

RECUR – Aufbau eines automatisierten digitalen Registers für Patient*innen mit rezidivierenden Steinen des oberen Harntraktes

RECUR – Establishment of An Automated Digital Registry for Patients with Recurrent Stones in the Upper Urinary Tract

Autoren

Tabea Walther¹ , Erik Farin², Martin Boeker^{2, 3}, Hans-Ulrich Prokosch⁴, Harald Binder², Friederike Praus¹, Nico Ploner⁴, Urs Alexander Fichtner², Petar Horki², Renate Haeuslschmid², Susanne Seuchter⁴, Christian Gratzke¹, Martin Schoenthaler¹

Institute

- 1 Urologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland
- 2 Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg Medizinische Fakultät, Freiburg, Deutschland
- 3 Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, München, Deutschland
- 4 Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

Schlüsselwörter

Urolithiasis, Versorgungsforschung, Register, Medizinische Informatik-Initiative, MIRACUM, Digitalisierung

Key words

Urolithiasis, Digitalization, Registry

Bibliografie

Gesundheitswesen 2021; 83 (Suppl. 1): S27–S32

DOI 10.1055/a-1651-0311

ISSN 0949-7013

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Tabea Walther
Urologie
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Straße 55
79106 Freiburg
Deutschland
tabea.walther@uniklinik-freiburg.de

ZUSAMMENFASSUNG

Nierensteine werden wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes mellitus aufgrund ihrer Häufigkeit zu den Volkskrankheiten gezählt. Erkrankte können durch akute Schmerzen, wiederholte Krankenhausaufenthalte und relevante Folgeerkrankungen belastet sein. Daraus folgen auch erhebliche Kosten, die Gesellschaft und Gesundheitssystem tragen müssen. Die Rezidivrate liegt bei 50%. Mit dem Register für RECURRENT UROLITHIASIS (RECUR) sollen bestehenden Evidenzlücken geschlossen werden. Dabei handelt es sich um ein prospektives longitudinales Register, dessen Aufbau und Implementierung vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen der Förderung „Aufbau modellhafter, patientenbezogener Register für die Versorgungsforschung“ finanziert wird. Es basiert auf der digitalen Infrastruktur der Medizinischen Informatik-Initiative des BMBF. Ziel ist es, möglichst viele Patient*innen der 10 teilnehmenden Kliniken mit mehr als einer Nierenstein-Episode einzuschließen, um neue Erkenntnisse über Risikofaktoren, Diagnose- und Behandlungsalgorithmen zu erhalten. Im Rahmen des RECUR Projekts sollen neben klinischen Routinedaten auch „Patient Reported Outcomes“ von Patienten mit rezidivierenden Nierensteinen erhoben werden. Die Erhebung dieser Daten werden für alle teilnehmenden Standorte in Form von digitalen Fragebögen mithilfe einer Smartphone App durchgeführt und mit den medizinischen Daten aus dem Krankenhausinformationssystemen in pseudonymisierter Form zusammengeführt. Das RECUR-Register hat durch seinen vollständig föderierten, digitalen Ansatz einen modellhaften Charakter. Dieser ermöglicht die Rekrutierung vieler Patient*innen, die Erfassung eines breiten Datenspektrums und dessen Aufbereitung bei gleichzeitig geringem Verwaltungs- und Personalaufwand.

ABSTRACT

Kidney stones, like cardiovascular diseases and diabetes mellitus, affect a large number of people. Patients suffer from acute pain, repeated hospitalizations and associated secondary diseases, such as arterial hypertension and renal insufficiency. This results in considerable costs for the society and its health

care system. The recurrence rate is as high as 50%. The registry for RECURRENT URolithiasis (RECUR) aims to fill existing evidence gaps. The prospective and longitudinal RECUR registry is funded by the German Ministry of Education and Science (BMBF). It is based on the digital infrastructure of the German Medical Informatics Initiative (MII). RECUR aims to include patients that have suffered from more than one stone occurrence and treated at any one of the ten participating university hospitals of the MIRACUM consortium. The intention is to obtain new information on risk factors and to evaluate different diagnosis and treatment algorithms. Along with the data form the

patient's Electronic Health Records (EHR), the RECUR project will also collect Patient Reported Outcomes data from patients with recurrent kidney stones. These data will be collected at participating sites using digital questionnaires via a smartphone app. These data will be merged with medical data from the hospital information systems and saved in the MII research data repositories. The RECUR registry has a model character due to its fully federated, digital approach. This allows the recruitment of many patients, the collection of a wide range of data and their processing with low administrative and personnel costs.

