



**ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ  
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ  
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ**

**Σχεδίαση και εικονική εφαρμογή ενός  
Εθνικού Βιοϊατρικού Μητρώου με  
χρήση FOSS για την παροχή  
δεδομένων σε ιατρικές έρευνες**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Αθανάσιος Κωτούλας**

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2020

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2020



# **Σχεδίαση και εικονική εφαρμογή ενός Εθνικού Βιοϊατρικού Μητρώου με χρήση FOSS για την παροχή δεδομένων σε ιατρικές έρευνες**

## **ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Αθανάσιος Κωτούλας**

**Συμβουλευτική Επιτροπή:** Καθ. Δημήτριος – Διονύσιος Κουτσούρης  
Καθ. Κωνσταντίνα Νικήτα  
Καθ. Γεώργιος Ματσόπουλος

Εγκρίθηκε από την επταμελή εξεταστική επιτροπή την 22-9-2020.

Δημήτριος-Διονύσιος Κουτσούρης (Καθηγητής ΗΜΜΥ ΕΜΠ)

Κωνσταντίνα Νικήτα (Καθηγήτρια ΗΜΜΥ ΕΜΠ)

Γεώργιος Ματσόπουλος (Καθηγητής ΗΜΜΥ ΕΜΠ)

Ευάγγελος Τέρπος (Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ)

Γρηγόριος Σιβολαπένκο (Αν. Καθηγητής Φαρμακευτικής Πανεπιστημίου Πατρών)

Παναγιώτης Μπαμίδης (Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ)

Θεμιστοκλής Έξαρχος (Επ. Καθηγητής Πληροφορικής Ιονίου Πανεπιστημίου)

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2020





.....  
**Αθανάσιος Κωτούλας**

Διδάκτωρ Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

Copyright © Αθανάσιος Κωτούλας, 2020

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ'ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσεως, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης, και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν την χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα. Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευτεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσοβείου Πολυτεχνείου.



# Ευχαριστίες

Η Διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Βιοϊατρικής Τεχνολογίας της Σχολής Ηλεκτρολόγων Μηχανικών & Μηχανικών Υπολογιστών του ΕΜΠ, υπό την επίβλεψη και καθοδήγηση του Καθηγητή και Διευθυντή του Εργαστηρίου, αξιότιμο κ. Δημήτριο – Διονύσιο Κουτσούρη. Τον ευχαριστώ εκ βάθους ψυχής για την αποδοχή μου στην εκπόνηση ΔΔ υπό την επίβλεψή του και στην πίστη που έδειξε, εξ' αρχής, στο πρόσωπό μου για την επιτυχή διεκπεραίωσή της. Η καθοδήγησή του στην απόφαση της ερευνητικής θεματικής περιοχής υπήρξε καθοριστική, και κάθε φορά μου υποδείκνυε τον τρόπο επίτευξης του στόχου. Χαιρόμουν ιδιαίτερα στις συζητήσεις μαζί του, διότι μου ήταν αξιοσημείωτη η διαίσθησή του στην μελλοντική πορεία των σχετικών γνωστικών αντικειμένων, απόρροια του συνδυασμού της βαθιάς επιστημονικής εμπειρίας και της αποκωδικοποίησης των διεθνών κοινωνικών εν εξελίξει γεγονότων.

Ευχαριστώ όλα τα μέλη της Επταμελούς Επιτροπής της ΔΔ μου για την υποστήριξη και τις υποδείξεις τους επί του πονήματος. Αισθάνομαι μεγάλη ικανοποίηση, διότι όλα τα μέλη της επιτροπής μου είναι, αναμφισβήτητα, εξέχοντες επιστήμονες με κύρος στον εθνικό και διεθνή χώρο.

Ευχαριστώ την Ερευνήτρια Δρ. Ράνια Πετροπούλου του Εργαστηρίου, για τις κατευθυντήριες συμβουλές της και την καταλυτική στήριξή της σε όλη την διάρκεια της ΔΔ μου, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια αυτής.

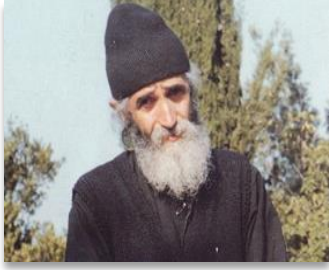
Ξεχωριστά θέλω να ευχαριστήσω θερμά, τον Ερευνητή Δρ. Γιώργο Λάμπρου, εξέχον μέλος του Εργαστηρίου αλλά και του Χωρεμείου Εργαστηρίου του Νοσοκομείου Παίδων «Αγία Σοφία», διότι δε θα ολοκλήρωνα την έρευνά μου χωρίς την πολύτιμη βοήθειά του. Η αμέριστη συμπαράστασή του στα διάφορα βήματα της ΔΔ μου, αλλά και ο πρόσχαρος χαρακτήρας του, με βοήθησαν στην εξέλιξη της προσωπικής μου επιστημονικής αντίληψης και της διεπιστημονικής προσέγγισης. Η διεπιστημονικότητα της σκέψης του, μου ήταν διδακτική.

Ευχαριστώ, επίσης, τους Ερευνητές και τους συν-Υποψήφιους Διδάκτορες του Εργαστηρίου, ιδιαιτέρως τον Δρ. Αθανάσιο Αναστασίου, για την βοήθειά τους.

Ευχαριστώ την Γραμματέα του Εργαστηρίου, κα. Βιβή Ντάλη για τις διοικητικές διεκπεραιώσεις και τις προσωπικές βοήθειες που μου παρείχε, καθ' όλη την διάρκεια της ΔΔ μου.

Εν τέλει, η εκπόνηση μιας Διδακτορικής Διατριβής είναι αποτέλεσμα της εσωτερικής ανάγκης του καθενός για την εξέλιξη της επιστημονικής, της ατομικής, της κοσμικής γνώσεώς του. Όμως, πίσω από την εκπόνηση κρύβεται μια τεράστια ατομική προσπάθεια, που απαιτεί κυρίως ψυχικά αποθέματα. Στην προσπάθεια αυτή είχα πάντα αρωγούς την οικογένειά μου. Γι' αυτό, αφιερώνω την Διατριβή μου στην σύζυγό μου Βίβιαν, για την αγάπη της, την υπομονή της και την πίστη της στην προσπάθειά μου...Αφιερώνω την Διατριβή μου στα παιδιά μου, την Ζωή, τον Στέφανο και την Σταματίνα, γιατί κάθε στιγμή μου υπενθυμίζουν την αξία της ζωής (!)...την αφιερώνω στα παιδιά μου και για δεύτερο σημαντικό λόγο, ως «απτή απόδειξη ότι δεν σου χαρίζεται τίποτα εύκολα αλλά με συνεχή προσπάθεια»....Αφιερώνω την Διατριβή μου στην αγαπημένη μου γιαγιά, την Λίτσα, που εκοιμήθη εν Κυρίω το καλοκαίρι του παρόντος έτους...Αφιερώνω τέλος την Διατριβή μου στους γονείς μου, για την πολύπλευρη στήριξή τους και την συμπαράστασή τους σε όλες τις σπουδές μου.

- Στην οικογένειά μου



Όλο το κακό ξεκινάει από το μυαλό, όταν γυρίζη μόνο γύρω από την έπιστήμη και είναι τελείως απομακρυσμένο από τον Θεό. Γι' αυτό και δεν βρίσκουν αυτοί οι άνθρωποι την έσωτερική τους ειρήνη και την ίσορροπία τους. Ένώ, όταν ο νοῦς γυρίζη γύρω από τον Θεό, χρησιμοποιοῦν οί άνθρωποι και την έπιστήμη για την έσωτερική τους καλλιέργεια και για το καλό του κόσμου, γιατί τότε εἶναι αγιασμένο το μυαλό.

Ἡ έπιστήμη πολύ βοηθάει, ἀλλά και πολύ θολώνει. Γνώρισα ψυχές με μεγαλύτερη διαύγεια, ενώ έχουν μάθει λιγώτερα. Όσοι έχουν θολώσει το μυαλό τους από την έπιστήμη, εάν με την Χάρη τοῦ Θεοῦ ξεθολώσουν, τότε, φυσικά, θα έχουν περισσότερα έργαλεῖα για δουλειά. Ένώ, όταν δεν αγιαστοῦν τὰ έργαλεῖα – δεν αγιασθῆ ἡ γνώση –, μπορούν να χρησιμοποιηθοῦν μόνο για κοσμική εργασία και ὄχι για πνευματική. Γρήγορα αγιάζονται, ἂν μπῆ ἡ καλή ἀνησυχία. Όσοι δίνουν τὰ πρωτεῖα στην έσωτερική τους μόρφωση, τὴν μόρφωση τῆς ψυχῆς, και χρησιμοποιοῦν και τὴν έξωτερική μόρφωση για τὴν έσωτερική, αυτοί γρήγορα μεταμορφώνονται πνευματικά. Εάν ἀσκοῦνται και πνευματικά, τότε βοηθοῦν πολύ κόσμο θετικά, γιατί βγάζουν τὸν κόσμο ἀπὸ τὸ ἄγχος τῆς κολάσεως και τὸν ὀδηγοῦν στην παραδεισένια ἀγαλλίαση. Μπορεῖ αυτοί οί άνθρωποι τοῦ Θεοῦ πολλές φορές να έχουν λιγώτερα πτυχία, ἀλλά βοηθοῦν περισσότερο, γιατί έχουν πολλή Χάρη και ὄχι πολλά χαρτιά (πτυχία). Ὁ κόσμος γέμισε ἀπὸ ἁμαρτία και χρειάζεται πολλή προσευχή και βίωμα. Τὰ πολλά γραφτά εἶναι χάρτινα νομίσματα και ἡ ἀξία τους θα ἐξαρτηθῆ ἀπὸ τὸ ἀντικρυσμα. Ἐπομένως θέλει δουλειά στο «μεταλλεῖο» τῆς ψυχῆς.

Καλή εἶναι ἡ γνώση, καλή εἶναι και ἡ μόρφωση, ἀλλά, ἂν δεν αγιαστοῦν, εἶναι χαμένα πράγματα και ὀδηγοῦν στην καταστροφή. Ἦρθαν μία φορά στο Καλύβι μερικοί φοιτητές φορτωμένοι με βιβλία και μοῦ λένε: «Ἦρθαμε, Γέροντα, να συζητήσουμε για τὴν Παλαιά Διαθήκη. Ὁ Θεός δεν έπιτρέπει τὴν γνώση;». «Ποιά γνώση, τούς λέω, αὐτή τοῦ ἀποκτιέται με τὸ μυαλό;». «Ναί», μοῦ λένε. «Μά αὐτή ἡ γνώση, τούς λέω, σε πάει μέχρι τὸ φεγγάρι, δεν σε ἀνεβάζει στον Θεό». Καλές εἶναι οί ἐγκεφαλικές δυνάμεις που ἀνεβάζουν τὸν ἄνθρωπο στην σελήνη, με δισεκατομμύρια ἔξοδα καυσίμων κ.λπ., ἀλλά καλύτερες εἶναι οί πνευματικές δυνάμεις, που ἀνεβάζουν τὸν ἄνθρωπο στον Θεό, που εἶναι και ὁ προορισμός του, και με λίγα καύσιμα, με ἓνα παξιμάδι. Ρώτησα μία φορά ἓναν Ἀμερικάνο που ἦρθε στο Καλύβι: «Τί κατόρθωμα κάνατε σάν ἔθνος μεγάλο που εἶστε;». «Πήγαμε στο φεγγάρι», μοῦ ἀπάντησε. «Πόσο μακριά εἶναι;», τὸν ρωτάω. «Ἄς ποῦμε, μισό ἑκατομμύριο χιλιόμετρα», μοῦ λέει. «Πόσα ἑκατομμύρια ξοδέψατε, για να πάτε στο φεγγάρι;». «Ἀπὸ τὸ 1950 μέχρι τώρα, μοῦ λέει, έχουμε ξοδέψει ποταμούς δολλαρίων». «Στὸν Θεό πήγατε; τὸν ρωτάω. Πόσο μακριά εἶναι ὁ Θεός;». «Ὁ Θεός, μοῦ λέει, εἶναι πολύ μακριά». «Ἐμεῖς ὁμως, τοῦ λέω, μ' ἓνα παξιμάδι πᾶμε στον Θεό!».

Ἡ φυσική γνώση βοηθάει να ἀποκτήσουμε τὴν πνευματική γνώση. Όταν ὁμως ὁ ἄνθρωπος παραμένει στην φυσική γνώση, παραμένει στην φύση και δεν ἀνεβαίνει στον Οὐρανό. Δηλαδή παραμένει στον ἐπίγειο παράδεισο που ποτιζόταν ἀπὸ τὸν Τίγρη και τὸν Εὐφράτη και χαίρεται τὴν ὁμορφὴ φύση με τὰ ζῶα, ἀλλά δεν ἀνεβαίνει στον οὐράνιο Παράδεισο, να χαρῆ με τούς Ἀγγέλους και τούς Ἁγίους. Για να ἀνεβοῦμε στον οὐράνιο Παράδεισο, εἶναι ἀπαραίτητη ἡ πίστη στον Νοικοκύρη τοῦ Παραδείσου, για να Τὸν ἀγαπήσουμε, να ἀναγνωρίσουμε τὴν ἁμαρτωλότητά μας, να ταπεινωθοῦμε, για να Τὸν γνωρίσουμε και να συνομιλοῦμε μαζί Του προσευχόμενοι και να Τὸν δοξάζουμε και όταν μᾶς βοηθῆ και όταν μᾶς δοκιμάζη.

Ἡ έξωτερική μόρφωση τὶς περισσότερες φορές βλάπτει, γιατί ἀναπτύσσει τὸν ἄνθρωπο μεγάλη ἰδέα για τὸν ἑαυτό του. Ἡ ἰδέα μετὰ αὐτή γίνεται ὁ φράχτης που ἔμποδίζει τὴν Χάρη τοῦ Θεοῦ να τὸν πλησιάσει. Ένώ, όταν ὁ ἄνθρωπος πετάξει τὴν μία ἰδέα που ἔχει για τὸν ἑαυτό του, τὴν ψεύτικη, τότε ὁ Καλός και Πλούσιος Πατέρας μας τὸν πλουτίζει με τὶς θεϊκές Του φωτεινές ἰδέες. Όταν ὁμως ὁ ταλαίπωρος ἄνθρωπος ἔχει μεγάλη ἰδέα για τὸν ἑαυτό του και τὴν κρατᾶ τὴν ἰδέα αὐτή στον ἐγκέφαλό του, συνεχίζει να εἶναι ἐγκέφαλος, σάρκα, και ἀγνοεῖ τὴν Χάρη τοῦ Θεοῦ, τὸ Ἅγιο Πνεῦμα. Οί πολλές γνώσεις, δηλαδή, ὑπάρχει φόβος να φουσκώσουν τὸ κεφάλι, να τὸ κάνουν ἀερόστατο, και να διατρέχη τὸν κίνδυνο ἢ να σπᾶση στον ἀέρα (με σχιζοφρένεια) ἢ να γκρεμισθῆ (με ὑπερηφάνεια) και να γίνη κομμάτια. Γι' αὐτὸ ἡ γνώση θα πρέπη να ἀκολουθῆ τὸν φόβο τοῦ Θεοῦ και να συμβαδίζει με τὴν πράξη, για να ὑπάρχη ἰσορροπία. Ἡ σκέτη γνώση βλάπτει.

**Ἅγιος Παῖσιος ὁ Ἀγιορείτης**

# Περίληψη

Η Διατριβή αναλύει τις δυνατότητες που προσφέρει μια νέα Πολιτική Ηλεκτρονικής Διακυβέρνησης στον Τομέα της Υγείας, δια μέσου της σχεδίασης, της ανάπτυξης και της εικονικής εφαρμογής ενός διαδικτυακού Εθνικού «βιο-ιατρικο-κεντρικού» λογισμικού με τίτλο «Ελληνικό Βιοϊατρικό Μητρώο» (αγγλ. Hellenic Biomedical Registry – HBR), με την χρήση ελεύθερου λογισμικού και λογισμικού ανοιχτού κώδικα. Το εν λόγω βιοϊατρικό μητρώο στοχεύει στην εκμετάλλευση FOSS τεχνολογίας για την αξιόπιστη παροχή δεδομένων ασθενών στους ερευνητές ιατρούς στην σχεδίαση και οργάνωση ιατρικών ερευνών, μέσω της προβολής για κάθε ασθενή ενός νέου δομημένου ηλεκτρονικού βιοϊατρικού φακέλου ασθενούς. Ο ηλεκτρονικός αυτός φάκελος, συμπυκνώνει την απαραίτητη γενική, κλινική και μοριακή/γονιδιακή πληροφορία ενός ασθενή, η οποία παρέχει, πρωτίστως, την δυνατότητα σε οποιονδήποτε εγκεκριμένο ερευνητή ιατρό να επισκοπεί, να διερευνά και να επιλέγει τους κατάλληλους ασθενείς σε πανελλαδικό επίπεδο για μια ιατρική έρευνα, και εν συνεχεία, δευτερευόντως, να μπορεί να αναζητά ευκολότερα την ιατρική συνεργασία δια μέσου αυτού του πλαισίου εργασίας για την ίδια την έρευνα.

Από τον τίτλο της Διατριβής, διαφαίνεται ότι γίνεται προσπάθεια συγκερασμού γνωστικών αντικειμένων διαφορετικών Επιστημών, με κοινό παρονομαστή την Πληροφορική Επιστήμη. Οι Επιστήμες που βρίσκουν κοινό τόπο προσφοράς και κοινωνίας στην παρούσα Διατριβή, είναι η Πληροφορική, η Ιατρική, η Βιολογία, και η Οργάνωση - Διοίκηση. Η εφαρμογή του Ελληνικού Βιοϊατρικού Μητρώου δημιουργήθηκε με χρήση ελεύθερου λογισμικού και λογισμικού ανοιχτού κώδικα (ΕΛ/ΛΑΚ, αγγλ. Free Open Source Software – FOSS). Χρησιμοποιεί τα διαδικτυακά πρωτόκολλα επικοινωνίας και εξυπηρετείται δια μέσου ενός Web Server. Βασίζεται κατά βάση στο δημοφιλέστερο Σύστημα Διαχείρισης Περιεχομένου, WordPress®. Το λογισμικό αποτελείται από την διαδικτυακή εφαρμογή του ιατρού ως τελικός χρήστης - πελάτης, το διαχειριστικό περιβάλλον του διαχειριστή της πλατφόρμας, τον εξυπηρετητή Web Server και την Βάση Δεδομένων του. Η εφαρμογή προσδίδει στον ιατρό (τελικός χρήστης) ένα φιλικό περιβάλλον, εφοδιασμένο με τα κατάλληλα εργαλεία, ώστε να έχει την δυνατότητα να καταχωρεί, να επεξεργάζεται και να ενημερώνει το ηλεκτρονικό σύστημα για τα βιοϊατρικά δεδομένα και την εξέλιξη της υγείας των ασθενών του.

Στο πρώτο μέρος της διατριβής γίνεται αναφορά στο βασικό, χρήσιμο και προαπαιτούμενο εννοιολογικό πλαίσιο που είναι συνυφασμένο με το αντικείμενο της Διατριβής, καθώς και οι σχετικοί προβληματισμοί επί της επιχειρηματολογίας του κενού επιστημονικού χώρου, τονίζοντας την ανάγκη επαναπροσδιορισμού του μοντέλου εξεύρεσης κατάλληλων ασθενών για συμμετοχή στις ιατρικές έρευνες με χρήση open-source τεχνολογίας, ως μια διαδικασία που εμφανίζει περιθώρια προσθήκης νέων επιστημονικών προτάσεων, τεκμηριώνοντας με τον τρόπο αυτό την ουσιαστική φιλοσοφία της Διατριβής. Με βάση τα ανωτέρω, ως δεύτερο μέρος, περιγράφεται ο τρόπος σχεδίασης και υλοποίησης της εικονικής εφαρμογής HBR. Για την απόδειξη της εν γένει λειτουργικότητας του σχεδιαζόμενου συστήματος, χρησιμοποιείται ο καρκίνος του παχέος εντέρου ως παράδειγμα, ενώ τεκμηριώνεται ο λόγος που το Υπουργείο Υγείας της χώρας μας δύναται να αποτελέσει τον εθνικό φορέα εκμετάλλευσης του λογισμικού. Στο μέρος της συζήτησης και με αφορμή την εν εξελίξει πανδημία COVID-19 (εξαιτίας του ιού SARS-CoV-2), τεκμηριώνεται, με την χρήση εικονικών δεδομένων βάσει του ΕΟΔΥ και με την ανάπτυξη FOSS-based διαδικτυακών χαρτών, η λειτουργικότητα του μητρώου με παραμέτρους τους κωδικούς ICD-10 της πανδημικής νόσου, που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί από τους κρατικούς φορείς σε κάθε είδους επιδημιολογική κρίση. Τέλος, διατυπώνονται με σαφήνεια οι στόχοι που επιτυγχάνονται μέσω του διαδικτυακού βιοϊατρικού μητρώου και της φιλοσοφίας του, καθώς και ο λόγος που η Διατριβή δύναται να αποτελεί μια νέα Πολιτική Ηλεκτρονικής Διακυβέρνησης στον ευρύτερο τομέα της Υγείας, επ' ωφελείας της Εξατομικευμένης Ιατρικής.

**Λέξεις κλειδιά:** πληροφορική υγείας, βιοϊατρικό μητρώο, FOSS, eCRF, ICD-10, κλινικό προφίλ, γονιδιακό προφίλ, ηλεκτρονικός βιοϊατρικός φάκελος ασθενή, web-based λογισμικό, ηλεκτρονική διακυβέρνηση, COVID-19, εξατομικευμένη ιατρική

# **Abstract**

The Dissertation analyzes the possibilities offered by a new eGovernment Policy in the Health Sector through the design, development, and virtual implementation of a web-based National “biomedical oriented” software, titled “Hellenic Biomedical Register” (HBR), under the exploitation of Free Open Source Software (FOSS). The certain biomedical registry aims to improve the way in which the initial stages of a medical research is organized, planned, and designed, through the projection of a new structured electronic patient biomedical record for each patient of the state. The described record concentrates on the necessary general, clinical and molecular/genomic information of each patient, which firstly enables each one of the registered physicians (or biomedical researchers) to review, investigate and select all the appropriate patients for a potential biomedical research, nationwide. Secondly, the registry aims to make all registered physicians to collaborate with their peers from other health units more easily in order to design a medical study.

Based on the Dissertation title, it appears that there is an attempt to combine different disciplines of Science with a common denominator of Informatics. Computer Science, Medicine, Biology, and Organization – Management are the fundamental contributors in the present thesis. Based on FOSS technology, the HBR web application uses the Internet communication protocols and a non-commercial Web Server. It is basically based on the most popular Content Management System, the WordPress®. HBR application consists of the client’s (end-user’s) UI, the administrator’s management UI, the Web Server and its database. The user-friendly UI helps the registered physician to save and edit his/her patients’ biomedical data into the electronic system maintaining the status of the registry.

The first part of the Dissertation is referenced to the basic, useful and prerequisite conceptual framework to the main subject, as well as to the existing biomedical and FOSS-based status around the Greek medical research, especially around the status of the Greek clinical studies/trials, emphasizing the need of redefinition on the way of finding appropriate participants, as a process that has potential to add an innovation, and thereby, substantiating the essential philosophy of the Dissertation. Based on the above, the second part describes the design and virtual implementation of the HBR.



Colorectal cancer (CRC) is used as an example to demonstrate the overall functionality of the registry, while it is justified the Hellenic Ministry of Health could be the national software operator. In the Discussion section, taking advantage of the ongoing pandemic crisis data of COVID-19 (because of SARS-CoV-2 virus), it is described the potential of the virtualized 'COVID-19 positive' cohorts and the FOSS-based interactive web maps, that virtually exploits data derived by the official Greek healthcare authorities. The embedded web maps and the easily re-configured HBR application under the coronavirus ICD-10 parameters provide useful biomedical information to the doctors. Thus, the HBR software could also become a valuable FOSS-based IT tool for the administration of similar epidemiological crises by the national healthcare authorities. Finally, the goals and the philosophy of the proposed framework are clearly stated, as well as it is documented the reason why HBR should be considered as a new eGovernment Health Policy for the benefit of Personalized Medicine.

**Keywords:** health informatics, biomedical registry, FOSS, eCRF, ICD-10, clinical profile, genomic profile, electronic biomedical patient record, web-based application, eGov, COVID-19, personalized medicine

## Ευρετήριο εικόνων

**Εικόνα 1.1.** Παράδειγμα Υποσυστημάτων ενός ΟΠΣΥ.

**Εικόνα 1.2.** Δομή ICD-10 κωδικοποίησης ασθενειών.

**Εικόνα 2.1.** Κεντρικό Δόγμα της Μοριακής Βιολογίας. Με πράσινα βέλη σημειώνεται η ασυνήθιστη αλλά αποδεδειγμένα μεταφορά πληροφορίας.

**Εικόνα 2.2.** Οι τεχνικές Μοριακής Διαγνωστικής αποτελούν πειραματικές ενέργειες επί του γονιδιώματος ή του πρωτεώματος ενός οργανισμού.

**Εικόνα 2.3.** Κατηγοριοποίηση της Ιατρικής Έρευνας.

**Εικόνα 3.1** Γράφημα από την βάση δεδομένων PubMed του αυξητικού ρυθμού των δημοσιεύσεων στις κλινικές έρευνες, σε εκτέλεση του παραπάνω Query στην βάση δεδομένων PubMed.

**Εικόνα 3.2.** Αριθμός ολοκληρωμένων κλινικών δοκιμών στην Ευρώπη μεταξύ ετών 1997 – 2017.

**Εικόνα 3.3.** Εν εξελίξει κλινικές δοκιμές στην Ελλάδα με κριτήρια επιλογής που περιλαμβάνουν μοριακές/γενετικές πληροφορίες.

**Εικόνα 3.4.** Διευκρίνιση του NIH.gov για την διαθέσιμη λίστα Μητρών.

**Εικόνα 3.5.** Ποσοστά απόψεων των ερωτηθέντων του κατά πόσο οι προτεινόμενοι μέθοδοι μπορούν να βελτιώσουν τις κλινικές μελέτες/δοκιμές.

**Εικόνα 3.6.** Ποσοστά αποτύπωσης της αποτελεσματικότητας των ονομαστικών μεθόδων συγκέντρωσης κατάλληλου δείγματος ασθενών, βάσει της εμπειρίας των ερωτηθέντων.

**Εικόνα 3.7.** Σχήμα ΒΔ της εφαρμογής DMD για την παροχή επιδημιολογικών δεδομένων σε ερευνητές.

**Εικόνα 3.8.** Στιγμιότυπο του UI της εφαρμογής DMD εμφάνιση επιδημιολογικής πληροφορίας.

**Εικόνα 3.9.** Παράδειγμα διαδικτυακής εφαρμογής επιδημιολογικής έρευνας στην ελονοσία. *A:* Πλέγμα εμφάνισης συγκεκριμένης πληροφορίας των συμμετεχόντων ασθενών. *B:* Αναλυτικότερο πλέγμα κλινικο-εργαστηριακής πληροφορίας ενός επιλεγμένου ασθενούς (Participant ID).

**Εικόνα 3.10.** Δείκτης Ψηφιακής Οικονομίας και Κοινωνίας 2017 της ΕΕ.

**Εικόνα 3.11.** Διαγράμματα διαφόρων eGov δεικτών σύγκλησης της Ελλάδας σε σχέση με την ΕΕ.

**Εικόνα 3.12.** Στιγμιότυπο ψηφιοποιημένου eGov Factsheet 2018 για την Ελλάδα. Η παράγραφος 6 επικεντρώνεται σε θέματα eGov Health της χώρας μας.

**Εικόνα 3.13.** Μοντέλο Καταρράκτη (Waterfall Model).

**Εικόνα 4.1.** Είσοδος διαχειριστή HBR (Administrator Login) στο WordPress Dashboard.

**Εικόνα 4.2.** Hellenic Biomedical Registry Dashboard.

**Εικόνα 4.3.** Διάγραμμα αυξητικής τάσης των συναρτήσεων Hooks του WordPress.

**Εικόνα 4.4.** Συνάρτηση login\_header() στο HBR με ενσωματωμένες συναρτήσεις Action και Filter. A: τμήμα κώδικα για Login με σειριακή εκτέλεση Action και Filter hooks. B: κλήση συνάρτησης login\_header με Action hook.

**Εικόνα 4.5.** Διαχειριστικό UI για τον Apache Web Server και την Βάση Δεδομένων MySQL της εφαρμογής HBR σε MS Windows.

**Εικόνα 4.6.** Διαχειριστικό UI της MySQL βάσης δεδομένων "biomedreg" της εφαρμογής HBR.

**Εικόνα 4.7.** Στιγμιότυπα MySQL Workbench επί της εφαρμογής θέματος. Σύνδεση στην MySQL βάση δεδομένων "biomedreg" της εφαρμογής HBR μέσω του MySQL Workbench και διαχείρισή της.

**Εικόνα 4.8.** Microsoft® Visual Studio IDE.

**Εικόνα 4.9.** Στιγμιότυπο εισαγωγής συντεταγμένων και δημιουργίας 'info marker' μέσω του Dashboard στην εφαρμογή θέματος.

**Εικόνα 4.10.** Στιγμιότυπο δημιουργίας λίστας των 'info marker' μέσω του Dashboard στην εφαρμογή θέματος.

**Εικόνα 4.11.** Μέρος του πίνακα της ομάδας ασθενών με ΚΠΕ (μέσου του MySQL Workbench), που προσομοιώνουν την Μονάδα Υγείας 'Α'. (Εκτός του by default αύξοντα και μοναδικού ακέραιου αριθμού ID, δίδεται για κάθε ασθενή ο κωδικός HBR\_ID για την διασφάλιση της ανωνυμοποίησης των δεδομένων.)

**Εικόνα 4.12.** Αρχική οθόνη καταχώρησης διαπιστευτηρίων Login page.

**Εικόνα 4.13.** Αρχική ιστοσελίδα περιήγησης μη εγγεγραμμένου χρήστη.

**Εικόνα 4.14.** Sorting ICD-10 list κατά την φράση "παχέος εντέρου". Το MySQL query αφορά την εμφάνιση όλης της λίστας κωδικοποίησης ICD-10.

**Εικόνα 4.15.** Εγγεγραμμένοι ιατροί στο εικονικό σύστημα HBR.

**Εικόνα 4.16.** Ενδεικτικό Action hook για την εμφάνιση της Home Page. A: URL από το διαχειριστικό πάνελ, B – D: τμήματα κώδικα PHP που χρησιμοποιείται η μεταβλητή post\_id στο Action hook.

**Εικόνα 4.17.** Φόρμα εγγραφής ιατρού - ερευνητή (MD Registration Form).

**Εικόνα 4.18.** Επιβεβαίωση επιτυχούς καταχώρησης της εγγραφής.

**Εικόνα 4.19.** Home Page Ελληνικού Βιοϊατρικού Μητρώου.

**Εικόνα 4.20.** Εμφανιζόμενο μενού πιστοποιημένου χρήστη.

**Εικόνα 4.21.** Υπερσύνδεσμος μετάβασης στην CRF για την καταχώρηση των δεδομένων του ασθενή.

**Εικόνα 4.22 (A - B).** Case Report Form (φόρμα καταχώρησης δεδομένων ασθενή).

**Εικόνα 4.22 (C - D).** Case Report Form (φόρμα καταχώρησης δεδομένων ασθενή).

**Εικόνα 4.23.** Παράδειγμα ειδοποίησης χρήση (alert message) στο Submission μέρος της CRF.

**Εικόνα 4.24.** Registry Overview web pages.

**Εικόνα 4.25.** Πλέγμα αντικειμενικής πληροφορίας των συνολικών ασθενών έτους 2017 του επιλεγμένου Τριτοβάθμιου Νοσοκομείου. (Είναι σημαντικό το sorting και filtering με παράμετρο τον κωδικό ICD-10.)

**Εικόνα 4.26.** Ενδεικτικό στιγμιότυπο οθόνης πλέγματος πληροφορίας των καταχωρημένων εικονικών ασθενών.

**Εικόνα 4.27 (A - E).** Εισαγωγή παραμέτρων στο UI για την επιλογή των επιθυμητών βιοϊατρικών φακέλων. (E: Η επιλογή μιας MY που δεν έχει στοιχεία στην ΒΔ του μητρώου, επιστρέφει σχετικό μήνυμα.)

**Εικόνα 4.28.** Ηλεκτρονικός Βιοϊατρικός Φάκελος Ασθενή HBR εικονικής CRF με αντικειμενικά δεδομένα.

**Εικόνα 4.29.** Εμφάνιση αντικειμενικών δεδομένων ασθενών με ΚΠΕ των Μονάδων Υγείας 'Α' και 'Β'.

**Εικόνα 4.30.** Ενέργεια edit στην εγγραφή του ασθενή από τον θεράποντα ιατρό του. A: Εμφάνιση edit με in-line click. B: Edit με εμφάνιση pop-up form.

**Εικόνα 4.31.** Εμφάνιση του αριθμού των ασθενών με ΚΠΕ (C18 στο ICD-10) ανά Μονάδα Υγείας. A: εμφάνιση αριθμού σε 2 Μονάδες Υγείας. B: SQL query με COUNT(\*) που εκτελείται όταν φορτώνεται η ιστοσελίδα «CRC Entries per health Unit» . C: Αποτέλεσμα SQL query με COUNT(\*) για 3 Μονάδες Υγείας.

**Εικόνα 4.32.** Submenu items για ενδεικτικά Data Analytics του μητρώου.

**Εικόνα 4.33.** Ενδεικτικές μέθοδοι δημιουργίας γραφημάτων (charts). A: Action hook με μέθοδο επιλογής ενός πίνακα της βάσης δεδομένων. B: Διαδοχικό action hook με την χρήση της προηγούμενης μεθόδου για την επιστροφή των δεδομένων σε μορφή JSON. C: Διαδοχικό action hook για την εμφάνιση των επιλεγμένων JSON δεδομένων σε γράφημα.

**Εικόνα 4.34.** Scatter-plot γράφημα μεταξύ ICD-10 και ηλικίας κάθε ασθενή των εικονικών Μονάδων Υγείας 'Α' και 'Β'.

**Εικόνα 4.35.** Scatter-plot γράφημα μεταξύ φύλου και ηλικίας για κάθε ασθενή με ΚΠΕ της εικονικής Μονάδας Υγείας 'Α'.

**Εικόνα 4.36.** Pie Chart ασθενών με ΚΠΕ ανά Μονάδα Υγείας (ΜΥ). Α: Κώδικας JavaScript. Β: UI pie chart.

**Εικόνα 4.37.** Pie-chart φύλου των ασθενών με ΚΠΕ της εικονικής Μονάδας Υγείας 'B'.

**Εικόνα 5.1.** Προσαρμογή του λογισμικού HBR ως ένα DSS tool για ιατρικές έρευνες. Step 1: δημιουργία κατάλληλων COVID-19 datasets ασθενών και γεωχωρικών δεδομένων και ανάπτυξη lightweight web maps. Step 2: εκτέλεση database queries από τους χρήστες της εφαρμογής με σκοπό την πληροφορία πιθανών ασθενών – συμμετεχόντων σε μια έρευνα με COVID-19. Step 3: Εμφάνιση της πληροφορίας μέσω πλεγμάτων και της διαδραστικών χαρτών.

**Εικόνα 5.2.** Στιγμιότυπα του προγράμματος με παραμέτρους τα ICD-10 του COVID-19.

**Εικόνα 5.3.** Στιγμιότυπο του FOSS-based αναπτυγμένου ραβδογράμματος για την παροχή εικονικής πληροφορίας ασθενών COVID-19 ανά πόλη της χώρας.

**Εικόνα 5.4.** Στιγμιότυπο του embedded FOSS-based αναπτυγμένου εικονικού 'Chloropleth Map' της χώρας με τα κρούσματα COVID-19 ανά Νομό.

**Εικόνα 5.5.** Στιγμιότυπο του embedded FOSS-based αναπτυγμένου εικονικού 'Symbol Map' της χώρας με τα κρούσματα COVID-19 ανά ΜΥ και ICD-10.

## Ευρετήριο σχημάτων

**Σχήμα 1.** Κύκλος ζωής ενός λογισμικού.

**Σχήμα 2.** Περιεκτική λειτουργία του HBR.

**Σχήμα 3.** Σχηματική απεικόνιση των αντικειμενικών σκοπών του HBR.

**Σχήμα 4.** Συνοπτική προσέγγιση επιστημονικής κατάθεσης της διατριβής.

**Σχήμα 5.** Αλγοριθμικό πλαίσιο HBR και συσχέτισή του με την διαδικασία μιας κλινικής έρευνας/δοκιμής.

**Σχήμα 6.** Σχεδιαστική οργάνωση του Ελληνικού Βιοϊατρικού Μητρώου (HBR) . Οι δυνατότητες αλληλεπιδράσεων του χρήστη με τις επιφάνειες διεπαφής εξαρτάται από την εγγραφή και την πιστοποίησή του, δηλαδή από την διαχειριστική απόδοση δικαιωμάτων πρόσβασης. (Το σχήμα ήταν η βάση για την τελική κατάσταση όλων των διεπαφών του μητρώου, που αναλύονται στο κεφάλαιο των αποτελεσμάτων.)

**Σχήμα 7.** Αρχιτεκτονική εφαρμογής τριών επιπέδων.

**Σχήμα 8.** Μεθοδολογία δημιουργίας ομάδων ασθενών δύο εικονικών Μονάδων Υγείας. (Με data mining της βάσης δεδομένων του HIS του επιλεγθέντος Τριτοβάθμιου Νοσοκομείου, και με τήρηση των προβλεπομένων ενεργειών διασφάλισης της ανωνυμοποίησης της πληροφορίας, δημιουργήθηκαν δύο ομάδες με ασθενείς με ΚΠΕ, προσομοιώνοντας τους ασθενείς της Μονάδας Υγείας 'Α' και 'Β' αντίστοιχα.)

