LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Department “Institut für Informatik”

Bachelorarbeit

Die Konzepte mobiler Datenerfassung für klinische Studien in Deutschland und den USA

Sena Özdogan
sena@oezdogan.de

Bearbeitungszeitraum: 20.01.2021 bis 09.07.2021
Betreuer: Dr. phil. Ferdinand Tusker
Verantw. Hochschullehrer: Prof. Dr. François Bry

Erklärung

„Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt, alle Zitate als solche kenntlich gemacht sowie alle benutzten Quellen und Hilfsmittel angegeben habe.“

München, den 08.08.2021

Sena Özdogan

Abstract

Digital transformation has changed the way clinical research is conducted. E-technologies such as smartphones or wearables are increasingly being used to collect data for clinical studies. Research participants can now take part in clinical studies outside of a test center and independent of location. Patients are more and more involved in research and healthcare by providing patient reported outcomes electronically. The subjective state of health is recorded in the form of electronic data via various technological devices. For the concepts of this mobile health data acquisition, there are requirements for data quality, data protection, the technical framework and acceptance. There is fierce international competition among technology companies, each of which is working on concepts designed to optimize the mobile collection of health data. A comparison between the USA and Germany shows that the USA dominates the market.

Danksagung

Ich möchte mich bei Prof. Dr. François Bry für die Möglichkeit bedanken, diese Bachelorarbeit an der Lehr- und Forschungseinheit für Programmier- und Modellierungssprachen zu schreiben.
Besonders möchte ich ihm für die gute Betreuung der Arbeit danken. An dieser Stelle ein herzliches Dankeschön an Herrn Tusker, für die regelmäßigen Rückmeldungen und Beratungen während des Entstehens der Arbeit. Ich bin beiden für die gute und ermutigende Betreuung sehr dankbar. Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie und insbesondere bei Elif für die Geduld, die mentale Unterstützung, die Ratschläge beim Verfassen dieser Arbeit und das Korrekturlesen bedanken.

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einführung ... 1

2 Aufgabenstellung ... 2

3 Electronic Patient-Reported Outcomes (ePRO) ... 3

3.1 Mobile IT-Werkzeuge ... 4
3.1.1 Tragbare Geräte ... 5
3.1.2 Bring Your Own Device (BYOD) ... 5
3.1.3 Sensoren ... 6

3.2 Zuverlässigkeit elektronischer Datenerfassung ... 7
3.2.1 ePRO ... 8
3.2.2 Sensoren ... 8
3.2.3 Bewertung und Handlungsbedarf ... 9

4 Bedingungen mobiler Datenerfassung im klinischen Bereich ... 10

4.1 Schutz und Sicherheit von Gesundheitsdaten ... 10
4.1.1 Gesundheits- und personenbezogene Daten ... 10
4.1.2 Big Data in der biomedizinischen Forschung ... 11

4.2 Deutschland ... 12
4.2.1 Datenschutz- Grundverordnung DSGVO ... 12
4.2.2 Einwilligung ... 12
4.2.3 Anonymisierung ... 13
4.2.4 Pseudonymisierung ... 13

4.3 USA ... 14

4.4 Bewertung und Handlungsbedarf ... 15

4.5 Technische Rahmenbedingungen ... 15

5 Akzeptanz ... 17

5.1 Deutschland ... 17

5.2 USA ... 17

6 Markt für mobile Datenerfassung ... 18

6.1 USA ... 18
6.1.1 Ochsner Health System O Bar ... 18
6.1.2 Apple ResearchKit ... 19
6.1.3 Medable Axon ... 21

6.2 Deutschland ... 22
6.2.1 Climedo ... 22

6.3 Kompetitive Analyse ... 23

7 Vergleich im Überblick ... 24

8 Fazit ... 25

8.1 Kritische Würdigung ... 25

8.2 Ausblick ... 25

9 Quellenverzeichnis ... 27

1 Einführung

Digitalisierung ist kein Modewort mehr, sie ist längst in unserem Alltag und die am schnellsten voranschreitende gesellschaftliche Veränderung in unserem täglichen Leben [1].

Sie hat die Durchführung klinischer Studien aber auch das gesamte Ökosystem der klinischen Forschung verändert [2]. Im Jahr 2017 gaben etwa 77% amerikanische Erwachsenen an, ein Smartphone zu besitzen, verglichen mit 35% im Jahr 2011. Die Zunahme des Besitzes an elektronischen Geräten wurde weltweit beobachtet, in geringerem Maße auch in Entwicklungsländern [3]. Diese Entwicklungen haben wesentlichen Einfluss auf die Durchführung von klinischen Studien. E-Technologien werden bei der Erhebung von Daten für klinische Forschungen immer mehr mit eingebunden [4]. Forschungseinrichtungen setzen auf ein neues Konzept: Virtuelle klinische Studien. Diese basieren im Vergleich zum Face-to-Face Ansatz auf einen Remote-Ansatz und finden auch außerhalb eines Prüfzentrums statt. Sie nutzen technologische Möglichkeiten (Apps, Monitoring-Geräte, usw.) sowie Internetplattformen für die Rekrutierung und Beratung. Somit wird ForschungsteilnehmerInnen die Teilnahme an jeder Phase der Studie auch in häuslicher Umgebung ermöglicht [5]. Die Erweiterung des Internetzugangs über Smartphones, Tablets und Wearables können für Forschungen nützlich sein und somit positive Auswirkungen auf die Gesundheit haben [6].

Im Gesundheitssystem wirkt der Patient immer mehr mit. Gesundheitsleistungen orientierten sich schwerpunktmäßig mehr an den Bedürfnissen, und Präferenzen der PatientInnen. Die Weltgesundheitsorganisation hat erklärt, dass die Einbeziehung von Patienten in ihre eigene Gesundheitsversorgung nicht nur erstrebenswert ist, sondern eine soziale, ökonomische und technische Notwendigkeit [7].

Durch die Digitalisierung wird der Prozess der Patientenzentrierung begünstigt und bietet offenkundig viele Chancen. Die Anerkennung von Patienten als ExpertInnen für ihren eigenen Körper trägt der zunehmenden Bedeutung von „patient-reported-outcomes“ (PRO) Rechnung [8]. Heutzutage können Patienten über mobile Geräte auf ePRO-Systeme (Apps) zugreifen, um in Echtzeit zu berichten, wie sie ihren subjektiven Gesundheitszustand, ihre Stimmung und ihr Zurechtkommen im Alltag einschätzen. PROs werden zunehmend in klinischen Studien und Kohortenstudien eingesetzt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Interventionen aus Sicht des Patienten zu bewerten [9]. Dies ist auf die Verfügbarkeit, die geringen Kosten und die Zuverlässigkeit moderner mobiler Geräte sowie auf das die Forderung, eine verbesserte Datenqualität zu erzielen, zurückzuführen. Da die meisten PROs ursprünglich in Stift- und Papierform entwickelt wurden, muss beim Wechsel eines PRO in eine elektronische Form (ePRO) beachtet werden, dass diese Formänderung nicht die Messeigenschaften des Originalinstruments beeinflusst [10].

In den letzten zwanzig Jahren haben auch die Food and Drug Administration (FDA) und die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) schrittweise zur patientenorientierten Arzneimittelentwicklung

beigetragen, indem PRO-Endpunkte für neue Arzneimittelanwendungen und Daten von PROs in die Arzneimittelkennzeichnung einbezogen wurden [11].

E-Technologien spielen auch hier eine zunehmende Rolle, manifestiert u.a. im wachsenden Markt für Gesundheits-Apps, bei denen das technisch mögliche Potenzial jedoch, aufgrund rechtlicher Beschränkungen, bei weitem nicht ausgeschöpft ist. Neue Technologien, mobile Endgeräte und künstliche Intelligenz ermöglichen medizinische und physiologische Daten sowie tägliche Aktivitäts- und Umweltdaten zu erfassen [12]. Durch eine intelligente Verarbeitung dieser Datenmengen mithilfe moderner Analytik sowie künstlicher Intelligenz können neue und aussagekräftige Einblicke gewonnen werden, die zu neuen Erkenntnissen in der Gesundheitsforschung führen können. Die Erfassung und Verarbeitung der Daten stellt dabei große Anforderungen an die unterschiedlichen Werkzeuge und Softwarelösungen, die hierfür eingesetzt werden. In der patientenzentrierten klinischen Forschung ist die Erfassung und Verwaltung von Daten wichtig [13]. Durch einen gezielten Einsatz von digitalen Innovationen kann das Ziel der Patientenorientierung vorangetrieben werden [14].

2 Aufgabenstellung

Wer IT-Infrastrukturen in der klinischen Forschung nutzen möchte, steht vor einer Fülle an Entscheidungen: Was muss bei einer Software für klinische Studien beachtet werden? Gibt es bereits IT-Lösungen für bestimmte Studien? In welchem Bereich ist eine Entwicklung sinnvoll [15]?

In der vorliegenden Arbeit soll auf das Potenzial elektronischer PRO-Datenerfassung (ePRO) in klinischen Studien eingegangen werden. Ziel ist es, einen Überblick darüber zu geben, wie E-Technologien in das Design und die Durchführung virtueller Studien integriert werden und welche zu beachtenden technischen Rahmenbedingungen aufkommen. Anschließend wird ein Überblick über die aktuelle Technologie wie Apps und Wearables, vorhandene Softwarelösungen zur Erfassung und Verwaltung von Daten vorgestellt. Gesondert werden Herausforderungen, Gesetze und Richtlinien, die bei der Nutzung solcher Infrastrukturen aufkommen, betrachtet. Es wird untersucht, inwieweit die Voraussetzungen für eine sichere Datensammlung erfüllt sind. Probleme im Bereich Datenschutz werden dargelegt und mögliche Lösungen, die eine höhere Akzeptanz gewährleisten, dargestellt.

Gegenstand der Darstellung in dieser Arbeit ist eine vergleichende Betrachtung der aktuellen Aktivitäten in klinischen Studien im Bereich der patientenorientierten klinischen Forschung in Deutschland und den USA. Die Schwerpunkte liegen auf der Akzeptanz, dem Datenschutz, und der Zugriffsmöglichkeiten auf Geräte für eine mobile Datenerfassung.

3 Electronic Patient-Reported Outcomes (ePRO)

PRO wird der Bericht über den Status des Gesundheitszustands eines/r Patienten/Patientin genannt, der direkt vom ihm stammt. Eine Zwischenbeurteilung des Status durch den Arzt/die Ärztin ist ausgeschlossen. PROs werden in vielen Bereichen angewandt. Sie erlauben wissenschaftliche Analysen, tragen zur Qualitätssicherung bei und werden für Prozesse zur Bewertung von Gesundheitstechnologien (Health Technology Assessment) und Medizinprodukten genutzt. Es fällt eine Reihe an Gesundheitszuständen unter den Begriff PRO, beispielsweise die Lebensqualität, die Symptomschwere, die körperliche Beweglichkeit, der Grad der psychischen Belastung oder die krankheitsbedingte Beeinträchtigung im Alltag.

EPROs sind PROs, die elektronisch gesammelt werden. In der Vergangenheit wurden Patientenberichte hauptsächlich in Papierformaten gesammelt. Dies geschah in Form von Umfragen, die einmal oder mehrmals während einer Studie gesammelt wurden oder in Form eines Patiententagebuchs, das während der Studie regelmäßig gesammelt wurde. Der Übergang von papierbasierten Erfassungssystemen auf elektronische und mobile Erfassungssysteme hat die Datenerfassung für klinische Studien vereinfacht. PRO-Werkzeuge ermöglichen die Sammlung von Daten direkt vom Patienten, auch in der täglichen Routine. Diese Form der Datensammlung war vor der Digitalisierung mit hohem Verwaltungsaufwand verbunden. Zudem waren Datensätze unvollständig[16].

Der Schritt in Richtung ePRO begann in den 1990er Jahren und wurde durch verschiedenen Überlegungen vorangetrieben. Neben einer schnelleren Datenerfassung, einer Verbesserung des Datenmanagements und der Datenqualität durch elektronische Datenerfassung, wurde bei den ProbandInnen eine verbesserte Compliance durch Verwendung von Alarmen, Erinnerungen sowie Datums- und Zeitinformationen erzielt. 2009 wurden diese Überlegungen durch die FDA in einer Guidance for Industry zum Thema Patient Reported Outcome (PRO) verschriftlicht [17]. Von PRO erhoffte man sich unter anderem, unterschiedliche Wahrnehmungen gesundheitlicher Aspekte durch den Arzt/ die Ärztin und PatientInnen zu erkennen, sowie verschwommene Schilderungen zu vermeiden und die Reliabilität von Informationen durch Standardisierung zu optimieren, ohne dass vom Arzt geführte Interviews unbedingt notwendig sind.

Durch die Fortschritte technologischer Systeme ergeben sich für die Zukunft hinsichtlich der Erhebung, Übertragung und Auswertung von patientenbezogenen Daten weitere Potenziale und Verbesserungen bei der elektronischen PRO-Datenerfassung. Neben der sofortigen Abrufbarkeit der Daten gibt es die Möglichkeit, die ePRO-Daten mit der elektronischen Patientenakte zu verknüpfen [18]. Mehr gesundheitliche Sicherheit wird durch mögliche Warnsignale durch Wearables beim Verlassen eines Werteintervalls für einen gesundheitlich relevanten Parameter gewährleistet. Durch eine direkte Datenermittlung können Fehler bei der Dateneingabe oder gänzlich fehlende Informationen vermieden werden [19]. Außerdem ermöglichen webbasierte Plattformen die Berichterstellung von mehreren Standorten aus und unabhängig von einer Begegnung mit Gesundheitsdienstleistern [20].