Einführung

Mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 10% in industrialisierten Ländern zählen Harnsteine (Urolithiasis) zu den Volkskrankheiten [1, 2]. Neben Blasensteinen sind diese zum Großteil (mehr als 95%) Nieren- oder Harnleitersteine, also Steine des oberen Harntraktes. Betroffen sind häufig 30–50-Jährige, Männer 1,4-mal häufiger als Frauen. Die gesundheitsökonomischen Folgen durch Behandlungskosten und Arbeitsausfälle sind hoch und übersteigen die anderer häufiger urologischer Erkrankungen, wie der gutartigen Prostatavergrößerung oder des Prostatakrebses [3]. Die Erkrankten erleiden häufig akute, extrem schmerzhafte Nierenkoliken, welche zum Teil einer stationären Therapie bedürfen. Zusätzlich sind je nach Größe und Lage mehrere operative Eingriffe zur Entfernung des auslösenden Nieren- oder Harnleitersteins notwendig. Zu den Folgeerkrankungen zählen Blutvergiftung (Sepsis), Einschränkung der Nierenfunktion und Bluthochdruck, deren Risiko bereits nach einem Steinereignis steigt [4].

Ungefähr die Hälfte der Nierenstein Patient*innen bilden erneut Steine und werden somit als Rezidivsteinbildner*innen bezeichnet [5]. Dabei sind nur für etwa 20% dieser Patienten*innen spezielle Risikofaktoren bekannt (► **Tab. 1**).

Für die überwiegende Mehrheit der Patient*innen liegen keine Erkenntnisse zu Risikofaktoren vor. Es können aber weitere variable (Umwelt, Ernährung) und feste, genetisch determinierte Faktoren angenommen werden [7]. Hierzu liegen jedoch nur wenige epidemiologische Untersuchungen vor. Ziel des Nationalen Registers für RECURRENT URolithiasis (RECUR) ist die Beschreibung der Krankheitslast für Patient*innen und Gesellschaft, die Identifizierung von Risikofaktoren sowie die Evaluation von Behandlungs- und Vorbeugungsmöglichkeiten.

Therapieoptionen

Viele, insbesondere kleinere Nierensteine können spontan über Harnleiter, Harnblase und Harnröhre ausgeschieden werden. Häufig kommt es dabei jedoch zur akuten Nierenkolik, wenn ein im Harnleiter steckender Stein zum Harnaufstau der entsprechenden Niere führt. Dies erfordert eine ausreichende Schmerztherapie, oft im Rahmen einer stationären Behandlung. Kommt es nicht zum spontanen Steinabgang, so können weitere Maßnahmen, wie das Einlegen einer Harnleiterschleife, notwendig werden. Zur aktiven Entfernung eines größeren Steines stehen verschiedene minimal-

invasive Eingriffsverfahren zur Verfügung. Zu diesen gehören die „Zertrümmerung von außen“ durch extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) und die Entfernung durch Spiegelung des Harntraktes durch die Harnröhre (ureterorenoskopische Steinentfernung, URS) oder über einen Punktionskanal durch die Haut (perkutane Steinentfernung, PCNL). Obwohl diese Verfahren bereits in den 1980er Jahren eingeführt wurden, gibt es weiterhin nur unzureichende Erkenntnisse zu deren Effektivität, insbesondere im Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen [8]. Das geplante Register kann hier mit Daten aus der Behandlungsrealität („real world data“) der beteiligten Zentren zur Evaluation der Behandlungsansätze beitragen.

