

## Medizininformatik Up2Date Gießen, 11. Juli 2012

# Möglichkeiten und Grenzen von Krankenhaus-IT zur Unterstützung von Versorgungsforschung und der translationalen Forschung

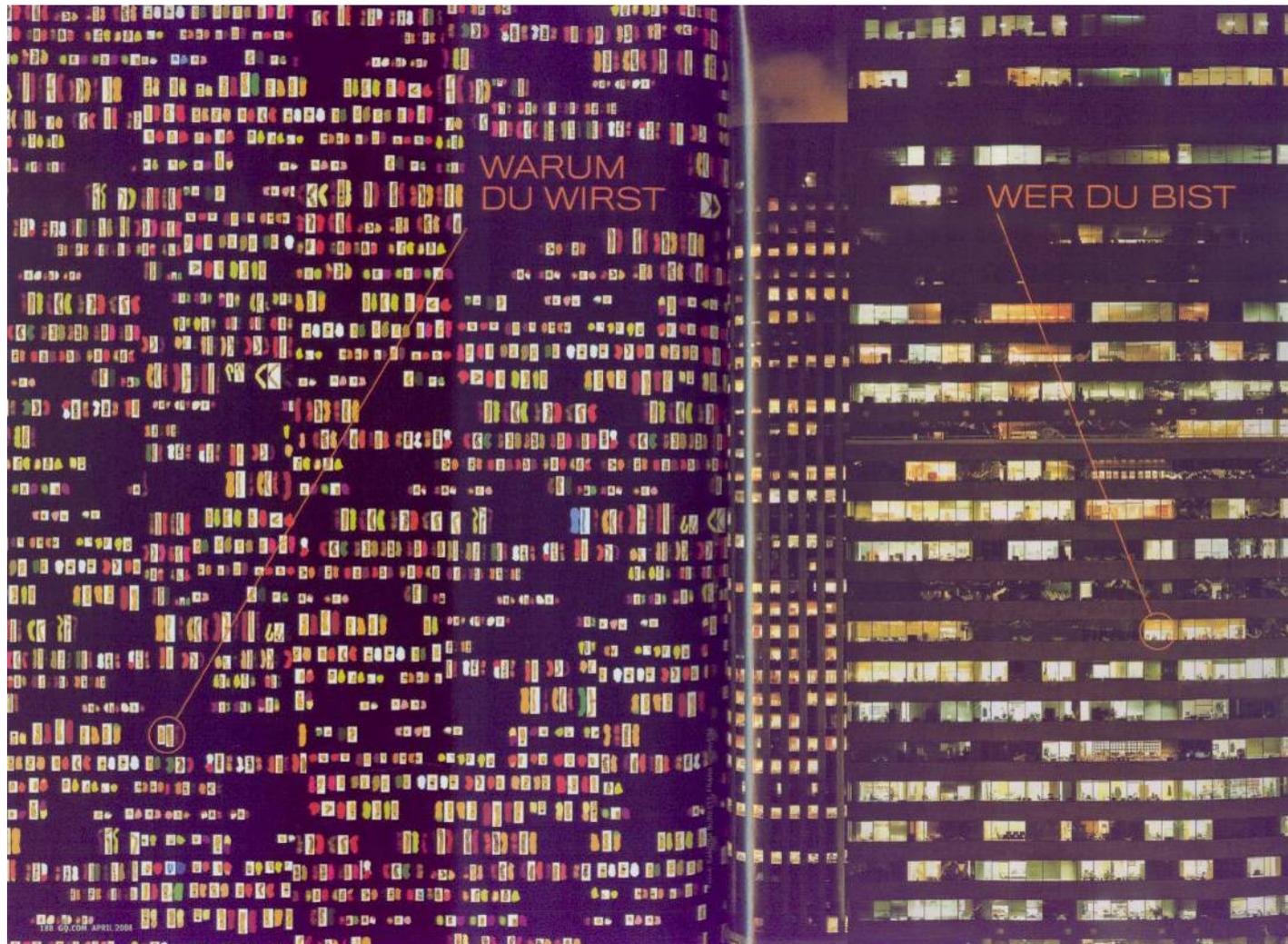
Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Sax  
Medizinische Informatik

Leiter Geschäftsbereich Informationstechnologie

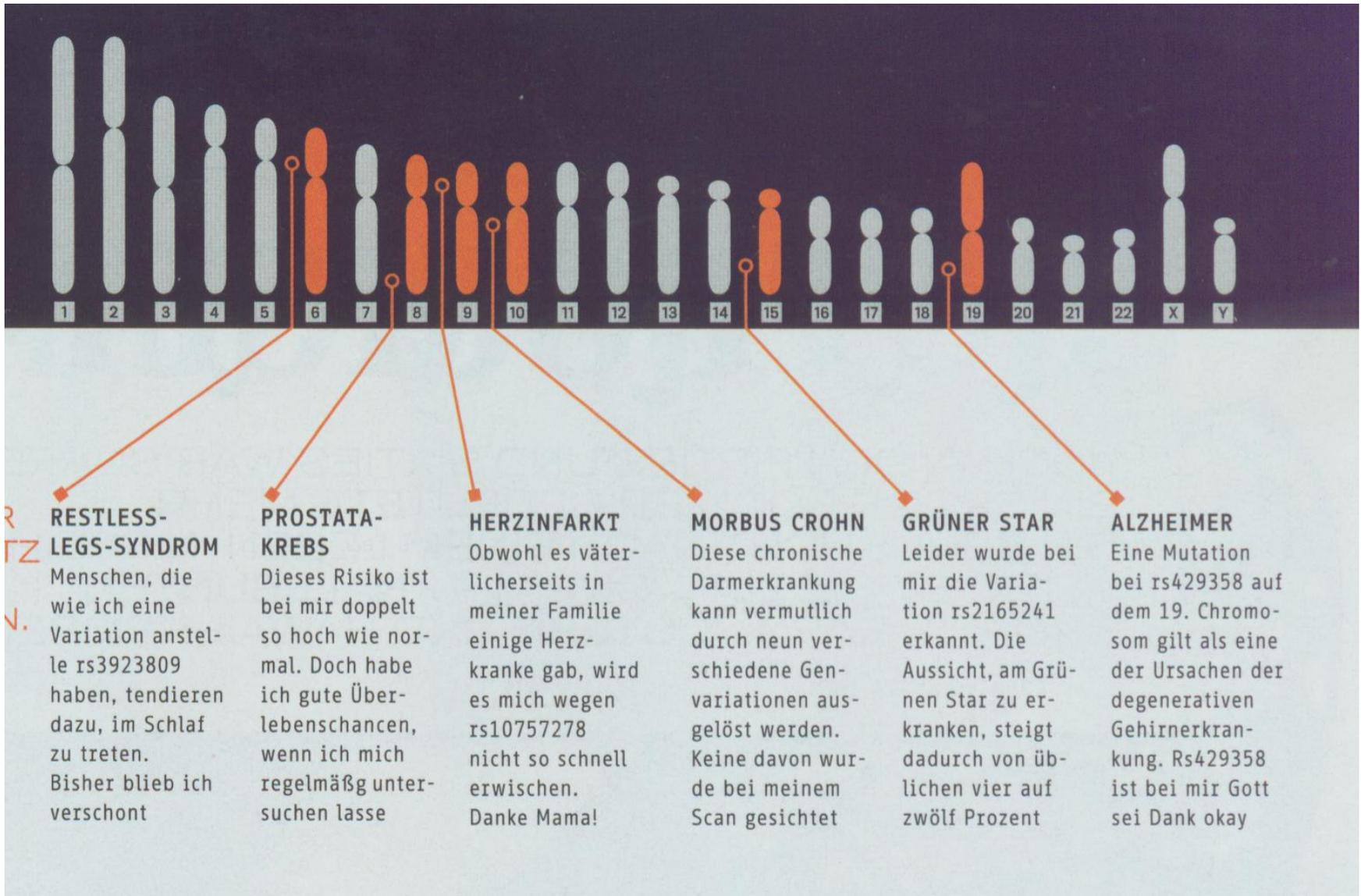
[usax@med.uni-goettingen.de](mailto:usax@med.uni-goettingen.de)



# Die schöne neue Welt der Gene

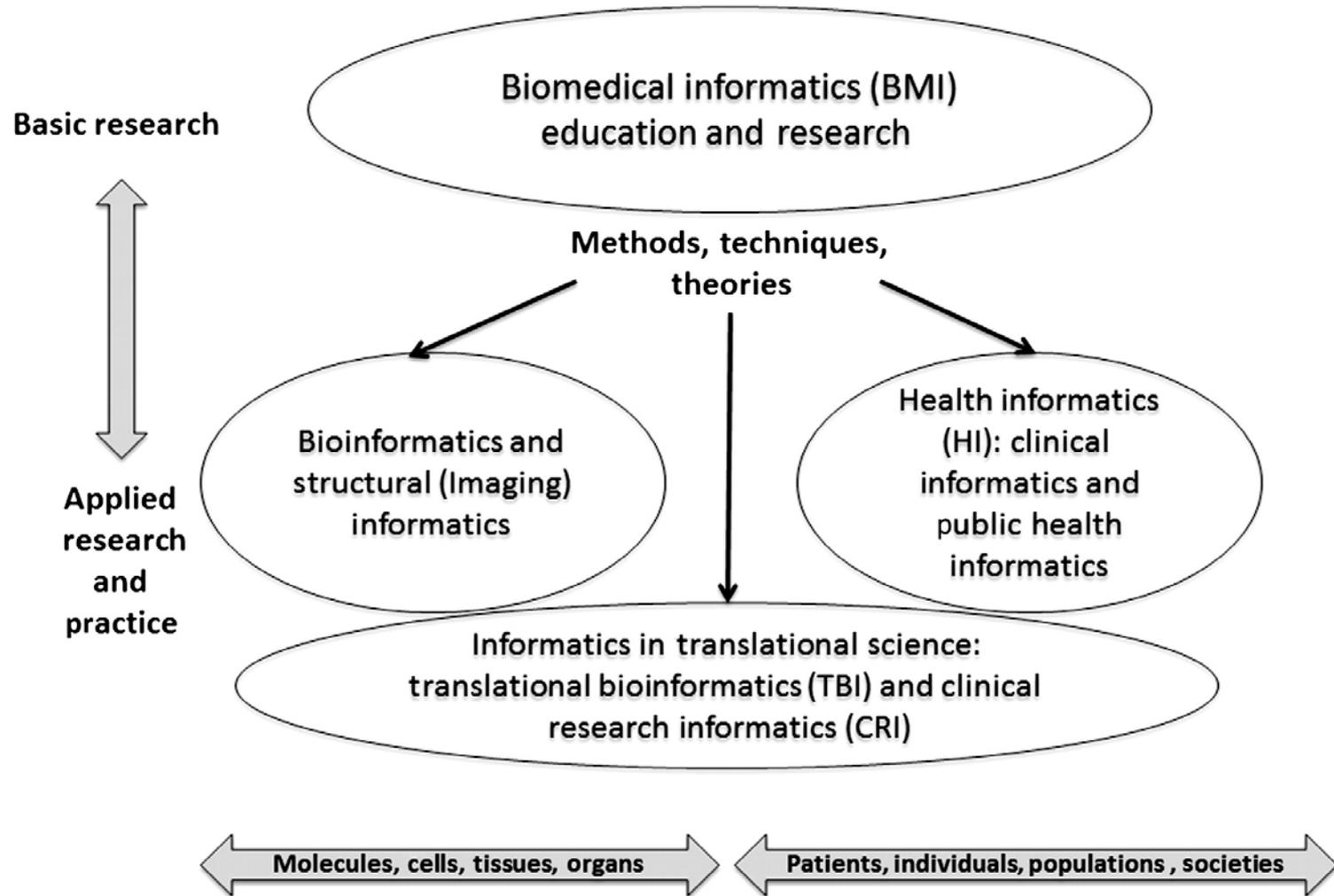


Aus: „GQ- Deutschlands bestes Männermagazin“, April 2008



Aus: „GO- Deutschlands bestes Männermagazin“, April 2008

**Biomedical informatics and its areas of application and practice, spanning the range from molecules to populations and society (adapted from Shortliffe and Blois<sup>3</sup>).**