## Ευρετήριο πινάκων

**Πίνακας 1.** Καταχωρήσεις στην βάση δεδομένων PubMed σχετικά με τα δημοσιευμένα ελληνικά μητρώα ασθενών. (MeSH terms query: "Registry [Title] AND Greece [Title/Abstract]) AND Greek [Title/Abstract]").

**Πίνακας 2.** Data Elements (DEs) για την καταχώρηση του προφίλ ασθενούς στην εφαρμογή HBR.

# Περιεχόμενα

## ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<b>0 Προετοιμασία αναγνώστη σε θέματα πραγματείας της Διατριβής.....</b>	<b>22</b>
<b>1 Στοιχεία Πληροφορικής .....</b>	<b>24</b>
1.1 Ελεύθερο Λογισμικό & Λογισμικό Ανοικτού Κώδικα.....	25
1.2 Θέματα Πληροφορικής Υγείας.....	29
1.2.1 Δομή ΟΠΣΥ & EHR/EMR.....	31
1.2.2 Κωδικοποίηση ICD-10 .....	33
1.2.3 Στοιχεία eHealth & eGov.....	36
1.2.4 Εφαρμογή του GDPR.....	38
<b>2 Στοιχεία Μοριακής Βιολογίας – Γενετικής &amp; Κλινικής Έρευνας.....</b>	<b>42</b>
2.1 Μεταλλάξεις: Κατηγορίες και επιδράσεις στην πρωτεϊνοσύνθεση.....	42
2.2 Η αξία της σύγχρονης Μοριακής Διαγνωστικής στην κλινική πράξη.....	44
2.3 Ιατρική Έρευνα.....	49

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 'Α'

<b>3 Προετοιμασία Διατριβής: Τεκμηρίωση αναγκαιότητας και κενού επιστημονικού χώρου.....</b>	<b>54</b>
3.1 Δήλωση Σκοπού, Ερευνητικό Ερώτημα και εφαρμοσμένη προσέγγιση θέματος.....	54
3.1.1 Σχετιζόμενοι βασικοί προβληματισμοί.....	58
3.1.2 Μελέτη παραδείγματος χρήσης FOSS σε ΠΣΝ και συσχέτιση με την Διατριβή .....	84
3.2 Αντικειμενικοί Στόχοι Διατριβής.....	88

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 'Β'

<b>4 ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΟ ΜΗΤΡΩΟ.....</b>	<b>93</b>
4.1 Μεθοδολογία και σχεδίαση μητρώου.....	93
4.1.1 Αλγοριθμικό πλαίσιο συστήματος.....	95
4.1.2 Οργάνωση διεπαφών αλληλεπίδρασης.....	98
4.1.3 Data Elements και Case Report Forms για την συλλογή κλινικών και μοριακών/γονιδιακών δεδομένων.....	100
4.1.4 Εκμετάλλευση ανοικτών Τεχνολογιών Λογισμικού στην ανάπτυξη του εικονικού συστήματος.....	102
4.1.5 Χρήση δεδομένων ασθενών Τριτοβάθμιου Νοσοκομείου.....	117
4.2 Αποτελέσματα εικονικής εκμετάλλευσης του συστήματος.....	121

4.2.1 Αρχική σελίδα χρήση.....	122
4.2.2 Φόρμα εγγραφής ιατρού.....	128
4.2.3 Εισαγωγή δεδομένων ασθενών μέσω CRF.....	131
4.2.4 Πλέγματα καταχωρημένων ασθενών.....	146
4.2.5 Αναλυτική επισκόπηση συνολικών βιοϊατρικών φακέλων.....	149
4.2.6 Πλέγμα ασθενών με ΚΠΕ.....	152
4.2.7 Εμφάνιση του αριθμού ασθενών ΚΠΕ ανά Μονάδα Υγείας.....	155
4.2.8 Data Analytics συστήματος.....	157
<b>5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ &amp; ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>163</b>
5.1 Συζήτηση, παρατηρήσεις και πιθανές μελλοντικές προεκτάσεις του HBR...	163
5.1.1 Χρήση δεδομένων ΕΟΔΥ.....	166
5.1.2 Αποτελέσματα επέκτασης της εφαρμογής με FOSS με παραμέτρους COVID-19.....	168
5.2 Συμπεράσματα του εικονικού συστήματος.....	173
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>176</b>
<b>ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΕΣ ΠΗΓΕΣ.....</b>	<b>191</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....</b>	<b>194</b>
Δημοσιεύσεις – Ανακοινώσεις.....	195
Συμμετοχή σε Επιτροπές.....	218
Περιεκτικό CV.....	219



# **ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

# O

## Προετοιμασία αναγνώστη σε θέματα πραγματείας της Διατριβής

Η Διατριβή στοχεύει να αποτελέσει σημείο τομής μεταξύ της Τεχνολογίας Λογισμικού, της Ιατρικής Έρευνας και της Μοριακής Διαγνωστικής, με κοινό παρονομαστή το γνωστικό πεδίο της Πληροφορικής Υγείας. Επειδή, περαιτέρω στόχος αποτελεί ο συγκερασμός αυτός να μεταφραστεί σε μια νέα Πολιτική Ηλεκτρονικής Διακυβέρνησης στον ψηφιακό χάρτη της Υγείας της χώρα μας, είναι απαραίτητο ο απλός αναγνώστης ή ο σχετικότερος – επιστημονικός - κριτής να κρατήσει στην βραχυπρόθεσμη μνήμη του κάποιες πληροφορίες σχετικά με αντικείμενα που πραγματεύεται η Διατριβή.

Πιο συγκεκριμένα, στο Εισαγωγικό Μέρος δίνονται πληροφορίες για να απαντηθούν εισαγωγικά ερωτήματα του τύπου:

- Τι είναι το Ελεύθερο Λογισμικό και Λογισμικό ανοιχτού Κώδικα;
- Γιατί είναι δημοφιλή η ανάπτυξη διαδικτυακών εφαρμογών με CMSs;
- Τι πραγματεύεται η Πληροφορική Υγείας και ο EHR/EMR σε ένα ΟΠΣΥ; Τι μπορεί κανείς να εκμαιεύσει από μία τέτοια βάση δεδομένων;
- Γιατί η κωδικοποίηση νόσων κατά το πρότυπο ICD είναι σημαντική; Πού βοηθά;
- Τι είναι Ψηφιακή Υγεία και τι Ηλεκτρονική Διακυβέρνηση;
- Γιατί πρέπει να έχουμε υπόψη τον νέο κανονισμό GDPR σε μια διαδικτυακή εφαρμογή υγείας;
- Τι σημαίνει Ιατρική Έρευνα και ποιες οι κατηγορίες της;

- Τι είναι οι μεταλλάξεις του DNA και ποια η αξία της μοριακής διαγνωστικής τους; Πού βοηθούν τον ιατρό για την καθοδήγηση στην θεραπεία ενός ασθενούς; Ποιο το παρόν εύρος της Μοριακής Διαγνωστικής;

Το συμπυκνωμένο σύνολο της παραπάνω πληροφορίας είναι απαραίτητο, γιατί εκτιμάται ότι βοηθά τον αναγνώστη να κατανοήσει την συνέχεια του πονήματος, το οποίο συνοπτικά θα μπορούσε να κωδικοποιηθεί στις κάτωθι ερωτήσεις (που στην ουσία παραπέμπουν στο Ειδικό Μέρος Β΄):

- Ποια η συμβολή της ανάπτυξης λογισμικού με χαμηλό κόστος για την ιατρική έρευνα; Βοηθά τον ερευνητή ιατρό ένα τυποποιημένο ηλεκτρονικό μητρώο ασθενών;
- Με ποια FOSS παραμετροποιήσιμη και επεκτάσιμη τεχνολογία λογισμικού δύναται να υλοποιηθεί τεχνικά το προτεινόμενο πλαίσιο εργασίας;
- Ποια η ανάγκη μητρώων ασθενών έναντι των EHRs/EMRs;
- Μπορεί μια γρήγορη, παραμετροποιήσιμη και αξιόπιστη μεθοδολογία ανάπτυξης διαδικτυακής εφαρμογής να βοηθήσει εν γένει την ιατρική έρευνα; Σε ποιο βαθμό η παροχή δεδομένων βοηθά την κλινική και επιδημιολογική έρευνα;
- Πώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί η γνώση της σημασίας της Μοριακής Διαγνωστικής στην εφαρμογή;
- Μπορεί μια οικονομική τεχνολογική λύση να υιοθετηθεί και να προάγει την εγχώρια ηλεκτρονική διακυβέρνηση της υγείας;

# 1

## Στοιχεία Πληροφορικής

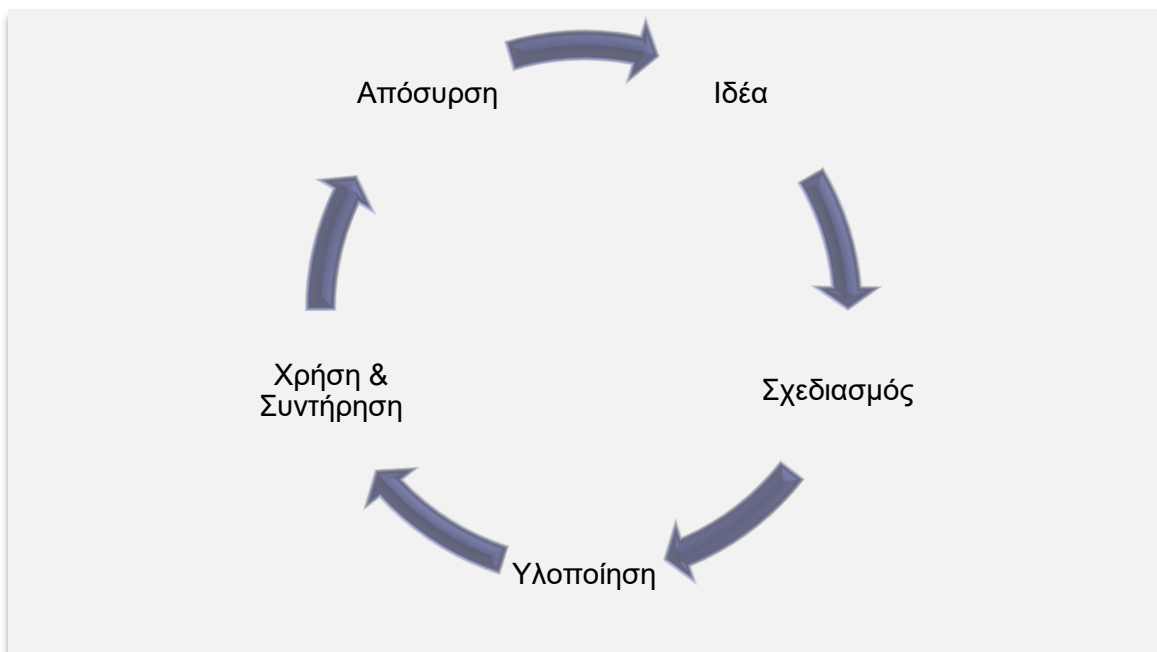
Από την εφεύρεση της γραφής χιλιάδες χρόνια π.Χ., για την ανάγκη καταγραφής της γνώσης και της πληροφορίας, η πρόοδος των Υπολογιστών, της Πληροφορικής, των Δικτύων Υψηλών Ταχυτήτων και των Δορυφορικών Επικοινωνιών έχουν προάγει την εξέλιξη όλων των κλάδων της ανθρώπινης διάνοιας. Είναι πλέον αδιανόητο ότι ο σύγχρονος κόσμος μπορεί να σταθεί λεπτό χωρίς την αδιάλειπτη λειτουργία τους. Εν έτη 2020, όλοι συζητούν για την εποχή του Διαδικτύου των Πάντων (Internet of Everything – IoE). Είναι επίσης πρότυπο και διδακτέο στην σύγχρονη εποχή, η αναγκαιότητα και η ωφέλεια του συγκερασμού, της διαλειτουργικότητας, του δανεισμού, της τομής, της αλληλεπίδρασης, των διαφορετικών Επιστημών. Άλλωστε, πώς θα μπορούσε αλλιώς να υπάρξει Πληροφορική χωρίς την νομοτέλεια των Μαθηματικών, πώς η Ιατρική χωρίς την Βιολογία, πώς η Φαρμακευτική χωρίς τις ιδιότητες της Χημείας, πώς η Μηχανική χωρίς τους νόμους της Φυσικής!

Είναι κοινά αποδεκτό και παραδεκτό ότι κάθε Επιστήμη στοχεύει στην ανθρώπινη ωφέλεια και εξέλιξη, δυνάμεθα χαρακτηριζόμενη ως άμεσα ή έμμεσα ανθρωποκεντρική. Τον ίδιο στόχο, τον Άνθρωπο, έχει και ο συνδυασμός δύο ή περισσότερων Επιστημών. Η Πληροφορική της Υγείας, η Ιατρική Πληροφορική και η Βιοϊατρική Τεχνολογία είναι ομόκεντρα γνωστικά αντικείμενα με την τομή τους να αναφέρεται στον συγκερασμό της Πληροφορικής, της Βιολογίας, της Ιατρικής και της Ηλεκτρονικής Μηχανικής.

Στα επόμενα τρία Κεφάλαια, ακολουθούν καίρια εισαγωγικά στοιχεία που ο αναγνώστης πρέπει να έχει υπόψη του στην ακολουθία του Ειδικού Μέρους της παρούσας Διατριβής.

## 1.1 Ελεύθερο Λογισμικό & Λογισμικό Ανοιχτού Κώδικα

Το **Λογισμικό (Software)** είναι το άθροισμα του εκτελέσιμου κώδικα και των διαδικασιών αυτού (ανάλυση και σχεδιασμός, τεκμηριώσεις, σχεδιασμός βάσεων δεδομένων, διαγράμματα ροής, κλπ.). Η δημιουργία λογισμικού δεν είναι μια σειριακά εκτελέσιμη διαδικασία που ολοκληρώνεται με την απόδοση του προϊόντος εργασίας, δηλαδή το software. Κι αυτό, διότι το λογισμικό υπόκεινται πολλές φορές σε τροποποιήσεις και παραμετροποιήσεις από το αρχέτυπό του, εξαιτίας σφαλμάτων κώδικα, διόρθωση διαδικασιών, νέων απαιτήσεων των χρηστών, θεμάτων ασφαλείας, κ.α. Όλες αυτές οι διαδικασίες αναφέρονται ως συντήρηση του λογισμικού (software maintenance) στην διαδικασία του κύκλου ζωής του λογισμικού (Software Life Cycle), που δεν είναι άλλο από τις διερχόμενες φάσεις του λογισμικού και τις ενέργειες που εκτελούνται σε κάθε φάση, με βάση την αναγκαιότητα χρήσης του υπάρχοντος λογισμικού, που με την σειρά της βασίζεται στις ανθρώπινες δραστηριότητες και στις τεχνολογικές εξελίξεις (Σχήμα 1).



**Σχήμα 1.** Κύκλος ζωής ενός λογισμικού.

Το λογισμικό είναι έννοια άυλη και λειτουργεί αυτόνομα. Αποτελεί βασικό συστατικό σε ένα ευρύτερο εννοιολογικό πλαίσιο που ονομάζεται Πληροφοριακό Σύστημα (ΠΣ). Τα μοντέλα ανάπτυξης και συντήρησης λογισμικού ή μοντέλα κύκλου ζωής λογισμικού, όπως αλλιώς λέγονται, αναφέρονται στις διακριτές φάσεις του κύκλου ζωής του.

Το λογισμικό σε μια Επιχείρηση/Οργανισμό/Φορέα, μπορεί να κατηγοριοποιηθεί αναλόγως τον τρόπο ανάπτυξης και προέλευσης του κώδικα. Έτσι, υπάρχουν τα λογισμικά που αναπτύσσονται από ομάδες προσωπικού Πληροφορικής εντός του κάθε ιδιωτικού ή δημόσιου φορέα, αλλά και τα εμπορικά λογισμικά που είναι γνωστά ως COTS Software (Commercial of the Shell Software), τα οποία αναπτύσσονται από τρίτους επιχειρηματικούς φορείς Πληροφορικής και Υπολογιστών, και τίθενται επί πληρωμή με διάθεση στους πελάτες – φορείς εκμετάλλευσης. Στο παρόν αυτό πεδίο, υπάρχουν πολλές IT εταιρείες που παράγουν λογισμικό και διαθέτουν άδειες και συμβάσεις συντήρησης επί πληρωμή. Όμως, υπάρχει και τρόπος ανάπτυξης και χρήσης λογισμικού, απαλλαγμένου από κόστος, τουλάχιστον σε μεγάλο βαθμό. Στο σημείο αυτό, το **'open-source'** λογισμικό έχει δώσει πνοή και ενισχύει την καθημερινή λειτουργία πολλών χρηστών, τόσο σε επίπεδο λειτουργικών συστημάτων όσο και σε επίπεδο διάθεσης προγραμματιστικού κώδικα με μορφή αρχέτυπων projects και βιβλιοθηκών (libraries) κώδικα.

Με τον όρο **Free Open Source Software (FOSS)**, ελληνιστί **Ανοικτό ή Ελεύθερο Λογισμικό και Λογισμικό Ανοιχτού Κώδικα (ΑΛ/ΛΑΚ ή ΕΛ/ΛΑΚ)**, περιγράφονται στο σύνολο τόσο τα λογισμικά από την μία πλευρά, τα οποία διαθέτουν ειδικές άδειες που επιτρέπουν στους χρήστες να τα χρησιμοποιεί, να τα τροποποιεί και να τα διανέμει, όσο και τα λογισμικά από την άλλη, που επιτρέπουν στους χρήστες να έχουν ελεύθερη πρόσβαση σε πηγαίο κώδικα λογισμικού και να συνεργάζονται για την βελτίωσή του<sup>1</sup>. Σύμφωνα με το FSF, η φιλοσοφία του FOSS αποσκοπεί στις εξής ελευθερίες του χρήστη – προγραμματιστή [1]:

α. Την ελευθερία να χρησιμοποιήσεις ένα πρόγραμμα για οποιοδήποτε λόγο.

---

<sup>1</sup> <https://ellak.gr/>

β. Την ελευθερία προσαρμογής ενός προγράμματος στις ανάγκες που το άτομο επιθυμεί. Αυτό προϋποθέτει την ελεύθερη πρόσβαση στον πηγαίο κώδικα του προγράμματος.

γ. Την ελευθερία να διανείμει το άτομο το λογισμικό με στόχο την παροχή ή λήψη βοήθειας από τρίτους για την βελτίωσή του.

δ. Την ελευθερία για βελτίωση του προγράμματος και διαμοιρασμού των βελτιώσεων με τον υπόλοιπο κόσμο, ώστε να υπάρχει κοινό όφελος προς όλες τις κοινωνίες. Αυτό προϋποθέτει την ελεύθερη πρόσβαση στον πηγαίο κώδικα του προγράμματος. Βέβαια, η κεντρική ιδέα του FSF είναι η ελευθερία της συνεργασίας, αφού ο περιορισμός στην ελεύθερη πρόσβαση σε λογισμικό, περιορίζει με την σειρά του και τις δυνατότητες συνεργασίας, διαμοιρασμού και διάχυσης της γνώσης, αλλά και αθέμιτου ανταγωνισμού.

Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα χρήσης FOSS τεχνολογίας είναι το εξαιρετικό χαμηλό έως μηδενικό κόστος απόκτησης και ανάπτυξης, καθώς και η μεγάλη ευελιξία που μπορεί να προσφέρει βάσει γρήγορης εγκατάστασης και παραμετροποίησης σε οποιοδήποτε Λειτουργικό Σύστημα, αλλά και δυνατοτήτων προσθήκης και διαλειτουργικότητας πληθώρας αρθρωτών λογισμικών (plug-ins), ελεύθερης πρόσβασης και τροποποίησης. Η συντήρηση επίσης είναι ένας σημαντικός παράγοντας υπέρ της χρήσης FOSS τεχνολογίας, όπου οι αναβαθμίσεις και η διόρθωση σφαλμάτων του πηγαίου κώδικα (bug fixing) είναι δωρεάν. Όμως, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται εντονότερα το φαινόμενο δυσχέρειας στην υποστήριξη τέτοιων λογισμικών από τους προμηθευτές – προγραμματιστές – ομάδες ατόμων - εταιρείες, όπου ενώ κάποιος χρήστης ή οργανισμός προμηθεύτηκε, εγκατέστησε και λειτουργούσε εφαρμογές FOSS, έρχεται σε χρονικό σημείο που δεν καθίσταται πλέον διαθέσιμη η υποστήριξη - συντήρηση – αναβάθμιση του εν λόγω FOSS. Το αποτέλεσμα είναι δυσκολίες στην διόρθωση σφαλμάτων του πηγαίου κώδικα (bug fixing), και διαλειτουργικότητας των ίδιων των εφαρμογών με τρίτα και με κόστος λογισμικά εταιρειών του εμπορίου.

Από την άλλη, το σημαντικότερο μειονέκτημα χρήσης FOSS προϊόντων έγκειται σε θέματα ασφάλειας πληροφοριακών συστημάτων. Λογισμικά FOSS όπως οι πλατφόρμες διαχείρισης περιεχομένου CMS είναι ευάλωτα σε κακόβουλους

χρήστες (vulnerability to file inclusion, Cross Site Scripting, Sql Injections, unsecured storage, κ.α), και για τον λόγο αυτό παρέχονται συχνά από την κοινότητα νέες ενημερωμένες εκδόσεις λογισμικού [2].

### Συστήματα Διαχείρισης Περιεχομένου (Content Management Systems – CMS)

Η διαχείριση περιεχομένου (Content Management, CM) είναι ένα από τα μέσα που μια επιχείρηση πρέπει να διαθέτει για την εφαρμογή της διαχείρισης της γνώσης και του έργου της. Η διαχείριση περιεχομένου (Content Management, CM) δεν είναι αποτέλεσμα της εξέλιξης των υπολογιστών, αλλά από την εφεύρεση της γραφής και της ίδρυσης της πρώτης βιβλιοθήκης. Το **Σύστημα Διαχείρισης Περιεχομένου (Content Management System, CMS)** αποτελεί ένα σύστημα μεθόδων και τεχνικών, για την αυτοματοποίηση των διαδικασιών συλλογής, διαχείρισης και δημοσίευσης του περιεχομένου. Η συζυγία των CMS και των τεχνολογιών της πληροφορίας στον εκθετικό πολλαπλασιασμό των εγγράφων και των πληροφοριών, που έχει επέλθει με τις τεχνολογίες του Διαδικτύου, είναι πλέον δεδομένη και έχει καθορίσει πολλά θέματα <sup>2</sup>.

Ένα Σύστημα Διαχείρισης Περιεχομένου είναι ουσιαστικά ένα ελεύθερο λογισμικό και λογισμικό ανοιχτού κώδικα (FOSS), το οποίο χρησιμοποιείται για την δημιουργία, διαχείριση και δημοσίευση περιεχομένου, και προβάλλει την πληροφορία μέσα από website ή blog. Είναι γεγονός ότι τα ελεύθερα λογισμικού CMS (FOSS/CMS) έχουν ήδη κερδίσει έδαφος παγκοσμίως στην επιλογή της δυνατότητας γρήγορης ανάπτυξης διαδικτυακής και δικτυακής πλατφόρμας διαχείρισης περιεχομένου, γιατί παρέχεται εύκολη εγκατάσταση παραμετροποίηση κώδικα, και εύκολης χρήσης της διεπαφής χρήστη (user interface) <sup>3</sup>.

Κάθε CMS αποτελείται γενικά από τρία υποσυστήματα, το Σύστημα Συλλογής (Collection System), το Διαχειριστικό Σύστημα (Management System) και το Σύστημα Δημοσίευσης (Publication System), όπως φαίνεται στην Εικόνα 1. Το Collection System αποτελείται από διαδικασίες και εργαλεία συλλογής και καταγραφής του περιεχομένου ως «content components». Το Management System είναι μια

---

<sup>2</sup> [https://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_content\\_management\\_systems](https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_content_management_systems)

<sup>3</sup> <https://websitesetup.org/popular-cms/>



περίπλοκη βάση δεδομένων, όπου τα «content components» αποθηκεύονται και κρατούνται και στοιχεία μετα-δεδομένων (metadata), και μπορεί οποιοσδήποτε μέσω του συστήματος CMS να βρει απαντήσεις στα ερωτήματα ποιο είναι το περιεχόμενο, ποια η συλλογή που ανήκει, ποιος το δημιούργησε και δημοσίευσε, κλπ. Το Publishing System αναφέρεται στις διαδικασίες εξαγωγής και δημοσίευσης ενός περιεχομένου ή μιας πληροφορίας ή οτιδήποτε άλλου ψηφιακού μέσου (CD-ROM, εφημερίδα) ή ψηφιακού εκτυπώσιμου υλικού (άρθρα, PDFs, κλπ.) ή δημιουργίας διαδικτυακών διασυνδέσεων (external links, Internet Links, κλπ.) [3].

Για την εγκατάσταση και εκμετάλλευση ενός ελεύθερου λογισμικού CMS υπάρχουν διαθέσιμες πλατφόρμες στο Διαδίκτυο, που διατίθενται από εταιρείες (π.χ. Bitnami, AMPSS, κ.α.) και ποικίλλουν ανάλογα το περιεχόμενο εγκατάστασης (web server - υποστηριζόμενη γλώσσα/ες προγραμματισμού - υποστηριζόμενη βάση δεδομένων) και του Λειτουργικού Συστήματος του υπολογιστή/εξυπηρετητή εγκατάστασης (MS Windows – Linux εκδόσεις – MacOS) <sup>4,5</sup>. Έτσι, υπάρχουν έτοιμα ελεύθερα πακέτα εγκατάστασης και εκμετάλλευσης για ένα CMS, όπως LAMP (Linux – Apache – MySQL – PHP), WAMP (Windows – Apache – MySQL – PHP), XAMPP for Windows/Linux/MacOS, κλπ., καθώς και ελεύθερες εκδόσεις CMS, όπως Bitnami Joomla! – Wordpress – Drupal, AMPSS Joomla! – Mageneto – Dolphin, κλπ.

## 1.2 Θέματα Πληροφορικής Υγείας

Η Πληροφορική Υγείας (Health Informatics) είναι ένας από τους μεγάλους και συνεχώς αναπτυσσόμενους τομείς της Επιστήμης της Πληροφορικής – και των ΤΠΕ με τον σύγχρονο όρο - όπου ερευνά και αναπτύσσει καινοτόμους τρόπους και μεθόδους για την εκμετάλλευση της πληροφορίας και της γνώσης με στόχο την προώθηση της υγείας και τη βελτίωση της υγειονομικής περίθαλψης. Για έναν επιστήμονα ή επαγγελματία που ενασχολείται στον τομέα της Πληροφορικής Υγείας, απαιτείται να διαθέτει διευρυμένο υπόβαθρο και σημαντικές γνώσεις στην πληροφορική, στις επιστήμες υγείας, στην διοίκησης και οργάνωση, καθώς και βαθιά κατανόηση των συστημάτων και των λειτουργικών διαδικασιών στο χώρο της υγείας.

---

<sup>4</sup> <https://bitnami.com/>

<sup>5</sup> <https://www.apachefriends.org/index.html>

Η Πληροφορική Υγείας είναι ουσιαστικά ένα διεπιστημονικό πεδίο. Γι' αυτό τον λόγο και το εργατικό δυναμικό στον τομέα της Πληροφορικής Υγείας μπορεί να διαδραματίσει μοναδικό και ολοένα και πιο σημαντικό ρόλο στον ευρύτερο χώρο της Υγείας.

Ένας τυπικός ορισμός είναι ότι η Πληροφορική Υγείας είναι η μελέτη πληροφοριακών συστημάτων και επικοινωνιών, τα οποία βρίσκουν εφαρμογή στην υγειονομική περίθαλψη. Το Πληροφοριακό Σύστημα Υγείας (ΠΣΥ) είναι εκείνο που παίρνει σαν είσοδο δεδομένα (data), τα επεξεργάζεται (processing), και τα αποδίδει στην έξοδο (output) ως πληροφορίες (information) [4]. Σύμφωνα με την Εθνική Βιβλιοθήκη Ιατρικής των ΗΠΑ (U.S. National Library of Medicine), η Πληροφορική της Υγείας μπορεί να οριστεί ως «η διεπιστημονική μελέτη του σχεδιασμού, της ανάπτυξης, της υιοθέτησης και της εφαρμογής καινοτομιών ΤΠΕ στην παροχή, διαχείριση και σχεδιασμό υπηρεσιών υγείας»<sup>6</sup>. Η σημαντικότητα της Πληροφορικής Υγείας έχει ήδη αναγνωριστεί εδώ και πολλά έτη [5]. Ουσιαστικά, η Πληροφορική Υγείας αφορά το επιστημονικό πεδίο που ασχολείται με μεθόδους και συστήματα για την αποθήκευση, την ανάκτηση, το διαμοιρασμό και τη βέλτιστη χρήση βιοϊατρικών δεδομένων, πληροφοριών και γνώσης, με στόχο την επίλυση προβλημάτων, τη συμβολή στη διαδικασία λήψης απόφασης και σε τελευταία ανάλυση, τη βελτίωση της φροντίδας υγείας.

Η σημερινή εποχή επιτάσσει την χρήση των πλέον εξελιγμένων ΤΠΕ προκειμένου να μπορέσει κανείς να εκμεταλλευτεί την παραγόμενη πληροφορία και γνώση [6]. Η Ευρωπαϊκή Ένωση, αναγνωρίζοντας αυτή την προτεραιότητα, επενδύει συστηματικά στον τομέα της Πληροφορικής Υγείας προκειμένου να βρει λύσεις για την εξυγίανση του συστήματος υγείας και την βελτίωση των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας. Ήδη εδώ και αρκετά έτη πλέον αναγνωρίζεται η χρησιμότητα των ΤΠΕ στην υγεία<sup>7</sup>.

Τα πεδία άμεσου ενδιαφέροντος και μελέτης στην Πληροφορική Υγείας πολλά, όπως οι Εφαρμογές Υγείας, η Τηλεϊατρική, τα Πρωτόκολλα Επικοινωνίας στα ΠΣ

---

<sup>6</sup> <https://www.himss.org/health-informatics-defined>

<sup>7</sup> [https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/290/1/02\\_chapter\\_05.pdf](https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/290/1/02_chapter_05.pdf)

Υγείας, η Βιοϊατρική Τεχνολογία, τα Ολοκληρωμένα Πληροφοριακά Συστήματα Υγείας, ο Ηλεκτρονικός Φάκελος του Ασθενή και οι Κωδικοποιήσεις των ασθενειών, κ.α.

### 1.2.1 Δομή ΟΠΣΥ & EHR/EMR

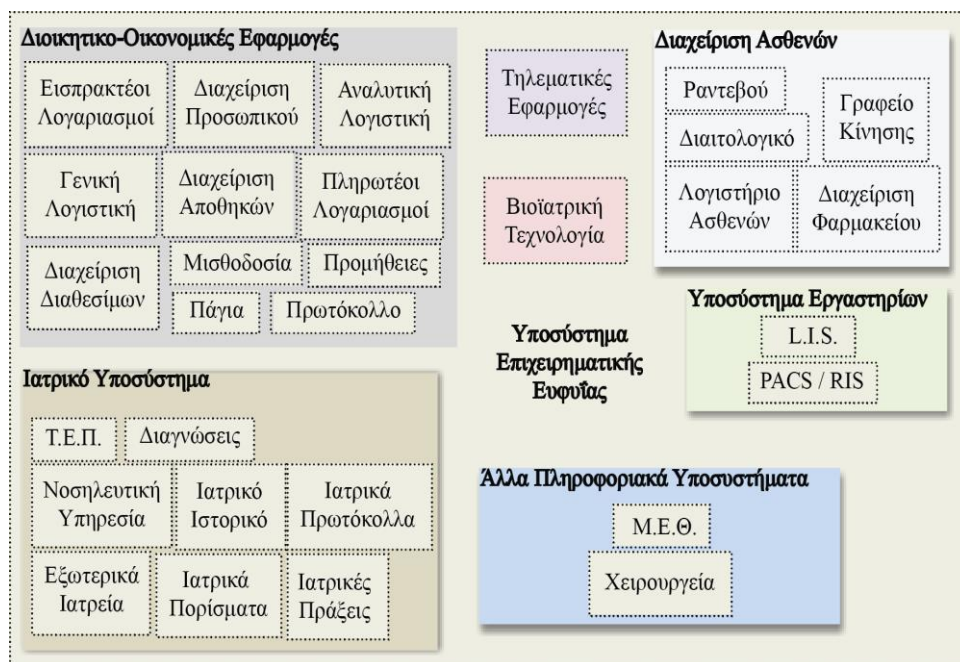
Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας <sup>8</sup> «Ένα **Πληροφοριακό Σύστημα Υγείας (ΠΣΥ)** παρέχει τα θεμέλια για την λήψη αποφάσεων και έχει τέσσερις κύριες λειτουργίες: την παραγωγή δεδομένων, την επεξεργασία τους, την ανάλυση και σύνθεσή τους και τέλος την επικοινωνία και χρήση τους. Ένα ΠΣΥ συλλέγει δεδομένα από τον τομέα της υγείας και άλλους συναφείς τομείς, τα αναλύει και βεβαιώνει την ποιότητά τους, την αξιοπιστία τους και την επικαιρότητά τους, ενώ τα μετατρέπει σε πληροφορίες με στόχο την λήψη αποφάσεων για την υγεία» [7]. Στη σύγχρονη εποχή είναι αναγκαίο να ακολουθούνται κανόνες που αποβλέπουν στην μελλοντική κατεύθυνση και χάραξη πολιτικής στα θέματα Υγείας. Σε αυτήν την αναγκαιότητα είναι απαραίτητη η ορθή και συνεχής πληροφορία που προκύπτει από τα ΠΣΥ των Νοσοκομείων και των διαφόρων Μονάδων Υγείας (ΜΥ) ανά χώρα. Αυτός είναι και ο λόγος που εμφανίστηκε την τελευταία δεκαετία να επικρατεί ισχυρά ο όρος **Ολοκληρωμένο Πληροφοριακό Σύστημα Υγείας (ΟΠΣΥ)**, ως το 'ΙΤ' μέρος ενός δικτύου ΜΥ που χρησιμοποιούν οι υγειονομικές αρχές για την καταχώριση και εξαγωγή πληροφορίας.

Το **Πληροφοριακό Σύστημα Νοσοκομείου (ΠΣΝ, Hospital Information System – HIS)** φέρει όλα τα χαρακτηριστικά ενός ΟΠΣΥ με την ιδιομορφία ότι υποστηρίζει την λειτουργία ενός Νοσοκομείου ή Μονάδος Υγείας. Ο υποστηρικτικός του ρόλος είναι διπλός. Ο πρώτος αφορά την διοικητικό – οικονομική υποστήριξη, και ο δεύτερος το ιατρικό μέρος των εξετάσεων και νοσηλείας των εξωτερικών και εσωτερικών ασθενών. Το μηχανογραφικό σύστημα ενός νοσοκομείου πρέπει να έχει σωστή και αξιόπιστη υποδομή για την αδιάλειπτη λειτουργία και παροχή υγείας. Γι' αυτό και αποτελείται κατά κόρον από αρθρωτά υποσυστήματα πλήρως διασυνδεδεμένα μεταξύ τους, τα οποία θα πρέπει να είναι αναβαθμίσιμα και επεκτάσιμα (Εικόνα 1.1) [7]. Είναι ωστόσο γεγονός ότι η εικόνα αυτή δε συναντάται σε

---

<sup>8</sup> <http://www.who.int/en>

όλα τα νοσοκομεία καθώς η εγκατάσταση, η λειτουργικότητα και η διασύνδεση των υποσυστημάτων παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση. Γενικά, οι κύριοι στόχοι του ΠΣΝ επεκτείνονται σε κάθε 'HARDWARE & SOFTWARE' λύση προς όφελος ουσιαστικά του ασθενούς, με βασικότερους την βελτίωση της αποτελεσματικότητας του υγειονομικού προσωπικού, την μηχανογράφηση των απαραίτητων διαδικασιών, την δημιουργία σύγχρονων και τυποποιημένων μεθόδων εργασίας και συστημάτων, την επιτάχυνση και την αξιοπιστία στην εξόρυξη στατιστικών και την διασύνδεση των Μονάδων Υγείας για την ανταλλαγή δεδομένων [4], [8].



**Εικόνα 1.1.** Παράδειγμα Υποσυστημάτων ενός ΟΠΣΥ.

Με άλλα λόγια, το κάθε ΟΠΣΥ και η κάθε εφαρμογή υγειονομικού ενδιαφέροντος στοχεύει στην εκμετάλλευση των Τεχνολογιών Πληροφορίας και Επικοινωνιών στους μηχανισμούς διοίκησης, οργάνωσης και παροχής υπηρεσιών στις ΜΥ. Σημειώνεται ότι από πλευράς ασφάλειας πληροφοριακών συστημάτων, με τον νέο Γενικό Κανονισμό Προστασίας Δεδομένων (GDPR) της ΕΕ με ισχύ από την 25<sup>η</sup> Μαΐου 2018, κάθε ΟΠΣΥ και κάθε ιδιώτης ιατρός πρέπει να είναι εναρμονισμένος

με τα προβλεπόμενα του Κανονισμού, πέραν βεβαίως του εθνικού νομοθετικού πλαισίου<sup>9,10</sup> [9]-[11].

