werden.

7.3 PLATO 2 im vernetzten Gesundheitsdatenökosystem

Im PLATO 2-Kompetenzverbund sollten alle großen onkologischen Datenkörper vereinigt und darüber hinaus in enger Zusammenarbeit verbunden werden mit den wichtigsten Fachorganisationen und Institutionen in der Onkologie. Im Rahmen des EHDS könnte PLATO 2 als zentrale Vermittlungsstelle für alle relevanten datenhaltenden Strukturen im Bereich der Onkologie in Deutschland fungieren.

Im Rahmen des EHDS spielt die DAKO am BfArM eine zentrale Rolle, indem sie als „Mittler zwischen den datenhaltenden Stellen und den Datennutzenden" agiert [73]. Angesichts der Vielzahl an Forschungsanfragen, die durch den EHDS zu erwarten sind, wird die DAKO allein wahrscheinlich jedoch nicht in der Lage sein, alle Forschenden adäquat zu unterstützen.

Es ist erforderlich, dass fachspezifische Expertise sowie tiefergehende Kenntnisse bzgl. der Daten vorhanden sind, um eine zielführende Beratung zu gewährleisten. Diese Kompetenz wäre im Rahmen von PLATO 2 für den Bereich der Onkologie vorhanden. Der PLATO 2-Kompetenzverbund würde über das notwendige Fachwissen verfügen und könnte Forschende mit den geeigneten Infrastrukturpartnern, einschließlich der LKRs, dem NCT und dem NUM, sowie mit den Forschungseinrichtungen und Behörden zusammenbringen, um Daten aus verschiedenen Quellen zu verknüpfen und einheitlich bereitzustellen. Durch die Zusammenarbeit der wichtigsten Datenquellen und Stakeholder im Kompetenzverbund bildet PLATO 2 die erforderliche Basis, um die komplexen Anforderungen im Bereich der Krebsforschung zu adressieren und eine qualitativ hochwertige, standardisierte Datenbereitstellung zu ermöglichen.

Die Plattform der Stufe 2 (PLATO 2) sollte nach Konzepterstellung als Kompetenzverbund im Zuge einer Machbarkeitsprüfung aufgebaut werden. Für den Bereich der Onkologie sollte der PLATO 2-Kompetenzverbund eng mit der Datenzugangs- und -koordinierungsstelle (DAKO) beim BfArM zusammenarbeiten. Als noch zu schaffende Struktur, die Projekte aus der klinischen Forschung und Versorgungsforschung in der Krebsmedizin initiiert, attrahiert und unterstützt und mit der Expertise der beteiligten Institutionen, könnte der PLATO 2-Kompetenzverbund einen Beitrag zu einer funktionierenden Umsetzung des EHDS in Bezug auf die Nutzung onkologischer Daten leisten. So könnte eine optimale Förderung der klinisch-wissenschaftlichen Auswertung der Krebsregisterdaten mit vorhandenen weiteren Datenquellen sichergestellt werden. PLATO 2 sollte daher in weiteren Regelungen zum EHDS genannt und einbezogen werden.

8 Zusammenfassung und Ausblick

8.1 Zusammenfassung

In der onkologischen Forschungscommunity werden aktuell die Möglichkeiten der Forschungsnutzung vorhandener Daten nur wenig genutzt und sind vielen Akteuren noch unbekannt. Wo deren Auswertung oder Einbeziehung in Forschungsprojekte angestrebt wird, ist der Zugang für klinisch Forschende oft schwierig, insb. wenn ein *Data Linkage* angestrebt wird, was, wie die PLATO 2-*Use Cases* zeigen. Zur Beantwortung der meisten Forschungsfragen ist aber genau diese Option notwendig. Die Bedingungen zur Beantragung von Daten für die Forschungsnutzung (sog. *Use & Access*-Verfahren) sind häufig aufwendig und komplex, zwischen den einzelnen Datenkörpern heterogen und wenig praxisnah. Hinzu kommen erhebliche Herausforderungen hinsichtlich der Interoperabilität von Daten und Systemen sowie heterogene, komplizierte oder gänzlich fehlende Regularien für die Datenübergabe. Ferner erschweren unklare gesetzliche Rahmenbedingungen und datenschutzrechtliche Restriktionen die Nutzung der vorhandenen Datenressourcen. Eine weitere Hürde für eine intensivere Nutzung von Daten besteht einerseits in einem begrenzten Wissen der Forschenden über vorhandene Datenressourcen und andererseits in einer geringen Kenntnis der Datenverantwortlichen über aktuelle, relevante onkologische Forschungsfragen. Nicht zuletzt sind profunde Kenntnisse der jeweils einschlägigen gesetzlichen und regulatorischen Rahmenbedingungen erforderlich. Diese entwickeln sich sowohl in Deutschland als auch in der EU seit mehreren Jahren erheblich und sind für die Mehrheit der Forschenden undurchschaubar. In der Folge werden die vorhandenen Möglichkeiten zur Evidenzgenerierung auf Basis von versorgungsnahen Daten (VeDa) nicht annähernd ausgeschöpft.

Im Kontext der wissensgenerierenden Forschung und Versorgung ist es notwendig, auf Gesundheitsdaten geregelt zugreifen zu können. Durch eine systematische und datenbasierte Forschung kann die Qualität der Patientenversorgung erheblich verbessert werden. Sie ist Grundlage für klarere und stärkere Leitlinienempfehlungen, eine bessere Evidenzbasierung klinischer Entscheidungen und somit der Verringerung von Entscheidungsunsicherheiten. Besonders im klinischen Kontext hat eine verbesserte Forschung direkten Einfluss auf die Behandlungsprozesse und die Patientenversorgung. Und dies – anders als in der Grundlagenforschung, die oft längerfristige und indirektere Effekte zeigt – sehr direkt.

Durch die bessere Nutzung vorhandener (verknüpfbarer) Daten und den daraus resultierenden optimierten Behandlungsmethoden könnten unnötige Behandlungen vermieden und die Versorgung von an Krebs erkrankten Patientinnen und Patienten insgesamt qualitativ hochwertiger und gleichzeitig effizienter gestaltet werden.

Eine unangemessene Versorgung ist nicht nur ein ethisches Problem, sondern auch ein ökonomisches, da sie Ressourcen verschwendet und die Effizienz des Gesundheitssystems beeinträchtigt.

Die unzureichende Nutzung vorhandener Daten stellt daher nicht nur eine Herausforderung für die Forschung selbst dar, sondern hat weitreichende Folgen für die gesamte Gesundheitsversorgung und darüber hinaus für die Position Deutschlands im internationalen (Forschungs-)Wettbewerb. Auch im Wettbewerb um die besten Wissenschaftler/-innen sind Länder, die den Zugang zu und die Nutzung von versorgungsnahen Daten optimal gestalten (bisher z. B. Dänemark), klar im Vorteil.

Auch wenn in Deutschland der Zugang zu Forschungsdaten u. a. durch das Gesundheitsdatennutzungsgesetz (GDNG) erleichtert wurde, ist es dringend erforderlich, die Strukturen für den Zugang und die Nutzung von Daten weiter zu verbessern. Erfolgreiche Forschungsnutzung vorhandener Daten, wie sie auch im Rahmen des EHDS vorgesehen ist, erfordert eine umfassende und kompetente Beratung und Unterstützung vor Projektbeginn und währenddessen.

8.2 Die empfohlene Lösung: PLATO 2

Durch die Plattform der Stufe 2 (PLATO 2), umgesetzt über einen Kompetenzverbund, sollen die Datenressourcen im Bereich der Onkologie über bereits vorhandene oder gegenwärtig entstehende Infrastrukturen durch gezielte Beratung und Unterstützung effizient für die onkologische Forschungscommunity nutzbar gemacht werden. Ziel ist es, die Forschungsnutzung vorhandener Daten in der Onkologie erheblich zu verbessern. Mit PLATO 2 würden alle aktuell bestehenden Hürden angesprochen.

Schaffung eines Kompetenzverbundes zur onkologischen Forschung mit vorhandenen Daten

Kern von PLATO 2 wäre der Aufbau eines Kompetenzverbundes aller relevanten Akteure in der Onkologie. Der Verbund sollte folgende Institutionen vereinigen: die im Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten (KRDa-ZuG) zur Konzepterstellung benannten Institutionen – nämlich die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V., die Deutsche Krebshilfe, die Deutsche Krebsgesellschaft e. V., das Haus der Krebs-Selbsthilfe Bundesverband e. V. gemeinsam mit den Landeskrebsregistern nach § 65c SGB V und dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Der Verbund sollte auch einen Bogen zu übergreifenden Forschungsinfrastrukturen wie dem Netzwerk Universitätsmedizin (NUM), der Medizininformatik-Initiative, NFDI4health spannen und mit Fachgesellschaften eng kooperieren. Perspektivisch sollten die Nationalen Centren für Tumorerkrankungen (NCTs) mit klinischer Studienplattform, zertifizierte (Spitzen-)Zentren sowie medizinische Spezialregister einbezogen werden. Darüber hinaus sollten sich weitere Einrichtungen dem Verbund

anschließen können. Der Kompetenzverbund PLATO 2 sollte darüber hinaus die Verknüpfung mit externen Daten wie Abrechnungsdaten der gesetzlichen und privaten Krankenversicherungen sowie Einwohnermeldeämtern unterstützen.

In Kooperationsverträgen würden die Zuständigkeiten sowie die Kooperations- und Nutzungsbedingungen transparent, einheitlich und verbindlich geregelt. Alle datenhaltenden Partner würden an der übergreifenden Standardisierung ihrer Dateninhalte und der Kompatibilität ihrer technischen Prozesse arbeiten. Gemeinsames Ziel wäre es, durch einheitliche Verwendung von Standards (beispielsweise des bundesweit einheitlichen onkologischen Basisdatensatzes [oBDS][77]) sowie einheitlicher Definitionen und Terminologie (wie LOINC[78] und ICD-10[79]) eine hohe inhaltliche Übereinstimmung und semantische Interoperabilität zwischen den Datenkörpern der PLATO 2-Partner zu erreichen. Neben ICD-10 und LOINC könnten auch SNOMED CT®[80] und OMOP-CDM[81] stärker integriert werden, um die internationale Zusammenarbeit zu fördern. KI-basierte Tools könnten eingesetzt werden, um semantische Unterschiede zwischen Datenquellen automatisch zu harmonisieren. Aus dem PLATO 2-Verbund würden sich die Kompetenzen für eine qualitativ hochwertige und umfassende Beratung der onkologischen Forscher/-innen speisen.

PLATO 2 soll aus verschiedenen Teilen (Bausteinen) zur Bewältigung unterschiedlicher Aufgaben bestehen:

1. Umfassende Beratung und Unterstützung der onkologischen Forschungscommunity

Die existierende Datenlandschaft ist für onkologisch Forschende unübersichtlich. Nur eine Minderheit verfügt bereits über praktische Erfahrung in der wissenschaftlichen Nutzung vorhandener versorgungsnaher Daten (VeDa). Durch die komplexe Struktur der vorhandenen Datenressourcen muss jedoch kompetent navigiert werden. Jede dieser Datenressourcen bietet jeweils spezifische Möglichkeiten, hat aber auch ihre jeweils eigenen Limitationen. Eine effektive Erstellung von Datennutzungsanträgen in unterschiedlichen *Use & Access*-Verfahren kann erleichtert werden durch Anleitung und Unterstützung durch erfahrene Spezialisten/-innen, die sowohl die Spezifika der Datenlandschaft genau kennen als auch hochrelevante und aktuelle Fragestellungen der onkologischen Forschung verstehen.

Grundlage der Idee des PLATO 2-Verbundes ist, dass die Datenhoheit bei den Datenhaltenden/Netzwerkteilnehmenden verbleibt und die Daten jeweils anlassbezogen und fragestellungsspezifisch in den dafür vorgesehenen Institutionen zusammengeführt werden.

---

[77] https://www.basisdatensatz.de/basisdatensatz

[78] LOINC: *Logical Observation Identifiers Names and Codes*; System zur Identifizierung und Codierung von medizinischen Beobachtungen, v. a. von Laboruntersuchungen

[79] ICD-10: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, 10th Revision (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)

[80] SNOMED CT®: *Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms*

[81] OMOP-CDM: *Observational Medical Outcomes Partnership* (OMOP) – *Common Data Model* (CDM)

Funktion des PLATO 2-Kompetenzverbundes wäre die eines Mittlers/Lotsen zwischen den onkologisch Forschenden und den für die Durchführung eines Forschungsprojektes erforderlichen datenhaltenden Infrastrukturen. Der PLATO 2-Verbund würde bei der Spezifikation von Forschungsfragen beraten und deren Abbildung auf die vorhandenen Daten optimieren. Er sollte bei der Auswahl der erforderlichen Datenquellen helfen, bei Bedarf und Auftrag die notwendigen Abstimmungen zwischen den Beteiligten moderieren, die Antragstellungen unterstützen und beschleunigen und die Forschenden mit den geeigneten Infrastrukturpartnern für die Ausführung der erforderlichen Aufbereitung und Verknüpfung von Daten verbinden.

Die Organisation und Steuerung dieser Beratungsprozesse übernähme eine Koordinierungsstelle des Kompetenzverbundes als nach außen sichtbarer Ansprechpartner, verortet bei der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT). Mit seinen Mitgliedern vereint die ADT als Netzwerk in der Onkologie bereits wichtige Partner (u. a. Comprehensive Cancer Centers, Organkrebszentren und weitere onkologische Zentren, Krebsregister und Universitäten) und pflegt intensive Kontakte mit den onkologischen Fachgesellschaften, den verschiedenen Arbeitsgemeinschaften und dem Zertifizierungssystem der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. sowie den Verantwortlichen des Leitlinienprogramms Onkologie. Darüber hinaus hat die ADT langjährige Erfahrung in der Auswertung von versorgungsnahen Daten (VeDa) in der Onkologie durch ein interdisziplinär besetztes Auswerteteam und ist dadurch mit den Datenauswahl- und Beantragungsprozessen bestens vertraut.

2. Aufbau eines Expertenpanels

Zur Unterstützung des Beratungsprozesses bei sehr komplexen Fragestellungen soll mit PLATO 2 der Aufbau eines Expertenpanels angestrebt werden. Ziel ist es, eine breite Expertise aufzubauen mit Kenntnissen zu den Datenquellen, *Linkage*-Verfahren, Auswertekompetenz und medizinischem Fachwissen.

Rahmenanforderungen für das Expertenpanel sind demnach:

a) **Vielfalt an Datenquellen-Fachwissen:** Das Expertenpanel würde Fachleute aus verschiedenen Bereichen der Onkologie umfassen, um ein breites Spektrum an Wissen und Erfahrungen im Hinblick auf die verschiedenen Datenquellen sowie Verfahren abzudecken.

b) **Flexibilität:** Expertinnen und Experten könnten je nach Bedarf und Projektanforderungen hinzugezogen werden.

c) **Unabhängigkeit:** Expertinnen und Experten arbeiten unabhängig und objektiv, um unvoreingenommene Bewertungen und Empfehlungen abzugeben.

d) **Klinische und/oder forschungsbezogene Erfahrung und Kompetenz:** Die Mitglieder des Expertenpanels sind in ihren jeweiligen Fachgebieten hoch qualifiziert und bringen umfangreiche Erfahrung mit.

e) **Verfügbarkeit:** Die Expertinnen und Experten sind (in der Regel) bereit, (möglichst) kurzfristig für spezifische Aufgaben oder Projekte zur Verfügung zu stehen.

3. Verbesserung der Voraussetzungen für die Forschungsnutzung unterschiedlicher Datenquellen am Beispiel der Krebsregisterdaten

Um die Forschungsnutzung der Krebsregisterdaten zu erleichtern und zu beschleunigen, bauen die verschiedenen Krebsregister nach § 65c SGB V in ihren Strukturen Registerdaten-Integrations- und -Transferstellen (RISTs) auf. An diesen können die Daten aus den beteiligten Bundesländern projektspezifisch zusammengestellt und zu einem aktuellen, qualitätsgesicherten Studiendatensatz integriert werden. Durch die Möglichkeit der Krebsregister, in den RISTs den Dopplerausschluss, das *Record Linkage* und die „Best-of"-Bildung auf der Basis voll identifizierender Daten durchzuführen, können Homonym- und Synonymfehler zwischen den Bundesländern minimiert werden.

Um die Datenbeantragung bei den Landeskrebsregistern (LKRs) zu vereinfachen und zu vereinheitlichen, sollte mit der Softwarelösung ProSkive ein gemeinsames Antragsportal etabliert werden. Dieses könnte als zentrale Instanz beim Deutschen Krebsregister (DKR) e. V. angesiedelt werden. Das DKR (vormals GEKID e. V.) setzt sich für eine einheitliche und standardisierte Krebsregistrierung in Deutschland ein und vertritt die Interessen der LKRs, des Deutschen Kinderkrebsregisters und die Interessen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD).

Über das genannte Antragsportal sollen onkologisch Forschende projektspezifisch Krebsregisterdaten aus mehreren LKRs beantragen können. Diese Anträge würden anschließend intern auf die beteiligten Krebsregister verteilt und durchliefen dort die landesspezifischen Verfahren für die Prüfung der Datennutzung für Forschungszwecke. Die projektspezifischen Daten aus den Bundesländern, die der Nutzung für das betreffende Forschungsprojekt zugestimmt haben, werden in einer der RISTs in einen projektspezifischen Forschungsdatensatz zusammengeführt.

Durch die Verbindung dieses zentralen Antragsportals mit der Datenintegration der RIST würde nach außen für die Forschenden ein einheitlicher und standardisierter Zugang zum Datenkörper der Krebsregisterdaten bei den LKRs entstehen (One-Stop-Shop). Auch der Zugang zu den Daten des ZfKD soll über das Antragsportal ermöglicht werden.

4. PLATO 2-Kompetenzverbund als Grundlage für die Nutzung versorgungsnaher Daten (VeDa) sowie zeitnahe Analysen

Der PLATO 2-Verbund verfolgt neben der Beratung zu eingehenden Fragestellungen auch eigene Forschungszwecke, z. B. die Klärung offener Fragen aus onkologischen Leitlinien sowie die strukturierte Überprüfung von in experimentellen klinischen Studien ermittelten Effekten in der Routineversorgung.

PLATO 2 soll als eine Plattform für die erfolgreiche Nutzung des Datenschatzes in der Onkologie etabliert werden und eine zentrale Anlaufstelle für u. a. klinisch Forschende sowie Personen aus der Politik und aus der Versorgung sein. Die juristischen und administrativen Rahmenbedingungen sowie die komplexen Prozesse des Datenmanagements müssten gesetzlich etabliert werden.

