

# Register – Auswertung von multizentrischen Daten

## Evaluation of Multicenter Registry Data



### Autoren

Sebastian P. Schraven, Robert Mlynski

### Institut

Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie „Otto Körner“, Universitätsmedizin Rostock

### Schlüsselwörter

Register, multizentrische Daten, Qualitätssicherung, Datenschutz, Prävention, Versorgungsforschung

### Key words

register, multicentric data, quality assurance, data protection, prevention, health service research

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0806-0971>

Laryngo-Rhino-Otol 2019; 98: S173–S184

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0935-8943

### Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian P. Schraven

Univ. HNO-Klinik

Doberaner Str. 137–139

D-18057 Rostock

[sebastian.schraven@med.uni-rostock.de](mailto:sebastian.schraven@med.uni-rostock.de)

### ZUSAMMENFASSUNG

Ein Register dokumentiert aktiv und standardisiert Patientendaten zu vorab definierten Fragestellungen. Der Begriff „Register“ (lat. *regerere* – „eintragen“) hebt den datenhaltenden Aspekt hervor mit dem Ziel epidemiologische Zusammenhänge und Unterschiede zu beschreiben, die Qualitätssicherung und -verbesserung sowie die klinische Forschung zu unterstützen. Die Evaluation der Wirksamkeit in der Versorgungsroutine, das Monitoren der Patientensicherheit sowie die ökonomische Evaluation und die Mindestmengenforschung sind weitere Aufgaben von Registern. Patienten und meldende Einrichtungen bestimmen maßgeblich die Registerqualität durch Vollständigkeit, Vollzähligkeit und hohe Datenvalidität. Dies ist bei der Konzeption, der Finanzierung und dem Betrieb eines Registers zu berücksichtigen. Bei der Auswertung der multizentrischen Daten des Registers kommt der Analyse von potenziell konfundierenden oder Effekt modifizierender Variablen eine hohe Bedeutung

zu. Regelmäßiges Feedback an die Meldeeinrichtungen, Patientinformationen, öffentliche Mitteilungen sowie wissenschaftliche Publikationen erhöhen ebenso wie die Einhaltung des Datenschutzes die Transparenz des Registers. Die Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde hat bis auf die Integration in das Krebsregister und dem sich im Aufbau befindenden Neugeborenen Hörscreening-Register wenig Berührungspunkte mit Registern. Die Vielzahl messbarer Parameter in den einzelnen Schwerpunkten des Fachgebiets, wie z. B. der Otologie, Phoniatrie, Rhinologie, Allergologie, usw., stellt die Grundlage für verschiedene potenzielle Register dar. Klinische Fragestellungen, Präventionsmaßnahmen, Qualitätssicherung, Versorgungsforschung und Empfehlungen für die Gesundheitspolitik wären wissenschaftlich fundiert und evidenzbasiert.

### ABSTRACT

A registry actively documents and standardizes patient data on pre-defined questions. The term “register” emphasizes the data-holding aspect with the aim of describing epidemiological relationships and differences, supporting quality assurance and improvement, as well as clinical research. The evaluation of efficacy in the medical care routine, the monitoring of patient safety as well as economic evaluation and minimum quantity research are further tasks of registries. Patients and reporting institutions determine the quality of registries through completeness and high data validity. This must be taken into account when designing, financing and operating a registry. The analysis of potentially confounding or effect modifying variables is of significant importance for the evaluation of multi-center data from registers. Regular feedback to reporting institutions, patient information, public announcements and scientific publications as well as compliance with data protection regulations increase the transparency of the register. Otorhinolaryngology has few points of contact with registries. An exception is the integration into the cancer registry and the newborn hearing screening registry, which is currently under construction. The great variety of measurable outcome parameters in otorhinolaryngology, such as in otology, phoniatics, rhinology, allergology, etc., forms the basis for various potential registers. Clinical questions, prevention measures, quality assurance, health care research and recommendations for health policy would be scientifically sound and evidence-based.

**Inhaltsverzeichnis**

Zusammenfassung	173	6.	Berichterstattung	178
Abstract	173	6.1	Rückmeldung an die Meldeeinrichtungen	178
Abkürzungsverzeichnis	174	6.2	Patienteninformation	178
1. Einleitung	175	6.3	Öffentliche Mitteilungen	178
2. Zielsetzung von Registern	175	6.4	Wissenschaftliche Ergebnisse	178
2.1 Beschreibung epidemiologischer Zusammenhänge und Unterschiede	175	7.	Datenschutz, rechtliche und ethische Aspekte	178
2.2 Unterstützung von Qualitätssicherung und -verbesserung	175	7.1	Datenschutz	178
2.3 Unterstützung klinischer Forschung	175	7.2	Datenschutzkonzept	178
2.4 Evaluation und Monitoring der Patientensicherheit und Wirksamkeit in der Versorgungsroutine	176	7.3	Patienteninformation und -einwilligung	179
2.5 Ökonomische Evaluation	176	7.4	Ethische Aspekte	179
2.6 Mindestmengenforschung	176	8.	Bestehende Register	179
3. Registerentwicklung	176	8.1	Krebsregister	179
3.1 Planungsphase	176	8.2	Traumaregister	180
3.2 Entwurfsphase	176	8.3	Schlaganfallregister	180
3.3 Umsetzungsphase	177	8.4	Register Medizintechnik	180
4. Technische Organisation eines Registers	177	8.5	Neugeborenen-Hörscreening	182
4.1 Hardware	177	8.6	Register seltener Erkrankungen	182
4.2 Software	177	8.7	EudraCT – Register für klinische Studien	182
4.3 IT-Management	177	9.	Ausblick	182
4.4 Operativer Registerbetrieb	177		Literatur	184
4.5 Geschäftsführung	177			
5. Auswertung	177			
5.1 Deskription	177			
5.2 Methoden zur Adjustierung	177			
5.3 Modellierung longitudinaler Datenstrukturen	178			
5.4 Adjustierung bei multipler statistischer Testung	178			
5.5 Kontrolle von Clustereffekten	178			
5.6 Data Mining	178			

**Abkürzungsverzeichnis**

DNVF	Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung
DGHNO	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie
RCTs	randomisierte klinische Studien
CI	Cochlea Implantation
SGB	Sozialgesetzbuch
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
EDC	Electronic Data Capture
IT	Informationstechnik
CIO	Chief Information Officer
DSGVO	Datenschutz-Grundverordnung
BDSG	Bundesdatenschutzgesetz

DDR	Deutsche Demokratische Republik
GKR	Gemeinsames Krebsregister
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
KFRG	Krebsfrüherkennungs- und registergesetz
IACR	International Association of Cancer Registries
TR-DGU	TraumaRegister der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie
FAST	Focused Assessment with Sonography for Trauma
ATLS	Advanced Trauma Life Support
ADSR	Arbeitsgemeinschaft Deutschsprachiger Schlaganfall-Register
MTP	Monosyllable, Trochee, Polysyllable

## 1. Einleitung

In der medizinischen Forschung existieren diverse Studientypen, welche in Primär- und Sekundärforschung unterteilt werden. Bei der Sekundärforschung werden bereits existierende Forschungsergebnisse in Review-Arbeiten und Metaanalysen zusammengefasst. Die Primärforschung, bei der Studien durchgeführt werden, gliedert sich in die 3 Schwerpunkte medizinische Grundlagenforschung, klinische und epidemiologische Forschung [1]. Epidemiologische Studien analysieren die Verteilung und zeitliche Veränderung der Häufigkeit von Krankheiten sowie deren Ursachen. Analog zu klinischen Studien werden in der Epidemiologie experimentelle und beobachtende Studien unterschieden [2, 3]. Epidemiologische Beobachtungsstudien lassen sich weiter in Kohortenstudien (Follow-up-Studien), Fall-Kontroll-Studien, Querschnittsstudien, ökologische Studien und Deskription mit Registerdaten unterteilen. Die Versorgungsforschung ist ein Teilgebiet der Gesundheitssystemforschung, das im Grenzbereich von klinischer und epidemiologischer Forschung, Public Health-Forschung und Gesundheitsökonomie liegt. Das Deutsche Netzwerk Versorgungsforschung e.V. (DNVF, <http://www.dnvf.de>) setzt sich derzeit aus 52 Fachgesellschaften und 37 wissenschaftlichen Instituten und Forschungsverbünden zusammen. Eine Ausnahme stellt die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO) dar, welche nicht zu den Mitgliedern zählt. Ziel des interdisziplinären Netzwerkes ist die methodische, inhaltliche und institutionelle Weiterentwicklung der Versorgungsforschung und die Verständigung auf gemeinsame Strategien. Das DNVF definiert Register (lat. *regerere* – „eintragen“) als eine „möglichst aktive, standardisierte Dokumentation von Beobachtungseinheiten zu vorab festgelegten, aber im Zeitverlauf erweiterbaren Fragestellungen, für die ein präziser Bezug zur Zielpopulation transparent darstellbar ist“ [4]. Die aktive, standardisierte Dokumentation bedeutet, dass die Datenerhebung von registereigenem oder eigens beauftragtem Personal prospektiv und mit hohem Maß an Standardisierung aller verwendeten Methoden (Datenerfassung, Dateneingabe, Auswertung, Berichterstattung) erfolgt. Unter Beobachtungseinheiten werden einzelne Personen (Patienten oder Gesunde), Gruppen (Personen, Behandlungseinheiten wie z. B. Kliniken) oder andere Entitäten (z. B. Biomaterial) verstanden. Alle Beobachtungseinheiten des Registers gehen aus der sog. Quellpopulation hervor, welche exakt zu charakterisieren ist (z. B. Region, Grunderkrankung, therapeutische Maßnahme, Alter, Geschlecht, Zeitraum, Exposition, etc.). Die Gruppe, über die eine Aussage getroffen werden soll, wird als Zielpopulation bezeichnet. Im Idealfall ist die Quellpopulation des Registers mit der Zielpopulation im Sinne einer externen Validität (Repräsentativität) identisch [4, 5]. Register sind von Kohorten und randomisierten klinischen Studien (RCTs) abzugrenzen. RCTs sind Experimente, bei denen in einem hoch standardisierten Umfeld in einer speziell ausgewählten Patientengruppe diagnostische oder therapeutische Interventionen mit einem Kontrollverfahren verglichen werden. RCTs sind der Goldstandard für den Beleg von Wirksamkeit und Sicherheit einer neuen Therapie [6]. Bei einer Kohorte (lat. *cohors* – „umfriedeter Raum“) wird ein repräsentativer Querschnitt von Personen, z. B. eine Geburtskohorte, eine Schuleingangskohorte oder eine für die Gesamtbevölkerung repräsentative Kohorte, gezogen. In diesen Kohorten lassen sich die Entstehung von Erkrankungen, Unterschiede zwischen Erkrankten und Nichterkrankten sowie von Personen mit und ohne Vorliegen von Risikofaktoren untersu-