Kulikowski C A et al. J Am Med Inform Assoc  
doi:10.1136/amiajnl-2012-001053

Search Health 3,000+ Topics

Inside Health
Research Fitness & Nutrition Money & Policy Views Health Guide

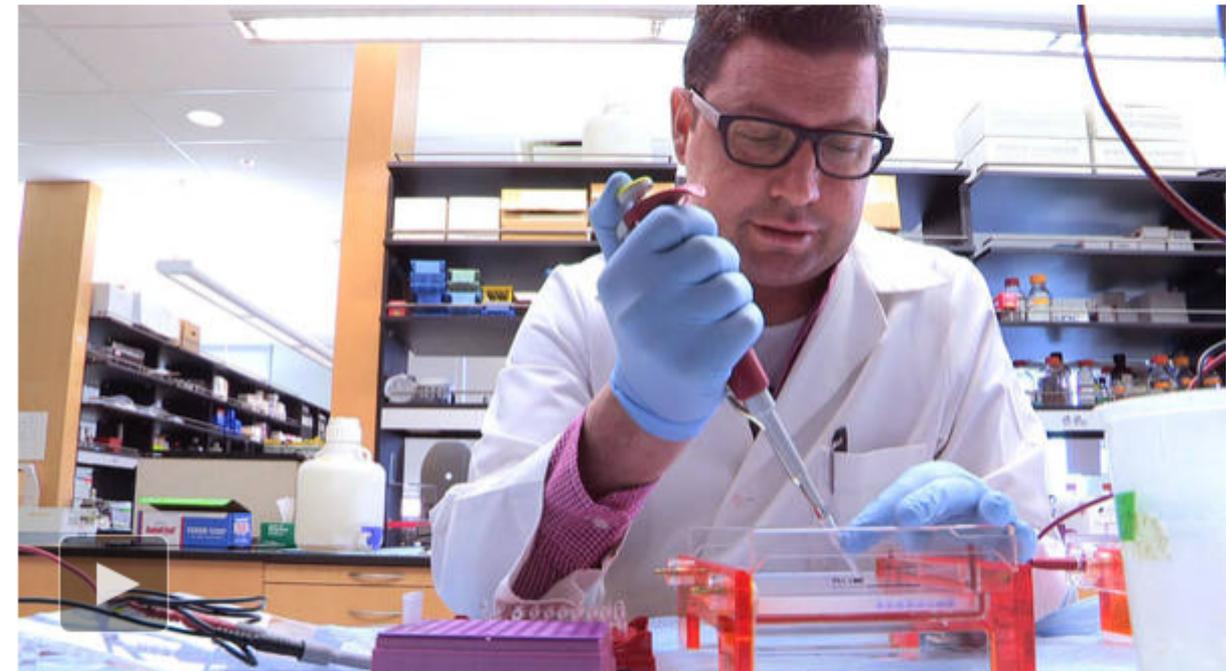
Genetic Gamble
New Approaches to Fighting Cancer

PART ONE
A Race to Leukemia's Source

PART TWO
Promise and Heartbreak

PART THREE
What a Tumor Holds in Store

In Treatment for Leukemia, Glimpses of the Future



Second Chance: Lukas Wartman, a leukemia doctor and researcher, developed the disease himself. As he faced death, his colleagues sequenced his cancer genome. The result was a totally unexpected treatment.

By GINA KOLATA
Published: July 7, 2012 | 304 Comments

ST. LOUIS — Genetics researchers at Washington University, one of

Log in to see what your friends are sharing on nytimes.com. Privacy Policy | What's This? Log In With Facebook

What's Popular Now
Let's Draft Our Kids Meeting Contraception Needs Could Sink Maternal Death Rate

Well
Tara Parker-Pope on Health

New Technologies Aim to Help You Sleep Better
July 10, 2012, 2:56 PM

Soothing the Homesick Child
July 9, 2012

Keeping Parkinson's Disease a Secret
July 9, 2012

MRSA Cases Fall Nationwide, Study Finds
July 9, 2012

Child's Death May Raise Mother's Mortality
July 9, 2012

FACEBOOK

“...Dr. Ley’s team tried a type of analysis that they had never done before. They **fully sequenced the genes of both his cancer cells and healthy cells for comparison**, and at the same time analyzed his RNA, a close chemical cousin to DNA, for clues to what his genes were doing. The researchers on the project put other work aside for weeks, running one of the university’s 26 sequencing machines and supercomputer around the clock. And they found a culprit — a **normal gene that was in overdrive**, churning out huge amounts of a protein that appeared to be spurring the cancer’s growth.

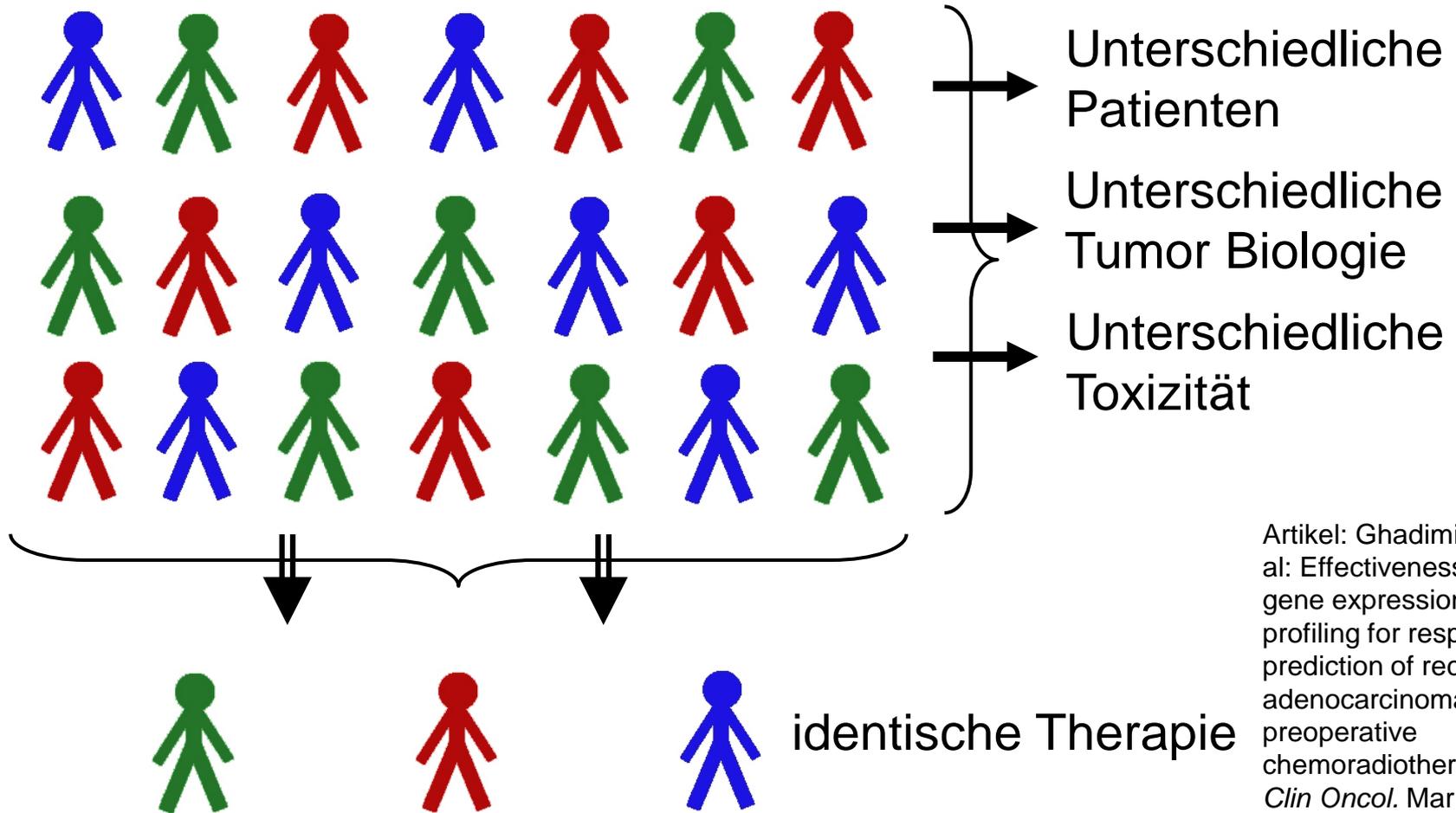
Even better, there was a promising new **drug that might shut down the malfunctioning gene** — a drug that had been tested and approved only for advanced kidney cancer. Dr. Wartman became the first person ever to take it for leukemia.

And now, against all odds, his **cancer is in remission** and has been since last fall. [...]

# Übersicht

- **Motivation**
- Herausforderungen in der translationalen klinischen Forschung
- Herausforderungen für die (bio)medizinische Informatik

## Personalisierte Medizin: Beispiel



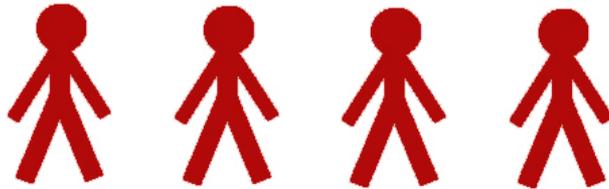
Artikel: Ghadimi BM, et al: Effectiveness of gene expression profiling for response prediction of rectal adenocarcinomas to preoperative chemoradiotherapy. *J Clin Oncol.* Mar 20 2005;23(9):1826-1838.