Ziel wäre die strukturierte Nutzung von vorhandenen Daten für übergreifende Aufgaben in der Onkologie, z. B.:

- Unterstützung bei der Entwicklung und Überarbeitung von Leitlinien des Leitlinienprogramms Onkologie (OL)
- Evaluation von Ergebnissen randomisierter Studien in der Routineanwendung (Überprüfung der Alltagswirksamkeit)
- Begleitung prospektiver registerbasierter Studien
- Beauftragung des PLATO 2-Kompetenzverbundes durch das Bundesgesundheitsministerium (BMG) oder den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), z. B. Evaluation von Versorgungsstrukturen, z. B. die Zentrenbildung in der Onkologie, oder von Strukturvorgaben, z. B. Mindestmengen)
- Stärkerer Einbezug versorgungsnaher Daten (VeDa), zukünftig im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Eingebunden und verzahnt wären alle genannten Institutionen und Initiativen, die mit ihren Daten und/oder ihrer Expertise für die Beantwortung von Versorgungsfragen anlassbezogen notwendig sind. Neben den im vorliegenden Konzept bereits aufgeführten Institutionen wäre der Kompetenzverbund PLATO 2 offen für die Beteiligung weiterer Einrichtungen und Initiativen.

Gesichertes Datenmanagement

Je nach Forschungsfrage würden die Daten auf Grundlage einer für diese Forschungsfrage notwendigen Datenmatrix bei den jeweiligen Datenhaltenden beantragt und auf einem gesicherten Server, auf Grundlage etablierter *Linkage-V*erfahren (z. B. SMPC PPRL) zusammengeführt.

Finanzierung

Zur Finanzierung von PLATO 2 auf nationaler Ebene sollte das Projekt nach Laufzeitende und Finalisierung des Konzeptes mit einer Anschubfinanzierung in der Onkologie umgesetzt werden. Der PLATO 2-Kompetenzverbund könnte im Zuge der Prüfung der Machbarkeit aufgebaut werden und Prozesse könnten etabliert und optimiert werden.

Literaturverzeichnis

[1] Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten. *Bundesgesetzblatt Teil I*. 59, 2021 S. 3890–3900. Online: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/detail/gesetz-zur-zusammenfuehrung-von-krebsregisterdaten.html [29.01.2025]

[2] Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD): *Informationen zu den Datensätzen*. 09.11.2023. Online: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Forschungsdaten/Informationen_datensatz/info_datensatz_node.html [12.02.2025]

[3] Pfaff H., Schmitt J.: Shifting from theoretical best evidence to practical best evidence. An approach to overcome structural conservatism of evidence-based medicine and health policy. *Das Gesundheitswesen* 2024;86(S04):S239–S250. https://www.doi.org/10.1055/a-2350-6435

[4] Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD): *Geschäftsordnung des wissenschaftlichen Ausschusses beim Zentrum für Krebsregisterdaten*. 15.03.2022. Online: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/Wissenschaftlicher_Ausschuss/Geschaeftsordnung/geschaeftsordnung_node.html [10.02.2025]

[5] Desai T., Ritchie F., Welpton R.: *Five Safes. Designing data access for research*. (Economics Working Paper Series) Bristol; 2016. https://www.doi.org/10.13140/RG.2.1.3661.1604

[6] Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD): *Forschungsdaten*. 29.10.2024. Online: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Forschungsdaten/forschungsdaten_node.html [21.02.2025]

[7] March S., Andrich S., Drepper J., Horenkamp-Sonntag D., Icks A. et al.: Gute Praxis Datenlinkage (GPD). *Das Gesundheitswesen* 2019;81(08/09):636–650. https://www.doi.org/10.1055/a-0962-9933

[8] *Aktualisierter einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID)*. Bundesministerium für Gesundheit; 2021. *Bundesanzeiger*. Online: https://www.basisdatensatz.de/download/Basisdatensatz12.7.pdf [10.02.2025]

[9] GKV-Spitzenverband: *Diagnoseliste nicht-melanozytärer Hautkrebs mit ungünstiger Prognose. Festlegung gemäß § 65c Abs. 4 Satz 3 und 4 SGB V*. 2023. Online: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/qualitaetssicherung_2/klinische_krebsregister/Diagnoseliste_nicht-melanozytaerer_Hautkrebs_ab_2023_final.pdf [29.01.2025]

[10] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): ICD-10-WHO. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme der WHO. *Kodiersysteme*. 2025. Online: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-WHO/_node.html [12.02.2025]

[11] Robert-Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.: *Krebs in Deutschland für 2019/2020*. Robert Koch-Institut; 2023. *Nr. Ausgabe 14*. Online: https://edoc.rki.de/handle/176904/11438 [12.03.2025]

[12] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO): *Herausforderung demografischer Wandel. Bestandsaufnahme und künftige Anforderungen an die onkologische Versorgung*. 2023. *Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO Nr. 1*. Online: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/demografischer-wandel/bd1_gesundheitspolitische_schriftenreihe_der_dgho_web.pdf [17.10.2024]

[13] IT-Netzwerk der Plattform § 65c, Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT), Deutsche Krebsregister (DKR): Umsetzungsleitfaden für die Implementierung der oBDS-Schnittstelle für die Meldung an die Krebsregister nach § 65c SGB V. *Confluence*. 01.03.2022. Online: https://plattform65c.atlassian.net/wiki/spaces/UMK/overview [29.01.2025]

[14] Bundesministerium für Gesundheit (BMG): *Daten für die Forschung und Versorgung. Gesundheitsdatennutzungsgesetz (GDNG)*. 14.01.2025. Online: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/digitalisierung/daten-fuer-die-forschung-und-versorgung.html [21.02.2025]

[15] Forschungsdatenzentrum Gesundheit (FDZ): *Gesundheitsdaten*. 11.02.2025. Online: https://www.forschungsdatenzentrum-gesundheit.de/gesundheitsdaten-am-fdz-gesundheit [11.02.2025]

[16] Gesetz zur Nutzung von Gesundheitsdaten zu gemeinwohlorientierten Forschungszwecken und zur datenbasierten Weiterentwicklung des Gesundheitswesens. *Bundesgesetzblatt Teil I*. 102, 2024. Online: https://www.gesetze-im-internet.de/gdng/BJNR0660B0024.html [29.01.2025]

[17] Bundesministerium für Gesundheit (BMG): *Mitglieder und Versicherte der GKV* [Zahlen und Fakten zur Krankenversicherung]. 04.02.2025. Online: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html [11.02.2025]

[18] Forschungsdatenzentrum Gesundheit (FDZ): *Das FDZ Gesundheit*. 2025. Online: https://www.forschungsdatenzentrum-gesundheit.de/das-fdz [12.02.2025]

[19] Pigeot I., Bongaerts B., Eberle A., Katalinic A., Kieschke J. et al.: Verknüpfung von Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenkassen mit Daten epidemiologischer Krebsregister. Länderspezifische Möglichkeiten und Limitationen. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2022;65(5):615–623. https://www.doi.org/10.1007/s00103-021-03475-x

[20] Schmitt J., Ihle P., Schoffer O., Reese J.-P., Ortmann S. et al.: Datennutzung für eine bessere Gesundheitsversorgung. Plädoyer für eine kooperative Forschungsdaten-plattform der gesetzlichen und privaten Krankenversicherung und dem Netzwerk Universitätsmedizin (NUM). *Das Gesundheitswesen* 2024;a-2438-0670. https://www.doi.org/10.1055/a-2438-0670

[21] Albashiti F., Thasler R., Wendt T., Bathelt F., Reinecke I. et al.: Die Datenintegrationszentren. Von der Konzeption in der Medizininformatik-Initiative zur lokalen Umsetzung in einem Netzwerk Universitätsmedizin. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2024;67(6):629–636. https://www.doi.org/10.1007/s00103-024-03879-5

[22] Netzwerk Universitätsmedizin: *Das Netzwerk Universitätsmedizin (NUM)*. 02.2024. Online: https://www.netzwerk-universitaetsmedizin.de/ueber-uns/das-netzwerk-universitaetsmedizin-num [12.02.2025]

[23] Ammon D., Kurscheidt M., Buckow K., Kirsten T., Löbe M. et al.: Arbeitsgruppe Interoperabilität. Kerndatensatz und Informationssysteme für Integration und Austausch von Daten in der Medizininformatik-Initiative. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2024;67(6):656–667. https://www.doi.org/10.1007/s00103-024-03888-4

[24] Medizininformatik-Initiative: *Übergreifende Nutzungsordnung zum Austausch von Patientendaten, Biomaterialien, Analysemethoden und -routinen im Rahmen der Medizininformatik-Initiative*. Begleitstruktur – Koordinationsstelle des Nationalen Steuerungsgremiums; 2020. Online: https://www.medizininformatik-initiative.de/sites/default/files/2020-12/MII_Nutzungsordnung_v1.1.pdf [29.01.2025]

[25] Medizininformatik-Initiative: *Medizininformatik-Initiative erhält grünes Licht für bundesweite Patienteneinwilligung*. 27.04.2020. Online: https://www.medizininformatik-initiative.de/de/medizininformatik-initiative-erhaelt-gruenes-licht-fuer-bundesweite-patienteneinwilligung [19.02.2025]

[26] Zenker S., Strech D., Jahns R., Müller G., Prasser F. et al.: National standardisierter Broad Consent in der Praxis. Erste Erfahrungen, aktuelle Entwicklungen und kritische Betrachtungen. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2024;67(6):637–647. https://www.doi.org/10.1007/s00103-024-03878-6

[27] Molekulares Tumorboard. *Universitätsklinikum Freiburg*. 2025. Online: https://www.uniklinik-freiburg.de/medizin1/behandlung/molekulares-tumorboard.html [19.02.2025]

[28] Pressestelle UKHD: Therapie von seltenen Krebserkrankungen. NCT-Wissenschaftler aus Heidelberg und Dresden erhalten Paul-Martini-Preis. *Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg*. 03.05.2022. Online: https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/newsroom/therapie-von-seltenen-krebserkrankungen-nct-wissenschaftler-aus-heidelberg-und-dresden-erhalten-paul-martini-preis/ [21.02.2025]

[29] Fröhling S.: *GenomDE. Nationale und europäische Genominitiativen*. Digitale Veranstaltung; 2020. Online: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/genomDE/Dokumente/4-genomDE_Conference_Prof.Dr.Froehling_MASTER-Programm.pdf [12.02.2025]

[30] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): *Deutsches Netzwerk für Personalisierte Medizin (dnpm)* [Neue Versorgungsformen]. 08.2021. Online: https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/neue-versorgungsformen/dnpm.419 [12.02.2025]

[31] Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs (nNGM): *Steuerung personalisierter Lungenkrebstherapie* [DigiNet]. 22.11.2024. Online: https://diginet.nngm.de [10.02.2025]

[32] Metzger P., Boerries M.: Das Verbundprojekt „Personalisierte Medizin für die Onkologie" (PM4Onco) als Teil der Medizininformatik-Initiative (MII). *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2024;67(6):668–675. https://www.doi.org/10.1007/s00103-024-03886-6

[33] Niemeyer A., Semler S.C., Veit C., Hoffmann W., van den Berg N. et al.: *Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit*. Hamburg/Berlin: BQS/TMF; 2021. *Erstellt für das Bundesministerium für Gesundheit*. Online: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/publikationen/details/gutachten-zur-weiterentwicklung-medizinischer-register-zur-verbesserung-der-dateneinspeisung-und-anschlussfaehigkeit-1.html [29.01.2025]

[34] BQS Institut für Qualität & Patientensicherheit: *Registerdatenbank der medizinischen Register in Deutschland*. 2025. Online: https://www.bqs.de/bqs-register/04-registersuche.php [12.02.2025]

[35] Veit C., Bierbaum T., Wesselmann S., Stock S., Heidecke C.-D. et al.: Versorgungsnahe Daten für Versorgungsanalysen. Teil 3 des Manuals. *Das Gesundheitswesen* 2023;85(08/09):718–724. https://www.doi.org/10.1055/a-1966-0104

[36] Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): *Gute wissenschaftliche Praxis*. 28.01.2025. Online: https://www.dfg.de/de/grundlagen-themen/grundlagen-und-prinzipien-der-foerderung/gwp [19.02.2025]

[37] Kowalski C., Graeven U., von Kalle C., Lang H., Beckmann M.W. et al.: Shifting cancer care towards multidisciplinarity. The cancer center certification program of the German cancer society. *BMC Cancer* 2017;17(1):850. https://www.doi.org/10.1186/s12885-017-3824-1

[38] Kowalski C., Kämmerle A., Ortmann O.: Die OncoBox Research als Instrument für Versorgungsforschung. Konzept und Umsetzung. *Der Onkologe* 2017;23(9):736–741. https://www.doi.org/10.1007/s00761-017-0265-z

[39] Kowalski C., Karsten M.M., Karger A., Breidenbach C.: PatientInnenmonitoring mit Patient-Reported Outcomes. Die Studien „PRO B" bei Brust- und „Pro-P" bei Prostatakrebs. *Forum* 2024;39(3):218–220. https://www.doi.org/10.1007/s12312-024-01314-z

[40] Bundesministerium für Gesundheit (BMG): *Krebs-Forschungsdatenzentrum. KI-gestützte Evidenzgenerierung aus versorgungsnahen Daten klinischer Krebsregister, GKV-Routinedaten, Klinikdaten und deren Linkage (onkoFDZ)*. 29.04.2022. Online: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/ressortforschung/handlungsfelder/forschungsschwerpunkte/krebsregisterdaten/onkofdz [29.01.2025]

[41] Mau M., Fellenberg F.: *10 Jahre forschen für eine gesündere Zukunft. Ein Jahrzehnt deutscher Gesundheitsforschung und seine Herausforderungen*. Heidelberg: NAKO e. V.; 2024. *NAKO Update Nr. 8*. Online: https://nako.de/wp-content/uploads/NAKO-Update-2024.pdf [12.02.2025]

[42] Wichmann H.-E., Kaaks R., Hoffmann W., Jöckel K.-H., Greiser K.H. et al.: Die Nationale Kohorte. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2012;55(6–7):781–789. https://www.doi.org/10.1007/s00103-012-1499-y

[43] NAKO e. V.: Zentrale Strukturen. *NAKO-Gesundheitsstudie*. 16.10.2023. Online: https://nako.de/studie/struktur/ [24.02.2025]

[44] NAKO e. V.: NAKO Gesundheitsstudie. *NAKO TransferHub*. 03.12.2024. Online: https://transfer.nako.de/transfer/index [21.02.2025]

[45] Hofmann A.-L., Vehreschild J.J., Witzenrath M., Hoffmann W., Illig T. et al.: Integration von Bestandsdaten aus Kohorten- und Registerstudien in ein existierendes Forschungsnetzwerk. Nationales Pandemie Kohorten Netz (NAPKON). *Das Gesundheitswesen* 2024;86(10):647–654. https://www.doi.org/10.1055/a-2346-9680

[46] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen*. 2024. *Bundesanzeiger Nr. BAnz AT 04.11.2024 B5*. Online: https://www.g-ba.de/ richtlinien/17/ [19.02.2025]

[47] Kooperationsgemeinschaft Mammographie: Warum wird mir eine Mammographie im Screening-Programm angeboten? *Mammographie-Screening-Programm*. 2025. Online: https://www.mammo-programm.de/de/faq/warum-mammographie-screening-programm [23.02.2025]

[48] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): *Früherkennungsuntersuchungen im Überblick*. 2025. Online: https://www.g-ba.de/themen/methodenbewertung/ frueherkennungsuntersuchungen/ [12.02.2025]

[49] Kooperationsgemeinschaft Mammographie: *Jahresbericht Evaluation 2021. Deutsches Mammographie-Screening-Programm*. Berlin; 2023. Online: https://fachservice.mammo-programm.de/download/evaluationsberichte/Eval-2021-Webversion.pdf [11.02.2025]

[50] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): *Evaluation der organisierten Früherkennungsprogramme für Darmkrebs und Gebärmutterhalskrebs*. 2022. Online: https://www.g-ba.de/themen/methodenbewertung/erwachsene/ krebsfrueherkennung/programmbeurteilung/ [17.10.2024]

[51] Deutscher Bundestag, Ausschuss für Gesundheit: *Brustkrebs – mehr Qualität bei Früherkennung, Versorgung und Forschung. Für ein Mammographie-Screening nach Europäischen Leitlinien*. Deutscher Bundestag; 2002. *Nr. BT-Drs. 14/9122*. Online: https://dserver.bundestag.de/btd/14/091/1409122.pdf [21.02.2025]

[52] Kooperationsgemeinschaft Mammographie: *Mammo-Report. Daten und Fakten zum deutschen Mammographie-Screening-Programm*. 2024. Online: https://newsroom.mammo-programm.de/download/fachpublikation/Mammo-Report_Webversion-29-01-2024_2.pdf [17.10.2024]

[53] Dierks C., Roters D., Tsapakidou A.: *Konzept für eine Plattform nach § 10 BKRG [Rechtsgutachten, unveröffentlicht]*. Dierks + Company Rechtsanwaltsgesellschaft; 2024.

[54] Stammler S., Kussel T., Schoppmann P., Stampe F., Tremper G. et al.: Mainzelliste SecureEpiLinker (MainSEL). Privacy-preserving record linkage using secure multi-party computation. *Bioinformatics (Oxford, England)* 2022;38(6):1657–1668. https://www.doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa764

[55] Laud P., Pankova A.: Privacy-preserving record linkage in large databases using secure multiparty computation. *BMC Medical Genomics* 2018;11(S4):84. https://www.doi.org/10.1186/s12920-018-0400-8

[56] Mağara Ş.S., Dietrich N., Ünal A.B., Akgün M.: *Accelerating privacy-preserving medical record linkage. A three-party MPC approach*. arXiv; 2024. https://www.doi.org/10.48550/arXiv.2410.21605

[57] Ahrens W., Drepper J., Haber A.C., Intemann T., Kaulke K. et al.: *White Paper – Verbesserung des Record Linkage für die Gesundheitsforschung in Deutschland*. NFDI4Health – Nationale Forschungsdateninfrastruktur für personenbezogene Gesundheitsdaten; 2023. https://www.doi.org/10.4126/FRL01-006461895

[58] March S., Antoni M., Kieschke J., Kollhorst B., Maier B. et al.: Quo vadis Datenlinkage in Deutschland? Eine erste Bestandsaufnahme. *Das Gesundheitswesen* 2018;57(03):e20–e31. https://www.doi.org/10.1055/s-0043-125070

[59] Hentschel S., Katalinic A., Herausgeber: *Das Manual der epidemiologischen Krebsregistrierung*. München; Wien: Zuckschwerdt; 2008.