chen [7]. Die größte und bekannteste Kohortenstudie ist die Framingham-Herz-Studie, die seit 1948 eine systematische Untersuchung der Bevölkerung einer Stadt (Framingham, Massachusetts, USA) auf Ursachen und Risiken der koronaren Herzkrankheit und der Arteriosklerose untersucht [8].

Der Begriff „Register“ betont den datenhaltenden Aspekt, während Kohortenstudien auf den Erkenntnisgewinn fokussiert sind. Register schließen Personen mit einer interessierenden Erkrankung, wie z. B. einer Mittelgesichtsfraktur, oder mit einer bestimmten Versorgungssituation, wie z. B. einer Cochlea Implantation (CI), ein. Ziel ist ein nahezu vollständiges oder zumindest repräsentatives Bild der Gesamtpopulation. Ein Register bildet also die Effektivität einer Intervention der Routineversorgung ab [9, 10]. Ein zusätzlicher Unterschied zwischen einer Kohorte und einem Register besteht in der Umsetzung der Datenerhebung: ein Register erhält Informationen und Erkenntnisse aus der regulären Patientenversorgung ohne dass Interventionen erfolgen. Kohorten hingegen führen nur das Forschungsvorhaben unter kontrollierten Rahmenbedingungen, eigenem Untersuchungspersonal und definierten Befundern durch.

## 2. Zielsetzung von Registern

Aufgabe von Registern ist die wissenschaftliche Erhebung und Analyse des Versorgungsgeschehens und der Gesundheit der Bevölkerung. Krankheits-, Produkt-, Qualitäts- oder populationsbezogene Register können die Versorgungsrealität und deren Änderung abbilden.

### 2.1 Beschreibung epidemiologischer Zusammenhänge und Unterschiede

Epidemiologische bevölkerungsbezogene Register bilden die zentrale Datengrundlage zur Häufigkeit, regionalen Ausbreitung und zeitlichen Entwicklung bestimmter Erkrankungen in der Bevölkerung (z. B. epidemiologische Krebsregister). Hierdurch werden Prävalenz, Inzidenz oder Ausbreitung und Verlauf von Erkrankungen charakterisiert, mögliche Krankheitsursachen erforscht und die Erkrankung beeinflussende Risikofaktoren sowie regionale Unterschiede und zeitlicher Wandel identifiziert [11].

### 2.2 Unterstützung von Qualitätssicherung und -verbesserung

Die Qualitätssicherung hat in Deutschland durch gesetzliche Vorgaben, verankert im Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch [12], einen zentralen Stellenwert. Ziel der Auswertungen ist die Erhebung und vergleichende Darstellung von Merkmalen (Indikatoren), die mit der Qualität der Versorgung direkt oder indirekt verbunden sind. Diese Vergleiche erlauben Rückschlüsse auf Differenzen in der Versorgungssituation (Behandlungsqualität, Über-, Unter- und Fehlversorgung) und können die Qualität von Diagnostik und Therapie durch den Bezug auf eine leitliniengerechte Behandlung evaluieren.

### 2.3 Unterstützung klinischer Forschung

Register unterstützen die klinische Forschung durch Beobachtung und Evaluation der Wirksamkeit, Sicherheit und Effizienz in der Versorgungsroutine. Registerdaten können dabei als Basis für die klinische Forschung dienen: Neben der Hypothesengenerierung und Fallzahlplanung können Register als Rekrutierungsrahmen (Sampling-Frame) verwendet werden [4]. Zudem liefern Hybriddesigns (RCTs

plus Register), also die Kombination von experimenteller und beobachtender Untersuchungsform, die Möglichkeit einer komplementären Ergänzung durch Einbettung einer kleinen Gruppe homogener Patienten in eine größere Patientengruppe, an der sich die Wirksamkeit auch im Versorgungsalltag bemessen lässt [13].

## 2.4 Evaluation und Monitoring der Patientensicherheit und Wirksamkeit in der Versorgungsroutine

Register bieten auf Grund ihrer zumeist hohen Fallzahlen und langen Laufzeit die Möglichkeit, das Auftreten seltener und/oder zeitlich verzögerter Ergebnisse, Komplikationen und/oder Arzneimittelinteraktionen bis hin zu Produktmängeln statistisch valide und aussagekräftig zu erfassen. Zudem besteht die Möglichkeit Evidenz zur Sicherheit innerhalb von Patientengruppen zu erlangen, die üblicherweise nicht an klinischen Studien teilnehmen. Hierzu zählen Schwangere, Kinder, Senioren aber auch schwerer/leichter Erkrankte und/oder Patienten mit Begleiterkrankungen/Multimorbidität bzw. Begleitmedikation [14, 15].

## 2.5 Ökonomische Evaluation

Evidenz zur Wirtschaftlichkeit und Effizienz von Interventionen können mit Hilfe von Registern geschaffen werden. Ein Beispiel stellt die Inanspruchnahme bestimmter medizinischer Leistungen von Patienten dar. Zudem können Register gesundheitsökonomische Daten zu einer Intervention über einen längeren Zeitraum liefern, die mangels Evidenz sonst nur grob abgeschätzt werden können. Die Annahme einer leitliniengerechten Therapie ist exemplarisch zu erwähnen [16].

## 2.6 Mindestmengenforschung

Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Anzahl der in einem Krankenhaus durchgeführten Operationen und der Sterblichkeit nach dem Eingriff wurde vor 20 Jahren erstmals in der US-amerikanischen Literatur aufgezeigt. Die Sterblichkeit in Krankenhäusern mit einer hohen Anzahl an durchgeführten Interventionen war geringer als in solchen mit geringer Leistungsmenge [17, 18]. In Deutschland gilt das Prinzip der Selbstverwaltung: Der Staat gibt zwar die gesetzlichen Rahmenbedingungen und Aufgaben vor, die Versicherten und die Beitragszahler sowie die Leistungserbringer organisieren sich jedoch selbst in Verbänden, die in eigener Verantwortung die medizinische Versorgung der Bevölkerung übernehmen [19]. Gemäß § 137 Abs.1 Satz 3 Nr. 3 SGB V soll ein Katalog planbarer Leistungen vereinbart werden, bei dem die Qualität des Behandlungsergebnisses in besonderem Maße von der Menge der erbrachten Leistung abhängig ist. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) führte bereits für die Koronarchirurgie und die Knie-Totalendoprothese entsprechende regressionsanalytische Berechnungen durch ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)). Register können durch Analyse der Versorgungsqualität in Abhängigkeit von der Interventionshäufigkeit einen entscheidenden Beitrag zur Etablierung evidenzbasierter Mindestmengen leisten.

# 3. Registerentwicklung

Register unterscheiden sich in ihrer Form, ihren Erhebungsmethoden und -instrumenten. Fragestellung und Zielsetzung stellen für die Registerentwicklung einen essentiellen Grundstein dar. Bei der Registerentwicklung sind neben den finanziellen, personellen und zeitlichen Ressourcen der Forschungseinrichtung, die Kenntnis der struk-

turellen und prozessualen Gegebenheiten der nationalen und regionalen Versorgungssysteme sowie gesetzliche und regulatorische Voraussetzungen exakt zu definieren. Das Registerprotokoll dokumentiert unter Berücksichtigung international anerkannter Leitlinien [20–22] die Ergebnisse einzelner Arbeitsschritte und beschreibt detailliert das Vorgehen mit seinen einzelnen Phasen [4].