Forschung

Im Vergleich mit anderen Bereichen, wie z. B. Herz- oder Krebserkrankungen, gibt es im Bereich Urolithiasis weniger wissenschaftlich hochwertige Veröffentlichungen [9]. Dies erscheint in erster Linie durch eine geringere öffentliche oder auch industrielle (Pharma- oder Medizintechnikunternehmen) Förderung bedingt. Zum einen handelt es sich beim Harnsteinleiden nicht um eine primär lebensbedrohliche Erkrankung, zum anderen sind aber auch die Behandlungserfolge durch die bestehenden Therapien sehr gut [10]. Grundsätzlich ist die Durchführung experimenteller, randomisierter Studien aufwendig, gestaltet sich in chirurgischen Disziplinen aber besonders schwierig. Dies betrifft insbesondere die Rekrutierung potentieller Proband*innen, die sich nicht nach dem „Zufallsprinzip“ behandeln lassen wollen. Darüber hinaus sind die aus hochspezialisierten Zentren an einem selektierten Patientengut gewonnenen Daten nicht ohne Einschränkungen auf andere Kliniken übertragbar.

Demgegenüber ermöglicht die Registerforschung die Analyse großer Mengen sogenannter „Real World“-Daten aus unterschiedlichen Behandlungszentren. Das RECUR-Register wird zunächst für 5 Jahre gefördert und soll anschließend von der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) weitergeführt werden. Somit wird dieses longitudinale Register umfangreiche Daten zur längerfristigen Verlaufsbeobachtung der Proband*innen liefern können. Diese Daten sollen eine Risikoabschätzung hinsichtlich spezifischer primärer und sekundärer Einflussfaktoren, insbesondere auch angewandter Diagnostik, Therapien und Vorbeugungsmaßnahmen ermöglichen.

► **Tab. 1** Risikofaktoren für rezidivierende Urolithiasis [5, 6].

Bekannte Risikofaktoren für rezidivierende Harnsteine (Auszug)	
Allgemeine Risikofaktoren	Frühes Auftreten der ersten Steinepisode
	Positive Familienanamnese für Urolithiasis
Krankheiten, die eine Steinbildung begünstigen	Überfunktion der Nebenschilddrüsen
	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
	Neurologische Erkrankungen
	Sarkoidose
Erbkrankheiten	Cysteinurie
	Primäre Hyperoxalurie
Anatomische Varianten des Harntraktes	Hufeisenniere
	Ureterabgangsenge
	Markschwammniere

Ziele des RECUR-Registers

Mit dem Register sollen nachfolgende epidemiologisch, gesundheitsökonomisch und aus Sicht der Versorgungsplanung relevante Forschungsfragen beantwortet werden:

- 1) Beschreibung der Krankheitslast: Welche Bedeutung hat die Harnsteinerkrankung für einzelne Erkrankte und das Gesundheitssystem?
 - Folgen der Erkrankung für die Betroffenen (wahrgenommene Einschränkungen der Aktivität und Teilhabe aufgrund von Urolithiasis, Arbeitsfähigkeit, Lebensqualität)
 - Sozioökonomische Auswirkungen (z. B. Dauer des Krankenhausaufenthalts, Arbeitsunfähigkeitstage)
 - Geschlechterabhängige Auswirkungen der Urolithiasis

Hypothesen:

- Die wiederholt auftretende Harnsteinerkrankung führt zu messbaren Einschränkungen der Aktivität, Teilhabe, Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit der Betroffenen.
- Die Erkrankung führt bei einem Teil der Patient*innen zu relevanten Arbeitsausfällen/Krankheitstagen (> 5 Tage/Jahr bei > 20 % der Erkrankten).
- Das Gesundheitssystem wird durch die Erkrankung erheblich belastet (≥ 1 x jährliche stationäre Behandlung bei > 20 % der Betroffenen).
- Männer im arbeitsfähigen Alter sind häufiger betroffen als Frauen im arbeitsfähigen Alter

- 2) Bestimmung und Validierung von Risikofaktoren: Wie können wir Patient*innen mit dem Risiko eines Steinrezidivs über die bekannten Risikofaktoren hinaus identifizieren?