Ο **Ηλεκτρονικός Φάκελος του Ασθενούς (EHR)** ή **Ηλεκτρονικός Ιατρικός Φάκελος (EMR)** είναι εξέχουσας σημασίας λογισμικό και τμήμα του ΟΠΣΥ μιας ΜΥ. Κι αυτό διότι περιέχει όλες εκείνες τις πληροφορίες των ασθενών και των ιατρικών πράξεων, με τις οποίες δύναται να είναι η πηγή για να πραγματοποιηθούν πολλές διαφορετικές ερευνητικές ενέργειες. Είναι ένα συγκεντρωτικό αποθετήριο κάθε Νοσοκομείου και Μονάδας Υγείας. Οι δυνατότητές του και η ευχρηστία που δίνει κάθε εφαρμογή EHR/EMR, αποθηκεύοντας το ιστορικό του κάθε ασθενούς, τις εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις του, τις ιατρικές πράξεις, τα θεραπευτικά σχήματα και τις φαρμακευτικές χορηγήσεις, κ.α., έχει επιφέρει την χρήση εμπορικών και ελεύθερων – ανοιχτών (free open source) λογισμικών EHR/EMR και από ιδιώτες ιατρούς [12]-[14].

### **1.2.2 Κωδικοποίηση κατά ICD-10**

Η **Διεθνής Ταξινόμηση Νοσημάτων (International Classification of Diseases – ICD)** αποτελεί μία κωδικοποίηση των νοσημάτων από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, που αρχικά έχει σκοπό την όσο το δυνατόν καλύτερη ανάλυση και επεξεργασία των ιατρικών διαγνώσεων παγκοσμίως. Η δέκατη αναθεωρημένη έκδοση της ταξινόμησης, ICD – 10, ξεκίνησε το 1983 και ολοκληρώθηκε το 1992, ενώ ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization – WHO) έχει εκδώσει το 2016 αναθεωρημένη έκδοση <sup>11</sup>, και επίσης, έχει ήδη ανακοινώσει την εν εξελίξει ενδέκατη αναθεώρηση θέματος <sup>12</sup>. Το Ελληνικό Υπουργείο Υγείας σε συνεργασία με την Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας έχει μεταφράσει αυτήν την δέκατη αναθεώρηση <sup>13</sup>. Η βασική ταξινόμηση γίνεται με τριψήφιους κωδικούς που είναι και υποχρεωτικό επίπεδο κωδικοποίησης για τη διεθνή αναφορά στη βάση δεδομένων της θνησιμότητας της ICD και για γενικές διεθνείς συγκρίσεις. Ακολουθεί μία δεύτερη

<sup>9</sup> [https://edps.europa.eu/data-protection/our-work/subjects/health\\_en](https://edps.europa.eu/data-protection/our-work/subjects/health_en)

<sup>10</sup> <https://www.gdprregister.eu/gdpr/healthcare-sector-gdpr/>

<sup>11</sup> <https://www.who.int/classifications/icd/icdonlineversions/en/>

<sup>12</sup> <https://www.who.int/classifications/icd/en/>

<sup>13</sup> <http://www.moh.gov.gr/articles/health/domes-kai-draseis-gia-thn-ygeia/kwdikopoihseis>

κατηγοριοποίηση με τετραψήφιο κωδικό η οποία δεν είναι υποχρεωτική αλλά γενικά χρησιμοποιείται και σε μερικές κατηγορίες αποτελεί ένα αναπόσπαστο τμήμα της ICD<sup>14</sup>.

Οι κωδικοί στο σύνολο κωδικών ICD-10-CM μπορούν να έχουν τρεις, τέσσερις, πέντε, έξι ή επτά χαρακτήρες. Πολλοί κωδικοί τριών χαρακτήρων χρησιμοποιούνται ως επικεφαλίδες για κατηγορίες κωδικών. Αυτοί οι κωδικοί τριών χαρακτήρων μπορούν να επεκταθούν περαιτέρω σε τέσσερις, πέντε ή έξι χαρακτήρες για να προσθέσουν περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τη διάγνωση.

Οι τρεις πρώτοι χαρακτήρες ενός κώδικα ICD-10 προσδιορίζουν την κατηγορία της διάγνωσης. Σε αυτό το παράδειγμα της Εικόνας 3, το γράμμα "S" δηλώνει ότι η διάγνωση σχετίζεται με "Τραυματισμοί, δηλητηρίαση και ορισμένες άλλες συνέπειες εξωτερικών αιτιών που σχετίζονται με περιοχές ενός σώματος". "S" που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τους αριθμούς "8" και υποδηλώνει ότι η διάγνωση εμπίπτει στην κατηγορία των "τραυματισμών των μυών, της περιτονίας και του τένοντα στο κάτω πόδι". Μια κατηγορία τριών χαρακτήρων που δεν έχει περαιτέρω υποδιαίρεση (δηλαδή δεν έχει μεγαλύτερη ειδικότητα) μπορεί να παραμείνει μόνη της ως κώδικας. Σε αυτή την περίπτωση, ωστόσο, είναι δυνατή η μεγαλύτερη εξειδίκευση και θα πρέπει να συμπληρώσετε όσα "κενά" μπορείτε.

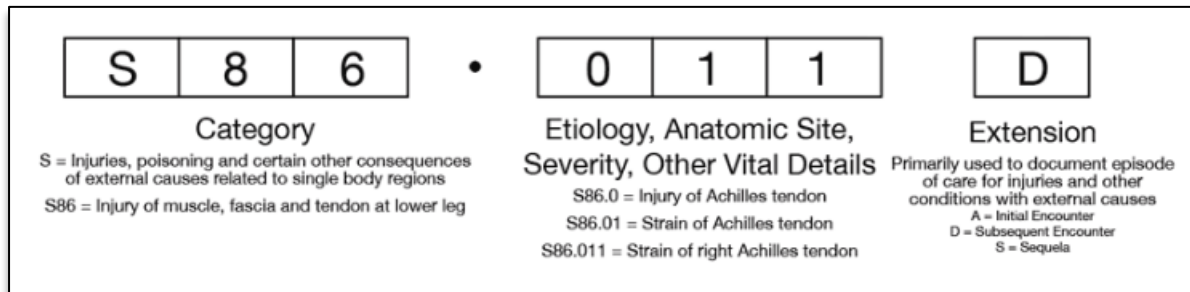
Οι επόμενοι τρεις χαρακτήρες (χαρακτήρες 3 έως 6) αντιστοιχούν στη σχετική αιτιολογία (δηλ. η αιτία ή σειρά αιτιών ή τρόπος πρόκλησης μιας ασθένειας ή κατάστασης), ανατομική θέση, σοβαρότητα ή άλλες ζωτικές κλινικές λεπτομέρειες. Έτσι, στην περίπτωση αυτή της Εικόνας 1.2, οι αριθμοί "0", "1" και "1" δείχνουν μια διάγνωση του "Στελέχους του δεξιού τένοντα του Αχιλλέα".

Τέλος, υπάρχει ο έβδομος χαρακτήρας. Όπως εξηγεί αυτό το άρθρο, ο έβδομος χαρακτήρας αντιπροσωπεύει μία από τις σημαντικότερες διαφορές μεταξύ του ICD-9 και του ICD-10, διότι το ICD-9 δεν παρέχει μηχανισμό για την καταγραφή των λεπτομερειών που παρέχει ο έβδομος χαρακτήρας. Για τους τραυματισμούς, τις δηλητηριάσεις και άλλες εξωτερικές αιτίες, ο έβδομος χαρακτήρας παρέχει πληροφορίες για το επεισόδιο περίθαλψης και για τις περισσότερες από αυτές τις

---

<sup>14</sup> [http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10training/ICD-10\\_Resources/User\\_Guide.pdf](http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10training/ICD-10_Resources/User_Guide.pdf)

συνθήκες υπάρχουν έβδομες επεκτάσεις χαρακτήρων (με εξαίρεση τα κατάγματα που έχουν το δικό τους έβδομο σύστημα χαρακτήρων)<sup>15</sup>.



**Εικόνα 1.2.** Δομή ICD-10 κωδικοποίησης ασθενειών.

Οι έβδομες επεκτάσεις χαρακτήρων για τραυματισμούς περιλαμβάνουν:

**A** - Αρχική συνάντηση. Αυτό περιγράφει ολόκληρη την περίοδο κατά την οποία ένας ασθενής λαμβάνει ενεργό θεραπεία για τραυματισμό, δηλητηρίαση ή άλλες συνέπειες εξωτερικής αιτίας. Έτσι, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε το "A" ως τον έβδομο χαρακτήρα για κάτι περισσότερο από την πρώτη αξίωση. Στην πραγματικότητα, μπορούμε να το χρησιμοποιήσουμε σε πολλαπλές αξιώσεις.

**Δ** - Επακόλουθη συνάντηση. Αυτό περιγράφει κάθε επαφή μετά την ενεργή φάση της θεραπείας, όταν ο ασθενής λαμβάνει τη συνήθη φροντίδα για τον τραυματισμό κατά τη διάρκεια της περιόδου επούλωσης ή ανάκτησης. (Αυτό περιλαμβάνει γενικά θεραπεία αποκατάστασης). Στο παραπάνω παράδειγμα, ας υποθέσουμε ότι ένας γιατρός παραπέμπει τον ασθενή σε έναν φυσιοθεραπευτή για την αποκατάσταση του τεχνητού Αχίλλειου τένοντα του ασθενούς. Η θεραπεία rehab θα θεωρείται μέρος της φάσης επούλωσης και ανάκαμψης, έτσι θα κωδικοποιούσατε την "επακόλουθη συνάντηση", αναθέτοντας έτσι τον έβδομο χαρακτήρα "Δ."

**S** - Sequela. Η έβδομη επέκταση χαρακτήρων "S" υποδηλώνει μια επιπλοκή ή μια κατάσταση που προκύπτει ως άμεσο αποτέλεσμα τραυματισμού, π.χ. μια βλάβη ή μια ουλή που προκύπτει από κάψιμο.

<sup>15</sup> <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208>



Το ICD-10 είναι η τυποποιημένη διεθνής ταξινόμηση που χρησιμοποιείται για την αναφορά δεδομένων θνησιμότητας για την παροχή αξιόπιστων επιδημιολογικών πληροφοριών [15]. Ωστόσο, είναι σημαντικό να αναφερθεί η σημασία χρήσης της κωδικοποίησης της ταξινόμησης των νόσων στην επιστημονική βιβλιογραφία και δημοσίευση, διότι μπορεί ουσιαστικά το ICD να αποτελεί έναν ταξινομητή ασθενειών, αλλά μπορεί να παρέχει πολλά περισσότερα στον εκάστοτε ερευνητή, με το να τον χρησιμοποιήσει ως μέσο στην ερευνητική του μεθοδολογία. Ενσωματώνοντας την κωδικοποίηση κατά ICD στην δομή της βάσης δεδομένων ενός ΠΣ Νοσοκομείου, μπορεί να παρέχεται εύκολη εισαγωγή – εξαγωγή – ομαδοποίησης της πληροφορίας κάθε ασθενή. Επιπροσθέτως, η ταξινόμηση κατά ICD έχει χρησιμοποιηθεί στην βελτίωση της ιατρικής εκπαίδευσης, στην μελέτη καταλληλότητας συνταγογράφησης αντιβιοσέων, ακόμη και στο σύγχρονο παγκόσμιο φαινόμενο μετακίνησης προσφύγων [16],[17].

### 1.2.3 Στοιχεία eHealth & eGov

Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. η **Ηλεκτρονική Υγεία ή Ψηφιακή Υγεία (eHealth ή Digital Health)** ορίζεται ως εξής: «*Η ηλεκτρονική υγεία είναι το εύρος των δραστηριοτήτων που χρησιμοποιούν ηλεκτρονικά μέσα για την απόδοση πληροφορίας σχετικά με την υγεία, πόρων και υπηρεσιών Είναι η χρήση των ΤΠΕ στην υγεία*»<sup>16</sup>. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή (European Union), ως εκτελεστικό όργανο για την προώθηση των συμφερόντων της Ε.Ε., έχει ανακοινώσει και εκπονήσει ένα πλάνο για το eGov την χρονική περίοδο 2012 – 2020, με σκοπό την ενίσχυση των ασθενών και των επαγγελματιών υγείας, την εκμετάλλευση τεχνολογιών και την επένδυση στην έρευνα για την εξατομικευμένη ιατρική του μέλλοντος<sup>17</sup>. Επίσης, σημειώνει τρεις άξονες πάνω στους οποίους πρέπει να εστιάζονται οι προσπάθειες για την προώθηση του eHealth<sup>18</sup>:

---

<sup>16</sup> <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/e-health>

<sup>17</sup> <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/ehealth-action-plan-2012-2020-innovative-healthcare-21st-century>

<sup>18</sup> <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/policies/ehealth>



1. Δικαίωμα στην ασφαλή πρόσβαση των Ευρωπαίων πολιτών στα δεδομένα υγείας τους.
2. Εξατομικευμένη Ιατρική προσέγγιση δια μέσου κατάλληλων ευρωπαϊκών υποδομών (χώρων αποθήκευσης πληροφορίας, υπολογιστικών πόρων, ροών δεδομένων, κ.α.) για τον διαμοιρασμό και την καταχώρηση δεδομένων ανάμεσα σε ερευνητές και επαγγελματίες υγείας.
3. Ενεργή συμμετοχή των Ευρωπαίων πολιτών δια μέσου ψηφιακών εργαλείων και εφαρμογών, καταχωρώντας και συντηρώντας πληροφορίες υγείας τους, αλληλεπιδρώντας μεταξύ τους και αποκτώντας ψηφιακή συνεργασία με τους επαγγελματίες υγείας και τις Μονάδες Υγείας.

Το eHealth συνιστά ουσιαστικά σημείο τομής διαφόρων επιστημονικών και τεχνικών πεδίων (π.χ. της Πληροφορικής, της Ιατρικής, της Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, της Στατιστικής, του Management, κ.α.) με την επιχειρηματική έρευνα [18]. Οι τεχνολογίες και τα έργα eHealth εστιάζουν στην ποιοτική, άμεση και ασφαλή, παροχή υπηρεσιών υγείας για την ενημέρωση, πρόληψη, διάγνωση, θεραπεία και στήριξη των ασθενών, μέσω τεχνολογιών ΤΠΕ. Οι χρήστες του eHealth είναι οι ασθενείς, οι επαγγελματίες υγείας και οι ερευνητές βιοϊατρικών κατευθύνσεων [19].

**Η Ηλεκτρονική Διακυβέρνηση (e-governance ή e-Gov)** αποτελεί σημαντικότερο διοικητικό εργαλείο στην σύγχρονη ψηφιακή εποχή. Το Ελληνικό Κράτος έχει δομήσει ειδικό Χαρτοφυλάκιο για την Ηλεκτρονική Διακυβέρνηση, το Υπουργείο Διοικητικής Μεταρρύθμισης και Ηλεκτρονικής Διακυβέρνησης (ΥΔΜΗΔ). Σύμφωνα με την δημοσιευμένη Στρατηγική για την Ηλεκτρονική Διακυβέρνηση 2014 – 2020, η Ηλεκτρονική Διακυβέρνηση αφορά στον εκσυγχρονισμό του Κράτους και της Δημόσιας Διοίκησης, στην παροχή αναβαθμισμένων υπηρεσιών με αυξημένη ποιότητα, στην μείωση του κόστους των διοικητικών λειτουργιών και της γραφειοκρατίας, στην αύξηση της διαφάνειας, στον κεντρικό έλεγχο δημοσίων υπηρεσιών, στην προώθηση της ενεργής συμμετοχής των πολιτών του κράτους, κ.α., χρησιμοποιώντας τις Τεχνολογίες Πληροφοριών και Επικοινωνιών (ΤΠΕ).

Για την χάραξη και την εξέλιξη Πολιτικών e-Gov, απαιτείται η διαβούλευση ανάμεσα σε πολλούς φορείς, όπως επιστήμονες γύρω από τον χώρο των ΤΠΕ, ακαδημαϊκά ιδρύματα, δημόσιους και ιδιωτικούς φορείς του χώρου, ώστε να

εντάσσεται πάντα και επικαιροποιημένα στην ψηφιακή πολιτική της χώρας. Είναι χαρακτηριστικό ότι στα Υπουργεία του Ελληνικού Κράτους έχουν συσταθεί αντίστοιχες Διευθύνσεις e-Gov. Για την υποστήριξη, προώθηση και εξέλιξη του e-Gov στην Ελλάδα υπάρχουν φορείς σχεδιασμού και υλοποίησης έργων e-Gov με χρήση τεχνολογιών ΤΠΕ, που χαρακτηρίζονται ως δημόσιες και ανώνυμες εταιρείες, ως ΔΕΚΟ ή ως ανεξάρτητες αρχές επ' ωφελείας του δημοσίου. Οι σπουδαιότεροι φορείς είναι οι ακόλουθοι:

- Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας (ΓΓΕΤ)
- Κοινωνία της Πληροφορίας (ΚΤΠ)
- Εθνικό Δίκτυο Έρευνας και Τεχνολογίας (ΕΔΕΤ)
- Ηλεκτρονική Διακυβέρνηση Κοινωνικής Ασφάλισης (ΗΔΙΚΑ)
- Εθνικό Συμβούλιο Διακυβέρνησης Ηλεκτρονικής Υγείας (ΕΣΔΗΥ)
- Γενική Γραμματεία Πληροφοριακών Συστημάτων (ΓΓΠΣ)
- Ανεξάρτητη Αρχή Δημοσίων Εσόδων (ΑΑΔΕ)
- Γενική Γραμματεία Τηλεπικοινωνιών και Ταχυδρομείων (ΓΓΤΤ)
- Ενιαία Ανεξάρτητη Αρχή Δημοσίων Συμβάσεων (ΕΑΑΔΗΣΥ)
- Αρχή Προστασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα (ΑΠΔΠΧ)
- Αρχή Πιστοποίησης Ελληνικού Δημοσίου (ΑΠΕΔ)

Ο συνδυασμός των πεδίων του eHealth και του eGov παράγει ένα πολύ σημαντικό, για ένα κράτος, τεχνολογικό και διοικητικό πεδίο, το λεγόμενο «eGov Health», δηλαδή την Ηλεκτρονική Διακυβέρνηση της Υγείας.

#### **1.2.4 Εφαρμογή του GDPR**

Η ραγδαία τεχνολογική εξέλιξη, από την μια μεριά η εξέλιξη του Διαδικτύου και του Παγκόσμιου Ιστού, οι Κινητές και Ασύρματες Επικοινωνίες, η Νεφούπολογιστική, και από την άλλη η εμφάνιση της Κυβερνοαπειλής, της Παγκοσμιοποίησης και των Ασύμμετρων Απειλών, οδήγησαν στην κατάργηση της Ευρωπαϊκής Οδηγίας 95/46/ΕΚ όσον αφορά την χρήση των προσωπικών δεδομένων και στην ανταλλαγή ή μεταβίβαση πληροφοριών προσωπικού χαρακτήρα εσωτερικά ενός κράτους αλλά διακρατικά. Στην θέση της διατυπώθηκε ο Ευρωπαϊκός Κανονισμός 2016/679,

γνωστός ως **Γενικός Κανονισμός Προστασίας Δεδομένων (General Data Protection Regulation – GDPR)**, καθώς και η Ευρωπαϊκή Οδηγία 2016/80 «για την προστασία των φυσικών προσώπων έναντι της επεξεργασίας δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα από αρμόδιες αρχές για τους σκοπούς της πρόληψης, διερεύνησης, ανίχνευσης ή δίωξης ποινικών αδικημάτων ή της εκτέλεσης ποινικών κυρώσεων και για την ελεύθερη κυκλοφορία των δεδομένων αυτών και την κατάργηση της απόφασης-πλαίσιο 2008/977/ΔΕΥ του Συμβουλίου»<sup>19</sup>. Στόχος του GDPR είναι να προστατεύσει όλους τους πολίτες της ΕΕ από την ιδιωτική ζωή και τις παραβιάσεις των δεδομένων στον σημερινό κόσμο που βασίζεται σε δεδομένα. Μολονότι οι βασικές αρχές της προστασίας της ιδιωτικής ζωής εξακολουθούν να ισχύουν στην προηγούμενη οδηγία, έχουν προταθεί πολλές αλλαγές στις κανονιστικές πολιτικές<sup>20</sup>.

Ο Κανονισμός GDPR προστατεύει τα δεδομένα προσωπικού χαρακτήρα ανεξάρτητα από την τεχνολογία που χρησιμοποιείται για την επεξεργασία τους. Εφαρμόζεται τόσο στην αυτοματοποιημένη όσο και στη χειροκίνητη επεξεργασία, υπό την προϋπόθεση ότι τα δεδομένα οργανώνονται βάσει προκαθορισμένων κριτηρίων (π.χ. αλφαβητική σειρά). Επίσης, δεν έχει σημασία ο τρόπος που αποθηκεύονται τα δεδομένα – σε σύστημα τεχνολογίας πληροφοριών, μέσω βιντεο-επιτήρησης ή σε έντυπη μορφή.

Τα δεδομένα προσωπικού χαρακτήρα είναι πληροφορίες που αφορούν ένα ταυτοποιημένο ή ταυτοποιήσιμο εν ζωή άτομο, που δύναται να οδηγήσουν στην ταυτοποίηση ενός συγκεκριμένου ατόμου. Τα δεδομένα προσωπικού χαρακτήρα που έχουν καταστεί ανώνυμα με τέτοιο τρόπο ώστε το άτομο να μην είναι ή να μην είναι πια ταυτοποιήσιμο δεν θεωρούνται πλέον δεδομένα προσωπικού χαρακτήρα. Για να είναι πραγματικά ανώνυμα τα δεδομένα, η ανωνυμοποίηση πρέπει να είναι μη αντιστρέψιμη. Παραδείγματα δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα: το όνομα και το επώνυμο, η διεύθυνση κατοικίας, η ηλεκτρονική διεύθυνση (π.χ. όνομα.επώνυμο@εταιρεία.com), ο αναγνωριστικός αριθμός κάρτας, τα δεδομένα τοποθεσίας (π.χ. η λειτουργία δεδομένων τοποθεσίας σε κινητό τηλέφωνο), η διεύθυνση διαδικτυακού πρωτοκόλλου (IP), το αναγνωριστικό cookie, το αναγνωριστικό διαφήμισης του τηλεφώνου σας, και τα δεδομένα που φυλάσσονται

---

<sup>19</sup> <https://gdpr-info.eu/>

<sup>20</sup> <https://gdpr.eu/>

από νοσοκομείο ή γιατρό, που θα μπορούσαν να είναι ένα σύμβολο που προσδιορίζει αποκλειστικά ένα άτομο. Αντιθέτως, παραδείγματα δεδομένων που δεν θεωρούνται δεδομένα προσωπικού χαρακτήρα είναι ο αριθμός μητρώου εταιρείας, η ηλεκτρονική διεύθυνση του τύπου *πληροφορίες@εταιρεία.com*, και τα ανώνυμα δεδομένα.

Γενικά, η εφαρμογή του GDPR έφερε αντίκτυπο στον κόσμο της προστασίας των δεδομένων στην ΕΕ. Καθώς ο παγκόσμιος στόχος για την προστασία των δεδομένων των χρηστών έχει ενταθεί, με τον ίδιο τρόπο έχει ενταθεί και ο αγώνας κατά των εγκληματιών στον κυβερνοχώρο, των οποίων οι προσπάθειες να διεισδύσουν οι βάσεις δεδομένων γίνονται όλο και πιο εξελιγμένες [21].

Με βάση τα ανωτέρω, οι Οργανισμοί, οι Επιχειρήσεις, Πάροχοι και απλοί επαγγελματίες ιδιώτες (π.χ. ιατροί, δικηγόροι, κ.α.) είναι υποχρεωμένοι να συμμορφώνονται με τον Κανονισμό και να ενσωματώνουν Πολιτικές Ασφαλείας. Σ' αυτές περιλαμβάνονται υποχρεωτικά έγγραφα συνένεσης και διαδικασίες αποθήκευσης και διατήρησης των δεδομένων, καθώς και υπεύθυνοι επεξεργασίας και συντήρησης των προσωπικών δεδομένων [20]. Κατ' αυτόν τον τρόπο, κάθε Μονάδα Υγείας, κάθε IT-Health Εταιρεία, κάθε Δημόσιος ή Ιδιωτικός Φορέας, και κάθε Επαγγελματίας Υγείας, οφείλει να είναι ενημερωμένος επί του Κανονισμού, δηλαδή να είναι «GDPR Compliant». Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι, εν μέσω της εξελισσόμενης πανδημίας COVID-19 υπάρχουν δημοσιευμένα στοιχεία αναφορικά με την ασφάλεια των ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων σε σχετικές eHealth ηλεκτρονικές εφαρμογές<sup>21,22</sup>.

---

<sup>21</sup> <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0928-y>

<sup>22</sup> <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0832-5>

### Συμπεράσματα κεφαλαίου:

- Η Διατριβή στοχεύει στο γνωστικό αντικείμενο της Πληροφορικής Υγείας.
- Η τεχνολογία open-source software έχει πολλές δυνατότητες και γνωρίζει άνθιση.
- Το σημαντικότερο μέρος ενός ΟΠΣΥ αποτελεί ο Ηλεκτρονικός Φάκελος Ασθενούς. Υπάρχουν πάρα πολλά εμπορικά και open-source λογισμικά EHR/EMR. Η ομοιομορφία σε χρήση ίδιου λογισμικού EHR/EMR, βοηθά την εξαγωγή δεδομένων ασθενών στην ίδια μορφή αρχείου ανά μονάδα υγείας.
- Ο κωδικός ICD-10 που χρησιμοποιείται στο ΟΠΣΥ και κυρίως στις εφαρμογές EMR/EHR, βοηθά από πληροφοριακής άποψης, στην γρήγορη εισαγωγή - εξαγωγή - ομαδοποίηση των δεδομένων των ασθενών.
- Η ψηφιακή υγεία (eHealth) και η ηλεκτρονική διακυβέρνηση (eGov) αποτελούν σημαντικά πεδία της τεχνολογικής εικόνας ενός κράτους.
- Με τον κανονισμό GDPR κάθε εφαρμογή πληροφορικής υγείας πρέπει να είναι GDPR compliant.

# 2

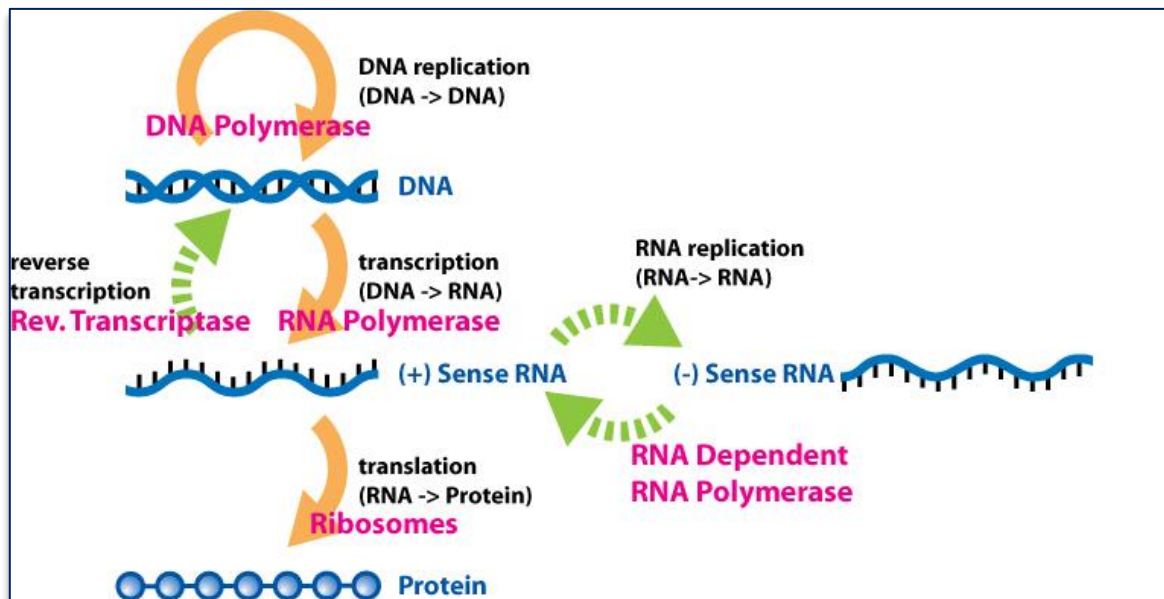
## Στοιχεία Μοριακής Βιολογίας - Γενετικής

### 2.1 Μεταλλάξεις: Κατηγορίες και επιδράσεις στην πρωτεϊνοσύνθεση

Από το 1956 ο Francis Crick περιέγραψε πρώτος αυτό που το 1970 δημοσίευσε στο Nature ως το **Κεντρικό Δόγμα της Μοριακής Βιολογίας (Central Dogma of Molecular Biology)** [22]. Το Κεντρικό Δόγμα αναφέρεται στο ότι η γενετική πληροφορία ρέει από το DNA στο RNA και στην Πρωτεΐνη στην διάρκεια ζωής ενός κυττάρου (Εικόνα 2.1). Η αποθηκευμένη πληροφορία στο DNA υπό την μορφή ενός γονιδίου μεταγράφεται σε mRNA (μεταφορικό RNA), το οποίο μεταφέρεται στους ευκαρυώτες από τον πυρήνα στο κυτταρόπλασμα για να μεταφραστεί στα ριβοσωμάτια ως συντιθέμενη πρωτεΐνη [23]. Η διαδικασία όπου η γενετική πληροφορία μεταφέρεται από το RNA στο νέο DNA, συμβαίνει με το ένζυμο αντίστροφη μεταγραφή στην περίπτωση των ρετροϊών, όπως του HIV, καθώς και των ρετροτρανσποζονών και της σύνθεσης των τελομερών στους ευκαρυώτες [24].

Αν και το Κεντρικό Δόγμα αντιστρατεύεται σε νεότερες επιστημονικές ανακαλύψεις στην Βιολογία, εντούτοις, είναι η βασική γνώση αντίληψης της βάσης των περισσότερων ασθενειών του ανθρώπου [25]. Κι αυτό, διότι η ροή της γενετικής πληροφορίας DNA → RNA → Protein, σηματοδοτεί ότι αλλαγές στο DNA θα επιφέρουν και αλλαγές στην μετάφραση και εν τέλει πιθανόν στον φαινότυπο του οργανισμού [26]. Υπάρχουν αρκετές λέξεις, εις την αγγλική γλώσσα λόγω των δημοσιεύσεων, για να περιγράψουν την αλλαγή του γονιδιακού τόπου, δηλαδή του μεταγραφικού μέρους του DNA, όπως 'change', 'mutation', 'variant', 'alteration', 'mistake', και 'error'. Στην κλινική πράξη, αυτό που συμβαίνει, είναι η αναφορά στην έκφραση «**μετάλλαξη**» ή «παθολογική μετάλλαξη» με την έννοια που προσδίδεται

στην αλλαγή της αλληλουχίας του DNA που επιφέρει την νόσο, σε σχέση με την λέξη 'variant' που χρησιμοποιείται για «αθώες» μεταλλάξεις.



**Εικόνα 2.1.** Κεντρικό Δόγμα της Μοριακής Βιολογίας. Με πράσινα βέλη σημειώνεται η ασυνήθιστη αλλά αποδεδειγμένα μεταφορά πληροφορίας<sup>23</sup>.

Η διατήρηση της γενετικής σταθερότητας των οργανισμών είναι τόσο σημαντική, διότι οι παράγοντες με τους οποίους μπορεί να υποστεί αλλαγές το γενετικό υλικό είναι πάρα πολλοί (γενετικοί, οργανικοί, περιβαλλοντικοί παράγοντες, κ.α.). Οι μεταλλάξεις, ως αλλαγές στην αλληλουχία του DNA επιφέρουν ένα διαφορετικό φαινότυπο στον οργανισμό όταν γίνονται στα γονίδια, χωρίς όμως αυτό να είναι πάντοτε απαραίτητο. Αυτό εξαρτάται από τον τρόπο με τον οποίο η μετάλλαξη επιδρά στο γονιδιακό προϊόν, το οποίο δεν είναι άλλο από στην πρωτεΐνη.

Η αλληλουχία του DNA μπορεί να μεταλλαχθεί με διάφορους τρόπους. Οι κληρονομικές μεταλλάξεις (germline) μεταφέρονται στους απογόνους σε αντίθεση με τις σωματικές (somatic) που δεν μεταφέρονται. Εκτός από τις γονιδιακές μεταλλάξεις που λαμβάνουν χώρα εντός ενός γονιδίου υπάρχουν και οι χρωμοσωμικές μεταλλάξεις που επιδρούν σε ολόκληρο το χρωμόσωμα ή σε ένα μεγάλο τμήμα αυτού [26],[27]. Γενικά, οι μεταλλάξεις είναι φαινόμενα που συμβαίνουν καθημερινά ή συχνά

<sup>23</sup> [https://en.wikipedia.org/wiki/Central\\_dogma\\_of\\_molecular\\_biology](https://en.wikipedia.org/wiki/Central_dogma_of_molecular_biology)

σε όλο το φάσμα των ζωικών και φυτικών οργανισμών, αλλά οι οργανισμοί έχουν τους μοριακούς και κυτταρικούς μηχανισμούς επιδιόρθωσης των λαθών [28],[29]. Υπάρχουν πάρα πολλές περιπτώσεις όπου οι μεταλλάξεις δεν επιφέρουν καμία μεταβολή στο φαινότυπο του οργανισμού (π.χ. silent και splice-site μεταλλάξεις, μεταλλάξεις γονιδίων μονάδων tRNA – rRNA – snRNA, μεταλλάξεις σε γονιδιακούς τόπους που δεν εκφράζονται στον κυτταρικό τύπο του οργανισμού, κ.α.).

Είναι γνωστό ότι οι μεταλλάξεις στην αλληλουχία του DNA είναι το βασικό υπόβαθρο του καρκίνου, της κατηγορίας δηλαδή των ασθενειών που χαρακτηρίζονται από ανεξέλεγκτη διαίρεση κυττάρων και την δυνατότητα αυτών να μετασταθούν στον παρακείμενο ιστό είτε σε απόμακρες περιοχές, και η οποία προκαλείται από μεταλλάξεις στα γονίδια που ελέγχουν την κυτταροδιαίρεση. Η εύρεση και η περαιτέρω μελέτη των μεταλλάξεων έχουν σημαντική αξία στην πρόγνωση και θεραπεία. Οι τεχνικές της Μοριακής Διαγνωστικής στις κλινικές έρευνες, ειδικά του καρκίνου, είναι εγνωσμένης αξίας και σημασίας και αναλύονται παρακάτω.

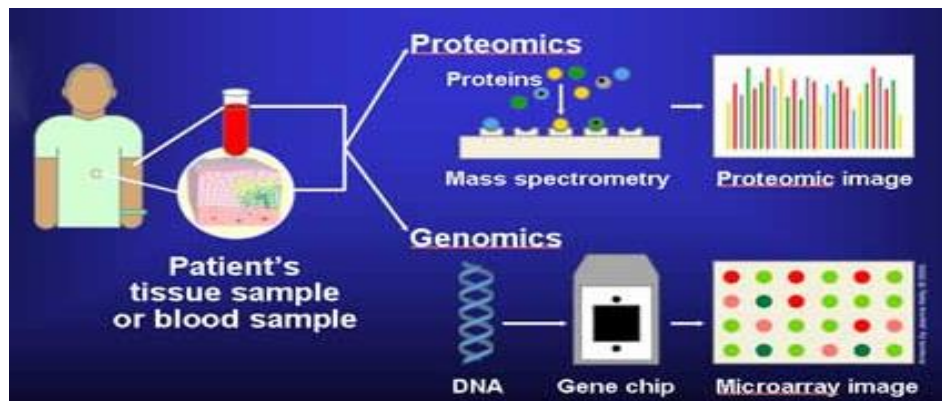
## 2.2 Η αξία της σύγχρονης Μοριακής Διαγνωστικής στην κλινική πράξη

Η Μοριακή Βιολογία και η Γενετική μπορούν να βοηθήσουν στην επίλυση πολλών δύσκολων προβλημάτων της Ιατρικής, και να ρίξουν φως σε γεγονότα που δεν είναι δυνατόν να καθοριστούν με απεικονιστικές και βιοχημικές μεθόδους. Στην εποχή που διανύουμε, είναι κατανοητή η ανάγκη της **Μοριακής Διαγνωστικής** για την διάγνωση των ογκολογικών, αιματολογικών και μικροβιολογικών νοσημάτων, για την πρόγνωση και στην ανταπόκρισή τους στα θεραπευτικά σχήματα, αλλά και για την πρόληψή τους [30]-[33].

Οι μοριακές τεχνικές έχουν βελτιωθεί εξαιρετικώς την τελευταία εικοσαετία, ειδικά μετά το «HarMap Project» για την περιγραφή όλων των δυνατών γενετικών μεταλλαγών (genetic variants), των λεγόμενων πολυμορφισμών (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs), κατόπιν της γνώσης επί της πλήρους αλληλουχίας του ανθρώπινου γονιδιώματος [34],[35]. Πλέον, έχουν αναπτυχθεί νέες, καινοτόμες, και



αρκετά γρήγορες μοριακές τεχνικές για την διάγνωση των ασθενειών σε επίπεδο μοριακής βιολογίας (Εικόνα 2.2).



**Εικόνα 2.2.** Οι τεχνικές Μοριακής Διαγνωστικής αποτελούν πειραματικές ενέργειες επί του γονιδιώματος ή του πρωτεώματος ενός οργανισμού.