## 3.1 Planungsphase

Neben der Definition der Fragestellung ist die Aufgabe des Registers für die klinische Forschung in der Planungsphase zu klären. Die in dem Register erhobenen Daten lassen sich in die Kategorien Patient, Behandlung, Ergebnis und Rahmenbedingungen gliedern. Zu erhebende Merkmale sollten Zielgrößen, interessierende Einflussgrößen, potenzielle Störgrößen (Confounder/Effect Modifier) oder zur Verwaltung erforderliche Angaben darstellen. Ein- und Ausschlusskriterien definieren die Quellpopulation und das Auswertungskollektiv. Register werden häufig für große Kollektive geplant. Im Sinne eines überlegten Umganges mit Ressourcen sollten deshalb die Grundsätze der Fallzahlschätzung berücksichtigt werden. Das Erhebungsverfahren ist zu charakterisieren, was Art und Anzahl von Erhebungszentren, Meldeweg (Papier, elektronisch, über automatisierte Schnittstellen) sowie Zeitraum und Organisation der Nachverfolgung beinhaltet. Zuständigkeitsfragen und Verantwortlichkeiten zu Organisation, Betrieb, Qualitätsmanagement, Statistik, Berichterstattung und Publikation sind im Vorfeld zu klären. Die Sicherung der Finanzierung des Registers macht einen wesentlichen Teil der Planungen aus, da sie essentiell für den späteren Betrieb des Registers ist. Neben der Finanzierung durch bundesweite, öffentliche Drittmittelgeber, Stiftungen, den Kostenträger oder die Länder ist prinzipiell auch eine Finanzierung durch die Industrie denkbar. Die Finanzierung bestehender Register wird in den Abschnitten zu den jeweiligen Registern erläutert.

## 3.2 Entwurfsphase

Die in der Planungsphase erarbeiteten Variablen sind in der Entwurfsphase in ein logisches Datenmodell zu implementieren. Unverzichtbare Variablen bzw. Merkmalsausprägungen sind von den weniger bedeutsamen zu trennen, da bei zunehmender Datenvielfalt die Gefahr der unvollständigen und nicht validen Datensätze steigt. Die Definition von unabdingbaren Kern-Datenelementen garantiert einen vollständigen Mindestdatensatz für alle Patienten. Die dadurch resultierende mögliche Vernachlässigung bestimmter Variablen kann bei der späteren Auswertung problematisch sein. Die Erstellung entsprechender Erhebungsbögen und Erfassungsformulare (elektronisch, Papier), die Festlegung von Pseudonymen bei pseudonymisierter Speicherung sowie der Verbleib von identifizierbaren Daten (Registerzentrale, Meldezentren, Treuhänder) sind zu vereinbaren. Das Datenmanagement dient der systematischen Organisation, der Qualitätssicherung und der Validierung der Registerdaten. Zur Erzielung einer möglichst hohen Rekrutierungsquote, kann der Einschluss der Registerteilnehmer über mehrere Ebenen/Versorgungswege (z. B. Krankenhäuser, Arztpraxen, Apotheken) sinnvoll sein. Unerlässlich für die Erreichung einer angestrebten Fallzahl bei freiwilliger Teilnahme von Patienten und/oder Registerteilnehmern sind gut geplante Strategien für die Rekrutierung und eine nachhaltige Motivation.

### 3.3 Umsetzungsphase

Hauptaufgaben der Umsetzungsphase sind die Anmietung von Räumlichkeiten, die Akquisition von Mitarbeitern, der Kauf von Hardware, die Realisierung von Webanwendungen und die Vertragsgestaltung mit den Erhebungszentren. Der Start des Registerbetriebs erfolgt, sobald die Erhebungszentren zur Rekrutierung bereit sind und die Registerzentrale über Infrastruktur und Funktionen zur Annahme von Meldungen verfügt.

## 4. Technische Organisation eines Registers

Folgende, verschiedene Ebenen mit klaren Schnittstellen zur Unterstützung der Nachhaltigkeit des Registers werden bei der Konzeption des Registermanagements unterschieden [4]:

### 4.1 Hardware

Ein Register sollte über 2 Server verfügen: während der erste Server die Produktivumgebung zur Verfügung stellt, sichert der zweite Server eine identische Umgebung im Falle eines Ausfalls des ersten Servers.

### 4.2 Software

Die Auswahl einer geeigneten Software zur systematischen Erfassung stellt einen elementaren Aspekt dar. Das sog. Remote Data Entry ist ein computergestütztes Ferdateneingabesystem, das für die Erfassung von Daten in elektronischem Format konzipiert ist. Verfolgt das Register analog zu klinischen Studien eine festgelegte Meldestrategie, so kommen Electronic Data Capture (EDC)-Systeme in Betracht. Strebt das Register dagegen eine den Patienten begleitende Dokumentation an, so ist ein System mit Realisierung einer elektronischen Akte sinnvoll [23].

### 4.3 IT-Management

Das Informationstechnik-(IT)-management sollte von einem Leiter der IT (engl. Chief Information Officer (CIO)) mit spezifischen Fachkenntnissen in Management und Betrieb von rechnergestützten Anwendungssystemen im Gesundheitswesen geführt werden.

### 4.4 Operativer Registerbetrieb

Hauptaufgaben des operativen Registerbetriebs beinhalten die Erstellung und Pflege der Erfassungs- und Präsentationsformulare, die Nutzerverwaltung, die Datenkontrolle, -prüfung und -korrektur, die Durchführung von Schulungen, das Mahnwesen, die Archivierung sowie die Erstellung von regelmäßigen Berichten.

### 4.5 Geschäftsführung

Die Geschäftsführung repräsentiert das Register und setzt eine enge Bindung an die Träger voraus. Hohe Identifikation und Erfahrung mit dem konkreten Anliegen des Registers sind unabdingbar.

## 5. Auswertung

Die Anwendung mathematisch statistischer Methoden unterscheidet sich bei der Auswertung von Primärdaten aus Registern nicht von anderen wissenschaftlichen Untersuchungen. Auf Grund der komplexen Datenstruktur bedürfen Register mit wiederholten prospektiven Datenerhebungen (Follow-up) und Meldung über multiple Einrichtungen (multizentrisch) vielfach besondere, multivariate Analysemethoden.

### 5.1 Deskription

Zu den primären Aufgaben eines Registers zählt die soziodemografische und klinische Charakteristik (Baseline-Beschreibung) sowie deren Behandlung und Behandlungsergebnis (Outcome). Hinweise zur statistischen Präzision bzw. Unsicherheit der Ergebnisse sollten in deskriptiven Analysen bevorzugt in Form von Konfidenzintervallen enthalten sein. Die Datenqualität sollte durch Angaben von Form, Häufigkeit und Ergebnis notwendiger Nachverfolgungen (Queries), Aussagen zur Datenkonkordanz (Übereinstimmung von Register- und Originaldaten) und zur Plausibilität (Widerspruchsfreiheit der Registerdaten) offengelegt werden [24].

### 5.2 Methoden zur Adjustierung

Statistische Ergebnisse gruppenvergleichender Analysen können durch konfundierende bzw. Effekt modifizierbare Variablen bei Strukturungleichheit der beobachteten Gruppen verzerrt werden. Potenziell bestehende Strukturungleichheiten können mithilfe unterschiedlicher Kontroll- und/oder Adjustierungsverfahren ausgeglichen werden [25–30]:

#### 5.2.1 Stratifizierung/Subgruppenanalysen

Stratifizierung bezeichnet die Gliederung des Registerkollektivs anhand mindestens einer potenziell konfundierenden bzw. Effekt modifizierenden Variable in Subgruppen. Bezüglich der Stratifizierungsvariablen sind die Subgruppen folglich äquivalent bzw. homogen. Eine schnell anwachsende Subgruppenanzahl und die damit steigende Wahrscheinlichkeit für Zufallsbefunde bei gleichzeitiger Abnahme der Teststärke stellt eine Problematik bei dieser Analyseform dar.

#### 5.2.2 Matching

Matching charakterisiert ein Verfahren zur Bildung von Gruppen, die in mindestens einer potenziell konfundierenden bzw. Effekt modifizierenden Variable homogen sind. Die Vergleichbarkeit der Gruppen steigt mit zunehmender Anzahl der Matching-Kriterien. Die Identifikationsrate sinkt allerdings für identische Gruppenmitglieder, so dass die Analyse nur an einer Teilstichprobe vergleichbarer Gruppenmitglieder erfolgen kann. Eine ausgeglichene Anzahl von Matching-Kriterien und Größe der gematchten Vergleichsgruppe ist bedeutend.

#### 5.2.3 Propensity Score

Der Propensity (engl. Neigung) Score ist eine statistische Abgleichstechnik, um systematische Unterschiede oder Verzerrungen zwischen Vergleichsgruppen zu kontrollieren, um damit die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit zu einer Gruppe anzugeben.

#### 5.2.4 Standardisierung

Die nachträgliche Anpassung des Ergebnisses von stratifizierten Gruppen bezüglich einer potenziell konfundierenden bzw. Effekt modifizierenden Variable mit einer identischen stratifizierten Vergleichspopulation bezeichnet die Standardisierung.