- Personalisierte Medizin: Berücksichtigung soziodemografischer Faktoren (Alter, Bildung, sozioökonomischer Status), fester (genetischer) Merkmale sowie der individuellen Variabilität des Lebensstils und der Ernährungsgewohnheiten
- Entwicklung eines Risikoscores zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit weiterer Steinrezidive
- Validierung des Risikoscores anhand von longitudinalen Registerdaten
- Ableitung von Konsequenzen für Prävention und Behandlung

Hypothesen:

- Die genannten Merkmale unterscheiden sich bei Betroffenen mit häufigen und jenen mit seltenen erneuten Steinereignissen (Quasi-Kontrollgruppe) und im Vergleich zur nicht-betroffenen Bevölkerung. Für letzteres können die erhobenen Daten mit Daten aus der nationalen Kohorte verglichen werden.
- Aus diesen Ergebnissen kann ein entsprechender Risikoscore zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit eines Steinrezidivs entwickelt werden.
- Dieser Risikoscore kann anhand von longitudinalen Registerdaten validiert werden

- 3) Evaluierung der Behandlungsmethoden: Welches ist die optimale individuelle Behandlungsstrategie für Erkrankte?

- Risikoadjustierter Vergleich der Ergebnisse verschiedener Behandlungsoptionen (Überwachung vs. medizinische Behandlung vs. chirurgische Behandlung)
- Hierfür sollen für die Betroffenen relevante Ergebnisparameter betrachtet werden. Dies sind nicht der radiologische Nachweis erneuter Harnsteine, sondern (u. a.) die Häufigkeit schmerzhafter steinassoziierter Ereignisse, ambulante und stationäre (Wieder-) Behandlungen, Krankheitstage oder wahrgenommene Einschränkungen der Aktivität, Teilhabe und Lebensqualität aufgrund von Urolithiasis.

Hypothesen:

- Es lassen sich Unterschiede der verschiedenen Behandlungsmethoden und verschiedener Patientengruppen hinsichtlich patientenrelevanter Ergebnisparameter feststellen.
- Aus diesen Ergebnissen lassen sich individuelle Behandlungsalgorithmen ableiten. Diese können bei zukünftigen steinassozierten Ereignissen bereits eingeschlossener oder neuer Patient*innen Anwendung finden.
- Die entwickelten Behandlungspfade für individuelle Patient*innen führen in der Folge zu weniger steinassozierten Ereignissen und einer höheren Lebensqualität als eine standardisierte Behandlung. Dies wird im Längsschnitt durch die Registerdaten untersucht.

Methoden

Technische Infrastruktur

Das RECUR-Register nutzt die technische Infrastruktur des MIRACUM¹-Konsortiums, welches innerhalb der BMBF-geförderten Medizininformatik-Initiative (MII) gegründet wurde. Insgesamt umfasst das Konsortium 10 Universitätskliniken mit ihren jeweiligen Universitäten, 2 Fachhochschulen und einen Industriepartner aus dem Bereich der automatisierten Textverarbeitung (**Box 1**).

DIE TEILNEHMENDEN MIRACUM-STANDORTE

- Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Technische Universität Dresden
- Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen, Malteser Waldkrankenhaus Erlangen
- Universitätsklinikum Freiburg, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe-Universität Frankfurt
- Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, Justus-Liebig-Universität Gießen
- Universitätsmedizin, Universität Greifswald
- Universitätsklinikum Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
- Universitätsklinikum Magdeburg, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- Universitätsmedizin Mainz, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
- Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, Philipps-Universität Marburg

Im Rahmen der MII werden an den teilnehmenden Kliniken Datenintegrationszentren (DIZ) aufgebaut, die schrittweise verschiedene Module klinischer Daten (Basisdaten, Laborwerte, Radiologiebefunde usw.) aus den Krankenhausinformationssystemen (KIS) der jeweiligen Kliniken aufbereiten, in pseudonymisierter Form in wissenschaftlichen Datenbanken speichern und für wissenschaftlichen Fragestellungen zur Verfügung stellen können. Dabei bleiben zum einen die Primärdaten in den KIS unberührt, zum anderen verlassen auch die harmonisierten Forschungsdaten das jeweilige Zentrum nicht. Die Daten bleiben somit unter vollständiger Kontrolle der einzelnen Zentren.

Forschungsfragen können von Wissenschaftler*innen der Zentren formuliert und als Anfrage an das Use and Access Committee (UAC) des MIRACUM-Konsortiums am jeweiliger Standort gestellt werden. Die erforderlichen Daten können dann in aggregierter (zusammengefasster) Form aus den Forschungsdatenbanken der Zentren, die zugestimmt haben, abgerufen werden. Das verteilte Register erlaubt entsprechend auch nur verteilte Analysen. Durch Pseudonymisierung und Abfragen in aggregierter Form sind Identifikation von und Rückschlüsse auf einzelne Patient*innen nicht möglich.