# Personalisierte Medizin: Beispiel

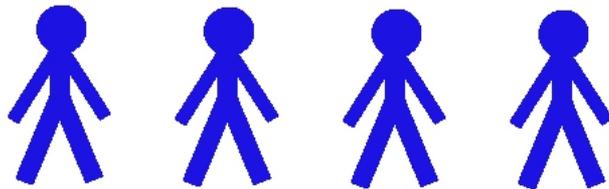
Ziele:

- Prädiktion
- Prävention
- Früherkennung
- Gezielte Therapie

# Vision



Therapie A

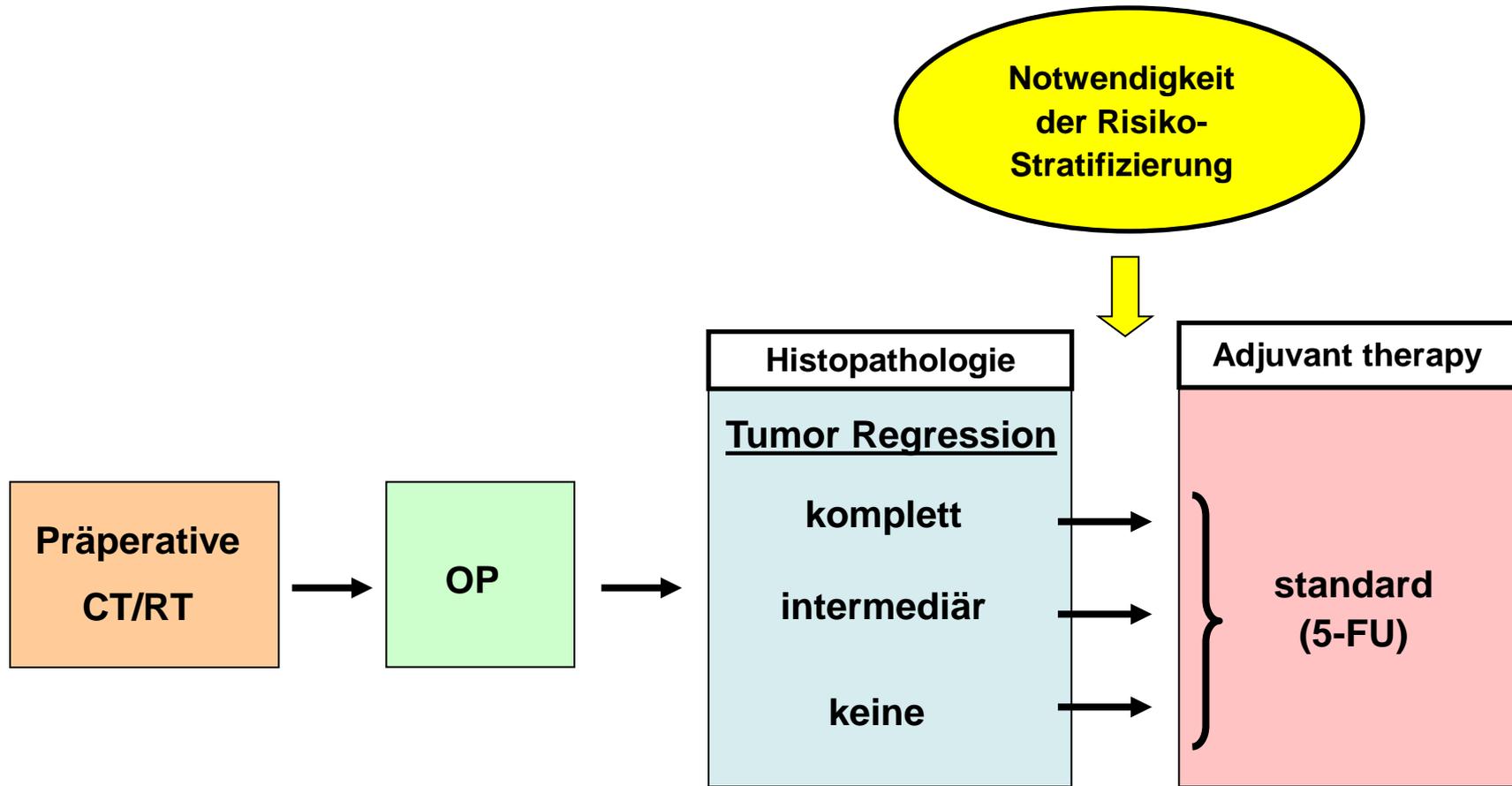


Therapie B

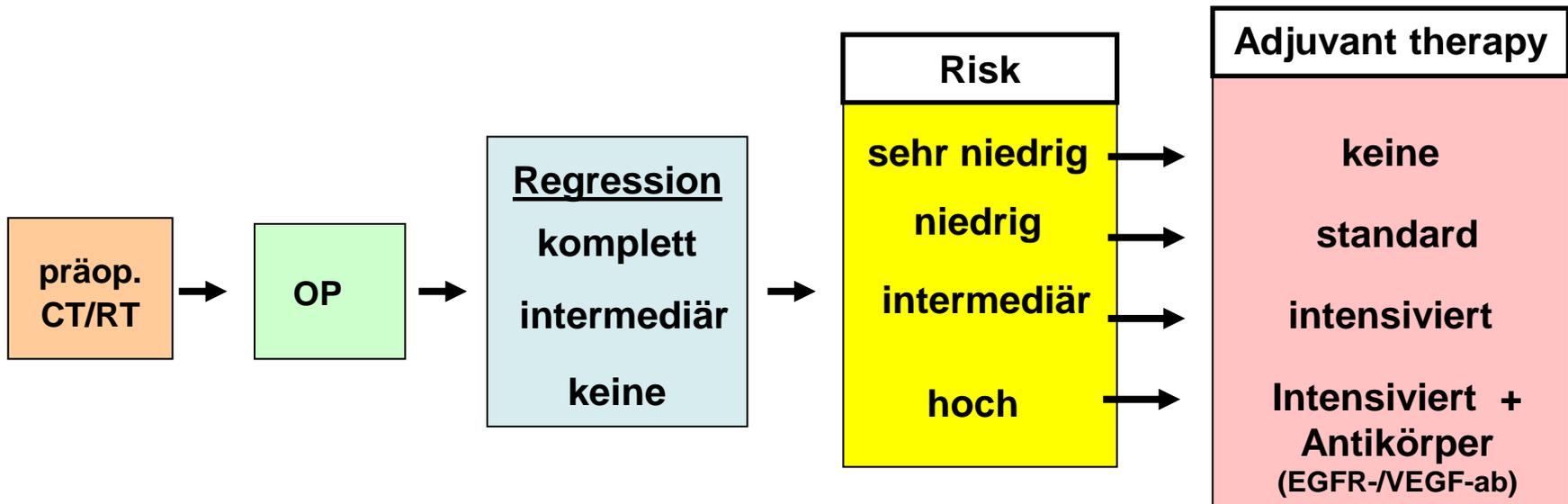


Therapie C

# Aktuelle Therapie



## Zukünftiger Therapieentscheid?



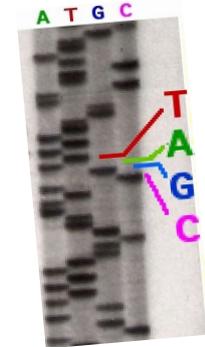
# Meilensteine in der Sequenzierungstechnik

Human genome:  
Reference sequence



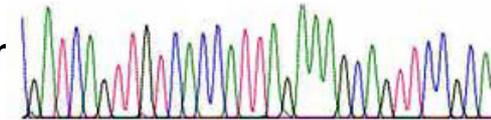
Radioactive end-terminal  
sequencing

*Sanger method*



Automatic sequencing

*Sanger mod. Hood*



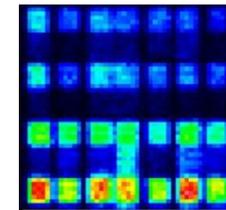
Human genome: single individual

The HapMap Project



High throughput  
genotyping

*SNP -microarray*

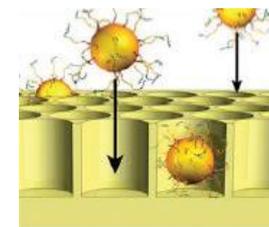


1000 genomes project,  
sequencing single  
individuals and tumors



High-throughput  
sequencing

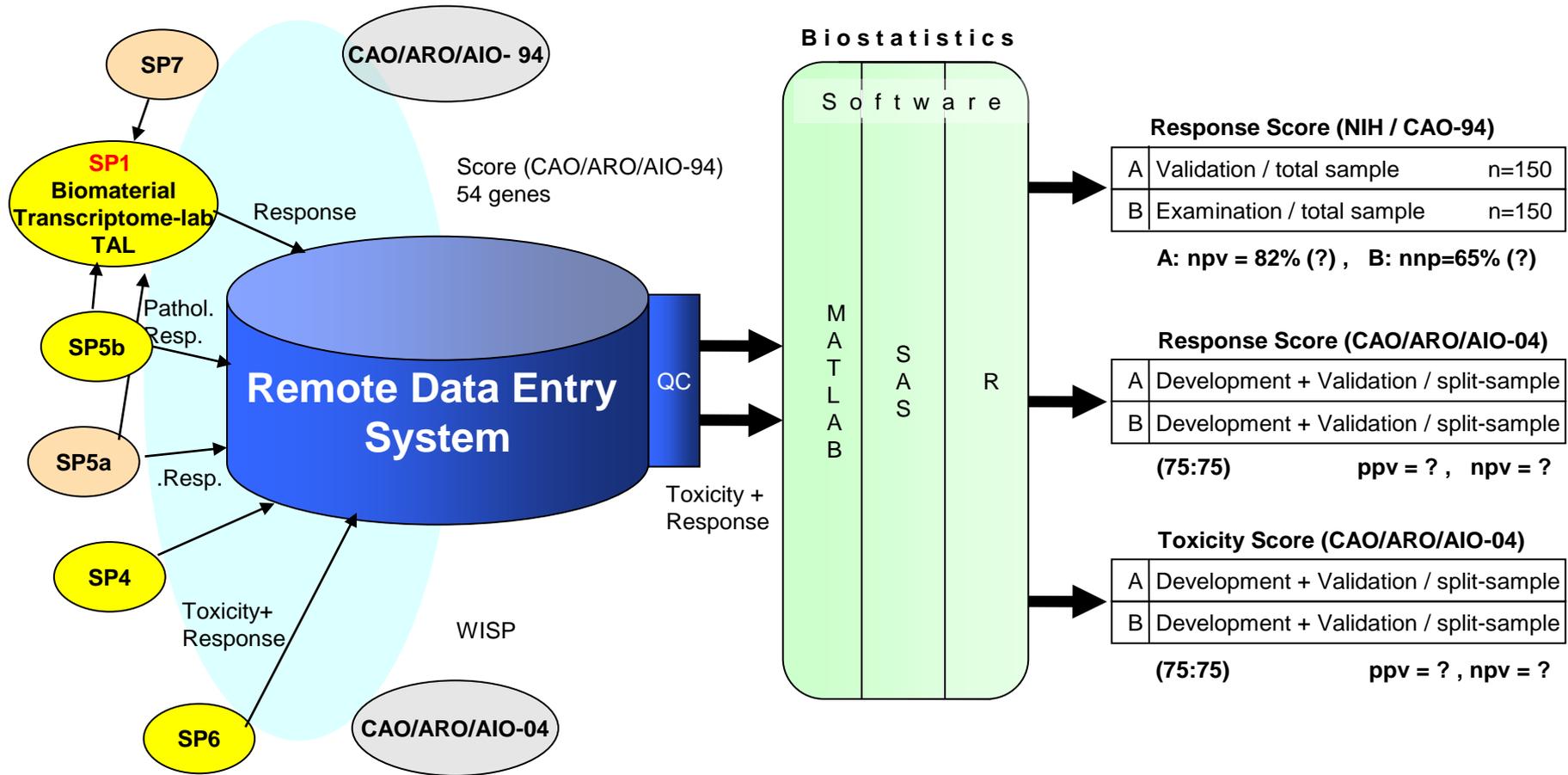
*454, Solexa, SOLiD*



## High Throughput Verfahren (next-generation, deep sequencing)

<u>Technology</u>	<u>Productivity</u> only high quality calls	<u>Costs</u> <i>human genome sequenced for:</i>
Automatic Sanger	< 0.1 Mb / run	70 million \$
454® (Roche)	0.1-0.2 Gb / run	1 million \$
Solexa® (Illumina)	2 Gb / run	500 thousands \$
SOLiD® (AB)	2-4 Gb / run	75 thousands \$