#### 5.2.5 Multivariate Modellierung

Die simultane Bestimmung der Beziehung zwischen Gruppe und Outcome ermöglichen multivariate Modelle. Potenziell konfundierende bzw. Effekt modifizierende Variablen können dabei in theoretisch unbegrenzter Anzahl als sog. Kovariate mit in das Modell integriert wer-

den (statistische Kontrolle, Risikoadjustierung). Ihr Effekt auf das Ergebnis wird dann statistisch korrekt quantifiziert (Effektadjustierung).

### 5.3 Modellierung longitudinaler Datenstrukturen

Bei der Auswertung wiederholt erhobener Daten muss die Abhängigkeit zwischen den Mehrfacherhebungen (Follow-Ups) mit statistischen Modellen für Messwiederholungen bzw. Time-to-Event Modellen geprüft werden.

### 5.4 Adjustierung bei multipler statistischer Testung

Die Kontrolle der Irrtumswahrscheinlichkeit 1. Art sollte bei wiederholten Zwischenauswertungen oder statistischen Tests zwischen mehreren Registergruppen durch entsprechende Adjustierungsverfahren, z. B. durch die Bonferroni-Korrektur, erfolgen.

### 5.5 Kontrolle von Clustereffekten

Potenzielle Meldeeinrichtungseffekte, wie z. B. Kliniken vs. Praxen oder Viel- vs. Wenigmelder, sollten bei Registern mit multizentrischer Meldestruktur durch Mehrebenenmodelle (z. B. hierarchische lineare Modelle) kontrolliert werden.

### 5.6 Data Mining

Unter Data Mining versteht man die systematische Anwendung statistischer Methoden und Verfahren der Mustererkennung auf Registerdaten mit dem Ziel, neue Querverbindungen und Trends von zuvor nicht bekannten Zusammenhängen hypothesenfrei zu identifizieren.

## 6. Berichterstattung

Die regelmäßige und aktuelle Kommunikation der Registerbefunde an alle Interessengruppen ist von großer Bedeutung. Ein Feedback zum Registerverlauf optimiert die Motivation sowohl der Meldeeinrichtung als auch der Patienten maßgeblich [4].

### 6.1 Rückmeldung an die Meldeeinrichtungen

Die regelmäßige Rückmeldung an die einzelnen Meldeeinrichtungen sollte die Quantität und die Qualität der gelieferten Daten beinhalten. Des Weiteren sollte auch die Interessenlage mit inhaltlichen Auswertungen in Verbindung mit einem „Benchmarking“ der liefernden Stellen einen strukturierten indikatorbezogenen Leistungsvergleich ermöglichen. Das therapeutische Verhalten von beteiligten Meldeeinrichtungen kann durch Rückmeldungen bei laufendem Registerbetrieb beeinflusst werden.

### 6.2 Patienteninformation

Ergeben die Auswertungen des Registers einen für den einzelnen Patienten potenziell relevanten Befund, so kann diese Information unter Einbeziehung der Ethik-Kommission der Meldeeinrichtung oder bei entsprechender Vorabregelung auch dem Betroffenen selbst unter Einschaltung einer Treuhänderstelle mitgeteilt werden.

### 6.3 Öffentliche Mitteilungen

Grundlegende Auswertungsergebnisse von Registern sollten der Öffentlichkeit in geeigneter Weise zur Verfügung gestellt werden. Um Fragen der Risiko-Stratifizierung angemessen zu beantworten, sollte die Bewertung der zu veröffentlichenden Ergebnisse die Zielgruppen (z. B. Patientenorganisationen) mit einbeziehen.

## 6.4 Wissenschaftliche Ergebnisse

Nach grundlegender Prüfung und Auswertung sollten wesentliche Registerdatenbestände der Wissenschaft in Form von Kongressbeiträgen, Publikationen und Jahresberichten zugänglich gemacht werden. Benötigen interessierte Wissenschaftler Registerdaten, so ist ein Antrag an die Registerstelle mit dem Ziel der Untersuchung zu stellen. Nach Definition von Art und Umfang der Daten sowie der Rechte und Pflichten des Datenempfängers werden diese im Offline-Zugriff zur Verfügung gestellt.

## 7. Datenschutz, rechtliche und ethische Aspekte

### 7.1 Datenschutz

Am 25. Mai 2018 ist die Europäische Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) sowie das neue Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) und weitreichende Änderungen der Datenschutzvorschriften des Zehnten Buches des SGB in Kraft getreten [31]. Das neue Datenschutzgesetz schützt Registerteilnehmer vor einer unzulässigen Verarbeitung bzw. Offenbarung ihrer persönlichen Daten und wahrt das Recht auf informelle Selbstbestimmung. Datenschutzrechtliche Bestimmungen werden maßgeblich durch die Identifizierung einer Person aus übermittelten und gespeicherten Daten bestimmt. Folgende Stufen der Datenhaltung werden unterschieden [4]:

#### 7.1.1 Klartextspeicherung

Medizinische Daten mit direktem Rückschluss zur Person im Klartext können ausschließlich bei schriftlicher Zustimmung des Patienten gespeichert werden.

#### 7.1.2 Anonymisierung

Anonymisiert gespeicherte Daten sind nicht mehr dekodierbar und erlauben somit keinen direkten Bezug zum Patienten. Persönliche Daten erhalten bei der Anonymisierung den höchsten Schutz. Essentieller Nachteil dieses Datenhaltungsverfahrens ist jedoch, dass eine Fusion von Daten aus diversen Quellen oder zu unterschiedlichen Zeitpunkten (Follow-Ups) unmöglich ist.

#### 7.1.3 Pseudonymisierung

Bei der Pseudonymisierung werden Namen und andere Erkennungsmerkmale durch einen eindeutigen Code (Pseudonym) ersetzt, wodurch die Identifikation des Betroffenen verhindert oder erschwert wird. Persönlich identifizierbare Daten werden dabei gewöhnlich von den medizinischen Daten separiert. Eine Dekodierung ist im Gegensatz zur anonymisierten Speicherung möglich. Nach datenschutzrechtlicher Prüfung ist eine nachträgliche Datenzusammenführung möglich. Die Pseudonymisierung, welche vom Patienten zustimmungspflichtig ist, stellt daher häufig einen wissenschaftlich begründeten und notwendigen Mittelweg zwischen Klartextspeicherung mit offenem Patientenbezug und Anonymisierung dar.

### 7.2 Datenschutzkonzept

Alle datenschutzrechtlichen Aspekte sind dem jeweiligen Landesdatenschutzbeauftragten in Form eines Datenschutzkonzeptes vorzulegen. Das Datenschutzkonzept sollte die Grundsätze der Registerentwicklung (siehe Kapitel 3) beinhalten mit besonderem Fokus auf



Zielsetzung, zu erwartendem Nutzen, Patienteninformation und -einwilligung. Des Weiteren sollten Angaben zur Anonymisierung/Pseudonymisierung und Datenübermittlung sowie zur Datenhaltung und -aufbewahrung getätigt werden.

### 7.3 Patienteninformation und -einwilligung

Rekrutierte Patienten müssen nach fundierter Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis geben. Die Patienteneinwilligung setzt sich aus der kurz und verständlich formulierten Patienteninformation und der Patienteneinwilligungserklärung zusammen. Die Patienteninformation sollte folgende Aspekte beinhalten:

- Registertitel
- Ziel, Absicht und möglicher Nutzen des Registers
- Dauer und Ablauf der Teilnahme
- mögliche Risiken
- Angaben zum Datenschutz und zum Nutzerkreis
- Freiwilligkeit der Teilnahme vs. gesetzliche Meldeverpflichtung
- Widerrufsmöglichkeit
- ggf. Vergütung/Aufwandsentschädigung
- Angaben zur Rechtsform und Trägerschaft des Registers
- Ansprechpartner für Rückfragen

### 7.4 Ethische Aspekte

Die frühzeitige Integration der Ethikkommission bei der Registerentwicklung ist empfehlenswert. Die primäre Aufgabe der Ethikkommission ist die Beratung der beteiligten Ärzte bezüglich des Registers. Eine informelle Anfrage bei der zuständigen Ethikkommission unter Vorlage des Datenschutzkonzeptes und der Beschreibung der wissenschaftlichen Fragestellung des Registers ist häufig ausreichend. Dabei stehen datenschutzrechtliche Aspekte bei Sammlung und Aufbereitung von Registerdaten im Vordergrund. Es empfiehlt sich zunächst in einem teilnehmenden Zentrum den das Votum der Ethikkommission einzuholen und ggf. Änderungsempfehlungen in die Ausgestaltung des Registers einzupflegen. Das positive Votum eines Zentrums erleichtert in der Regel die Entscheidung für die Ethikkommission weiterer teilnehmender Registerteilnehmer.

Für die Prüfung einer Ethikkommission sind in der Regel strukturierte Anträge erforderlich, die lokal unterschiedlich sind und durch die Satzung der jeweiligen Ethikkommission festgelegt sind. Sie beinhalten immer eine Synopsis des Vorhabens, eine Patienteninformation und eine Einwilligungserklärung mit Datenschutzerklärung. Werden Daten bei Kindern erhoben, sind für die Sorgeberechtigten gesonderte Informationen, Aufklärungen und Einwilligungs-erklärungen erforderlich.