¹ <https://www.miracum.org/>

Für RECUR werden zwei Datenquellen genutzt: a) vorhandene Behandlungsdaten aus den KIS der beteiligten Zentren und b) Patientenberichtete Angaben aus validierten Fragebögen (sogenannte Patient Reported Outcomes, PROs). Letztere werden den Teilnehmer*innen über eine RECUR Smartphone-App zur Verfügung gestellt. Über diese Patienten-App erhalten die Teilnehmenden darüber hinaus einen regelmäßigen Newsletter zum Thema Harnsteine, der auch über die ebenfalls eingerichtet RECUR-Website eingesehen werden kann.

Datenmanagement und Datensicherheit

Die klinischen Daten für das RECUR Register werden mithilfe der etablierten ETL-Werkzeuge der MII und des MIRACUM-Konsortiums erfasst (**Ex**traktion der Behandlungsdaten aus dem KIS), verarbeitet (**T**ransformation = Pseudonymisierung und Anpassung der Datenstruktur), gespeichert (**L**oad) und analysiert. Durch die Extraktion in eine Forschungsdatenbank bleiben Behandlungsdaten im KIS unangetastet. Die Patienten-berichteten Angaben werden nach Eingabe in der Patienten-App in einer Cloud abgelegt und können über eine lokale RECUR-Anwendung direkt in die Forschungsdatenbank des DIZ der jeweiligen Kliniken transferiert werden. Dies ist nur möglich, wenn die Patient*innen sich in Ihrer Klinik identifiziert haben. Bei der Identifizierung wird ein Token generiert, welches die Klinik zur Einsicht der Daten in der Cloud und das DIZ zum Abrufen und Speichern dieser Daten ermächtigt.

Das Datenschutzkonzept des RECUR-Registers umfasst folgende Maßnahmen:

1. Umsetzung aller Maßnahmen zur Datensicherheit und Datenschutz der Datenintegrationszentren (DIZ) und Klinikrechenzentren der beteiligten Kliniken.
2. Pseudonymisierung der in den lokalen Forschungsdatenbanken gespeicherten Patienteninformationen.
3. Auswertung aller Daten in aggregierter Form (verteilte Analysen). Es findet kein Austausch individueller Patientendaten zwischen den beteiligten Konsortien oder einer zentralen Stelle statt.
4. Ein umfassendes Datenschutzkonzept für die Implementierung der Patienten-App einschließlich der Zwischenspeicherung der Daten in pseudonymisierter Form in einer DSGVO-konformen Cloud. Eine Zuordnung dieser Daten kann nur in der behandelnden Klinik des Patienten oder der Patientin über eine entsprechende lokale IT-Anwendung erfolgen.

Leistungskennzahlen wie Anzahl der teilnehmenden Patient*innen, die Frequenz eingehender PROs und das Erreichen von prädefinierten Meilensteinen sowie Qualitätsmerkmale wie Vollständigkeit, Richtigkeit und Genauigkeit der erfassten Daten des Registers werden regelmäßig durch die DIZ der teilnehmenden Zentren überprüft. Die Projektleitung erstellt jährlich einen Leistungs- und Qualitätsbericht.

Zielgruppe, Rekrutierung und Widerruf

In das Register sollen Patient*innen mit mehr als einem Harnstein, die an einem der MIRACUM-Standorte behandelt werden, aufgenommen werden. Bei mehr als 200 geeigneten Patient*innen pro Zentrum und Jahr rechnen wir mit einer Teilnehmerzahl zwischen 500–1000 pro Jahr.

In Frage kommende Patient*innen erhalten in den behandelnden Zentren eine Informationsbroschüre zum RECUR-Register.

Diese geht insbesondere auf den Zweck des geplanten Registers und den Nutzen für Teilnehmer*innen ein. Im Rahmen der stationären oder ambulanten Behandlung erhalten Interessierte die Möglichkeit, Fragen mit dem Ärzteteam zu besprechen. Für die Teilnahme am Register wird den Patient*innen kein finanzieller Anreiz geboten. Bei bestehendem Interesse kann die RECUR Patienten-App über einen QR-Code auf dem Flyer heruntergeladen werden. Bevor die App genutzt werden kann, erfolgt eine visuell unterstützte Erklärung der Datenflüsse in einfacher Sprache. Am Ende der Kurzpräsentation besteht die Möglichkeit, die gesamte Patientenaufklärung zu lesen. Im Anschluss kann die Zustimmung zur Teilnahme am Register durch Setzen eines Hakens in der App erteilt werden.