Durch eine schnellere und automatisierte Datensammlung ist es heute möglich, Muster von potenziellen Wirkmechanismen zu ermitteln und so empirische Zusammenhänge zu erklären [21]. Beispielsweise können Korrelationen zwischen dem Auftreten von Symptomen und dem Vorliegen einer Krankheit erkannt werden. Durch die vereinfachte Sammlung vielfältiger Daten können verschiedene Variablen miteinander verknüpft werden. Die Verknüpfung von Datensätzen in dieser Größenordnung ist in der traditionellen medizinischen Forschung mit sehr hohem Aufwand verbunden [22].

Es ergeben sich aber auch einige Herausforderungen bei der Umwandlung auf eine elektronische Datenerfassung. So bleibt es bei der Durchführung von elektronischen Studien häufig unberücksichtigt, ob bei den Probanden Hürden zur Nutzung bestehen oder ob sich die gewählten Probandenkollektive überhaupt für die Nutzung von ePRO eignen, was grundsätzlich Folgen auf die Qualität der Erhebung haben kann. Unklar ist auch, für welche Probandengruppen sich ePRO basierte Verfahren eignen und inwiefern bereits auf die Herausforderungen reagiert wurde. Des Weiteren bleibt offen, wie praktikabel und effizient elektronische und mobile Erfassungssysteme bei der Erhebung von PRO sind [23].

Für die Gesundheitssysteme ergeben sich höhere Kosten im Vergleich zur Papierverwaltung. Eine Vorausplanung wird notwendig [24]. Ebenso müssen das klinische Personal und die ForscherInnen entsprechend ausgebildet werden [25]. Unzureichende Informationstechnologien wie fehlende Computer und sichere Server an Forschungsstandorten müssen ergänzt werden [26]. Nicht zuletzt stellt der allgemeine Widerstand der Gesundheitskultur gegen elektronische Verwaltung ein Hindernis für einen flüssigen Übergang in die Digitalisierung des Gesundheitssystems dar [27].

3.1 Mobile IT-Werkzeuge

Bei der Wahl des richtigen Werkzeugs für die Erfassung von Daten müssen wie die Patientenpopulation, der Studienort, die Merkmale des Werkzeugs und die Kosten berücksichtigt werden. Für die Effektivität der Forschung ist dabei die Auswahl des am besten geeigneten Werkzeugs von entscheidender Bedeutung.

Es gibt zwei Arten von ePRO-Datenerfassungssystemen: die telefonbasierten IVR-Systeme (Interactive Voice Response) und die bildschirmbasierten Systeme. Zu ihnen zählen auch gerätebasierte Systeme, d.h. auf einer bestimmten Hardwareplattform installierte Software, webbasierte Systeme und herunterladbare anwendungsbasierte Systeme.

Die PRO-Datenerfassung kann an einem Studienort wie der Klinik oder einer unbeaufsichtigten Umgebung, z. B. zu Hause, am Arbeitsplatz oder in der Schule erfolgen. Für die Remote-Datenerfassung in klinischen Studien werden zurzeit hauptsächlich tragbare Touchscreen-Geräte verwendet. Dabei wird den Studienteilnehmern ein tragbares Gerät mit Softwareprogramm zur Verfügung gestellt. Einen moderneren Ansatz stellt „Bring Your Own Device“ (BYOD) dar. Hier nutzen ProbandInnen ihre eigenen

internetfähigen Mobilgeräte für die Remote-Datenerfassung. Sie laden sich eine notwendige App herunter oder nutzen das webbasierte Datenerfassungsportal. Durch die Verbreitung von Smartphones birgt BYOD hohes Potenzial. Allerding müssen hier wissenschaftliche und betriebliche Probleme berücksichtigt werden. Dennoch ist die Zukunft für ePRO-Datenerfassung vielversprechend und die Nutzung von BYOD schlägt ein neues Kapitel auf.
Einige der verschiedenen Arten verfügbarer ePRO-Datenerfassungstechnologien werden in Folgendem kurz beschrieben [28].

3.1.1 Tragbare Geräte

In der Hand tragbare Geräte haben die PRO-Landschaft stark verändert und den Übergang zur ePRO-Datenerfassung beschleunigt. Den Großteil der tragbaren Geräte bilden Smartphones. Sie sind zu den Hauptwerkzeugen der ePRO-Datenerfassung geworden. Insbesondere für Remote-PRO-Datenerfassung bieten Sie durch ihre Mobilität und Touchscreen-Funktionalität erhebliche Vorteile. Diese Geräte unterstützen den Zugriff auf webbasierte Datenerfassungsportale (z.B. interaktive Webantwortsysteme) durch das Herunterladen von Apps mit ePRO-Funktionen oder durch gerätebasierte Systeme. Hierbei ist zu beachten, dass sich das Werkzeug bei Zugriff auf ein Datenerfassungsportal automatisch an das Betriebssystem, den Browser und die Bildschirmgröße des Geräts anpasst. Primär wurden die gesammelten Daten von tragbaren Geräten offline synchronisiert, d.h. die Daten wurden temporär auf dem Gerät gespeichert, bis sie auf einen lokalen oder zentralen Server hochgeladen wurden. Durch die Fortschritte in Funk- und Mobiltelefonen können Daten nun sofort auf einem zentralen Server oder einer Datenbank gespeichert werden [29].
Die StudienteilnehmerInnen können sowohl ihre eigenen Geräte, als auch von Studienzentren zur Verfügung gestellte Geräte verwenden.

3.1.2 Bring Your Own Device (BYOD)

Wie oben aufgeführt, werden bei BYOD ausschließlich eigens mitgebrachte Geräte (z.B. Smartphone, Tablet, Laptop, Desktop-PC) genutzt. Aufgrund des Strebens nach patientenzentrierten klinischen Studien bildet Bring Your Own Device eine attraktive Alternative. Aus Probandensicht besteht ein erhöhtes Interesse an diesem Konzept [30]. Durch die Nutzung der eigenen Mobilgeräte fallen Probleme wie Bereitstellungskosten, Lieferprobleme, Schulung der MitarbeiterInnen oder Wartungen, die bei der elektronischen Datenerfassung auftreten, weg [31]. Mit BYOD können unter unbeaufsichtigten Bedingungen langfristige, objektive Messungen im alltäglichen Leben aufgezeichnet werden. Die App-erfassten Daten werden dann über das Internet auf eine Datenbank übertragen.
Dieser Ansatz hat viele Vorteile womit auch das Interesse an der Entwicklung von Datenerfassung-Apps steigt. Auch, wenn BYOD bei der patientenzentrierten Forschung eine vielversprechende Möglichkeit

bietet, stellt die große Menge von Daten sowohl wissenschaftliche als auch operative Herausforderungen dar [32].

3.1.3 Sensoren

Patient-Reported-Outcomes ermöglichen zwar essenzielle Einblicke in die Effektivität der Behandlung, diese müssen jedoch in Kombination mit zuverlässigen Messungen bei der Nutzung im täglichen Leben optimiert werden. Das erfordert den Einsatz von mobiler Sensortechnologie.

Ein Sensor oder Mikrosensor arbeitet als Messgrößenwandler. Er erfasst und misst physikalische, chemische oder physiologische Parameter aus einer physikalischen Umgebung und übersetzt diese in ein elektrisches Ausgangssignal.

Anders als bei der klassischen Elektrokardiographie (EKG) oder Elektroenzephalographie (EEG) werden die Daten von Sensoren zunächst als Rohdaten erfasst und schließlich über einen Algorithmus in Parameter übersetzt.

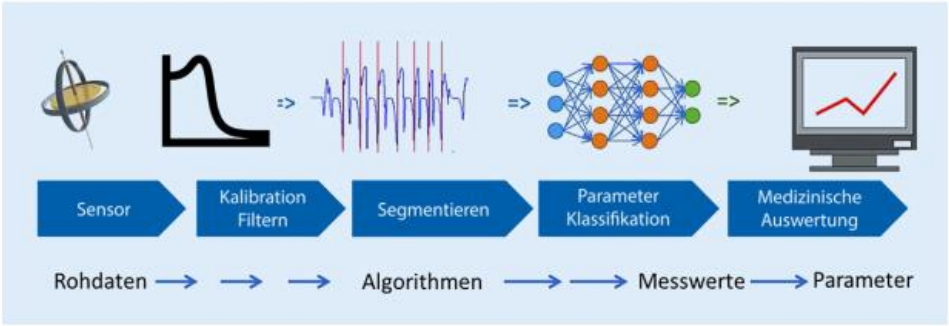

Abbildung 1: Die vom Sensor gemessenen Rohdaten werden über mathematische Schritte in Parameter übersetzt, die für die medizinische Auswertung in den Versorgungsprozess integriert werden müssen.

Je nach Einsatzgebiet werden die Mikrosensoren in Smartphones bzw. separate Geräte (z.B. Wearables) eingebaut. Durch die Entwicklung des Smartphones hat diese Methode der Datenerhebung rapide zugenommen und wird in verschiedenen Bereichen der empirischen Forschung eingesetzt. Für diese sind besonders Daten, die in Alltagssituationen erfasst wurden, wichtig. Die Koppelung der PRO-Fragebögen mit dem Einsatz mobiler Sensortechnologie wie Wearables ermöglicht eine ortsunabhängige Überwachung der PatientInnen im häuslichen Umfeld. Wearables können in Armbändern, Gürteln und sogar in Kontaktlinsen integriert sein. Durch die Verknüpfung mit einem mobilen Endgerät wie dem Smartphone werden die Daten der Benutzer synchronisiert und zusammengefasst. Sie können mit

- Beschleunigungssensoren (zur Abschätzung der körperlichen Aktivität)
- Gyroskopen (zur Bestimmung der Drehbewegungen)
- Magnetometern (Kompass)
- GPS-Systemen
- Log-Dateien (zur Protokollierung der Gerätenutzung)

- Mikrofonen (zur Erfassung von Umweltkontext oder sozialen Interaktionen etc.)
- Kameras (um Bilder vom Kontext zu machen oder um physiologische Messungen durchzuführen, beispielsweise die Erfassung der Herzfrequenz mittels der Durchleuchtung des Fingers) und anderen Sensoren ausgestattet sein.

Die Bewegungsgeschwindigkeit kann ein Hinweis auf Depressionen oder Müdigkeit sein, während das Entsperren des Smartphone-Bildschirms auf Konzentration oder Angst deuten kann.

Neben dem positiven Aspekt der Echtzeit-Erfassung und Übertragung von Daten an eine Datenbank steigt im Gegensatz zur klassischen Forschung in Studienzentren durch Messungen im Alltag die ökologische Validität. So können durch Datenerhebungen im realen Leben fehlerhafte Messungen wie bei der sogenannten Praxis- oder Weißkittel-Hypertonie vermieden werden. Dieses Phänomen beschreibt zu hohe Blutdruckwerte, die bei Messungen im Labor oder in einem ähnlichen Umfeld aufkommen können, wenn die Patienten unter Stress geraten. Durch eine ortsunabhängige Messung hingegen lassen sich Daten in Echtzeit erfassen. Auf diese Weise können „Ausreißer-Ereignisse“ anhand von objektiven Parametern wie Bewegung oder Lokalisation erkannt und durch spezifische über das Smartphone verschickte Momentfragen besser festgehalten werden. Durch die Verwendung solcher elektronischen Tagebücher wird ein Bias durch Verzerrungen in der Erinnerung der PatientInnen verringert. Da viele ProbandInnen ihre Smartphones immer in Reichweite halten und Wearables mehrere Stunden am Körper tragen, sind wiederholte Datenerfassungen möglich. Dies erlaubt die Feststellung von zeitgebundenen Schwankungen und kurzzeitigen Veränderungen [33].

3.2 Zuverlässigkeit elektronischer Datenerfassung

Mit neuen Technologien in der klinischen Forschung wächst auch die Herausforderung an die Methodik zur Erhebung, Verarbeitung und Auswertung von Daten. Mit neuen Informationstechnologien ergeben sich neue Möglichkeiten hinsichtlich Statistiken mit der Verknüpfung von neuen Datensätzen. Damit verbunden sind aber auch Einflussfaktoren, die Auswirkungen auf Validität und Reliabilität haben. Damit sich diese neuen statistischen Modelle in der praktischen Anwendung bewähren können, müssen einige Voraussetzungen vorliegen:

- Die Daten müssen objektiv gemessen werden, sodass unterschiedliche Beurteiler auf gleicher Informationsgrundlage zu den gleichen Ergebnissen kommen würden.
- Die Daten müssen reliabel sein, sodass bei Messwiederholungen vergleichbare Werte entstehen.
- Es muss ein hoher Validitätsgrad gewährleistet sein, indem zumindest ein wesentlicher Aspekt des interessierenden Merkmals gemessen wird [34].

Es ist zurzeit noch nicht geklärt, ob die neuen ePRO Systeme diesen Anforderungen entsprechen. Zumindest der im Vergleich zu Medizinprodukten weniger aufwändige Zulassungsprozess von Apps,

zur Erfassung von Gesundheitsdaten, stellt die Validität und Reliabilität der Resultate in ein schlechtes Licht [35].

3.2.1 ePRO

Die Recherche nach der Reliabilität und Validität von ePRO-basierten Studien zeigt, dass das Antwortverhalten anders als bei papierbasierten Studien eine größere Komplexität aufweist. Während Fragebögen auf Papier hinsichtlich ihrer Umsetzung wenig Spielraum für Unterschiede bieten, ergeben sich bei elektronisch erfassten Gesundheitsmerkmalen mehrere Faktoren, die das Ergebnis individuell beeinflussen können, was letztlich auch Raum für Bias schafft.