# Beispiel: Klinische Forschergruppe 179 (Göttingen)



# Übersicht

- Motivation
- Herausforderungen in der translationalen klinischen Forschung
- Herausforderungen für die (bio)medizinische Informatik

# Patienteninformation und Einwilligungserklärung



Heilbehandlung: Patient möchte etwas vom Arzt

- Wiederherstellung der Gesundheit



Klinische Studie / Forschung: Arzt möchte etwas vom Patient

- Übernahme bestimmter Verhaltenspflichten
- Inkaufnahme bekannter und unbekannter gesundheitlicher Risiken
- Überlassung von Biomaterialien
- Überlassung von persönlichen Daten

## **Typische Blöcke für die IT-Infrastruktur von Forschungsverbänden:**

Identity Management

Studiensoftware (Remote Data Entry, RDE)

Registersoftware

Bilddatenbank

Biomaterialsoftware

Optional:

Versorgungsmodul

Schnittstellen zur Versorgungs-IT

Forschungsdatenbank

Clinical Data Warehouse

# Reidentifizierungsrisiko

- Das Reidentifizierungsrisiko (RI-Risiko) beschreibt die Wirksamkeit der Anonymisierung:
- *Wie hoch ist das Risiko, dass ein (weitergegebener) Datensatz einem Individuum zugeordnet werden kann?*
- Medizinische Forschung erzeugt hochdimensionale individuelle Datensätze □ RI-Risiko potenziell hoch.
- „Externes“ Wissen nimmt zu und ist immer leichter beschaffbar:
- genetische Fingerabdrücke (deCODEme \$500),
- assistierende Technik,
- soziale Netze und andere Internet-Aktivitäten (Bewegungsprofile, freiwillige Angaben über Tagesablauf, Medikamente, Suchanfragen, „intelligente“ Stromzähler, ...).
- Schon die Uhrzeit einer einzelnen Arztvisite kann zur Identifizierung ausreichen.
- RI-Risiko bei Behinderten oft besonders hoch, da Behinderung „sichtbar“.

Schulungsreihe der Telematikplattform  
für Medizinische Forschungsnetze

C. A. Berg | P. Diebold  
Ch. Specker | K. Pommerening

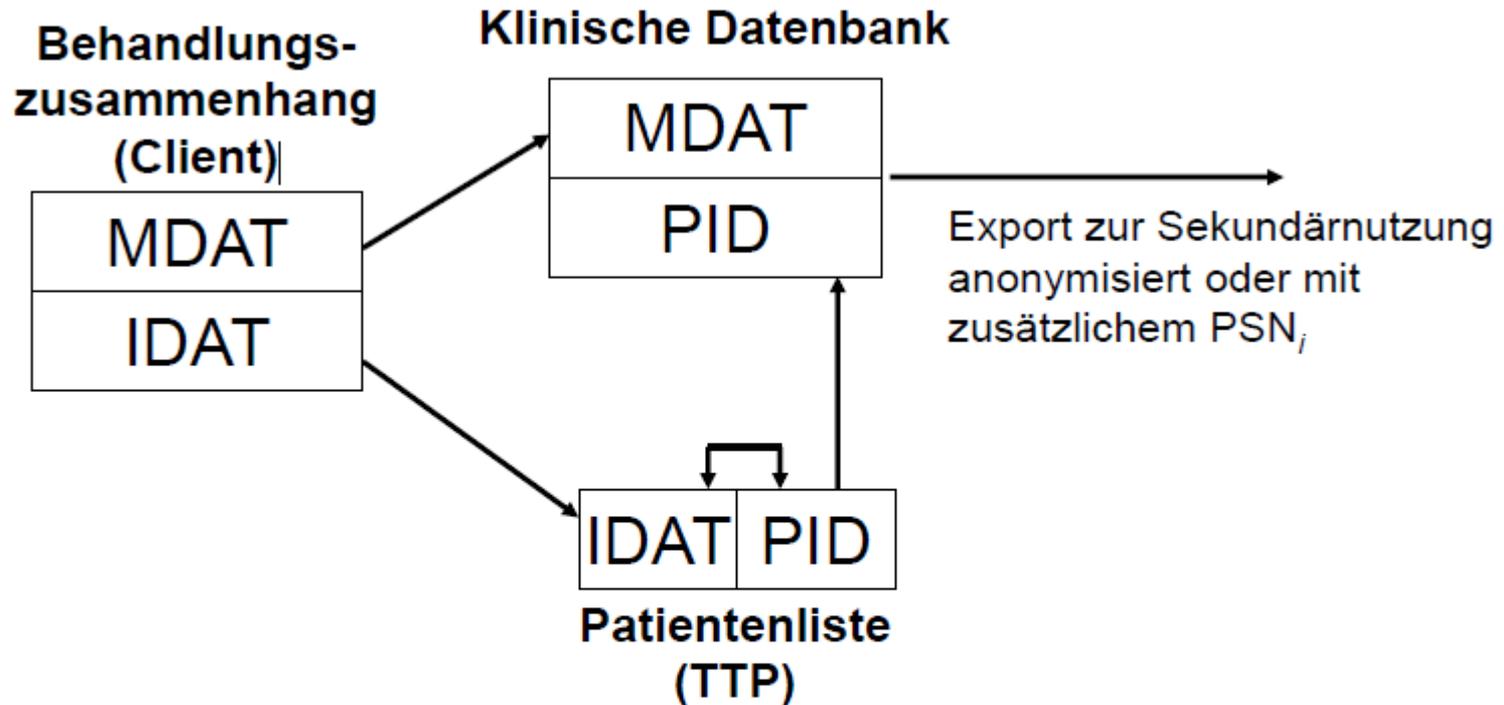


# Generische Lösungen zum Datenschutz für die Forschungsnetze in der Medizin

im Auftrag des Koordinierungsrates  
der Telematikplattform für  
Medizinische Forschungsnetze

 Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

## Generische Datenschutzkonzepte der TMF: Modell A



MDAT = Medizinische Daten

IDAT = Identitätsdaten

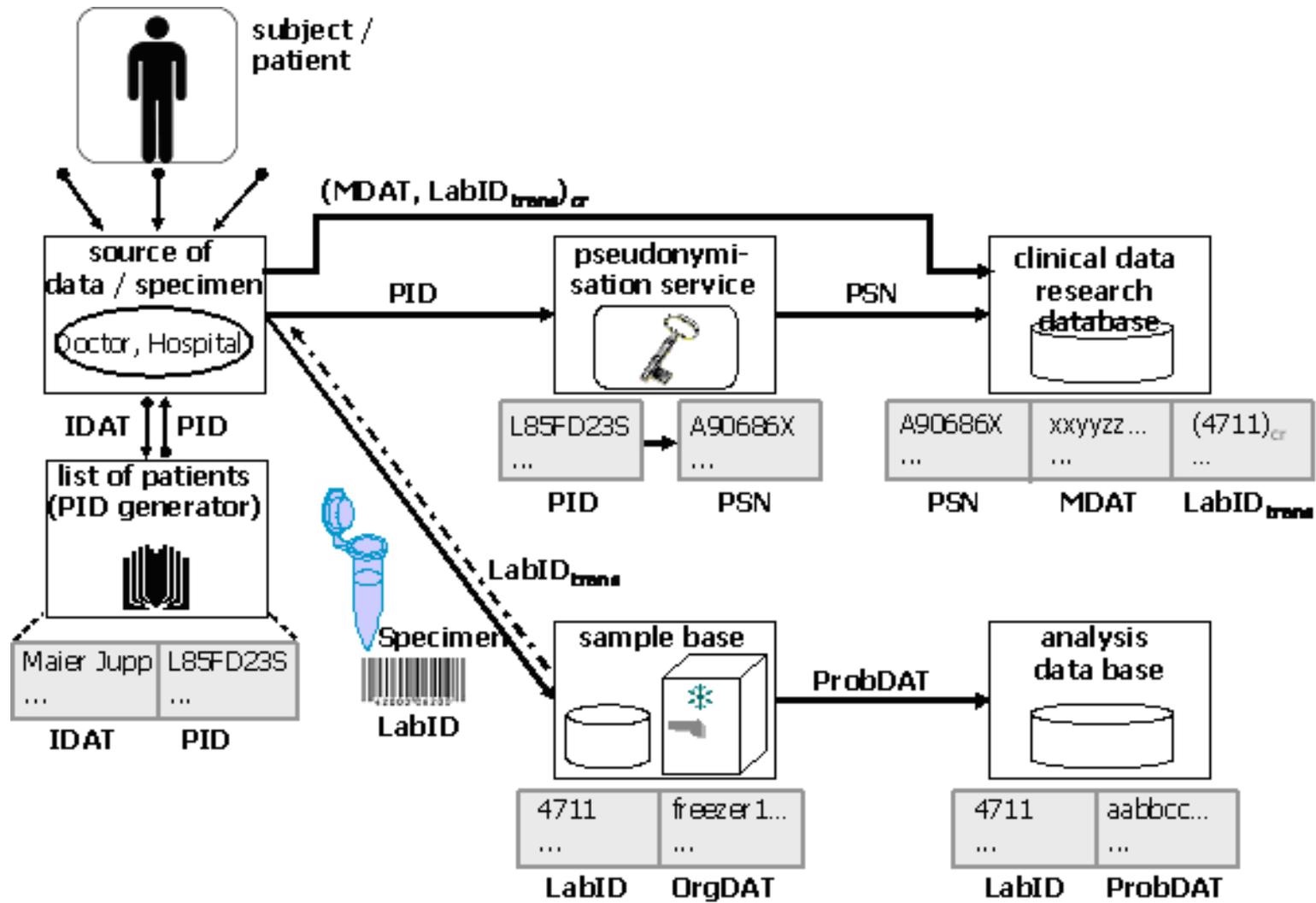
TTP = Trusted Third Party (Treuhanderdienst)

PID = (pseudonymer)