Die spätere Verwendung von ethisch makellos gewonnenen Daten fördert sowohl bei Patienten als auch bei etwaigen Finanzgebern und Unterstützern des Registers Vertrauen.

## 8. Bestehende Register

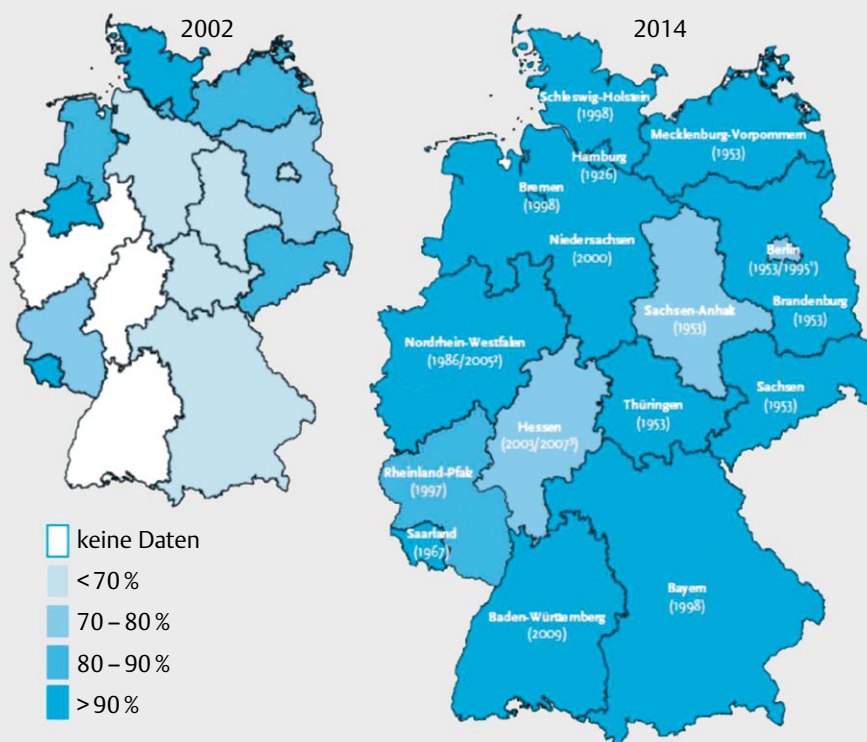
Das Wissen über bestehende Register ist trotz ihrer wachsenden Bedeutung und zunehmenden Wertschätzung gering [32]. Eine systematische Übersicht zu Registern existiert derzeit nicht. Die Kenntnis zu abgeschlossenen, laufenden oder geplanten Registern beruht weitgehend auf Zufall, persönlicher Kenntnis, Veröffentlichungen in wissenschaftlichen und nichtwissenschaftlichen Zeitschriften oder Internetrecherche. Dieser Mangel fördert Parallelentwicklungen, be-

hindert die Translation von Erkenntnissen aus Registern in Forschung und Versorgung, erschwert die aktive Kontaktaufnahme von potenziellen Studienzentren und Probanden mit Registern und verhindert einen fachlichen Austausch zwischen Registerbetreibern [5]. Folgende Register werden näher beschrieben:

### 8.1 Krebsregister

Ziel der Krebsregistrierung ist die systematische Erfassung und Analyse von bösartigen Neubildungen einschließlich der Lymphome und Leukämien. Es werden epidemiologische von klinischen Krebsregistern unterschieden. Epidemiologische Krebsregister erfassen das Auftreten bestimmter Tumorerkrankungen in einer Region. Klinische Krebsregister zielen darauf ab, die Behandlung von Tumorerkrankungen durch detaillierte Datenerhebung von Erkrankung und Therapie zu optimieren. In Deutschland wird die Krebsregistrierung in Landesgesetzen mit unterschiedlich langer Tradition geregelt. 1926 entstand in Hamburg das weltweit erste regionale Krebsregister. Seit 1953 besteht das Nationale Krebsregister der Deutschen Demokratischen Republik (DDR), welches seit 1992 als Gemeinsames Krebsregister (GKR) der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen fortgeführt wird. Das Krebsregister des Saarlandes existiert seit 1967. Mit Einführung eines Krebsregisters in Baden-Württemberg als letztem Bundesland im Jahr 2009 wurde das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut gegründet (► **Abb. 1**). „Krebs in Deutschland“ erscheint alle 2 Jahre als gemeinsame Publikation des ZfKD und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) [33]. Für 27 verschiedene Krebsarten werden die wichtigsten epidemiologischen Kennzahlen sowie aktuelle Trends dargestellt. Demnach sind im Jahr 2014 in Deutschland 476 120 Krebsneuerkrankungen diagnostiziert worden; für das Jahr 2018 werden 493 600 erwartet. Hals-Nasen-Ohrenheilkunde relevante Tumore werden gemäß der Publikation „Krebs in Deutschland“ in die Subgruppen „Mundhöhle und Rachen“ sowie „Kehlkopf“ gegliedert. 2014 erkrankten 12 830 Patienten (9130 Männer und 3700 Frauen) an Tumoren der Mundhöhle und des Rachens und 3500 Patienten (2980 Männer und 520 Frauen) an Larynxkarzinomen. Bei allen Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes ist ein Unterschied zwischen Inzidenz und Bundesland zu sehen (30 Tumoren der Mundhöhle und des Rachens je 100.000 in Mecklenburg-Vorpommern vs. 11 je 100.000 in Hessen bei Männern bzw. 8 Larynx-tumore je 100 000 in Mecklenburg-Vorpommern vs. 3,3 je 100 000 in Hessen), was mit einem signifikant höheren Alkohol- und Nikotinkonsum zu begründen ist (► **Abb. 2a, d**). Tumoren der Mundhöhle und des Rachens weisen bei Frauen mit 59 % im Vergleich zu Männern mit 48 % höhere relative 5-Jahres-Überlebensraten auf (► **Abb. 2b**). Bei mehr als 1/3 der Frauen werden Tumoren der Mundhöhle und des Rachens im frühen Stadium (T1) diagnostiziert, jedoch nur jede vierte Erkrankung bei Männern (► **Abb. 2c**). Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten bei Larynxkarzinomen von Männern (63 %) und Frauen (64 %) unterscheiden sich nicht wesentlich (► **Abb. 2e**). Mit 44 % ist ein höherer Anteil früher Tumorstadien (T1) bei Diagnosestellung für Männer gegenüber Frauen mit 37 % auffällig (► **Abb. 2f**).

Seit Einführung des Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG), welches im April 2013 verabschiedet wurde, wird die klinische Krebsregistrierung in Deutschland zu 90 % durch die gesetzlichen Krankenkassen finanziert, den Rest tragen die Länder. Für die Finan-



► **Abb. 1** Entwicklung der geschätzten Vollständigkeit der epidemiologischen Krebsregister der einzelnen Bundesländer in Deutschland von 2002 bis 2014. Quelle: Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut, Berlin 2017 [rerif].

zierung der epidemiologischen Landesregister sind ausschließlich die jeweiligen Landesbehörden zuständig. Das Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut wird aus Bundesmitteln finanziert.

1966 schlossen sich die einzelnen Krebsregister verschiedener Staaten und Regionen zur International Association of Cancer Registries (IACR) mit Sitz in Lyon/Frankreich zusammen [34]. Kopf- und Halstumoren werden im World Cancer Report 2014 analog zur Publikation „Krebs in Deutschland“ [33] in Tumore der Mundhöhle und des Rachens sowie in Larynxkarzinome unterteilt. Im Jahr 2012 wird die Zahl der Tumorneuerkrankungen weltweit auf 529 000 für Tumore der Mundhöhle und des Rachens sowie auf 157 000 für Larynxkarzinome geschätzt. Höchste Inzidenzen für Tumore der Mundhöhle und des Rachens finden sich in Papua Neuguinea, Bangladesch, Ungarn, Indien und Sri Lanka sowie für Larynxkarzinome in Osteuropa, Kasachstan und der Karibik.

## 8.2 Traumaregister

Das TraumaRegister der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (TR-DGU) ist der Zusammenschluss von 675 unfallchirurgischen Schwerpunktkliniken aus Deutschland, Österreich, Schweiz und Belgien. Einschlusskriterium des TR-DGU ist die Aufnahme eines Patienten über den Schockraum mit anschließender Intensivtherapie. Die wichtigsten Parameter für das TR-DGU sind die Sterblichkeit (Letalität), die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und der Gesundheitszustand bzw. der Grad der Behinderung bei Entlassung. Ziel des TR-DGU ist bereits zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme anhand des Verletzungsmusters und der -schwere eine Überlebensprognose für jeden Patienten erstellen zu können. Das Basis-Kollektiv des Registers besteht aus über 240 000 Patienten,

welche in den letzten 10 Jahren (2008–2017) behandelt wurden. Im Jahr 2017 wurden 29 396 Patienten in dem TR-DGU erfasst: das Durchschnittsalter betrug 51,6 Jahre, 70 % waren männlich und die Letalitätsprognose betrug 10,1 %. Bis 2017 gingen aus dem TR-DGU über 330 wissenschaftliche Publikationen hervor, welche die Schwerverletztenversorgung medizinisch beeinflusst haben. Dazu zählen die reduzierte Volumengabe in der präklinischen Erstversorgung, die Sonographie von Thorax und Abdomen (Focused Assessment with Sonography for Trauma (FAST)), die Einführung der Ganzkörper-Computertomographie im Schockraum, das standardisierte Ausbildungskonzept „Advanced Trauma Life Support“ (ATLS) sowie die frühzeitige Behandlung einer unfallbedingten Gerinnungsstörung [35].