[60] Schmidtmann I., Sariyar M., Borg A., Gerold-Ay A., Heidinger O. et al.: Quality of record linkage in a highly automated cancer registry that relies on encrypted identity data. *GMS Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie* 2016;12(1):Doc02. https://www.doi.org/10.3205/MIBE000164

[61] Siegert Y., Jiang X., Krieg V., Bartholomaus S.: Classification-based record linkage with pseudonymized data for epidemiological cancer registries. *IEEE Transactions on Multimedia* 2016;18(10):1929–1941. https://www.doi.org/10.1109/TMM.2016.2598482

[62] Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT): *Krebsforschungsdatenzentrum. KI-gestützte Evidenzgenerierung aus versorgungsnahen Daten (onkoFDZ)*. 17.10.2022. Online: https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Krebsforschungsdatenzentrum_-_KI-gestuetzte_Evidenzgenerierung_aus_versorgungsnahen_Daten__onkoFDZ_/ [19.02.2025]

[63] Swart E., Gothe H., Geyer S., Jaunzeme J., Maier B. et al.: Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS). Leitlinien und Empfehlungen. *Das Gesundheitswesen* 2015;77(02):120–126. https://www.doi.org/10.1055/s-0034-1396815

[64] Schmitt J., Ihle P., Hoffmann W., Reese J.-P., Schoffer O.: *Record Linkage der Daten des FDZ Gesundheit mit extern gehaltenen Forschungsdaten anhand des Beispiels einer Verknüpfung mit Daten einer Kohorte des NAPKON, Version 2.1*. Bundesministeriums für Gesundheit (BMG); 2023. Online: https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/universitaetscentren/zegv/veroeffentlichungen/BMG-Gutachten-Datenlinkage [29.01.2025]

[65] Brettschneider C., Lühmann D., Raspe H.: Der Stellenwert von Patient Reported Outcomes (PRO) im Kontext von Health Technology Assessment (HTA). *Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland; 109; ISSN 1864-9645*. DIMDI; 2011. *Health Technology Assessment Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland; 109; ISSN 1864-9645 Nr. 109*. https://www.doi.org/10.3205/HTA000092L

[66] Kowalski C., Wesselmann S., Van Oorschot B., Alt-Epping B., Breidenbach C. et al.: „Patient-reported outcomes" in der onkologischen Versorgung. Aktuelle Anwendungsfelder und Initiativen der Deutschen Krebsgesellschaft. *Die Onkologie* 2024;30(5):411–420. https://www.doi.org/10.1007/s00761-024-01508-z

[67] Kirchberger V., Hartmann C., Fischer K., Otto L.: *Machbarkeitsstudie indikationsübergreifendes Patient-reported Outcome Measurement. Digitalisierung nutzen für eine patientenzentrierte Gesundheitsversorgung (DigiPROM)*. Berlin; 2020. Online: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/publikationen/details/machbarkeitsstudie-indikationsuebergreifendes-patient-reported-outcome-measurement-digitalisierung-nutzen-fuer-eine-patientenzentrierte-gesundheitsversorgung-digiprom.html [29.01.2025]

[68] Bundesministerium für Bildung und Forschung (BmBF): PM4Onco – Medizininformatik-Use Case „Personalisierte Medizin für die Onkologie". *DLR Gesundheitsforschung*. 2025. Online: https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/pm4onco-medizininformatik-use-case-personalisierte-medizin-fur-die-onkologie-16659.php [19.02.2025]

[69] Schmitt J., Bierbaum T., Geraedts M., Gothe H., Härter M. et al.: Das Gesundheitsdatennutzungsgesetz. Potenzial für eine bessere Forschung und Gesundheitsversorgung. *Das Gesundheitswesen* 2023;85(04):215–222. https://www.doi.org/10.1055/a-2050-0429

[70] Harnischmacher U.: *Checkliste und Leitfaden zur Patienteneinwilligung. Grundlagen und Anleitung für die klinische Forschung*. (TMF-Schriftenreihe) Berlin: MWV; 2017.

[71] Zenker S., Strech D., Ihrig K., Jahns R., Müller G. et al.: Data protection-compliant broad consent for secondary use of health care data and human biosamples for (bio)medical research. Towards a new German national standard. *Journal of Biomedical Informatics* 2022;131:104096. https://www.doi.org/10.1016/j.jbi.2022.104096

[72] Medizininformatik-Initiative: *Mustertext zur Patienteneinwilligung*. 16.04.2020. Online: https://www.medizininformatik-initiative.de/de/mustertext-zur-patienteneinwilligung [10.02.2025]

[73] Deutscher Bundestag: Entwurf eines Gesetzes zur verbesserten Nutzung von Gesundheitsdaten (Gesundheitsdatennutzungsgesetz – GDNG). *Bundestagsdrucksache*. 20/9046, 2023. Online: https://dserver.bundestag.de/btd/20/090/2009046.pdf [11.02.2025]

[74] Ihle P., Schneider K., Heß S.: Das Forschungsdatenzentrum Gesundheit – Bisherige Entwicklungen und zukünftige Schritte. *Das Gesundheitswesen* 2023;85(S02):S99–S100. https://www.doi.org/10.1055/a-2010-8119

[75] Bundesministerium für Gesundheit (BMG): *Konzept zur Schaffung einer Plattform zur bundesweiten Auswertung von klinischen Krebsregisterdaten für Forschungsfragen und registerbasierte Studien (Plato2)*. 27.06.2023. Online: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/ressortforschung/handlungsfelder/digitalisierung/plato2.html [12.02.2025]

[76] Bundesministerium für Gesundheit (BMG): *Seltene Erkrankungen*. 14.01.2025. Online: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html [21.02.2025]

[77] Ghisoni E., Wicky A., Bouchaab H., Imbimbo M., Delyon J. et al.: Late-onset and long-lasting immune-related adverse events from immune checkpoint-inhibitors. An overlooked aspect in immunotherapy. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 2021;149:153–164. https://www.doi.org/10.1016/j.ejca.2021.03.010

[78] Meric-Bernstam F., Larkin J., Tabernero J., Bonini C.: Enhancing anti-tumour efficacy with immunotherapy combinations. *Lancet (London, England)* 2021;397(10278):1010–1022. https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32598-8

[79] Robert C.: A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nature Communications* 2020;11(1):3801. https://www.doi.org/10.1038/s41467-020-17670-y

[80] Bundesministerium für Gesundheit (BMG): *Europäischer Gesundheitsdatenraum (EHDS)*. 02.04.2024. Online: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/internationale-gesundheitspolitik/europa/europaeische-gesundheitspolitik/ehds.html [21.02.2025]

[81] Straub N., Kowalski C.: Gesundheitsdatennutzungsgesetz und Digital-Gesetz unter der Lupe. Was bedeutet die aktuelle Gesundheitsgesetzgebung für die Forschung mit versorgungsnahen Daten? *Die Onkologie* 2024;30(8):735–743. https://www.doi.org/10.1007/s00761-024-01546-7

[82] Röhrig R., Schlünder I., Bienzeisler J., Sax U., Lipprandt M. et al.: Das Gesundheitsdatennutzungsgesetz und seine Bedeutung für die Forschung in der Intensiv- und Notfallmedizin. *DIVI Mitgliederzeitschrift der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)* 2024;15(1):16–24. https://www.doi.org/10.53180/DIVI.2024.0016-0024

[83] Leitlinienprogramm Onkologie: *S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom. Version 3.0 (Langversion)*. Berlin: Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF); 2024. *Nr. AWMF-Registernummer: 032-010OL*. Online: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/ [19.02.2025]

[84] *How much does a clinical trial cost? Phase 1 oncology trial quote for Europe (Spain)*. Sofpromed; 2023. Online: https://www.youtube.com/watch?v=NM2_XugGZOk [11.02.2025]

[85] Ebell M.H., Sokol R., Lee A., Simons C., Early J.: How good is the evidence to support primary care practice? *Evidence Based Medicine* 2017;22(3):88–92. https://www.doi.org/10.1136/ebmed-2017-110704

[86] Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung (DNVF): *REGIBA – Fortbildung registerbasierte Forschung*. 2025. Online: https://www.dnvf.de/gruppen/curriculum-registerbasierte-forschung-regiba.html [19.02.2025]

[87] Europäische Kommission (EC): *Europäischer Raum für Gesundheitsdaten (EHDS)* [Public Health]. 06.02.2025. Online: https://health.ec.europa.eu/ehealth-digital-health-and-care/european-health-data-space_de [11.02.2025]

[88] Die Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (BfDI): *Einwilligung*. Online: https://www.bfdi.bund.de/DE/Buerger/Inhalte/Allgemein/Datenschutz/Einwilligung.html [12.03.2025]

[89] Das Europäische Parlament, Rat der Europäischen Union: Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG (04.05.2016). *Amtsblatt der Europäischen Union*. L 119/1. 2016/679, 2016. Online: https://op.europa.eu/de/publication-detail/-/publication/e899a0de-be12-405c-84ae-34e8a22d6acd/language-de [12.03.2025]

Glossar

Ausdruck	Bedeutung
Data Linkage	Das *Data Linkage,* auch als Datenlinkage bezeichnet, kann als übergeordneter Begriff für den gesamten Prozess der Verknüpfung von Datenquellen verstanden werden, von „der Planung eines Forschungsvorhabens über die eigentliche Zusammenführung unterschiedlicher Datenquellen bis hin zur Auswertung und Nutzung durch weitere Personen inklusive inkl. der Löschung der Forschungsdaten oder Anonymisierung […]; kurz: alle Prozessschritte, die in der Anwendung von Daten-Linkage zu beachten sind"[7].
Death Certificate Notified (DCN)	DCN-Fälle sind Krebserkrankungen, die den Landeskrebsregistern aus Todesbescheinigungen bekannt sind und zu denen keine Meldungen von den Behandelnden vorliegen. Durch aktive Nachrecherche kann es gelingen, weitere Informationen zu diesen Fällen zu erlangen.
Death Certificate Only (DCO)	DCO-Fälle sind Krebserkrankungen, die den Landeskrebsregistern aus Todesbescheinigungen bekannt sind und zu denen auch durch Nachrecherche keine weiteren Informationen eingeholt werden können.
European Health Data Space (EHDS)	Der EHDS ist eine Initiative der Europäischen Union, die den sicheren Austausch von Gesundheitsdaten zwischen den Mitgliedsstaaten fördern soll. Ziel ist es, die Nutzung von Gesundheitsdaten zu verbessern, Innovationen zu unterstützen und die Forschung zu fördern, dabei jedoch den Datenschutz zu gewährleisten. Der EHDS soll den Weg bahnen, dass Gesundheitsdaten europaweit kompatibel genutzt werden können. Regularien zum EHDS wurden am 06.03.2025 veröffentlicht. [87]

Five Safes Framework	Five Safes Framework ist ein Konzept, das in der Datenanalyse und im Datenschutz verwendet wird, um sicherzustellen, dass Daten sicher und verantwortungsvoll genutzt werden. Es umfasst fünf Prinzipien [5]: 1) Safe Projects: Die Verwendung der Daten muss angemessen, rechtmäßig, ethisch und sinnvoll sein. 2) Safe People: Nur autorisierte und qualifizierte Personen dürfen Zugang zu den Daten haben. 3) Safe Data: Die Daten müssen anonymisiert oder pseudonymisiert werden, um die Privatsphäre der betroffenen Personen zu schützen. 4) Safe Settings: Die Umgebungen, in denen Daten verarbeitet werden, müssen sicher und kontrolliert sein. 5) Safe Outputs: Die Ergebnisse der Datenanalyse müssen so präsentiert werden, dass keine sensiblen Informationen preisgegeben werden.
Follow-up	Der Begriff Follow-up hat im Kontext des Konzeptes PLATO2 zwei verschiedene Bedeutungen: 1) Follow-up als Nachuntersuchung: Bezieht sich auf eine Nachverfolgung von Patientinnen und Patienten oder Studienteilnehmenden nach einer initialen Untersuchung oder Behandlung, um deren gesundheitlichen Zustand zu überwachen oder die Wirksamkeit einer Behandlung zu überprüfen. 2) Follow-up als Abgleich: Bezieht sich auf den regelmäßigen Abgleich von Daten oder Informationen über einen festgelegten Zeitraum, z. B. jährlich, um sicherzustellen, dass alle relevanten Daten kontinuierlich und aktuell sind (z. B. im Rahmen einer prospektiven Nachbeobachtung).
Identifikator/Identifier	Im Kontext der Verknüpfung von personenbezogenen Daten ist ein Identifikator ein einzigartiger Wert, der verwendet wird, um eine bestimmte Person in einem System eindeutig zu kennzeichnen. Man unterscheidet zwischen direkten Identifikatoren, die eine „Verknüpfung der Datensätze über eindeutig identifizierende Attribute (z. B. Krankenversichertennummer, Name, Adresse, Geburtsdatum)" ermöglichen und indirekten Identifikatoren, bei denen „keine eindeutigen identifizierenden Merkmale zum Einsatz" kommen. [57] Um die Privatsphäre einer Person zu schützen, werden bei Nutzung von direkten Identifikatoren Vertrauensstellen bzw. Treuhandstellen hinzugezogen.

Informed Consent	Engl.: informierte Einwilligung. „Die Einwilligung muss in informierter Weise erfolgen. Die Einwilligungserklärung selbst muss klar und verständlich sein. Zudem muss die betroffene Person darüber informiert werden, wer der Verantwortliche ist und zu welchen Zwecken die personenbezogenen Daten verarbeitet werden sollen. Sie ist darüber hinaus über die Art der verarbeiteten Daten zu informieren und über das Recht, die Einwilligung jederzeit widerrufen zu können." [88]
MII Broad Consent	Mit MII Broad Consent ist eine Patienteneinwilligung der Medizininformatik-Initiative (MII) gemeint, die bundesweit einheitlich erhoben wird. Neben der Nutzung der Daten aus dem Bereich der klinischen Behandlung für die Forschung enthält der MII Broad Consent Module zur Verwendung von nicht für die Diagnostik benötigten Rückstellproben verschiedener Biomaterialien und für das Linkage mit weiteren Datenquellen, insb. den Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) der teilnehmenden Patienten/-innen, aber auch von krankheitsbezogenen Registern einschließlich der Krebsregister der Länder. [72]
Patient-reported Outcome Measures (PROMs)	PROMs sind standardisierte Fragebögen oder Skalen, die verwendet werden, um die Perspektive von Patientinnen und Patienten zu ihrer eigenen Gesundheit, ihrem Wohlbefinden oder ihrer Lebensqualität zu erfassen. Sie erheben Aspekte wie Symptome und Funktionsfähigkeit sowie die Auswirkungen einer Erkrankung oder Behandlung aus der Sicht der betroffenen Person.
Personenbezogene Daten	Nach Art. 4 Abs. 1 DSGVO sind „„personenbezogene Daten alle Informationen, die sich auf eine identifizierte oder identifizierbare natürliche Person […] beziehen; als identifizierbar wird eine natürliche Person angesehen, die direkt oder indirekt, insbesondere mittels Zuordnung zu einer Kennung wie einem Namen, zu einer Kennnummer, zu Standortdaten, zu einer Online-Kennung oder zu einem oder mehreren besonderen Merkmalen, die Ausdruck der physischen, physiologischen, genetischen, psychischen, wirtschaftlichen, kulturellen oder sozialen Identität dieser natürlichen Person sind, identifiziert werden kann" [89].
Principal Investigator	Der verantwortliche Leiter eines Forschungsprojekts.
Privacy Preserving Record Linkage (PPRL)	Beim PPRL werden zum Schutz der Identität einer Person anstelle der Klartextinformationen daraus abgeleitete verschlüsselte Informationen zur Verknüpfung der Datensätze herangezogen. Im einfachen Fall könnte dies z. B. ein Pseudonym mithilfe der Krankenversichertennummer (KVNR) sein; es kommen aber auch deutlich komplexere Verfahren zum Einsatz. [54]

Pseudonymisierung	Der Begriff Pseudonymisierung bezeichnet gem. Art. 4 Abs. 5 DSGVO „die Verarbeitung personenbezogener Daten in einer Weise, dass die personenbezogenen Daten ohne Hinzuziehung zusätzlicher Informationen nicht mehr einer spezifischen betroffenen Person zugeordnet werden können, sofern diese zusätzlichen Informationen gesondert aufbewahrt werden und technischen und organisatorischen Maßnahmen unterliegen, die gewährleisten, dass die personenbezogenen Daten nicht einer identifizierten oder identifizierbaren natürlichen Person zugewiesen werden." [89]
Record Linkage	Das Record Linkage bezeichnet den Prozess, bei dem Datensätze aus verschiedenen Quellen miteinander verknüpft werden, um eine vollständige und konsistente Information über eine Person oder ein Ereignis zu erhalten. Dabei werden unterschiedliche Identifikatoren wie Namen, Geburtsdaten oder Adressen verwendet, um Datensätze zu verbinden, die sich auf dieselbe Entität beziehen. Es bezeichnet damit „den technischen Aspekt der Datenverknüpfung" [7].
Use and Access Committee (UAC)	Das UAC ist ein Gremium zur Begutachtung von Anträgen auf Datennutzung und Datenzugang. In einem UAC-Verfahren wird darüber entschieden, ob und in welchem Umfang Daten für ein konkret beantragtes Forschungsprojekt bereitgestellt werden.
Use Cases	Anwendungsfälle

Anhang 1 Übersicht der für ein Linkage benötigten Datenquellen

Datenquelle/Herkunft	Standardi-sierung	Identifier vorhanden?	potenzielle Identifier	Wo liegen diese?	Wo können Daten beantragt / eine Zusammenarbeit angefragt werden?	Bemerkung
Daten der Klinischen Landeskrebsregister	hoch	vorhanden	Krankenversicherungsnummer (KVNR), demografische Angaben (Geburtsdatum, Geschlecht, Wohnort) sowie Name bzw. Kontrollnummern	Krebsregister der Länder	Krebsregister der Länder	
Krebsregisterdaten beim ZfKD*	hoch	nicht vorhanden				
GKV-Abrechnungsdaten beim FDZ Gesundheit	hoch	vorhanden	periodenübergreifendes Pseudonym basierend auf der KVNR	einmal jährlich Lieferung an FDZ Gesundheit beim BfArM	FDZ Gesundheit	
Daten einzelner Krankenkassen	hoch	vorhanden	Krankenversicherungsnummer (KVNR), demografische Angaben (Geburtsdatum, Geschlecht, Wohnort) sowie Name; welche Angaben genutzt werden dürfen, ist in Absprache mit den Kassen sowie im Rahmen des § 75-Antrags abzustimmen bzw. festzulegen.	Krankenkassen	bei den jeweiligen Krankenkassen	
Daten aus klinischer Versorgung:						
– Daten aus dem Molekularen Tumorboard	hoch	vorhanden	Patientenstammdaten in den Primärsystemen der jeweils beteiligten Kooperationspartner; bereits zusammengeführte Datenpools mit Pseudonymen	dezentral in den Datenbanken der einzelnen Unikliniken/CCC	an den einzelnen Universitätskliniken	Daten müssen mit Einwilligung – auch für ein Linkage – erhoben worden sein.

