

Begründung für eine krankheitsübergreifende Zweckbestimmung in den Einwilligungserklärungen der Medizininformatik-Initiative

Einleitung

Im Rahmen der Medizininformatik-Initiative des BMBF (MII) sollen perspektivisch an allen Universitätsklinika in Deutschland Daten aus der Versorgung und der Forschung integriert für Verwendungen sowohl in der direkten Versorgung als auch für die medizinische Forschung bereitstehen und genutzt werden.¹ In einem ersten Schritt fokussiert die Initiative auf die integrierte und standardisierte Bereitstellung von Patientendaten aus der klinischen Routine-Behandlung.

Da für die standortübergreifende kontrollierte Nutzung und Bereitstellung der Patientendaten zu Forschungszwecken keine einheitliche spezialgesetzliche Rechtsgrundlage in Deutschland existiert, wurde ein Mustertext für eine Patienteninformation und Einwilligungserklärung erarbeitet, der aktuell mit den Arbeitskreisen „Wissenschaft“ sowie „Gesundheit und Soziales“ der Konferenz der unabhängigen Datenschutzbeauftragten des Bundes und der Länder sowie Ethikkommissionen und weiteren Stakeholdern abgestimmt wird.

Nach ausführlicher fachlicher Beratung und Analyse ist aus Sicht der Medizininformatik-Initiative im Rahmen einer solchen Einwilligungserklärung keine Einschränkung der Zweckbestimmung auf ein bestimmtes Krankheitsgebiet möglich bzw. im Sinne einer besseren Informiertheit der betroffenen Patienten sinnvoll umsetzbar. Die Gründe hierfür fasst das vorliegende Dokument zusammen.

Multimorbidität und Krankheitsinteraktionen

Schon heute sorgt die Multimorbidität vieler Patienten für erhebliche Probleme in der Behandlung, so dass hier dringend Forschungsarbeit für die Entwicklung neuer Therapieansätze bzw. frühzeitiger Erkennung unerwünschter Effekte von Therapieinteraktionen benötigt wird, nicht zuletzt, da die diversen Erkrankungen oftmals auch in komplexer Art und Weise interagieren. In einer zunehmend alternden Gesellschaft wird sich dieses Problem noch verschärfen [1, 2]. Dabei nehmen die Erkenntnisse zu Häufungen ganz bestimmter Komorbiditäten weiter zu, z. B. für Herz-Kreislaufkrankungen mit

- Diabetes Mellitus und Depression [3],
- Autoimmun-Erkrankungen [4] und
- Darmkrebs [5].

Ein weiteres, für die Verbesserung der Patientenversorgung außerordentlich wichtiges Themenfeld sind die nur indirekt mit der Primärerkrankung zusammenhängenden Komplikationen. So ist z. B. die tiefe Beinvenenthrombose mit der potentiell tödlichen Folge einer Lungenembolie (damit aus dem Formenkreis der Erkrankungen des Herz- und Kreislaufsystems sowie der Lunge) eine unverändert wichtige mögliche Komplikation fast jeder mit Immobilisation einhergehenden Erkrankung oder Behandlung. Solche Komplikationen werden in komplexer Art und Weise von unterschiedlichen krankheitsspezifischen Faktoren beeinflusst. Vor diesem Hintergrund lässt sich die Einwilligung der Patienten mit einer eingeschränkten Zweckbestimmung, die sich auf alle bei einem Patienten individuell bekannten Erkrankungen oder Komplikationen mit Folgeerkrankungen bezieht, nicht mehr sinnvoll abbilden. Eine spezifische Einwilligung in die Beforschung von Krankheitsgebieten, die auch noch nicht bekannte Komorbiditäten (s. Abschnitt „[Unentdeckte Erkrankungen und Risikomarker](#)“) oder erst später

¹ siehe www.medizininformatik-initiative.de

auftretende Komplikationen samt Folgeerkrankungen und entsprechender Krankheitsinteraktion umfassen, ist gar nicht realisierbar.

Zusammenhänge zwischen unterschiedlichen Erkrankungen

Der Wissenszuwachs in der biomedizinischen Forschung führt nicht nur dazu, dass manche Krankheiten im Laufe der Zeit einem neuen Krankheitsgebiet zugeordnet werden müssen, sondern zeigt darüber hinaus auch Zusammenhänge zwischen ursprünglich ganz disparat erscheinenden Krankheiten auf, die wiederum für das Verständnis von Verursachungs- und therapeutischen Wirkprinzipien essentiell sind. Um solche Zusammenhänge aufdecken zu können, müssen Datensätze und ggf. Biomaterialien zunächst auch krankheitsübergreifend betrachtet und ausgewertet werden können. Es wäre bei dieser Art der medizinischen Forschung kaum möglich, in jedem Stadium des Wissenszuwachses genau anzugeben, ob sich die Fragestellung ausreichend konkret auf das ursprünglich von einem Patienten in einer krankheitsspezifischen Einwilligung angegebene Krankheitsgebiet bezieht. Beispiele für in jüngerer Zeit aufgedeckte Zusammenhänge zwischen unterschiedlichen Krankheiten sind:

- Diabetes und Parkinson [6],
- Psoriasis und Diabetes [7] und
- Onkogen und Colitis [8].