## 8.3 Schlaganfallregister

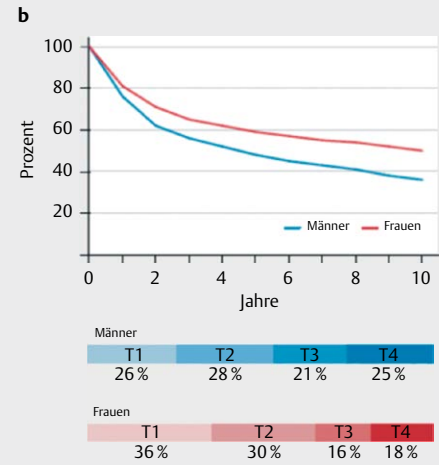
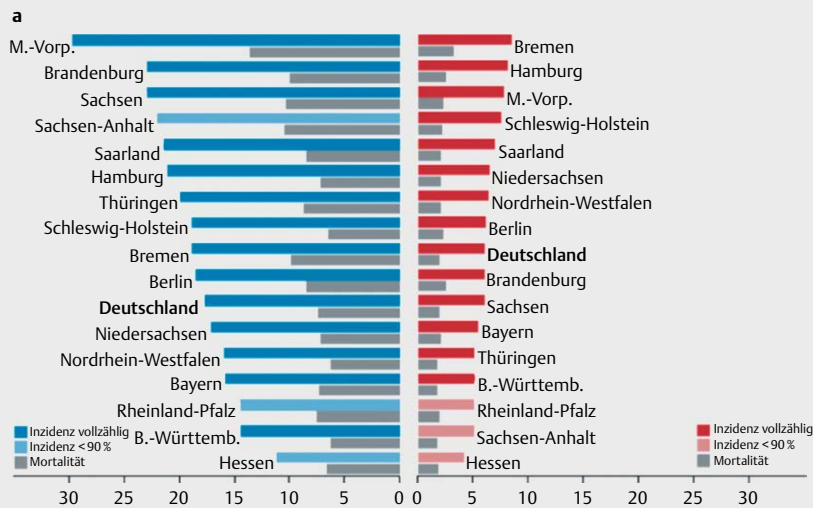
Die Arbeitsgemeinschaft Deutschsprachiger Schlaganfall-Register (ADSR) ist ein Zusammenschluss der regionalen Schlaganfall-Register Baden-Württemberg, Bayern, Berlin, Erlangen, Hamburg, Hessen, Nordrhein, Nordwestdeutschland, Rheinland-Pfalz und Schleswig-Holstein zur Erfassung standardisierter Daten zum Krankheitsbild Schlaganfall. Eine Zusammenführung der einzelnen Register zu einem großen Schlaganfallregister existiert bisher nicht [36].

## 8.4 Register Medizintechnik

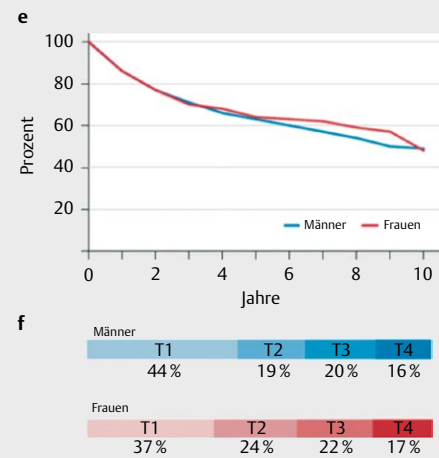
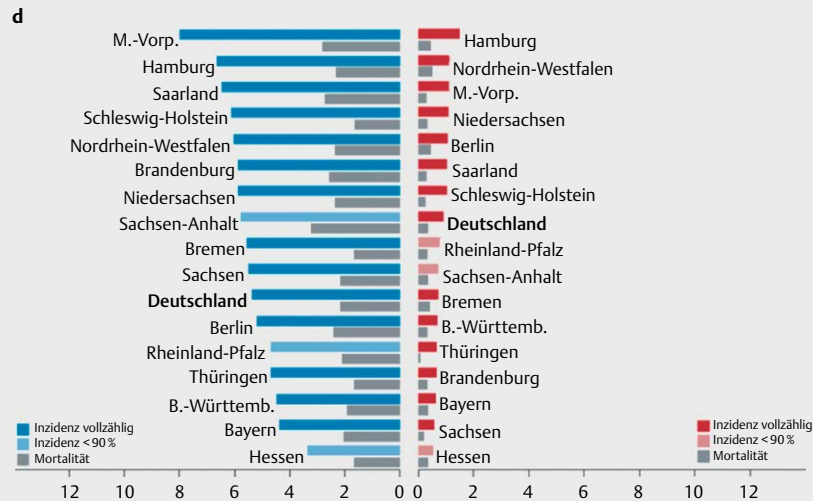
In Europa existieren 101 Register auf dem Gebiet der Medizintechnik; die Bereiche Kardiologie (Herzschrittmacher und Koronarstents) ( $n = 38$ ), Arthroplastik ( $n = 29$ ) und Brustimplantate ( $n = 9$ ) sind führend [37].



## Mundhöhle und Rachen



## Kehlkopf



► **Abb. 2** Erfasste altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten in den Bundesländern nach Geschlecht je 100000, aufgeteilt für Tumore der Mundhöhle und des Rachens (**a**) sowie Tumore des Kehlkopfes (**d**). Die relative Überlebensrate bis 10 Jahre nach Erstdiagnose ist bei Tumoren der Mundhöhle und des Kehlkopfes bei Frauen signifikant höher als bei Männern (**b**); bei Tumoren des Kehlkopfes unterscheiden sich die relativen Überlebensraten von Männern und Frauen nicht wesentlich (**e**). Die Verteilungen der T-Stadien bei Erstdiagnose sind für Tumore der Mundhöhle und des Kehlkopfes in (**c**) und für Tumore des Kehlkopfes in (**f**) abgebildet. Quelle: Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut, Berlin 2017 [rerif].

► **Tab. 1** Altersverteilung und Anzahl der Cochlea Implantationen des Schweizerischen Cochlea Implantat Registers.

	0–3 Jahre	3–12 Jahre	12–18 Jahre	18–65 Jahre	>65 Jahre	
Gesamt	534	675	201	1282	404	3096
bilateral	183	183	43	206	25	640

Für CI existiert in Europa lediglich das Schweizerische CI Register. Es wurde 1992 von 5 Schweizerischen CI-Zentren gegründet und umfasst seit 1977 3096 Implantationen (► **Tab. 1**) [38]. Audiologische Sprachtestbedingungen sowohl für Kinder (Monosyllable, Trochee, Polysyllable (MTP)-Test) als auch für Jugendliche und Erwach-

sene (Freiburger Einsilber-Test) wurden in einer gemeinsamen Arbeitsgruppe der 5 CI-Kliniken der Schweiz definiert. 67 % der Kinder erreichten im MTP-Test eine Diskrimination zwischen 80 und 100 %; mehr als die Hälfte der Erwachsenen CI-Patienten erreichten ein Wortverständnis von über 50 %.

## 8.5 Neugeborenen-Hörscreening

Das universelle Neugeborenen-Hörscreening wurde im Jahr 2009 bundesweit eingeführt und ist seit September 2016 Bestandteil der Kinderrichtlinie (§§ 47–57) [39]. Der Endbericht zur Evaluation des Neugeborenen-Hörscreenings 2011/2012 vom 15.01.2017 ergab, dass im Jahr 2012 bei 82,4 % (554 578) der Kinder ein Neugeborenen-Hörscreening dokumentiert wurde. Dabei zeigen sich zwischen den einzelnen Bundesländern große Unterschiede: Während in den Bundesländern Baden-Württemberg 42,8 % und in Niedersachsen 37,9 % der Neugeborenen nicht erfasst wurden, lag in den Bundesländern Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen-Anhalt der Anteil der nicht erfassten Neugeborenen bei 0,2 bzw. 0,7 %. Bei 3,7 % der Kinder mit auffälligem Screeningergebnis wurde eine Hörstörung diagnostiziert, bei 56,2 % wurde eine Hörstörung ausgeschlossen und bei 40,1 % war kein abschließendes Ergebnis dokumentiert („lost to follow-up“). Die Prävalenz einer bilateralen, permanenten, konnatalen Hörstörung wurde auf Basis der vorliegenden Daten auf 1,3:1000 Neugeborenen geschätzt. Bis zu 7 % der Kinder mit diagnostizierter Hörstörung hatten ein unauffälliges Screeningergebnis. Im Jahr 2012 lag die Sensitivität bei 95,1 %, die Spezifität bei 97,1 % und der positiv prädiktive Wert bei 6,2 % [40].