Datenquelle/Herkunft	Standardi-sierung	Identifier vorhanden?	potenzielle Identifier	Wo liegen diese?	Wo können Daten beantragt / eine Zusammenarbeit angefragt werden?	Bemerkung
– Daten aus dem Modellvorhaben Genomsequenzierung	hoch	vorhanden	Krankenversicherungsnummer	Genomrechenzentren	BfArM	Eine Nutzung der Daten im Sekundärnutzungs-bereich der Forschung ist möglich, sofern der Patient oder die Patientin zuvor dazu eingewilligt hat. Ein Konzept zur Verknüpfung dieser Daten mit Daten der LKR soll bis 31.05.2025 erarbeitet werden.
– Daten der Daten-integrationszentren	wenig	heterogen: in einigen DIZ vorrätig	Zugriff auf KIS der Kliniken – damit IDAT vorhanden wie im KIS-System – Datenmanagementstelle. Daten sind von außen beantragbar, werden aber nur ohne IDAT nach extern vergeben.	Datenintegrationszentren (DIZ)	Forschungsdatenportal Gesundheit (FDPG) und dezentral in den Daten-integrationszentren (DIZ)	Datenherausgabe nur für Patientinnen und Patienten, die dazu eingewilligt haben; Verknüpfung mit anderen Datenquellen nur bei Vorliegen des Broad Consent. Die Voraussetzungen für die Nutzung der Daten werden in der Nutzungs-ordnung der MII beschrieben.
Daten der OncoBox	hoch	vorhanden	Patienten-ID aus dem TDS, das Datum der Erstdiagnose und das Geschlecht; für die OncoBoxen Darm und Prostata ist im Datensatz auch das Geburts-datum enthalten. Zentral vorliegende Daten: mit Einwilligung auch Name, Adresse, Geburtsdatum, KVNR-Nummer	in den Zentren – falls Studiendaten bei DKG	derzeit gar nicht – nur mit Einwilligung und Antrag bei den Zentren	

Datenquelle/Herkunft	Standardi-sierung	Identifier vorhanden?	potenzielle Identifier	Wo liegen diese?	Wo können Daten beantragt / eine Zusammenarbeit angefragt werden?	Bemerkung
Daten des DKTK-Konsortium	hoch	vorhanden – momentan Linkage-möglichkeit noch ungeklärt	„Patientenpseudonym – es werden Datenbank Pseudonyme verwendet, die ansonsten nur in der Patientenliste bekannt sind […] Im zentralen Identi-tätsmanagement können auch verschiedene Pseudonyme (im Sinne eines Privacy Preserving Record Linkage) verknüpft werden.“ [82]	Teilnehmer DKTK-Konsortium	DKTK Heidelberg „Forscher des DKTK und dessen Kooperationspartner können zentrale MDS-Datenbank durchsuchen“	
Daten der Krebsvorsorge-untersuchung oKFE	hoch	vorhanden – momentan Linkage-möglichkeit noch ungeklärt	Pseudonym der KVNR-Nummer	Gesundheitsforen Leipzig	Verlinkung im Rahmen der Evaluation – derzeit noch keine weitere Verwendung vorgesehen	
Daten anderer Register:						
– StuDoQ-Daten = Register der DGAV	hoch	vorhanden	Krankenversicherungsnummer (KVNR), demografische Angaben (Geburtsdatum, Geschlecht, Wohnort) sowie Name bzw. Kontrollnummern	teilnehmende Kliniken	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V.; Mitgliedschaft erforderlich	
– HerediCaRe	hoch	vorhanden	demografische Angaben (u. a. Geburtsdatum, Geschlecht)	in den einzelnen Studienzentren mit unterschiedlichen Grundlagen	Geschäftsstelle HerediCaRe	
– TREATgermany	hoch	vorhanden	Patientendaten liegen in der Register-zentrale von TREATgermany ausschließlich pseudonymisiert vor. Identitätsdaten verbleiben im jeweiligen Rekrutierungszentrum.	TREATgermany-Registerzentrale und Koordinierungszentren	Registerzentrale TREATgermany	Daten müssen mit Ein-willigung auch für ein Linkage mit erhoben worden sein.

* Linkage aufgrund fehlender personenbezogener Daten/Identifier nicht möglich

[82] Vgl. DKTK-Datenschutzkonzept: https://dktk.dkfz.de/application/files/5016/2030/2474/20_11_23_Datenschutzkonzept_CCP-IT_inkl_Anlagen.pdf

Anhang 2 Übersicht benötigter Datenquellen je Fragestellung

	Themenbereich 1	Themenbereich 2	Themenbereich 3	Themenbereich 4	Themenbereich 5	Themenbereich 5	Themenbereich 6
	Übertragbarkeit von Studienergebnissen (auf Altersgruppen, Versorgungs-situationen)	Wissensgenerierung für supportive Therapien	Pharmakovigilanz und Patientensicherheit bei Immun-therapeutika	Evaluation von Maß-nahmen zur Tertiär-prävention nach kurativer Therapie und Wirksamkeit der Nachsorge nach Primärtherapie	Prospektive Studien zur Leitlinien-implementierung, Versorgung und Prüfung von Interventionen	Prospektive Studien zur Leitlinien-implementierung, Versorgung und Prüfung von Interventionen	Lebensqualität/ Patientenperspektive auf der Grundlage von Patient Reported Outcomes (PROs) im Verlauf der Erkrankung
Datenquellen/Herkunft	Pankreaskarzinom (Use Case 1)	Ovarial- und Pankreaskarzinom (Use Case 2)	Melanom Stadium IV (Use Case 3)	Kolorektales Karzi-nom (Use Case 4a) Prostatakarzinom (Use Case 4b)	Endometrium-karzinom (Use Case 5)	Mammakarzinom (Use Case 7)	Mammakarzinom (Use Case 6)
Daten der Klinischen Landeskrebsregister	x	x	x	x	x	x	x
Krebsregisterdaten beim ZfKD*							
GKV-Abrechnungsdaten beim FDZ Gesundheit	x		x	x		(x)	x
Krankenkassendaten einzelner Kassen		x					
Daten aus klinischer Versorgung:							
– **Daten aus dem Mole-kularen Tumorboard**				x	x		
– **Daten der Daten-integrationszentren**		x			x		
Studiendaten: z. B. aus NAKO-Gesundheitsstudie							
Daten der OncoBox/ Zertifizierungsdaten	x	x	x	x	x	x	x

	Themenbereich 1	Themenbereich 2	Themenbereich 3	Themenbereich 4	Themenbereich 5	Themenbereich 5	Themenbereich 6
	Übertragbarkeit von Studienergebnissen (auf Altersgruppen, Versorgungs-situationen)	**Wissensgenerierung für supportive Therapien**	**Pharmakovigilanz und Patientensicherheit bei Immun-therapeutika**	**Evaluation von Maß-nahmen zur Tertiär-prävention nach kurativer Therapie und Wirksamkeit der Nachsorge nach Primärtherapie**	**Prospektive Studien zur Leitlinien-implementierung, Versorgung und Prüfung von Interventionen**	**Prospektive Studien zur Leitlinien-implementierung, Versorgung und Prüfung von Interventionen**	**Lebensqualität/ Patientenperspektive auf der Grundlage von Patient Reported Outcomes (PROs) im Verlauf der Erkrankung**
Datenquellen/Herkunft	**Pankreaskarzinom (Use Case 1)**	**Ovarial- und Pankreaskarzinom (Use Case 2)**	**Melanom Stadium IV (Use Case 3)**	**Kolorektales Karzi-nom (Use Case 4a) Prostatakarzinom (Use Case 4b)**	**Endometrium-karzinom (Use Case 5)**	**Mammakarzinom (Use Case 7)**	**Mammakarzinom (Use Case 6)**
Daten des DKTK-Konsortiums				x			
Daten der Krebsvorsorge-untersuchung oKFE							
Daten anderer Register:							
– **StuDoQ-Daten = Register der DGAV**	x	x		x (4a)			
– **HerediCaRe**					x		
Befragungsdaten (z. B. HRQoL, Soziodemographie)		x	HRQoL				HrQoL, Soziodemo-graphie etc.

* Linkage aufgrund fehlender personenbezogener Daten/Identifier nicht möglich

Anhang 3 Studienexposé – *Use Case 1*

Themenbereich:

Themenbereich 1: Behandlungsergebnisse beim Pankreaskarzinom zu Fragen aus der Leitlinie bzw. mit Fokus auf Real-World-Daten

Indikation:

Pankreaskarzinom

Studienleitung und -beteiligte:

Prof. Dr. Thomas Seufferlein (Koordination); Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke; PD Dr. Rosa Klotz; Dr. Fredrik Peters; PD Dr. Marianne Sinn; Prof. Dr. Ulrich Wellner

Hintergrund:

Im Rahmen des Updates der S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom" ergaben sich eine Reihe von Fragen, für die die Studienlage gering ist und die für versorgungsnahe Daten unbedingt notwendig sind. Letzteres gilt insbesondere für die eingesetzten Regime zur palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms. Weder Daten aus Studien noch aus systematischen, retrospektiven Analysen sind weltweit beim Pankreaskarzinom zur Frage der Nachsorge bzw. eines möglichst effektiven Nachsorgeregimes vorhanden, um Rezidive postoperativ frühzeitig zu erkennen. Unklar ist darüber hinaus, ob eine effektive Nachsorge mit früherem Erkennen eines Rezidivs überhaupt geeignet ist, das Überleben der Patientinnen und Patienten zu verlängern.

Rationale – Ziele, Fragestellungen und Hypothesen:

Inhaltliches Ziel war, Defizite in der Evidenz, die im Rahmen des Leitlinienerstellungsprozesses und bei der Analyse von Forschungsfragestellungen auftraten, über Recherchen in Registern zu bearbeiten.

Primäre Hypothese:

Mit Daten aus Registern lassen sich spezifische Fragen aus dem gesamten Therapiezyklus des Pankreaskarzinoms (Chirurgie, Nachsorge, Therapie in der metastasierten Situation), für die es keine Studiendaten gibt oder Daten aus der Versorgungsrealität wünschenswert sind, beantworten.

Studienziele:

Bereich Chirurgie:

- Korrelation der Zahl der untersuchten Lymphknoten im OP-Resektat mit krankheitsfreiem Überleben (DFS)
- Beurteilung des Resektionsrands nach CRM-Konzept und Korrelation mit DFS und Gesamtüberleben (OS)

Bereich Systemtherapie:

- Einsatz von Systemtherapie, differenziert nach Therapielinie, Versorgungssituation, Alter, Protokollen, Dosisintensität und Therapiedauer sowie Korrelation mit PFS und OS in der jeweiligen Therapielinie

Bereich Nachsorge:

- Nachsorgeregime nach Resektion eines Pankreaskarzinoms in Korrelation zum DFS, differenziert nach R0/R1-Resektion

Primäre und sekundäre Endpunkte:

- Korrelation Zahl der untersuchten Lymphknoten im OP-Resektat mit DFS
- Resektionsrand nach CRM-Konzept und Korrelation mit DFS und OS
- Art der Systemtherapie per Zyklen und Korrelation mit progressionsfreiem Überleben (PFS) / OS, stratifiziert nach Alter, Versorgungssituation (Klinik/Praxis), Therapieprotokoll, Therapiedauer und Dosisintensität

Studiendesign:

Retrospektive Analyse

Datenquellen:

Klinische Krebsregisterdaten; Abrechnungsdaten der Krankenversicherungen (GKV, PKV); Daten aus der OncoBox/Zertifizierung; StuDoQ-Daten = Register der DGAV

Datengrundlage (auswertungsrelevante Variablen):

Daten KKR; GKV-Abrechnungsdaten beim FDZ Gesundheit; Daten der OncoBox/Zertifizierungsdaten; StuDoQ-Daten = Register der DGAV

***Data Linkage*:**

Ja – siehe Datenquellen

Studienpopulation mit Ein- und Ausschlusskriterien:

Patientinnen und Patienten mit Pankreaskarzinom in allen Stadien der Erkrankung

Geplante oder vermutete Fallzahl:

> 1000 pro Fragestellung

Statistische Analysen:

- Deskriptive statistische Analysen (t-Test, Mann-Whitney-Test etc.)
- Uni- und multivariate Analysen (z. B. Cox-Regressionen)
- Propensity Score Matching
- Kaplan-Meier-Überlebensanalysen

Dokumentation:

Dokumentation der Ergebnisse in einem Abschlussbericht, Präsentation beim DKK und in einer Publikation (Schuhbauer et al., eingereicht)

Sensitivitätsanalysen:

Subgruppenanalyse

Ethische und rechtliche Aspekte, Ethikvoten, Datenschutz und Einhaltung geltender Standards gelten für alle *Use Cases* und werden zentral beantwortet.

Verweise:

Schuhbauer et al., Prognostic value of the CRM-status in pancreatic ductal adenocarcinoma – data from a regional cancer registry. *Submitted*

Seufferlein T, Mayerle J, Böck S, Brunner T, Ettrich TJ, Grenacher L, Gress TM, Hackert T, Heinemann V, Kestler A, Sinn M, Tannapfel A, Wedding U, Uhl W. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom – Langversion 2.0 – Dezember 2021 – AWMF-Registernummer: 032/010OL. Z Gastroenterol. 2022 Nov;60(11):e812-e909. DOI: 110.1055/a-1856–7346. Epub 2022 Nov 1

Anhang 4 Studienexposé – *Use Case* 2

Themenbereich:

Themenbereich 2: Wissensgenerierung für supportive Therapien – Rolle der supportiven Therapie sowohl in Verbindung mit als auch unabhängig von gleichzeitiger tumorspezifischer Behandlung des Ovarialkarzinoms II–IV und des Pankreaskarzinoms im UICC-Stadium III, IV. Spezifisch soll bei Einsatz von Schmerztherapie Ernährungsmedizin, Ernährungsberatung, Bewegungs- und Physiotherapie sowie Psychoonkologie und weiterer unterstützender Angebote (z. B. Krebsberatungsstellen, Selbsthilfe) die Korrelation mit Lebensqualitäts- und Versorgungsparametern sowie dem Überleben untersucht werden.

Indikation:

Ovarialkarzinom II–IV und Pankreaskarzinom Stadium III, IV

Studienleitung und -beteiligte:

Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke (Koordination); Ahmed Bedir; Dr. Soo-Zin Kim-Wanner; PD Dr. Daniel Medenwald; Prof. Dr. Birgitt van Oorschot, PD Dr. Michael T. Pawlik; PD Dr. Elisabeth Sturm-Inwald; Prof. Dr. Wellner

Hintergrund:

Es bestehen Studienergebnisse in allen 5 Bereichen, die deutlich machen, dass entsprechende bedarfsgerechte Interventionen das Outcome verbessern.

Auflistung der Studienergebnisse; Literatur ergänzen / internationale Empfehlungen. Dabei gehen wir von einem breiten Verständnis von Supportivtherapie sowohl in der Bedarfserfassung als auch im Miteinander aller oben genannten Bereiche aus.

Rationale – Ziele, Fragestellungen und Hypothesen:

- Abbildung in den verschiedenen Therapiephasen des Ovarial- und des Pankreaskarzinoms und die dann notwendige Gabe supportiver Therapien
- prä-, peri- und posttherapeutische Maßnahmen (OP, Systemtherapie, Strahlentherapie) untersuchen und Outcome analysieren
- Analyse der Lebensqualität unter Einbezug der Fragestellung nach Bedarf(sreduktion) von akutmedizinischer Versorgung und Ressourcen
- je nach Gabe supportiver Therapien im weiteren Verlauf – inklusive nach Therapieende und bei Verläufen ohne Therapie
- Hypothese: Verbesserung des Outcomes durch zielgerichtete, bedarfsorientierte supportive Therapie, auch im Bereich Lebensqualität *und Patient-reported Outcome*

Studienziele:

Empfehlung für einen Workflow der oben genannten 5 Bereiche, die das Outcome verbessern können.

Retrospektive Analyse: Wie ist der Einsatz der supportiven Therapien und wie ist das Outcome bei Ovarial- und Pankreaskarzinom in den genannten Stadien?

Prospektive Analyse: Welche Instrumente werden zur Erfassung supportiver Bedarfe genutzt? Wo werden PROMs und PREMs zusätzlich verwendet? Sie sollten zusätzlich genutzt werden zur Erfassung des Bedarfes und der Evaluation der Wirksamkeit der Interventionen.

Zudem soll erfasst werden, wie die genannten Bereiche strukturiert zusammenarbeiten.

Primäre und sekundäre Endpunkte:

Primäre Endpunkte:

- Gesamtüberleben
- Lebens- und Versorgungsqualität
- Nutzung akutmedizinischer Ressourcen
- PFS

Sekundäre Endpunkte:

- Regelhafte Nutzung von Supportivangeboten
- Überprüfung der Qualität anhand von QIs und Kennzahlen der S3-Leitlinien; Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen und Patienten
- Kosten/Einsparungen

Studiendesign:

Kohortenstudie, Beobachtungsstudie mit Interventionen in supportiven Bereichen

Datenquellen:

- KKR – Daten mit allen Verläufen und Sterbeinformationen (stationär, ambulant)
- Krankenversicherungsdaten
- Daten der OncoBox / Zertifizierungsdaten
- Pankreasregister der DGAV – StuDoQ
- Tumordokumentationssysteme und DIZ der CCCs
- Daten aus KIS-Systemen: Arztbriefen, Pathologie und Laborbefunde, Pflegeanamnesedaten
- Daten der niedergelassenen Ärzte, der Praxissytemhersteller, anderer Datenhalter im niedergelassenen Bereich (z. B. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung, Berlin; SAP-Dokumentation), Krebsberatungsstellen
- Hospiz- und Palliativregister, DGP Berlin
- Befragungsdaten: Gesundheits-Apps, auch für die Erfassung der LQ durch Patientinnen und Patienten

Datengrundlage (auswertungsrelevante Variablen):

Therapierelevante Variablen, soziodemographische Charakteristika, Patienten- und Tumorcharakteristika, Komorbiditäten, Früh -und Spättherapietoxizität und Informationen zur Inanspruchnahme supportiver Angebote; PROMs- und PREMs-Dokumentation

Data Linkage:

Notwendig und ausstehend mit allen Datenquellen auf Individualebene und/oder verschlüsselter Form je nach Fragestellung in den oben genannten Bereichen

Studienpopulation mit Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschluss:

- Alle Patientinnen und Patienten mit Ovarial II–IV- und Pankreaskarzinom Stadium III, IV
- ICD 10 etc. mit allen Komorbiditäten
- Unabhängig von der Krankenversicherungsart
- ED 2000–2022

Ausschluss:

- Stadium I–II beim Pankreaskarzinom, Stadium I beim Ovarialkarzinom
- Alter bei Diagnose < 18. Lebensjahr

Kein Ausschluss von unter Betreuung stehenden Patientinnen und Patienten

Geplante bzw. vermutete Fallzahl:

Ca. 200 Patientinnen und Patienten pro Bereich

Statistische Analysen:

- Deskriptive statistische Analysen (t-Test, Mann-Whitney-Test etc.)
- Uni- und multivariate Analysen (z. B. Cox-Regressionen)
- Propensity Score Matching
- Kaplan-Meier Überlebensanalysen

Dokumentation und Publikation:

In eigener Datenbank zusammengeführt und analysiert, ggf. gelinkt beim BfArM/FDZ und ausgewertet bei der ADT im Rahmen des GDNG

Sensitivitätsanalysen:

Werden durchgeführt

Ethische und rechtliche Aspekte, Ethikvoten, Datenschutz und Einhaltung geltender Standards gelten für alle *Use Cases* und werden zentral beantwortet.

Verweise:

Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, Laviano A, Ljungqvist O, Lobo DN, Martindale R, Waitzberg DL, Bischoff SC, Singer P. ESPEN. *Clinical nutrition in surgery.* 2017 Jun. PMID: 28385477.