Οι τεχνικές της Μοριακής Διαγνωστικής χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τις τεχνικές που εξετάζεται το γονιδίωμα και στις τεχνικές που εξετάζεται το πρωτέωμα (Εικόνα 2.2), το οποίο είναι και μεγαλύτερο του γονιδιώματος στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς, μιας και από ένα γονιδιακό τόπο μπορεί να παραχθούν περισσότερες από μία πρωτεΐνες. Οι μοριακές τεχνικές εφαρμόζονται παγκοσμίως σε πιστοποιημένα εργαστήρια. Αναφορικά, μερικές τεχνικές αποτελούν: Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR) με πάρα πολλές παραλλαγές<sup>24</sup> (π.χ. RT- PCR, Real-time PCR, Multiplex PCR, MLPA, Nested PCR, Inverse PCR, Quantitative PCR, Long PCR, κ.α.), Καρυότυπος, Sanger DNA Sequencing, FISH (Fluorescent *in situ* hybridization), Spectral Karyotype Imaging, DNA Microarrays, Southern/Northern Blot hybridization, *in-situ* hybridization, Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP), Allele Refragment Mutation System (ARMS), Pyrosequencing, Denaturation Gradient Gel Electrophoresis (DGGE), Protein Truncation Test (PTT), Next-Generation Sequencing (NGS), Comparative Genomic Hybridization (CGH), 2-D Electrophoresis, Immunohistochemistry (IHC), Protein Microarrays, κ.α. Ειδικά, η εφεύρεση του Next Generation Sequencing (NGS), αύξησε εκθετικώς την πολυγονιδιακή ανάλυση σε πολύ μικρό χρονικό διάστημα. Τα NGS panels που παρέχουν πληροφορίες στο μεταλλακτικό status πάρα πολλών γονιδίων

<sup>24</sup> [https://en.wikipedia.org/wiki/History\\_of\\_polymerase\\_chain\\_reaction](https://en.wikipedia.org/wiki/History_of_polymerase_chain_reaction)

που προκαλούν καρκίνο, βοηθούν πάρα πολύ στην γρήγορη μοριακή διάγνωση και στην περαιτέρω αντιμετώπιση του ασθενούς [36],[37].

Αν και τα αναλώσιμα για τις μοριακές εξετάσεις, η συντήρηση των τεχνολογικών συστημάτων που χρησιμοποιούνται, καθώς και η διαχείριση των δεδομένων, αποτελούν όλα μαζί παράγοντες που διατηρούν ακόμη υψηλά το πειραματικό κόστος, η Μοριακή Διαγνωστική είναι το κλειδί στην μοριακή βάση των ασθενειών και στην περαιτέρω εγκαθίδρυση και αναγκαιότητα του νέου πεδίου που έχει ανοιχτεί, της Μοριακής Ιατρικής<sup>25</sup>. Είναι περισσότερο από ποτέ την σημερινή εποχή εμφανής, η ανάγκη ενσωμάτωσης σε τακτικότερη βάση του Εργαστηρίου της Μοριακής Διαγνωστικής στην Κλινική Ιατρική. Μερικά χαρακτηριστικά και συνοπτικά παραδείγματα, με τα οποία αποδεικνύεται περισσότερο η αξία των μοριακών – γενετικών εξετάσεων στην διάγνωση, πρόγνωση και εξέλιξη των ασθενειών, βρίσκονται στην Ογκολογία / Αιματολογία και στην Μικροβιολογία / Ιολογία:

### **1. Συμβολή στην Ογκολογία / Αιματολογία:**

**Διάγνωση – Πρόγνωση – Σταδιοποίηση – Παρακολούθηση (Diagnosis – Prognosis – Staging – Monitoring):** Οι μοριακές / γονιδιακές εξετάσεις χρησιμοποιούνται για την απόκτηση μιας οριστικής διάγνωσης τόσο στους συμπαγείς όγκους όσο και στα αιματολογικά νοσήματα (λευχαιμίες, μυελοδυσπλαστικά νοσήματα, λεμφώματα). Οι εξετάσεις αναφέρονται στην παρουσία, τα επίπεδα ή τις δραστηριότητες συγκεκριμένων γονιδίων ή πρωτεϊνών σε δείγμα ιστού, αίματος ή άλλων σωματικών υγρών, με σκοπό να ανιχνευθεί και να κατηγοριοποιηθεί η κακοήθεια. Οι εξετάσεις πρόγνωσης και σταδιοποίησης χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της σοβαρότητας του καρκίνου ή/και τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου, συμβάλλοντας στην απόφαση του θεραπευτικού σχήματος, που είναι προσαρμοσμένο και εξατομικευμένο, όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια, επί του ασθενούς. Στην Μοριακή Παθολογική, οι μεθόδους της Ανοσοϊστοχημείας (IHC) παρέχουν στον καρκίνο πολύτιμες μοριακές πληροφορίες για την διάγνωση και πρόγνωση, βοηθώντας εξαιρετικά στην εξατομίκευση των θεραπευτικών σχημάτων [38]. Γενικότερα, οι μοριακές εξετάσεις για την παρακολούθηση της πορείας μιας θεραπείας επιφέρουν μεγάλο όφελος για τον ασθενή. Για παράδειγμα :

---

<sup>25</sup> <https://www.wcrj.net/article/220>

(α) Η ανίχνευση ορισμένων μεταλλάξεων στο γονίδιο *KRAS*, έχει αντίκτυπο στο 40% περίπου των ασθενών με ΚΠΕ, διότι οι ασθενείς αυτοί δε θα ανταποκριθούν σε φαρμακευτικές θεραπείες με αναστολείς EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) [39],[40].

β. Κλινικές μελέτες κατέδειξαν ότι σε ποσοστό 63% των ασθενών με μελάνωμα που φέρουν την V600E μετάλλαξη στο γονίδιο *BRAF*, το φαρμακευτικό σκεύασμα της ουσίας Vemurafenib θα έχει θετικά αποτελέσματα, αναστέλλοντας την νόσο [41].

γ) Η εξέταση για νέες μεταλλάξεις στο υβριδικό *BCR-ABL* γονίδιο στην Χρόνια Μυελογενή Θεραπεία (Chronic Myelogenous Leukemia, CML), βοηθούν τον κλινικό γιατρό στην αποτελεσματικότητα και τροποποίηση της θεραπείας [42],[43].

(δ) Η μοριακή ανίχνευση και ταυτοποίηση υποτύπων του Human Papilloma Virus (HPV) έχει αποδειχθεί ότι βοηθά στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στις γυναίκες, με τακτικότερα τεστ Παπανικολάου και άλλες εξετάσεις της πυέλου, ενώ ευθύνεται και για την ανάπτυξη κι άλλων καρκινικών τύπων [44],[45].

Επίσης, πολύ μεγάλο κεφάλαιο στην συμβολή της εργαστηριακής μοριακής βιολογίας – γενετικής, αποτελούν οι Καρκινικοί Βιοδείκτες (Cancer Biomarkers), που αναφέρονται στα βιολογικά μακρομόρια (νουκλεϊκά οξέα, πρωτεΐνες, σάκχαρα, μικρά μεταβολικά μόρια, κ.α.), καρκινικά κύτταρα, και διάφορους κυτταρογενετικούς και επιγενετικούς παράγοντες, που όταν βρεθούν ή μετρηθούν σε ποσότητα ή αναλυθούν οι δομικές αλλαγές τους με εργαστηριακές τεχνικές στον ανθρώπινο οργανισμό, μπορεί να καταδείξουν τις πιθανότητες φυσιολογικών ή παθογόνων διεργασιών στον καρκίνο [46]-[48].

**Σύνδρομα Κληρονομικού Καρκίνου (Hereditary Cancer Syndromes):**  
Συνθέτουν μια κατηγορία ασθενειών με γενετική βάση που εξαρτάται από την κληρονόμηση και την διεισδυτικότητα (gene penetration) ενός ή περισσότερων μεταλλαγμένων γονιδίων στο άτομο, που μεταβιβάστηκαν από έναν γονέα (germline mutations). Η ανακάλυψη του γονιδίου του ρετινοβλαστώματος ήταν πρωτοπόρα σε αυτόν τον τομέα, καθώς παρείχε ένα εργαλείο για τη διαχείριση του οικογένειες με αυτόν τον σπάνιο παιδιατρικό όγκο του οφθαλμού. Έχουν ως τώρα βρεθεί αρκετά

γονίδια που ευθύνονται για αυτά τα σύνδρομα κληρονομικής προδιάθεσης καρκινικών τύπων. Χαρακτηριστικά και πολύ γνωστά σύνδρομα είναι τα κάτωθι:

- Σύνδρομο Κληρονομικού Καρκίνου Μαστού και Ωοθηκών (Hereditary Breast Ovarian Cancer Syndrome – HBOC): Γενετικά μεταβιβαζόμενες μεταλλάξεις, κυρίων των γονιδίων *BRCA1* και *BRCA2*, αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών σε νέες ηλικίες (30-50 ετών), καθώς και καρκίνου των ωοθηκών. Το πάνελ των germline mutations στο HBOC Syndrome περιλαμβάνουν γονίδια όπως το *TP53*, *CHEK2*, *ATM*, *PTEN*, *MRE11*, *BRIP1*, *BARD1*, *RAD50*, *RAD51C*, *RAD51D*, κ.α. [47].
- Κληρονομικός μη-πολυπώδης καρκίνος του παχέος εντέρου (Hereditary Non-Polyposis Syndrome – HNPCC ή Lynch Syndrome): Μεταλλάξεις του συστήματος επιδιόρθωσης του DNA (DNA repair system), που περιλαμβάνουν τα γονίδια *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2* και *MuYH*, και μεταβιβάζονται από τα γαμετικά κύτταρα, αυξάνουν τον κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου, του ενδομητρίου, των ωοθηκών, και άλλων ορθοκολικών μορφών [50].
- Σύνδρομο Οικογενούς Πολυποδίασης (Familial Adenomatous Polyposis syndrome – FAP): Άτομα που έχουν κληρονομήσει το μεταλλαγμένο γονίδιο *APC*, αποκτούν σε πολύ νεαρή ηλικία δεκάδες ή εκατοντάδες πολύποδες στο έντερό τους, και κινδυνεύουν να αναπτύξουν αδενικαρκινώματα στο παχύ έντερο, διότι το γονίδιο έχει διεισδυτικότητα 100% είναι σχεδόν βέβαιο ότι θα αναπτύξουν καρκίνο του παχέος εντέρου σε νεότερη ηλικία [51].
- Σύνδρομο Li-Fraumeni. Σπάνιο σύνδρομο που αυξάνει πάρα πολύ τον κίνδυνο εμφάνισης πολλών τύπων νεοπλασμάτων και μάλιστα σε μικρή ηλικία, με συνηθέστερα τον καρκίνο του μαστού (ακόμη και πριν από την ηλικία των 30 ετών), σάρκωμα, λευχαιμία, καρκίνο του εγκεφάλου, αλλά και παιδιατρικούς καρκίνους κ.ά. [52]. Το σύνδρομο Li-Fraumeni κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατή τρόπο κι οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου *TP53*, που κωδικοποιεί για την πρωτεΐνη p53. Η συγκεκριμένη πρωτεΐνη υπάρχει σε όλα τα κύτταρα του σώματος και έχει εξέχοντα συμβολή, ως μεταγραφικός παράγοντας, στη ρύθμιση της κυτταρικής διαίρεσης, στην επιδιόρθωση του

DNA, στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο και στο κυτταρικό μεταβολισμό [53].

## **2. Συμβολή στην Μικροβιολογία / Ιολογία:**

Η μοριακή διάγνωση και ταυτοποίηση μικροβίων και ιών που εκτελούνται στα διάφορα μικροβιολογικά εργαστήρια, σε βιολογικά και μη-βιολογικά δείγματα, ειδικά μέσω της Αλυσιδωτής Αντίδρασης Πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR) και των εξελικτικών παραλλαγών της, έχει σημαντικότερη συμβολή στην διάγνωση και αντιμετώπιση πάρα πολλών ασθενειών, και στην ταυτοποίηση περιβαλλοντικών παθογόνων οργανισμών [53]. Αυτά με την σειρά τους, επηρεάζουν την Επιδημιολογία και την Διαχείριση Κρίσεων σε περιπτώσεις επιδημιών.

Από τα παραπάνω, γίνεται κατανοητό ότι οποιασδήποτε πληροφορία επί εξετάσεων Μοριακής Διαγνωστικής είναι επιθυμητό και θα πρέπει να καταχωρείται σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, καθώς είναι πλέον πολύ σημαντικό για έναν κλινικό ιατρό να μπορεί να γνωρίζει τις - σχετιζόμενες με την κλινική εικόνα - μοριακές και γονιδιακές πληροφορίες ενός ασθενή του μέσω ενός ηλεκτρονικού συστήματος.

## **2.3 Ιατρική Έρευνα**

Η **Ιατρική και η γενικότερη Βιοϊατρική Έρευνα** διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην προαγωγή της δημόσιας υγείας και διαχωρίζεται σε Βασική και Εφαρμοσμένη Έρευνα. Στοχεύει στην κλινική και μοριακή διάγνωση των ανθρώπινων νόσων, στην πειραματική τεκμηρίωση και ασφάλεια νέων φαρμακευτικών μεθόδων και σκευασμάτων, στην πρόληψη και στην επιδημιολογική έρευνα των ασθενειών, αλλά και στην εκμετάλλευση άλλων θετικών και υγειονομικών επιστημών για την εξέλιξη της Βιοϊατρικής Τεχνολογίας με την πρόοδο και εφεύρεση νέων διαγνωστικών εργαλείων και εφαρμογών. Σύμφωνα με την υπηρεσία HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act) των Η.Π.Α., η έρευνα (research) σε θέματα υγείας ορίζεται ως «η συστηματική διερεύνηση, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης, δοκιμών και αξιολόγησης της έρευνας, με σκοπό την ανάπτυξη ή τη συμβολή στη γενικευμένη γνώση». Πάνω στην αρχή αυτή, στηρίζεται κάθε βιοϊατρική, επιδημιολογική,

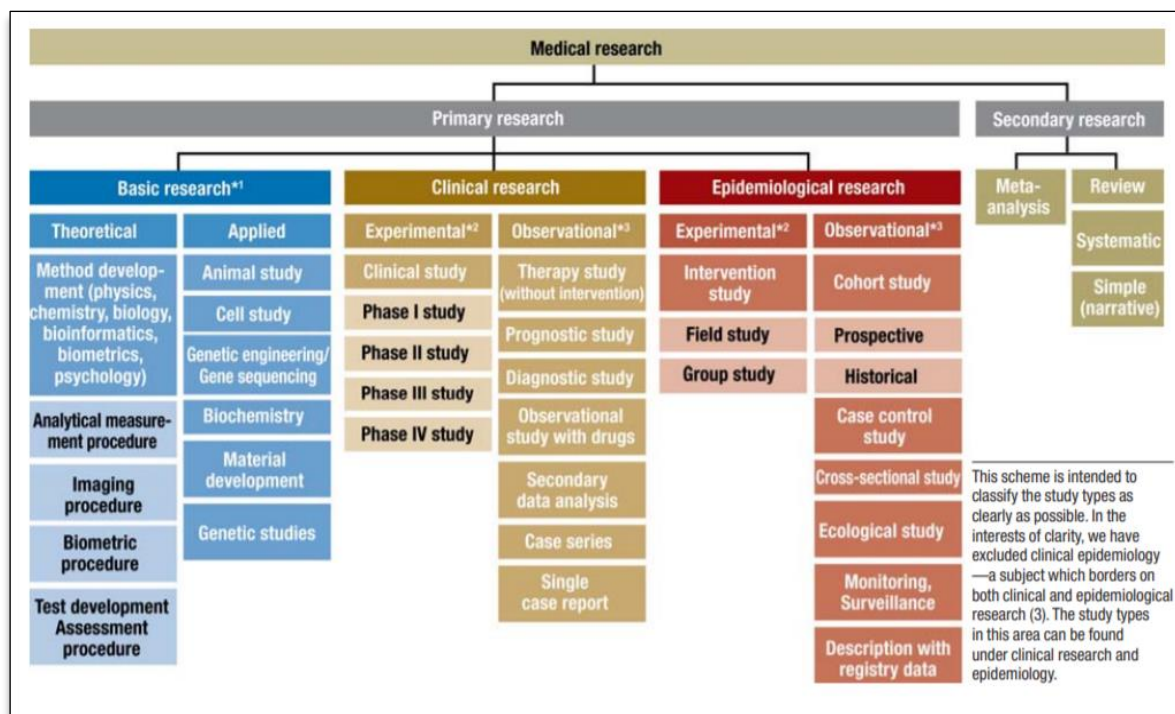
συμπεριφορική, κοινωνικο – οικονομική έρευνα, που αποσκοπεί στην βελτίωση της δημόσιας υγείας [54].

Η έρευνα στα θέματα υγείας διαχωρίζεται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες (Εικόνα 2.3) [55]:

α) Στην Επιδημιολογική Έρευνα (Epidemiology ή Population Research), που αφορά την επιδημιολογική και στατιστική ανάλυση των νόσων σε πληθυσμούς και τόπους.

β) Στην Εργαστηριακή Έρευνα (Laboratory Research), που αφορά την μελέτη των μοριακών, γονιδιακών, πρωτεϊνικών και κυτταρικών μηχανισμών των νόσων, την ανταπόκριση των μηχανισμών των νόσων σε χημικούς ή βιολογικούς παράγοντες, και τον σχεδιασμό φαρμάκων και θεραπευτικών μεθόδων, λειτουργώντας ως προπομπός των κλινικών μελετών.

γ) Στην Κλινική Έρευνα (Clinical Research), που αφορά την κατανόηση των κλινικών εικόνων των νόσων και την εφαρμογή των θεραπευτικών μεθόδων για την κατανόηση, πρόληψη, διάγνωση και αντιμετώπισή τους.



**Εικόνα 2.3.** Κατηγοριοποίηση της Ιατρικής Έρευνας [53].

Η παρούσα διατριβή διατείνεται στα πεδία της Κλινικής και της Επιδημιολογικής Έρευνας. Η **Κλινική Έρευνα** (Clinical Research) αποτελεί μια πολυδιάστατη έννοια, διότι περιλαμβάνει την μελέτη φυσιολογικών και παθολογικών καταστάσεων, κλινικές στατιστικές μελέτες, μελέτες παροχής υπηρεσιών υγείας, μελέτες ψυχικής υγείας, καθώς και μελέτες με εκπαιδευτικό χαρακτήρα γύρω από επιστήμονες υγείας, εργαζόμενους και ασθενείς <sup>26</sup>. Η κλινική έρευνα είναι το μέσο, ο ενδιάμεσος σταθμός, μεταξύ της βασικής – εργαστηριακής έρευνας και της τεκμηριωμένης θεραπείας, επιστρατεύοντας πολλά επιστημονικά πεδία, με βασικότερα της Βιολογίας, της Φαρμακευτικής, της Πληροφορικής, της Στατιστικής, και της Μηχανικής. Υπάρχει η τάση, η κλινική έρευνα να είναι συνυφασμένη με τους όρους κλινική δοκιμή ή κλινική μελέτη, αν και δεν αναφέρεται αποκλειστικά σε αυτούς.

Το χαρακτηριστικό της κλινικής έρευνας είναι ότι οι άνθρωποι, είτε ασθενείς είτε όχι, παρά απλοί συμμετέχοντες, θα λέγαμε ότι δια μέσου αυτής ανέρχονται στο επίπεδο των ερευνητών που διεξάγουν την εκάστοτε έρευνα. Κι αυτό διότι, εκ των ων ουκ άνευ, δεν δύναται να υπάρχει κλινική έρευνα χωρίς την συμμετοχή και την συμβολή των συμμετεχόντων ανθρώπων, ασθενών και μη ασθενών – εθελοντών. Μάλιστα, είναι καθοριστικής σημασίας τα ποσοτικά και ποιοτικά χαρακτηριστικά του δείγματος πληθυσμού σε μια κλινική έρευνα [56],[57].

Από την άλλη μεριά, η **Επιδημιολογική Έρευνα** ως βασική κατηγορία της Ιατρικής Έρευνας, αλλά και της Δημόσιας Υγείας, μελετά την καταγραφή, διασπορά, κατανομή και την αξιολόγηση των ανθρώπινων νοσογόνων καταστάσεων, καθώς και των υπεύθυνων παραγόντων που διαμορφώνουν την επιδημιολογική κατανομή στον υπό μελέτη πληθυσμό (κοινότητα). Στοιχεία όπως η μεθοδολογία έρευνας, τα χαρακτηριστικά ενός πληθυσμού (δημογραφικά δεδομένα, κλινικο-γονιδιακά δεδομένα, περιβαλλοντικά και κοινωνικά δεδομένα, κ.α.), και η διάρκεια της έρευνας, αποτελούν τους βασικούς πυλώνες στην επιδημιολογική έρευνα. Η παρεχόμενη πληροφορία για την διεξαγωγή τέτοιων τύπου ερευνών συμβάλλει καθοριστικά στην αξιοπιστία των ερευνητικών αποτελεσμάτων <sup>27</sup>.

Δεν είναι τυχαίο ότι τείνει να εδραιωθεί και να επεκταθεί το νέο πεδίο της Πληροφορικής Υγείας, το αναφερόμενο ως «**Public Health Informatics (PHI)**» για την

---

<sup>26</sup> <https://research.med.virginia.edu/clinicalresearch/what-is-medical-research/>

<sup>27</sup> [https://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwg/iwachap7.pdf?ua=1](https://www.who.int/water_sanitation_health/dwg/iwachap7.pdf?ua=1)



ψηφιακή ανάπτυξη και διαμοιρασμό των επιδημιολογικών δεδομένων [58]-[60]. Άλλωστε, πολλά πληροφοριακά εργαλεία έχουν αξιολογηθεί θετικά στο παρελθόν για την επισκόπηση, τον έλεγχο και την εν γένει διαχείριση επιδημιολογικών καταστάσεων, μέσω της ηλεκτρονικά καταχωρημένης επιδημιολογικής πληροφορίας [61]. Για την γενικευμένη αντιμετώπιση, μάλιστα, νοσογόνων καταστάσεων έχει προταθεί και σε άλλες χώρες η προσέγγιση τεχνολογικών λύσεων υπό την μορφή εθνικών ηλεκτρονικών διαδικτυακών εφαρμογών, για την καλύτερη αντιμετώπιση θεμάτων υγείας και την προαγωγή του eHealth, αξιοποιώντας λύσεις σε FOSS προϊόντα με στόχο τον περιορισμό του κόστους ανάπτυξης και της δημιουργίας μιας αρθρωτής διαδικτυακής εφαρμογής σε εθνικό επίπεδο [62].

#### Συμπεράσματα κεφαλαίου:

- Οι μεταλλάξεις στο γονιδιακό υλικό ενός ανθρώπου αποτυπώνονται στον φαινότυπό του.
- Η Μοριακή Διαγνωστική αποτελεί σημαντικότατο εργαλείο που στις περιπτώσεις της Ογκολογίας, Αιματολογίας, Ανοσολογίας και Μικροβιολογίας, πρέπει να λαμβάνουν υπόψη οι κλινικοί ιατροί για κάθε ασθενή.
- Η πληροφορία του μοριακού/γονιδιακού προφίλ ενός ασθενούς μπορεί να αποθηκευτεί σε δομές δεδομένων.
- Οι κύριες κατηγορίες της Ιατρικής Έρευνας, η Κλινική και η Επιδημιολογική Έρευνα, βασίζονται στους συμμετέχοντες ασθενείς και στις καταχωρημένες πληροφορίες.
- Λογισμικά βασισμένα σε FOSS τεχνολογία δύναται να αξιοποιηθούν για την υποστήριξη σε εθνικό επίπεδο εφαρμογών καταχώρησης και διαχείρισης πληροφορίας που προάγουν την ιατρική έρευνα.



# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 'Α'**

# 3

## Προετοιμασία Διατριβής: Τεκμηρίωση αναγκαιότητας και κενού επιστημονικού χώρου

### 3.1 Δήλωση Σκοπού, Ερευνητικό Ερώτημα και εφαρμοσμένη επισκόπηση θέματος

Η παρούσα Διατριβή είναι πλήρως βασισμένη στις αρχές της Πληροφορικής Επιστήμης. Με αυτή την δήλωση, η μεθοδολογία της έρευνας στην Διατριβή, εναρμονίζεται με την μεθοδολογία έρευνας που συναντά κανείς στην Πληροφορική της Υγείας. Η Διατριβή στοχεύει να είναι σημείο τομής μεταξύ των ειδικών γνωστικών αντικειμένων της Τεχνολογίας Λογισμικού, της Βιοϊατρικής Έρευνας και της Μοριακής Διαγνωστικής. Σημειώνεται ότι, είναι αναμφισβήτητη η συμβολή της Πληροφορικής Επιστήμης στην Ιατρική και στην Βιολογία. Μαζί με τις Πολυτεχνικές Επιστήμες, οι παραγόμενοι εφαρμοσμένοι κλάδοι της Ιατρικής Πληροφορικής, της Βιοπληροφορικής, της Βιοϊατρικής Τεχνολογίας συνεχίζουν να υποστηρίζουν την Υγεία παράγοντας νέους αλγορίθμους, εφαρμογές, δικτυώσεις και συσκευές. Ειδικά για την κλινική έρευνα, τείνει να δημιουργηθεί μια νέα εφαρμοσμένη κατεύθυνση με όνομα «**Clinical Research Informatics**», ως σημείο τομής μεταξύ της Βιοϊατρικής Πληροφορικής και της Κλινικής Έρευνας <sup>28</sup> [63]-[65]. Επομένως και λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, ακολουθεί η Δήλωση Σκοπού και το Ερευνητικό Ερώτημα:

---

<sup>28</sup> [https://clinfowiki.org/wiki/index.php/Clinical\\_research\\_informatics](https://clinfowiki.org/wiki/index.php/Clinical_research_informatics)

**Δήλωση Σκοπού:** Ο γενικός σκοπός της παρούσας Διατριβής είναι να διερευνήσει τις δυνατότητες εισχώρησης του γνωστικού πεδίου της Πληροφορικής Υγείας στην Ιατρική Έρευνα στην χώρα μας. Πιο συγκεκριμένα, ο σκοπός διατυπώνεται ως εξής:

**Ο σκοπός της Διατριβής είναι (α) η εκμετάλλευση Free Open Source Software (FOSS) για την ανάπτυξη λογισμικού, το οποίο δύναται να βοηθήσει ως ένα πληροφοριακό εργαλείο τον ερευνητή ιατρό στην βιοϊατρική του έρευνα, και (β) η απόδοση της φιλοσοφίας ενός 'FOSS-based' βιοϊατρικού μητρώου ως μία νέα Πολιτική στην Ηλεκτρονική Διακυβέρνηση της Υγείας (eGov Health) στην χώρα μας.**

Κι αυτό διότι, κατά την γνώμη του συγγραφέα της παρούσης Διατριβής, στην βάση – πέραν της βιβλιογραφικής τεκμηρίωσης – της προσωπικής επαγγελματικής και επιστημονικής εμπειρίας, δεν υπάρχει στην χώρα μας 'FOSS-based' πληροφοριακό εργαλείο, υπό της διαχείρισης των αρμόδιων υγειονομικών φορέων, για την καταχώρηση και την επεξεργασία ορισμένης πληροφορίας ασθενούς, που με την σειρά της θα μπορούσε να παρέχει δεδομένα σε κάποιον ιατρό, χρήσιμα για την οργάνωση ή διεξαγωγή κλινικής ή επιδημιολογικής ιατρικής έρευνας. Η ανομοιογένεια των διαφόρων εμπορικών κυρίως λογισμικών των EHRs/EMRs των Μονάδων Υγείας ανά την χώρα (που βεβαίως παρατηρείται διεθνώς), τα προβλήματα στην εκπαίδευση – χρήση των EHRs/EMRs από το υγειονομικό προσωπικό επί του καθημερινού φόρτου εργασίας, οι ελλείψεις σε επιστήμονες καθαρά προσανατολισμένους στην Πληροφορική Υγείας και στην υποστήριξη των αδυναμιών καταχώρησης πληροφορίας στους EHRs/EMRs των Hospital Information Systems (HIS) των ελληνικών ΜΥ, είναι φαινόμενα αδιαμφισβήτητα στην καθημερινή παρατήρηση. Ως συνέπεια, το παρόν πόνημα ενέχει την πεποίθηση ότι με ένα οικονομικό, 'modular', open-source λογισμικό, με συγκεκριμένα πεδία καταχώρησης και με κεντρικοποιημένη διαχείριση από το Υπουργείο Υγείας, θα μπορούσε να προαχθεί η ελληνική ιατρική έρευνα και το ελληνικό eGov Health τοπίο. Τέλος, κατά την γνώμη του συγγραφέα της παρούσης Διατριβής, στην βάση της γνώσης μετά της αποκτήσεως του πρώτου μεταπτυχιακού τίτλου του ΔΠΜΣ «Μοριακή Ιατρική» του ΕΚΠΑ, η αναγκαιότητα γνώσης της μοριακής βάσης επί των ασθενειών στις κλινικές έρευνες και στην προαγωγή της Εξατομικευμένης Ιατρικής είναι επιστημονικά αδιαμφισβήτητη. Σε αυτό

το πλαίσιο, δεν υπάρχει 'FOSS-based' λογισμικό με τους αντικειμενικούς σκοπούς του προτεινόμενου συστήματος εργασίας της παρούσης Διατριβής.

**Ερευνητικό Ερώτημα:** Το ερευνητικό ερώτημα αποτελεί μια ξεκάθαρη και στοχευμένη ερώτηση του ερευνητή, που συνοψίζει επί της ουσίας το θέμα πραγματείας του ερευνητή. Το ερευνητικό ερώτημα είναι η βάση της μεθοδολογίας που θα ακολουθήσει ο εκάστοτε ερευνητής. Βασίζεται σε προηγούμενη γνώση, που στην περίπτωση της Διατριβής διατυπώνεται ως μια εργασία στην συνέχεια της συμβολής της Πληροφορικής στην Υγεία. Επειδή, βασικό ζητούμενο της Διατριβής είναι να σκιαγραφήσει και να τεκμηριώσει την δυνατότητα χρήσης ελεύθερου λογισμικού για την δημιουργία μιας εφαρμογής, που να βοηθά τον ερευνητή ιατρό στην καταχώρηση και στην επισκόπηση πληροφορίας ασθενών που προτίθενται να συμμετάσχουν σε μια ιατρική έρευνα, το βασικό ερευνητικό ερώτημα διατυπώνεται ως εξής:

***Πώς μπορεί η χρήση ελεύθερου λογισμικού να βοηθήσει, ως μέρος μιας Πολιτικής Ηλεκτρονικής Διακυβέρνησης της Υγείας, την προαγωγή της ιατρικής έρευνας στην Ελλάδα;***

Υπό το πρίσμα αυτού του ερωτήματος, διατυπώνονται και τα επόμενα σχετικά υπο-ερωτήματα:

- *Υπάρχει στην Ελλάδα διαδικτυακό πλαίσιο εργασίας για την συστηματική επισκόπηση του αριθμού εθελοντών ασθενών και κατάλληλης ανώνυμης πληροφορίας, με σκοπό την βοήθεια του ιατρού στην εύρεση 'eligible patients' στον σχεδιασμό μια ενδεχόμενης έρευνας;*



- *Μπορεί με χρήση FOSS να αναπτυχθεί με οικονομικό όφελος ένα διαδικτυακό πλαίσιο για την πρόσβαση ερευνητών ιατρών της χώρας μας, ανεξαρτήτου Μονάδας Υγείας, σε δεδομένα (κλινικών και γονιδιακών) ασθενών, επίσης ανεξαρτήτου Μονάδας Υγείας;*



- *Γιατί να χρειαζόμαστε μια τέτοια εφαρμογή στο eGov Health της χώρας μας; Μπορεί μια τέτοια εφαρμογή να είναι 'generic' για πολλές νοσογόνες καταστάσεις;*



- *Με τι τεχνολογία IT μπορεί να γίνει στις εποχές οικονομικής ύφεσης που διανύουμε, ώστε τεχνο-οικονομικά να αποτελεί οικονομική, αξιόπιστη και πλήρως παραμετροποιήσιμη λύση;*



- *Πώς μπορεί με αντικειμενικά δεδομένα να αποδείξουμε την λειτουργικότητα μιας τέτοιας εφαρμογής στα πλαίσια μιας εικονικής κλινικής μελέτης και επιδημιολογικής έρευνας αντίστοιχα;*

**Ερευνητική Υπόθεση:** Συνήθως αλλά όχι απόλυτα, οι ερευνητές διατυπώνουν τις υποθέσεις τους μετά από την ενδελεχή βιβλιογραφική εργασία. Στην παρούσα περίπτωση, η Πληροφορική της Υγείας έχει αποδείξει ήδη την αναγκαιότητά της ως γνωστικό αντικείμενο, και ως εκ τούτου, με την ερευνητική υπόθεση στο εν λόγω γνωστικό αντικείμενο δηλώνεται η προσδοκία του ερευνητή. Επομένως, η ερευνητική υπόθεση της Διατριβής διατυπώνεται με όρους Πληροφορικής ως εξής:

***Είναι εφικτό να χρησιμοποιήσουμε FOSS για την υλοποίηση παραμετροποιήσιμου λογισμικού, που θα διευκολύνει τον ερευνητή ιατρό να καταχωρήσει, να επεξεργαστεί και να καταχωρήσει την κλινική και μοριακή/γονιδιακή πληροφορία ενός ασθενούς, η οποία θα είναι χρήσιμη - με βάση την σύγχρονη εποχή - για την πρόσβαση σε δεδομένα για την βιοϊατρική του έρευνα.***

Μετά την δήλωση σκοπού, το ερευνητικό ερώτημα και την ερευνητική υπόθεση, η μεθοδολογία έρευνας - από τη θεωρία της - απαιτεί την διατύπωση των αντικειμενικών σκοπών της ερευνητικής εργασίας. Σημειώνεται ότι για την στοιχειοθέτηση του προτεινόμενου πλαισίου εργασίας της παρούσης Διατριβής, στο ακόλουθο υποκεφάλαιο διατυπώνονται οι βασικοί προβληματισμοί που αποτέλεσαν, ουσιαστικά, τον οδηγό στο ερευνητικό ερώτημα και στην ερευνητική υπόθεση.

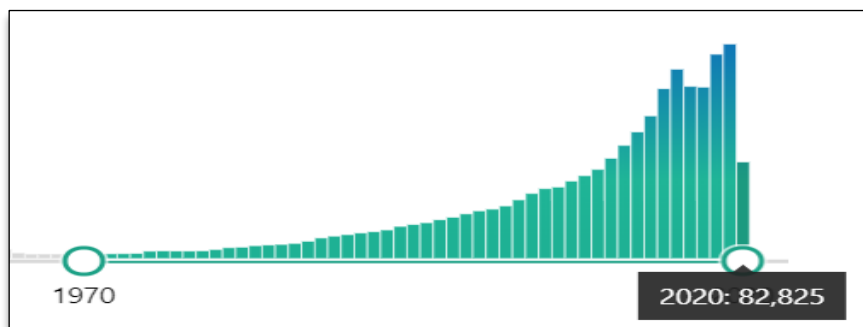
### 3.1.1 Σχετιζόμενοι βασικοί προβληματισμοί.

- *Πώς μπορεί να διαπιστωθεί η τάση ενδιαφέροντος στις ιατρικές έρευνες διεθνώς, με παράδειγμα τις κλινικές έρευνες;*

Είναι γεγονός ότι η σύγχρονη διεθνής προσέγγιση και οι επιστημονικές δημοσιεύσεις γύρω από τις ιατρικές έρευνες, ειδικά δε για τις κλινικές δοκιμές, συνθέτουν ένα ογκωδέστατο αποθετήριο κριτικής και γνώσης. Η αδυναμία καταγραφής όλης της δημοσιευμένης πληροφορίας γύρω από την ιατρική έρευνα μιας μόνο ασθένειας του ανθρώπου, έχει αποδειχθεί στο παρελθόν [64]. Αξιοσημείωτη παραμένει μια μελέτη σχετικά με την αύξηση της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας στην ιατρική κλινική έρευνα, από την οποία παρατηρήθηκε ραγδαία αύξηση των δημοσιεύσεων και των ερευνητών – συγγραφέων αυτών [66]. Αρκεί, βεβαίως, μια αναζήτηση στην βιοϊατρική βάση επιστημονικών δημοσιεύσεων του NCBI των Η.Π.Α., την γνωστή PubMed <sup>29</sup>, θέτοντας κριτήρια αναζήτησης όπως,

***("clinical"[All Fields] AND "research"[All Fields]) OR "clinical research"[All Fields]***

ώστε να επιβεβαιώσει κανείς την ραγδαία αύξηση των δημοσιεύσεων στις κλινικές έρευνες παγκοσμίως, ως το μεγαλύτερο μέρος των κατηγοριών της ιατρικής έρευνας, όπως διαπιστώνεται και στο γράφημα της Εικόνας 3.1.



**Εικόνα 3.1.** Γράφημα από την βάση δεδομένων PubMed του αυξητικού ρυθμού των δημοσιεύσεων στις κλινικές έρευνες, σε εκτέλεση του παραπάνω Query στην βάση δεδομένων PubMed (Last accessed PubMed in June 4<sup>th</sup>, 2020).

<sup>29</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Εστιάζοντας παραδειγματικά στις κλινικές έρευνες, οι προκλήσεις είναι πολλές. Υπάρχουν αρκετά σχετικά άρθρα και δημοσιεύσεις για τους παράγοντες που συμβάλλουν στην υλοποίηση μιας κλινικής έρευνας, όπως θέματα οικονομικής υποστήριξης, κτηριακών υποδομών, αριθμού ερευνητών και εκπαιδευτών, θέματα τεχνολογικής υποστήριξης, συνεργασίας μεταξύ διαφόρων εγχώριων και διεθνών φορέων, κ.α. Από πληροφορικής απόψεως ωστόσο, π.χ. για την αύξηση της κλινικής έρευνας γύρω από την πνευμονία σε Πολιτεία των ΗΠΑ, διατυπώθηκαν προκλήσεις στην υποστήριξη των κλινικών ερευνών, όπου εν τέλει συστήθηκε ειδικό ερευνητικό κέντρο για την υποστήριξη των ερευνών, με ειδική μνεία στην σημασία της χρήσης λογισμικού για το «data collection» των ασθενών, στην σημασία χρήσης των βάσεων δεδομένων και της γενικότερης ανάπτυξης και εκμετάλλευσης εφαρμογών διαδικτύου και της υποστήριξης 'IT' υποδομών [67].