## 8.6 Register seltener Erkrankungen

Die meisten Register existieren für seltene Erkrankungen, für die klinische Studien meist nur unter erschwerten Bedingungen möglich sind. Aktuell sind dies 846 qualitativ sehr unterschiedliche Register mit verschiedenen Zielen und Konzepten [41].

## 8.7 EudraCT – Register für klinische Studien

EudraCT (European Union Drug Regulatory Authorities Clinical Trials) ist ein seit 2004 bestehendes Register für klinische Arzneimittelstudien, die in der Europäischen Union durchgeführt werden. EudraCT wird von der Europäischen Arzneimittel-Agentur betrieben und von den Arzneimittelbehörden der Mitgliedstaaten zur Genehmigung und Überwachung klinischer Studien verwendet.

Das EudraCT-Register wurde eingerichtet, um die Transparenz der in der EU durchgeführten klinischen Studien zu erhöhen und die Sicherheit für die Studienteilnehmer durch eine bessere Überwachung zu verbessern. Rechtsgrundlage für die Struktur ist Artikel 11 der Richtlinie 2001/20/EG zur Anwendung der guten klinischen Praxis. Die GCP regelt und sieht für Deutschland vor, dass ein Zulassungsantrag erst gestellt werden kann, wenn eine geplante klinische Studie in EudraCT registriert ist. Das Register ist seit dem 1. Mai 2004 in Betrieb, und mit Stand Oktober 2018 sind weit über 55 355 Studien registriert [42].

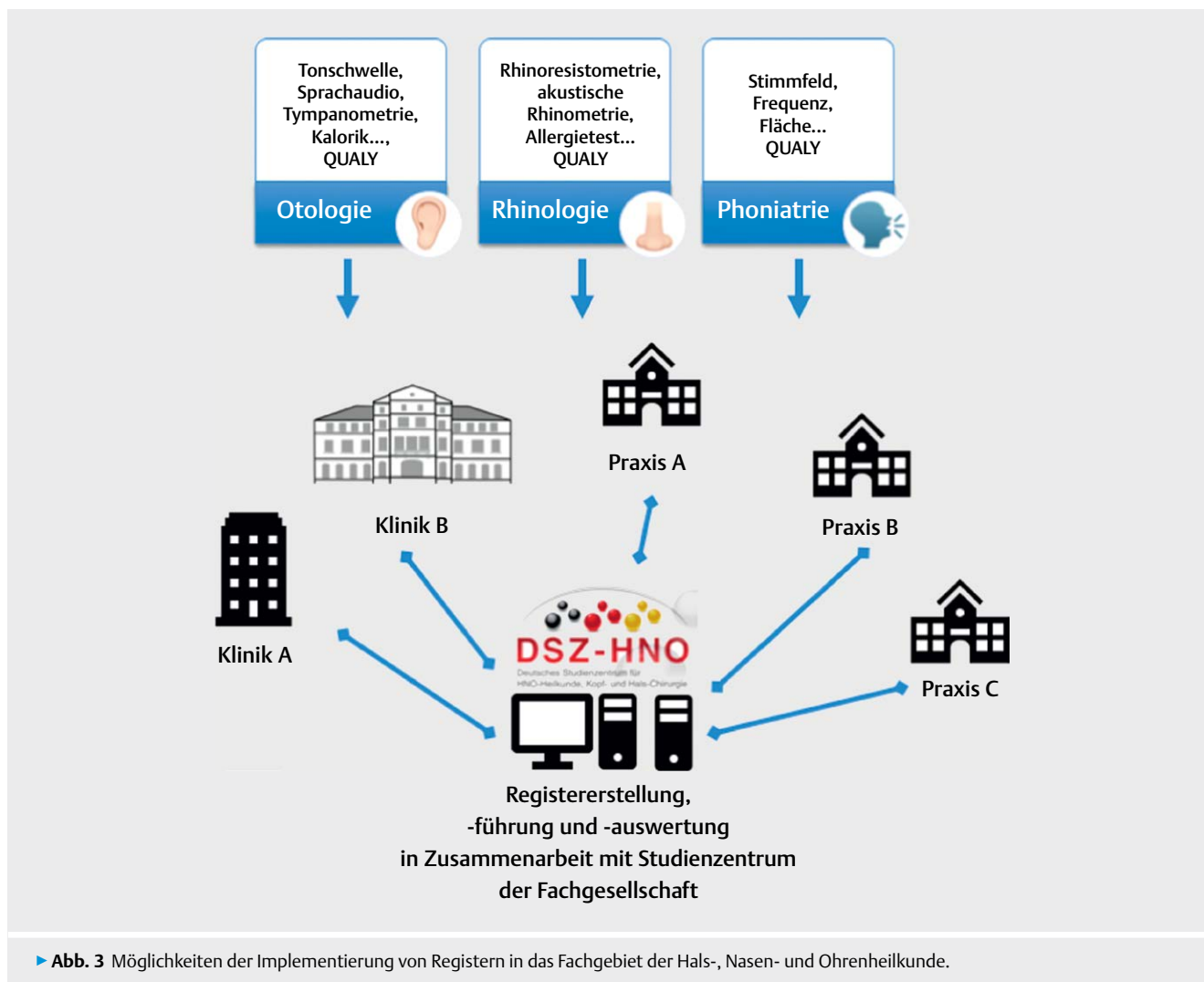
## 9. Ausblick

Register haben vielfältige Einsatz- und Nutzungsmöglichkeiten: Ärzte in Klinik, Praxis und Forschung, Wissenschaftler, und ärztliche Vereinigungen nutzen Register als Basis für Präventionsmaßnahmen, klinische Fragestellungen, Qualitätssicherung, Versorgungsforschung und Gesundheitspolitik. Die Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde hat bisher wenig Berührungspunkte mit Registern. Dies spiegelt die Tatsache wider, dass die DGHNO als einzige der großen deutschen medizinischen Fachgesellschaften nicht Mitglied des DNVF ist. Die Mitgliedschaft und aktive Teilnahme der DGHNO in dem DNVF ist daher zeitnah anzustreben.

Der Teilbereich „Onkologie“ der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde wird in Deutschland suffizient durch das Krebsregister aufgearbeitet. Die systematische Registrierung des Neugeborenen-Screenings in Deutschland ist aktuell weiter im Aufbau. Eine drastische Reduzierung der nicht erfassten Neugeborenen in allen Bundesländern sowie eine Verbesserung der Qualität der Datenerhebung sind notwendig, damit in Deutschland kein Neugeborenes mit einer relevanten Hörstörung durch das Raster fallen kann.

Das Weißbuch „Cochlea Implantat Versorgung“ [43], erstellt durch das Präsidium der DGHNO im April 2018, enthält Empfehlungen zur Struktur, Organisation, Ausstattung, Qualifikation und Qualitätssicherung in der Versorgung von Patienten mit einem CI in der Bundesrepublik Deutschland. Die Behandlung von Menschen mit hochgradiger angeborener oder erworbener Schwerhörigkeit bzw. Taubheit ist ein komplexer Prozess der nur mit Hilfe audiologischer, pädagogischer, technischer und medizinischer Expertise innerhalb einer CI-versorgenden Einrichtung gelingt. Der CI-Versorgungsprozess beinhaltet die präoperative Betreuung und Beratung, die Implantation, die postoperative Basis- und Folgetherapie sowie die lebenslange Nachsorge. Fehler des CI-Versorgungsprozess führen zu einer ausbleibenden oder ungenügenden Hör- und Sprachentwicklung betroffener Kinder, einer ungenügenden Ergebnisqualität, einer Minderung der Lebensqualität, einem Verlust oder einer ausbleibenden Wiedererlangung der Sozialisation und der Erwerbsfähigkeit sowie zu medizinischen Komplikationen. Das Weißbuch „Cochlea Implantat Versorgung“ soll damit als eine zukünftige Grundlage zur Zertifizierung von CI-versorgenden Einrichtungen sowie der Einrichtung eines nationalen CI-Registers dienen. Die Datenerfassung des CI-Registers ist in folgende 9 Datenblöcke gegliedert:

1. Basisdaten  
(Versorgende Einrichtung; Patienten-ID Pseudonym; Geburtsdatum; Geschlecht; Muttersprache)
2. Präoperative Audiometrie  
(Tonschwellenaudiogramm (500, 1000, 2000, 4000 Hz); Freiburger Hörverlust Zahlen; Freiburger Einsilber (65, 80, 100 dB SPL))
3. Präoperative Höranamnese  
(Hörverlust seit Geburt, Kindheit, Jugend- bzw. Erwachsenenalter; Hörverlust / Taubheit in Jahren (0–1, 1–5, 5–10, 10–20, > 20); Hörgerätenutzung im CI Ohr)
4. Implantat  
(Implantationsdatum; Implantathersteller; Implantatseriennummer)
5. Operation  
(Operationsdatum; Primär-/Revisionsoperation; Elektrodeninsertion (Rundfenster, Cochleostomie); Insertionstiefe (partiell, vollständig); radiologische Lagekontrolle (konventionelles Röntgen-Stenvers, DVT, CT))
6. CI bezogene Komplikationen  
(Revisionsbedürftige Fehllage der Elektrode; Fazialisparese; stationäre Aufnahme; Meningitis; Tod)
7. CI-Nutzung und Rehabilitationsfortschritt  
(Patient zur Nachuntersuchung erschienen; CI Nutzungsdauer (Zeit in Stunden/Tag) durch Patientenangabe / data logging erhoben; aktueller Rehabilitationsstatus (Basistherapie, Folgetherapie, Nachsorge))