Krankheitsklassifikation im Umbruch

Die medizinische Forschung hat in den letzten Jahrzehnten für eine stark veränderte Sichtweise auf viele Krankheiten und deren Abgrenzung zueinander gesorgt. Ein prominentes Beispiel ist hier das Magengeschwür, für welches (ggf. sogar samt onkologischer Spätfolgen) früher psychische Ursachen und eine „Übersäuerung des Magens“ mitverantwortlich gemacht wurden, wohingegen heute viele Fälle auf eine Infektion mit *Helicobacter Pylori* zurückgeführt werden können [9]. Somit orientieren sich heute die Sicht auf das Verursachungsprinzip und entsprechend auch die Behandlungs- und Präventionsmaßnahmen an den Maßstäben und Grundbegriffen der Infektiologie. Wie dieses Beispiel zeigt, muss bei einer langfristigen Datensammlung damit gerechnet werden, dass sich die Einordnung einer spezifischen Erkrankung in ein bestimmtes Krankheitsgebiet mit der Zeit ändert. Eine Forschungsfreigabe nur für das nach heutigem Wissensstand definierte Krankheitsgebiet würde in solchen Fällen zukünftig zu erheblicher Unsicherheit bei der Frage führen, ob z. B. die Zweckbindung auch Forschung zu dem ursprünglich nicht genannten Krankheitsgebiet erlaubt. Möglicherweise ist vor der Durchführung des Forschungsprojekts auch noch gar nicht klar, welche der betroffenen Patienten mit einer bestimmten Symptomatik (z. B. Magengeschwür) tatsächlich an einer ganz anderen Grunderkrankung leiden (z. B. Infektion mit *Helicobacter Pylori*), als dies ursprünglich angenommen wurde.

Eine Zweckbestimmung in der Einwilligungserklärung nach rein symptomatischen Kriterien verbietet sich in jedem Fall, da dies jede übergreifende Forschung zu gemeinsamen Verursachungsprinzipien oder anderen Zusammenhängen verwandter Erkrankungsformen verhindern würde.

Die noch relativ jungen Methoden der genetischen und epigenetischen Forschung haben schon jetzt unsere Sicht auf viele Erkrankungen und deren Einordnung in den Katalog aller Krankheitsklassen dramatisch verändert und werden in Zukunft für einen noch dynamischeren Wandel der Krankheitsklassifikation sorgen (siehe beispielsweise [10]).

Unentdeckte Erkrankungen und Risikomarker

In einer breit und detailliert angelegten Datensammlung sowie in den Analysedaten von Biomaterialproben können zu einem späteren Zeitpunkt Informationen über Krankheiten oder deren Risikofaktoren entdeckt werden, die zum Erhebungszeitpunkt übersehen wurden oder auch noch gar nicht bekannt waren. Zu solchen Erkrankungen kann zum Zeitpunkt der Datenerhebung auch keine sinnvolle Auswahl in der Einwilligungserklärung angeboten werden, auch wenn mit einiger Wahrscheinlichkeit durchaus ein Interesse der betroffenen Patienten an der Beforschung solcher Krankheiten besteht.

Kontrollgruppen

Für einige retrospektive Studiendesigns werden auch Kontrollgruppen benötigt, also z. B. Gruppen von Patienten, die die eigentlich interessierende Krankheit gerade **nicht** haben. Diese beiden Gruppen können dann hinsichtlich verschiedener Eigenschaften verglichen werden, um z. B. charakteristische Hinweise auf die Zielerkrankung (Korrelate) in den Patientendaten zu finden. Das können anamnestische Hinweise auf eine typische Exposition (z. B. in einer retrospektive Fall-Kontroll-Studie; vergl. [11]) oder z. B. auch genetische Abweichungen in der Zielgruppe sein. Solche Studien sind umso aussagekräftiger, je ähnlicher sich die beiden verglichenen Studiengruppen bis auf den einen Unterschied hinsichtlich der Zielerkrankung sind. Hierfür sind unter Umständen andere Patientengruppen, die eine ähnlich schwerwiegende Erkrankung und eine vergleichbare Hospitalisierung erfahren haben, geeigneter als gesunde Probanden. Eine an ein spezifisches Krankheitsgebiet gebundene Einwilligung würde die Patientendaten von der Nutzung in solchen Kontrollgruppen immer ausschließen, auch wenn die betroffenen Patienten solche Kontrollgruppendedesigns vermutlich grundsätzlich oder zumindest für die Erforschung der eigenen Erkrankung befürworten würden.