National:

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – Langversion 1.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/054OL, https://www.leitlinienprogrammonkologie.de/leitlinien/supportive-therapie, Zugegriffen 26.6.2023

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen, Langversion 2.0, 2023, AWMF-Registernummer: 032-051OL https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/; Zugegriffen am 26. Juni 2023

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft – Deutsche Krebshilfe – Awmf) (2020) Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2, 2020. AWMF-Registernummer: 128/001OL. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/ (Zugriff am: 08. August 2023)

International:

NCCN-Guidelines: https://www.nccn.org/guidelines/category_3, Zugriff 22.9.23

ASCO-Guidelines: https://old-prod.asco.org/practice-patients/guidelines/supportive-care-and-treatment-related-issues, Zugriff 22.9.23

ESMO-Guidelines: Di Maio M, Basch E et al. (2022) The role of patient-reported outcome measures in the continuum of cancer clinical care: ESMO Clinical Practice Guideline. Ann Oncol 33(9):878–892. DOI: 110.1016/j.annonc.2022.04.007.

I Spezifische Empfehlungen Ovarial- und Pankreaskarzion

S3-Leitlinie Ovarialkarzinom

- Kein eigenes Kapitel „Supportive Therapie"
- Verweis auf S3-Leitlinie „Supportive Therapie
- Screening auf psychosoziale Belastung mittels DT oder HADS in der Nachsorge

https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_5.1.pdf

Martin VR, Stewart L. Ovarian cancer. Yarbro CH, Wujcki D, Holmes Gobel B, (eds.). *Cancer Nursing: Principles and Practice*. 8th ed. Burlington, MA: Jones and Bartlett Learning; 2018: 63: 1793–1827.

Wenzel L, Penson R, Carter J, et al.. Quality of life issues in gynecologic oncology. Barakat RR, Markman M & Randall ME. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins; 2009: 34: pp. 1019 – 1027.

S3-Leitlinie Pankreaskarzinom, Kapitel „Supportive Therapie"

https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Pankreaskarzinom_Langversion_3.01_Konsultationsfassung.pdf

https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/08/Specimen-PAN26-English.pdf

II Originalia zum Supportivbedarf Ovarialkarzinom (PubMed, „Supportive care needs Ovarian cancer"):

Identifying **supportive care needs** of women with **ovarian cancer**. Fitch MI, Steele R.Can Oncol Nurs J. 2010 Spring;20(2):66–74. DOI: 110.5737/1181912x2026674. PMID: 20572429

Changes in **supportive care needs** after first-line treatment for **ovarian cancer**: identifying **care** priorities and risk factors for future unmet **needs**. Beesley VL, Price MA, Webb PM, O'Rourke P, Marquart L; Australian Ovarian Cancer Study Group; Australian Ovarian Cancer Study-Quality of Life Study Investigators; Butow PN.Psychooncology. 2013 Jul;22(7):1565–71. DOI: 110.1002/pon.3169. Epub 2012 Aug 31.PMID: 22936668

A comparison of the FACT-G and the **Supportive Care Needs** Survey (SCNS) in women with **ovarian cancer**: unidimensionality of constructs. Colagiuri B, King MT, Butow PN, McGrane JA, Luckett T, Price MA, Birney DP; Australian Ovarian Cancer Study Group; Australian Ovarian Cancer Study--Quality of Life Study Investigators.Qual Life Res. 2012 Jun;21(5):887–97. DOI: 110.1007/s11136-011-9993-5. Epub 2011 Aug 27.PMID: 21874313

Association between information provision and **supportive care needs** among **ovarian cancer** survivors: A cross-sectional study from the PROFILES registry. Rietveld MJA, Husson O, Vos MCC, van de Poll-Franse LV, Ottevanger PBN, Ezendam NPM.Psychooncology. 2018 Aug;27(8):1922–1929. DOI: 110.1002/pon.4742. Epub 2018 May 16.PMID: 29683231

Patient-Reported Outcomes in **Ovarian Cancer**: Facilitating and Enhancing the Reporting of Symptoms, Adverse Events, and Subjective Benefit of Treatment in Clinical Trials and Clinical Practice. Rachel Campbell, Madeleine T King, Martin R Stockler, Yeh Chen Lee, Felicia T Roncolato, Michael L Friedlander. Patient Relat Outcome Meas. 2023; 14: 111–126. Published online 2023 May 8. DOI: 110.2147/PROM.S297301

Multi-Disciplinary Care Planning of **Ovarian Cancer** in Older Patients: General Statement—A Position Paper from SOFOG-GINECO-FRANCOGYN-SFPO. Leila Bengrine, Naoual Bakrin, Frédérique Rousseau, Vincent Lavoué, Claire Falandry. Cancers (Basel) 2022 Mar; 14(5): 1295. Published online 2022 Mar 2. DOI: 110.3390/cancers14051295

Utilization of an Electronic Patient-Reported Outcome Platform to Evaluate the Psychosocial and Quality-of-Life Experience Among a Community Sample of **Ovarian Cancer** Survivors. Fay J. Hlubocky, Christopher K. Daugherty, Jeffery Peppercorn, Karen Young, Kristen E. Wroblewski, Seiko Diane Yamada, Nita K. Lee. JCO Clin Cancer Inform. 2022; 6: e2200035. Published online 2022 Aug 19. DOI: 110.1200/CCI.22.00035

Unmet **Supportive Care** Needs Among Women With Breast and Gynecological Cancer: Relevance of Attachment Anxiety and Psychological Distress. Johanna Graf, Florian Junne, Johannes C. Ehrenthal, Norbert Schäffeler, Juliane Schwille-Kiuntke, Andreas Stengel, Anja Mehnert-Theuerkauf, Lennart Marwedel, Sara Y. Brucker, Stephan Zipfel, Martin Teufel. Front Psychol. 2020; 11: 558190. Published online 2020 Oct 21. DOI: 110.3389/fpsyg.2020.558190

Ovarian Cancer Symptom Clusters: Use of the NIH Symptom Science Model for Precision in Symptom Recognition and Management, Diane E. Mahoney, Janet D. Pierce, Clin J Oncol Nurs. Author manuscript; available in PMC 2023 Mar 15. Published in final edited form as: Clin J Oncol Nurs. 2022 Sep 15; 26(5): 533–542. DOI: 110.1188/22.CJON.533-542

Symptom burden and quality of life with chemotherapy for recurrent **ovarian cancer**: the Gynecologic Cancer InterGroup-Symptom Benefit Study, Yeh Chen Lee, Madeleine T King, Rachel L O'Connell, Anne Lanceley, Florence Joly, Felix Hilpert, Alison Davis, Felicia T Roncolato, Aikou Okamoto, Jane Bryce, Paul Donnellan, Amit M Oza, Elisabeth Avall-Lundqvist, Jonathan S Berek, Jonathan A Ledermann, Dominique Berton, Jalid Sehouli, Amanda Feeney, Marie-Christine Kaminsky, Katrina Diamante, Martin R Stockler, Michael L Friedlander, the GCIG Symptom Benefit Group, Int J Gynecol Cancer. 2022 Jun; 32(6): 761–768. Published online 2022 Jan 27. DOI: 110.1136/ijgc-2021-003142

Recommended Patient-Reported Core Set of Symptoms and Quality-of-Life Domains to Measure in **Ovarian Cancer** Treatment Trials, Kristine A. Donovan, Heidi S. Donovan, David Cella, Martha E. Gaines, Richard T. Penson, Steven C. Plaxe, Vivian E. von Gruenigen, Deborah Watkins Bruner, Bryce B. Reeve, Lari Wenzel, J Natl Cancer Inst. 2014 Jul; 106(7): dju128. Published online 2014 Jul 8. DOI: 110.1093/jnci/dju128

A Systematic Review of Health-Related Quality of Life Reporting in **Ovarian Cancer** Phase III Clinical Trials: Room to Improve, Michelle K. Wilson, Michael L. Friedlander, Florence Joly, Amit M. Oza, Oncologist. 2018 Feb; 23(2): 203–213. Published online 2017 Nov 8. DOI: 110.1634/theoncologist.2017-0297

III Originale Supportivbedarf Pankreaskarzinom (Quellen Leitlinienempfehlung: Supportive Therapie beim Pankreaskarzinom)

Allgemeine supportive Therapie beim Pankreaskarzinom

Beesley, V.L., Wockner, L.F., O'Rourke, P. et al. Risk factors for current and future unmet **supportive care needs** of people with **pancreatic cancer**. A longitudinal study. *Support Care Cancer* **24**, 3589–3599 (2016). DOI: 110.1007/s00520-016-3212-4

Beesley V, Janda M, Goldstein D et al. (2016a) A tsunami of unmet needs: **pancreatic** and ampullary **cancer** patients' **supportive care needs** and use of community and allied health services. Psycho-Oncology. 25, 2, 150–157. DOI: 110.1002/pon.3887

Desai N, Besaw RJ, Sedhom R, Qasim Hussaini SM, Blaes AH, Dusetzina SB, Gupta A. Estimated out-of-pocket costs for cancer-directed and **supportive care** medications for older adults with advanced **pancreatic cancer.** J Geriatr Oncol. 2022 Jun;13(5):754–757. DOI: 110.1016/j.jgo.2022.02.003. Epub 2022 Feb 12. PMID: 35168921.

Engebretson A, Matrisian L, Thompson C (2015) **Pancreatic cancer:** patient and caregiver perceptions on diagnosis, psychological impact, and importance of support. Pancreatology. 15, 6, 701–707. DOI: 10.1016/j.pan.2015.05.471

Hagensen A, London A, Phillips J et al. (2016) Using experience-based design to improve the care experience for patients with pancreatic cancer. Journal of Oncology Practice. 12, 12, 1035–1041

Khan NN, Maharaj A, Evans S, Pilgrim C, Zalcberg J, Brown W, Cashin P, Croagh D, Michael N, Shapiro J, White K, Ioannou L. A qualitative investigation of the **supportive care experiences** of people living with **pancreatic** and oesophagogastric **cancer**. BMC Health Serv Res. 2022 Feb 17;22(1):213. DOI: 110.1186/s12913-022-07625-y. PMID: 35177079; PMCID: PMC8851733.

Sun, V., Ruel, N., Chung, V. et al. Pilot study of an interdisciplinary supportive care planning intervention in pancreatic cancer. *Support Care Cancer* **24**, 3417–3424 (2016). https://doi.org/10.1007/s00520-016-3155-9

Watson EK, Brett J, Hay H, Witwicki C, Perris A, Poots AJ, Sizmur S, Soonawalla Z, Tallett A. Experiences and **supportive care needs** of UK patients with **pancreatic cancer**: a cross-sectional questionnaire survey. BMJ Open. 2019 Nov 4;9(11):e032681. DOI: 110.1136/bmjopen-2019-032681. PMID: 31690609; PMCID: PMC6858107.

Fazal S, Saif MW. **Supportive** and palliative care of **pancreatic cancer**. JOP. 2007 Mar 10;8(2):240–53. PMID: 17356251.

Gooden H, Kerry Tiller K, Mumford J et al. (2016) Integrated psychosocial and supportive care needed for patients with pancreatic cancer. Cancer Forum. 40, 1, 62–65.

Laquente B, Calsina-Berna A, Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Peiró I, Carrato A. **Supportive care** in **pancreatic ductal adenocarcinoma**. Clin Transl Oncol. 2017 Nov;19(11):1293–1302. DOI: 110.1007/s12094-017-1682-6. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28612201.

Moffat GT, Epstein AS, O'Reilly EM. **Pancreatic** cancer-A disease in need: Optimizing and integrating **supportive care.** Cancer. 2019 Nov 15;125(22):3927–3935. DOI: 110.1002/cncr.32423. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31381149; PMCID: PMC6819216.

Scott,E., & Jewell,A. **Supportive care needs** of people with **pancreatic cancer**: a literature review.*Cancer Nursing Practice*, doi:10.7748/cnp.2019.e1566.

Torgerson S, Wiebe L (2013) **Supportive care** of the patient with advanced **pancreatic cancer**. Oncology. 27, 3, 183–190

Lebensqualität

Fitzsimmons, D. et al. Development of a disease specific **quality of life (QoL) questionnaire** module to supplement the EORTC core cancer QoL questionnaire, the QLQ-C30 in patients with **pancreatic cancer**. European Journal of Cancer, Volume 35, Issue 6, 939 – 941

Reni M, Braverman J, Hendifar A, Li CP, Macarulla T, Oh DY, Riess H, Tempero M, Lu B, Marcus J, Joshi N, Botteman M, Dueck AC. Evaluation of Minimal Important Difference and Responder Definition in the **EORTC QLQ-PAN26** Module for Assessing Health-Related Quality of Life in Patients with Surgically Resected **Pancreatic Adenocarcinoma**. Ann Surg Oncol. 2021 Nov;28(12):7545–7554. DOI: 110.1245/s10434-021-09816-z. Epub 2021 Apr 3. PMID: 33813673.

Sharp L, Mentor K, Deane J, Watson E, Roberts KJ, Silva M, Phillips M, Siriwardena AK, Hammond J, Bradshaw A, Exley C, Pandanaboyana S. Assessing impact, needs and **quality-of-life** among informal carers of people with **pancreatic cancer,** a prospective study: the PAN-CARER study protocol. BMJ Open. 2023 May 15;13(5):e068178. DOI: 110.1136/bmjopen-2022-068178. PMID: 37188466; PMCID: PMC10186426.

Chong, E., Crowe, L., Mentor, K. et al. Systematic review of caregiver burden, unmet needs and **quality-of-life** among informal caregivers of patients with **pancreatic cancer.** *Support Care Cancer* **31**, 74 (2023). https://doi.org/10.1007/s00520-022-07468-7

Lewis A, Pihlak R, McNamara M (2018) The importance of **quality-of-life management** in patients with advanced **pancreatic ductal adenocarcinoma**. Current Problems in Cancer. 42, 1, 26–39.10.1016/j.currproblcancer.2018.01.013

Patient Reported Outcome

De Rosa P, Jewell A. The potential use for **patient reported outcome measures** in people with **pancreatic cancer**, with a specific focus on older patients. Eur J Surg Oncol. 2021 Mar;47(3 Pt A):495–502. DOI: 110.1016/j.ejso.2020.05.010. Epub 2020 May 20. PMID: 32600894.

Erickson N, Schinkoethe T, Eckhardt C, Storck L, Joos A, Liu L, Ballmer PE, Mumm F, Fey T, Heinemann V. **Patient-reported outcome measures** obtained via E-Health tools ease the assessment burden and encourage patient participation in cancer care (PaCC Study). Support Care Cancer. 2021 Dec;29(12):7715–7724. DOI: 110.1007/s00520-021-06351-1. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34159428; PMCID: PMC8549920.

Gerritsen A, Jacobs M, Henselmans I, van Hattum J, Efficace F, Creemers GJ, de Hingh IH, Koopman M, Molenaar IQ, Wilmink HW, Busch OR, Besselink MG, van Laarhoven HW; Dutch Pancreatic Cancer Group. Developing a core set of **patient-reported outcomes in pancreatic cancer**: A Delphi survey. Eur J Cancer. 2016 Apr;57:68–77. DOI: 110.1016/j.ejca.2016.01.001. Epub 2016 Feb 14. PMID: 26886181.

Kouzy R, Abi Jaoude J, Lin D, Nguyen ND, El Alam MB, Ludmir EB, Taniguchi CM. Patient-Reported Outcome Measures in Pancreatic Cancer Receiving Radiotherapy. Cancers (Basel). 2020 Sep 2;12(9):2487. DOI: 110.3390/cancers12092487. PMID: 32887363; PMCID: PMC7563649.

Maharaj AD, Samoborec S, Evans SM, Zalcberg J, Neale RE, Goldstein D, Merrett N, White K, Croagh D, Pilgrim CHC, Evans P, Knowles B, Leong T, Philip J, Smith M, Ioannou L. Patient-reported outcome measures (PROMs) in pancreatic cancer: a systematic review. HPB (Oxford). 2020 Feb;22(2):187–203. DOI: 110.1016/j.hpb.2019.09.002. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31635959.

Fatigue

Steindorf K, Clauss D, Tjaden C, Hackert T, Herbolsheimer F, Bruckner T, Schneider L, Ulrich CM, Wiskemann J. Quality of Life, Fatigue, and Sleep Problems in **Pancreatic Cancer Patients**—A Randomized Trial on the Effects of Exercise. Dtsch Arztebl Int. 2019 Jul 8;116(27–28):471–478. DOI: 110.3238/arztebl.2019.0471. PMID: 31431236; PMCID: PMC6718894.

Exokrine Pankreasinsuffizienz

Gooden HM, White KJ. Pancreatic cancer and supportive care--pancreatic exocrine insufficiency negatively impacts on quality of life. Support Care Cancer. 2013 Jul;21(7):1835–41. DOI: 110.1007/s00520-013-1729-3. Epub 2013 Feb 10. PMID: 23397095.

Lan X, Robin G, Kasnik J, Wong G, Abdel-Rahman O. Challenges in Diagnosis and Treatment of Pancreatic Exocrine Insufficiency among Patients with **Pancreatic Ductal Adenocarcinoma**. Cancers (Basel). 2023 Feb 20;15(4):1331. DOI: 110.3390/cancers15041331. PMID: 36831673; PMCID: PMC9953920.

Layer P, Kashirskaya N, Gubergrits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. World J Gastroenterol. 2019 May 28;25(20):2430–2441. DOI: 110.3748/wjg.v25.i20.2430. PMID: 31171887; PMCID: PMC6543241.

Zdenkowski N, Radvan G, Pugliese L, Charlton J, Oldmeadow C, Fraser A, Bonaventura A. Treatment of pancreatic insufficiency using pancreatic extract in patients with advanced **pancreatic cancer**: a pilot study (PICNIC). Support Care Cancer. 2017 Jun;25(6):1963–1971. DOI: 110.1007/s00520-017-3602-2. Epub 2017 Feb 4. PMID: 28161789.

Schmerztherapie

Caraceni A, Portenoy RK. Pain management in patients with **pancreatic carcinoma**. Cancer. 1996 Aug 1;78(3 Suppl):639–53. DOI: 110.1002/(SICI)1097-0142(19960801)78:3<639::AID-CNCR45>3.0.CO;2-X. PMID: 8681303.

Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, Wilson JL, Martin DP, Kinney MO, Mantilla CB, Warner DO. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, **quality of life**, and survival in patients with unresectable **pancreatic cancer:** a randomized controlled trial. JAMA. 2004 Mar 3;291(9):1092–9. DOI: 110.1001/jama.291.9.1092. PMID: 14996778.

Ernährung

Akita H, Takahashi H, Asukai K, Tomokuni A, Wada H, Marukawa S, Yamasaki T, Yanagimoto Y, Takahashi Y, Sugimura K, Yamamoto K, Nishimura J, Yasui M, Omori T, Miyata H, Ochi A, Kagawa A, Soh Y, Taniguchi Y, Ohue M, Yano M, Sakon M. The utility of nutritional **supportive care** with an eicosapentaenoic acid (EPA)-enriched nutrition agent during pre-operative chemoradiotherapy for **pancreatic cancer**: Prospective randomized control study. Clin Nutr ESPEN. 2019 Oct;33:148–153. DOI: 110.1016/ j.clnesp.2019.06.003. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31451252.