8. Postoperative Audiometrie  
(Zeit nach CI-Operation in Monaten; Tonschwellenaudiogramm unversorgt; Verwendung von akustischer Komponente/EAS; Gegenseite bei Restgehör okkuldiert/vertäuscht; Freiburger Einsilber mit CI bei 65 dB SPL; Satztestergebnisse (OLSa, GöSa, HSM) in Ruhe und im Störgeräusch)
9. Lebensqualität  
(modifizierter / in die deutsche Sprache übersetzter „Nijmegen Cochlear Implant Questionnaire (NCIQ)“)

Das Fachgebiet der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde bietet durch die Erfassung von multiplen Parametern in nahezu allen Teilbereichen des Faches exzellente Voraussetzungen zur Implementierung von Registern. Vollständigkeit, Vollzähligkeit und hohe Datenvalidität bestimmen maßgeblich die Registerqualität. Grundlage hierfür ist die positive Zustimmung und Annahme des Registers sowohl von Patienten als auch von meldenden Einrichtungen. Dies ist bei der Registerplanung und -entwicklung besonders zu berücksichtigen. In der Otologie existieren eine Vielzahl von subjektiven und objektiven audiologischen Testverfahren. Im Falle einer Vereinheitlichung der Testparameter, wie z. B. die Durchführung des Freiburger Sprachver-

ständlichkeitstest bei 65 und 80 dB, wäre die Etablierung von Registern für die Themenschwerpunkte „chronische Otitis media“, „aktive Mittelohrimplantate“, „Hörsturz“, „Akustikusneurinome“ denkbar. Auch die systematische Registrierung des Schwindels vestibulärer Genese, der Allergologie, der Rhinologie und der Phoniatrie stellen eine Basis für Prävention und Therapie dar. Gerade diese etablierten, standardisierten und sämtlich digital und metrisch erfassten Messungen bieten einzigartige Voraussetzungen für die Anlage von Registern (► **Abb. 3**).

Vor dem historischen Hintergrund und der langen Tradition unseres Faches mit seinen vielfältigen, sehr lange und in vielerlei Hinsicht unverändert angewendeten Therapieverfahren ist die wissenschaftliche, evidenzbasierte Untermauerung und Überprüfung mit Registern eine einzigartige Chance für die Weiterentwicklung der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde.

#### Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- [1] Röhrig B, du Prel JB, Wachtlin D et al. Studientypen in der medizinischen Forschung. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 262–268
- [2] Beaglehole R, Bonita R, Kjellström T. Einführung in die Epidemiologie. Bern: Verlag Hans Huber 1997; 1–240
- [3] Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern Epidemiology. Types of epidemiologic studies. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 87–99
- [4] Müller D, Augustin M, Banik N, Baumann W, Bestehorn K, Kieschke J, Lefering R, Maier B, Mathis S, Rustenbach SJ, Sauerland S, Semler SC, Stausberg J, Sturm H, Unger C, Neugebauer EAM. Memorandum Register für die Versorgungsforschung. *Gesundheitswesen* 2010; 72: 824–839
- [5] Neugebauer EAM, Stausberg J. Was Register leisten können und was nicht. *Unfallchirurg* 2016; 119: 493–500
- [6] Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M. Randomisierte klinische Studien: Teil 17 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 663–668
- [7] German National Cohort (GNC) Consortium. The German National Cohort: aims, study design and organization. *Eur J Epidemiol* 2014; 29: 371–382
- [8] Syed SM, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet* 2014; 383: 999–1008
- [9] Mathis-Edenhofer S, Piso B. Formen medizinischer Register – Definitionen, ausgewählte methodische Aspekte und Qualität der Forschung mit Registern. *Wien Med Wochenschr* 2011; 161: 580–590
- [10] Klinkhammer-Schalke M, Marschner N, Hofstädter F. Register in der onkologischen Versorgungsforschung. Was können sie leisten? *Onkologie* 2012; 18: 142–150
- [11] Last JM. A Dictionary of Epidemiology. In: Last JM, Harris SS., (Hrsg.). New York: New York Oxford University Press; 2000
- [12] Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch. Gesetzliche Krankenversicherung. §137d. 2017 <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/137.html>
- [13] Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342: 1878–1886
- [14] Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA Jr, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999; 341: 2061–2067
- [15] Steg PG, Lopez-Sendon J, Lopez de Sa E, Goodman SG, Gore JM, Anderson FA Jr, Himbert D, Allegro F, van de Werf F. External validity of clinical trials in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2007; 167: 68–73
- [16] Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health* 2007; 10: 326–335
- [17] Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, Welch HG, Wenneberg DE. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002; 346: 1128–1137
- [18] Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *JAMA* 1998; 280: 1747–1751
- [19] Beerheide R. GKV-Selbstverwaltungsstärkungsgesetz. *Ärzteblatt* 2017; A203
- [20] U.S. Department of Health and Human Services FaDAF. Guidance for Industry. Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacovigilance Assessment. 2005 <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071696.pdf>
- [21] International Society of Pharmacoepidemiology (ISPE). Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2015; <https://www.pharmacoepi.org/resources/policies/guidelines-08027>
- [22] Eudralex. VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. 2008 [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-9\\_de](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-9_de)
- [23] Hamad F. "Chapter 13: Health information systems: Clinical data capture and document architecture". In Urquhart C, Hamad F, Tbaishat D, Yeoman A. *Information Systems: Process and Practice*. London: Facet Publishing; 2017: 233–253
- [24] Nonnemacher M. Datenqualität in der medizinischen Forschung. Leitlinie zum adaptiven Management von Datenqualität in Kohortenstudien und Registern. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2007
- [25] Shah BR, Laupacis A, Hux JE, Austin PC. Propensity score methods gave similar results to traditional regression modeling in observational studies: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 550–559
- [26] Lui KJ. Estimation of attributable risk for case-control studies with multiple matching. *Stat Med* 2005; 24: 2953–2962
- [27] Lui KJ. Interval estimation of the proportion ratio under multiple matching. *Stat Med* 2005; 24: 1275–1285
- [28] Austin PC, Platt RW. Survivor treatment bias, treatment selection bias, and propensity scores in observational research. *J Clin Epidemiol* 2010; 63: 136–138
- [29] Austin PC. The performance of different propensity-score methods for estimating differences in proportions (risk differences or absolute risk reductions) in observational studies. *Stat Med* 2010; 29: 2137–2148
- [30] Austin PC. A critical appraisal of propensity-score matching in the medical literature between 1996 and 2003. *Stat Med* 2008; 27: 2037–2049
- [31] Die Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit. DSGVO – BDSG: Texte und Erläuterungen. Bonn: BfDI-Info; 2018: 1–299
- [32] Stausberg J, Semler S, Neugebauer EAM. Ein Register für Register und Kohorten: Empfehlungen zu Metadaten und Verfahrensregeln. *Gesundheitswesen* 2014; 76: 865–873
- [33] Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.. *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut, Berlin 2017
- [34] World Cancer Report 2014. Stewart BW, Wild CP., (Hrsg.). Lyon, International Agency for Research on Cancer. 2014; 1–632
- [35] Höfer C, Lefering R. Jahresbericht 2018 – TraumaRegister DGU für den Zeitraum 2017. Köln: AUC – Akademie der Unfallchirurgie GmbH; 2018: 1–33
- [36] Arbeitsgemeinschaft Deutschsprachiger Schlaganfall-Register (ADSR) [www.schlaganfallregister.org](http://www.schlaganfallregister.org)
- [37] Niederländer C, Wahlster P, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Registries of implantable medical devices in Europe. *Health Policy* 2013; 113: 20–37
- [38] Schweizerisches Cochlear Implant Register (CI-Datenbank). Zwischenbericht 31.12.2016.
- [39] Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinie), Fassung vom 18.06.2015, in Kraft getreten am 01.09.2016 (veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 18.08.2016 B1)
- [40] Nennstiel-Ratzel U, Brokow I, Söhl K, Zirngibl A, Zehnhoff-Dinnesen A, Matulat P, Mannsmann U, Rieger A. Endbericht zur Evaluation des Neugeborenen-Hörscreenings 2011/2012 im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses. *Oberschleißheim: Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit* 2017; 1–284
- [41] The portal for rare diseases and orphan drugs [www.orpha.net/consor/cgi-bin](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin)
- [42] <https://eudract.ema.europa.eu>
- [43] Präsidium der DGHNO. Weißbuch Cochlea Implantat (CI)-Versorgung. Empfehlungen zur Struktur, Organisation, Ausstattung, Qualifikation und Qualitätssicherung in der Versorgung von Patienten mit einem Cochlea-Implantat in der Bundesrepublik Deutschland. Bonn, 2018: 1–34