Patientenidentifikator

PSN<sub>i</sub> = Pseudonym für Export *i*

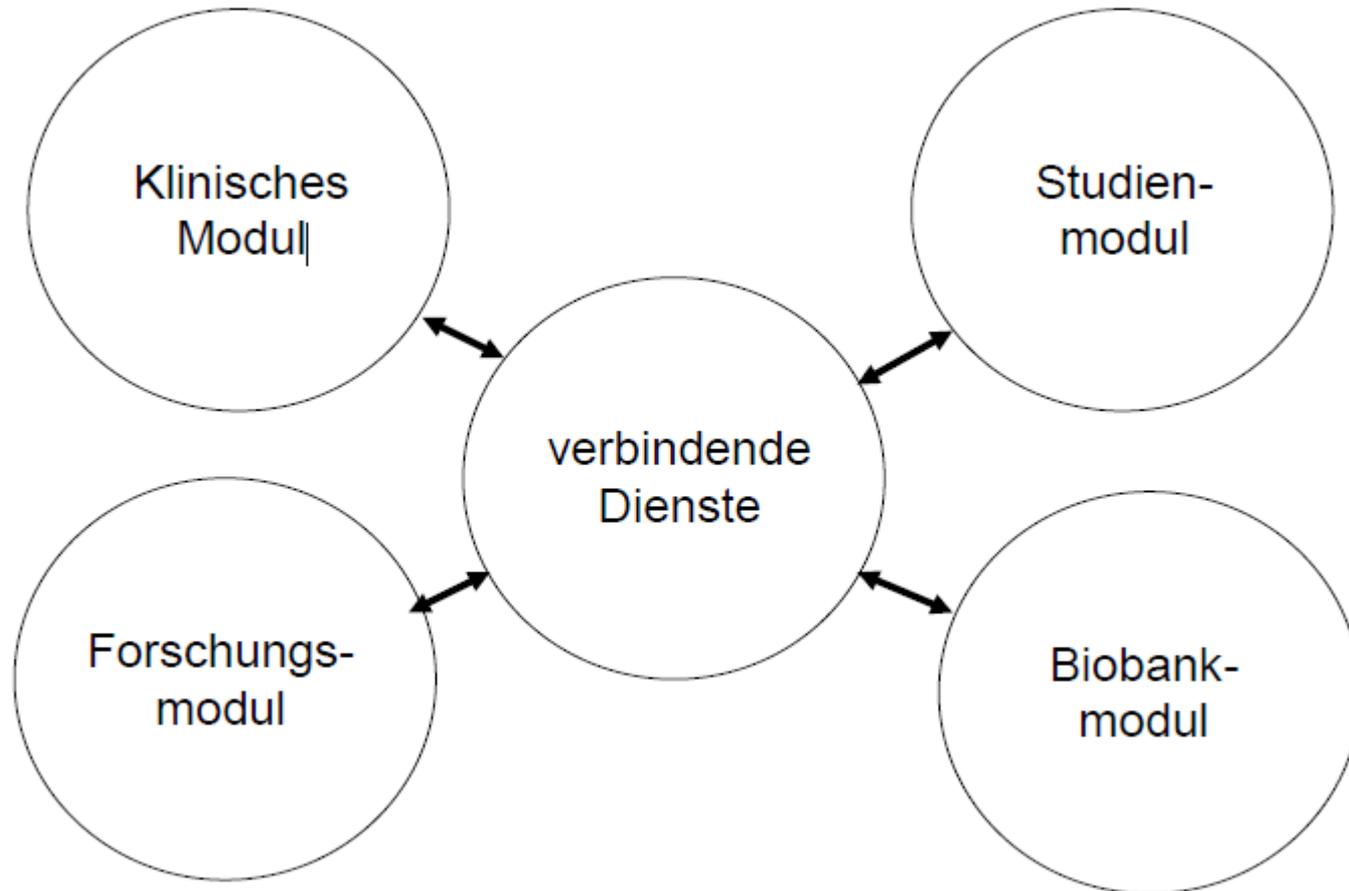
# TMF Datenmodell für eine Biobank



## Generische Datenschutzkonzepte der TMF: Das revidierte (künftige) Modell

- Vereinigung der Modelle A, B und BMB mit Erweiterung für klinische Studien.
- Im „Maximalmodell“ vier Bereiche („Module“) mit unterschiedlichen rechtlichen Rahmenbedingungen und separater Verantwortlichkeit:
- Klinisches Modul (□Modell A),
- Studienmodul (□klin. Studien),
- Forschungsmodul (□Modell B),
- Biobankmodul (□Modell BMB).
- In jedem Modul eigenes Pseudonymisierungsschema □ informationelle Gewaltenteilung.
- Jedes Modul kann mehrere Datenbanken enthalten (z. B. verschiedene Studien-DBn im Studienmodul).
- Pseudonym- (und ggf. IDAT-) Zuordnung im zentralen oder verteilten Dienst „**Identitätsmanagement**“.

## Generische Datenschutzkonzepte der TMF



# Verhältnismäßigkeit

- Wichtiges Prinzip des Datenschutzes.
- Sicherheit benötigt Redundanz: Vorkehrungen für den Fall, dass Sicherheitsmaßnahmen ausfallen oder durchbrochen werden.
- Verhältnismäßigkeit bedeutet hier: Einige Redundanzen werden evtl. weggelassen oder durch schwächere Maßnahmen ersetzt.
- Beispiele:
  - Pseudonymisierung an der Quelle (statt DTH) bei „kleinen“ Projekten,
  - Teil des ID-Mgt (LabID  LabIDtr) im Biobankmodul, wenn illegale Kooperation mit Forschungsmodul ausgeschlossen.

# Übersicht

- Motivation
- Herausforderungen in der translationalen klinischen Forschung
- Herausforderungen für die (bio)medizinische Informatik

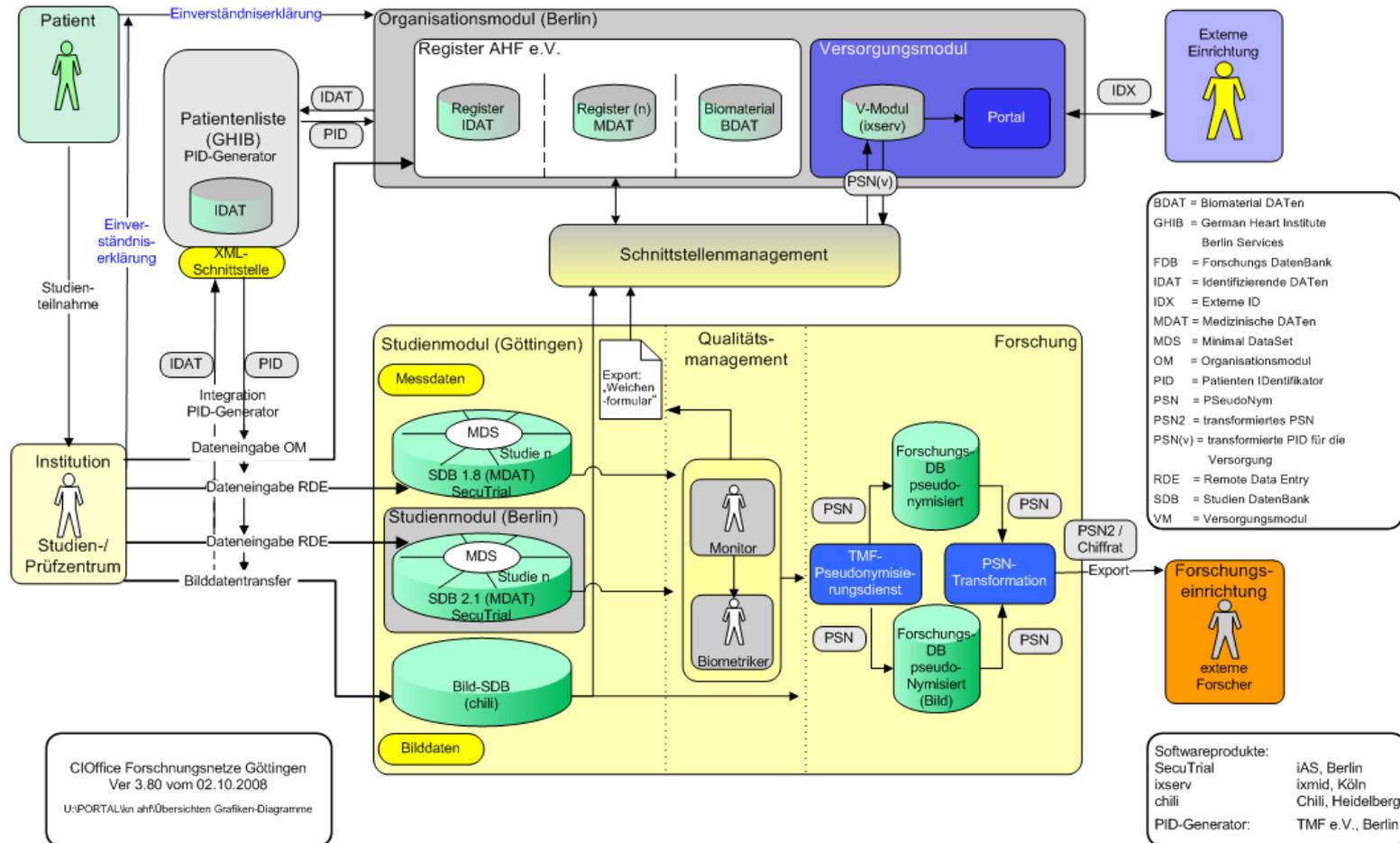
## Personalisierte Medizin: Herausforderungen

- Humanes Genomprojekt (HGP) fördert Entwicklung neuer molekulardiagnostischer Verfahren
- Automatisierung teurer und aufwändiger Laborarbeiten
- Entstehung großer Datenmengen
- Fortschritt in der informationstechnischen Verarbeitung
- Speichertechnologien werden effizienter und billiger
- Funktions- und Strukturaufklärung der Gene steht zunächst im Vordergrund
- Entstehung der -omics Forschungsbereiche:  
genomics, transcriptomics, metabolomics, proteomics,  
epigenomics...