➤ **Ποιες οι διαπιστώσεις για την πρόοδο της κλινικής έρευνας στην χώρα μας;**

Σε ηλεκτρονικό άρθρο του 2014 της έγκυρης ελληνικής ηλεκτρονικής πύλης ενημερώσεως επί θεμάτων υγείας, του portal *Iatronet.Gr*, που είχε τίτλο «Κλινικές μελέτες στην Ελλάδα: Γιατί δεν επιταχύνουμε;», περιεγράφηκαν οι διεργασίες της εκδήλωσης του ΣΦΕΕ στην Εθνική Σχολή Δημόσιας Διοίκησης <sup>30</sup>. Ως τελικό συμπέρασμα, διαπιστώθηκαν τα προτερήματα που επιφέρει η ανάπτυξη του τομέα των κλινικών μελετών στην χώρα μας, ενώ προτάθηκαν διάφορες δράσεις προκειμένου η γενικότερη κλινική έρευνα να καταστεί προτεραιότητα για την εθνική ανάπτυξη, οικονομία και δημόσια υγεία. Μεταξύ των άλλων προτεινόμενων λύσεων, προτάθηκε και η «Ανάπτυξη της δραστηριότητας στο πεδίο της Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας (*Health Technology Assessment*), το οποίο είναι αναπόσπαστα συνδεδεμένο με τη δραστηριότητα στο επίπεδο των κλινικών δοκιμών.», όπου αποτελεί ήδη από το 2007 ψήφισμα της Παγκόσμιας Συνέλευσης Υγείας, και όπου βρίσκει πεδίο εφαρμογής και η Πληροφορική Υγείας <sup>31</sup>. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι ότι το 2018

---

<sup>30</sup><https://www.iatronet.gr/eidiseis-nea/perithalpsi-asfalisi/news/26902/klinikes-meletes-stin-ellada-giati-den-epitaxyvoume.html>

<sup>31</sup>[https://www.inbit.gr/wp-content/uploads/2018/10/axiologisi\\_texnologiwv\\_ygeias\\_sta\\_iatrotexnologika\\_proionta\\_e-book\\_inbit.pdf](https://www.inbit.gr/wp-content/uploads/2018/10/axiologisi_texnologiwv_ygeias_sta_iatrotexnologika_proionta_e-book_inbit.pdf)

στα γενικότερα πλαίσια του Health Technology Assessment (HTA) είναι σημαντική, ως πληροφοριακό εργαλείο, η διαδικτυακή πλατφόρμα ενημέρωσης ασθενών του Ευρωπαϊκού Συνασπισμού Ασθενών με Καρκίνο (European Cancer Patient Coalition – ECPC) <sup>32</sup>.

Στα πλαίσια του συνεδρίου «HTA Conference: Towards an Integrated HTA framework» του 2018, επισημάνθηκε μεταξύ άλλων «η σημασία των επιδημιολογικών μελετών και η μεγάλη ανάγκη για δημιουργία μητρώων ασθενών» <sup>33</sup>. Στο ίδιο μήκος κύματος και στο ίδιο συνέδριο του 2019, επισημάνθηκε ότι για την βελτίωση της κλινικής έρευνας στην Ελλάδα χρειάζεται να δοθεί βαρύτητα τόσο στον ηλεκτρονικό φάκελο ασθενούς όσο και στη δημιουργία μητρώων <sup>34,35</sup>.

➤ **Ποια η αναγκαιότητα γνώσης του μοριακού/γονιδιακού προφίλ ενός ασθενούς:**

Η Μοριακή Ιατρική και η εργαστηριακή της διάσταση, η Μοριακή Διαγνωστική, έχει γίνει αποδεκτή και ως σύγχρονο γνωστικό πεδίο σε όλες σχεδόν τις ανεπτυγμένες χώρες. Η παγκόσμια αγορά στο χώρο της Μοριακής Διαγνωστικής αναπτύσσεται σταθερά ειδικά μετά το τέλος του έργου της αποκωδικοποίησης του ανθρώπινου γονιδιώματος το 2003 (Human Genome Project), και περιλαμβάνει νέες μοριακές διαγνωστικές τεχνικές, νέα τεχνικά διαγνωστικά εργαλεία, προηγμένες διαγνωστικές συσκευές, και νέα λογισμικά καταχώρησης και επεξεργασίας της πληροφορίας του γονιδιώματος και του πρωτεώματος <sup>36</sup>.

Ήδη, για την κλινική εξέταση της αποτελεσματικότητας ενός στοχοθετημένου θεραπευτικού φαρμάκου (drug-targeted therapy) χρησιμοποιούνται οι πληροφορίες από γονιδιακές και πρωτεϊνικές μικροσυστοιχίες (microarrays), από μεταλλάξεις του γονιδιώματος, καθώς και από ανοσοϊστοχημικές πληροφορίες [68]-[70]. Η καλά στοχοθετημένη θεραπεία μπορεί να αντιμετωπίσει εξ ορισμού την παθοφυσιολογική

---

<sup>32</sup> <https://ellok.org/hta/>

<sup>33</sup> <https://www.capital.gr/health/3286739/axiologisi-texnologion-ugeias-ita-ta-epomena-bimata>

<sup>34</sup> <https://www.htaconference.gr/history/presentations-2019/>

<sup>35</sup> [http://www.boussiasconferences.gr/files/boussias\\_conferences\\_content/presentations/hta\\_conference/2019/ena\\_chouliara\\_hta\\_19.pdf](http://www.boussiasconferences.gr/files/boussias_conferences_content/presentations/hta_conference/2019/ena_chouliara_hta_19.pdf)

<sup>36</sup> <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/molecular-diagnostics-market>



οδό σηματοδότησης που οδηγεί στον καρκίνο. Έτσι, έγκειται στους κλινικούς ερευνητές που σχεδιάζουν τις έρευνες, να εκμεταλλεύονται αυτές τις μοριακές/γονιδιακές πληροφορίες, ώστε να χρησιμοποιούνται για την εύρεση κατάλληλων ασθενών και την διαστρωμάτωσή τους. Είναι γεγονός ότι στο παρελθόν, οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν μόνο με ιστολογία. Είναι επίσης γεγονός ήδη, αλλά πολύ περισσότερο στο μέλλον, ότι οι μεταλλάξεις του DNA, το πρωτεωμικό προφίλ, αλλά και οι επιγενετικές αλλαγές, δημιουργούν ένα «multi-omics» σύστημα βιολογίας για την επιλογή και ομαδοποίηση ασθενών, κυρίως γύρω από την ασθένεια του καρκίνου [71].

Η αναζήτηση δημοσιευμένων ερευνών γύρω από τον συγκερασμό ή την επίδραση του γονιδιακού και πρωτεωμικού προφίλ ενός ατόμου με την κλινική εικόνα του, καθώς και η συσχέτιση του υποκυτταρικού μεταλλακτικού ή παθοφυσιολογικού προφίλ του με την στοχευμένη θεραπευτική ανταπόκρισή του και κάθε είδους μελετώμενη θεραπεία, επιστρέφει πολλά αποτελέσματα, σε όσες βάσεις δημοσιεύσεων κοιτάξει κανείς. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν οι δημοσιεύσεις (α) για την χρησιμότητα των εφαρμογών Πληροφορικής (My Cancer Genome <sup>37</sup>, Personalized Cancer Therapy <sup>38</sup>, cBioPortal <sup>39</sup>) για την συμβολή του θεραπευτικού παράγοντα με βάση τις μεταλλάξεις του ασθενή που ευρίσκονται από τεχνικές NGS, (β) τα αποτελέσματα της μελέτης του προγράμματος MSK-IMPACT <sup>40</sup>, όπου σε πολλές κλινικές έρευνες, τύπου ‘basket trials’, η επιλογή κατάλληλων ασθενών βασίστηκε εξ’ ολοκλήρου στις γονιδιακές μεταλλάξεις τους παρά βάσει της νεοπλασματικής νόσου τους, και (γ) η ανταπόκριση σε μια θεραπεία μπορεί να έχει άμεση συσχέτιση με μια γονιδιακή μετάλλαξη, καθώς και με το προσβεβλημένο όργανο και με άλλες σχετικές γονιδιακές εξαλλαγές [72],[73].

Το μήνυμα είναι σαφές: υπάρχει πλέον σαφέστατη αναγκαιότητα γνώσης της κυτταρικής και υποκυτταρικής πληροφορίας ενός ασθενούς για τον σχεδιασμό μιας κλινικής έρευνας.

---

<sup>37</sup> <https://www.mycancergenome.org/>

<sup>38</sup> <https://pct.mdanderson.org/>

<sup>39</sup> <https://www.cbioportal.org/>

<sup>40</sup> <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/mutations-metastatic-cancer>

- **Ποιες οι ενδείξεις της ακολουθίας της χώρας μας έναντι της διεθνούς τάσεως συγκερασμού των κλινικών και των μοριακών/γονιδιακών δεδομένων χάρη της κλινικής έρευνας, και συγκεκριμένα των κλινικών δοκιμών;**

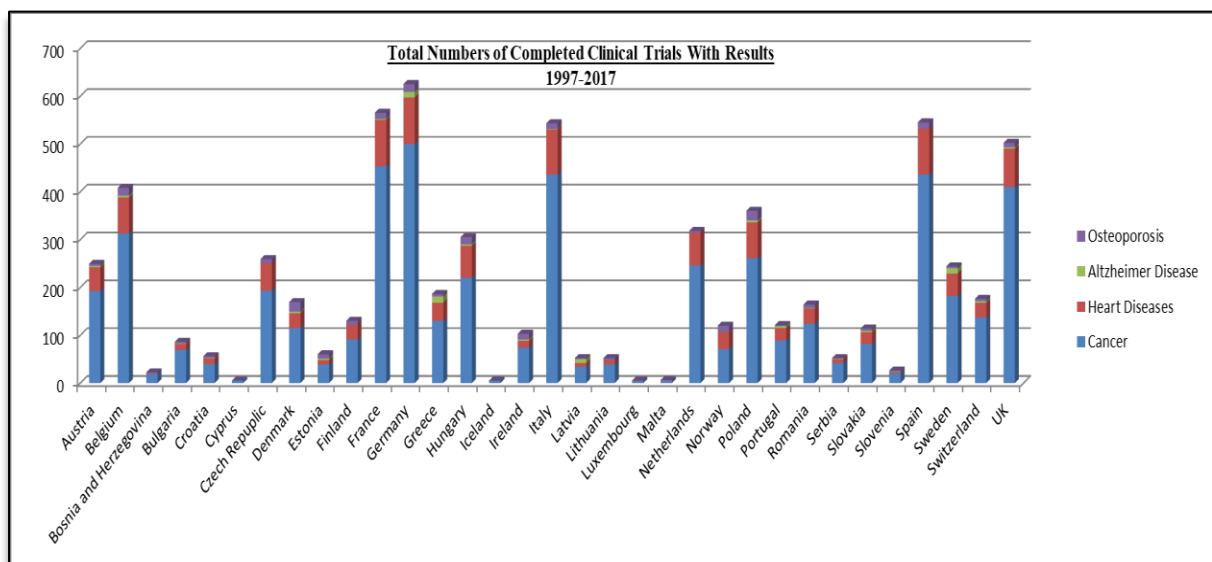
Η απάντηση σε αυτό το ερώτημα μπορεί να δοθεί μέσω περιγραφικής στατιστικής παραδειγμάτων. Εστιάζοντας στις ευρωπαϊκές χώρες, είναι ευκολότερο να βρεθούν συγκρίσεις με την ελληνική επιστημονική κατάσταση στη μελέτη θεμάτων. Ως εκ τούτου, για την απάντηση στο ερώτημα και την αναγωγή της στις ανάγκες της Διατριβής, πραγματοποιήθηκε μια αναδρομική αναζήτηση γύρω από τις κλινικές δοκιμές μέσω δημοσιευμένων πληροφοριών της βάσης δεδομένων *ClinicalTrials.Gov*, χρησιμοποιώντας τις συνθήκες μελέτης με την ακόλουθη σειρά:

1. Query 1: Ερώτημα στην βάση δεδομένων με τη χρήση των όρων ["Ολοκληρώθηκε" AND "Μελέτες με αποτελέσματα"] για τις παραμέτρους "Cancer", "Heart Diseases", "Alzheimer Disease", "Osteoporosis", με στόχο τον προσδιορισμό του ευρωπαϊκού επιστημονικού ενδιαφέροντος διαδοχικά για την περίοδο 01/01/1997 - 31/31/2017.
2. Query 2: Ερώτημα στην βάση δεδομένων χρησιμοποιώντας τους όρους ["Recruiting" AND "Active, not Recruiting" AND "Mutation" AND "Greece"], αλλά καμία επιλογή ασθενειών, προκειμένου να εντοπιστούν οι τρέχουσες τάσεις στις κλινικές δοκιμές που βασίζονται σε γονιδιακές μεταλλάξεις στην Ελλάδα.
3. Query 3: Ερώτημα στην βάση δεδομένων για κλινικές μελέτες σχετιζόμενες με νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs), προκειμένου να προσδιοριστεί περαιτέρω ο αντίκτυπος των γονιδιωματικών αλλαγών από 01/01/1997 με τους όρους ["SNP" AND "Completed" AND "Recruiting" AND "Active"].
4. Query 4: Ερώτημα στην βάση δεδομένων χρησιμοποιώντας τους όρους ["Colorectal Cancer" AND "Completed" AND "Studies With Results"] προκειμένου να προσδιοριστεί ο ΚΠΕ ως παράδειγμα στη μελέτη μας για το ίδιο χρονικό διάστημα. Η προσθήκη του όρου "Ελλάδα" στοχεύει στη μελέτη του ποσοστού έρευνας και πιθανών αποκλίσεων στην Ελλάδα. Περιελάβαμε

μελέτες υπό καθεστώς πρόσληψης, δεδομένου ότι ενδέχεται να περιέχουν νέες πληροφορίες. Η ηλικία, το φύλο ή άλλα κριτήρια επιλογής αποκλείστηκαν από τα ερωτήματα.

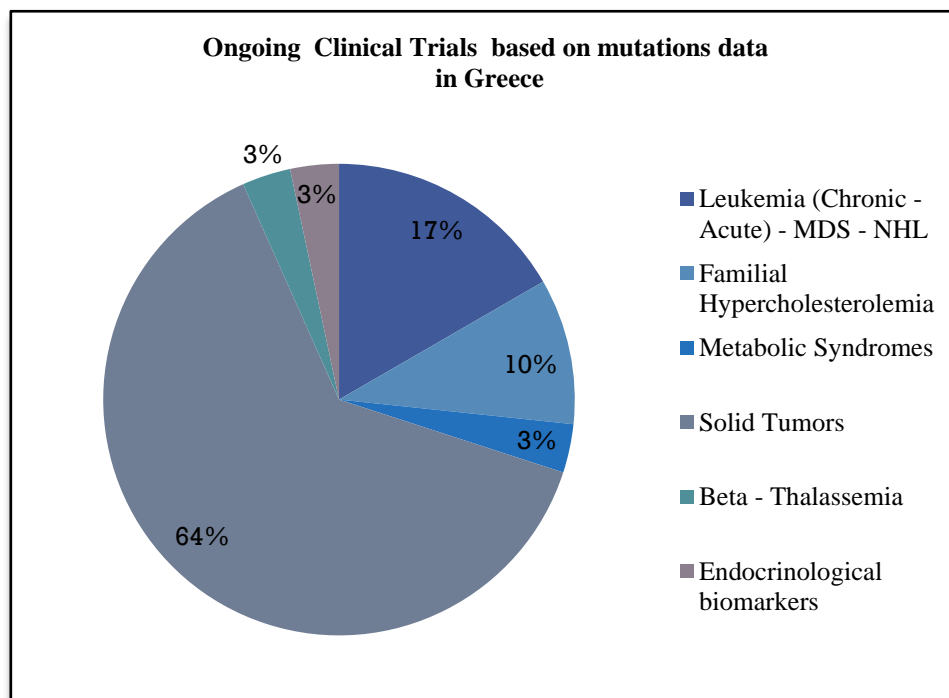
Επιπλέον, για την πληρέστερη προσέγγιση και λαμβάνοντας ως παράδειγμα τον ΚΠΕ, έγινε αναζήτηση κλινικών δοκιμών γύρω από τον ΚΠΕ για να ομαδοποιηθούν τα βασικά κριτήρια που οι ερευνητές φαίνεται να θεωρούν σημαντικά για ένα Patient Recruitment System (PRS) ή σε μια προσέγγιση συμμετοχής με κατάλληλα κριτήρια επιλογής σε μια κλινική μελέτη/δοκιμή. Η έρευνα περιορίστηκε τα τελευταία 5 χρόνια στη σύγχρονη επισκόπηση του πεδίου.

**Results - Query 1:** Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον στην κλινική έρευνα του καρκίνου στην Ευρώπη τα τελευταία 20 χρόνια (Εικόνα 3.2). Βέβαια, τα αποτελέσματα μπορούν να αναλυθούν περαιτέρω βάσει του πληθυσμού κάθε ευρωπαϊκής χώρας, της επίπτωσης κάθε ασθένειας και των συνθηκών διαβίωσης. Για παράδειγμα, η χώρα μας στον αριθμό ολοκληρωμένων κλινικών δοκιμών έναντι άλλων μικρότερων χωρών, όπως η Αυστρία, η Ελβετία και η Ολλανδία.



**Εικόνα 3.2.** Αριθμός ολοκληρωμένων κλινικών δοκιμών στην Ευρώπη μεταξύ ετών 1997 – 2017.

Results - Query 2: Ο όρος "Mutation" επιλέχθηκε για να καλύψει όλες τις αλλαγές στο γενετικό υλικό. Τα συνώνυμα όπως η "Mutated" ή "DNA alteration" ή "Gene alteration" ή "Genetic alteration" ή "Genetic change" ή "Sequence alteration" δεν επηρέασαν τα αποτελέσματα αναζήτησης. Τα αποτελέσματα των ερωτημάτων επέστρεψαν τριάντα (30) συνεχιζόμενες μελέτες στην Ελλάδα, οι οποίες προϋποθέτουν την ύπαρξη μεταλλάξεων στους συμμετέχοντες. Πάνω από το πενήντα τοις εκατό (64%) των μελετών περιλαμβάνουν κλινικές δοκιμές στερεών καρκίνων (solid cancers) και χαμηλότερο ποσοστό άλλων ασθενειών, μεταβολικών συνδρόμων και ενδοκρινολογικών συνθηκών (Εικόνα 3.3). Οι κλινικές δοκιμές που διενεργούνται εξ' ολοκλήρου σε ελληνικά κέντρα υγείας και πανεπιστήμια είναι ελάχιστες. Ωστόσο, η ελληνική βιοϊατρική ερευνητική κοινότητα εξακολουθεί να δείχνει ενδιαφέρον για διεθνείς συνεργασίες τέτοιων μελετών παρά την οικονομική κρίση και τα μέτρα λιτότητας.



**Εικόνα 3.3.** Εν εξελίξει κλινικές δοκιμές στην Ελλάδα με κριτήρια επιλογής που περιλαμβάνουν μοριακές/γενετικές πληροφορίες.

Results - Query 3: Χρησιμοποιώντας στο ερώτημα της βάσης δεδομένων *ClinicalTrials.gov* τους όρους ["SNP" and "Completed"] AND ["SNP" and "Recruiting" and "Active, not recruiting"], τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι οι γονιδιακοί

παράγοντες, όπως οι πολυμορφισμοί (Single Nucleotide Polymorphisms – SNPs), έχουν αυξητική τάση να υπολογίζονται ως σημαντικοί παράγοντες στα κριτήρια ένταξης (eligibility criteria) στις κλινικές μελέτες/δοκιμές. Τα τελευταία 20 έτη, περισσότερες από 305 κλινικές έρευνες απαιτήσαν συμμετέχοντες με καθορισμένα SNPs, από τις οποίες 33 έχουν αποδώσει αποτελέσματα.

Results - Query 4: Τα αποτελέσματα στο ερώτημα αυτό, καταδεικνύουν ότι η κλινική έρευνα στον CRC στην Ελλάδα είναι σε ανοδική πορεία. Η χώρα μας συμμετείχε τόσο αυτόνομα όσο και σε διεθνείς συνεργασίες γύρω από κλινικές έρευνες στο CRC, αλλά το σπουδαιότερο είναι ότι υπάρχει αυξανόμενη τάση των ερευνητών στην χώρα μας να οργανώνουν και να διεξάγουν κλινικές έρευνες βασιζόμενες σε πληροφορίες γονιδιακών μεταλλάξεων των συμμετεχόντων ανθρώπων.

Από τα παραπάνω συμπεραίνονται ότι οι κλινικές μελέτες στην χώρα μας δεν φαίνονται να έχουν την ίδια πορεία προόδου - βάσει των αριθμών – σε σχέση με άλλα ευρωπαϊκά κράτη τουλάχιστον, καθώς και την προσέγγιση του «integration of clinical & molecular/genomic patient's profile». Δε θα διαφωνούσε κανείς αν κάποιος ισχυριζόταν ότι συμβάλλει γι' αυτήν την εικόνα και η οικονομική ύφεση της χώρας μετά το 2009, η οποία επηρεάζει και την εγχώρια επιστημονική έρευνα. Η επιλογή ωστόσο για την αναζήτηση της πορείας της χώρας μας στις κλινικές μελέτες/δοκιμές επιλέχθηκε διότι, η κάθε κλινική μελέτη/δοκιμή αποτελεί την τελική εφαρμοσμένη βιοϊατρική έρευνα για την Εξατομικευμένη Ιατρική, που είναι και ο απώτερος στόχος των βιοεπισημόνων.

- ***Σε συνέχεια των παραπάνω Queries, γιατί η ηλεκτρονική αποτύπωση των κλινικών και μοριακών/γονιδιακών δεδομένων ενός ασθενούς μπορεί να βοηθήσει έναν ερευνητή ιατρό;***

Η θετική απάντηση σε αυτήν την ερώτηση προκύπτει διότι, μέσω ενός ηλεκτρονικού αλγορίθμου (δηλαδή ενός προγράμματος Η/Υ), ο ερευνητής ιατρός μπορεί να εύκολα να διαχειριστεί, να επισκοπήσει και να έχει πρόσβαση σε δεδομένα που τον αφορούν και μπορεί να τον βοηθήσουν στην έρευνά του. Για παράδειγμα, στις κλινικές έρευνες και κυρίως στις κλινικές μελέτες/δοκιμές, χρησιμοποιείται σε έντυπη ή ηλεκτρονική μορφή μία φόρμα αναφοράς περίπτωσης (Case Report Form –

CRF/eCRF) για τη συλλογή των δεδομένων κάθε ασθενή. Η σχεδίαση της φόρμας αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό μέρος της κλινικής έρευνας και μπορεί να επηρεάσει την επιτυχία της [74]. Έχει προταθεί η τυποποίηση μιας βασικής μορφής της CRF, όμως, η δυνατότητα παραμετροποίησης της CRF στις ανάγκες μιας κλινικής έρευνας είναι η ενδεδειγμένη κατεύθυνση που πρέπει να τηρείται από τους ερευνητές [75]-[78]. Επομένως, πώς θα μπορούσε κάποιος να έχει στα χέρια του ένα πληροφοριακό εργαλείο που να δύναται να παραμετροποιείται εύκολα και με οικονομικό τρόπο, ώστε να δημιουργείται μια eCRF ανάλογα την προς σχεδίαση έρευνα;

Άλλο παραδειγματικό σημείο είναι η ύπαρξη βάσεων δεδομένων ασθενών με κλινικά και γονιδιακά δεδομένα με την μορφή μητρώων ασθενών, τα λεγόμενα 'Patient Registries'. Δημοσιευμένα μητρώα ασθενών που ανήκουν τόσο στο κράτος όσο και σε ιδιωτικούς φορείς, συναντά κανείς στο σύστημα υγείας των Η.Π.Α., όπου ως χώρα πρωτοπορεί στον αριθμό τέτοιων ηλεκτρονικών μητρώων. Χαρακτηριστικά, το NIH των Η.Π.Α. διαθέτει μια μεγάλη λίστα διαδικτυακών υπερσυνδέσμων (hyperlinks) διαφόρων Μητρώων Ασθενών (Patient Registries) των Η.Π.Α., που αφορούν είτε για μια συγκεκριμένη νόσο είτε για μια ομάδα αυτών. Στην συγκεκριμένη ιστοσελίδα του NIH με τα Μητρώα Ασθενών στις Η.Π.Α. υπάρχει μια διευκρίνιση για τον σκοπό της λίστας αυτής. Δηλώνεται ότι τα εν λόγω μητρώα, δεν ενέχουν απαραίτητα και την υποστήριξη του NIH, αλλά βοηθούν στην προαγωγή της κλινικής έρευνας σε εθνικό επίπεδο (Εικόνα 3.4).

#### List of Registries

**Disclaimer:** The following listing is not intended to be comprehensive, and the inclusion of any particular organization on this list does not imply endorsement by the National Institutes of Health or the Department of Health and Human Services. Our intent is to provide information about registry efforts at the national level and therefore have not included many local groups that can offer valuable assistance to individuals, their families within a limited geographic area.

#### **Εικόνα 3.4.** Διευκρίνιση του NIH.gov για την διαθέσιμη λίστα Μητρώων.

Τα αναφερόμενα Μητρώα Ασθενών πρέπει να τηρούν το προβλεπόμενο νομικό και ηθικό πλαίσιο των κλινικών ερευνών. Στην λίστα υπάρχουν μητρώα ασθενειών χωρίς δικό τους ιστότοπο, αλλά μόνο με τα στοιχεία επικοινωνίας των υπευθύνων εταιρειών, ακαδημαϊκών ιδρυμάτων ή ερευνητικών ινστιτούτων που έχουν την ευθύνη

συλλογής και επεξεργασίας της πληροφορίας, καθώς και με στοιχεία διενεργούμενων κλινικών ερευνών των συγκεκριμένων ασθενειών. Στο σύνολό τους, τα μητρώα αυτά απαιτούν εγγραφή (registration) των εθελοντών ασθενών ή υγιών ατόμων, και συμπλήρωση ερωτηματολογίων για τα δημογραφικά στοιχεία, γενικό ιατρικό και οικογενειακό ιστορικό, και ατομικές συνήθειες. Αναλόγως την νόσο, άλλα μητρώα έχουν προαιρετικά επιπλέον στοιχεία προς καταχώρηση, όπως στοιχεία γενετικών και μοριακών αναλύσεων, βιοψιών, στοιχεία ασφαλιστικής κάλυψης και οικονομικής κατάστασης. Όμως, κανένα από τα μητρώα της λίστας στο NIH δεν έχει σαφή κατεύθυνση ηλεκτρονικής διακυβέρνησης, διότι υπάρχουν μητρώα με ρητή αναφορά πως δεν παρέχεται επίσημη έγκριση από την Αμερικανική Κυβέρνηση.

Επιπροσθέτως, μια προσεκτικότερη έρευνα στα Μητρώα αποκαλύπτει ότι δεν υπάρχει κοινή πολιτική στο γενικό μέρος ερωτηματολογίων, ενώ δεν υπάρχει ξεκάθαρο τοπίο στο ειδικό μέρος της πληροφορίας. Δηλαδή, υπάρχουν μητρώα που απλά ζητούν συμπλήρωση ερωτήσεων με πολλαπλές επιλογές σχετικά με την παθοφυσιολογική κατάσταση και την νόσο του ασθενούς, χωρίς περαιτέρω εξειδικεύσεις (φαρμακευτικές αγωγές, χειρουργικό ιστορικό, προηγούμενες χημειοθεραπείες, κ.α.), ενώ υπάρχουν επίσης και μητρώα που απαιτούν την αποστολή βιολογικών δειγμάτων για την μοριακή διάγνωσή τους, μη διαθέτοντας πεδία καταχώρησης γενετικής και μοριακής πληροφορίας απευθείας από τον ασθενή.

Το παρατηρούμενο συνονθύλευμα πληροφορίας είναι - θα έλεγε κάποιος - ο ορισμός του «Big Data» στην Υγεία. Απαιτεί πολλή μεγάλη προσπάθεια για να αναλυθεί σε οποιαδήποτε κατεύθυνση, καθώς οι βάσεις δεδομένων συνεχώς αυξάνονται σε μέγεθος πληροφορίας. Οι διαπιστώσεις από την έρευνα επί της λίστας των παραπάνω μητρώων των Η.Π.Α, ως αναμφισβήτητα πρωτοπόρο χώρα στην Πληροφορική Υγείας, αλλά και από την βιβλιογραφική και διαδικτυακή έρευνα σε ευρωπαϊκό επίπεδο, είναι καθοδηγητικά για την παρούσα Διατριβή, και μπορούν να αποτυπωθούν ως κάτωθι:

- Δεν υπάρχει κάποια γνωστή δημοσιευμένη συγκεντρωτική διαδικτυακή πλατφόρμα για όλες τις ασθένειες, από τις καρκινικές νόσους έως τις σπανιότερες ανθρώπινες παθοφυσιολογικές καταστάσεις.

- Το κάθε ηλεκτρονικό μητρώο λειτουργεί περισσότερο ως σύστημα συγκεντρώσεως ασθενών (Patient Recruitment System - PRS) για την συγκεκριμένη παθοφυσιολογική κατάσταση.
  - Δεν υπάρχει καμία γνωστή δημοσιευμένη και τυποποιημένη φόρμα ή ερωτηματολόγιο συμπλήρωσης των δημογραφικών στοιχείων, οικογενειακού και ατομικού ιατρικού ιστορικού, κ.α.
  - Δεν υπάρχει σε όλα τα μητρώα παρακίνηση για καταχώρηση βιοψιών, γενετικών και μοριακών δεδομένων.
  - Δεν υπάρχει καμία γνωστή δημοσιευμένη και τυποποιημένη φόρμα καταχώρησης γονιδιακών και μοριακών δεδομένων.
  - Είναι άγνωστο εάν και σε ποιο ποσοστό των δημοσιευμένων μητρώων εφαρμόζονται πλήρως οι διεθνείς κωδικοποιήσεις στα δεδομένα υγείας.
  - Πολλά μητρώα δεν λειτουργούν υπό κυβερνητικό εγκριτικό μηχανισμό (βλ. σχετικό «message box» σε μητρώα του NIH).
- ***Ποιες οι δημοσιευμένες βάσεις δεδομένων ασθενών (μητρώα ασθενών) στην χώρα μας μέχρι παρόντος; Τι συμπεραίνεται;***

Τυπικά, τα Μητρώα Ασθενών (Patient Registries) συνθέτουν ένα αποθετήριο σημαντικών και ευαίσθητων πληροφοριών. Τα μητρώα είναι κατάλληλα μέσα για την απάντηση διαφόρων τύπων ερευνητικών ερωτημάτων [79]. Κάθε Κράτος ή οποιοδήποτε κρατικά αναγνωρισμένο και αδειοδοτούμενο δημόσιο ή ιδιωτικό εργαστήριο, δύναται να συλλέξει κλινικά, μοριακά και γονιδιακά δεδομένα σε μία ενιαία βάση δεδομένων. Όμως, αυτή η προσέγγιση είναι εξαιρετικά χρονοβόρα και εμποδίζει την διάχυση της πληροφορίας, αφού ο ιατρός - ερευνητής δεν μπορεί να έχει ηλεκτρονική πρόσβαση σε δεδομένα ασθενών, τα οποία μπορεί να βοηθήσουν τον ιατρό σε μια έρευνα. Υπό το πρίσμα αυτό, και με κίνητρο την βελτίωση του Εθνικού Συστήματος Υγείας (Ε.Σ.Υ.) στην Ελλάδα, είναι απαραίτητο να υπάρξουν νέες προσεγγίσεις και πολιτικές στην Ηλεκτρονική Διακυβέρνηση της Υγείας (eGov Health).

Όσον αφορά την χώρα μας, το αποτέλεσμα ερωτήματος στην διεθνή βιοϊατρική βάση δεδομένων PubMed του NCBI για τα δημοσιευμένα ελληνικά μητρώα ασθενών έως τον Μάιο του 2019, φαίνεται συγκεντρωτικά στον Πίνακα 1. Ουσιαστικά, μόνο έξι δημοσιεύσεις αναφέρονται σε υπαρκτά και καλά καθορισμένα μητρώα ασθενών, ενώ



τα υπόλοιπα αποτελέσματα αναφέρονται σε έρευνες εκ συγκεντρώσεως ομάδας ασθενών (cohort), μη προσδιοριζόμενα επακριβώς ως μητρώα. Η πιθανότητα να υπάρχουν περαιτέρω ελληνικά μητρώα ασθενών, τα οποία δεν έχουν έως τώρα δημοσιευτεί σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά, αλλά μπορεί να έχουν την έγκριση της Πολιτείας, σαφώς και υφίσταται. Όμως, η πιθανότητα αυτή δεν μπορεί να υπολογιστεί και να ληφθεί υπόψιν. Εξ' ου και η διαδικτυακή αυτή αναζήτηση αποτελεί σε εθνικό μας επίπεδο απόδειξη της έλλειψης ενός ενιαίου συστήματος καταγραφής και παροχής πρόσβασης σε βιοϊατρική πληροφορία των ασθενών της χώρας. Αυτή η πληροφορία, που θα καταχωρείται με την συναίνεση των ιδίων των ασθενών, θα έχει ως αποτέλεσμα να δύναται ο κάθε ερευνητής ιατρός να μπορεί να έχει γνώση σε ορισμένο επίπεδο πόσους ασθενείς ενός ορισμένου ICD-10 έχει οποιαδήποτε άλλη Μονάδα Υγείας και με ποιο κλινικό – μοριακό προφίλ, το οποίο ενδεχομένως να μπορεί να τον βοηθήσει στην συγκέντρωση ενός δείγματος ασθενών ίδιου ICD-10 ή κλινικού – μοριακού προφίλ.

**Πίνακας 1.** Καταχωρήσεις στην βάση δεδομένων PubMed σχετικά με τα δημοσιευμένα ελληνικά μητρώα ασθενών. (MeSH terms query: “Registry [Title] AND Greece [Title/Abstract]) AND Greek [Title/Abstract]”).

PubMed ID article	Greek registry name
PMID:26872616	Neuroendocrine Tumour Registry
PMID:25432195	<i>Greek cohort, not clearly registry</i>
PMID:24595245	<i>Greek cohort, not clearly registry</i>
PMID:25277223	Greek Hereditary Angioedema Registry
PMID:23911984	<i>Not biomedical registry</i>
PMID:24060206	<i>Greek cohort, not clearly registry</i>
PMID:24100178	<i>Greek cohort, not clearly registry</i>
PMID:22526366	National Registry for Haemoglobinopathies
PMID:21827712	Meningitis Registry
PMID:10688210	Trauma Registry

Από την παραπάνω έρευνα, συμπεραίνεται επίσης ότι το προσβάσιμο διαδικτυακό τοπίο στην χώρα μας είναι μικρό όσον αφορά τα πεδία έρευνας και επισκόπησης κατάλληλων ασθενών. Διαφεύγει η επίγνωση των ερευνητών η πιθανότητα ύπαρξης άλλων μητρώων ή βάσεων δεδομένων ασθενών, που μπορεί να βοηθήσουν στην επιλογή και ένταξη ασθενών σε κλινικές έρευνες. Έτσι, αναρωτιέται κανείς τι γίνεται με τον καρκίνο του μαστού, των ωοθηκών ή του παχέος εντέρου ή της λεμφογενούς λευχαιμίας; Υπάρχουν μητρώα ασθενών γι' αυτές τις ασθένειες και ποιος φορέας τα διαχειρίζεται; Κι αν ναι, αποθηκεύουν πληροφορία που μπορεί να «φιλτραριστεί» από κλινικούς ερευνητές για να σχεδιάσουν μια έρευνα με ασθενείς ενός ορισμένου φάσματος κλινικής και γονιδιακής πληροφορίας; Πώς θα φαινόταν, για παράδειγμα, αν μπορούσε κάποιος ερευνητής να ξέρει από πριν, κατά τον σχεδιασμό μιας κλινικής δοκιμής ενός anti-EGFR χημειοθεραπευτικού φαρμάκου, πόσοι ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου είναι εθελοντές και χωρίς μετάλλαξη στο κωδικόνιο 12 του *K-Ras* γονιδίου;

Επομένως, η ανάπτυξη μιας εφαρμογής καταχώρησης ορισμένου κλινικο - εργαστηριακού όγκου ανωνυμοποιημένων δεδομένων, όπου αυτά τα δεδομένα να είναι προσπελάσιμα με ασφάλεια από εγκεκριμένους χρήστες – ιατρούς, είναι πιθανότερο ότι θα αποτελούσε σημαντικό πληροφοριακό εργαλείο χρήσης για αυτούς.

➤ ***Ποια τα σχετικά προβλήματα στην αξιοποίηση της πληροφορίας των EHRs/EMRs στις ιατρικές έρευνες;***

Οι δημοσιεύσεις σχετικά με τους EHRs/EMRs είναι πολυάριθμες. Από πλευράς Πληροφορικής Υγείας ωστόσο, παρατηρείται μεγάλη ανομοιομορφία σε διεθνές επίπεδο στην επιλογή λογισμικού EHR/EMR σε κάθε Μονάδα Υγείας<sup>41</sup>. Η δυνατότητα άντλησης δεδομένων από τους ηλεκτρονικούς φακέλους των ασθενών προς ενδονοσοκομειακές ή έξω-νοσοκομειακές τρίτες εφαρμογές τύπου 'Patient Registries', για την αξιοποίησή τους στην επιλογή κατάλληλων ασθενών σε ιατρικές έρευνες, έχει αποδειχθεί πολύπλοκη και μη τυποποιημένη διαδικασία, με αρκετούς προβληματισμούς στην διαχείριση, τα πρωτόκολλα διαλειτουργικότητας, και την

---

<sup>41</sup> <https://www.healthcareitnews.com/news/why-ehr-data-interoperability-such-mess-3-charts>

ασφάλεια των δεδομένων<sup>42,43,44</sup>. Επειδή ακριβώς τέτοιοι προβληματισμοί δεν έχουν επιλυθεί τεχνικά (δηλ. πληροφοριακά) στο σύνολό τους, καθώς και τα εμπόδια στην καθημερινή καταχώρηση δεδομένων στις εφαρμογές EHRs/EMRs από το εργαζόμενο υγειονομικό προσωπικό, γι' αυτό και οι πληροφορίες αναζήτησης και επιλογής 'eligible' ασθενών για μια ιατρική έρευνα βασίζονται ακόμη σε 'semi-automated' συστήματα, ενώ ενθαρρύνονται οι τεχνολογικές λύσεις σε εθνικό επίπεδο διαχείρισης<sup>45,46</sup>.