Methodische Forschung

Der bisher erreichte medizinische Wissensstand wäre ohne umfangreiche methodische Forschung, also Studien zur Entwicklung und Validierung neuer diagnostischer, therapeutischer und auch hierfür grundlegender Methoden, nicht denkbar. Beispiele hierfür sind die Bestimmung der Qualität von Biomaterialproben in Abhängigkeit von bestimmten Transport- und Lagerbedingungen bzw. präanalytischen Protokollen. Auch die Entwicklung der genetischen Diagnostik ist abhängig von umfangreichen Verfahrensverbesserungen samt Qualitätsbestimmungen, genauso wie die Weiterentwicklung der Bildgebung oder auch von automatisierten Bildauswertungsverfahren sowie Techniken der Biosignalanalyse. Typisch für viele dieser Forschungsfragestellungen ist, dass sie keinen spezifischen Krankheitsbezug aufweisen und auf Basis einer krankheitsgebundenen Einwilligungserklärung nicht durchführbar wären.

Unklare Diagnose bei frühem Einwilligungszeitpunkt

Um für viele Erkrankungen und Krankheitsverläufe eine möglichst repräsentative und von systematischen Verzerrungen freie Datenbasis zu erreichen, ist eine im Behandlungsverlauf möglichst frühzeitige Einwilligung notwendig. Bei einem späteren Einwilligungszeitpunkt ist damit zu rechnen, dass Patienten mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf, der womöglich auch zu einer Nicht-Einwilligungsfähigkeit oder gar dem Tod des Patienten führen kann, im späteren Datensatz der Medizininformatik-Initiative stark unterrepräsentiert wären, was aussagekräftige wissenschaftliche Auswertungen stark einschränken würde [12]. Zu diesem somit notwendigerweise frühen Zeitpunkt der Aufklärung und Einwilligung wird aber bei einem nennenswerten Anteil der Patienten (z. B. 30–50% bei

„Luftnot“ [13] oder 29% in einer Notaufnahme [14]) die endgültige Diagnose noch nicht feststehen, so dass auf dieser Grundlage keine Einschränkung der Forschungszwecke auf ein bestimmtes Krankheitsgebiet sinnvoll angeboten werden kann.

Fazit

Die hier aufgeführten Argumente und Beispiele machen deutlich, dass der im Rahmen der Medizininformatik-Initiative des BMBF gewünschte und für die Gesundheitsversorgung der deutschen Bevölkerung und den Forschungsstandort Deutschland notwendige Nutzen der integrierten Datenaufbereitung und Bereitstellung nur erreicht werden kann, wenn die Einwilligungserklärungen keine Einschränkung der medizinischen Forschung auf bestimmte Krankheitsgebiete vorsehen.

Literatur

- 1 Bierman, AS und Tinetti, ME (2016). Precision medicine to precision care: managing multimorbidity. *Lancet* 388 (10061): 2721-2723.
- 2 Barnett, K et al. (2012). Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 380 (9836): 37-43.
- 3 Goldstein, I et al. (2018). Real-world observational results from a database of 48 million men in the United States: Relationship of cardiovascular disease, diabetes mellitus and depression with age and erectile dysfunction. *Int J Clin Pract* 72 (4): e13078.
- 4 Berardicurti, O et al. (2018). Cardiovascular Disease in Primary Sjögren's Syndrome. *Rev Recent Clin Trials* 13 (3): 164-169.
- 5 Kenzik, KM et al. (2018). New-Onset Cardiovascular Morbidity in Older Adults With Stage I to III Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 36 (6): 609-616.
- 6 Pagano, G et al. (2018). Diabetes mellitus and Parkinson disease. *Neurology*
- 7 Gelfand, JM und Wan, MT (2018). Psoriasis: a novel risk factor for type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*
- 8 Reißig, S et al. (2017). Elevated levels of Bcl-3 inhibits Treg development and function resulting in spontaneous colitis. *Nature Communications* 8 15069.
- 9 Logan, RP und Walker, MM (2001). ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 323 (7318): 920-922.
- 10 Brainstorm, C et al. (2018). Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 360 (6395):
- 11 Röhrig, B et al. (2009). Studientypen in der medizinischen Forschung. *Dtsch Arztebl International* 106 (15): 262-268.
- 12 Jansen, TC et al. (2010). Inability to obtain deferred consent due to early death in emergency research: effect on validity of clinical trial results. *Intensive Care Med* 36 (11): 1962-1965.
- 13 Berliner, D et al. (2016). Differenzialdiagnose bei Luftnot. *Dtsch Arztebl International* 113 (49): 834-845.
- 14 Dormann, H et al. (2010). Kennzahlen und Qualitätsindikatoren einer medizinischen Notaufnahme. *Dtsch Arztebl International* 107 (15): 261-267.