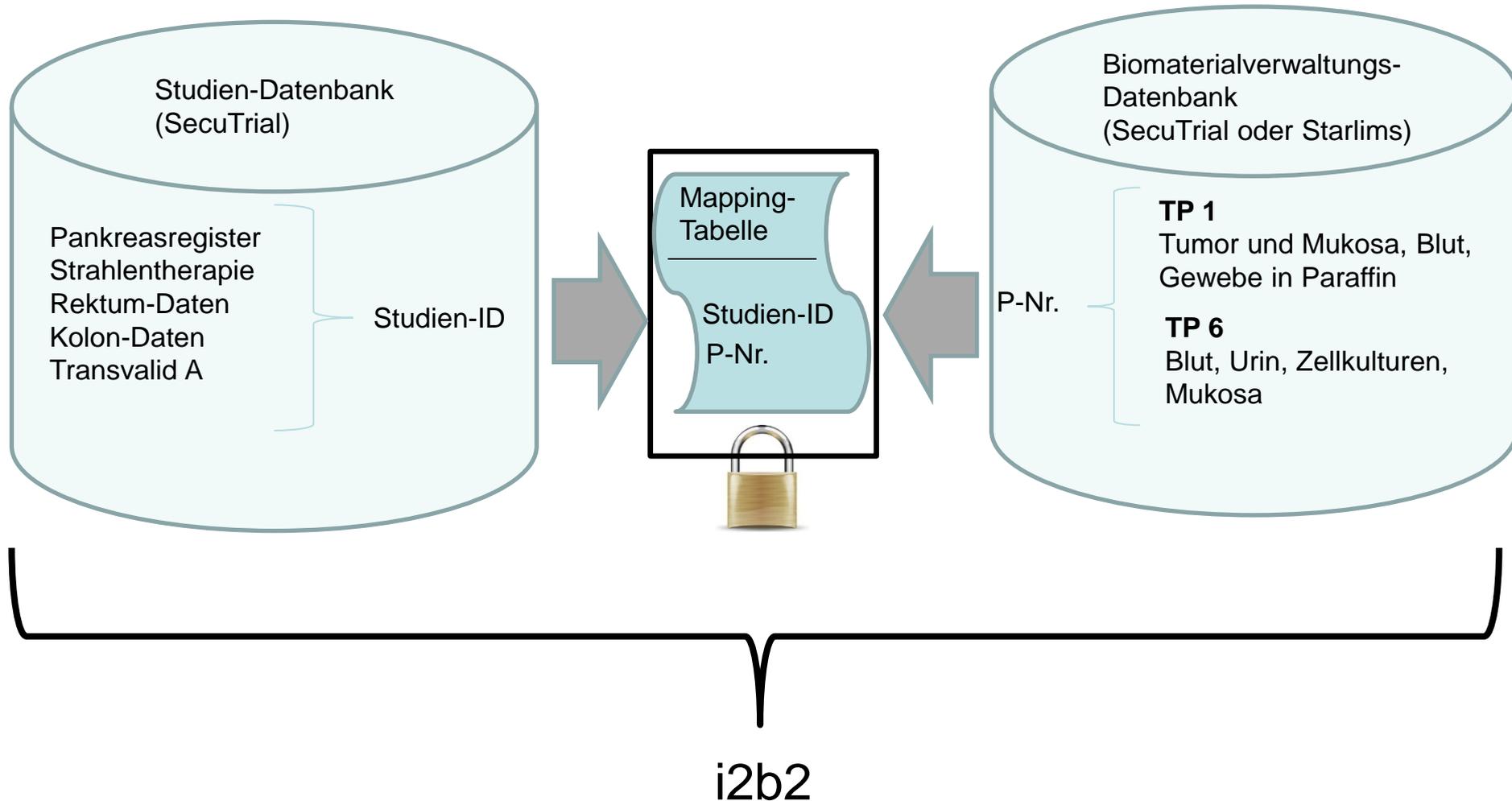
Literatur:  
Niederlag W, Lemke HU,  
Rienhoff O (Hg.)  
Personalisierte Medizin &  
Informationstechnologie.  
Health Academy Verlag,  
Dresden.

# Beispiel: Kompetenznetz Angeborene Herzfehler (Berlin)

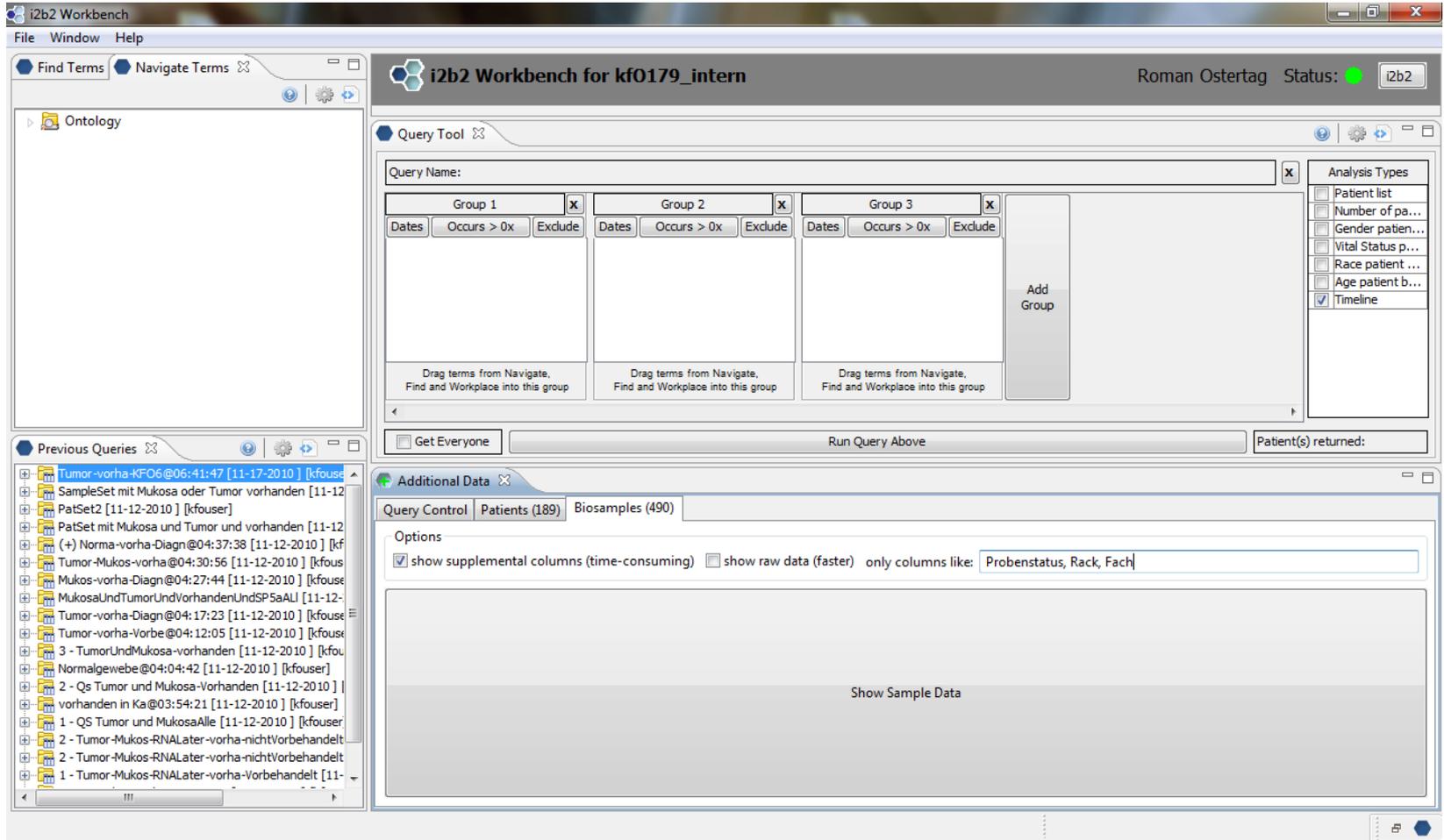
Klinische Forschung / Epidemiologisches Register



## Geplante Infrastruktur in der KFO 179



# I2b2 PlugIn für Biomaterialdaten



The screenshot displays the i2b2 Workbench interface for user Roman Ostertag. The main window is titled "i2b2 Workbench for kf0179\_intern".

**Find Terms / Navigate Terms:** Shows an "Ontology" pane on the left.

**Query Tool:**

- Query Name: [Empty]
- Three query groups (Group 1, Group 2, Group 3) are visible, each with "Dates", "Occurs > 0x", and "Exclude" options.
- An "Add Group" button is located between the groups.
- Instructions below each group: "Drag terms from Navigate, Find and Workplace into this group".
- Buttons: "Get Everyone", "Run Query Above", "Patient(s) returned:".

**Analysis Types:**

- Patient list
- Number of pa...
- Gender patien...
- Vital Status p...
- Race patient ...
- Age patient b...
- Timeline