➤ ***Μπορούν οι τεχνολογίες Πληροφορικής να βελτιώσουν τις προκλήσεις στην συγκέντρωση κατάλληλων ασθενών στις ιατρικές έρευνες;***

Σε μελέτες του παρελθόντος έχουν καταγραφεί οι παράγοντες που εμποδίζουν αλλά και βοηθούν από την άλλη μεριά την διεξαγωγή ιατρικών ερευνών [80]-[83]. Χαρακτηριστική είναι μια δημοσιευμένη έρευνα το 2016 για τα εμπόδια διεξαγωγής και τις αδυναμίες πολλές φορές ολοκλήρωσης, ειδικά, των κλινικών ερευνών, η οποία αξίζει να αναλυθεί λόγω των συμπερασμάτων της [81]. Η μελέτη αυτή βασίστηκε σε μια σύμπραξη δημόσιων και ιδιωτικών φορέων, σχηματίζοντας την «Clinical Trials Transformation Initiative – CCTI» (Πρωτοβουλία για τον Μετασχηματισμό των Κλινικών Δοκιμών), με σκοπό τον εντοπισμό των προβλημάτων στις κλινικές μελέτες/δοκιμές και την κατάθεση εισηγητικών προτάσεων, μέσω της συστηματικής βιβλιογραφικής έρευνας και ερωτηματολογίων σε ιατρικούς, ερευνητικούς, ακαδημαϊκούς, και φαρμακευτικούς φορείς, ειδικούς στο χώρο θέματος (key stakeholders). Τα συμπεράσματα είναι καίρια και συγκεκριμένα. Οι Εικόνες 3.5 και 3.6 σχηματοποιούν τις γνώμες των ειδικών επί του συγκεκριμένου θέματος και δύναται να καθοδηγήσουν τις πολιτικές που ακολουθούνται στις κλινικές μελέτες/δοκιμές σε εξαιρετικά μεγάλο βαθμό.

Αναλύοντας περισσότερο την συγκεκριμένη έρευνα, στην Εικόνα 3.5 αποτυπώνεται ότι οι ερευνητές κλινικοί ιατροί και οι ιδιωτικοί ερευνητικοί φορείς,

<sup>42</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551878/>

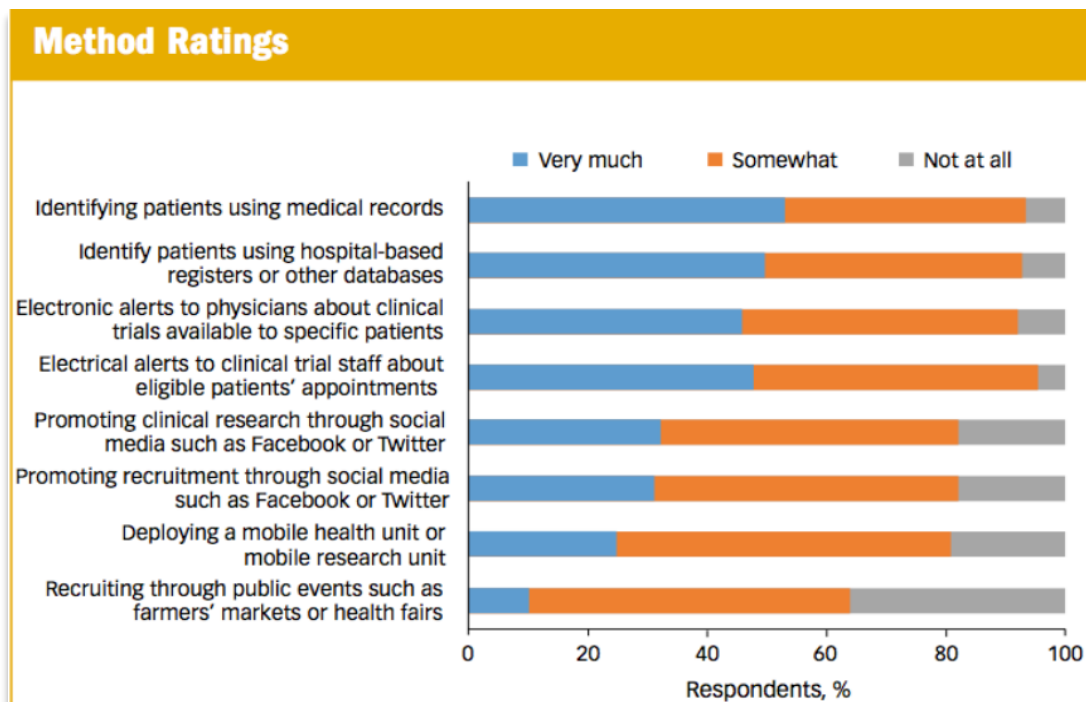
<sup>43</sup> <https://www.ahrq.gov/research/findings/final-reports/iomracereport/reldata5.html>

<sup>44</sup> <https://healthcare-communications.imedpub.com/implementation-and-issues-concerning-electronic-healthcare-records.php?aid=9867>

<sup>45</sup> <https://www.healthcareitnews.com/news/biggest-ehr-challenges-2018-security-interoperability-clinician-burnout>

<sup>46</sup> <https://www.healthit.gov/topic/scientific-initiatives/pcor/research-evaluation/structured-data-capture-sdc>

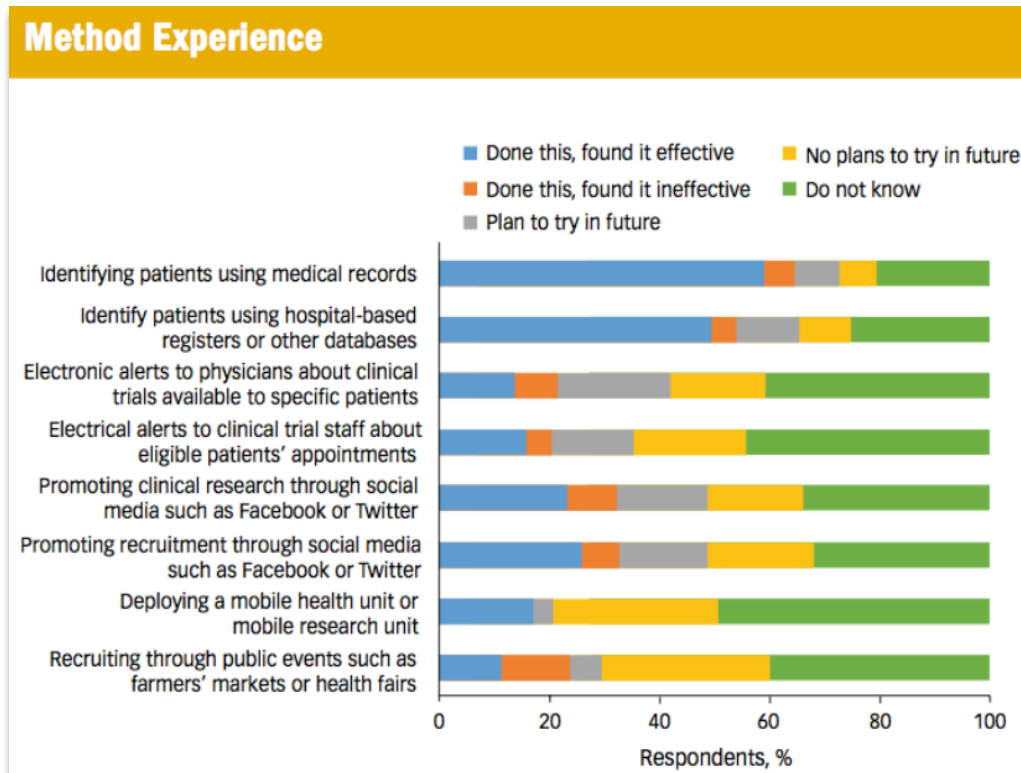
χρησιμοποιούν σε ποσοστό περίπου 55% την αποθηκευμένη πληροφορία στις βάσεις δεδομένων των EMRs/EHRs και άλλων τοπικών μητρώων σε επίπεδο ΠΣΝ. Το σύνολο των κλινικών ερευνητών χρησιμοποιούν ηλεκτρονικά μηνύματα προειδοποίησης για την εύρεση κατάλληλων ασθενών από «custom» εφαρμογές σε μεγάλο ποσοστό, αλλά όχι πάντοτε. Ομοίως, χρησιμοποιούν - όχι πάντοτε - τις διαδικτυακές εφαρμογές κοινωνικού περιεχομένου (social media) ως Patient Recruitment System (PRS) [81].



**Εικόνα 3.5.** Ποσοστά απόψεων των ερωτηθέντων του κατά πόσο οι προτεινόμενοι μέθοδοι μπορούν να βελτιώσουν τις κλινικές μελέτες/δοκιμές [81].

Επιπροσθέτως, η Εικόνα 3.6 αντικατοπτρίζει σε ποσοστά την γνώμη των ερωτηθέντων «key stakeholders» για την αποτελεσματικότητα των δεδομένων μεθόδων της Εικόνας 3.5, με βάση την εμπειρία τους. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι τα EMRs/EHRs και τα εσωτερικά μητρώα που χρησιμοποιούνται για την εύρεση κατάλληλων συμμετεχόντων ασθενών, εκτιμώνται ότι είναι αποτελεσματικά σε μεγάλο ποσοστό. Όμως, άλλες μεθοδολογίες ως PRS παρουσιάζονται αντιφατικές σε σχέση με την Εικόνα 3.5. Δηλαδή, ενώ στην Εικόνα 3.5 τα διαδικτυακά μέσα προσέλκυσης και εύρεσης αντιπροσωπευτικού δείγματος πληθυσμού που χρησιμοποιούνται (social

media, εφαρμογές alerting, κλπ.) δείχνουν σε μικρό ποσοστό αποτελεσματικά, την ίδια στιγμή, όπως φαίνεται στην Εικόνα 3.6, δεν μπορεί να αποτιμηθεί η χρησιμότητά τους ή η μελλοντική διάθεση αξιοποίησης αυτών των «patient recruiting» μεθόδων [81].



**Εικόνα 3.6.** Ποσοστά αποτύπωσης της αποτελεσματικότητας των ονομαστικών μεθόδων συγκέντρωσης κατάλληλου δείγματος ασθενών, βάσει της εμπειρίας των ερωτηθέντων [81].

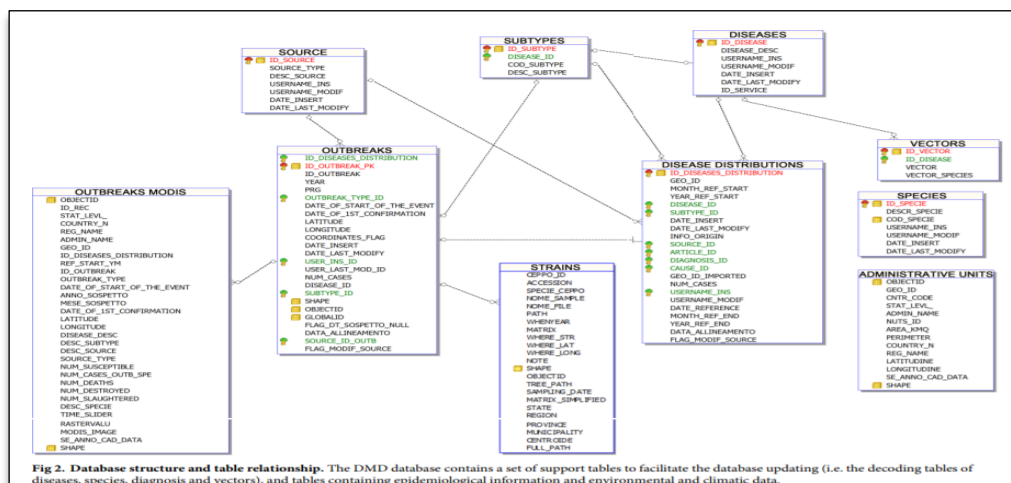
Σημαντικό σημείο της συγκεκριμένης μελέτης είναι όταν περιγράφονται οι γενικότεροι τρόποι βελτίωσης των «patient recruitment» μεθόδων, από τους ερωτηθέντες ειδήμονες του χώρου των κλινικών ερευνών. Οι απαντήσεις που δόθηκαν κατέδειξαν ότι τα προβλήματα στις κλινικές μελέτες/δοκιμές επικεντρώνονται κυρίως σε «protocol – related», σε «patient – related» και σε «clinician – related» εμπόδια στην εύρεση, συγκέντρωση και συγκατάθεση του απαραίτητου δείγματος πληθυσμού ασθενών. Ειδικότερα, οι απαντήσεις που δόθηκαν ήταν σχετικά κατά σειρά (υπογραμμίζονται τα σχετικά σημεία που βοηθήσαν στους στόχους της Διατριβής) [81]:

1. Με την ανάπτυξη και βελτίωση του συνεργατικού ερευνητικού πλαισίου. Η ανάπτυξη σχέσεων συνεργασίας μεταξύ κλινικών ιατρών και λοιπών αξιόπιστων ερευνητικών φορέων, σε συνδυασμό με την εγκαθίδρυση σταθερών ερευνητικών προγραμμάτων με προοπτικές, θεωρείται κρίσιμης σημασίας.
2. Με τον ορισμό σταθερών κλινικών συνεργατών – ερευνητών, που θα λειτουργούν ως Point-of-Contacts (POCs) μεταξύ των ερευνητών, των ασθενών, και των διαφόρων ομάδων προαγωγής σχέσεων μεταξύ της κλινικής έρευνας και του ασθενή.
3. Με την χρήση της σύγχρονης τεχνολογίας, χρησιμοποιώντας τα κοινωνικά μέσα δικτύωσης, τα διαδικτυακά σεμινάρια, τις ιστοσελίδες με τις εν εξελίξει κλινικές δοκιμές, αλλά και τα μητρώα ασθενών.
4. Με την μετατροπή - επεξήγηση των ερευνητικών πρωτοκόλλων σε μορφή κατανοητή στους ασθενείς (patient friendly), ώστε να μην προκαλεί ενδοιασμούς λόγω ακατανοησίας. Επιπλέον, η ενεργή συμμετοχή των ασθενών με κάποιο τρόπο στον σχεδιασμό της μελέτης/δοκιμής, προκύπτει ως πρόταση δια μέσου των απαντήσεων.
5. Με την χρήση της τεχνολογίας για τον σχεδιασμό, την διαφήμιση, την συγκέντρωση ασθενών, την συγκατάθεση, και την διατήρηση της επικοινωνίας με τους ίδιους τους συμμετέχοντες ασθενείς. Μάλιστα, οι ερωτηθέντες στην έρευνα, κατέδειξαν ότι τα μητρώα και τα εθνικά δίκτυα ερευνών, μαζί με την συμμετοχική δράση των ασθενών στον σχεδιασμό της κλινικής έρευνας, είναι αναδυόμενες στρατηγικές «recruitment».

Επίσης πρέπει να αναφερθεί ότι, η στροφή στην ανάπτυξη εφαρμογών και βάσεων δεδομένων με σκοπό την αυτοματοποίηση στην συλλογή και την ηλεκτρονική διάθεση πληροφορίας γύρω από σχεδιαζόμενες επιδημιολογικές μελέτες, έχει ενταθεί με την πρόοδο της τεχνολογίας. Υπάρχουν πολλές σχετικές δημοσιεύσεις σχετικά με λογισμικά με αντικειμενικό σκοπό αυτήν την κατεύθυνση, δηλαδή την υποβοήθηση των επιδημιολογικών ερευνών, ως μέρος της γενικότερης προαγωγής της ιατρικής έρευνας [84]-[91]. Αρκετά από αυτά τα λογισμικά βασίζονται σε FOSS τεχνολογία και αδειοδότηση, και λειτουργούν ουσιαστικά ως μηχανογραφικά συστήματα του

γραφειοκρατικού μέρους μιας επιδημιολογικής έρευνας, καθώς και ως εργαλεία εμφάνισης πληροφορίας για την συμπερασματολογία της έρευνας <sup>47,48</sup>.

Η δυνατότητα ανάπτυξης συστημάτων συλλογής και διαμοιρασμού δεδομένων, σε πλαίσιο 'IoT' μάλιστα, με στόχο την επιδημιολογική – ιατρική έρευνα και όχι μόνο, έχει τονιστεί εδώ και πάνω από μία δεκαετία. Η συνεχής δε ανάγκη ανάπτυξης τεχνολογικών 'IT' λύσεων δύναται να λύσει πολλά θέματα δημόσιας υγείας και παρακολούθησης ασθενειών [92],[93]. Με μια προσεκτικότερη ματιά, η αναγκαιότητα χρήσης αναπτυσσόμενων εφαρμογών με ευέλικτο, επεκτάσιμο και οικονομικό τρόπο, βασισμένων στις αρχές διαμοιρασμού και εμφάνισης πληροφορίας και των πλεονεκτημάτων του ΕΛ/ΛΑΚ, έχει τονιστεί στο πρόσφατο παρελθόν, ειδικά για τις επιδημιολογική καταγραφή και περαιτέρω ιατρική έρευνα ειδικά γύρω από καταστάσεις ελέγχου επιδημιών – πανδημιών [94]-[98]. Για χάριν επιχειρηματολογίας, στις Εικόνες 3.7 και 3.8 απεικονίζεται η βάση δεδομένων και στιγμιότυπο του UI από συγκεκριμένη δημοσιευμένη ηλεκτρονική εφαρμογή παροχής συγκερασμού δεδομένων (αριθμού περιστατικών, μοριακών δεδομένων των παθογόνων, κλιματικών και περιβαλλοντικών δεδομένων) σε επιδημιολόγους για την πρόληψη και διαχείριση των περιστατικών από ιό του Δυτικού Νείλου στην λεκάνη της Μεσογείου.



**Εικόνα 3.7.** Σχήμα ΒΔ της εφαρμογής DMD <sup>49</sup> για την παροχή επιδημιολογικών δεδομένων σε ερευνητές.

<sup>47</sup> <https://www.obiba.org/>

<sup>48</sup> <https://openmrs.org/>

<sup>49</sup> <https://netmed.izs.it/networkMediterraneo/>



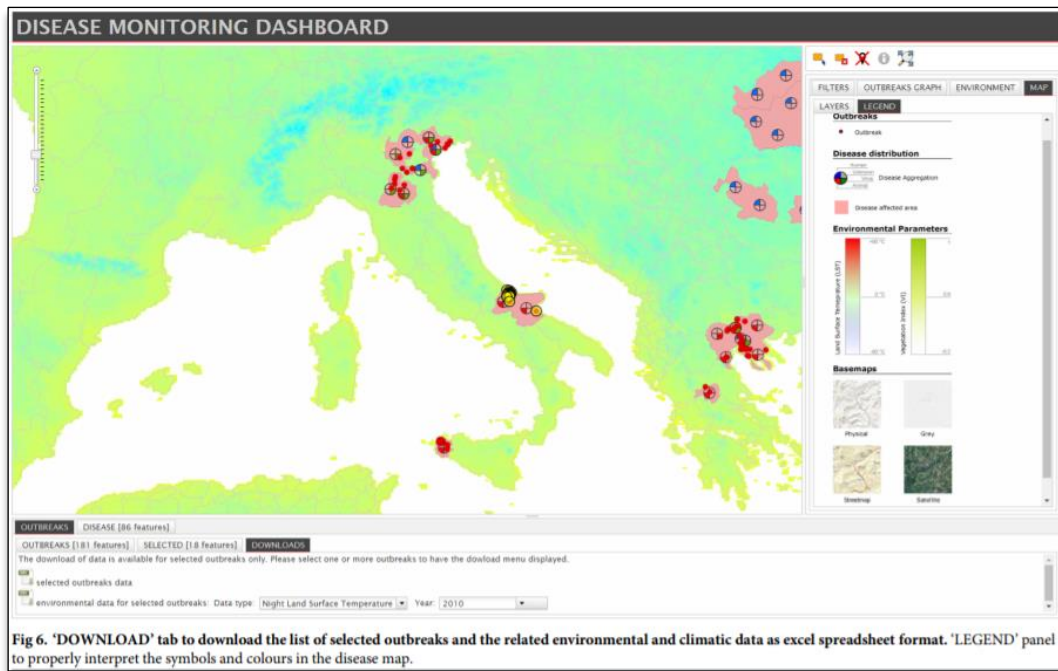


Fig 6. 'DOWNLOAD' tab to download the list of selected outbreaks and the related environmental and climatic data as excel spreadsheet format. 'LEGEND' panel to properly interpret the symbols and colours in the disease map.

**Εικόνα 3.8.** Στιγμιότυπο του UI της εφαρμογής DMD εμφάνιση επιδημιολογικής πληροφορίας <sup>50</sup>.

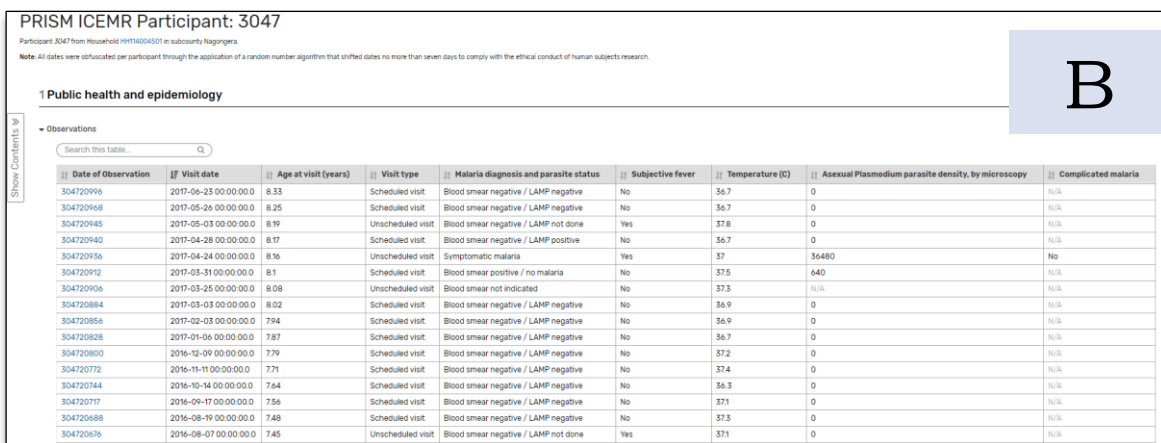
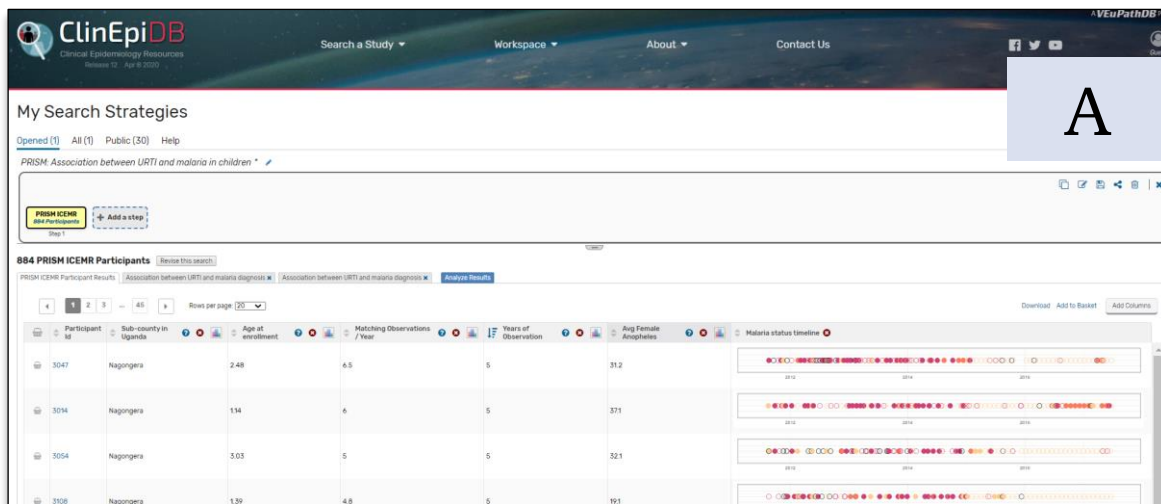
Σε συνέχεια των ανωτέρω, η αξιοποίηση πληροφοριακών εργαλείων (εφαρμογών και βάσεων δεδομένων) για την υποβοήθηση και πρόοδο επιδημιολογικών ερευνών είναι έντονη τα τελευταία χρόνια. Έχουν δημιουργηθεί στο παρελθόν τόσο στατιστικά λογισμικά όσο και open-source λογισμικά <sup>51,52</sup>, τα οποία βοηθούν τον ερευνητή στην καταγραφή και επισκόπηση της καταγεγραμμένης πληροφορίας σε όλα τα επίπεδα, δηλαδή της συλλογής επιδημιολογικών στοιχείων, της επιδημιολογικής ενημέρωσης αλλά και της εκπαίδευσης σε θέματα επιδημιολογίας και μεθοδολογίας έρευνας [99]-[102]. Στην Εικόνα 3.9 παρουσιάζεται χαρακτηριστικό παράδειγμα διαδικτυακής πλατφόρμας για τον έλεγχο της ελονοσίας σε χώρα της Αφρικής. Επιλέγοντας το ID ενός συμμετέχοντα ασθενή (Participant ID) μπορεί κάποιος να επισκοπήσει την καταχωρημένη κλινικο-εργαστηριακή πληροφορία του για το χρονικό διάστημα 2011 - 2017.

<sup>50</sup> <https://netmed.izs.it/networkMediterraneo/>

<sup>51</sup> <https://www.obiba.org/>

<sup>52</sup> [https://www.openepi.com/Menu/OE\\_Menu.htm](https://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm)





**Εικόνα 3.9.** Παράδειγμα διαδικτυακής εφαρμογής επιδημιολογικής έρευνας στην ελονοσία <sup>53</sup>. Α: Πλέγμα εμφάνισης συγκεκριμένης πληροφορίας των συμμετεχόντων ασθενών. Β: Αναλυτικότερο πλέγμα κλινικο-εργαστηριακής πληροφορίας ενός επιλεγμένου ασθενούς (Participant ID).

- **Με ποια παραδείγματα και για ποιους λόγους θα μπορούσε να αποδειχθεί η λειτουργικότητα της εφαρμογής θέματος;**

Με βάση την Δήλωση Σκοπού της παρούσης πραγματείας, κρίθηκαν κατάλληλα για την εικονική απόδειξη της λειτουργικότητας του προτεινόμενου συστήματος ο Καρκίνος του Παχέος Εντέρου (ΚΠΕ, Colorectal Cancer – CRC) και ο

<sup>53</sup> <https://clinepidb.org/ce/app/workspace/strategies/100076593/100104183>

ιός SARS-CoV-2 υπεύθυνος για την πανδημία COVID-19. Οι λόγοι αναλύονται ακολούθως.

Ο ΚΠΕ είναι ένας από τους συνηθέστερους καρκίνους παγκοσμίως, εμφανίζοντας ετησίως 1-2 εκατομμύρια διαγνωσμένες νέες περιπτώσεις. Επιδημιολογικά, τα παγκόσμια στατιστικά στοιχεία τον καθιστούν ως τον τρίτο πιο κοινό τύπο καρκίνου και την τέταρτη συχνότερη αιτία θανάτου σχετιζόμενη με τον καρκίνο, με 700.000 θανάτους ετησίως. Ανά φύλο, ο ΚΠΕ είναι ο δεύτερος σε εμφάνιση τύπος καρκίνου στις γυναίκες (9,2%) και ο τρίτος στους άνδρες (10%) [103], ενώ τα ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας ποικίλλουν σημαντικά ανάλογα με τη φυλή, την εθνικότητα, αλλά και τα προσωπικά κοινωνικο – οικονομικά κριτήρια, όπως αποκαλύπτει η τελευταία μεγάλης κλίμακας στατιστική ανάλυση της νόσου στις ΗΠΑ το 2017 [104],[105]. Γενικότερα, ο ΚΠΕ θεωρείται ένας από τους σαφέστερους δείκτες επιδημιολογικής και διατροφικής μετάβασης, καθώς τα ποσοστά εμφάνισης αυτού του καρκίνου συνδέονται ισχυρά με τον δυτικό τρόπο ζωής, την μόλυνση και τις κοινωνικές και οικονομικές αλλαγές<sup>54,55</sup>. Ο ίδιος περίπτωση επιπολασμός του ΚΠΕ ανάμεσα στα δύο φύλα, αλλά κυρίως η πληθώρα των εμπειριστατωμένων επιστημονικών δημοσιεύσεων γύρω από τον ΚΠΕ σε παθολογοανατομικό, κλινικό και γονιδιακό επίπεδο, αναδεικνύεται για την παρούσα διατριβή το πλέον κατάλληλο μέσο παραδείγματος για την απόδειξη της θεωρίας και πράξης της διατριβής [106].

Επιπροσθέτως, η παρούσα διατριβή βρίσκει την ανθρωπότητα αντιμέτωπη με την ανακάλυψη ενός νέου μεταλλαγμένου ιού της οικογενείας Coronaviruses (RNA-ιών), το στέλεχος αναφερόμενο ως SARS-CoV-2 ή 2019-nCoV, το οποίο εμφανίστηκε το φθινόπωρο του 2019 στην επαρχία Wuhan της Κίνας, έθεσε σε συναγερμό τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας από τον Δεκέμβριο του 2019, και από τον Μάρτιο του 2020 κηρύχθηκε υπεύθυνος της πανδημίας με κωδικό όνομα COVID-19 (**CO**rona**V**irus **D**isease – 2019)<sup>56,57</sup>.

Από πλευράς Πληροφορικής Υγείας, και με σεβασμό στις ήδη χιλιάδες απώλειες ανθρώπινης υγείας, αποτελεί ευκαιρία απόδειξης των δυνατοτήτων της προτεινόμενης διαδικτυακής πλατφόρμας της παρούσης Διατριβής, εν μέσω άλλων

<sup>54</sup> <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/colorectal-cancer-statistics>

<sup>55</sup> <https://www.elsevier.com/?a=230374>

<sup>56</sup> [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1)

<sup>57</sup> <https://eody.gov.gr/neos-koronaivos-covid-19/>

ήδη δημοσιευμένων προτάσεων [107]-[109]. Δεν είναι τυχαίο ότι έχουν προταθεί οικονομικές open-source λύσεις ακόμη και για τα hardware/firmware/software μέρη ιατρικών μηχανημάτων [110]. Επομένως, με χρήση FOSS τεχνολογίας και με την εκμετάλλευση δημοσιευμένων στοιχείων του εγχώριου επίσημου φορέα παρακολούθησης της πανδημίας, του Εθνικού Οργανισμού Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ), δύναται να δοθεί η κατάλληλη πληροφορία, μέσω μιας διαδικτυακής εφαρμογής, στους ιατρούς – επιδημιολόγους για την παρακολούθηση του αριθμού των σχετικών περιστατικών ανά Μονάδα Υγείας της χώρας <sup>58,59,60</sup>. Για τον λόγο της εν εξελίξει πανδημίας, επιλέχθηκε σκόπιμα η περιγραφή της εικονικής λειτουργικότητας του μητρώου ΗΒR με παραμέτρους της νόσου COVID-19 στο ‘Discussion’ μέρος της Διατριβής.

➤ ***Ποια η σημερινή εικόνα του eGov Health στην Ελλάδα;***

Η Ηλεκτρονική Διακυβέρνηση της Υγείας (eGov Health) στην Ελλάδα θα έλεγε κανείς ότι έχει κάνει πολλά βήματα, αλλά δεν είναι αρκετά για να υπάρχει μια ολιστική διαχείριση της πληροφορίας και να έχουν δημιουργηθεί οι προϋποθέσεις για την ηλεκτρονική αντιμετώπιση πληθώρας γραφειοκρατικών και υγειονομικών διαδικασιών, που σχετίζονται τόσο με την υγεία του κάθε ασθενούς όσο και με τις διοικητικές, ασφαλιστικές, οικονομικές και εφοδιαστικές απλουστεύσεις και διασυνδέσεις στο χάρτη της Υγείας της χώρας.

Η Ηλεκτρονική Συνταγογράφηση <sup>61</sup>, τα Ηλεκτρονικά Ραντεβού ΠΕΔΥ και Κέντρα Υγείας <sup>62</sup>, το Εθνικό Μητρώο ΑΜΚΑ<sup>63</sup>, το Εθνικό Μητρώο Ασφάλισης – Ασφαλιστικής Ικανότητας «ΑΤΛΑΣ» <sup>64</sup>, το Εθνικό Δίκτυο Τηλεϊατρικής <sup>65</sup>, οι Ηλεκτρονικές Υπηρεσίες ΕΟΠΥΥ <sup>66</sup>, είναι μερικά παραδείγματα eGov Health στην

<sup>58</sup> <https://www.techrepublic.com/article/how-open-source-might-prove-helpful-during-the-coronavirus-pandemic/>

<sup>59</sup> <https://www.path.org/articles/open-source-software-tool-helps-governments-monitor-covid-19/>

<sup>60</sup> <https://globalbiodefense.com/2016/01/28/open-source-disease-modeling-a-tool-to-combat-the-next-pandemic/>

<sup>61</sup> <https://www.e-prescription.gr/>

<sup>62</sup> <http://www.idika.gr/pfy/ηλεκτρονικα-ραντεβου.html>

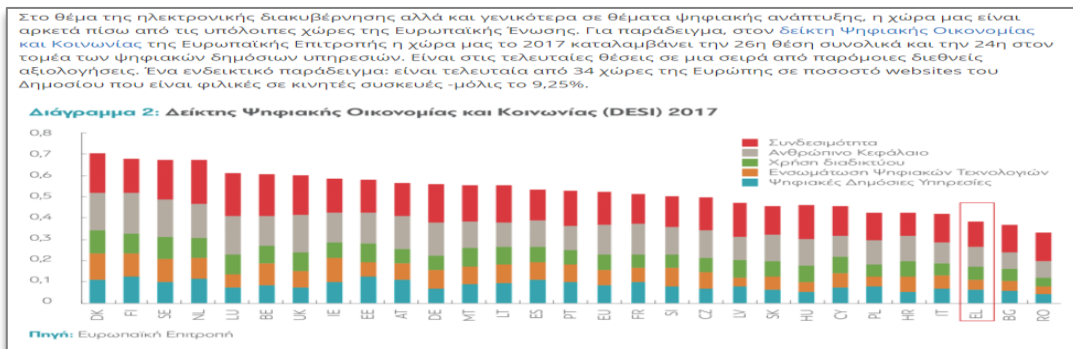
<sup>63</sup> <http://www.idika.gr/etaireia/erga/amka>

<sup>64</sup> <https://www.atlas.gov.gr/ATLAS/Pages/Home.aspx>

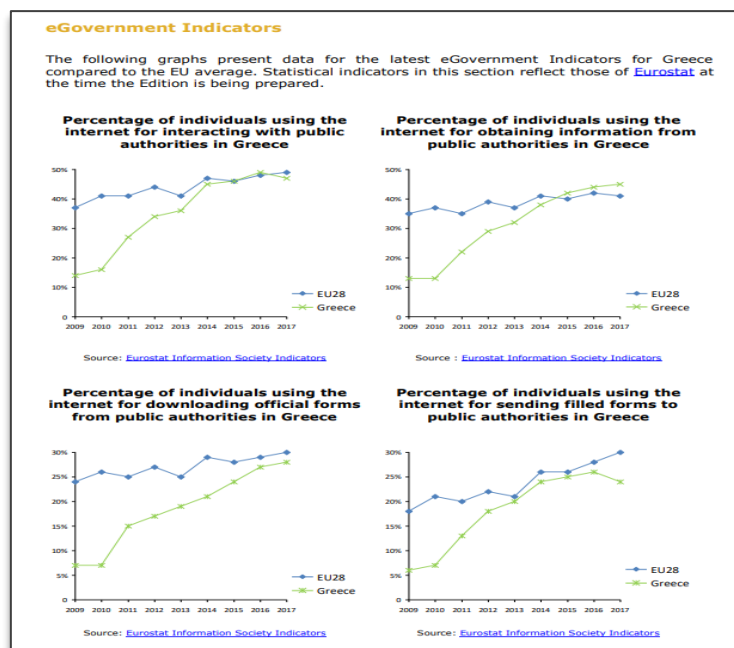
<sup>65</sup> <https://www.moh.gov.gr/articles/ehealth/6084-h-thleiatrikh-sthn-ellada>

<sup>66</sup> <https://www.eopyy.gov.gr/eservices/doctor/E2EFE5C3-9894-4FE6-90E0-36CDE4D928C>

χώρα μας, αλλά βεβαίως το Υπουργείο Υγείας λαμβάνει συνεχώς προτάσεις βελτίωσης του ψηφιακού χάρτη Υγείας της χώρας μας μέσω ανοιχτών διαβουλεύσεων, του σχετικού ιστοτόπου του Υπουργείου, καθώς και από ειδική σχετική επιστασία του. Η διαπίστωση της ανάγκης για περισσότερα αποφασιστικά βήματα της χώρας είναι καταγεγραμμένη σε κάθε «Official eGov Factsheet» της Ευρωπαϊκής Ένωσης (επιλεκτικές οι Εικόνες 3.10, 3.11 και 3.12 από το σύνολο των δημόσια αναρτημένων εγγράφων)<sup>67,68</sup>.