Der Widerruf der Teilnahme kann sowohl in der App, als auch per Mail oder postalisch an die RECUR-Koordinierungsstelle erfolgen. Ein Widerruf hat die Löschung aller für das RECUR-Register gespeicherten Daten im DIZ und in der Cloud zur Folge. Analysen, die bereits mit den konsentierten Daten durchgeführt und abgeschlossen wurden, können nicht mehr gelöscht werden. Ebenfalls vom Widerruf nicht betroffen sind Daten, welche nicht gezielt für das RECUR-Register gespeichert wurden und für die gesetzliche Aufbewahrungsfristen bestehen.

Datensatz

Der RECUR-Datensatz besteht aus klinischen Daten und PROs. Zu den klinischen Daten gehören die Diagnosen nach ICD-10 (International Classification of Diseases), die Behandlungen nach OPS (Operationen- und Prozedurenschlüssel), die Labordaten nach LOINC (Logical Observation Identifiers Names and Codes), Radiologie Befunde (perspektivisch durch automatisierte Textverarbeitung standardisierter Befundungen) und die Medikation.

Über die PROs werden mithilfe von validierten Fragebögen Informationen zur Soziodemografie, Lebensqualität, Teilhabe, Arbeitsfähigkeit, Ernährung und körperlicher Aktivität gesammelt. Diese Fragebögen werden in Pakete aufgeteilt und den Patient*innen in etwa vierteljährlichen Abständen über die App zur Verfügung gestellt. Zur Sicherstellung der Vollständigkeit der Daten werden bei fehlender Bearbeitung drei Erinnerungen in wöchentlichen Abständen gesendet. Die erhobenen PROs sind sowohl für die Patient*innen über das Smartphone als auch für die Behandelnden über die lokale RECUR-Anwendung am klinischen Arbeitsplatz einsehbar. Die lokale RECUR-Anwendung ermöglicht über das KIS Einsicht in die in der externen Cloud gespeicherten Daten, jedoch keine Speicherung der Daten im KIS selbst. Auf diese Art und Weise werden Patient*innen und behandelnde Ärzt*innen befähigt, das persönliche Risikoprofil zu diskutieren. Zu keinem Zeitpunkt werden diagnostische oder therapeutische Untersuchungen nur für das Register durchgeführt.

Datenanalyse

Zur Beantwortung der Forschungsfrage 1 „Beschreibung der Krankheitslast“ werden deskriptive Analysen genutzt. Für die Validierung von Risikofaktoren (Forschungsfrage 2) erwarten wir ein hohes Aufkommen unvollständiger Datensätze, deren Werte nicht zufällig verteilt sind. Um Verzerrungen durch fehlende Werte zu reduzieren, werden multiple Imputationen, also mehrfaches Einsetzen geschätzter Werte, angewandt. Mehrebenenmodelle (two-level multiple logistic regression models) werden mit der abhängigen Vari-

able Steinrezidiv durchgeführt, um Clustereffekte, also Effekte, die von den Zentren ausgehen, zu berücksichtigen. Mithilfe von Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Analysen wird die Vorhersagekraft der Risikofaktoren bestimmt. Der Youden-Index und die Fläche unter der Kurve (area under curve, c-Statistik) werden berechnet.

Die Vorhersagemodelle sollen einer internen und externen Validierung unterzogen werden. Mithilfe der Bootstrapping-Methode, also der Ziehung multipler Stichproben innerhalb der Stichprobe, erfolgt die interne Validierung. Für die externe Validierung muss das auf einer Stichprobe basierende Modell mit einem anderen, unabhängigen Datensatz getestet werden. Wir werden die Daten des ersten Jahres für die Generierung des Modells nutzen und diese dann mit den Daten des zweiten Jahres validieren.