Ellison NM, Chevlen E, Still CD, Dubagunta S. **Supportive care** for patients with **pancreatic adenocarcinoma:** symptom control and nutrition. Hematol Oncol Clin North Am. 2002 Feb;16(1):105–21. DOI: 110.1016/s0889-8588(01)00006-5. PMID: 12063822.

Gresham G, Placencio-Hickok VR, Lauzon M, Nguyen T, Kim H, Mehta S, Paski S, Pandol SJ, Osipov A, Gong J, Jamil LH, Nissen N, Lo SK, Hendifar AE. Feasibility and efficacy of enteral tube feeding on weight stability, lean body mass, and **patient-reported outcomes** in **pancreatic cancer** cachexia. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2021 Dec;12(6):1959–1968. DOI: 110.1002/jcsm.12799. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34609081; PMCID: PMC8718084.

Sozial

Ccsw VNKA. Supportive care of the patient with pancreatic cancer: the role of the oncology social worker. Oncology (Williston Park, N.Y.). 1996 Sep;10(9 Suppl):35–37. PMID: 8884807.

Kim, Y., Baek, W. Caring experiences of family caregivers of patients with **pancreatic cancer:** an integrative literature review. *Support Care Cancer* **30**, 3691–3700 (2022). https://doi.org/10.1007/s00520-021-06793-7

Psychoonkologie

Passik SD. **Supportive care** of the patient with **pancreatic cancer:** role of the psycho-oncologist. Oncology (Williston Park, N.Y.). 1996 Sep;10(9 Suppl):33–34. PMID: 8884806.

Quellen Leitlinienempfehlung: Supportive Therapie beim Pankreaskarzinom

Anhang 5 Studienexposé – *Use Case 3*

Themenbereich:

Themenbereich 3: Pharmakovigilanz und Patientensicherheit bei Immuntherapeutika

Indikation:

Patientinnen und Patienten mit Malignem Melanom, ab erster Verordnung eines Immun-Checkpoint-Inhibitors

Studienleitung und -beteiligte:

Prof. Dr. Jochen Schmitt (Koordination); Dr. Tonia Brand; Prof. Dr. Claus Garbe; Prof. Dr. Sebastian Haferkamp; Prof. Dr. Monika Klinkhammer–Schalke; Prof. Dr. Friedegund Meier; PD Dr. Olaf Schoffer; Prof. Dr. Sylke Zeißig

Hintergrund:

Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICIs) stellen einen relevanten Fortschritt in der Onkologie dar. 2011 wurde der erste ICI, Ipilimumab, für das metastasierte Melanom zugelassen. Inzwischen erfolgte die Zulassung mehrerer ICIs bzw. ICI-Kombinationen für zahlreiche Krebserkrankungen. Weitere neue ICIs und ICI-Kombinationen werden im Rahmen von klinischen Studien untersucht. ICIs erzielen bei verschiedenen Tumorentitäten, insbesondere auch beim metastasierten Melanom, ein dauerhaftes Therapieansprechen, möglicherweise eine Heilung [1–2].

ICIs sind mit einer Reihe von Nebenwirkungen verbunden, die als immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (immune-related adverse events [irAEs]) bezeichnet werden. Bei irAEs handelt es sich um Autoimmunerkrankungen, die unter und nach einer Therapie mit einem ICI auftreten und jedes Organ des Körpers betreffen können; deren natürlicher Verlauf unterscheidet sich von De-novo-Autoimmunerkrankungen sowohl im klinischen Erscheinungsbild als auch labordiagnostisch (z. B. Nachweis von Autoantikörpern). Daher stellen diese Toxizitäten in der klinischen Praxis eine vielfältige Herausforderung dar. IrAEs können irreversibel sein, bleibende Schäden verursachen, zeitlich verzögert auftreten und tödlich verlaufen [3–5]. Die Diagnostik und Behandlung von irAEs war und ist mit einer steilen Lernkurve verbunden.

Was wissen wir 12 Jahre nach der ersten Zulassung von ICIs über die Schäden inkl. Langzeitschäden von ICIs und wie wägen wir ihr Risiko mit den unbestreitbaren Vorteilen einer Behandlung mit ICIs wie Langzeitüberleben oder sogar Heilung ab [6–7]?

Diese und weitere Fragen sollen in diesem *Use Case* untersucht werden.

Bisher liegen Daten zu irAEs aus prospektiven klinischen Studien und retrospektiven Analysen vor. In prospektiven Studien werden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die die Einschlusskriterien (z. B. ECOG 0–1) erfüllen. In diesen Studien werden keine versorgungsnahen Daten erhoben und analysiert. Die begleitenden Abfragen zur Lebensqualität enthalten keine irAE-spezifischen Fragen.

Versorgungsnahe Daten wie Daten Klinischer Krebsregister (KKR-Daten) oder Abrechnungsdaten von gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV-[Routine-]Daten) bieten zahlreiche Vorteile zur Abbildung der medizinischen Regelversorgung und von Erkrankungsverläufen von Patientinnen und Patienten mit Malignem Melanom, die mit ICIs behandelt werden. Beide Datenquellen allein haben jedoch auch relevante Limitationen. So wird die Behandlung mit ICIs in KKRs nicht immer vollständig erfasst. In GKV-Daten sind die Verordnungsdaten von ICIs im ambulanten Bereich vollständig und detailliert verfügbar. Therapiedaten aus dem stationären Bereich stehen nicht zur Verfügung, aber Patientinnen und Patienten erhalten auch nur selten stationär eine Immuntherapie. Unklar ist bislang, wie gut IrAEs über KKR- und über GKV-Daten ableitbar sind. Komorbiditäten werden, insbesondere bei Behandlungsanlass, in den GKV-Daten fächerübergreifend erfasst. Die Zuordnung zur ICI-Therapie kann jedoch herausfordernd sein, weil Therapien nicht 1:1 Diagnosen zugeordnet werden können. In den KKR-Daten werden IrAEs mutmaßlich nicht zuverlässig und vollständig erfasst. Wichtige Outcome-Dimensionen, die für die Bewertung der Nutzen-Risiko-Potenziale einer ICI-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit Malignem Melanom entscheidend sind, wie die Lebensqualität, sind in keiner der beiden Datenquellen vorhanden.

Mittels *Record Linkage* von GKV-Routinedaten und KKR-Daten lassen sich zahlreiche klinisch relevante Fragestellungen zur Patientensicherheit bei Einsatz eines ICI für die Behandlung des Melanoms beantworten. Hierzu kann das *Linkage* der KKR- mit den GKV-Daten ohne Einwilligung (*Informed Consent*) analog zum im Rahmen der WiZen-Studie etablierten Verfahren zum datenschutzkonformen *Linkage* umgesetzt und so die Gefahr eines Selektionsbias verringert werden.

Für die Nutzen-Risiko-Abwägung anhand validierter Messinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität ist eine ergänzende Fragebogenerhebung vorgesehen. Diese erfordert einen *Informed Consent*. Teilnehmende Patientinnen und Patienten können modular dem *Linkage* der Befragungsdaten mit den gelinkten KKR- und GKV-Daten zustimmen oder diese ablehnen (diese mögliche Ablehnung erstreckt sich jedoch nicht auf das *Linkage* zwischen KKR- und GKV-Daten).

Rationale – Ziele, Fragestellungen und Hypothesen:

Fragestellungen:

Hauptstudie:

- Wie häufig werden ICIs bei der Indikation Malignes Melanom eingesetzt? In welchem Stadium erfolgt die Erstbehandlung? Welche Patientengruppen bekommen besonders häufig oder selten ICIs?
- Bestehen regionale Unterschiede im Einsatz von ICIs? Sind Implementierungsbarrieren erkennbar?
- Wie häufig treten unter ICI-Therapie irAEs auf?
- Welche irAEs treten auf? Welche Organe sind betroffen?
- Wie häufig treten schwere/irreversible/tödliche irAEs auf?
- Wie häufig treten späte irAEs auf (d. h. > 6 Monate nach ICI-Start), welche, wie lange nach Ende der ICI-Therapie?
- Gibt es regionale Unterschiede in der Häufigkeit und Schwere von irAEs?
- Gibt es prädiktive Faktoren für die Manifestation und den Schweregrad von irAEs?
- Welchen Einfluss haben irAEs auf die Lebensqualität und andere patientenrelevante Outcomes (u. a. finanziell, psychosozial)?
- Wie häufig führen irAEs zum Therapieabbruch?
- Beeinflusst ein Therapieabbruch aufgrund von irAEs das Therapieansprechen oder die Dauer des Therapieansprechens?
- Wie ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis?

Eingebettete Fragebogenstudie:

- Welchen Einfluss hat eine ICI-Behandlung auf die Lebensqualität und andere patientenberichtete Outcomes?
- Welche Rolle spielt dabei das Auftreten von irAEs?
- Patientenpräferenzen bei Abwägung des Nutzen-/Schadenspotenzials

Studienziele:

Bearbeitung der o. g. Fragestellungen, basierend auf individuell gelinkten GKV-Routinedaten und KKR-Daten (Hauptstudie) sowie auf einer eingebetteten Befragungsstudie zur Lebensqualität und patientenberichteten Outcomes.

- Erhebung und Analyse von prospektiven und retrospektiven versorgungsnahen Daten zum Einsatz und zur Toxizität von ICIs
- Vergleich mit bisher vorliegenden Daten zur Sicherheit von ICIs aus prospektiven Studien und retrospektiven Analysen
- Regionaler Vergleich der Daten
- Identifizierung von absoluten und relativen Risiken sowie von patientenindividuellen Risikofaktoren für Toxizität unter ICI-Therapie
- Identifizierung von Barrieren der Implementierung von ICIs sowie des zeitnahen und adäquaten Managements von irAEs
- Identifizierung von Ansatzpunkten für Maßnahmen zur Optimierung des Einsatzes und irAE-Managements von ICIs generell und regional

Zur Darstellung zuschreibbarer Risiken, z. B. von unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter ICI-Therapie, ist eine Kontrollgruppenbildung vorgesehen.

Primäre und sekundäre Endpunkte:

- Siehe auch Fragestellungen Frequenz schwere/irreversible/tödliche irAEs
- Frequenz stationäre Aufnahmen
- Frequenz Vorstellungen in Notaufnahmen
- Wirksamkeit von ICIs in Abhängigkeit von Nebenwirkungen und deren Behandlung
- Regionale Unterschiede bei der Implementierung von ICIs und Management von irAEs
- Lebensqualität

Studiendesign:

Longitudinale Beobachtungsstudie auf Basis individuell gelinkter GKV-Routinedaten und KKR-Daten (Hauptstudie)

- Beobachtungszeitraum: 2011–2024
- Aufbau auf datenschutzkonformem *Linkage*-Verfahren aus WiZen-Studie
- Einschluss aller Patientinnen und Patienten mit erster Systemtherapie des Malignen Melanom im Beobachtungszeitraum
- Definition Systemtherapie Malignes Melanom: keine Systemtherapie aufgrund eines Melanoms im Zeitraum 2009–2010
- Exposition: Erstbehandlung mit einem ICI ab 2011 (Zulassung in Deutschland)
- Outcome: irAE
- Kontrollgruppe: gematchte Patienten/innen mit Malignem Melanom ohne ICI-Behandlung

Ergänzend ist die Erhebung von Daten zur Lebensqualität (QoL) und anderen patientenrelevanten Outcomes anhand einer eingebetteten Fragebogenstudie vorgesehen. Patientinnen und Patienten (Exponierte und gematchte Nicht-Exponierte) sollen hier über die KKRs angeschrieben und zur Teilnahme eingeladen werden. Patientinnen und Patienten steht es dabei frei, in ein *Linkage* der Befragungsdaten mit den versorgungsnahen Daten der Hauptstudie einzuwilligen (modulare Einwilligung).

Datenquellen:

- Versorgungsnahe Daten: GKV-Abrechnungsdaten, Daten von KKRs
- Befragung zur QoL
- Weitere Quelle: DKG (Information über Zertifizierung Hautkrebszentrum)

Datengrundlage (auswertungsrelevante Variablen):

- Demographische Angaben (Alter, Geschlecht) [KKR + GKV]
- Regionalangaben (Wohnort) [KKR + GKV]
- Angaben zu behandelnden Einrichtungen (Strukturangaben, Facharztgruppe, Zentrumszugehörigkeit) [GKV, ggf. verknüpfte externe Angaben]
- Diagnoseangaben inkl. Datum (Melanom, irAE, Komorbiditäten) [GKV, teilweise KKR]
- Prognoserelevante klinische Charakterisierung der Tumoren (TNM, Histologie, Lokalisation, molekulare/genetische Marker, …) [KKR]
- Erkrankungsverlauf inkl. Datum (Progression, Remission, Rezidiv, Tod) [KKR]
- Therapieangaben inkl. Datum (ICI, sonstige Therapien, Therapieabbrüche) [KKR, GKV]
- Angaben zu stationären Aufenthalten [GKV]
- Ambulante Versorgung [GKV]
- Pflegestufe, AU [GKV]
- Allgemeinzustand (ECOG) [KKR]
- Lebensqualität [QoL-Befragung]

Data Linkage:

- Verknüpfung der Datenquellen GKV, KKR und QoL-Befragung auf Individualebene (je nach Verfügbarkeit über die KVNR oder identifizierende Personenangaben, die nach der Verknüpfung nicht in den Analysedatensatz eingehen)
- Verknüpfung mit externen Datenquellen (ggf. SQB, DKG, INKAR) auf Aggregatebene (entweder Region oder behandelnde Einrichtung)

Studienpopulation mit Ein- und Ausschlusskriterien:

Hauptstudie:

Patienten mit Malignem Melanom, Erstdiagnose 2011–2021, Alter 18+, Wohnort in Deutschland, Behandlung mit ICI (nur für Expositionsgruppe) bzw. ohne ICI (Kontrollgruppe)

Eingebettete Fragebogenstudie:

Zusätzlich schriftliche Einwilligung (nur für Befragung und *Linkage* der Befragungsdaten mit anderen Datenquellen, nicht für *Linkage* KKR- mit GKV-Daten)

Geplante bzw. vermutete Fallzahl:

Nach „Krebs in Deutschland für 2017/2018" (RKI, 2021) erkranken deutschlandweit jährlich ca. 23.000 Personen neu am Malignen Melanom. Davon haben zwischen 12 und 16 % Erstdiagnosen in den Stadien III und IV. Was über einen Zeitraum von 10 Jahren mehr als 30.000 Patientinnen und Patienten mit entsprechend fortgeschrittenen Erstdiagnosen ausmacht. Eine Betrachtung dieser Betroffenen, aufgeteilt nach mit (Interventionsgruppe) und ohne (Kontrollgruppe) ICI-Therapie, böte eine breite Datenbasis für die genannten Fragestellungen.

Aktuelle Zahlen zum Einsatz von ICIs liegen beim Malignen Melanom nicht vor. Nach Einschätzung klinischer Experten werden momentan ca. 70 % der Patientinnen und Patienten mit Systemtherapie mittels ICI behandelt. In den ersten Jahren nach Zulassung war der Anteil deutlich geringer.

Die Analysen sind explorativ / hypothesengenerierend. In Abhängigkeit der Ergebnisse sind konfirmatorische Analysen oder Interventionsstudien angedacht.

Statistische Analysen:

Deskription inkl. Schätzung epidemiologischer Maßzahlen (inkl. Standardisierung); Abbildung der Versorgungswege (Bestimmung von Anteilswerten); Abbildung der Implementierung über die Zeit und Regionen; Gruppenvergleiche von verschiedenen Outcomes (je Fragestellung); multivariable Modellierung von verschiedenen Outcomes (je Fragestellung) mit umfassender Adjustierung und ggf. mit Berücksichtigung von Clustereffekten

Dokumentation:

Dokumentation und Begründung aller Abweichungen vom geplanten Studienexposé; Dokumentation der Syntax und Logfiles aller Datenverarbeitungsschritte (Datenaufbereitung, *Linkage*, Datenauswertung); Dokumentation der Ergebnisse in einem Abschlussbericht und in einer oder mehreren wissenschaftlichen Publikationen.

Sensitivitätsanalysen:

Subgruppenanalysen, Analyse und Handling der Struktur fehlender/unbekannter Werte, Differenzierung von *Confounding* und Effektmodifikation, übergreifende Plausibilitätsprüfung von Informationen aus verschiedenen Datenquellen

Ethische und rechtliche Aspekte, Ethikvoten, Datenschutz und Einhaltung geltender Standards gelten für alle *Use Cases* und werden zentral beantwortet.

Verweise:

[1] **Robert, C.** A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. 2020. PMID 32732879.

[2] **Meric-Bernstam F, Larkin J, Tabernero J, Bonini C.** Enhancing anti-tumour efficacy with immunotherapy combinations. 2021. PMID 33285141.

[3] **Ghisoni E, Wicky A, Bouchaab H, Imbimbo M et al.** Late-onset and long-lasting immune-related adverse events from immune checkpoint-inhibitors: An overlooked aspect in immunotherapy. 2021. PMID: 33865201.

[4] **Hsu ML, Murray JC, Psoter KJ, Zhang J et al.** *Clinical Features, Survival, and Burden of Toxicities in Survivors More Than One Year After Lung Cancer Immunotherapy.* 2022. PMID: 35972337.

[5] **Chen C, Wu B, Zhang C, Xu T.** *Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: An updated comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system.* 2021. PMID: 33725634.

[6] **Brown VT, Antol DD, Racsa PN, Ward MA, Naidoo J.** *Real-World Incidence and Management of Immune-Related Adverse Events from Immune Checkpoint Inhibitors: Retrospective Claims-Based Analysis.* 2021. PMID: 33829943.

[7] **Yang F, Shay C, Abousaud M, Tang C, Li Y, Qin Z, Saba NF, Teng Y.** *Patterns of toxicity burden for FDA-approved immune checkpoint inhibitors in the United States.* 2023. PMID: 36600271.

Anhang 6 Studienexposé – *Use Case 4a*

Themenbereich:

Themenbereich 4: Evaluation von Maßnahmen zur Tertiärprävention nach kurativer Therapie sowie Wirksamkeit der Nachsorge nach Primärtherapie

Indikation:

Kolorektales Karzinom

Studienleitung und -beteiligte:

Prof. Dr. Stefan Benz (Koordination); Prof. Dr. Peter Albers; Dr. Christian Behr; Dr. Michael Gerken; PD Dr. Christian Peter Pox; Prof. Dr. Christoph Reissfelder; Dr. Constanze Schneider

Hintergrund:

Nach kurativer Therapie eines Kolorektalen Karzinoms besteht stadienabhängig ein erhöhtes Rezidivrisiko. Nachgewiesen werden können zum einen Fernmetastasen (am häufigsten Lebermetastasen), zum anderen endoluminale Rezidive. Es konnte gezeigt werden, dass beim frühzeitigen Nachweis eines Rezidivs häufig noch eine kurative Therapie möglich ist. Entsprechend wird in der S3-Leitlinie eine strukturierte Nachsorge empfohlen. Die Adhärenz hinsichtlich der Nachsorgeempfehlungen ist jedoch unklar.