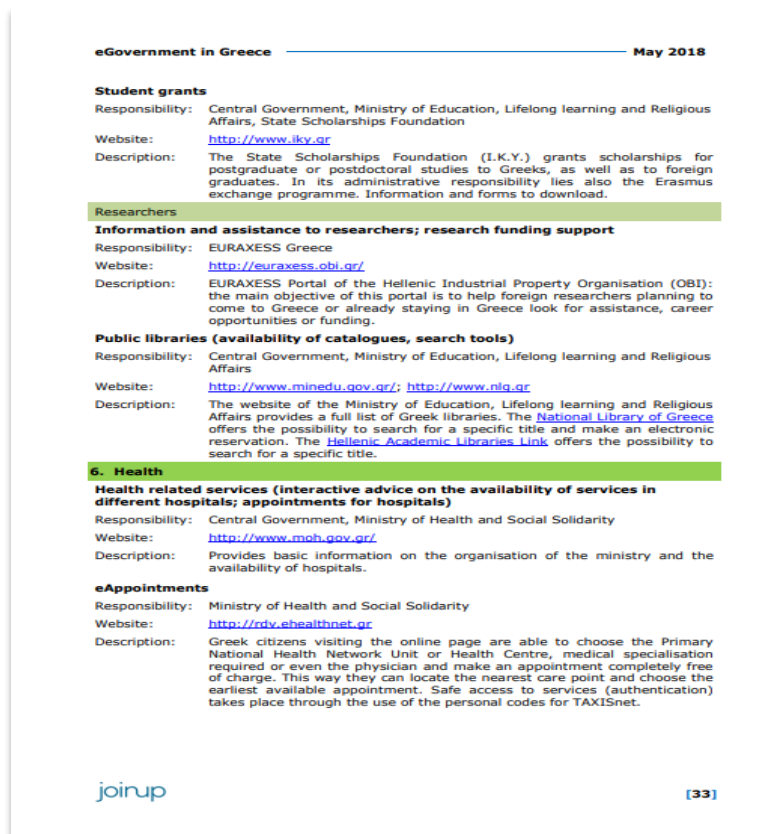
**Εικόνα 3.10.** Δείκτης Ψηφιακής Οικονομίας και Κοινωνίας 2017 της ΕΕ.



**Εικόνα 3.11.** Διαγράμματα διάφορων eGov δεικτών σύγκλησης της Ελλάδας σε σχέση με την ΕΕ.

<sup>67</sup> <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/digital-economy-and-society-index-desi-2017>

<sup>68</sup> <https://joinup.ec.europa.eu/collection/nifo-national-interoperability-framework-observatory/digital-government-factsheets-2019>



**Εικόνα 3.12.** Στιγμιότυπο ψηφιοποιημένου eGov Factsheet 2018 για την Ελλάδα. Η παράγραφος 6 επικεντρώνεται σε θέματα eGov Health της χώρας μας.

Στα βήματα του eGov Health της χώρας μας, για την εναρμόνισή της με το Άρθρο 14 της Ευρωπαϊκής Οδηγίας 2011/24/EU του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου, συγκροτήθηκαν με το Άρθρο 13 του ΦΕΚ τ.Α'262/2013 το Εθνικό Συμβούλιο Διακυβέρνησης της Ηλεκτρονικής Υγείας (ΕΣΔΗΥ) και το Δίκτυο Ηλεκτρονικών Υπηρεσιών Υγείας (ΔΗΥΥ). Ουσιαστικά όμως, το ΕΣΔΗΥ συστάθηκε με το ΦΕΚ τ.Β'1297/2019. Αποστολή του είναι κυρίως η ανάπτυξη και η προώθηση του κατάλληλου πλαισίου επικοινωνίας και συνεργασίας μεταξύ των συμμετεχόντων συναρμόδιων φορέων, για την διαμόρφωση μιας ενιαίας πολιτικής και περιβάλλοντος προς πάσα κατεύθυνση για την Ηλεκτρονική Διακυβέρνηση της Υγείας, υπό την εποπτεία του Υπουργείου Υγείας. Το ΔΗΥΥ αποτελεί, με την σειρά του, ένα πλαίσιο διαδικασιών και ενεργειών που πρέπει το ΕΣΔΗΥ να διαμορφώσει, με σκοπό την ανάπτυξη εθνικών υποδομών, διαδικασιών και αρμοδιοτήτων στην θεματολογία του eGov Health. Επιπλέον, στις αρμοδιότητες του ΕΣΔΗΥ είναι και η διαμόρφωση ενός

Εθνικού Πλαισίου Διαλειτουργικότητας των Ηλεκτρονικών Υπηρεσιών Υγείας, σε μια προσπάθεια τυποποίησης, ενιαίας κωδικοποίησης και διαλειτουργικότητας των συστημάτων και υπηρεσιών της Ηλεκτρονικής Υγείας (Digital Health) στην Ελλάδα.

Η ανάπτυξη εφαρμογών στοχευμένων στην επίτευξη καινοτόμων λύσεων στην καθημερινή λειτουργία του Νοσοκομείου και του Κέντρου Υγείας, δεν αποκτά ιδιαίτερη βαρύτητα, όταν οι εφαρμογές και τα συστήματα δεν μπορούν να διαλειτουργήσουν σε ευρύτερο περιβάλλον. Όταν δηλαδή δεν μπορούν να αντλήσουν ή να αποστείλουν στοιχεία από και σε άλλες εφαρμογές και συστήματα. Για ένα κράτος το οποίο θέλει να εφαρμόσει υψηλές αποδόσεις στον τρόπο του eGov Health, αποτελούν στόχους οι καινοτόμες λύσεις, τόσο σε υψηλό επίπεδο eGov όσο και σε τοπικό επίπεδο Μονάδας Υγείας που διασυνδέεται με υπηρεσίες eGov της χώρας. Απλά και χαρακτηριστικά παραδείγματα διαλειτουργικότητας εντός eGov πλαισίου αποτελούν: (α) η χρήση από οποιονδήποτε δημόσιο φορέα της υπηρεσίας Αυθεντικοποίησης Χρηστών oAuth2.0, με στόχο την αυθεντικοποίηση μεγάλου πλήθους χρηστών σε εφαρμογές διαδικτύου του φορέα, όπου δια μέσου της εν λόγω Υπηρεσίας oAuth2.0 χρησιμοποιούνται με ασφαλή τρόπο τα διαπιστευτήρια του TAXISnet για την αυθεντικοποίηση των χρηστών στα δικά του πληροφοριακά συστήματα <sup>69</sup>, και (β) η χρήση του συστήματος «ΑΤΛΑΣ» της ΗΔΙΚΑ Α.Ε. δια μέσου ενός ΠΣ Νοσοκομείου για τον έλεγχο της ασφαλιστικής ενημερότητας του εξωτερικού ή εσωτερικού ασθενή <sup>70</sup>.

- ***Γιατί θα μπορούσε τεχνικά να υποστηριχθεί η χρήση FOSS στην παροχή δεδομένων για ιατρικές έρευνες, στο πλαίσιο προαγωγής του eGov Health της χώρας μας;***

Κατ' επέκταση των ανωτέρω, όσον αφορά την παροχή δεδομένων ασθενών για την χρήση τους σε ιατρικές έρευνες στην χώρα μας που αποτελεί το ουσιώδες του παρόντος πονήματος, δεν υπάρχει καμία ακόμη επίσημη προσέγγιση σε επίπεδο eGov Health. Η οποιαδήποτε ανάπτυξη έργων πληροφορικής, που θα συμβάλλει στην εξέλιξη και αναδιοργάνωση του eGov Health τοπίου στην χώρα μας, έχει ήδη προταθεί

---

<sup>69</sup><https://www.gsis.gr/dimosia-dioikisi/kentro-dialeitoyrgikotitas-ked-y-poyrgeioy-psifiakis-diakybernisis/diadyktakes-1>

<sup>70</sup> <https://www.atlas.gov.gr/ATLAS/Pages/Home.aspx>

από επίσημους εγχώριους επιστημονικούς και άλλους φορείς στην κατά βάση ανάπτυξη συστημάτων (σε μεγάλο βαθμό τουλάχιστον) με χρήση ανοιχτών προτύπων λογισμικού, και με σκοπό την άμεση και ευέλικτη ανάπτυξη (agile) των λειτουργικών πρωτοτύπων λογισμικού <sup>71</sup>. Στο ίδιο μήκος κύματος προτείνεται από όμοιους φορείς στην χώρα μας και προς όλες τις κατευθύνσεις του Κράτους, την τελευταία πενταετία κυρίως, η ανάπτυξη και η εκμετάλλευση εφαρμογών με ανοιχτά δεδομένα (Open Data). Επομένως, τα χαρακτηριστικά λειτουργικότητα παραδείγματα της «ΔΙΑΥΓΕΙΑΣ» <sup>72</sup>, της «Ενιαίας Ανεξάρτητης Αρχής Δημοσίων Συμβάσεων»<sup>73</sup> και της «Ηλεκτρονικής Συνταγογράφησης» <sup>74</sup>, που βασίζονται σε μεγάλο βαθμό σε τεχνολογία FOSS, μπορούν κάλλιστα να αποτελέσουν περαιτέρω οδηγούς στο πεδίο eGov Health.

Η υποστήριξη ανοιχτών προτύπων και διαμοιρασμού κώδικα και δεδομένων αποτελούν στοιχεία ενίσχυσης της ιατρικής έρευνας και έχει αποδειχθεί σε προηγούμενες μελέτες [111]-[115]. Η δε χρήση FOSS για την ανάπτυξη πληροφοριακών συστημάτων υγείας, ακόμη και εθνικών ηλεκτρονικών φακέλων δεδομένων υγείας, έχει διεθνώς πολλούς υποστηρικτές εξαιτίας των πλεονεκτημάτων του ελεύθερου λογισμικού, του λογισμικού ανοιχτού κώδικα και του 'open source licensing' αδειοδοτήσεων <sup>75</sup> [116]-[120]. Αλλά και σε επίπεδο δικτυακών εφαρμογών πλαισίου eGov, συμπληρωματική επιχειρηματολογία αποτελούν πολλές δημοσιευμένες μελέτες και εφαρμογές επί της χρήσης FOSS τεχνολογικών προσεγγίσεων <sup>76,77,78,79,80</sup> [121],[122].

Επομένως, η χρησιμότητα εκμετάλλευσης FOSS τεχνολογιών είναι διεθνώς αποδεκτή και προτρεπτική, ειδικά την σημερινής εποχή που οι κυβερνήσεις αντιμετωπίζουν μια παρατεταμένη οικονομική κρίση, με αποτέλεσμα η ανάγκη εξοικονόμησης πόρων και η ανάγκη εκμετάλλευσης τεχνολογικών λύσεων είναι

---

<sup>71</sup> [http://www.eede.gr/uploads/files/MANAGER\\_T41.pdf](http://www.eede.gr/uploads/files/MANAGER_T41.pdf)

<sup>72</sup> <https://diavgeia.gov.gr/>

<sup>73</sup> <https://www.eadhsy.gr/index.php>

<sup>74</sup> <https://www.e-syntagografisi.gr/e-rv/p>

<sup>75</sup> <https://hitinfrastructure.com/news/benefits-of-open-source-software-to-healthcare-community>

<sup>76</sup> <http://egovstandards.gov.in/sites/default/files/Framework%20for%20Adoption%20of%20Open%20Source%20Software%20in%20e-Governance%20Systems.pdf>

<sup>77</sup> <http://sersc.org/journals/index.php/IJAST/article/view/7012/4180>

<sup>78</sup> <https://robertogaloppini.net/category/europe-egov/>

<sup>79</sup> <https://zajlis.unza.zm/index.php/journal/article/view/34/26>

<sup>80</sup> <https://www.egovstrategies.com/section/?structureid=5>



σημαντικοί παράγοντες αποφάσεων. Γι' αυτό εξάλλου η Πληροφορική της Υγείας αποτελεί δια μέσου της ανάπτυξης αξιόπιστων και ανοιχτών λογισμικών και προτύπων σημαντικό μέρος του ηλεκτρονικού οικοδομήματος, γνωστό ως «Internet of Things» (IoT).

### **3.1.2 Μελέτη παραδείγματος χρήσης FOSS σε ΠΣΝ και συσχέτιση με την Διατριβή**

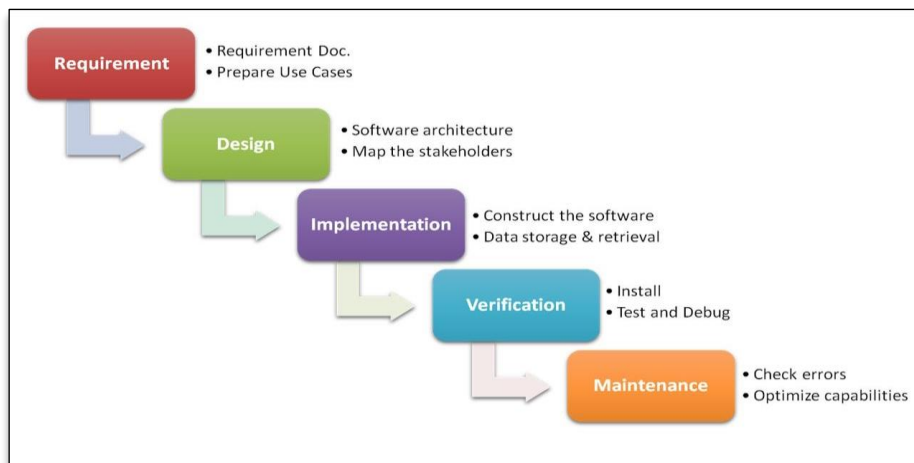
Η παρούσα Διατριβή έτυχε επίσης της συγκυρίας πραγματικής σχεδίασης και ανάπτυξης δικτυακής πλατφόρμας για τις ανάγκες του 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας, που αποτελεί μεγάλο Τριτοβάθμιο Νοσοκομείο, και εξυπηρετεί πλήθος δικαιούχων νοσηλείας. Για τον λόγο αυτό, μια συγκεντρωτική πλατφόρμα – δικτυακής πύλης (Portal) ενημέρωσης και παροχής δυνατοτήτων στους χρήστες του Νοσοκομείου (ιατρονοσηλευτικό, εργαστηριακό, και τεχνικό προσωπικό) είναι τόσο στις δυνατότητες και υποχρεώσεις των επιστημόνων πληροφορικής όσο και στις λογικές απαιτήσεις των χρηστών για τεχνολογικές εναρμονίσεις του περιβάλλοντος εργασίας τους.

Για την υλοποίηση των απαιτήσεων των χρηστών έγινε πρώτα επιλογή του μοντέλου ανάπτυξης ενός λογισμικού. Επιλέχτηκε το «Μοντέλο του Καταρράκτη - Waterfall Model <sup>81</sup>» (Εικόνα 3.13). Για το δίκτυο του ΠΣΝ προηγήθηκε αξιολόγηση κινδύνου (Risk Assessment & Analysis), ενώ εφαρμόζονται καθορισμένες Πολιτικές Ασφαλείας, και γενικά στο ΠΣΝ είναι σε λειτουργία όλη η σχετική υποδομή ασφαλείας, τα λογισμικά ασφαλείας – antivirus, οι proxy server, τα firewall, κλπ., για την προστασία από κακόβουλα λογισμικά, ενώ η επικοινωνία με συγκεκριμένους διαδικτυακούς ιστοτόπους, όπως του ΕΟΠΥΥ και ΙΚΑ, ρυθμίζεται με χρήση συγκεκριμένων διευθύνσεων, με χρήση proxy server και ελεγχόμενων διαδικτυακών δρομολογητών, μέσω του Εθνικού Δικτύου Δημόσιας Διοίκησης «ΣΥΖΕΥΞΙΣ» .

---

<sup>81</sup> [https://en.wikipedia.org/wiki/Waterfall\\_model](https://en.wikipedia.org/wiki/Waterfall_model)





**Εικόνα 3.13.** Μοντέλο Καταρράκτη (*Waterfall Model*).

### Ανάλυση & Σχεδιασμός δικτυακής εφαρμογής

Τα βήματα που ακολουθήθηκαν για την ανάλυση και τον σχεδιασμό της δικτυακής εφαρμογής – πύλης του Νοσοκομείου περιγράφονται συνοπτικά παρακάτω:

α. Ανάλυση απαιτήσεων: Από τις καταγραφές των απαιτήσεων αποσαφηνίστηκε ο στόχος της εφαρμογής και οι προδιαγραφές της. Συνοπτικά οι κύριες απαιτήσεις ήταν:

(1) Δημιουργία ενημερωτικής δικτυακής πύλης για θέματα που αφορούν το προσωπικό του Νοσοκομείου.

(2) Δημιουργία αποθετηρίου περιεχομένων ανά τομέα – επιστασία του Νοσοκομείου, και αφορούν έγγραφα διαφόρου τύπου και αναφέρονται της λήψης γνώσης του εκάστοτε προσωπικού του τομέα – επιστασίας.

(3) Δυνατότητα παραπομπής σε τρίτες εφαρμογές – ιστοσελίδες (ΕΟΠΥΥ, ΙΚΑ, κ.α.) μέσω δημιουργίας ελεγχόμενων διαδικτυακών διασυνδέσεων (links).

(4) Παροχή δυνατότητας δημιουργίας χρηστών με συγκεκριμένα δικαιώματα εισόδου στην δικτυακή πύλη, όπως π.χ. δικαιώματα του Τμήματος

Υποστήριξης να αναρτά ανανεωμένους εσωτερικούς τηλεφωνικούς καταλόγους του Νοσοκομείου.

(5) Δυνατότητα συγκέντρωσης και αξιοποίησης πληροφορίας μέσω συμπλήρωσης πεδίων, όπως π.χ. στοιχεία ιατρών για υποβολή αιτημάτων πιστοποίησης για λήψη κωδικών ηλεκτρονικής συνταγογράφησης.

(6) Επιπλέον, στην φάση της ανάλυσης προσδιορίστηκαν προδιαγραφές όπως:

(α) Διαχωρισμός και ρόλοι των χρηστών (διαχειριστές, συντάκτες και απλοί χρήστες).

(β) Διαγραμματικές ροές (Flow Diagrams) Χρήσης – Υποστήριξης - Ασφάλειας.

(7) Προσδιορίστηκαν γενικές απαιτήσεις, όπως η φιλική εικόνα της δικτυακής πύλης για την ευκολία χρήσης, και η πρόσβαση σε αυτή από οποιοδήποτε φυλλομετρητή (InternetExplorer, GoogleChrome, MozillaFirefox).

(8) Προσδιορίστηκαν συγκεκριμένες διασυνδέσεις (links), μέσω της δικτυακής πύλης, με τρίτες εφαρμογές του κλειστού πληροφοριακού συστήματος που χρησιμοποιούν οι χρήστες.

β. Σχεδιασμός υλοποίησης: Στην φάση αυτή δημιουργήθηκε ένα αρχιτεκτονικό μοντέλο σχεδιασμού με τα συστατικά στοιχεία (υλικό υποστήριξης και λογισμικό ανάπτυξης), αντικείμενα και ακολουθίες για την υλοποίηση. Συγκεκριμένα, ακολουθήθηκαν τα κάτωθι βήματα:

γ. Ανάπτυξη δικτυακού Portal: Στην φάση αυτή έγινε η ανάπτυξη και ο προγραμματισμός των απαιτήσεων. Δημιουργήθηκε η Βάση Δεδομένων, οι δικτυακές φόρμες, και λοιπές λειτουργίες με χρήση έτοιμων πακέτων Ελεύθερου Λογισμικού και Λογισμικού Ανοιχτού Κώδικα, αλλά και παραγωγή μέρος προγράμματος με χρήση Γλωσσών Προγραμματισμού σε κατάλληλο περιβάλλον ανάπτυξης, όπου ήταν απαραίτητο.

δ. Δοκιμές τελικού προγράμματος: Στην φάση αυτή πραγματοποιήθηκαν δοκιμές λειτουργικότητας του δυναμικού περιεχομένου της δικτυακής πύλης σε όλα τα επίπεδα.

ε. Εγκατάσταση: Στην φάση αυτή εγκαταστάθηκε στο δίκτυο συντόμευση φυλλομετρητή με απευθείας είσοδο (path) στο Portal, στο οποίο δόθηκε συγκεκριμένο DNS στο εσωτερικό δίκτυο.

### Υλοποίηση και Συμπεράσματα της δικτυακής εφαρμογής

Η παραγωγική έναρξη λειτουργίας της δικτυακής πύλης του Νοσοκομείου ξεκίνησε κατόπιν μηνιαίας δοκιμαστικής λειτουργίας. Η δοκιμαστική λειτουργία διήρκησε τον μήνα Νοέμβριο του 2017 και η επίσημη παραγωγική του λειτουργία τον μήνα Δεκέμβριο του ίδιου έτους.

### Δημοσίευση του έργου

Η παραπάνω προσπάθεια τέθηκε σε διαδικασία κρίσης 'peer-review' και έγινε αποδεκτή για δημοσίευση στο *BMJ Health & Care Informatics* για την περαιτέρω διάθεσή της στην κρίση της διεθνούς επιστημονικής κοινότητας, υπό τον τίτλο «*Short-term adoption rates for a web-based portal within the intranet of a hospital information system*», τεύχους 26<sup>ου</sup> του έτους 2019 (βλ. Προσθήκη 1 στο Παράρτημα «Α»).

Η παραπάνω σχεδίαση και εκμετάλλευση μιας δικτυακής πλατφόρμας εντός του δικτύου Intranet ενός ΠΣ τριτοβάθμιου Νοσοκομείου, με κύριο σκοπό να κεντριοποιήσει και να διευκολύνει λειτουργικές διαδικασίες της Μονάδας Υγείας αυτής, αλλά και να ανταποκριθεί στην παραγωγή πληροφορίας για την ενημέρωση τόσο του προσωπικού του νοσοκομείου, όσο και για την παραγωγή πληροφορίας για την ηλεκτρονική ενημέρωση του νοσοκομείου σε τρίτους φορείς του δημοσίου, συσχετίζεται άμεσα με την παρούσα Διατριβή. Κι αυτό, διότι χρησιμοποιήθηκε FOSS τεχνολογία, καθώς η διεθνή τάση προς μείωση του κόστους ανάπτυξης και συντήρησης ενός ηλεκτρονικού συστήματος, επιλέγει τον περιορισμό του κόστους ανάπτυξης λογισμικού, και συγκεκριμένα του κώδικα οποιασδήποτε εφαρμογής. Φυσικά, στο κόστος ανάπτυξης λογισμικού, πρέπει να περιλαμβάνονται και τα κόστη σε εργασία - καταναλωμένες ανθρωποώρες. Ωστόσο, κάτι τέτοιο ήταν αδύνατο να

επιτευχθεί, καθώς απαιτεί λεπτομερέστατη τεχνο-οικονομική μελέτη, η οποία ήταν εκτός ζητήματος του αντικειμενικού σκοπού.

Κατ' επέκταση, η επίτευξη ανάπτυξης μιας οικονομικότατης δικτυακής πύλης με FOSS τεχνολογία, που να εκτελεί κάθε σχεδιαζόμενη διαδικασία, καθώς η μελέτη αποδοχής της από τους χρήστες, αποτελούν τα δύο κυριότερα χαρακτηριστικά της εν λόγω δημοσίευσης που σχετίζονται έμμεσα με την ανάπτυξη και το σχεδιασμό του Ελληνικού Βιοϊατρικού Μητρώου, που πραγματεύεται η παρούσα Διατριβή, αλλά και την εισηγητική πρόταση του υποφαινόμενου συγγραφέως για την εκμετάλλευσή της στην εξέλιξη του eGov Health στην Ελλάδα, με στόχο την παροχή δεδομένων επί των ιατρικών ερευνών στην Ελλάδα.

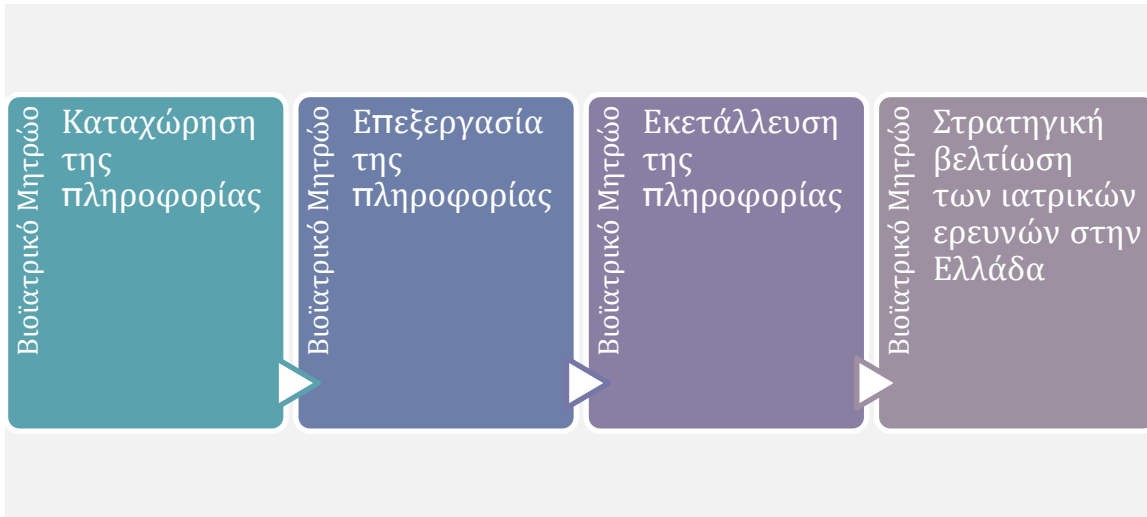
## 3.2 Αντικειμενικοί Σκοποί Διατριβής

Ως απόρροια των ανωτέρω, προκύπτει ότι δεν υπάρχει μέχρι στιγμής μια τεχνολογική πρόταση για την χώρα, όπου ουσιαστικά θα μηχανογραφείται ένα πλαίσιο εργασίας για μια οικονομική, αξιόπιστη και σύγχρονη λύση στην παροχή κατάλληλης πληροφορίας για την αξιοποίησή της σε μια ιατρική έρευνα. Ενώ παρατηρούνται πολλές δυνατότητες σε διαδικτυακό επίπεδο, τόσο για να επισκοπήσει κανείς 'eligible' ασθενείς για μια κλινική μελέτη/δοκιμή ή μια επιδημιολογική έρευνα έως τον παρόντα χρόνο αυτού του πονήματος, ωστόσο, δεν υπάρχει ακόμη μια ηλεκτρονική πλατφόρμα για την απευθείας επισκόπηση της σχετικής πληροφορίας. Πολύ δε περισσότερο σε σχέση με την παγκόσμια εικόνα, υπολείπεται η Ελλάδα. Σε αυτήν ακριβώς την παρατήρηση βασίζεται η φιλοσοφία της παρούσης Διδακτορικής Διατριβής.

Η δημιουργία ενός Μητρώου Ασθενών (Patient Registry) πηγάζει από την ανάγκη συλλογής κατάλληλων πληροφοριών, ώστε να χρησιμοποιηθούν από τους κατάλληλους φορείς (Υπουργείο Υγείας, Επαγγελματίες Υγείας, κλινικούς ερευνητές, κ.α.) και να τους βοηθήσουν στην προαγωγή της Δημόσιας Υγείας και της Εξατομικευμένης Ιατρικής.

Η παρούσα Διατριβή παρουσιάζει τον σχεδιασμό και την εικονική εφαρμογή ενός **Ελληνικού Βιοϊατρικού Μητρώου (Hellenic Biomedical Registry – HBR)** ή

**εθνικού Ελληνικού Βιοϊατρικού Μητρώου Ερευνών**, για την βελτίωση των ιατρικών ερευνών στη χώρα μας μέσω της παροχής στοχευμένης πληροφορίας στους ερευνητές ιατρούς (Σχήμα 2).



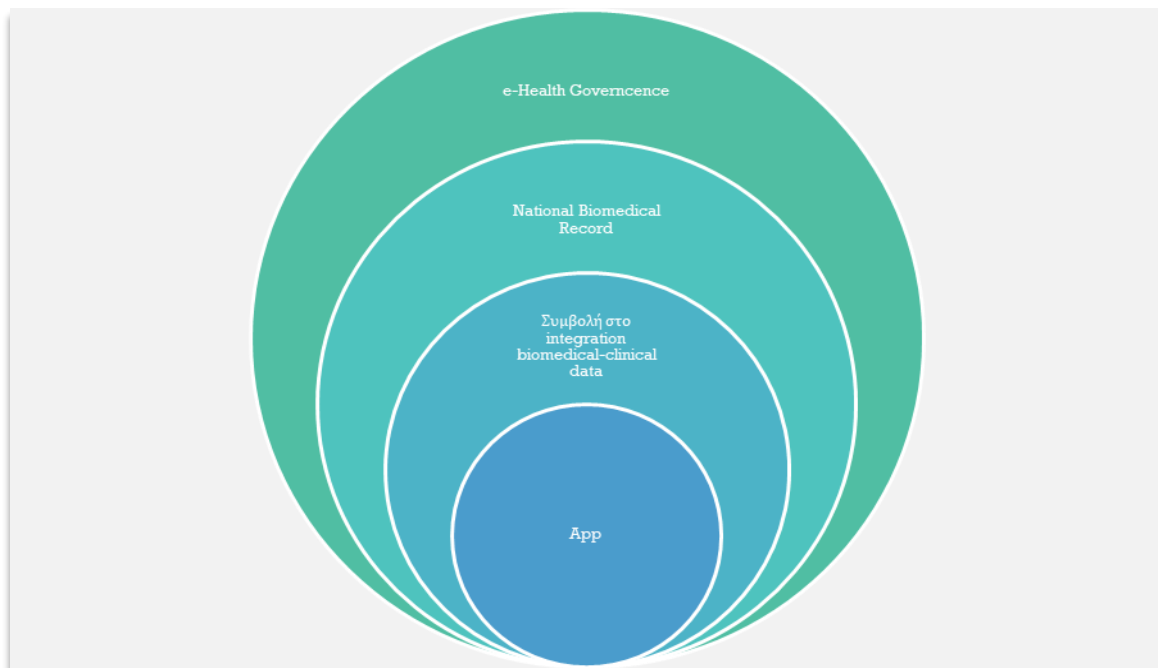
**Σχήμα 2.** Περιεκτική λειτουργία του HBR.

Οι αντικειμενικοί σκοποί (ΑΝΣΚ) του Ελληνικού Βιοϊατρικού Μητρώου ερευνών είναι:

- 1. Δυνατότητα εισαγωγής δεδομένων των εθελοντών ασθενών στην Ελλάδα σε μια διαδικτυακή πλατφόρμα - αποθετήριο δεδομένων για ιατρικές έρευνες, μέσω των θεραπόντων ιατρών τους (εγκεκριμένοι χρήστες της εφαρμογής) στην εκάστοτε Μονάδα Υγείας (ΜΥ).**
- 2. Διαδικτυακή πλατφόρμα καταχώρησης των κατάλληλων κλινικών και μοριακών/γονιδιακών δεδομένων των ασθενών.**
- 3. Επισκόπηση σε πραγματικό χρόνο των διαθέσιμων ασθενών που μπορούν να συμμετέχουν σε μια ιατρική έρευνα, αναλόγως των δεδομένων υγείας τους. Οι ιατροί που επιθυμούν να σχεδιάσουν μια κλινική ή επιδημιολογική έρευνα θα δύνανται να επισκοπούν και να συγκεντρώνουν ένα πιθανό σύνολο ασθενών προς ένταξη σε αυτήν. Η επισκόπηση δεδομένων για κάθε ασθενή θα βασίζεται σε Δημογραφικά – Κλινικά - Μοριακά δεδομένα.**
- 4. Δυνατότητα επιδημιολογικής επισκόπησης πληροφορίας ασθενών και ασθενειών σε διαδραστικό διαδικτυακό χάρτη.**

5. Δημιουργία Συσχετίσεων και *Data Analytics* μεταξύ ασθενειών και ατομικού προφίλ των ασθενών.
6. Δημιουργία ευνοϊκότερων συνθηκών συνεργασίας μεταξύ των ιατρών - ερευνητών των διαφόρων Μονάδων Υγείας.
7. Προώθηση της Ηλεκτρονικής Διακυβέρνησης της Υγείας στην Ελλάδα, με υπαγωγή της κεντρικής διαχείρισης της διαδικτυακής πλατφόρμας HBR στο Υπουργείο Υγείας.

Το Σχήμα 3 απεικονίζει περιεκτικά τους κύριους αντικειμενικούς σκοπούς του προτεινόμενου μοντέλου HBR. Δηλαδή, η εφαρμογή ενός Ελληνικού Βιοϊατρικού Μητρώου να συμβάλλει στον συγκερασμό και στην εκμετάλλευση των κλινικών και μοριακών/γονιδιακών δεδομένων των εθελοντών - εγγεγραμμένων ασθενών, ώστε δια μέσου της δημιουργίας ουσιαστικώς ενός εθνικού βιοϊατρικού φακέλου για τον κάθε ασθενή, οι ιατροί - ερευνητές να δύναται κυρίως (α) να επισκοπούν άμεσα τους διαθέσιμους ασθενείς ανά ασθένεια, και (β) να επιλέγουν τους κατάλληλους ασθενείς αναλόγως το προφίλ τους, προάγοντας την ιατρική έρευνα με την ενσωμάτωση της διαδικτυακής πλατφόρμας HBR στο eGov Health της χώρας μας.



**Σχήμα 3.** Σχηματική απεικόνιση των αντικειμενικών σκοπών του HBR.

### Συμπεράσματα κεφαλαίου:

- Χρησιμοποιώντας την διαδικτυακή ΒΔ βιοϊατρικών δημοσιεύσεων PubMed για την εκτέλεση ορισμένων queries, προκύπτει ότι η χώρα μας μπορεί να κάνει περισσότερα βήματα πάνω στην ιατρική έρευνα, και μάλιστα, ακολουθώντας περισσότερο την σύγχρονη ανάγκη συνδυασμού κλινικής και γονιδιακής κατάστασης ασθενών.
- Είναι αναμφισβήτητη σε πολλές νοσογόνες καταστάσεις η ανάγκη γνώσης για έναν κλινικό ιατρό του γονιδιακού/μοριακού προφίλ του ασθενή.
- Τα προβλήματα ανομοιογένειας και διαλειτουργικότητας στους ηλεκτρονικούς φακέλους υγείας των ΜΥ, ωθούν τεχνολογικά στην ανάπτυξη συστημάτων τύπου μητρώων.
- Η ηλεκτρονική αποτύπωση της κλινικής και γονιδιακής κατάστασης ενός ασθενή δύναται να γίνει μέσω εφαρμογών τύπου Μητρώων (Registries).
- Την μεγαλύτερη δημοσιοποιημένη λίστα μητρώων ασθενών για διάφορες ασθένειες κατέχουν οι ΗΠΑ, όπου και εκεί διαφαίνεται ότι πολλά Registries δεν τελούν υπό την εποπτεία του Δημοσίου, αντί αυτού, κατέχονται από Ιδιωτικούς Φορείς που παρέχουν πληροφορίες ασθενών σε ερευνητές κατόπιν άλλων διαδικασιών. Σε ελληνικό επίπεδο, τα δημοσιευμένα Μητρώα Ασθενών είναι ελάχιστα, εκτός διαδικτυακού και ασφαλούς πλαισίου 'open data'.
- Υπάρχουν έρευνες που αποδεικνύουν ότι η κλινική και επιδημιολογική έρευνα μπορεί να βελτιωθεί χρησιμοποιώντας κατάλληλα τεχνολογικά εργαλεία, μέρος των οποίων αποτελεί η ανάπτυξη λογισμικού με open-source λύσεις. Σε αυτό το μήκος κύματος, έρχονται ταυτόχρονες μελέτες και συνέδρια φορέων, όπου συγκεκριμένα για την Ελλάδα και την παρούσα οικονομική κατάσταση, προτρέπουν την χρήση ΕΛ/ΛΑΚ για την ανάπτυξη πληροφοριακών συστημάτων υγείας.
- Από τα παραπάνω συμπεράσματα σε συνδυασμό με την σύγχρονη κατάσταση του eGov Health στην χώρα μας, προκύπτει ότι μια εφαρμογή με στόχο την παροχή δεδομένων στους κλινικούς ιατρούς – επιδημιολόγους – ερευνητές θα μπορούσε ενδεχομένως να προάγει το τοπίο των ιατρικών ερευνών στην χώρα μας.
- Η παραδειγματική ανάπτυξη και υλοποίηση ενός δικτυακού πλαισίου εργασίας με χρήση FOSS, και μάλιστα στο περιβάλλον ενός μεγάλου Τριτοβάθμιου Νοσοκομείου της Αθήνας, καταδεικνύει ότι δύναται να υιοθετηθεί ένα πλαίσιο εργασίας με τα πλεονεκτήματα της σύγχρονης τεχνολογίας FOSS προς όφελος της καθημερινής λειτουργίας του HIS και του ασθενή εν τέλει.

# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 'Β'**



# 4

## Ελληνικό Βιοϊατρικό Μητρώο

### 4.1 Μεθοδολογία και σχεδίαση μητρώου

Στο δεύτερο μέρος της Διατριβής, γίνεται όσο το δυνατόν αναλυτικότερη περιγραφή των βημάτων για την τεχνική υλοποίηση του εθνικού Βιοϊατρικού Μητρώου ερευνών HBR (Hellenic Biomedical Registry). Η συνοπτική προσέγγιση περιλαμβάνει την σχηματική αναπαράσταση των βημάτων που ακολουθήθηκαν για την σταδιακή ολοκλήρωση της εφαρμογής, αλλά και των προγραμματιστικών αλγορίθμων και ειδικών τμημάτων πηγαίου κώδικα (Σχήμα 4).