Wurden bei einer Studie PatientInnen durch mehrere unterschiedliche Erhebungsinstrumente über die gleichen Gesundheitsmerkmale befragt, erhielt man trotz gleichem Befragungszeitpunkt unterschiedliche Angaben zum aktuellen Gesundheitsstatus. Dies ließe darauf schließen, dass das Belastungsniveau vom angewandten Erhebungsbogen abhinge [36]. In einer anderen Studie wurden fünf elektronische Versionen von häufig genutzten PRO-Fragebögen zu Fuß- und Gelenkoperationen auf ihre Validität überprüft. Hier wird die Validität der ePRO-Instrumente im geprüften medizinischen Feld hingegen bestätigt [37].

Ob das Antwortverhalten auch von der grafischen Gestaltung des Tools oder der technischen Umsetzung abhängt, lässt sich mangels durchgeführter Studien nicht ermitteln [38].

3.2.2 Sensoren

Die grundlegende Frage, die sich im Kontext der Datenerfassung durch Sensoren stellt, ist die Vergleichbarkeit von sensorbasierten Studien mit herkömmlichen Laborstudien. Eine Herausforderung besteht hier bei der Zuverlässigkeit der Messungen. Smartphones sowie Wearables wurden ursprünglich nicht als Forschungs-Produkte, sondern als Produkte für den allgemeinen Konsum konzipiert. Die Messgenauigkeit für Forschungen hat dabei eine nachrangige Rolle gespielt, weshalb die wissenschaftlichen Anforderungen an eine entsprechende Datenqualität nicht von vornherein gewährleistet ist. Einen Beweis für diese Ungenauigkeit stellt ein Vergleich der Daten von verschiedenen Wearables dar, wobei bei einer Studie unterschiedliche Ergebnisse entstanden. Beispielsweise war die Schrittzahl bei 18- bis 39-jährigen relativ genau, wohingegen Unterschiede bei der Schrittzahl der älteren Altersgruppe bestanden. Dies könne an der ungenauen Platzierung der Wearables und anderen Faktoren liegen, die bei älteren Altersgruppen wahrscheinlicher seien [39].

Nic

Ein weiteres Problem stellt die mögliche Veränderung der Daten dar. Dadurch, dass viele Geräte einen direkten Zugriff auf Daten nicht erlauben, werden sie zunächst durch die Software des Herstellers auf einen Server geladen. Währen dieses Prozesses besteht die Gefahr, dass sie normalisiert, transformiert oder manipuliert werden können.

Eine vierte Schwachstelle von Studien durch solche Konsum-Produkte ist, dass die Hard- und Software nur für kurze Zeit auf dem Markt ist. Softwareupdates, die regelmäßig durchgeführt werden, können dann die Messmethodik überschreiben. Dies macht eine Vergleichbarkeit von Studien über eine längere Zeit unmöglich. Zudem werden energieeffiziente Datenerhebungsstrategien implementiert, d.h. bei Softwareupdates kann die Häufigkeit, mit der ein Merkmal erhoben wird, reduziert werden, was zu ungenauen Messungen führt [40].

3.2.3 Bewertung und Handlungsbedarf

Die elektronische Erfassung von Gesundheitsdaten birgt, wie aufgezeigt, großes Potenzial. Es muss jedoch festgestellt werden, dass die vielen Vorteile der ePRO-Datenerfassung möglicherweise nicht eintreten, wenn Unsicherheiten in Reliabilität und Validität nicht überwunden werden.

Denn die aufgeführten unterschiedlichen Bewertungen über diese Kriterien zeigen, dass noch Optimierungsbedarf in den Standards der e-Tools herrscht und jegliche Variablen, die bei konservativen PRO-Bögen noch keinen Einflussfaktor darstellten, als solche erkannt und standardisiert werden müssen. Die Vorteile der elektronischen Datenerfassung bedeuten wenig, wenn durch eine schlechte Implementierung des PRO-Werkzeugs auf einer ePRO-Plattform fehlerhafte Messungen entstehen. Daher muss der Übergang von papierbasierten- in elektronische Werkzeuge ordnungsgemäß geplant und ausgeführt werden.

Zudem muss neben einer patientenorientierten Gestaltung des ePRO-Werkzeugs eine angemessene Schulung der ProbandInnen zu den Anforderungen der Dateneingabe des Studienprotokolls erfolgen [41]. So kann bei vorher bekannten Faktoren wie Alter und Bildungsstatus vorausschauend Unterstützung angeboten werden, um einerseits die Bereitschaft zur Teilnahme zu erhöhen und andererseits valide Ergebnisse sicherzustellen. Weiterhin muss die Intransparenz bei Dritteinflüssen durch Hersteller von Betriebssoftware sowie der Firmware der vielfältigen Sensorgeräte aufgehoben und somit eine nachvollziehbare Datenintegrität und verbesserte Datenqualität geschaffen werden [42]. Die Datenqualität sollte außerdem kontinuierlich geprüft werden. Dazu ist eine genaue Dokumentation ihrer Herkunft und ihrer Verarbeitungsschritte von Bedeutung. Hierfür können graphenbasierte Metadatenbanken entwickelt werden, die umfangreiche semantische Suchvorgänge ermöglichen. Wenn die Daten sorgfältig beschrieben und bewahrt sind, ist die Grundlage für reproduzierbare Analysen geschaffen [43]. Den Rahmen für einheitliche und kontrollierte Datenformate im Gesundheitsbereich setzt beispielsweise der internationale Datenstandard HL7 (Health Level Seven), der insbesondere spezifische Anweisungen für die Darstellung medizinischer Daten und Informationen liefert. So wird die Kommunikation zwischen Institutionen und Bereichen des Gesundheitswesens ermöglicht. Leider wird HL7 bisher nur innerhalb von Krankenhäusern eingesetzt [44]. Es wäre erstrebenswert, diese oder ähnliche einheitliche Datenstandards auch bei der Kommunikation zwischen dem klinischen und niedergelassenen Sektor anzuwenden.

4 Bedingungen mobiler Datenerfassung im klinischen Bereich

4.1 Schutz und Sicherheit von Gesundheitsdaten

Die bewusste und eigenständige Generierung von Gesundheitsdaten wird von vielen Bürgern als Element der Förderung ihrer Gesundheit und ihres Wohlbefindens betrachtet. Geräte und Programme, die die Bürger dabei unterstützen, werden mit Schlagwörtern wie Lifelogging, Self-Tracking oder Selbstvermessung versehen und verstärken den Eindruck einer besonders authentisch empfundenen Form der Selbstbestimmung. Dabei liegt es auf der Hand, dass die gesammelten Daten nicht zwingend unter individueller Kontrolle bleiben. Demgegenüber steht, dass der Schutz von Daten und informationelle Selbstbestimmung in der Bevölkerung durchaus wertgeschätzt wird [45]. Wie verhält es sich also in Anbetracht dessen, dass es heute fast unmöglich ist, keine Daten zu produzieren, die verschiedenen Interessenten zur möglichen ökonomischen Verwendung dienen, einen datengeschützten Rahmen für die Nutzung neuer Informationstechniken im Gesundheitsbereich zu setzen [46]?

4.1.1 Gesundheits- und personenbezogene Daten

Während gesundheitsrelevante Daten vor der Big Data Revolution noch zu gesundheitsrelevanten Zwecken gesammelt wurden, werden heute allgemein Daten gesammelt, die sich später als gesundheitsrelevant erweisen können. Dies geschieht bei Daten, die das Potenzial haben, neue Erkenntnisse in der biomedizinischen Forschung, Diagnostik, Prädiktion und Therapie zu gewinnen. Erst ein Personenbezug und das damit verbundene Verknüpfungspotenzial von Daten stellt einen monetarisierbaren oder klinisch operationalisierbaren Wert dar. Der Bezug zur Person wird durch Daten wie Name, Telefonnummer, Anschrift o.Ä. hergestellt, kann aber theoretisch durch Pseudonymisierung aufgehoben werden. NutzerInnen können durch single sign-ons (Einmalanmeldedienste) eine Vielzahl von Apps, Diensten und Websites nutzen, jeweils für einen neuen Account. Die betreffende Website erhält dann Zugriff auf die Profildaten des Nutzers, der SSO-Dienstleister aber umgekehrt Daten über seine Webaktivitäten.

Auch ein indirekter Bezug zur Person kann schnell zur vollständigen Identifikation führen. Relevant sind hier die zugrunde liegenden Identifikatoren von Smartphones, die statt mit einer Person mit einem Gerät (Geräte-ID) oder einem Programm verbunden sind. Durch die Verwendung von HTTP-Cookies werden Daten in einem Internetbrowser gespeichert und dadurch eindeutig markiert und mithilfe des *cookie syncing* vollautomatisch und oft ohne Kenntnis des Nutzers mit anderen Dienstleistern abgeglichen. Heute herrscht eine unübersichtliche Lage über die Möglichkeiten, Geräte und Browser mit einem digitalen Fingerabdruck zu versehen und so Personen zu identifizieren. Diese Identifikation ist als besonders kritisch zu bewerten, wenn Geräte Aktivität und Vitalfunktionen des Nutzers

aufzeichnen. Die Aufzeichnung von Internetsuchen und Online-Einkäufen zu Gesundheitsthemen oder die Inanspruchnahme und Abrechnung von Gesundheitsleistungen [47] kann zur Verknüpfung und Anreicherung von Daten führen, sodass durch Zuordnung der Identifikatoren anonyme Daten deanonymisiert werden, wenn einer der Identifikatoren eindeutig eine Person identifiziert [48]. Neben solchen impliziten Identifikatoren weisen explizite Kennzeichen wie genetische oder diverse biometrische Daten (z.B. Fingerabdrücke und Iris-Scans), Fotos und Videos, die mit öffentlichen Datenquellen wie Facebook-Profilfotos abgeglichen werden können, eindeutig auf eine Person hin.

Gesundheitsbezug erlangen die Personendaten, wenn es beispielsweise um Datengewinnung durch digitale Röntgenbilder, Ultraschall, Computertomografie o.Ä. geht. Anamnesen, Labor- und Bildbefunde von PatientInnen, die im Gesundheitssystem behandelt wurden, werden seit Jahrzehnten gesammelt [49]. Zwar sind diese durch die ärztliche Schweigepflicht geschützt, stellen aber dennoch eine monetär höchst wertvolle Ressource für Big-Data Anwendungen dar.

Nicht zuletzt bilden die in 3.2 beschriebenen mobilen IT-Werkzeuge neue Möglichkeiten, Gesundheitsdaten durch die PatientInnen selbst zu generieren.

4.1.2 Big Data in der biomedizinischen Forschung

Es herrscht Unsicherheit darüber, wem die Daten, die Forscher in Labor und Klinik erhoben haben, „gehören“. Forscher oder Institutionen, die die Messungen durchführen oder die Plattformen dazu bieten, betrachten die Daten oft als ihr „Eigentum“, weil sie unter erheblichem finanziellem Aufwand und personellen Ressourcen generiert wurden. Die Publikationen der Studien, die auf diesen Daten aufbauen, bringen Forschern Anerkennung und bei Firmen kommt ein kommerzielles Interesse hinzu. Dies kann bei öffentlich finanzierten Projekten zu Konflikten führen: Beispielsweise tragen BürgerInnen mit ihren Daten zu regelrechten Datenschätzen bei. Während Forscher unter dem Gesichtspunkt des gesamtgesellschaftlichen Interesses für eine explizite Nutzung der gewonnenen Daten plädieren, halten Gerätehersteller an einem Mitspracherecht bei der Nutzung der Daten fest und verwehren teilweise den Zugriff. Während viele Länder Gesundheitsdaten zentralisieren und Institutionen einen offenen Umgang mit Forschungsdaten gewähren, ist Deutschland in Bezug auf den Datenaustausch zurückhaltend. Jedoch besteht seit 2017 eine Medizininformatik-Initiative [50], die verschiedene Datensätze sowie Speicher- und Analysemethoden in einer nationalen Infrastruktur verknüpft.

Trotzdem gestaltet sich der Datenaustausch für die Forschung, insbesondere über Institutionen oder nationale Grenzen hinweg, schwierig [51]. Für ForscherInnen ist ihre Arbeit mit hohen bürokratischen Hürden und Verwaltungskosten verbunden. Sie müssen je nach Einsatzbereich neben den geltenden Datenschutzrichtlinien auch auf das Verbraucherschutzgesetz, das Arzneimittelgesetz und das Medizinproduktgesetz Rücksicht nehmen [52].

Auf diese Herausforderungen wird mit unterschiedlichen Lösungsansätzen wie neuen Modellen der Einwilligung in die Datennutzung und technischen Verfahren zur Minimierung von Identifizierungsrisiken reagiert.

4.2 Deutschland

4.2.1 Datenschutz- Grundverordnung DSGVO

Die Grundlage für die Lösungsansätze bildet die 2018 in Kraft getretene europäische Datenschutzgrundverordnung (DSGVO). Im Gesundheitsbereich erlangt sie besondere Relevanz, weil es sich um sensible Daten handelt [53]. Personenbezogene Daten sind gemäß Art. 4 Abs. 1 DSGVO

> *„ […] alle Informationen, die sich auf eine identifizierte oder identifizierbare natürliche Person (im Folgenden „betroffene Person“) beziehen; als identifizierbar wird eine natürliche Person angesehen, die direkt oder indirekt, insbesondere mittels Zuordnung zu einer Kennung wie einem Namen, zu einer Kennnummer, zu Standortdaten, zu einer Online-Kennung oder zu einem oder mehreren besonderen Merkmalen identifiziert werden kann, die Ausdruck der physischen, physiologischen, genetischen, psychischen, wirtschaftlichen, kulturellen oder sozialen Identität dieser natürlichen Person sind.“* (Art.4 Abs.1 DSGVO)

Als personenebezogene Daten sind demnach auch Online-Identifier wie z.B. Cookie-IDs, Advertising-IDs, IP-Adressen oder auch Standortdaten zu qualifizieren. Im Hinblick auf die Nutzung von Sensoren und anderen mobilen Geräten zur Erfassung von Gesundheitsdaten heißt dies, dass sie unter den Schutz von Art 4 DSGVO fällt [54]. Verarbeitet (gespeichert, übermittelt oder anderweitig verarbeitet) werden dürfen personenbezogene Gesundheitsdaten grundsätzlich nicht, außer des liegt eine gesetzliche Ausnahme gemäß Art. 9 DSGVO vor.