Rationale – Ziele, Fragestellungen und Hypothesen

Primäre Hypothese:

Die korrekte Nachsorge in der Frühphase (Kolon oder Rektum betroffen) ist mit einer höheren Rate an systemischen R0-Situationen nach Auftreten eins Rezidivs assoziiert.

Sekundäre Hypothesen:

- Bei Fortführung der Nachsorge vergrößert sich der Effekt der Primärhypothese.
- Die Zeit bis zur Erstdiagnose des Rezidivs ist bei korrekter Nachsorge verringert.
- Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben nach Rezidivdiagnose sind bei korrekter Nachsorge verlängert.
- Der Effekt ist stadienspezifisch.

Studienziele:

In diesem Teilprojekt soll untersucht werden, ob eine systematische Nachsorge nach kurativer Operation eines Kolorektalen Karzinoms zu einer Verbesserung des langfristigen Behandlungsergebnisses führt.

Primäre und sekundäre Endpunkte:

Primär: Rate an systemischer R0-Situationen nach Rezidiv

Sekundär: Rezidivfreies Überleben nach Erstrezidiv

- Gesamtüberleben ab Erstdiagnose
- Gesamtüberleben nach Rezidiv
- Zeit bis Rezidivdiagnose
- Zeit bis Einleitung einer palliativen Chemotherapie ab Erstoperation

Studiendesign:

Retrospektive populationsbasierte Analyse:

- Stratifizierung Kolonkarzinom
- Rektumkarzinom (primäre Operation)
- Rektumkarzinom nach neoadjuvanter Radiotherapie (mit/ohne Chemotherapie)

Datenquellen:

- Krebsregister (§ 65c SGB V): onkologischer Basisdatensatz (oBDS) mit Modul Kolorektales Karzinom
- Daten der OncoBox (Zertifizierungsdaten der DKG)
- AOK: Daten des Wissenschaftlichen Instituts der AOK; Arztbesuche und verordnete Leistungen
- Daten des DKTK- Konsortiums
- StuDoQ-Daten (wissenschaftliches Register der DGAV)

Datengrundlage (auswertungsrelevante Variablen):

- oBDS für peri- und postoperativen Verlauf
- Nachsorgedaten der DKG-zertifizierten Darmkrebszentren

Definitionen:

- Korrekte Nachsorge Kolon früh: 3 Nachsorgeuntersuchungen innerhalb von 2,5 Jahren
- Korrekte Nachsorgen Kolon spät: mindestens 2 Nachsorgeuntersuchungen postoperativ in den Jahren 3–5
- Korrekte Nachsorge Rektum früh: 4 Nachsorgeuntersuchungen innerhalb von 2,5 Jahren
- Korrekte Nachsorge Rektum spät: mindestens 2 Nachsorgeuntersuchungen postoperativ in den Jahre 3–5
- Die Intervalle verstehen sich anteilig bezogen auf den Zeitpunkt der Rezidivdiagnose
- Durchgeführte Nachsorge: CEA-Wert-Abrechnung als Indikator für „durchgeführt"

Data Linkage:

Grundlage oBDS der §-65c-SGB-V-Register, OSP und einrichtungsbezogenen Register nach Ausschluss von Dopplern

Verlinkung mit Daten der OncoBox der Darmkrebszentren (DKGs) („best-off", insbesondere Nachsorgeinformationen), Verlinkung mit Daten des WIdO (Nachsorgeintervalle, Rezidivdiagnose)

Studienpopulation mit Ein- und Ausschlusskriterien:

- Kolonkarzinom: kurativ (R0) Operierte in postoperativen Stadien I–III ab 01.01.2017
- Rektumkarzinom: kurativ (R0) Operierte in postoperativen Stadien I–III ab 01.01.2017

Geplante oder vermutete Fallzahl:

Da keine Schätzer für Effektgröße und Streuungsmaße vorhanden sind, ist keine seriöse Fallzahlschätzung möglich.

Statistische Analysen:

Raten: binäre logistische Regression, Cox-Regression

Dokumentation:

Dokumentation und Begründung aller Abweichungen vom geplanten Studienexposé; Dokumentation der Syntax und Logfiles aller Datenverarbeitungsschritte (Datenaufbereitung,

Linkage, Datenauswertung); Dokumentation der Ergebnisse in einem Abschlussbericht und in einer oder mehreren wissenschaftlichen Publikationen

Sensitivitätsanalysen:

Subgruppenanalysen, Missings

Analysen stratifiziert nach Datengrundlage (Zertifizierungs-, Register- und Krankenversicherungsdaten)

Ethische und rechtliche Aspekte, Ethikvoten, Datenschutz und Einhaltung geltender Standards gelten für alle Use Cases und werden zentral beantwortet.

Anhang 7 Studienexposé – *Use Case 4b*

Themenbereich:

Themenbereich 4: Evaluation von Maßnahmen zur Tertiärprävention nach kurativer Therapie und Wirksamkeit der Nachsorge nach Primärtherapie des Prostatakarzinoms

Indikation:

Prostatakarzinom

Studienleitung und -beteiligte:

Prof. Dr. Stefan Benz (Koordination); Prof. Dr. Peter Albers; Dr. Christian Behr; Dr. Michael Gerken; PD Dr. Christian Peter Pox; Prof. Dr. Christoph Reissfelder; Dr. Constanze Schneider

Hintergrund:

Das Prostatakarzinom ist der häufigste Tumor des Mannes mit der zweithöchsten Mortalität nach dem Lungenkrebs. Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren (pT3 und/oder pN+) haben trotz häufig erfolgreicher Primärtherapie (Bestrahlung oder Operation oder eine Kombination aus beidem) ein hohes Rezidivrisiko. Die Nachsorge ist nach Abschluss der Primärtherapie PSA(Prostata-spezifisches Antigen)-gesteuert. Bei erhöhten PSA-Werten erfolgt eine weitere Diagnostik (z. B. PSMA-PET/CT oder konventionell CT und Knochenszintigraphie) und anschließend eine entsprechende Therapie. Wenn Rezidive früh genug erkannt werden, können diese lokal therapiert werden (z. B. durch Bestrahlung oder Operation von Lymphknotenmetastasen). Mit dieser Salvage-Therapie (meist Bestrahlung) kann eine Hormontherapie häufig vermieden werden. Zudem wird das Fortschreiten der Erkrankung bis hin zu Knochenmetastasen verzögert und in einigen Fällen auch verhindert. Wird das Rezidiv bei mangelnder Nachsorge zu spät erkannt, sind Knochenmetastasen mit nachfolgender Hormontherapie und limitierter Lebenserwartung die Folge.

Rationale – Ziele, Fragestellungen und Hypothesen:

Primäre Hypothese:

- Die korrekte PSA-gesteuerte Nachsorge in den ersten 5 Jahren nach Primärtherapie resultiert durch die frühe Salvage-Therapie (Bestrahlung) in einer geringeren Rate an Knochenmetastasen (M+)

Sekundäre Hypothesen:

- Die tumorspezifische Mortalität wird durch die korrekte PSA-gesteuerte Nachsorge verbessert.
- Das Gesamtüberleben wird durch eine korrekte PSA-gesteuerte Nachsorge verbessert.

Studienziele:

In diesem Teilprojekt soll untersucht werden, ob eine systematische Nachsorge nach kurativer Therapie eines lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms zu einer Verbesserung der langfristigen Behandlungsergebnisse (Auftreten von Knochenmetastasen, Lebensqualitätseinschränkungen durch Hormontherapie) führt. Zur Homogenisierung der Studienpopulation soll diese auf operierte und multimodal therapierte (Operation mit nachfolgender adjuvanter Bestrahlung mit/ohne temporäre[r] Hormontherapie) Patienten beschränkt werden, weil der Therapieerfolg dann am PSA-Wert eingeordnet werden kann (PSA-Nadir nach abgeschlossener Therapie < 0,01 ng/ml). Zudem wird die Kohorte auf die Patienten beschränkt, die einer Salvage-Bestrahlung und/oder einer temporären Hormontherapie nach PSA-Anstieg unterzogen wurden. Patienten mit alleiniger Salvage-Operation, z. B. von Lymphknotenmetastasen, werden ausgeschlossen, weil nach Studienlage von dieser Therapie < 10 % längerfristig eine PSA-Remission erreichen. Bei der Salvage-Bestrahlung wird häufig eine temporäre Hormontherapie durchgeführt. Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten der M+-Situation wird auf Patienten mit temporärer Hormontherapie beschränkt und die Zeit wird ab Ende der Hormontherapie gerechnet.

Primäre und sekundäre Endpunkte:

Primär:

- Rate M+ nach Salvage-Therapie

Sekundär:

- Rezivfreies Überleben nach Erstrezidiv
- Gesamtüberleben ab Erstdiagnose
- Gesamtüberleben nach Rezidiv
- Zeit bis zum Auftreten von M+

Studiendesign:

Retrospektive populationsbasierte Analyse

Datenquellen:

- Krebsregister (gemäß § 65c SGB V), Onkologischer Basisdatensatz mit Modul Prostatakarzinom
- Daten der OncoBox / Zertifizierungsdaten
- Krankenversicherungsdaten (z. B. WIdO): Arztbesuche, angeforderte Leistungen
- Daten des DKTK-Konsortiums
- Kassenärztliche Vereinigung: Arztbesuche, angeforderte Leistungen

Datengrundlage (auswertungsrelevante Variablen):

Definitionen:

- Korrekte Nachsorge = jährlich kontrollierte PSA-Werte in den ersten 5 Jahren nach Abschluss der Therapie
- Inkorrekte Nachsorge = nicht kontrollierte PSA-Werte in den ersten 5 Jahren nach Abschluss der Therapie

Data Linkage:

Verlinkung mit Daten der Krebsregister und der DKG-zertifizierten PCA-Zentren mit Daten der Krankenversicherungen (z. B. WIdO)

Studienpopulation mit Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien:

- Primärtherapie eines pT3-Prostatakarzinoms (alleinige Operation oder Operation mit adjuvanter Bestrahlung mit/ohne temporäre[r] Hormontherapie)
- PSA-Nadir nach abgeschlossener Therapie ohne Hormontherapie < 0,01 ng/ml
- Vergleichsgruppe: Patienten mit abgeschlossener Primärtherapie (s. o.) mit PSA-Werten in den ersten 5 Jahren nach Therapie versus ohne PSA-Werte in den ersten 5 Jahren nach Therapie

Geplante bzw. vermutete Fallzahl:

Pro Jahr werden ca. 20 % pT3-Prostatakarzinome diagnostiziert, d. h. ca. 15.000

Statistische Analysen:

Stratifizierung bzgl. der Analyse des primären Endpunkts (M+): Salvage-Bestrahlung ohne Hormontherapie, Salvage-Bestrahlung mit temporärer Hormontherapie, temporäre Hormontherapie ohne Bestrahlung

Sensitivitätsanalysen:

Analysen, stratifiziert nach Datengrundlage (Zertifizierungs-, Register- und Krankenversicherungsdaten)

Ethische und rechtliche Aspekte, Ethikvoten, Datenschutz und Einhaltung geltender Standards gelten für alle *Use Cases* und werden zentral beantwortet.

Anhang 8 Studienexposé – Use Case 5

Themenbereich:

Themenbereich 5: Prospektive Studien zur Leitlinienimplementierung, Versorgung und Prüfung von Interventionen

Indikation:

Endometriumkarzinom

Studienleitung und -beteiligte:

Prof. Dr. Olaf Ortmann (Koordination); Dr. Marco Battista; Prof. Dr. Matthias Beckmann; Prof. Dr. Sara Brucker; PD Dr. Julius Emons; Dr. Michael Gerken; Prof. Dr. Anette Hasenburg; Prof. Dr. Ingolf Juhasz-Böss; Hedy Kerek-Bodden; Dr. Renate Kirschner-Schwabe; Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke; Prof. Dr. Thomas Papathemelis; Prof. Dr. Eric Steiner; Prof. Dr. Clemens Tempfer

Hintergrund:

Das Endometriumkarzinom ist mit ca. 11.000 Neuerkrankungen pro Jahr die häufigste gynäkologische Krebserkrankung. In der Vergangenheit wurde der sogenannte Typ 1 vom Typ 2 unterschieden. In den letzten Jahren wurde auf der Basis des *The Cancer Genome Atlas (TCGA) Program* eine molekulare Klassifizierung vorgenommen. Dabei wurden 4 molekulare Subtypen konstituiert: POLE (ultramutated), MSI (hypermutated), „copy number low" (endometrioid) und „copy number high" (serous-like). Diese molekularen Subtypen haben fundamentale Effekte auf die Prognose und damit das Gesamtüberleben der Erkrankten. Darüber hinaus scheinen sie prädiktiv für die Wirksamkeit adjuvanter Therapien zu sein. Daten dazu wurden überwiegend aus retrospektiven Analysen mehrerer großer prospektiv randomisierter Studien gewonnen.

Rationale – Ziele, Fragestellungen und Hypothesen:

Die aktuelle S3-Leitlinie Endometriumkarzinom wurde im September 2022 publiziert. In dieser wurde nach langen Diskussionen in einem entsprechenden Konsensusverfahren die Soll-Empfehlung zur Durchführung einer immunhistochemischen/molekulargenetischen Diagnostik bei jedem Endometriumkarzinom gegeben. Darüber hinaus wurden für die unterschiedlichen molekularen Subtypen, in Ergänzung zu den bisher etablierten prognostischen Parametern, Therapieempfehlungen für die operative sowie die adjuvante Strahlen- und Chemotherapie formuliert. Die empfohlenen Vorgehensweisen unterscheiden sich zwischen den molekularen Subtypen erheblich. Es wird erwartet, dass die Auswirkungen auf das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben im Vergleich zu der bisherigen Strategie

verbessert werden. Dies ist jedoch unklar. Es ist daher dringend erforderlich, die Einführung oben angegebener Empfehlungen der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom unter Routinebedingungen in einer prospektiven Studie zu untersuchen. Dies soll in Abstimmung mit den federführenden Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und dem Koordinator der S3-Leitlinie erfolgen (siehe Studienleitung und -beteiligte).

Studienziele:

1. Implementierung der molekularen Diagnostik
2. Umsetzung der darauf basierenden Empfehlungen für die operative Therapie (Altersabhängigkeit)
3. Umsetzung der darauf basierenden Empfehlungen für die adjuvante Therapie (Strahlentherapie, Chemotherapie, Radiochemotherapie); inkl. Altersabhängigkeit.
4. Auswirkungen der molekularen Klassifikation und der durchgeführten adjuvanten Therapie auf krankheitsfreies und Gesamtüberleben; inkl. Altersabhängigkeit
5. Unterschiede zwischen DKG-zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren (GKZs) und anderen Einrichtungen

Primäre und sekundäre Endpunkte:

Primäre Endpunkte:

- Anwendung der immunhistochemischen und molekularen Diagnostik
- Operative Primärtherapie
- Adjuvante Therapie

Sekundäre Endpunkte:

- Krankheitsfreies Überleben
- Gesamtüberleben
- Unterschiede zwischen DKG-zertifizierten GKZs und anderen Einrichtungen

Studiendesign:

Prospektive Kohortenstudie

Datenquellen:

Daten der Landeskrebsregister; Daten aus dem Molekularen Tumorboard; Daten der Datenintegrationszentren (DIZs); Daten aus OncoBox/Zertifizierung; Daten des HerediCaRe

Datengrundlage (auswertungsrelevante Variablen):

- TNM-Stadium, histologischer Subtyp, Grading, Gefäßinvasion, p53, MMR, POLE, L1CAM
- Operation: Laparotomie, minimal-invasive Verfahren (konventionell laparoskopisch, robotisch), Hysterektomie, Adnektomie, Debulking, Exenteration (vordere bzw. hintere), pelvine Lymphonodektomie, paraaortale Lymphonodektomie, Omentektomie
- Adjuvante Therapie: perkutane Radiatio, Brachytherapie, Chemotherapie mit Regime, Radiochemotherapie, jeweils mit Dosis pro Substanz bzw. in Gy.
- Rezidiv, Tod
- Behandlungseinrichtung: DKG-zertifiziertes Gynäkologisches Krebszentrum vs. andere Einrichtungen

Data Linkage:

Ja – siehe Datenquellen

Studienpopulation mit Ein- und Ausschlusskriterien:

Patientinnen mit primärem Endometriumkarzinom der Stadien I–IV

Geplante oder vermutete Fallzahl:

Mindestens 2.000

Statistische Analysen:

- Studienziele 1–3: deskriptive Statistik
- Studienziel 4: Kaplan-Meier-Methode, HR und 95-%-Konfidenzintervalle, statistisches „cox proportional hazards model" u. a.

Weitere statistische Verfahren nach endgültiger Studienkonzeption

Dokumentation:

Zusammenführung von Daten aus bis zu 15 KKRs der Länder

Sensitivitätsanalysen:

In Abhängigkeit von statistischen Analysen

Ethische und rechtliche Aspekte, Ethikvoten, Datenschutz und Einhaltung geltender Standards gelten für alle *Use Cases* und werden zentral beantwortet.

Anhang 9 Studienexposé – *Use Case 6*

Themenbereich:

Themenbereich 6: Lebensqualität / Patientenperspektive auf der Grundlage von *Patient-reported Outcomes* (PROs) im Verlauf der Erkrankung

Indikation:

Mammakarzinom

Studienleitung und -beteiligte:

PD Dr. Maria Karsten (Koordination); PD Dr. Christoph Kowalski (Koordination); Dr. Daniela Doege; Prof. Dr. Wolfgang Janni; Hedy Kerek-Bodden; PD Dr. Elisabeth Sturm-Inwald; Prof. Dr. Wöckel

Hintergrund:

Kognitive Funktionseinschränkungen nach medikamentöser Behandlung eines Mammakarzinoms werden von vielen Patientinnen (40–70 %) berichtet und gehen für die Betroffenen oft mit erheblichen Einschränkungen im Alltag einher [1]. Patientinnen berichten über Verlust der Merk- und Konzentrationsfähigkeit, oftmals verbunden mit Wortfindungsstörungen. Aktuelle Untersuchungen beziehen sich meist nur auf Patientinnen nach medikamentöser Therapie [2]. In einer kürzlich publizierten Metaanalyse konnte hingegen gezeigt werden, dass eine von vier Mammakarzinom-Patientinnen bereits vor Initiierung der Therapie an einer kognitiven Funktionseinschränkung litt, die sich dann im Laufe der Therapie weiter verschlechterte [2]. Kognitive Funktionseinschränkungen gehen häufig mit einer Verschlechterung der allgemeinen Lebensqualität und Funktionalität einher. Die Erfassung kognitiver Funktionseinschränkungen kann mittels standardisierter Patientenbefragungen erfolgen, konkret beispielsweise über den Funktionsscore „Kognitive Funktionsfähigkeit" (*Cognitive Functioning* [CF]) des Fragebogens EORTC QLQ-C30 [3]. Die Studienlage ist insgesamt lückenhaft. Klinische Krebsregisterdaten (KKRD) geben keinerlei Auskunft über die CF, und die dokumentierten Diagnosecodes aus den Abrechnungsdaten der Krankenversicherungen sind ebenfalls nicht zur Abbildung von kognitiven Funktionseinschränkungen geeignet. Die in Bezug auf die Zahl der eingeschlossenen Patientinnen größte veröffentlichte Studie in Deutschland stammt aus Routinedaten des Brustzentrums der Charité, Berlin, und umfasst 729 Patientinnen [3]. Trotz der hohen Prävalenz gibt es deshalb einen deutlichen Mangel an Wissen bzgl. der genauen Ätiologie, Risikofaktoren, zeitlichen Verläufen sowie möglicher Behandlungs- und/oder Vermeidungsstrategien. Auch die Auswirkungen auf die gesamtgesellschaftlichen Kosten sind, vor allem auch vor dem Hintergrund der hohen Anzahl an Langzeitüberlebenden, bisher noch nicht ausreichend untersucht. Dies soll in diesem *Use Case* geschehen.