Zur Auswertung der verschiedenen Behandlungsmethoden (Forschungsfrage 3) wird Propensity Score Matching (PMS) angewendet. Dieses Verfahren wird zunehmend als Alternative zu traditionellen, regressionsanalytischen Adjustierungsverfahren genutzt und kann beim Treatment-Vergleich in nicht-randomisierten Designs Unterschiede zwischen Behandlungsgruppen berücksichtigen. Um die geschachtelte Struktur unserer Daten zu berücksichtigen, werden gewichtete Propensity-Score-Schätzer verwendet.

Analysen bezüglich der Forschungsfrage 1 werden alle 6 Monate durchgeführt; Berechnungen im Zusammenhang mit Forschungsfrage 2 und 3 erfolgen in jährlichen Abständen.

Um Untergruppen innerhalb der Patientenpopulation und Behandlungsmuster zu identifizieren, werden wir Deep-Learning-Techniken anwenden. Am Ende des Projekts wird dieses Analyseverfahren gemeinsam mit dem PMS für eine finale Analyse eingesetzt werden, deren Ziel es ist, prognostisch relevante Untergruppen zu identifizieren. Alle Analysen werden in einem im Vorhinein geschriebenen statistischem Analyseplan definiert.

Diskussion

Das RECUR-Register erscheint in der Registerlandschaft in Deutschland, aber auch weltweit, einmalig. Die Modellhaftigkeit besteht insbesondere in den nahezu vollautomatisierten Abläufen. Diese werden durch die vollständige Digitalisierung aller Funktionalitäten des Registers ermöglicht. Dies beginnt mit der Information und Rekrutierung der Patient*innen, die sequentiell über eine ausgehängte Informationsbroschüre, die RECUR-Website und letztlich die formale Patienteninformation und -einwilligung ohne zusätzlichen personellen Aufwand erfolgt. Letztere basiert auf dem „Muster-Einverständnis“ (Broad Consent) der MII [11]. Für das behandelnde Ärzteteam bedeutet der Hinweis auf das Register möglicherweise sogar eine gewisse Entlastung, da Patient*innen über diese Plattform viele Informationen zu ihrer Erkrankung erhalten können. Dies unterstützt das „Konzept des informierten Patienten“

► **Tab. 2** RECUR Grundsätze.

RECUR Grundsätze:

- Niedrige Eintrittsbarrieren für möglichst vollständige Rekrutierung
- Niedriger Verwaltungsaufwand für die teilnehmenden Zentren
- Übersichtliche Menge an Fragen pro Bearbeitungseinheit für Patient*innen
- Möglichkeit der Beantwortung in einem ruhigen, bekannten Umfeld

und „shared decision-making“ [12]. Gleiches gilt für die Datenerfassung. Die klinischen Daten aus den KIS, ebenso wie die durch die Patient*innen über die App an die RECUR-Cloud übermittelten Daten, werden in den DIZ der teilnehmenden Zentren nach Einwilligung datenschutzkonform automatisiert in Forschungsdatenbanken übertragen. Dieses Gesamtkonzept soll eine umfassende und ressourcenschonende registergestützte Versorgungsforschung im Bereich Urolithiasis ermöglichen und somit bestehende Evidenzlücken füllen (► **Tab. 2**).

Allerdings bedingt der digitalisierte Aufbau des Registers auch mögliche Limitationen. Die notwendige Nutzung eines Smartphones kann zu einer Selektion junger und/oder gut ausgebildeter Teilnehmer*innen führen. Dieser Effekt wird sich möglicherweise in den nächsten Jahren durch die zunehmende Nutzung digitaler Medien über alle Bevölkerungsgruppen hinweg weiter verringern. Es ist anzunehmen, dass ein Teil der potentiellen Proband*innen einer automatisierten Datenverarbeitung kritisch gegenüber stehen wird. Diesen berechtigten Bedenken soll mit einer klar verständlichen, umfassenden und mit Grafiken unterlegten Aufklärung begegnet werden. Darüber hinaus steht an jedem Zentrum ein geschultes Ärzteteam zur Verfügung, an das sich interessierte Patient*innen wenden können.