4.2.2 Einwilligung

Besonders relevant ist hierbei das Konzept der Einwilligung in die Verarbeitung. Für Unternehmen ist dies die bedeutendste Ausnahme und realistischste Möglichkeit, die sensiblen Daten zu verarbeiten [55]. Dazu muss von Seiten der Datensammler ausdrücklich erklärt werden, welchem Zweck die Einwilligung dient. Dies setzt jedoch voraus, dass dieser zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits feststeht. Im Kontext von Forschungsprojekten ist jedoch nicht immer klar, mit welchem konkreten Ziel die Daten gesammelt werden. In solchen Fällen können NutzerInnen einen „Broad Consent“ abgeben, bei dem ihre Einwilligung für bestimmte Bereiche wissenschaftlicher Forschung gilt. Mit ePro durchgeführte Klinische Studien werden beispielsweise mit zusätzlichen IT-Systemen verknüpft, die auch die Einwilligung des Probanden einholen und über die Art der Nutzung ihrer personenbezogenen Daten unterrichten [56].

Forscherfreundlich ist im Rahmen der DSGVO auch, dass Daten, die mithilfe von mobilen IT-Werkzeugen gesammelt wurden, ohne Einwilligung genutzt werden dürfen, wenn bestimmte Voraussetzungen vorliegen [57].

4.2.3 Anonymisierung

Eine weitere Möglichkeit, Gesundheitsdaten zu verarbeiten, ohne an die DSGVO gebunden zu sein, ist die Anonymisierung, wodurch der Personenbezug aufgehoben wird [58]. Anonyme Daten liegen dann vor, wenn es nur noch mit großem Zeit- und Kostenaufwand möglich ist, eine Person zu reidentifizieren. Dabei hängt das Kriterium der Anonymität jedoch vom jeweiligen Datenverarbeiter ab. Denn ein vom Smartphone automatisch generiertes Datum (z.B. „Identifier for Advertiser“) kann für denjenigen, der den Kontext des Datums nicht kennt, ein anonymes Datum sein. Für Apple jedoch stellt dies ein personenbezogenes Datum dar [59]. Gerade im Hinblick auf mHealth-Apps und sensorerfasste Daten besteht nur ein schmaler Grat zwischen Anonymität und Personenbezug. Die Technik zur Anonymisierung muss jedoch effektiv sein. Es reicht nicht aus, personenidentifizierende Daten zu entfernen [60]. Techniken wie die Randomisierung, bei der einzelne Werte verändert oder vertauscht werden, oder Verallgemeinerung, bei der einzelne personenbezogene Attribute verallgemeinert werden, können angewandt werden.

4.2.4 Pseudonymisierung

Zwischen anonymen und personenbezogenen Daten stehen pseudonyme Daten [61].
Pseudonymisierung ist gemäß Art. 4 Nr. 5 DSGVO

> *„[..]die Verarbeitung personenbezogener Daten in einer Weise, dass die personenbezogenen Daten ohne Hinzuziehung zusätzlicher Informationen nicht mehr einer spezifischen betroffenen Person zugeordnet werden können, sofern diese zusätzlichen Informationen gesondert aufbewahrt werden und technischen und organisatorischen Maßnahmen unterliegen, die gewährleisten, dass die personenbezogenen Daten nicht einer identifizierten oder identifizierbaren natürlichen Person zugewiesen werden.“* (Art. 4 Nr.5 DSGVO).

Im Gegensatz zu anonymen Daten gibt es bei pseudonymen Daten eine Zuordnungsregel wie z.B. die Verschlüsselung, die den Personen ein Identifikationsmerkmal unter einem Pseudonym zuweist. Die Pseudonymisierung ist durch nichtkryptographische und kryptographische Verfahren möglich, auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen wird [62]. Wichtig ist, dass die Verschlüsselungsverfahren stets dem aktuellen Stand der Technik entsprechen und mit „Entschlüsselungsmethoden“, die dem Schutz der Daten entgegenstehen, mithalten.

4.3 USA

Die Anforderungen an den Datenschutz in den USA selbst gestaltet sich wie folgt: Ein einheitliches Datenschutzgesetz auf Bundesebene ist nicht vorhanden [63]. Der „Health Insurance Portability and Accountability Act“ (HIPAA) als Datenschutzgesetz gemeinsam mit dem FTC Act und weiteren Gesetzen und behördlichen Anweisungen regelt die Datensicherheit. Durch HIPAA können PatientInnen Auskunft über Daten erhalten, die über die Nutzung von mHealth Anwendungen entstanden sind. Damit Daten unter den Schutz von HIPAA fallen, müssen sie jedoch zunächst als schützenswerte Gesundheitsinformationen kategorisiert werden. Dies ist der Fall bei Daten, die die Identifikation des Nutzers/des Patienten ermöglichen und dazu bestimmt sind, übertragen und weitergenutzt zu werden. Wenn Gesundheitsdaten zunächst lediglich gesammelt werden, gilt HIPAA also nicht. Daten, die zu Forschungszwecken genutzt werden, dürften regelmäßig von der HIPAA umfasst sein. Datenschutzbeauftragte führen jährlich eine Risikobewertung durch und führen Schulungen zum neusten Stand des Datenschutzes mit MitarbeiterInnen von mHealth-Anwendungen durch, damit der HIPAA Standard gewährleistet werden kann. Bei Verletzung der Richtlinien müssen die PatientInnen umgehend benachrichtigt werden. Falls es sich um größere Datensätze handelt (mehr als 500), so ist die HHS (U.S. Department of Health and Human Services) und die Öffentlichkeit zu informieren.

Der HIPAA schreibt des Weiteren vor, dass der Gewährleistung ihrer Richtlinien durch Verträge und Vereinbarungen mit den Dienstleistern von e-Health Anwendungen nachgekommen wird [64].

Geht es um die Datenübermittlung personenbezogener Daten von EU-BürgerInnen an Dienstleister mit Hauptsitz in den USA, regelte bis Juli 2020 das Privacy Shield den Schutz. Denn grundsätzlich entspricht das Datenschutzniveau in den USA nicht demjenigen der europäischen DSGVO. Eine Übermittlung war bis dahin trotzdem möglich, wenn sich das jeweilige Unternehmen in das vom US-Handelsministeriums geführte Liste eintragen ließ. Dies stellte eine Selbstzertifizierung der Unternehmen dar, in dem sie sich verpflichteten, die Prinzipien der Privacy Shield zu achten. Taten sie das nicht, mussten sie mit Sanktionen rechnen. Nachdem der Europäische Gerichtshof (EuGH) den Privacy Shield 2020 für ungültig erklärt hat, kommen heute nur noch alternative Rechtsgrundlagen wie die Einwilligung für die Datenübermittlung in die USA in Betracht. Durch die hohe Bedeutung des transatlantischen Datenaustausches ist jedoch zu erwarten, dass in Zukunft ein neues Abkommen zum geschützten Datenaustausch entstehen wird [65].

4.4 Bewertung und Handlungsbedarf

Da sich die besondere Schutzbedürftigkeit aus dem Gesundheitsbezug ergibt, muss die Sensibilität in Zeiten von Big-Data je neu gedacht werden. Wie bereits dargestellt, erlangen gesundheitsferne, psychosoziale und soziodemographische Daten oder solche zum Lebensstil Gesundheitsrelevanz, wenn sie mit Patientendaten kombiniert werden [66]. Trotzdem fallen sie nicht unter die Kategorie sensibler Daten. Zwischen den Wirkungsbedingungen von mobiler Datenerfassung in großen Mengen und dem traditionellen Datenschutzrecht besteht also eine erhebliche Diskrepanz [67]. Auch mit einem hohen regulatorischen Aufwand, scheint es kaum möglich, die Regeln auf die neue Situation anzuwenden. Betrachtet man die Einwilligungsmöglichkeit in die Gesundheitsdatenverarbeitung, kommen einige Schwierigkeiten auf. So ist die Einwilligung nur wirksam, wenn Betroffene die Tragweite der beabsichtigten Datenverwendung verstehen. Hier ist bereits fraglich, ob zukünftige Verwendungsarten der Daten überhaupt vage bekannt sind, sodass sie nicht darüber informiert werden können. Selbst, wenn NutzerInnen oder ProbandInnen die mögliche Verwendung teilweise abschätzen können, ist zweifelhaft, ob derart komplexe und umfangreiche Informationen überhaupt in verständlicher Weise vermittelt werden können [68]. Datenschutzerklärungen sind für Verbraucher so detailliert und schwer verständlich, dass den Einwilligungen mehr ein formaler Zweck als eine Legitimationsgrundlage zur Datenverarbeitung zukommt.

Zudem ist zweifelhaft, ob das Angebot an Anonymisierungs- und Pseudonymisierungsmöglichkeiten hinreichend effektiv ist und ob die Vermeidung eines Personenbezugs im medizinischen Kontext wegen des einzigartigen genetischen Fingerabdrucks überhaupt möglich ist [69]. Wenn klinische Daten von PatientInnen/ProbandInnen mit weiteren Daten verknüpft werden, um aussagekräftigere Ergebnisse zu erzielen, werden die anfänglichen Daten auch immer individueller und somit weniger anonym. Mit jährlich wachsenden Datenbeständen und verbesserten Analysetools wird der Aufwand zur Reidentifizierung demnach immer kleiner [70].

Diese Regelungsdefizite müssen jedoch nicht eine gänzliche Unzulässigkeit für elektronische Big-Data basierte Forschung bedeuten. Vielmehr müssen alternative und gleichermaßen effektive Mechanismen entwickelt werden, die das Schutzniveau über das bestehende Recht hinaus garantieren [71].

4.5 Technische Rahmenbedingungen

Neben den regulatorischen Anforderungen müssen Smartphone Applikationen auf mobilen Geräten für Forschungszwecke auch technische Anforderungen berücksichtigen [72].

Technische Aspekte sind im informationstechnischen Sinne zwar gut erforscht, jedoch besteht eine Komplexität bei der Umsetzung im medizinischen Bereich [73].

Anforderungen an die Benutzeroberfläche

Für die Hersteller ist es empfehlenswert, sich mit der Benutzbarkeit der App zu beschäftigen und diese für die Nutzer ständig zu verbessern. Eine hohe Usability (Verständlichkeit und Eindeutigkeit) führt im Idealfall zu einer effizienten Erreichung der Ziele. Aus diesem Grund sollte die Benutzeroberfläche mobiler Geräte relevante Funktions- und Designanforderungen erfüllen, um eine intuitive Bedienung zu gewährleisten. Wichtig ist hierbei, dass ProbandInnen sich in der App gut zurechtfinden und Aufgaben zügig erledigen können. Dazu sollten Entwickler die unterschiedlichen Displaygrößen und Auflösungen beachten. Um die Nutzung für heterogene Patientengruppen zu gewährleisten, sind insbesondere Aspekte der Barrierefreiheit zu berücksichtigen [74].

Anforderungen an die Schnittstellen zu Studiensoftware und Messgeräten

Damit diese Technologien mit weiteren Forschungsinfrastrukturkomponenten effektiv zusammenwirken können, müssen Schnittstellen zur Studiensoftware gewährleistet werden. Abhängig vom Forschungsprojekt sind Schnittstellen zu Messgeräten oder Sensoren erforderlich, um einen Datenaustausch zwischen ihnen zu ermöglichen [75]. Durch Vernetzung der Geräte bspw. über das selbe User-Interface wird eine Bedienung verschiedener Geräte über ein einziges Bediensystem vereinfacht. Dadurch kann die Komplexität der Bediensysteme reduziert werden, was eine höhere Effektivität und Patientensicherheit zur Folge hat [76].

Anforderungen an die Kosten für Entwicklung, Wartung und Betrieb

Sowohl für die Entwicklung als auch für die Wartung müssen Aspekte der Plattformabhängigkeit sowie die erwartete Häufigkeit der Aktualisierung der Inhalte berücksichtigt werden [77].

Die Software sollte regelmäßig kontrolliert und gewartet werden, um Fehler zu beheben oder die Software durch Neuerungen und Erweiterungen zu verbessern, dabei ist zu beachten, dass die Datenverarbeitung nicht essenziel neu gestaltet wird.

Anforderungen an die Metadatendokumentation

Aufgrund der großen Bandbreite an elektronischen Geräten wird die Metadatendokumentation erschwert. In Studienzentren durchgeführte kontrollierte Datenerhebungen erleichtern die Dokumentation. Messungen, die durch das Smartphone des Probanden durchgeführt werden, lassen sich schlechter standardisieren und etwaige Umgebungseinflüsse sind schwerer zu kontrollieren. Um die Nutzung der Daten zu erleichtern und die Zitation der Forschungsdaten zu erhöhen, sollten die Daten gut beschrieben und dokumentiert werden. Hierzu sollten für die Interoperabilität der Daten möglichst standardisierte Metadatenstandards verwendet werden, um die einfache Wiederverwendung von Forschungsdaten zu gewährleisten [78].