Rationale – Ziele, Fragestellungen und Hypothesen:

Inhaltliches Ziel ist es, Häufigkeit und Schwere von kognitiven Funktionseinschränkungen als Folge einer medikamentösen Langzeitbehandlung beim Mammakarzinom und Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erfassen. Methodisch soll damit gezeigt werden, wie die Erfassung von PROs / der Lebensqualität in Verbindung mit klinischen Daten zu therapiespezifischen Nebenwirkungen gelingen kann, um Langzeitfolgen onkologischer Therapien zu evaluieren.

Primäre Hypothese:

1. Mammakarzinom-Patientinnen mit medikamentöser Tumortherapie haben 6 Monate nach Behandlungsbeginn einen schlechteren CF-Score als Patientinnen ohne medikamentöse Tumortherapie

Sekundäre Hypothesen:

2. Patientinnen mit Diagnose Mammakarzinom haben einen niedrigeren CF-Score nach 6 und 12 Monaten im Vergleich zur Baseline, unabhängig von der Therapieart.
3. Patientinnen mit Chemotherapie haben nach 12 Monaten einen höheren Abfall der kognitiven Funktionsfähigkeit im Vergleich zu Patientinnen ohne Chemotherapie.

Studienziele:

Bearbeitung der o. g. und weiterer Fragestellungen mittels in den zertifizierten Brustkrebszentren dokumentierten Behandlungsdaten (OncoBox-Research-Daten [OBRD]), die mit standardisierten Patientenbefragungen (PBD) und Daten klinischer Krebsregister (KKRD) verlinkt werden. Fakultativ kann eine Verknüpfung mit weiteren Daten erfolgen.

Primäre und sekundäre Endpunkte:

Primäres Outcome:

CF-Score (EORTC QLQ-C30), erhoben 6 Monate nach Behandlungsbeginn

Sekundäres Outcome:

CF-Score (EORTC QLQ-C30), erhoben nach 6 und 12 Monaten im Vergleich zur Baseline-Befragung (bei Diagnosestellung +/− 14 Tage)

CF-Score (EORTC QLQ-C30), erhoben nach 12 Monaten im Vergleich Patientinnen mit und ohne Chemotherapie

Studiendesign:

Prospektive Kohortenstudie, die mindestens Fragestellungen dieser Art beantworten können muss:

- Vergleich Mammakarzinom-Patientinnen mit und ohne Chemotherapie
- Vergleich Mammakarzinom-Patientinnen im zeitlichen Verlauf, unabhängig von der Therapieart

Datenquellen:

Erforderlich:

1. Befragungsdaten (vor und zu definierten Zeitpunkten nach Beginn Therapie), jeweils PROMs und Therapie, Erfassung (präventives) Verhalten und Lebensstilfaktoren, Erfassung dezentral, Speicherung zentral nach Vorbild PCO/EDIUM.
2. Klinische Dokumentation in Zentren zur möglichst detaillierten Erfassung der Therapie im Zentrum (z. B. OncoBox-basiert) und Abbildung der Erkrankungsschwere. An dieser Stelle können auch zusätzliche relevante Merkmale dokumentiert werden, insbesondere Komorbiditäten, genetische Befunde, sonstige Biomarker.
3. KKR-Daten (insbesondere Follow-up: zusätzliche Therapien, Rezidiv, Überleben).

Fakultativ diskutiert:

4. Rentenversicherungsdaten (NB: mit zeitlichem Verzug): Information über erfolgte Reha und Berentung, kann aber auch aus Befragung kommen.
5. GKV-/PKV-Daten (NB: aktuell schwierig, weil viele verschiedene Krankenversicherungen); Pluspunkt: Informationen über Verordnungen und Komorbiditäten.
6. Tracking-Daten aus Wearables, z. B. Korrelation Bewegung/CF.

Datengrundlage (auswertungsrelevante Variablen):

Primärer Endpunkt:

Veränderung der Domäne Cognitive Functioning (CF) im EORTC QLQ-C30 über den zeitlichen Verlauf

1. Baseline bei Diagnosestellung
2. Monatlich während der Therapiephase
3. Dann angepasst an die aktuellen Nachsorge-Intervalle (6 Monate, nach 5 Jahren jährlich)

Zusätzlich/Kovariaten:

- Fragebogen FACT-Cog PCI (Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function)
- Fragebogen EORTC QLQ-C30 + BR23 (**EORTC:** European Organisation for Research and Treatment of Cancer, **QLQ**: Quality of Life Questionnaire; **C30**: Core Module; **BR23:** Breast Cancer Supplement)
- Soziodemographie
- Komorbidität (alles aus Befragung)
- klinische Merkmale (u. a. Stadium, Tumorlokalisation, genetische Merkmale, Komplikationen, Resektionsränder)
- Behandlungsmerkmale (u. a. OP-Art, Strahlentherapie, Chemotherapie, inkl. Dosis, Wirkstoff, Kalenderdaten; alles aus klinischer Dokumentation)
- Behandlungsmerkmale, Rezidiv, Tod (u. a. OP-Art, Strahlentherapie, Chemotherapie, inkl. Kalenderdaten; alles aus KKRD)

Data Linkage:

Ja, Rechtsgrundlage Einwilligung zwingend erforderlich, weil sonst keine PROMs erhältlich.

Studienpopulation mit Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien:

- Mammakarzinom-Patientinnen mit frühem Brustkrebs vor Beginn Therapie

Ausschlusskriterien:

- Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom
- Patientinnen unter 18 Jahren oder nicht einwilligungsfähig
- Patientinnen ohne Baseline PRO-Werte

Geplante oder vermutete Fallzahl:

Die Berechnung der Stichprobengröße basiert auf einer Cohen's-d-Effektgröße von 0,24 (mittlere Differenz um 2,6 Punkte, erwartete Standardabweichung eines CF-Scores 11 Punkte) mit einem Signifikanzniveau von 0,05. Eine Verteilung der Patientinnen im Verhältnis von 1: 3 mit und ohne Chemotherapie wird dabei angenommen. Daher beträgt die gesamte Stichprobengröße 760 Patientinnen. Hiermit kann eine Power von 81,6 % (190 Fälle mit Chemotherapie und 570 Fälle ohne Chemotherapie) erreicht werden. Da es sich um eine longitudinale Studie handelt, muss von einer Drop-out-Rate von 30 % ausgegan-

gen werden. Aufgrund dessen wird eine Gesamtpopulation von 272 Patientinnen mit Chemotherapie und 815 Patientinnen ohne Chemotherapie zur Berechnung benötigt (gesamt = 1.087).

Die Fallzahlberechnung wurde mit R Version 4.0.4 mit dem Package *pwr* erstellt [5]. Die Rekrutierung wird in mehr als 40 zertifizierten Brustkrebszentren erfolgen.

Statistische Analysen:

Gruppenvergleiche von verschiedenen Outcomes (je Fragestellung); multivariable Modellierung mit umfassender Adjustierung und ggf. mit Berücksichtigung von Clustereffekten (Zentren)

Dokumentation:

- Dokumentation und Begründung aller Abweichungen vom geplanten Studienexposé;
- Dokumentation der Syntax und Logfiles aller Datenverarbeitungsschritte (Datenaufbereitung, *Linkage*, Datenauswertung);
- Dokumentation der Ergebnisse in einem Abschlussbericht und in einem oder mehreren wissenschaftlichen Publikationen (übernommen vom Derma-Exposé).

PROs werden mithilfe von ePROs erfasst.

Sensitivitätsanalysen:

Subgruppenanalysen, Analyse und Handling der Struktur fehlender/unbekannter Werte, Differenzierung von Confounding und Effektmodifikation, übergreifende Plausibilitätsprüfung von Informationen aus verschiedenen Datenquellen (übernommen vom Derma-Exposé).

Ethische und rechtliche Aspekte, Ethikvoten, Datenschutz und Einhaltung geltender Standards gelten für alle *Use Cases* und werden zentral beantwortet.

Verweise:

[1] Bolton G, Isaacs A. Women's experiences of cancer-related cognitive impairment, its impact on daily life and care received for it following treatment for breast cancer. *Psychol Health Med*. 2018;23(10):1261–1274

[2] Dijkshoorn ABC, van Stralen HE, Sloots M, Schagen SB, Visser-Meily JMA, Schepers VPM. Prevalence of cognitive impairment and change in patients with breast cancer: A systematic review of longitudinal studies. Psychooncology. 2021 May;30(5):635–648

[3] Karsten MM, Roehle R, Albers S, Pross T, Hage AM, Weiler K, Fischer F, Rose M, Kühn F, Blohmer JU. Real-world reference scores for EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 in early breast cancer patients. Eur J Cancer. 2022 Mar;163:128–139

[4] Wagner LI, Gray RJ, Sparano JA, Whelan TJ, Garcia SF, Yanez B, Tevaarwerk AJ, Carlos RC, Albain KS, Olson JA Jr, Goetz MP, Pritchard KI, Hayes DF, Geyer CE, Dees EC, McCaskill-Stevens WJ, Minasian LM, Sledge GW Jr, Cella D. Patient-Reported Cognitive Impairment Among Women With Early Breast Cancer Randomly Assigned to Endocrine Therapy Alone Versus Chemoendocrine Therapy: Results From TAILORx. J Clin Oncol. 2020 Jun 10;38(17):1875–1886. DOI: 110.1200/JCO.19.01866. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32271671; PMCID: PMC7280048.

[5] Stephane Champely (2020). pwr: Basic Functions for Power Analysis. R package version 1.3-0. https://CRAN.R-project.org/package=pwr

Anhang 10 Studienexposé – *Use Case 7*

Themenbereich:

Themenbereich 7: Evaluation der (erfolgreichen) Implementierung von Leitlinienänderungen in der Routineversorgung

Indikation:

Mammakarzinom

Studienleitung und -beteiligte:

Prof. Dr. Ortmann (Koordination); PD Dr. Kowalski (Koordination); Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer; Prof. Dr. Wilfried Budach; Hedy Kerek-Bodden; Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke; Dr. Nora Tabea Sibert; PD Dr. Simone Wesselmann; Prof. Dr. Sylke Zeißig

Hintergrund:

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 70.000 Fällen. Die intensive Forschung an dieser Erkrankung hat zu erheblichen Fortschritten in der Diagnostik und Therapie geführt. In randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCTs) wurden durch Einsatz innovativer Strategien Überlebensvorteile nachgewiesen. Diese finden Eingang in die Empfehlungen der onkologischen S3-Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, die Grundlage des Handelns in den DKG-zertifizierten Brustkrebszentren sind. Eine systematische Prüfung der Wirksamkeit auf Outcome-Parameter wie rezidivfreies- oder Gesamtüberleben unter Routinebedingungen findet allerdings nicht statt. Auch fehlen Informationen zur Implementierung. Bestimmte Subgruppen werden in RCTs nicht ausreichend untersucht. Für viele klinisch relevante Fragestellungen liegen keine Daten aus RCTs vor. Diese Problemstellungen können durch registerbasierte Krebsforschung bearbeitet werden. Dazu sollen Qualitätssicherungsdaten aus den zertifizierten Zentren, Daten der klinischen Krebsregister und der gesetzlichen Krankenversicherungen genutzt werden.

Über die Entwicklung der klinischen Praxis der operativen Therapie des frühen Mammakarzinoms in Deutschland gibt es nur wenige detaillierte Informationen. Dies gilt vor allem für die Darstellung von Versorgungsstrategien und -pfaden sowie der Evaluation der (erfolgreichen) Implementierung von Leitlinienänderungen in der senologischen Routineversorgung. Insbesondere fehlen hierbei Informationen zur Entwicklung der Rate von Mastektomien und brusterhaltenden Therapien sowie der Axilladissektion und Sentinel-Node-Biopsien in bestimmten Patientinnenstrata, beispielsweise nach Diagnosejahr, Stadium, Biologie und vor allem nach Alter – und in Abhängigkeit von neoadjuvant durchgeführten Therapien auf das Outcome. Unterschiede zwischen Zentren (u. a. über die Durchdringung von

in den Leitlinien empfohlenen Therapien/Therapiesequenzen) sind ebenfalls nicht auf Bevölkerungsebene untersucht.

Rationale – Ziele, Fragestellungen und Hypothesen:

In den Forschungsvorhaben werden drei Themenfelder adressiert:

1. die lokale Therapie des frühen Mammakarzinoms
2. die adjuvante medikamentöse Therapie des Hormonrezeptor-positiven (HR-pos.) Mammakarzinoms
3. die neoadjuvante Therapie des Mammakarzinoms

Zu 1. – Lokale Therapie des frühen Mammakarzinoms:

Jüngere klinische Studien haben gezeigt, dass die optimale Strategie in der lokalen Therapie unklar ist. Daher werden wir zunächst prüfen, welche Methoden und deren Kombinationen in der Routine eingesetzt werden. Dazu gehören die brusterhaltende Operation, die Mastektomie, die Sentinel-Node-Biopsie, die Axilladissektion, die Radiatio der Brust bzw. der Thoraxwand, die Radiatio der Lymphabflussgebiete. Diese Analysen werden in Abhängigkeit diverser Tumorcharakteristika wie Stadium, Grading, Rezeptorstatus u. a. durchgeführt. Danach wird der Effekt auf das Überleben geprüft, wobei insbesondere die Gruppe der älteren Patientinnen untersucht werden soll.

Zu 2. – Neoadjuvante Therapie des Mammakarzinoms:

Im Rahmen der Therapie des frühen Mammakarzinoms wird zunehmend eine neoadjuvante medikamentöse Therapie unter Verwendung von Chemotherapeutika, Trastuzumab, Pertuzumab (beides Anti-HER-Antikörper) und Pembrolizumab (Immuncheckpointinhibitor) eingesetzt. Diese haben zu einer deutlichen Verbesserung der pathologischen Komplettremission (pCR) als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben geführt. In Voruntersuchungen konnten wir zeigen, dass die Implementierung dieser Strategie sehr rasch erfolgte und zu pCR-Raten führte, wie sie in den großen RCTs zu neoadjuvanter Therapie gezeigt wurden. Wir haben Hinweise für deutlich niedrigere pCR-Raten bei älteren Patientinnen gefunden. Es soll daher geprüft werden, wie sich die neoadjuvante Therapie in Abhängigkeit verschiedener Tumorcharakteristika auf pCR- und Überlebensraten auswirkt. Dabei soll insbesondere die Gruppe älterer Patientinnen untersucht werden.

Zu 3. – Adjuvante medikamentöse Therapie des HR-positiven Mammakarzinoms:

Zur Verbesserung des Überlebens wird die adjuvante endokrine Therapie mit GnRH-Analoga, Tamoxifen und Aromatasehemmern in Abhängigkeit des Menopausenstatus und des Risikoprofils eingesetzt. Es ist häufig nicht eindeutig, ob die Patientinnen von einer zusätzlichen Chemotherapie profitieren. Dazu werden neben Stadium, Grading und Lymphknotenbefall neuerdings auch Genexpressionsanalysen berücksichtigt. Es ist unklar, in wel-

chem Ausmaß das stattfindet. Dies soll mittels der in den Daten vorliegenden Informationen geprüft werden, um anschließend zu untersuchen, ob die darauf basierte Therapieentscheidung zu einem Überlebensvorteil führt. Die Subgruppe der älteren Patientinnen soll dabei besonders berücksichtigt werden.

Zusätzlich soll geprüft werden, ob sich die Ergebnisse, die den entsprechenden Leitlinienempfehlungen zugrunde liegen, mit den genutzten versorgungsnahen Daten (s. Datenquellen) replizieren lassen.

Studienziele:

Untersuchung der Durchdringung und Ergebnisqualität von in den Leitlinien beschriebenen Therapie(sequenz)-Empfehlungen in der senologischen Routineversorgung.

Primäre und sekundäre Endpunkte:

Primär: Je nach Fragestellung: 5-Jahres-Gesamtüberleben (OAS), pCR

Sekundär: Umsetzung von Leitlinienempfehlung

Studiendesign:

Retrospektive Kohortenstudie, ggf. emulierter *Target Trial*

Datenquellen:

Klinische Krebsregisterdaten nach § 65c SGB V; Qualitätssicherungsdaten der zertifizierten Brustkrebszentren; Daten des FDZ Gesundheit (insbesondere Verordnungen und Komorbiditäten)

Datengrundlage:

Daten der vergangenen 10 Jahre aus etwa 50 zertifizierten Zentren; entsprechende §-65c-Daten; GKV-Daten

Datensätze und Data Linkage:

Daten der Krebsregister und Daten der Zentren, formatiert entsprechend OncoBox-Spezifikation; *Data Linkage* erfolgt möglichst über GKV-Nummer, ersatzweise probabilistisch (Übereinstimmung bestimmter Ausprägungskombinationen). Nutzung der Daten der Zentren gem. § 6 Abs 3 GDNG. Die Beantwortung der Forschungsfragen verspricht erheblichen Nutzen: Die Ergebnisse können Evidenz schaffen zur Vermeidung von Schaden bei gleichem oder höherem Nutzen für viele Betroffene.

Studienpopulation mit Ein- und Ausschlusskriterien:

Mammakarzinom-Patientinnen, als Primärfälle zertifizierter Zentren (Definition entsprechend Erhebungsbogen), mindestens 18 Jahre alt

Geplante oder vermutete Fallzahl:

Etwa 100.000 Patientinnen

Statistische Analysen:

Regressionsanalysen (inkl. Mehrebenenanalysen), Imputationsverfahren für fehlende Werte (z. B. kNN-Algoritmus oder „multiple imputation by chained equations"), ggfs. Confounder-Identifikation, Effektmodulatoren- und Kovariaten-Selektion mithilfe von „directed acyclic graphs"

Dokumentation:

Dokumentation und Begründung aller Abweichungen vom geplanten Studienexposé; Dokumentation der Syntax und Logfiles aller Datenverarbeitungsschritte (Datenaufbereitung, *Linkage*, Datenauswertung); Dokumentation der Ergebnisse in einem Abschlussbericht und in einem oder mehreren wissenschaftlichen Publikationen

Sensitivitätsanalysen:

Subgruppenanalysen, Analyse und Handling der Struktur fehlender/unbekannter Werte, Differenzierung von Confounding und Effektmodifikation, übergreifende Plausibilitätsprüfung von Informationen aus verschiedenen Datenquellen

Ethische und rechtliche Aspekte, Ethikvoten, Datenschutz und Einhaltung geltender Standards gelten für alle *Use Cases* und werden zentral beantwortet.