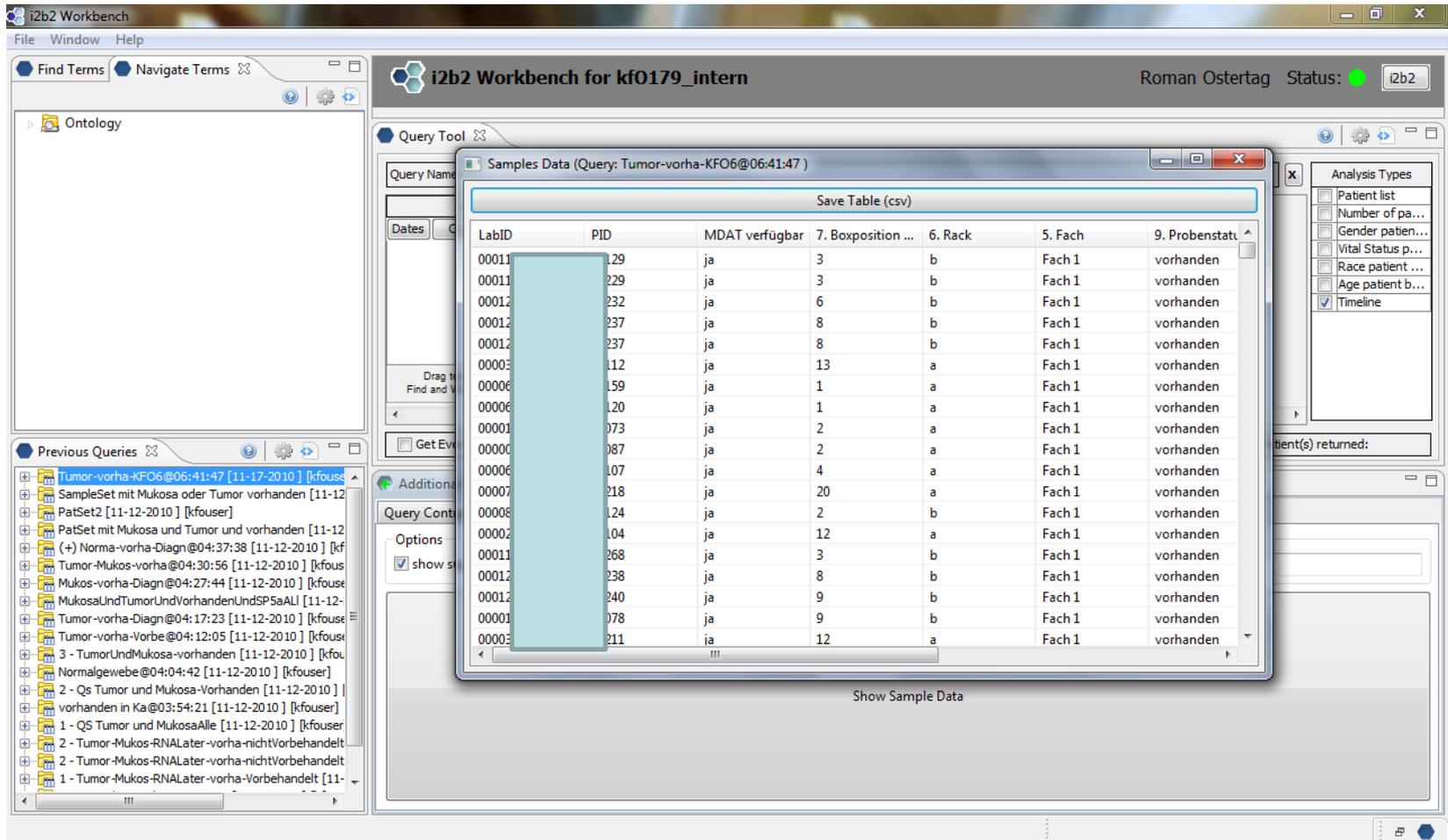
**Previous Queries:**

- Tumor-vorha-kFO6@06:41:47 [11-17-2010] [kfouse]
- SampleSet mit Mukosa oder Tumor vorhanden [11-12-2010] [kfouser]
- PatSet2 [11-12-2010] [kfouser]
- PatSet mit Mukosa und Tumor und vorhanden [11-12-2010] [kfouser]
- (+) Norma-vorha-Diagn@04:37:38 [11-12-2010] [kfouser]
- Tumor-Mukos-vorha@04:30:56 [11-12-2010] [kfouser]
- Mukos-vorha-Diagn@04:27:44 [11-12-2010] [kfouser]
- MukosaUndTumorUndVorhandenUndSP5aAll [11-12-2010] [kfouser]
- Tumor-vorha-Diagn@04:17:23 [11-12-2010] [kfouser]
- Tumor-vorha-Vorbe@04:12:05 [11-12-2010] [kfouser]
- 3 - TumorUndMukosa-vorhanden [11-12-2010] [kfouser]
- Normalgewebe@04:04:42 [11-12-2010] [kfouser]
- 2 - Qs Tumor und Mukosa-Vorhanden [11-12-2010] [kfouser]
- vorhanden in Ka@03:54:21 [11-12-2010] [kfouser]
- 1 - QS Tumor und MukosaAlle [11-12-2010] [kfouser]
- 2 - Tumor-Mukos-RNALater-vorha-nichtVorbehandelt [11-12-2010] [kfouser]
- 2 - Tumor-Mukos-RNALater-vorha-nichtVorbehandelt [11-12-2010] [kfouser]
- 1 - Tumor-Mukos-RNALater-vorha-Vorbehandelt [11-12-2010] [kfouser]

**Additional Data:**

- Query Control: Patients (189), Biosamples (490)
- Options:
  - show supplemental columns (time-consuming)
  - show raw data (faster)
  - only columns like: Probenstatus, Rack, Fach
- Show Sample Data button

# I2b2 PlugIn für Biomaterialdaten (Demo)

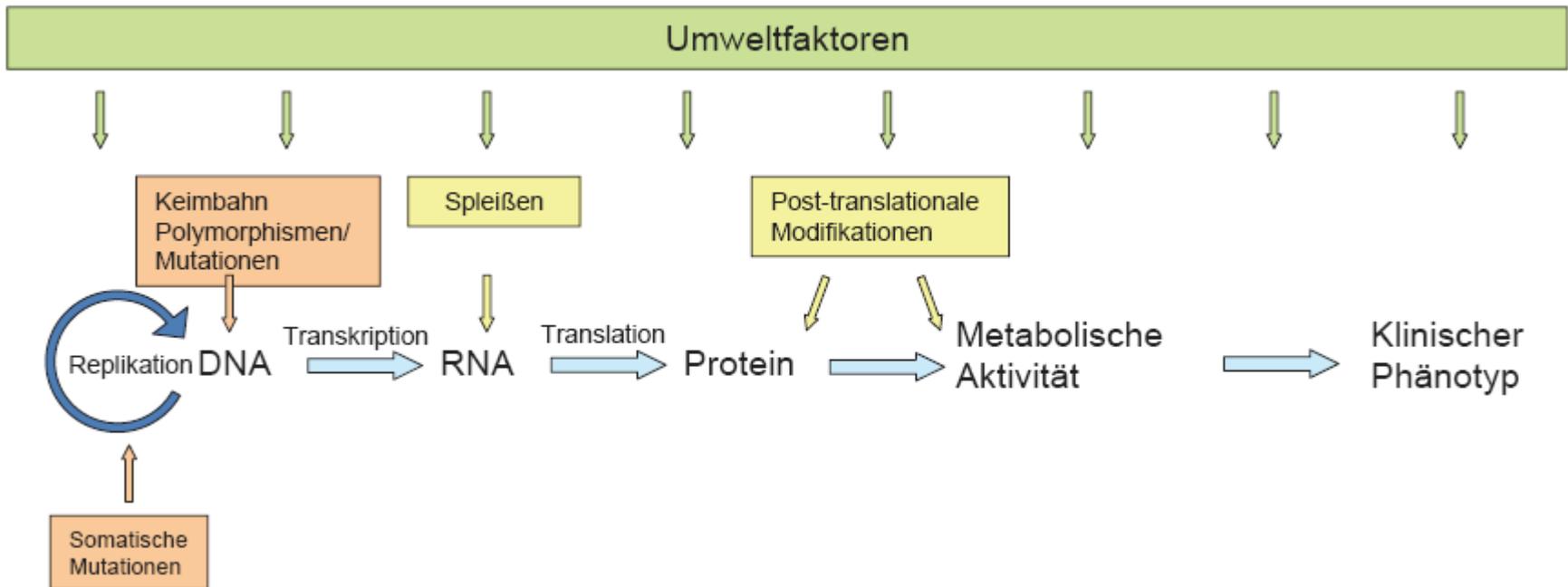


The screenshot displays the i2b2 Workbench interface. A central window titled 'Samples Data (Query: Tumor-vorha-KFO6@06:41:47)' is open, showing a table of data. The table has the following columns: LabID, PID, MDAT verfügbar, 7. Boxposition, 6. Rack, 5. Fach, and 9. Probenstatu. The data rows are as follows:

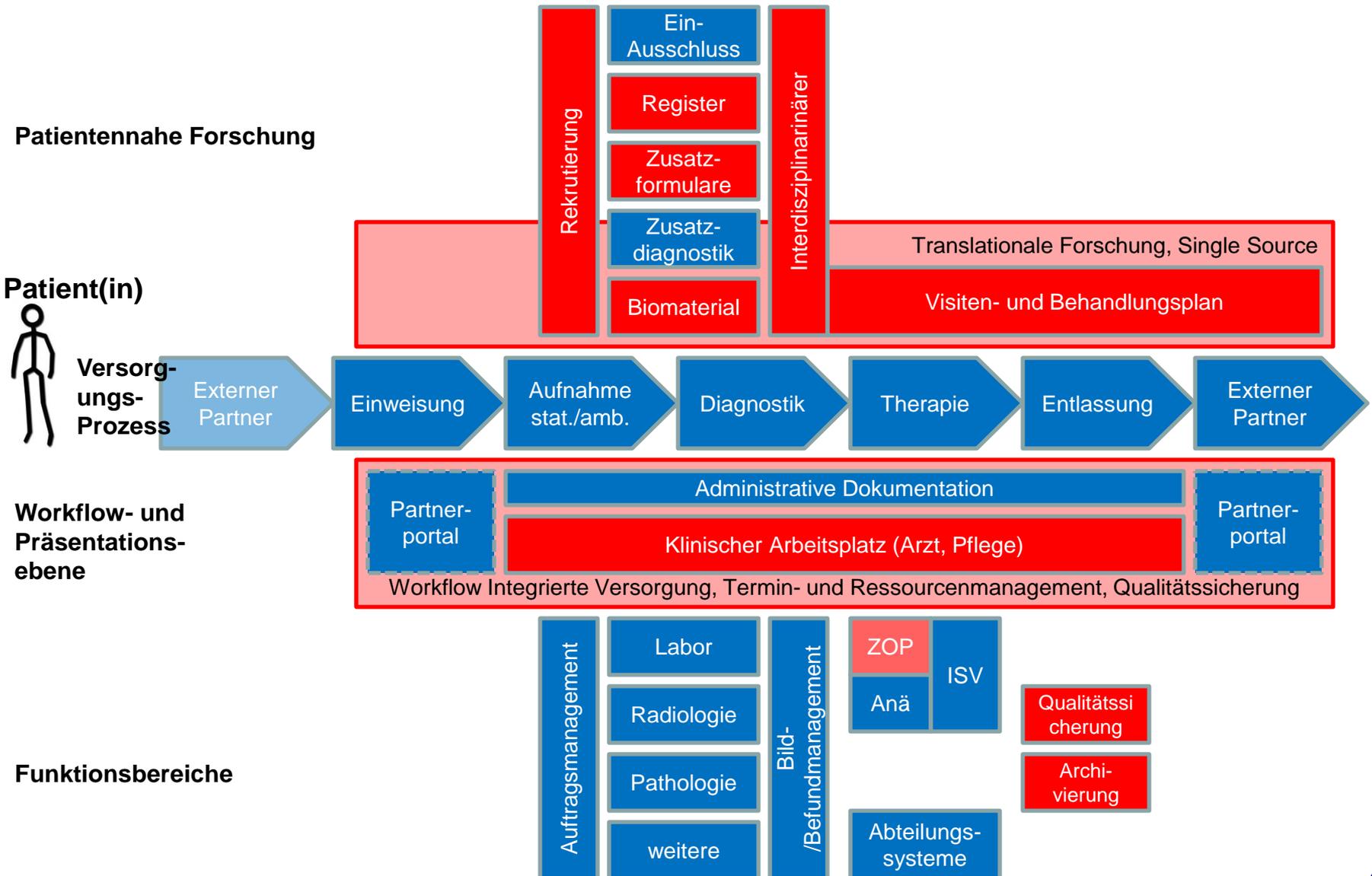
LabID	PID	MDAT verfügbar	7. Boxposition	6. Rack	5. Fach	9. Probenstatu
00011	229	ja	3	b	Fach 1	vorhanden
00011	229	ja	3	b	Fach 1	vorhanden
00012	232	ja	6	b	Fach 1	vorhanden
00012	237	ja	8	b	Fach 1	vorhanden
00012	237	ja	8	b	Fach 1	vorhanden
00003	112	ja	13	a	Fach 1	vorhanden
00006	159	ja	1	a	Fach 1	vorhanden
00006	120	ja	1	a	Fach 1	vorhanden
00001	073	ja	2	a	Fach 1	vorhanden
00000	087	ja	2	a	Fach 1	vorhanden
00006	107	ja	4	a	Fach 1	vorhanden
00007	218	ja	20	a	Fach 1	vorhanden
00008	124	ja	2	b	Fach 1	vorhanden
00002	104	ja	12	a	Fach 1	vorhanden
00011	268	ja	3	b	Fach 1	vorhanden
00012	238	ja	8	b	Fach 1	vorhanden
00012	240	ja	9	b	Fach 1	vorhanden
00001	078	ja	9	b	Fach 1	vorhanden
00003	211	ja	12	a	Fach 1	vorhanden

The interface also shows a 'Previous Queries' list on the left and an 'Analysis Types' panel on the right. The 'Analysis Types' panel includes options like 'Patient list', 'Number of pa...', 'Gender patien...', 'Vital Status p...', 'Race patient ...', 'Age patient b...', and 'Timeline' (which is checked).