5 Akzeptanz

5.1 Deutschland

Der Schutz der Daten wirkt sich insbesondere auf die Akzeptanz von e-basierten Forschungsanwendungen aus. In einer 2016 durchgeführten Studie gaben in Deutschland 42% der Befragten an, dass sie sich wohl oder sehr wohl damit fühlen, Zugriff auf ihre Gesundheitsdaten zu gewähren, solange sie zusammengefasst, anonymisiert und zu Forschungszwecken genutzt würden. 12% hingegen sagten aus, dass es nicht erlaubt sein sollte [79]. Bei einer ähnlichen von der Techniker-Krankenkasse durchgeführten Studie aus dem Jahr 2016 gaben sogar 61% an, für die Weitergabe anonymisierter Gesundheitsdaten bereit zu sein [80]. Eine im Zuge der COVID-19 Pandemie durchgeführte Studie im Jahr 2020 hat ergeben, dass 65% der Befragten ihre Gesundheitsdaten und Bewegungsdaten der Forschung zu spenden.

Die Nutzenbereitschaft der e-Tools hängt neben Datenschutzbedenken auch von soziodemografischen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Bildungsstand und vorhandene Technikkenntnis ab. Beispielsweise zeigt eine Studie der Universität Tübingen, dass bei Brustkrebs-Patientinnen höheren Alters und niedrigerer sozioökonomischen Status höhere Hürden für eine zukünftige ePRO-Teilnahme festgestellt werden [81].

Bezüglich der Akzeptanz auf Forscher- und Ärzteseite hält eine Studie von 2020 fest, dass 90% der befragten Rheumatologen mit PROs arbeiten, von denen 26% bereits ePROs nutzen. 44% planen, zu ePROs zu wechseln. Der am häufigsten genannte Grund für einen Nichtwechsel war eine Skepsis gegenüber der Geeignetheit der Software. Als besonders wichtige Ansprüche für einen Übergang zu ePROs wurden die automatische Berechnung der Ergebnisse und eine einfache Übertragung in einen medizinischen Bericht genannt [82].

5.2 USA

Bei einer von der American Society of Clinical Oncology durchgeführten Studie aus dem Jahr 2020 wurde PatientInnen über E-Mail die Möglichkeit gegeben, das sonst in der Arztpraxis ausgefüllte PRO-Formular im Vorfeld über eine ePRO-Funktion auszufüllen. 17% nahmen am ePRO teil, 66% entschieden sich in der Praxis dazu, das PRO über ein iPad anstatt in traditioneller Schriftform durchzuführen [83].

Auf ähnliche Ergebnisse kommt auch eine Studie von 2019, bei der die Bereitschaft der Teilnahme an einer traditionellen Studie einerseits und mobilen Studie andererseits verglichen wurde: 81% waren bereit, an der Studie teilzunehmen, wenn sie mobil stattfindet. 51% waren bereit, im Rahmen einer traditionellen Umfrage teilzunehmen. Die ProbandInnen wurden auch zum Nutzungsverhalten bzgl. Wearables befragt, wobei 87% angaben, sie nie zu nutzen. 88% gaben jedoch an, dass sie im Rahmen einer klinischen Studie nicht abgeneigt gegen die Nutzung zu sein. Bezüglich Datenschutzes gaben 55%

an, dass sie keine Bedenken hätten, dass andere als das Forschungspersonal Zugriff auf die Daten hätten. 48% würden nicht an einer mobilen klinischen Studie teilnehmen, wenn die Datensicherheit ungewiss wäre [84].

Durch ein ePRO sollten in einer anderen Studie die Fragen bezüglich rheumatischer Arthritis im Gegensatz zum anerkannten PRO des American College of Rheumatology ergänzt werden. Die John-Hopkins-Universität ging mit der Studie aus dem Jahr 2019 der Frage nach, ob und in welcher Regelmäßigkeit Rheuma-PatientInnen das ePRO über einen Zeitraum von 12 Wochen zu Hause nutzen würden. Mehr als 93% nutzten das Tagebuch regelmäßig, was auf eine angemessene Aufklärung über das Programm, klare Anweisungen und eine einfache Benutzeroberfläche zurückzuführen sei. Die hohe Compliance deute auf eine zukünftige tägliche Nutzung von ePROs in großen randomisierten kontrollierten Studien hin, da dadurch Erinnerungsbias entgegengewirkt werden könne und eine höhere Datenqualität erzielt werden könne. Sowohl aus Patienten als auch aus Forschersicht besteht im Rahmen dieser Studie eine hohe Akzeptanz gegenüber ePROs [85].

In einer weiteren 2021 durchgeführten Studie, die die Perspektive von ForscherInnen in Bezug auf mobile klinische Studien beleuchtet, wurden 12 Forscher aus diversen klinischen Feldern befragt. Jede/r Forscher/in gab an, dass mobile klinische Studien die Zukunft darstellten. Die am häufigsten genannten Gründe für einen Übergang auf mobile klinische Studien waren die Möglichkeit der ortsunabhängigen Datensammlung und die verbesserte Datenqualität. Eine Herausforderung hingegen stelle die Adaption des Personals und der ProbandInnen dar. Als positiv empfunden wurde auch, dass ProbandInnen von zu Hause aus teilnehmen können und so eine allgemein höhere Teilnahme erzielt werden könne [86].

6 Markt für mobile Datenerfassung

6.1 USA

6.1.1 Ochsner Health System O Bar

Ochsner Health System ist ein gemeinnütziges Versorgungssystem, das jährlich über 700.000 PatientInnen versorgt und über neunzig Kliniken und zwanzig Krankenhäuser betreibt [87].

Im Jahr 2015 konzentrierte sich Ochsner Health auf eine Neugestaltung der Versorgung von PatientInnen mit chronischen Krankheiten. Ziel war es, durch Technologie und Informationsaustausch die Versorgung der PatientInnen zu verbessern. Oechsner Health stellte seine O Bar (ein Apple Genius Bar- ähnliches Konzept, ein Service-Tresen im Apple Store) auf den Markt, um PatientInnen beim Einstieg in digitale Gesundheitstools zu unterstützen. Heute verfügt Ochsner über neun physische O-Bars im Gesundheitszentrum und eine mobile O-Bar, bei der mehreren Tablets in einer Reihe zur Verfügung stehen. Ein Technikspezialist steht hinter der Theke und beantwortet Fragen [88].

Die O Bar hat mehrere Ziele, von denen eines die Patientenschulung ist. Mit den verfügbaren Tablets und mithilfe des Technikspezialisten können Einzelpersonen mehr über die Verwendung des Patientenportal-App Epic MyChart (oder MyOchsner) erfahren [89]. Über MyChart können PatientInnen Online-Umfragen ausfüllen, bei denen Ernährung, körperliche Aktivität, Gesundheitskompetenz, Medikamenteneinhaltung und soziale Determinanten bewertet werden. Zusammen mit den Daten aus der Patientenakte werden die vom PatientInnen gemeldeten Daten verknüpft, um eine individualisierte Versorgung zu ermöglichen [90]. Des Weiteren sind die Tablets mit mehr als 300 medizinisch zugelassenen Gesundheits-Apps ausgestattet, die an der O Bar getestet werden können. Ein weiteres Ziel der O Bar ist es, die PatientInnen nach Auswahl einer App mit den entsprechenden Gesundheitsgeräten wie Fitbits, Bluetooth-Blutdruckmessgeräte oder drahtlosen Waagen auszustatten, die mit dem Smartphone synchronisiert werden und die Messwerte direkt übertragen. Am meisten wird die O Bar besucht, um App-Empfehlungen und technischen Support zu erhalten. Um die Apps verwenden zu können, ist die einzige Voraussetzung der Besitz eines eigenen Smartphones. Die benötigten Messgeräte wie z.B. die Blutdruckmanschette oder das Blutzuckermessgerät kann dann entweder in der O Bar abgeholt oder nach Hause bestellt werden. Zu Hause müssen lediglich regelmäßige Messungen durchgeführt und die Umfragen ausgefüllt werden [91].

6.1.2 Apple ResearchKit

Das Technologieunternehmen Apple beschäftigt sich neben reinen Lifestyle- und Konsumgütern nun auch mit Medizinprodukten, die den digitalen Wandel im Gesundheitssystem beschleunigen. Dabei setzt Apple auf eine patientenzentrierte Gesundheitsversorgung und auf das Nutzbarmachen von Daten für die medizinische Forschung [92]. Aufgrund der zunehmenden Entwicklung von ePROs hat das Betriebssystem IOS eine eigene Initiative gestartet, um die Erstellung von ePROs zu unterstützen. Das Resultat war das ResearchKit [93].

ResearchKit ist ein Open-Source-Software Framework zum Entwickeln von Apps für die medizinische Forschung oder andere Forschungsprojekte. WissenschaftlerInnen und MedizinerInnen können damit mittels iPhone und AppleWatch großflächig Studiendaten von iPhone NutzerInnen erfassen und für die Auswertungen an eine zentrale Datenbank transferieren [94]. Gemäß Apple werden die Daten der TeilnehmerInnen nach Zustimmung anonym der medizinischen Forschung zur Verfügung gestellt [95]. Anders als bei der herkömmlichen Forschung können durch die Nutzung von ResearchKit die Studienkosten niedrig gehalten und die Patientenrekrutierung vereinfacht werden.

ResearchKit ermöglicht App-Entwicklern eine einfache Erstellung von ePROs, die für alle mobilen Geräte mit iOS-Betriebssystem optimiert sind. Auf GitHub kann ResearchKit kostenlos heruntergeladen und mit Xcode erstellt werden. Das ResearchKit-Framework unterstützt die Sammlung klassischer PROs (Multiple-Choice-Fragen, Kurzantworten, Skalen usw.), die

Dokumentation und Einholung der informierten Einwilligung und die Informationssammlung aus aktiven Aufgaben. Diese Module können unverändert genutzt und neue Module erstellt werden. Aktive Aufgaben, wie Ganganalyse, 6-Minu-ten-Gehtests, Kognitionstests und Phonation sind im Kit integriert [96]. Diese ermöglichen unter halbkontrollierten Bedingungen Messungen der Herzfrequenz, Kalorien, Schrittzahl oder die Multimediaaufzeichnungen über die iPhone- und AppleWatch Sensoren [97].

Apple selbst berichtet, dass die aktiven Aufgaben von ResearchKit weder Diagnosewerkzeuge noch medizinische Geräte jeglicher Art sind und die Ergebnisse dieser aktiven Aufgaben nicht für die Diagnose verwendet werden dürfen [98].

Zum Zwecke der Datenverwaltung können die Entwickler eine Datenmanagementlösung ihrer Wahl benutzen, da Apple keine Lösung zur Verfügung stellt. Zumal trägt das Studienteam, die Verantwortung für die Sicherstellung von Datenschutz für die anvertrauten Daten. Apple hat an dieser Stelle keinen Einfluss [99].

Bewertung ResearchKit

Um die Eignung und Nutzbarkeit von Researchkit für klinische Studien zu bewerten, wurde vom Forschungsunternehmen Icon Clinical Research ein Paced Visual Serial Addtition Test (PVSAT) in einer kontrollierten Umgebung durchgeführt. PVSAT ist ein neuropsychologischer Test zur Messung der kognitiven Funktion, visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit, Flexibilität, Aufmerksamkeit und der Berechnungsfähigkeit. Der Test zielt darauf ab, die Auswirkungen von Schädel-Hirn-Traumata (SHT) und Multiple Sklerose auf kognitive Funktionen und andere neurologische Störungen zu beurteilen. Dafür wurde eine mobile App mit ResearchKit entwickelt und auf einem iPad mini ausgeführt. Die Aufgabe der Testperson bestand darin, jede auf dem Bildschirm angezeigte Ziffer zu der unmittelbar vorhergehenden zu addieren. Eine anspruchsvolle Aufgabe, die Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und arithmetische Fähigkeiten fordert. Dieser Test bewertet die Aufmerksamkeit und Wachsamkeit, da die Testperson nicht nur auf die Zahlen, sondern auch auf Veränderungen in der laufenden Präsentation achten soll. Laut dieser Studie liefert ResearchKit einen unkomplizierten Ansatz für die App-Entwicklung. Die StudienteilnehmerInnen fanden, dass die App leicht zu bedienen ist, was zu einer Lösung mit guter Teilnehmerakzeptanz führte. ResearchKit ermöglicht demnach, kognitive Tests auf mobilen Geräten für klinische Forschungen durchzuführen [100].

Vulpen et al. wandten ausgewählte Metriken aus dem Open Source Ecosystem Health Operationalization (OSEHO)-Framework an, um die Qualität der ResearchKit-Plattform als Ganzes zu bewerten. Die Studie zeigt, dass ResearchKit eine produktive App-Entwicklung durch vorgefertigte Funktionen ermöglicht; die Robustheit wird jedoch ernsthaft durch Links zu verschiedenen externen Tools und Systemen von Drittanbietern gefährdet, die durch potenzielle Auswahlverzerrungen von Apple-Benutzern weiter gefördert werden [101]. Dies deutet darauf hin, dass sich die Aufmerksamkeit

des Marktes wahrscheinlich in Zukunft von ResearchKit abwenden wird. Die gewonnenen Erkenntnisse und Daten aus der ersten Welle von ResearchKit-Apps werden wahrscheinlich dennoch aufschlussreich für die nächste Generation von mHealth-Forschungs-Apps sein [102].

Bedenken hinsichtlich Bias gibt es wegen der Ausschließung von Patientenpopulationen, die keinen Zugriff auf die Apps oder die Geräte haben. Dies kann zu einer Verzerrung der Teilnehmerauswahl führen.[103] Der Teil der Bevölkerung, die iPhones am ehesten nutzt, sind gebildeter, jünger und wohlhabender als der durchschnittliche amerikanische Bürger [104].