Da die Teilnehmenden durch RECUR über einen langen Zeitraum begleitet werden sollen, wird es eine Herausforderung darstellen, sie aktiv im Register zu halten. Gerade bei Patient*innen, die über lange Zeit hinweg kein steinbezogenes Ereignis hatten, könnte die Motivation zur Teilnahme an den Befragungen nachlassen. Durch eine ansprechende Benutzeroberfläche der App und interessante Inhalte der RECUR-Website sowie geringe Anforderungen beim Ausfüllen der Fragebögen und motivierende Erinnerungsnachrichten, soll ein kontinuierlicher Rücklauf der PROs unterstützt werden. Des Weiteren haben Patient*innen die Möglichkeit, einen speziell auf sie zugeschnittenen Newsletter mit Informationen und Tipps zum Thema Harnsteinleiden zu abonnieren. Im Falle des Widerrufs der Teilnahme am Register werden die Teilnehmenden gebeten, Angaben zu möglichen Gründen zu machen. Anhand der Auswertung dieser Antworten sollen Maßnahmen zur Steigerung der Adhärenz entwickelt bzw. angepasst werden.

Die organisatorische Struktur des Registers umfasst derzeit 10 der 36 deutschen Universitätskliniken. Dabei handelt es sich um hochspezialisierte Zentren mit möglicherweise eingeschränktem Zugang für bestimmte Patientengruppen (ländliche Regionen). Diese Aspekte können die Übertragbarkeit der Ergebnisse einschränken. Diesbezüglich ist die schrittweise Ausweitung der im Rahmen der MII an das Netzwerk angeschlossenen auch nicht-universitären Kliniken vorgesehen.

Durch die laufende umfangreiche datenschutzrechtliche Prüfung und das entsprechend aufwendige Genehmigungsverfahren der Ethikkommissionen hat sich der für Q2/2021 geplante Einschluss der ersten Teilnehmer*innen des RECUR-Registers verschoben. Wir hoffen dennoch im Förderzeitraum bis 2024 bereits ausreichend Pro-

banden rekrutieren zu können, so dass die vorgesehenen Analysen erfolgen und Antworten auf die versorgungswissenschaftlichen Fragestellungen gegeben werden können. Langfristig soll das Nationale Steinregister helfen, die Rahmenbedingungen der Diagnostik und Behandlung von Patient*innen mit Nierensteinen nachhaltig zu verbessern und spezifische Präventionsstrategien zu etablieren.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Hesse A, Brändle E, Wilbert D et al. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol* 2003; 44: 709–713
- [2] Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA et al. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. *Kidney Int* 2003; 63: 1817–1823
- [3] Strohmaier WL. Socioeconomic aspects of urinary calculi and metaphylaxis of urinary calculi. *Urol Ausg A*. März 2000; 39: 166–170
- [4] Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N et al. u. a. Kidney stones and kidney function loss: a cohort study. *BMJ* 2012; 345: e5287
- [5] Skolarikos A, Straub M, Knoll T et al. u. a. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol* 2015; 67: 750–763
- [6] Halbritter J, Baum M, Hynes AM et al. u. a. Fourteen monogenic genes account for 15 % of nephrolithiasis/nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol JASN* 2015; 26: 543–551
- [7] Praus F, Schönthaler M. Modifiable and non-modifiable risk factors for urolithiasis. *Urol Ausg A*. 2019; 58: 1281–1288
- [8] Srisubat A, Potisat S, Lojanapiwat B et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones. *Cochrane Database Syst Rev* 24: 2014; CD007044
- [9] Schoenthaler M, Miernik A, Wilhelm K et al. u. a. Level of evidence, sponsorship, conflict of interest policy and commercial impact of PubMed-listed clinical urolithiasis-related trials in 2014. *BJU Int*. Mai 2016; 117: 787–792
- [10] Schoenthaler M, Wilhelm K, Katzenwadel A et al. u. a. Retrograde intrarenal surgery in treatment of nephrolithiasis: is a 100 % stone-free rate achievable? *J Endourol*. Mai 2012; 26: 489–493
- [11] Mustertext zur Patienteneinwilligung | Medizininformatik-Initiative [Internet]. [zitiert 4. August 2021]. Verfügbar unter <https://www.medizininformatik-initiative.de/de/mustertext-zur-patienteneinwilligung>
- [12] Siyam T, Shahid A, Perram M et al. u. a. A scoping review of interventions to promote the adoption of shared decision-making (SDM) among health care professionals in clinical practice. *Patient Educ Couns*. Juni 2019; 102: 1057–1066