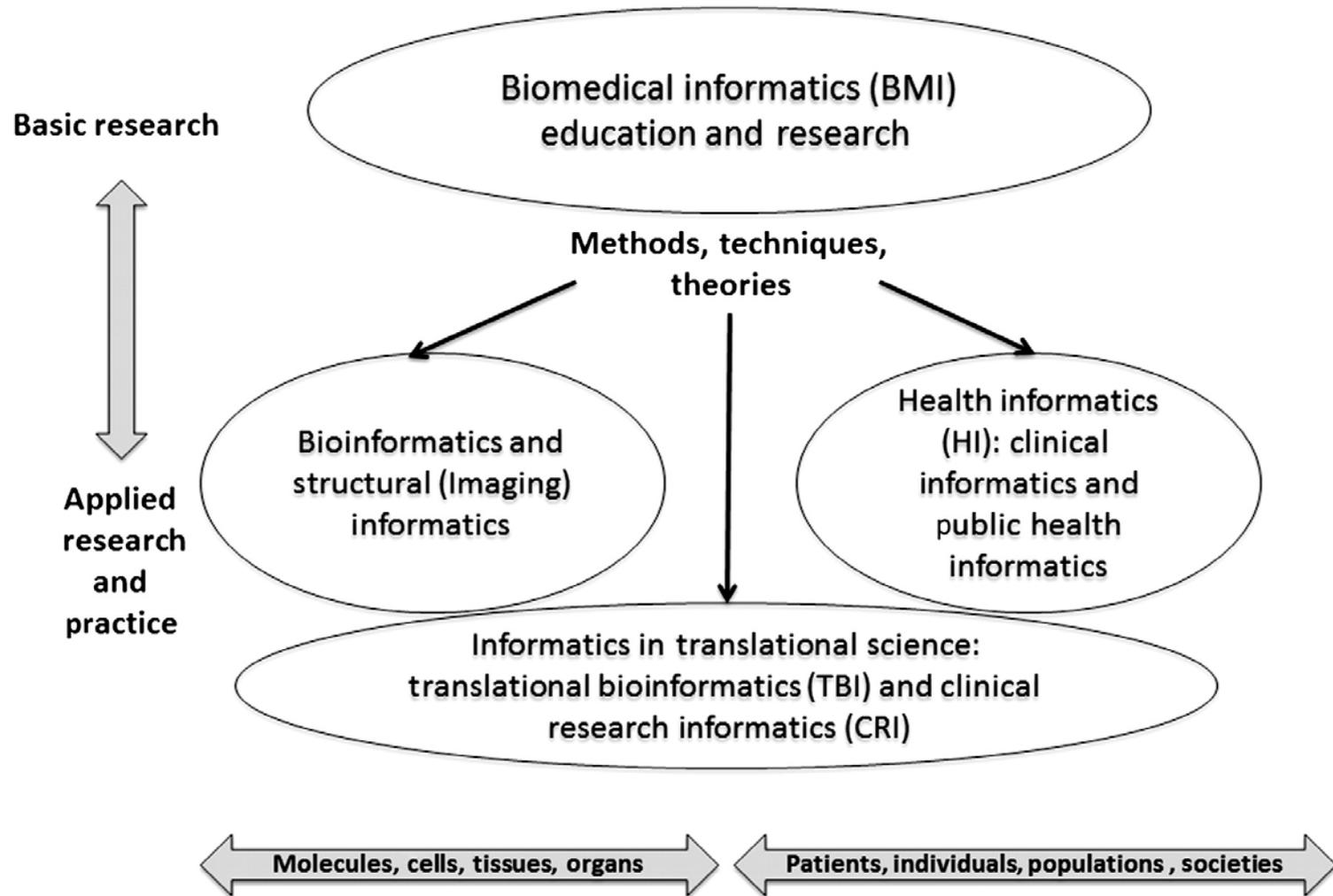
# Zentrales Dogma



# Kernprojekte KV IT-Rahmenplanung 2012-2016



**Biomedical informatics and its areas of application and practice, spanning the range from molecules to populations and society (adapted from Shortliffe and Blois<sup>3</sup>).**



Kulikowski C A et al. J Am Med Inform Assoc  
doi:10.1136/amiajnl-2012-001053

# Personalisierte Medizin

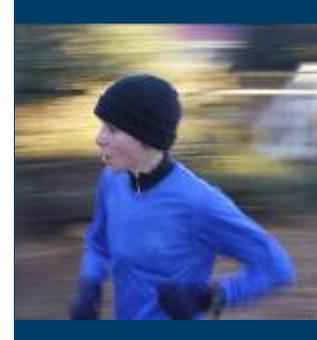
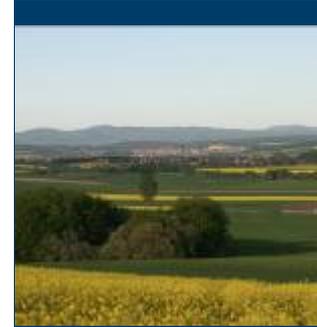
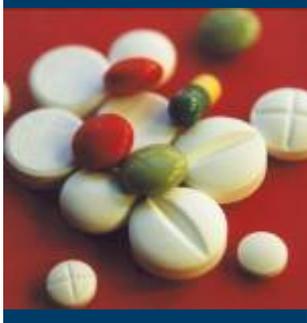
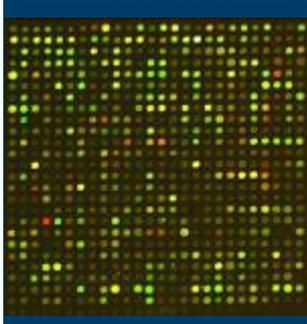
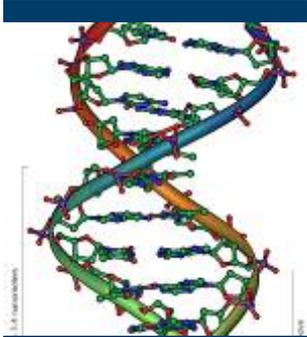
## Interdisziplinäres Seminar

- Ziele
- Methoden, Technologien
- Entwicklungen
- Klinische Anwendung
- Ethische, rechtliche Aspekte
- Risiken und Nebenwirkungen

**Sommersemester 2012**

14:15-15:45 Uhr

HS 91 der Universitätsmedizin



Eine interdisziplinäre Vorlesung der Abteilungen Medizinische Informatik, Bioinformatik, Genetische Epidemiologie, Medizinische Statistik, Klinische Pharmakologie, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Kultur und Ethik der Biomedizin Psychiatrische Genetik, sowie des Studiengangs Molekulare Medizin

## Ein systematisches Fortbildungsangebot in der medizinischen Verbundforschung



# TMF school 2012

Gemeinsam besser forschen.

Die gemeinsame medizinische Forschung erfordert methodisches Wissen und Erfahrung mit ethischen und datenschutzrechtlichen Fragen ebenso wie Kenntnisse im Bereich des Datenmanagements, der Qualitätssicherung oder der Epidemiologie. Um die notwendige Methodenkompetenz der Verbundforscher zu stärken und ihnen die interdisziplinäre Arbeitsweise zu vermitteln, ist 2011 die TMF-School als ein systematisches Fortbildungsangebot auf den Weg gebracht worden. Damit soll eine Lücke geschlossen werden, die zurzeit in den Curricula der einschlägigen Studiengänge besteht. Die TMF-School wird gemeinsam von der TMF, der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (GMDS) und dem Berufsverband Medizinischer Informatiker e.V. (BVMI) durchgeführt.

## TMF: Austausch und Lösungen für die medizinische Forschung

Die TMF ist die Dachorganisation für die medizinische Verbundforschung in Deutschland. Sie ist die Plattform für den interdisziplinären Austausch und die projekt- wie standortübergreifende Zusammenarbeit, um gemeinsam die organisatorischen, rechtlich-ethischen und technologischen Probleme der modernen medizinischen Forschung zu identifizieren und zu lösen. Die TMF stellt die Lösungen frei und öffentlich zur Verfügung.

[www.tmf-ev.de](http://www.tmf-ev.de)

## Themen

- ▶ **Registeraufbau**
- ▶ **IT-Architekturen, Datenmanagement und Standards**
- ▶ **Probenmanagement in Biobanken**
- ▶ **Ethik und Datenschutz**
- ▶ **Förderstrukturen in Deutschland**

## Kuratorium

Das Kuratorium der TMF-School setzt sich aus Vertretern von TMF, GMDS und BVMI zusammen:

- ▶ Dr. Thomas Ganslandt (Erlangen)
- ▶ Prof. Dr. Klaus Pommerening (Mainz)
- ▶ Prof. Dr. Ulrich Sax (Göttingen)
- ▶ Prof. Dr. Jürgen Stausberg (München)
- ▶ Prof. Dr. Frank Öckert (Mainz)
- ▶ Prof. Dr. Alfred Winter (Leipzig)

Weitere Informationen unter [www.tmf-ev.de/school](http://www.tmf-ev.de/school)

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

Neustädtische Kirchstraße 6  
10117 Berlin  
Tel.: +49 (30) 31 01 19 50  
Fax: +49 (30) 31 01 19 99

[info@tmf-ev.de](mailto:info@tmf-ev.de)  
[www.tmf-ev.de](http://www.tmf-ev.de)

GEFÖRDERT VON



Bundesministerium für Bildung und Forschung



Eine Veranstaltung der TMF in Kooperation mit der GMDS und dem BVMI.

## Take Home Message (1/2)

### Neue Chancen (und Risiken) durch Personalisierte Medizin

- Immer mehr klinische Studien schließen als eine Hauptzielgröße genetische Informationen mit ein.
- Biomaterialbanken sollen standardisierte, breit angelegte genetisch-epidemiologische Studien ermöglichen.
- Zahlreiche gendiagnostische Tests haben ihren Weg inzwischen in die klinische Anwendung gefunden - die Anwendung der Gendiagnostiktests ist durch SOPs meist hochstandardisiert.
- Viele Mediziner sind mit der Interpretation der Daten überfordert – aber oft auch die Informatiker bezüglich der Infrastruktur (!)

## Take Home Message (2/2)

Versorgungsforschung und versorgungsnahe Forschung benötigt

- Ressourcen und Kompetenzen für das Datenmanagement.
- Enge Verzahnung von Forschungs-IT und IT in der Versorgung (klinische Informationssysteme).
- Strukturierte medizinische Dokumentation und Interfaceterminologie in klinischen Informationssystemen.
- Infrastruktur zur Speicherung, Konsolidierung, Verknüpfung, Filterung und Präsentation von Daten (ETL und DWH)

## Medizininformatik Up2Date Gießen, 11. Juli 2012

# Möglichkeiten und Grenzen von Krankenhaus-IT zur Unterstützung von Versorgungsforschung und der translationalen Forschung

Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Sax  
Medizinische Informatik

Leiter Geschäftsbereich Informationstechnologie

[usax@med.uni-goettingen.de](mailto:usax@med.uni-goettingen.de)