Die meisten Apps sind nur iPhone-NutzerInnen vorbehalten, mit Ausnahme von wenigen Apps, die durch ResearchStack reproduziert wurden und auf Android verfügbar sind. Zusätzlich erfordern einige Apps eine AppleWatch oder eine DNA-Sequenzierung von Darmbakterien. Diese Anforderungen können einkommensschwache Bevölkerungsgruppen ausschließen [105]. Wünschenswert wäre eine plattformübergreifende Lösung, die möglichst alle Bevölkerungsschichten repräsentiert [106].

Von Pharmaunternehmen wird Apples ResearchKit nicht bevorzugt, insbesondere weil die aktuelle Version von ResearchKit keine klinischen Standartformate unterstützt, was den Informationsaustausch mit anderen Systemen erschwert [107]. Darüber hinaus ist die Entwicklung, Bereitstellung und Wartung von ResearchKit eher komplex und benötigt weiter Tools von Drittanbietern. Dies kann zu hohen Kosten führen.

6.1.3 Medable Axon

Medable ist ein privates Unternehmen im Palo Alto und gehört zu den führenden Anwendungs- und Analyseplattformen im Gesundheitswesen. Medable Axon ist die weltweit erste „Smart-Study“-Technologie mit der medizinisches Fachpersonal innerhalb weniger Wochen Anwendungen für klinische Studien erstellen kann, ohne Entwicklerexpertise [108]. Damit können Gesundheitsdaten in großem Umfang über mobile Anwendungen mit Tools von Drittanbietern wie dem ResearchKit gesammelt werden. Axon ermöglicht Forschern ohne Programmierkenntnisse HIPAA-konforme iOS- und Android Apps für klinische Studien oder Forschungsstudien zu erstellen, was eine sichere Speicherung und Übertragung von Daten ermöglicht [109].

Im Vergleich zu ResearchKit, bei welchem weitere Ressourcen für eine maßgeschneiderte Software benötigt werden, stellt Medable ein Full-Service-Angebot dar. Es gewährleistet die Softwarelösung, die Sicherheit der ProbandInnen und die Sicherheit und Privatsphäre der Daten [110].

Bewertung Medable Axon

Oakley-Girvan et al. untersuchten die Durchführbarkeit, Nutzbarkeit und die Akzeptanz der mobilen App „SHAPE“: Sie basiert auf der Medable Inc.-Plattform und hat zum Ziel, Verwaltung von verhaltensgesundheitsbezogenen Umfragen auf iOS- und Android Betriebssystemen mit mindesten 500 Pilotbenutzern von 3 Universitäten zu beschreiben. Ähnliche Umfragen wurden bereits durch

andere herkömmliche Telefon- und Webumfragen erhoben, die einen Vergleich für die Ergebnisse aus der mobilen App liefern. Es wurde danach geforscht, ob StudentInnen die App herunterladen würden und ob die App Personen in einer Studie behalten würde. Die ForscherInnen arbeiteten mit Fakultäten der Stanford University, des Cancer Prevention Institute of California (CPIC), OneTree und der Castleton University zusammen, um Medables Plattform zum Sammeln von Daten zur Verhaltensgesundheit und zum Substanzkonsum zu nutzen. Innerhalb von sechs Wochen wurden zwei Apps erstellt und bereitgestellt.

Die ForscherInnen konnten über das HIPAA-konforme Backend von Medable Benutzer verwalten, Fragen und Antwortoptionen erstellen und Skripte für Push-Benachrichtigungen senden. Das Medable-Backend erfasste Echtzeit-Antworten auf die Umfrageelemente sowie Paradaten (Datum und Uhrzeit des Beginns einer Umfrage, Datum und Uhrzeit des Endes einer Umfrage, Geolokalisierung usw.)

Die Ergebnisse der SHAPE App waren valide und wurden als akzeptabel erachtet, da auch Umgebungs- und Echtzeitdaten erfasst wurden, die mit herkömmlichen Erhebungsmethoden nicht möglich sind. Insgesamt kann festgehalten werden, dass die mobile App mit geringem Aufwand schnelle Antworten erfassen kann, die Umgebungsdaten wie Geolokalisierung enthalten. Basierend auf den Daten aus den Umfragen kann von einer hohen Akzeptanzquote ausgegangen werden [111].

6.2 Deutschland

6.2.1 Climedo

Das Münchner Start-up Climedo Health bietet eine kostenfreie web-basierte Plattform für klinische Datenerhebung inklusive Patientagebüchern. Climedo Health wurde in enger Abstimmung mit führenden europäischen Universitätsklinika entwickelt und deckt mithilfe einer integrierten, klinischen Patientenakte und Biodatenbank den Datenerhebungsprozess in einer flexibel aufgebauten Softwarelösung ab. Climedo Health bietet eine sichere Infrastruktur (EU-DSGVO, GCP, GCLP) und datenschutzkonforme ePRO Lösung. Die ProbandInnen erhalten die elektronischen Patiententagebücher durch SMS oder E-Mail und können diese über jedes Endgerät ausfüllen. Durch automatische Erinnerungen per SMS / E-Mail können ProbandInnen anstehende Fragebögen jederzeit ausfüllen. Empfehlungsalgorithmen gepaart mit Dashboards ermöglichen den Forschenden detaillierte Echtzeit-Einblicke in laufende Studien sowie in den Gesundheitszustand der jeweiligen Patienten.

Die Lösungen von Climedo Health werden bereits von Medizinproduktherstellern, Pharmaunternehmen und in Kliniken genutzt. Unter anderem führte die Universität Heidelberg in Zusammenarbeit mit Climedo eine Studie zu Blasenkarzinomen durch. Die Nutzung von Climedo führte bei der Dokumentation der Daten zu einer Zeitersparnis von fast 50%. Ein effizienteres Datenmanagement wurde dadurch möglich, dass keine doppelte Dateneingabe mehr nötig war. Somit konnten die Forscher schnellere Einblicke und Ergebnisse generieren. Mit Climedo wurden die Kosten

reduziert, was zu einer Senkung der Studienkosten führte. Durch die intuitive Benutzeroberfläche von Climedo konnten die TeilnehmerInnen das gesamte Studiendesign ohne besondere EDV-Kenntnisse oder externe Unterstützung selbst aufsetzen [112].

6.3 Kompetitive Analyse

Der globale Markt für virtuelle klinische Studien wuchs im Zeitraum 2015-2020 mit einer Wachstumsrate von rund 7%, wobei die Marktgröße 2020 auf 7,4 Milliarden US-Dollar geschätzt wurde. Die IMARC Group, ein Marktanalyse-Unternehmen, erwartet, dass der globale Markt für klinische Studien in den nächsten fünf Jahren ein moderates Wachstum aufweisen wird. Der Ausbruch der Covid-19-Pandemie hat den Bedarf an virtuellen klinischen Studien und digitaler Datenerfassung erhöht. Mit einem Umsatz von 49,9% im Jahr 2020 dominiert Nordamerika den Markt für ferngesteuerte klinische Studien, was mit hoher Wahrscheinlichkeit auch in Zukunft so sein wird. Zurückzuführen ist diese Entwicklung auf die zunehmende Forschung und Entwicklung, die zunehmende Einführung neuer Technologien in der klinischen Forschung sowie Gesundheitsdienstleistungen und die staatliche Unterstützung. Außerdem kooperieren die Akteure mit anderen Unternehmen zusammen, um Marktanteile zu gewinnen. Im Mai 2020 kündigte Covance beispielsweise die Erweiterung seines Technologie-Ökosystems an, um die Einführung virtueller klinischer Studien zu beschleunigen. Dies wird durch eine Allianz mit Medable erzielt. [113]

In Deutschland kommt der digitale Wandel klinischer Forschungen im Vergleich zu den USA nur schleppend voran. Das Ergebnis der „SmartHealthSystem-Studie“ der Bertelsmann Stiftung beweist den Rückstand: Im internationalen Vergleich mit 16 anderen Nationen belegt Deutschland nur den vorletzten Platz. Wer in Deutschland virtuelle klinische Studien durchführen möchte, wird sehr wahrscheinlich auf amerikanische Angebote zurückgreifen. Die deutschen Konzerne kommen nicht an die Bekanntheit der Konzerne in den USA heran. Der Erfolg der oben erwähnten Unternehmen hängt nicht zuletzt mit der Risikobereitschaft zusammen [114]. Start-up Unternehmen sind auf Wagniskapitalinvestoren angewiesen. Solche Investoren gibt es in den USA seit langer Zeit, was für Deutschland nicht gilt. In Deutschland wird zudem seltener Wagniskaptal investiert als in den USA. Dies erschwert die finanzielle Förderung von Start-ups in Deutschland. Während in den USA im Jahr 2020 12 Mrd. US-Dollar in digitale Health-Start-ups investiert wurden, belief sich die Summe in Deutschland auf lediglich 0,89 Mrd. Euro [115]. Im Jahr 2020 jedoch wurde pandemiebedingt in Deutschland so viel Wagniskapital investiert wie nie zuvor, was auf einen steigenden Trend schließen lässt.

Ein weiterer Wettbewerbsvorteil für US-Firmen ist, wie oben aufgeführt, das Fehlen eines umfassenden Datenschutzgesetzes.

7 Vergleich im Überblick

Die folgende Tabelle fasst die vergleichenden Ergebnisse zwischen Deutschland und den USA in den Punkten Aktivitäten mobiler Datenerfassung, Akzeptanz in der Gesellschaft und Datenschutz zusammen.

Tabelle 1 Vergleich von Deutschland und den USA

	Deutschland	**USA**
Aktivitäten mobiler Datenerfassung	verwendet hauptsächlich amerikanische Anwendungen und Produkte	internationaler Marktführer
Investition in Start-ups (2020)	0,89 Mrd. EUR (10,72 EUR/Einwohner)	12 Mrd. USD (36,58 USD/Einwohner)
Börse	verfügt über kein börsennotiertes Unternehmen	verfügt über die meisten börsennotierten Unternehmen weltweit
Akzeptanz (Bevölkerung, ÄrztInnen, ForscherInnen)		
Weitergabe von Gesundheitsdaten (junge Menschen)	Mittlere bis hohe Bereitschaft	Mittlere bis hohe Bereitschaft
Weitergabe von Gesundheitsdaten (ältere Menschen, niedrige Lebensqualität)	Niedrige bis mittlere Bereitschaft	Niedrige bis mittlere Bereitschaft
Nutzung von eHealth Anwendungen (Gesamtbevölkerung, 2018) [116]	38%	62%
Nutzung von eHealth Anwendungen (ForscherInnen/ÄrztInnen)	aktuell niedrig, Trend steigend	hoch
Datenschutz	Einheitliches Datenschutzgesetz vorhanden	Kein einheitliches Datenschutzgesetz

8 Fazit

8.1 Kritische Würdigung

Dieser Abschnitt widmet sich einer kritischen Reflexion der Methode und den Grenzen der Aussagekraft.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war ein Überblick über die ePRO-Datenerfassung in klinischen Studien zu schaffen und Schwierigkeiten, die mit der Digitalisierung im klinischen Forschungsbereich einhergehen, darzustellen. Im Zuge der Arbeit ist deutlich geworden, dass nicht ausreichend Primärliteratur- und Studien speziell zu ePRO existiert. Zudem ist der Zugang zu Quellen deutlich eingeschränkt. Begrenzt waren auch die Möglichkeiten, sich umfassend über das Angebot und die Funktionsweise der führenden eHealth Unternehmen und Anwendungen zu informieren. Kataloge und von Herstellerfirmen bereitgestellte Informationen sind nur über finanzielle Zuwendungen zu erhalten. Sie hätten wertvolle Informationen und Fakten für die Thematik dieser Arbeit liefern können. Beispielsweise kostet das Report „Virtual Clinical Trials Market“ der Grand View Research 5959 USD.

Außerdem ist im Rahmen der Auseinandersetzung mit ePROs klargeworden, dass durch die Big Data Revolution, die zudem sehr dynamisch ist, viele medizinische, soziale, rechtliche Aspekte ineinander übergehen und das Thema nicht eindimensional beleuchtet werden kann. Daten, die traditionell als PROs erfasst wurden, können unter heutigen Umständen in einem anderen Kontext erfasst und später zu gleichen Zwecken wie ePROs genutzt werden.

Mit der Erkenntnis über die Interkonnektivität von digitaler Gesundheitsdatenerfassung wurde auch das anfängliche Forschungsthema hinterfragt. Eine allgemeine Auseinandersetzung mit der Erfassung von Gesundheitsdaten im klinischen Bereich, auch forschungsübergreifend und behandlungsorientiert, hätte mehr relevante Neuerungen im Gesundheitsbereich miteinbezogen.

Wünschenswert war es, einen Überblick über die Datenanalyse zu bekommen. Im Zuge der Recherche wurde deutlich, dass der Zugang zu diesen internen Informationen schwer möglich war.

Der globalen Zeit von Industrie 4.0 Rechnung tragend, sollte für ein allumfängliches Bild auch kein restriktiver Vergleich von zwei Ländern vorgenommen, sondern ein erweiterter Radius in Betracht gezogen werden. Im Rahmen der verglichenen Länder hätten jedoch die Aspekte Funknetz, Infrastruktur, Datenmanagement und Endgeräte erarbeitet werden können.

8.2 Ausblick

Die Digitalisierung hat das Potenzial, zu verändern, Versorgung zu verbessern und Prozesse effizienter zu gestalten. Die Angebote des Marktführers USA bieten hierfür vielversprechende, jedoch nicht gänzlich ausgereifte Lösungen. Sowohl die Geräte als auch die Anwendungen müssen sich an die jeweiligen nationalen Rahmenbedingungen anpassen und sind nicht direkt einsatzbereit bzw. in vollem vom Hersteller angedachten Umfang nutzbar.

Auf persönliche Anfrage bei Clinical Ink, ob die von ihnen durchgeführten ePROs mit Wearables verbunden werden können, wurde dies mit der Begründung, dass die Integration von Wearables aufgrund der länderspezifischen Anforderungen herausfordernd sei, verneint. Dadurch, dass sich das Gesundheitssystem, wenn auch mit zeitlichen Verzögerungen, global digitalisiert, sind demnach internationale Lösungen für Datenerfassungen im medizinischen Bereich notwendig, sodass das Potenzial nicht wegen solcher Anforderungen untergeht.
Es herrschen stets Einschränkungen in den Betriebssystemen, was zu Bias bei der Auswertungen führen kann. Hier besteht dringender Handlungsbedarf, denn nur repräsentative Ergebnisse können der Forschung dienen.
Bezüglich des Datenschutzes ist positiv hervorzuheben, dass Europa bereits über ein einheitliches Datenschutzgesetz verfügt, was die innereuropäische Datenübermittlung erleichtert. Ein internationales Datenschutzgesetz wäre in Anbetracht des schnellen Wandels wünschenswert. Da dies jedoch mit hohem diplomatischem Aufwand verbunden und zeitintensiv ist, kann man auf Ebene der USA und Deutschland sagen, dass wahrscheinlich in naher Zukunft ein neues Datenübermittlungsabkommen entstehen wird, welches das nun ungültige Privacy Shield ersetzt.

Bedenken lassen auch die Unzugänglichkeit aller sozioökonomischer Schichten zu den Produkten aufkommen. In Anbetracht der Tatsache, dass Gesundheit ein Grundrecht ist, muss darauf geachtet werden, dass im Zuge der erläuterten Entwicklungen keine Monetarisierung von Gesundheit stattfindet, die eine noch stärkere Ungleichbehandlung der Gesellschaft mit sich bringt.
Die digitale Entwicklung wird sehr wahrscheinlich zunehmen, sodass PROs letztendlich durch ePROs und andere Konzepte überholt werden. In diesem Sinne ist es wichtig, dass beim Übergang denjenigen Generationen und Gruppen, die nicht mit gleicher Geschwindigkeit mit der Entwicklung mithalten können, traditionelle Alternativen geboten werden.
Schlussendlich lassen sich die finalen Auswirkungen nur abschätzen, wobei sehr wahrscheinlich davon ausgegangen werden kann, dass die USA den Markt weiterhin dominieren werden.

9 Quellenverzeichnis

[1] Pfannstiel MA, Da-Cruz P, Mehlich H. Digitale Transformation von Dienstleistungen im Gesundheitswesen. Springer Gabler, Wiesbaden, 2017.

[2] Rosa C, Campbell AN, Miele GM, et al. Using e-technologies in clinical trials. Contemporary clinical trials, 45(Pt A), 41–54, 2015. doi: 10.1016/j.cct.2015.07.007.

[3] Rainie L, Andrew P. 10 facts about smartphones as the iPhone turns 10. 28. https://www.pewresearch.org/fact-tank/2017/06/28/10-facts-about-smartphones/

[4] ebd., [2].

[5] Ali Z, Zibert JR, Thomsen SF. Virtuelle klinische Studien: Perspektiven in der Dermatologie. *Kompass Dermatologie*, *8*(4), 197-204, 2020. doi: 10.1159/000511813.

[6] Beauchamp UL, Pappot H, Holländer-Mieritz C. The Use of Wearables in Clinical Trials During Cancer Treatment: Systematic Review. *JMIR Mhealth Uhealth*, 8(11):e22006, 2020. doi:10.2196/22006.

[7] Alten R, Schneider M. Der Patient im Mittelpunkt. In: *Zeitschrift für Rheumatologie*, *73*(8), 2014, 696-697.

[8] ebd.

[9] Aiyegbusi OL. Key methodological considerations for usability testing of electronic patient-reported outcome (ePRO) systems. Quality Life Research 29(2), 2020, 325-333. doi:10.1007/s11136-019-02329-z.

[10] ebd.

[11] Walton MK, Cappelleri JC, Byrom B, et al. Considerations for development of an evidence dossier to support the use of mobile sensor technology for clinical outcome assessments in clinical trials. Contemp Clin Trials, 91:105962, 2020. doi: 10.1016/j.cct.2020.105962

[12] Europäische Komission. Grünbuch über Mobile-Health-Dienste („mHealth“). COM(2014) 219 final, Brüssel, 2014.

[13] ebd.

[14] Dillmann R, Kahl S. Digitalisierung in der Pharmaindustrie. 09. Apr. 2017. https://www.chemanager-online.com/themen/strategie/digitalisierung-der-pharmaindustrie

[15] Drepper J, Semler SC. *IT-Infrastrukturen in der patientenorientierten Forschung: aktueller Stand und Handlungsbedarf 2016.* Akademische Verlagsgesellschaft AKA, Berlin, 2016.

[16] Aiyegbusi OL. Key methodological considerations for usability testing of electronic patient-reported outcome (ePRO) systems. Quality Life Research 29(2), 2020, 325-333. doi: 10.1007/s11136-019-02329-z; Alan Yeomans . The future of ePRO platforms. *Applied clinical trials*, *23*(12), 28. Jan. 2014. https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/future-epro-platforms.

[17] Food and Drug Administration. Principles for Selecting, Developing, Modifying, and Adapting Patient-Reported Outcome Instruments for Use in Medical Device Evaluation: Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, And Other Stakeholders. 2020.

[18] Basch E, Goldfarb S. Electronic patient-reported outcomes for collecting sensitive information from patients. J Support Oncol, 7(3):98–9, 2009.; Bennett AV, Jensen RE, Basch E. Electronic patient-reported outcome systems in oncology clinical practice. CA Cancer J Clin. 62(5):337-47, 2012. doi: 10.3322/caac.21150.

[19] Zbrozek A, Hebert J, Gogates G, et al. Validation of electronic systems to collect patient-reported outcome (PRO) data – Recommendations for clinical trial teams: Report of the ISPOR ePRO Systems Validation Good Research Practices Task Force. Value Health, 16:48–489, 2013.

[20] Dupont A, Wheeler J, Herndon II JE, et al. Use of tablet personal computers for sensitive patient-reported information. J Support Oncol, 7:91–7, 2009.

[21] Deutscher Ethikrat. "Big Data und Gesundheit – Datensouveränität als informationelle Freiheitsgestaltung." Vorabfassung vom 30 (2017): 2017, S.63.

[22] ebd., S.65.

[23] Graf J, Moreno B, Wallwiener Z, et al. E. Praktikabilität und Leistungsfähigkeit von E-Health-Anwendungen bei der Erhebung von Patient-Reported Outcomes: Forschungsstand und-bedarf. *TumorDiagnostik & Therapie*, *41*(01), 2020, 45-54. doi: 10.1055/s-0044-100037.

[24] Holzner B, Giesinger JM, Pinggera J, et al. The Computer-based Health Evaluation Software (CHES): a software for electronic patient-reported outcome monitoring. BMC Med Inform Decis Mak, 12:126, 2012. doi: 10.1186/1472-6947-12-126.

[25] Basch E, Goldfarb S. Electronic patient-reported outcomes for collecting sensitive information from patients. J Support Oncol, 7(3):98–9, 2009.

[26] ebd., [24].

[27] ebd., [25].

[28] Coons SJ, Eremenco S, Lundy JJ, et al. Capturing Patient-Reported Outcome (PRO) Data Electronically: The Past, Present, and Promise of ePRO Measurement in Clinical Trials. Patien, 8(4):301-9, 2015. doi: 10.1007/s40271-014-0090-z.

[29] ebd.

[30] Shahraz S, Pham TP, Gibson M, et al. Does scrolling affect measurement equivalence of electronic patient-reported outcome measures (ePROM)? Results of a quantitative equivalence study. J Patient Rep Outcomes, (1):23, 2021. doi: 10.1186/s41687-021-00296-z.

[31] ebd. [28]; Yeomans A. The future of ePRO platforms. *Applied clinical trials*, *23*(12), 28. Jan. 2014.; Byrom B, Gwaltney C, Slagle A, et al. Measurement Equivalence of Patient-Reported Outcome Measures Migrated to Electronic Formats: A Review of Evidence and Recommendations for Clinical Trials and Bring Your Own Device. Ther Innov Regul Sci, 53(4):426-430, 2019. doi: 10.1177/2168479018793369.

[32] ebd. [28]

[33] Low CA. Harnessing consumer smartphone and wearable sensors for clinical cancer research. *npj Digital Medicine,* **3,** 140 , 2020. doi: 10.1038/s41746-020-00351-x.

[34] Deutscher Ethikrat. "Big Data und Gesundheit – Datensouveränität als informationelle Freiheitsgestaltung." Vorabfassung vom 30 (2017): 2017, S.65.

[35] Bietz M.J, Bloss CS, Calvert S. et al. Opportunities and challenges in the use of personal health data for health research. J Am Med Inform Assoc, (e1):e42-8, 2016. doi: 10.1093/jamia/ocv118.

[36] Wallwiener M, Simoes E, Sokolov AN, et al. Health-related Quality of Life in Metastatic and Adjuvant Breast Cancer Patients. Geburtshilfe Frauenheilkd, 76(10):1065-1073, 2016. doi: 10.1055/s-0042-113188.

[37] Uimonen MM, Ponkilainen VT, Toom A, et al. Validity of five foot and ankle specific electronic patient-reported outcome (ePRO) instruments in patients undergoing elective orthopedic foot or ankle surgery. Foot Ankle Surg, (1):52-59, 2021. doi: 10.1016/j.fas.2020.02.003.

[38] Graf J, Moreno B, Wallwiener M, et al. Praktikabilität und Leistungsfähigkeit von E-Health-Anwendungen bei der Erhebung von Patient-Reported Outcomes: Forschungsstand und-bedarf. TumorDiagnostik & Therapie, 41(01), 2020, S. 49. doi: 10.1055/s-0044-100037**.**

[39] Modave F, Guo Y, Bian J, et al. Mobile Device Accuracy for Step Counting Across Age Groups. JMIR Mhealth Uhealth, 5(6):e88, 2017. doi: 10.2196/mhealth.7870.

[40] Cox SM, Lane A, Volchenboum SL. Use of Wearable, Mobile, and Sensor Technology in Cancer Clinical Trials. JCO Clin Cancer Inform, 2:1-11, 2018. doi: 10.1200/CCI.17.00147.

[41] Graf J, Simoes E, Wißlicen K, Rava L, et al. Willingness of Patients with Breast Cancer in the Adjuvant and Metastatic Setting to Use Electronic Surveys (ePRO) Depends on Sociodemographic Factors, Health-related Quality of Life, Disease Status and Computer Skills. Geburtshilfe Frauenheilkd, 76(5):535-541, 2016. doi: 10.1055/s-0042-105872.

[42] Drepper J, Semler SC. *IT-Infrastrukturen in der patientenorientierten Forschung: aktueller Stand und Handlungsbedarf 2016.* Akademische Verlagsgesellschaft AKA, Berlin, 2016, S. 158.

[43] Livingston KM, Bada M, Hunter LE, et al. (2013): Representing annotation compositionality and provenance for the semantic web. In: Journal of Biomedical Semantics, 4, art.-nr.: 38. doi: 10.1186/2041-1480-4-38.; Davis-turak J, Courtney SM, Hazard ES, et al. (2017): Genomics pipelines and data integration: challenges and opportunities in the research setting. In: Expert Review of molecular Diagnostics, 17 (3), 225-237.

[44] Deutscher Ethikrat. "Big Data und Gesundheit – Datensouveränität als informationelle Freiheitsgestaltung." Vorabfassung vom 30 (2017): 2017, S.96.

[45] Mooy, mD. Rethinking Privacy Self-management and Data Sovereignty in the age of Big Data. herausgegeben von der Bertelsmann Stiftung, Gütersloh, 2017.; Deutsches Institut für Vertrauen und Sicherheit im Internet (hg.), Digitalisierung – Deutsche fordern mehr Sicherheit, Hamburg, 2017.;

Schmitz H, Howe C, Armstrong DG, et al. Leveraging mobile health applications for biomedical research and citizen science: a scoping review, Journal of the American Medical Informatics Association, Volume 25, Issue 12, 2018, S. 1685–1695.

[46] Deutscher Ethikrat. "Big Data und Gesundheit – Datensouveränität als informationelle Freiheitsgestaltung." Vorabfassung vom 30 (2017): 2017, S. 118.

[47] ebd.

[48] ebd., S. 80

[49] ebd., S. 84

[50] Medizin Informatik initiative. Vernetzen Forschen. Heilen. Besucht am 24. 06. 2021. https://www.medizininformatik-initiative.de/de

[51] Wilbanks JT, Topol EJ. Stop the privatization of health data. Nature, 21;535(7612):345-8, 2016, S. 347. doi: 10.1038/535345a. Erratum in: Nature. 2016 Aug 18;536(7616):270.

[52] Drepper J, Semler SC. *IT-Infrastrukturen in der patientenorientierten Forschung: aktueller Stand und Handlungsbedarf 2016.* Akademische Verlagsgesellschaft AKA, Berlin, 2016, S. 150.

[53] Bundesministerium für Wirtschaft und Energie. Orientierungshilfe zum Gesundheitsdatenschutz. Nov. 2018, S. 2.

[54] Bauer C, Eickmeier F, Eckard M. E-Health: Datenschutz und Datensicherheit: Herausforderungen und Lösungen im IoT-Zeitalter. Springer Gabler, Wiesbaden, 2018. doi: 10.1007/978-3-658-15091-4.

[55] ebd., S. 20.

[56] Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie. 64. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (GMDS), Dortmund, Nov. 2019. doi: 10.3205/19gmds173.; Pfiffner PB, Pinyol I, Natter MD, Mandl KD, C3-PRO: Connecting ResearchKit to the Health System Using i2b2 and FHIR, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0152722.

[57] Bundesministerium für Wirtschaft und Energie. Orientierungshilfe zum Gesundheitsdatenschutz. Nov. 2018, S. 75.

[58] Deutscher Ethikrat. "Big Data und Gesundheit – Datensouveränität als informationelle Freiheitsgestaltung." Vorabfassung vom 30 (2017): 2017, S. 140.

[59] Bauer C, Eickmeier F, Eckard M. E-Health: Datenschutz und Datensicherheit: Herausforderungen und Lösungen im IoT-Zeitalter. Springer Gabler, Wiesbaden, 2018, S. 53. doi: 10.1007/978-3-658-15091-4.

[60] Sweeney L. k-anonymity: a model for protecting privacy. Int J Uncertain Fuzziness Knowl Based Syst, 10(5):557–570, 2002.

[61] Bauer C, Eickmeier F, Eckard M. E-Health: Datenschutz und Datensicherheit: Herausforderungen und Lösungen im IoT-Zeitalter. Springer Gabler, Wiesbaden, 2018, S.55. doi: 10.1007/978-3-658-15091-4.

[62] Schwartmann R, Weiß S (Hrsg.): Whitepaper zur Pseudonymisierung der Fokusgruppe Datenschutz der Plattform Sicherheit, Schutz und Vertrauen für Gesellschaft und Wirtschaft im Rahmen des Digital-Gipfels 2017. Leitlinien für die rechtssichere Nutzung von Pseudonymisierungslösungen unter Berücksichtigung der Datenschutz-Grundverordnung (Gesellschaft für Datenschutz und Datensicherheit e. V.), 2017.

[63] Selzer A. Datenschutz in Europa und den USA - Grenzüberschreitender Datenverkehr nach dem Safe Harbor Aus; Fraunhofer SIT (Hrsg.), 2015, S. 3.

[64] Bauer C, Eickmeier F, Eckard M. E-Health: Datenschutz und Datensicherheit: Herausforderungen und Lösungen im IoT-Zeitalter. Springer Gabler, Wiesbaden, 2018 S. 75. doi: 10.1007/978-3-658-15091-4.

[65] Steinberger M. EuGH erklärt Privacy Shield für unwirksam – Was das Urteil für Webseitenbetreiber bedeutet. 2020. Zuletzt aufgerufen 18.08.2021.

[66] Deutscher Ethikrat. "Big Data und Gesundheit – Datensouveränität als informationelle Freiheitsgestaltung." Vorabfassung vom 30 (2017): 2017, S.139

[67] ebd., S. 145.

[68] ebd. S. 134.

[69] ebd. S. 138.

[70] Weichert T. Big Data, Gesundheit und der Datenschutz. In: Datenschutz und Datensicherheit, 38 (12), 831-838, 2014.

[71] ebd., [66], S. 146.

[72] Drepper J, Semler SC. IT-Infrastrukturen in der patientenorientierten Forschung: aktueller Stand und Handlungsbedarf 2016. Akademische Verlagsgesellschaft AKA, Berlin, 2016.

[73] Graf J, Moreno B, Wallwiener M, et al. Praktikabilität und Leistungsfähigkeit von E-Health-Anwendungen bei der Erhebung von Patient-Reported Outcomes: Forschungsstand und-bedarf. *TumorDiagnostik & Therapie*, *41*(01), 2020, 45-54. doi: 10.1055/s-0044-100037.

[74] ebd.

[75] ebd.

[76] Medizintechnik & Krankenhaus. Interoperabilität intelligenter Medizingeräte. Zuletzt aufgerufen: 22.06.2021. https://www.if-krankenhaus.de/fokusthemen/medizintechnik-4-0/interoperabilitaet-intelligenter-medizingeraete.html.

[77] ebd. [73].

[78] ebd.; HU-Berlin. Dokumentation und Metadaten. 2019. Zuletzt aufgerufen: 08.06.2021. https://www.cms.hu-berlin.de/de/dl/dataman/teilen/dokumentation/metadaten.

[79] Vodafone Institut für Gesellschaft und Kommunikation GmbH. Big Data: Wann Menschen bereit sind, ihre Daten zu teilen: Eine europäische Studie. 2016.

[80] Roski R. Große Bereitschaft zur Weitergabe anonymisierter Daten. 2016. Zuletzt aufgerufen: 23.07.2021. https://www.monitor-versorgungsforschung.de/news/persoenliche-gesundheits-und-fitnessdaten-sechs-von-zehn-wuerden-sie-fuer-forschungszwecke-zur-verfuegung-stellen

[81] Graf J, Simoes E, Wißlicen K, Rava L, et al. Willingness of Patients with Breast Cancer in the Adjuvant and Metastatic Setting to Use Electronic Surveys (ePRO) Depends on Sociodemographic Factors, Health-related Quality of Life, Disease Status and Computer Skills. Geburtshilfe Frauenheilkd, 76(5):535-541, 2016. doi: 10.1055/s-0042-105872.

[82] Krusche M, Klemm P, Grahammer M, et al. Acceptance, Usage, and Barriers of Electronic Patient-Reported Outcomes Among German Rheumatologists: Survey Study. *JMIR Mhealth Uhealth*, 8(7):e18117, 2020. doi: 10.2196/18117.

[83] Thom B, Corcoran S, Lavery JA , et al. Predictors of electronic patient-reported outcomes use in the survivorship setting, Journal of Clinical Oncology 38, no. 15_suppl, 2020. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e14038.

[84] Perry B, Geoghegan C, Lin L, et al. Patient preferences for using mobile technologies in clinical trials. *Contemp Clin Trials Commun*, 15:100399, 2019. doi:10.1016/j.conctc.2019.100399.

[85] Bingham CO, Gaich CL, DeLozier AM, *et al.* Use of daily electronic patient-reported outcome (PRO) diaries in randomized controlled trials for rheumatoid arthritis: rationale and implementation. *Trials* 20, 182, 2019. doi: 10.1186/s13063-019-3272-0.

[86] McKenna KC, Geoghegan C, Swezey T, et al. Investigator Experiences Using Mobile Technologies in Clinical Research: Qualitative Descriptive Study. *JMIR Mhealth Uhealth*, 9(2):e19242, 2021. doi:10.2196/19242.

[87] Tai-Seale M, Downing NL, Jones VG, et al. Enabled Consumer Engagement: Promising Practices At Four Health Care Delivery Organizations. Health Aff (Millwood), 38(3):383-390, 2019. doi: 10.1377/hlthaff.2018.05027.

[88] Consumer eHalth Engagement. Ochsner Health System's O Bare & Digital Medicine Program Success & Expansion. 2020. Zuletzt aufgerufen: 23.06.2021. http://www.consumerehealthengagement.com/consumerehealthengagement/2020/10/27/ochsner-health-systems-o-bar-digital-medicine-program-succes.html.

[89] Dietsche E. Ochsner Health System is addressing innovation inside and outside the hospital. 2019. Zuletzt aufgerufen: 23.06.2021. https://medcitynews.com/2019/06/ochsner-health-system/.

[90] Tai-Seale M, Downing NL, Jones VG, et al. Enabled Consumer Engagement: Promising Practices At Four Health Care Delivery Organizations. Health Aff (Millwood), 38(3):383-390, 2019. doi: 10.1377/hlthaff.2018.05027.

[91] ebd.

[92] Drepper J, Semler SC. *IT-Infrastrukturen in der patientenorientierten Forschung: aktueller Stand und Handlungsbedarf 2016.* Akademische Verlagsgesellschaft AKA, Berlin, 2016.

[93] Soto-Rey I, Geßner S, Dugas M. Operational Data Model Conversion to ResearchKit. Stud Health Technol Inform, 245:225-229, 2017. PMID: 29295087.

[94] Drepper J, Semler SC. *IT-Infrastrukturen in der patientenorientierten Forschung: aktueller Stand und Handlungsbedarf 2016.* Akademische Verlagsgesellschaft AKA, Berlin, 2016, S. 147.

[95] Kasprowicz D & Rieger S. (Eds.). *Handbuch Virtualität*. Springer VS, Wiesbaden, 2020.

[96] Urs-Vito A. Biomedical Research Goes Mobile: App-Baukästen für die Forschung. 2015. Zuletzt aufgerufen: 20.06.2021. https://www.aerzteblatt.de/archiv/169367/Biomedical-Research-Goes-Mobile-App-Baukaesten-fuer-die-Forschung.

[97] Soto-Rey I, Geßner S, Dugas M. Operational Data Model Conversion to ResearchKit. Stud Health Technol Inform, 245:225-229, 2017.

[98] ResearchKit. ResearchKit Framework. 2018. Zuletzt aufgerufen: 20.06.2021. https://github.com/ResearchKit/ResearchKit

[99] ResearchKit. Introducing ResearchKit. Jul. 2021. Zuletzt aufgerufen: 20.06.2021. http://researchkit.org/index.html.; Johannes Drepper, Sebastian C. Semler. IT-Infrastrukturen in der patientenorientierten Forschung: aktueller Stand und Handlungsbedarf 2016. Akademische Verlagsgesellschaft AKA, Berlin, 2016.

[100] Byrom B, Simpson L, Lee J, et al. Applicability of Apple Research Kit to deliver cognitive testing in clinical trials: results of a pilot study. In *ISPOR 22nd Annual International Meeting, Boston, Mai 2017, MA* (pp. 20-24). doi: 10.13140/RG.2.2.23141.40164; ResearchKit. Active Tasks. Jul. 2021. Zuletzt aufgerufen: 20.06.2021. http://researchkit.org/docs/docs/ActiveTasks/ActiveTasks.html.

[101] Vulpen VP, Menkveld A, & Jansen S. Health Measurement of Data-Scarce Software Ecosystems: A Case Study of Apple's ResearchKit. Software Business, 131–145, 2017. doi: 10.1007/978-3-319-69191-6_9.

[102] Ojala A, Helena HO, & Werder K. Software business. Springer, Essen, 2017.; Schmitz H, Howe CL, Armstrong DG. & Subbian V. Leveraging mobile health applications for biomedical research and citizen science: a scoping review, Journal of the American Medical Informatics Association, Volume 25, Issue 12, Seiten 1685–1695, 2018. doi: 10.1093/jamia/ocy130.

[103] Schwartz B. Dear Apple. Journal of Orthopaedic Experience & Innovation, 13429, 2020.

[104] Pew Research Center, Smartphone Ownership, 2013. Zuletzt aufgerufen: 20.06.2021. https://www.pewresearch.org/internet/2013/06/05/smartphone-ownership-2013/

[105] Schmitz H, Howe CL, Armstrong DG. & Subbian V. Leveraging mobile health applications for biomedical research and citizen science: a scoping review, *Journal of the American Medical Informatics Association*, Volume 25, Issue 12, Seiten 1685–1695, 2018. doi: 10.1093/jamia/ocy130.

[106] Urs-Vito A., von Jan, U., Pramann, O., & Fangerau, H. (2016). Kapitel 7. Gesundheits-Apps im Forschungskontext. Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps (CHARISMHA).

[107] Soto-Rey I, Geßner S, Dugas M. Operational Data Model Conversion to ResearchKit. Stud Health Technol Inform, 245:225-229, 2017. PMID: 29295087.

[108] Globe Newswire. Medable Launches Axon, the First Solution to Directly Enable Health Experts to Capture Mobile Patient Data and Leverage ResearchKit Applications Without a Developer, 2016. Zuletzt aufgerufen: 24.06.2021. https://www.globenewswire.com/news-release/2016/09/27/1230609/0/en/Medable-Launches-Axon-the-First-Solution-to-Directly-Enable-Health-Experts-to-Capture-Mobile-Patient-Data-and-Leverage-ResearchKit-Applications-Without-a-Developer.html.

[109] Globe Newswire. Medable Inc. introduces Blockchain for Healthcare, 2018. Zuletzt aufgerufen: 24.06.2021. https://www.globenewswire.com/news-release/2018/03/13/1421347/0/en/Medable-Inc-Introduces-Blockchain-for-Healthcare.html.

[110] Swanger D. Apple Watch and Research Kit may accelerate Digital endpoint adoption, 2020. Zuletzt aufgerufen: 24.06.2021. https://blog.medable.com/wapo-apple-research-kit-blog.

[111] Oakley-Girvan I, Lavista JM, Miller Y, et al. Evaluation of a Mobile Device Survey System for Behavioral Risk Factors (SHAPE): App Development and Usability Study. JMIR Form Res, 3(1):e10246, 2019. doi: 10.2196/10246 .

[112] Toolpool Gesundheitsforschung. Climedo Health, 2020. Zuletzt aufgerufen: 25.06.2021. https://www.toolpool-gesundheitsforschung.de/produkte/climedo-health.

[113] Grand View Research. Virtual Clinical Trials Market Size, Share & Trend Analysis Report By Study Design (Interventional, Oservational, Expanded Access), By Indication (Oncology, Cardiovascular) , By Region, And Segment Forecasts, 2021-2028, 2021. Zuletzt aufgerufen: 25.06.2021. https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/virtual-clinical-trials-market

[114] Steinacher H. Digital Health in den USA. 2020. Zuletzt aufgerufen: 22.06.2021. https://www.gtai.de/gtai-de/meta/ueber-uns/was-wir-tun/schwerpunkte/digitalisierung/digital-health-in-den-usa-228438.

[115] Maier L. Investments in Digital Health – Trends und Entwicklung einer aufstrebenden Branche, 2021. Zuletzt aufgerufen: 24.06.2021. https://visionaere-gesundheit.de/investments-in-digital-health/.

[116] Statista. eHealth Report U.S. eHealth Report– Market Report, 2020, S. 61.