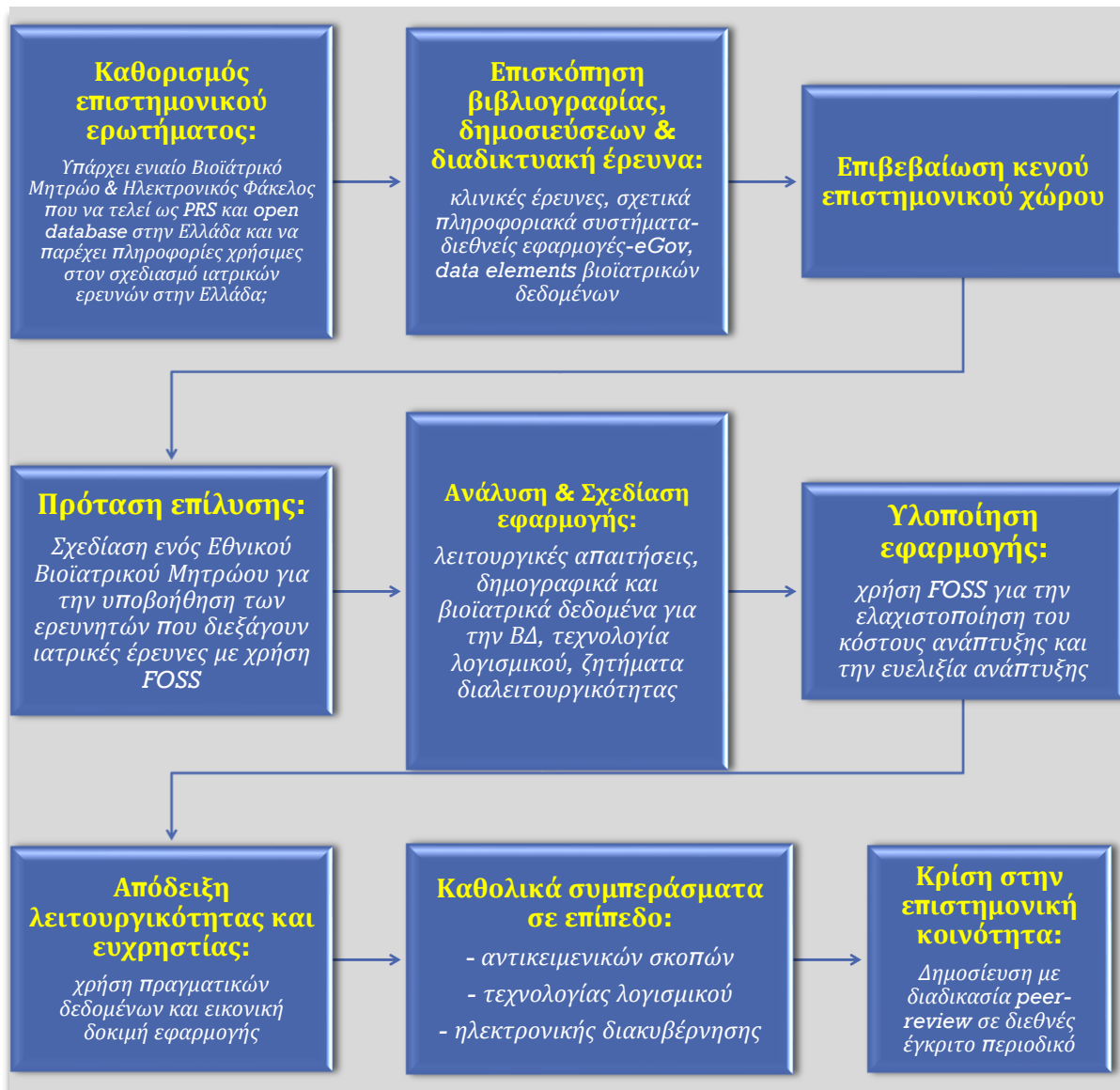
Για την υλοποίηση της εφαρμογής, ακολουθήθηκαν τα πρότυπα ανάπτυξης της της IEEE <sup>82</sup>. Εφαρμόστηκε το πρότυπο του καταρράκτη, όπως περιγράφεται συνοπτικά στο εισαγωγικό μέρος της παρούσης διατριβής. Στα πρότυπα του IEEE, ως Φορέας Εκμετάλλευσης και Παρακολούθησης της εφαρμογής νοείται το Ελληνικό Υπουργείο Υγείας (και εν δυνάμει κάθε Υπουργείο Υγείας ανά τον κόσμο) και ως Φορέας Ανάπτυξης, το Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο αντικειμενικώς.

Η ανάπτυξη, η σχεδίαση και η υλοποίηση του προτεινόμενου ηλεκτρονικού συστήματος πραγματοποιήθηκε σε δικτυακό εσωτερικό περιβάλλον του Εργαστηρίου Βιοϊατρικής Τεχνολογίας του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου, ενώ τα αντικειμενικά δεδομένα εισόδου της Βάσης Δεδομένων για τον έλεγχο απόδοσής του προήλθαν από μεγάλο Τριτοβάθμιο Νοσοκομείο της χώρας, κατόπιν ανωνυμοποίησης και κωδικοποίησής τους. Το HBR αναφέρεται ουσιαστικά σε μια σύγχρονη διαδικτυακή εφαρμογή (Web Application), που εξ' ορισμού χρησιμοποιεί τα διαδικτυακά

---

<sup>82</sup> <https://standards.ieee.org/standard/12207-2017.html>

πρωτόκολλα επικοινωνίας για να διατεθεί και να λειτουργήσει από τους χρήστες. Το μέρος της διεπαφής (User Interface – UI) ή front – end όπως συνηθίζεται στην ορολογία της Πληροφορικής, είναι φιλικό για τον χρήστη (user – friendly UI), και υποστηρίζεται από οποιοδήποτε φυλλομετρητή (browser).



**Σχήμα 4.** Συνοπτική προσέγγιση επιστημονικής κατάθεσης της διατριβής.

### 4.1.1 Αλγοριθμικό πλαίσιο συστήματος

Το αλγοριθμικό πλαίσιο για την ανάλυση και την σχεδίαση του HBR διαφαίνεται στο Σχήμα 5. Συνοπτικώς επαναλαμβάνεται ότι, το HBR στοχεύει στην ένταξή του στο γενικότερο πλαίσιο των Πολιτικών eGov Health στην χώρα μας, με χρήστες της εφαρμογής να είναι οι ερευνητές ιατροί (κλινικοί ιατροί – επιδημιολόγοι – ιατροί γενετιστές του Ε.Σ.Υ.), οι οποίοι διεξάγουν ή θέλουν να ενορχηστρώσουν μια ιατρική έρευνα, και ως διαχειριστής αυτής να είναι το Υπουργείο Υγείας, δια μέσου του φορέα μηχανογράφησης του ή άλλον φορέα (π.χ. Γενική Γραμματεία Πληροφοριακών Συστημάτων). Δύναται, βεβαίως, να είναι χρήστης της εφαρμογής οποιοσδήποτε ερευνητής κρίνεται σκόπιμο από τον Φορέα Εκμετάλλευσης της εφαρμογής, δηλαδή δυνητικά το Υπουργείο Υγείας.

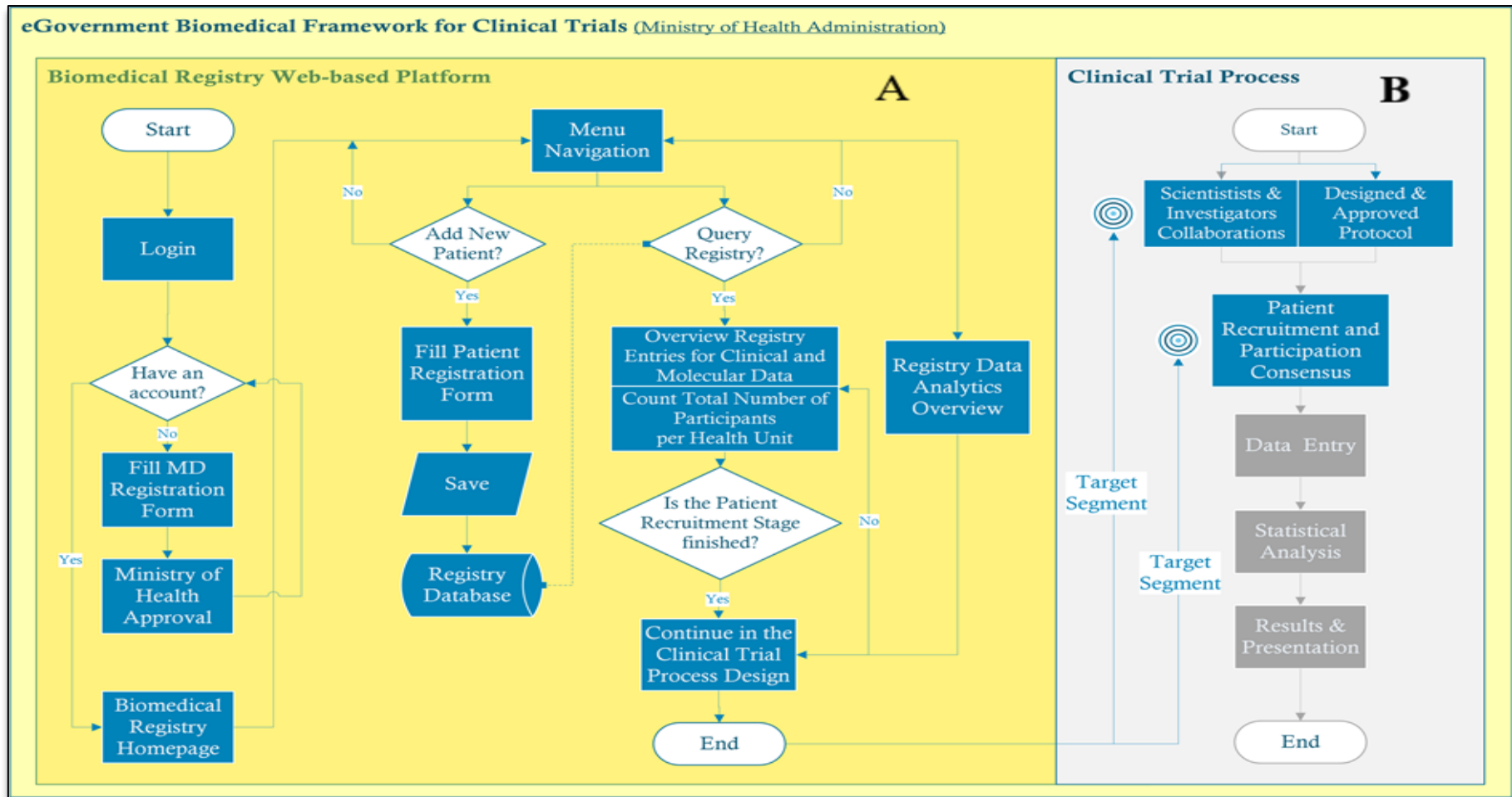
Έχοντας τα παραπάνω ως σχεδιαστικό μοντέλο διαχείρισης και λειτουργίας (βλ. Σχήμα 5), οι χρήστες για να αποκτήσουν δικαιώματα πρόσβασης στην εφαρμογή HBR πρέπει να εγγραφούν πρωτίστως στην πλατφόρμα συμπληρώνοντας μια τυποποιημένη διαδικτυακή φόρμα, και να πιστοποιηθούν από τον Φορέα Εκμετάλλευσης (Υπουργείο Υγείας), που σαν κεντρικός διαχειριστικό φορέας θα αποδίδει και τους απαραίτητους κωδικούς εισόδου (credentials), το όνομα χρήστη (username) και κωδικό χρήστη (password). Με την πιστοποίηση του χρήστη και την απόδοση των κωδικών εισόδου, ο χρήστης (κλινικός ιατρός του Ε.Σ.Υ.) θα εισέρχεται στην εφαρμογή για την ενέργειά του επί τριών κύριων δυνατοτήτων της πλατφόρμας:

1. Για την καταχώρηση ενός νέου ασθενή του.
2. Για την επισκόπηση και εύρεση ασθενών ανά νόσο και ανά Μονάδα Υγείας, με βάση τα κριτήρια αναζήτησης που ο ίδιος θα θέτει.
3. Για την στατιστική αναλυτική επισκόπηση των καταχωρημένων δεδομένων, που θα τον βοηθήσουν στην ροή σκέψης και σχεδιασμού μιας ιατρικής έρευνας.

Η αναζήτηση εγγεγραμμένων ασθενών θέτοντας κριτήρια συνδυασμού κλινικής σημειολογίας, παθολογικών ευρημάτων και γονιδιακής πληροφορίας, στοχεύει στο προκαταρκτικό στάδιο της συγκέντρωσης ικανοποιητικού αριθμού ασθενών για μια έρευνα. Στο αντιπαραβαλλόμενο δεξιό μέρος του Σχήματος 5 φαίνονται οι επενέργειες του όλου ηλεκτρονικού συστήματος, παραδειγματικώς, στην ροή διεργασιών μιας κλινικής μελέτης/δοκιμής ενός παρεμβατικού παράγοντα.

Με την φιλοσοφία του συστήματος, ο χρήστης μπορεί να εκμεταλλευτεί την εφαρμογή HBR σαν ένα σύστημα συγκέντρωσης κατάλληλων ασθενών για την ιατρική έρευνα (Patient Recruitment System – PRS), ενισχύοντας και αναπτύσσοντας την συνεργασία του με άλλους συναδέλφους – χρήστες – ερευνητές ιατρούς των λοιπών Μονάδων Υγείας. Ταυτοχρόνως, εκτιμάται ότι μπορεί να επιταχυνθεί ο σχεδιασμός ενός πρωτοκόλλου μιας έρευνας, αφού ο χρήστης – ιατρός θα διαθέτει την κατάλληλη ποιοτική και ποσοτική πληροφορία όσον αφορά την ομάδα των καταχωρημένων εθελοντών ασθενών. Η εξασφάλιση της συναίνεσης του κάθε ασθενούς για την καταχώρηση και την ασφαλή επεξεργασία και εκμετάλλευση της υγειονομικής του πληροφορίας είναι απαραίτητη και πρέπει να μπορεί να επιτευχθεί τεχνικά στην εφαρμογή HBR.

Εστιάζοντας στις κλινικές μελέτες/δοκιμές ως μέρος της γενικότερης ιατρικής έρευνας, στο Σχήμα 5 παρουσιάζεται το αλγοριθμικό πλαίσιο του προτεινόμενου συστήματος. Στο 'Α' μέρος παρουσιάζονται τα αλγοριθμικά βήματα πιστοποίησης του χρήστη και της κεντρικής λειτουργίας της πλατφόρμας, ενώ στο 'Β' μέρος διαφαίνεται η στοχοποίηση των αρχικών διαδικασιών μιας κλινικής μελέτης/δοκιμής από την τεχνική απόδοση της προτεινόμενης πλατφόρμας.



**Σχήμα 5.** Αλγοριθμικό πλαίσιο HBR και συσχέτισή του με την διαδικασία μιας κλινικής έρευνας/δοκιμής.

(βλ. δημοσίευση στο Παράρτημα)

## 4.1.2 Οργάνωση διεπαφών αλληλεπίδρασης

Η σχεδίαση του συνόλου των οθονών – επιφανειών διεπαφής του χρήστη, αυτό δηλαδή που καλείται User Interface (UI) στην Πληροφορική, είναι σημαντικό μέρος του συστήματος. Το UI επιτρέπει την επικοινωνία του χρήστη με το πρόγραμμα και την λειτουργικότητα της εφαρμογής. Το Σχήμα 6 δείχνει τον σχεδιασμό του HBR σε επίπεδο διεπαφών και σε επίπεδο δικαιωμάτων πρόσβασης.

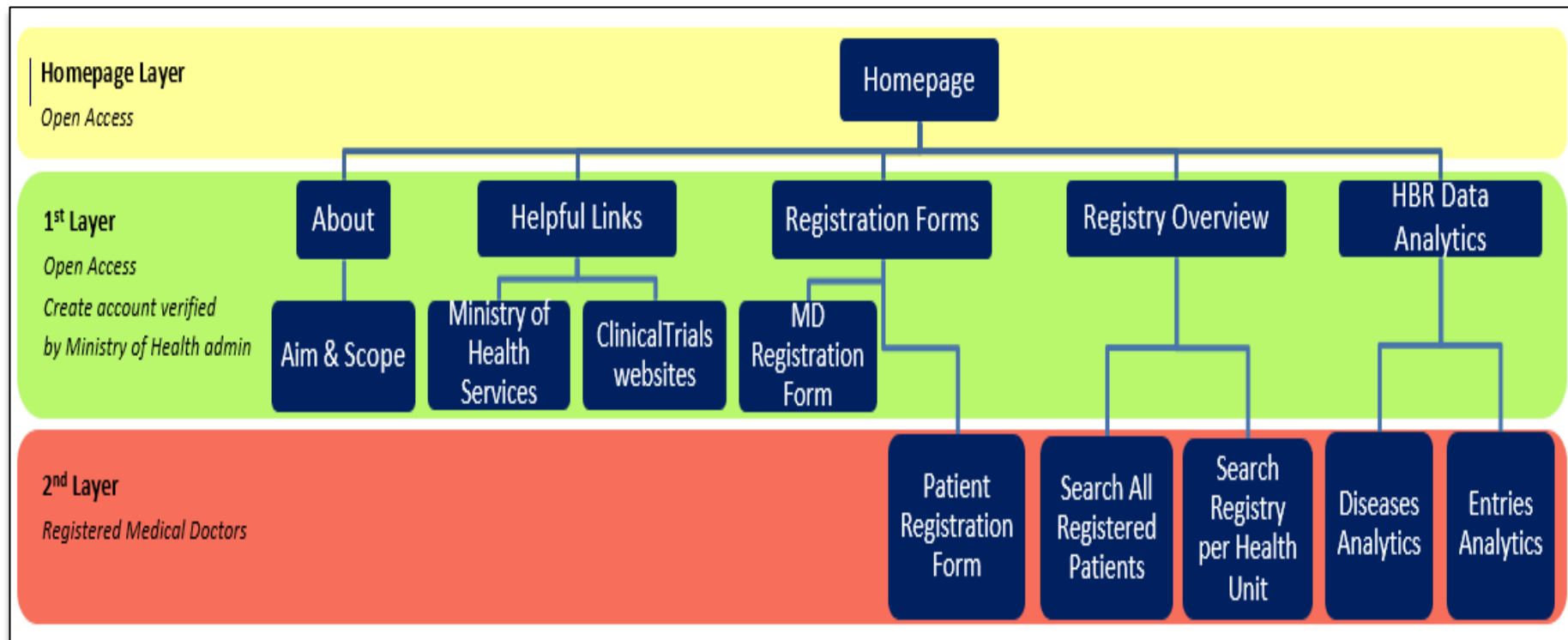
Οι συνολικές ιστοσελίδες του HBR οργανώνονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: την οθόνη προσέγγισης (landing page) και εγγραφής, τις ιστοσελίδες γενικής πρόσβασης και τις ιστοσελίδες πρόσβασης εγγεγραμμένων μόνο χρηστών. Έτσι, τα επίπεδα πρόσβασης (Access Layers) είναι δύο. Από την μια μεριά ο μη εγγεγραμμένος χρήστης, που θέλει να περιηγηθεί γενικώς στον ιστότοπο διαβάζοντας πληροφορίες, και από την άλλη μεριά ο εγγεγραμμένος χρήστης, που επιτρέπεται να επενεργήσει στον ιστότοπο αναζητώντας ή/και καταχωρώντας πληροφορία.

### Διευκρίνιση:

Όπου αναφέρεται εγγεγραμμένος χρήστης του HBR, εννοείται και ισοδυναμεί με τον πιστοποιημένο - από το Υπουργείο Υγείας - χρήστη.

Επίσης, στο Σχήμα 6 φαίνεται ότι οποιοσδήποτε που δεν είναι εγγεγραμμένος χρήστης στην πλατφόρμα, δύναται να περιηγηθεί στις ιστοσελίδες «About», «Helpful Links» και στην «MD Registration Form». Στην τελευταία, αν ο χρήστης είναι κλινικός ιατρός του Ε.Σ.Υ. που ασχολείται με τις κλινικές και επιδημιολογικές έρευνες ως μέρος της Ειδικότητάς του και της καθημερινής απασχόλησης ή μέρος τους ευρύτερου επιστημονικού ενδιαφέροντός του, τότε δύναται ο ίδιος να συμπληρώσει την συγκεκριμένη φόρμα εγγραφής, ως το πρώτο βήμα στην τελική πιστοποίησή του από το σύστημα. Απεναντίας, οι ήδη πιστοποιημένοι χρήστες – ιατροί έχουν δικαιώματα στο δεύτερο επίπεδο προσβασιμότητας στο HBR, που είναι οι πρωτεύοντες ιστοσελίδες «Registry Overview» και «HBR Data Analytics», που οδηγούν με δεύτερες επενέργειες σε ιστοσελίδες του προτεινόμενου εθνικού βιοϊατρικού μητρώου ερευνών.

Όλες οι αλληλεπιδράσεις διεπαφής του χρήστη με την πλατφόρμα, και γενικά οι δυνατότητες του συστήματος, περιγράφονται στα ακόλουθα μέρη του κειμένου και έχουν για οδηγό τα Σχήματα 5 και 6.



**Σχήμα 6.** Σχεδιαστική οργάνωση του Ελληνικού Βιοϊατρικού Μητρώου (HBR) . Οι δυνατότητες αλληλεπιδράσεων του χρήστη με τις επιφάνειες διεπαφής εξαρτάται από την εγγραφή και την πιστοποίησή του, δηλαδή από την διαχειριστική απόδοση δικαιωμάτων πρόσβασης. Το σχήμα ήταν η βάση για την τελική κατάσταση όλων των διεπαφών του μητρώου, που αναλύονται στο κεφάλαιο των αποτελεσμάτων. (βλ. δημοσίευση στο Παράρτημα)

### 4.1.3 DEs και CRFs για την συλλογή κλινικών και μοριακών/γονιδιακών δεδομένων

Είναι πρακτικώς αδύνατο να συλλέξει κάποιος όλα τα δημογραφικά, κοινωνικά και υγειονομικά δεδομένα ενός ασθενή. Προηγούμενες μελέτες και έγκυρες διαδικτυακές αναφορές έχουν αναλύσει τους λόγους, αλλά και έχουν τεκμηριώσει την αναγκαιότητα της τυποποίησης και της εγκυρότητας ενός μητρώου ασθενών βάσει των στοιχείων συλλογής, των γνωστών ως **Data Elements (DEs)** [123],[124]. Τα DEs ενός μητρώου πρέπει να επιλέγονται με τέτοιο τρόπο, ώστε να επιτυγχάνεται ο καλύτερος βαθμός ανάλυσης των αποθηκευμένων δεδομένων και γενικότερα οι στόχοι του μητρώου <sup>83,84</sup> [125]-[127].

Χρησιμοποιώντας τον ΚΠΕ ως πρώτο παράδειγμα εφαρμογής, πραγματοποιήθηκε εξόρυξη των κλινικών δοκιμών στην βιοϊατρική βάση δεδομένων για τις κλινικές μελέτες/δοκιμές *ClinicalTrials.gov* για τον εξορθολογισμό των DEs, που επιλέχθηκαν κάθε φορά από τους ερευνητές ως απαραίτητα πεδία συμπλήρωσης των φορμών εγγραφής και καταγραφής δεδομένων σε ένα PRS κατά τα αρχικά στάδια διεξαγωγής μιας κλινικής δοκιμής. Από την εξαγόμενη πληροφορία πραγματοποιήθηκε «text mining» με το προγραμματιστικό εργαλείο RapidMiner tool<sup>85</sup>, έχοντας σκοπό (1) να ομαδοποιήσει τις φράσεις/λέξεις – κλειδιά των κριτηρίων εισαγωγής και εξαγωγής ασθενών στην κλινική δοκιμή (inclusion / exclusion criteria), καθώς και τα κριτήρια του παρεμβατικού παράγοντα της δοκιμής (intervention criteria), για την κατάταξη μια λίστας αναγκαιοτέρων DEs, ως στοιχεία «data entry», και (2) να μετατρέψει την εξαγώγιμη πληροφορία των DEs από την βάση δεδομένων *ClinicalTrials.gov* στα απαραίτητα πεδία και τύπους δεδομένων για τον σχεδιασμό της βάσης δεδομένων του προτεινόμενου εικονικού συστήματος HBR.

Κατόπιν των ανωτέρω, τα DEs του ΚΠΕ στο προτεινόμενο σύστημα αποτελούν τα πεδία αποθήκευσης δεδομένων της διαδικτυακής Φόρμας Αναφοράς Περιστατικού, που μεταφράζεται και ονομάζεται διεθνώς ως **Case Report Form (CRF)**. Η φόρμα CRF περιέχει τα DEs που βοηθούν τους ερευνητές στην οργάνωση μιας κλινικής

<sup>83</sup>[https://www.ibm.com/support/knowledgecenter/en/SS9NBR\\_9.1.0/com.ibm.ima.using/usi\\_ibm\\_im/tut/can\\_reg\\_wor/data\\_elmts.html](https://www.ibm.com/support/knowledgecenter/en/SS9NBR_9.1.0/com.ibm.ima.using/usi_ibm_im/tut/can_reg_wor/data_elmts.html)

<sup>84</sup><https://u-imd.org/healthcare-professionals/>

<sup>85</sup><https://rapidminer.com/>



έρευνας και στην εξαγωγή στατιστικών αποτελεσμάτων<sup>86</sup>. Δημιουργείται σε έντυπη ή σε ηλεκτρονική μορφή (eCRF) για ταχύτητα συλλογής δεδομένων. Γενικά, η CRF σχεδιάζεται με τέτοιο τρόπο ώστε να συλλέγει όλα την απαραίτητη πληροφορία για έναν ασθενή, που είναι η βάση διεξαγωγής μιας κλινικής έρευνας. Σε Παγκόσμιο Συνέδριο το 1996 (International Conference on Harmonization Guidelines for Good Clinical Practice) ο όρος CRF ορίστηκε ως «*A printed, optical or electronic document designed to record all of the protocol – required information to be reported to the sponsor on each trial subject*» [128]. Με την διευκόλυνση και την ταχύτητα που παρέχει η ψηφιακή εποχή μας, η eCRF έχει αποτελέσει σημείο καινοτομίας για την διεξαγωγή βιοϊατρικής έρευνας [129]-[131].

Η αναζήτηση επιστημονικών ανασκοπήσεων της διεθνώς αναγνωρισμένης αμερικανικής βάσης δεδομένων βιοϊατρικών δημοσιεύσεων PubMed, όσον αφορά την μοριακή και γενετική βάση του σποραδικού και κληρονομικού ΚΠΕ, με κύριο σκοπό την αξιοποίηση της συγκεντρωτικής πληροφορίας, ειδικώς αυτής με αναφορά σε μοριακά και γονιδιακά DEs, βοήθησε εν τέλει στην δημιουργία ενός **Ηλεκτρονικού Βιοϊατρικού Φακέλου Ασθενούς (Electronic Biomedical Patient Record – EBPR)**, βασισμένο στις κατηγορίες: (1) γενικά – δημογραφικά στοιχεία ασθενούς και (2) κλινικό και μοριακό / γονιδιακό προφίλ ασθενούς. Ο Πίνακας 2 δείχνει τα DEs που χρησιμοποιούνται για την τροφοδότηση του EBPR στο HBR με την απαραίτητη πληροφορία.

Για το μοριακό / γονιδιακό προφίλ του ασθενούς, η εισαγωγή πληροφορίας επί του συνόλου των ενδεχόμενων εξετάσεων εύρους Μοριακής Διαγνωστικής οργανώθηκε ανάλογα τις **εμπλεκόμενες ομάδες γονιδίων (gene panels)**. Όπως, αναλύεται στο μέρος των Αποτελεσμάτων της παρούσης Διατριβής, κάθε μοριακή / γονιδιακή εξέταση του ασθενούς ομαδοποιείται ανάλογα τα υπεύθυνα γονίδια. Επίσης, η σχετική ονοματολογία για τους πολυμορφισμούς (Single Nucleotide Polymorphisms – SNPs) και τις γονιδιακές - χρωμοσωμικές μεταλλάξεις ακολουθεί την διεθνώς αναγνωρισμένη ονοματολογία του Human Genome Variation Society (HGVS)<sup>87</sup>.

---

<sup>86</sup> [https://en.wikipedia.org/wiki/Case\\_report\\_form](https://en.wikipedia.org/wiki/Case_report_form)

<sup>87</sup> <https://www.hgvs.org/mutnomen/recs.html>

**Πίνακας 2.** Data Elements (DEs) για την καταχώρηση του προφίλ ασθενούς στην εφαρμογή HBR (βλ. δημοσίευση στο Παράρτημα).

Table 2 Data elements required to be submitted in the registry	
Data element	Definition
<b>General and patient demographic data</b>	
Date of submission	Day, month and year of patient registration form filled by his/her MD
Health unit	Hospital or health centre of city in which MD works
Patient health unit ID (not visible in data grid views)	Patient's unique ID within the hospital information system. This ID is stored in the registry and it is converted to an Hellenic Biomedical Registry ID
Gender – age – city	Patient's gender (man or woman) – age – city of residence
BMI	Patient's body mass index
<b>Patient's health history</b>	
Smoking – alcohol – sports	Patient's habits
Allergies	Patient's known allergies
Surgeries history	Patient's surgeries in the past
Previous clinical trial participation*	Declare previous participation in any clinical trial
Family history	Patient's family health cases
<b>Patient's clinical profile</b>	
ICD-10	Patient's disease/condition ICD code
Physician examination	Patient's secondary diseases
Personal medication	Patient's systemic medication for all his/her conditions
Ongoing Interventions*	Patient's ongoing anticancer chemotherapy or radiotherapy
Clinical and radiological examinations*	Patient's last X-rays, CT, MRI, U/S, PET scan (post DICOM Images)
<b>Patient's molecular/genomic profile</b>	
Molecular pathology results	Patient's biopsy and IHC results – upload report – cancer staging
Molecular diagnostic results	Patient's molecular diagnostics results based on his/her disease gene panel tests (mutations, SNPs, microarray analysis)

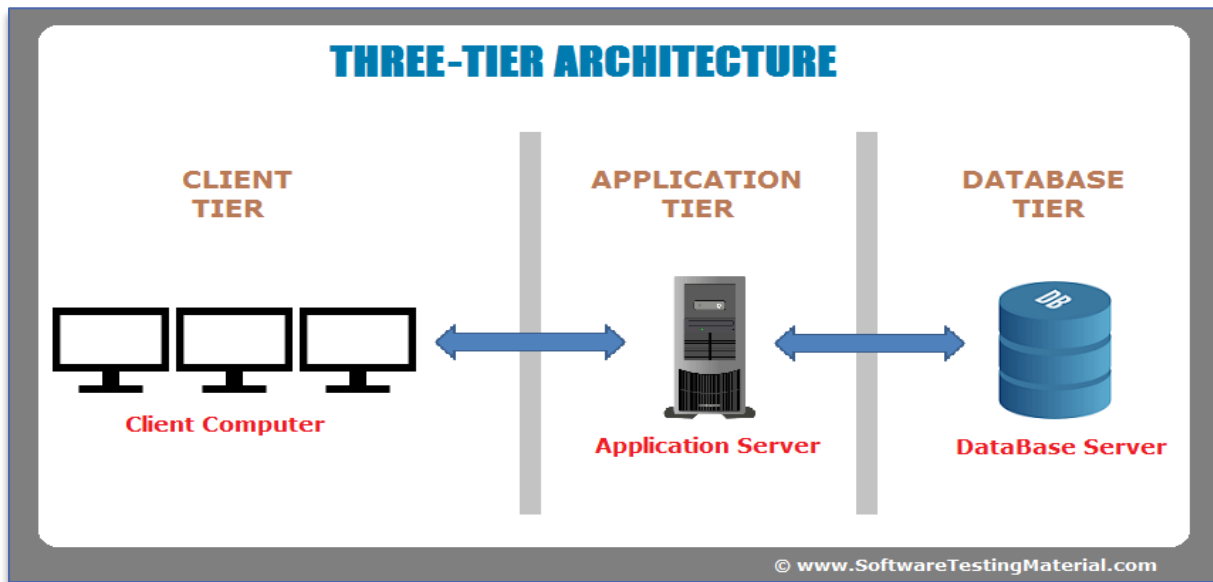
\*Data fields with enabled conditional logic for further action.  
†Genomic mutations or SNPs should follow the Human Genome Variation Society (HGVS) nomenclature, as described on the HGVS website (<https://www.hgvs.org/mutnomen/recs.html>, last accessed, December 2018).  
ICD-10, International Classification of Diseases, 10th edition; IHC, immunohistochemistry; PET, positron emission tomography; SNP, single nucleotide polymorphism; U/S, ultrasound.

#### 4.1.4 Εκμετάλλευση ανοιχτών Τεχνολογιών Λογισμικού στην ανάπτυξη του εικονικού συστήματος

Οι τεχνολογίες που χρησιμοποιήθηκαν για την υλοποίηση της εφαρμογής είχαν προσανατολισμό στην εκμετάλλευση των δυνατοτήτων του Ελεύθερου Λογισμικού & Λογισμικού Ανοιχτού Κώδικα (Free Open Source Software – FOSS). Επί αυτού, χρησιμοποιήθηκαν ελεύθερες εκδόσεις διαχειριστικών διαδικτυακών προγραμμάτων και δωρεάν διανομές προγραμματιστικών εργαλείων εμπορικών εταιρειών, ως κάτωθι περιγράφονται .

Κάθε δικτυακή (εννοείται και διαδικτυακή) εφαρμογή αποτελείται από τρία θα λέγαμε συστατικά, την βάση δεδομένων της εφαρμογής (ή/και άλλα 'data sources'),

τον διακομιστή εφαρμογής που χρησιμοποιεί πρωτόκολλα διαδικτύου (TCP/IP, HTTP, κλπ.), και την διεπαφή του χρήστη. Με άλλα λόγια, την «Database», τον «Application Server» και το «User Interface». Τα τρία αυτά συστατικά συγκροτούν το μοντέλο τριών επιπέδων, γνωστό ως «3-tier architecture» (Σχήμα 7).



**Σχήμα 7.** Αρχιτεκτονική εφαρμογής τριών επιπέδων <sup>88</sup>.

Η δικτυακή – διαδικτυακή εφαρμογή εξυπηρετείται («σερβίρεται» όπως συνηθίζεται να λέγεται στην Πληροφορική) προς τον χρήστη δια μέσου ενός «Web Server», χρησιμοποιώντας τα πρωτόκολλα Διαδικτύου (HTTPS, SSH, κλπ.). Στο '3-tier' μοντέλο, ο χρήστης αποκτά πρόσβαση στην εφαρμογή μέσω ενός φυλλομετρητή (browser), π.χ. Google® Chrome, Mozilla® Firefox, Microsoft® Internet Explorer, κ.α. Ο Web Server μπορεί να είναι ένας από τους δημοφιλέστερους, είτε δηλαδή ο Apache HTTP Server είτε ο Microsoft IIS, αναλόγως το προτιμώμενο λειτουργικό σύστημα του εξυπηρετητή. Ο Application Server διαθέτει αναλόγως τα εργαλεία ανάπτυξης λογισμικού μια σειρά από απαραίτητες βιβλιοθήκες και εγκατεστημένα προγράμματα, όπως .NET Framework (τουλάχιστον version 4.0 και μεγαλύτερο για τις σύγχρονες εφαρμογές), Java EE, Rails, κ.α. Τέλος, η Βάση Δεδομένων της εφαρμογής είναι ορθότερο να βρίσκεται σε ξεχωριστό και αφοσιωμένο εξυπηρετητή (Dedicated Server), δηλαδή να υπάρχει ένας Database Server με εγκατεστημένη την εκάστοτε

<sup>88</sup> <https://www.softwaretestingmaterial.com/software-architecture/>

τρέχουσα έκδοση της Βάσεως Δεδομένων της εφαρμογής, για λόγους κυρίως λειτουργικότητας και ασφάλειας. Το λογισμικό της Βάσης Δεδομένων είναι συνήθως Microsoft SQL Server ή Oracle Database ή ανοιχτού λογισμικού διανομές, όπως MySQL, MariaDB, PostgreSQL, και άλλες. Βεβαίως, η βάση δεδομένων είναι συνήθως Σχισιακή (Relational), αλλά τα τελευταία χρόνια δίνονται τεράστιες δυνατότητες και με την εκμετάλλευση Μη Σχισιακών Βάσεων Δεδομένων, των λεγόμενων «NoSQL Databases».

Σε αυτό το μοτίβο είναι και το εικονικό προτεινόμενο HBR. Σε αντικειμενικές παραγωγικές συνθήκες λειτουργίας, ενός εθνικού βιοϊατρικού μητρώου για έρευνες, είναι προτιμότερο η βάση δεδομένων αυτού του λογισμικού να βρίσκεται σε δικό της εξυπηρετητή (dedicated database server), λόγω των πλεονεκτημάτων σε θέματα λειτουργίας, συντήρησης, αναβάθμισης και ασφαλείας<sup>89,90,91</sup> [132]. Στην εφαρμογή HBR, η βάση δεδομένων βρίσκεται στον ίδιο 'localhost server' λόγω προσομοίωσης.

### WordPress Content Management System



**WORDPRESS**

Το WordPress® είναι το δημοφιλέστερο Σύστημα Διαχείρισης Περιεχομένου (CMS) σε σχέση με άλλα όπως το Joomla!, το Drupal, κλπ.. Υπολογίζεται ότι πάνω από το 30% των διαδικτυακών CMSs (websites, blogs, online stores, e-learning websites) είναι υλοποιημένα με WordPress [133],[134]. Βασίζεται στην Γλώσσα Προγραμματισμού PHP και στην Βάση Δεδομένων MySQL ή MariaDB. Μπορεί να λειτουργήσει και με SQLite Σχισιακό Σύστημα Βάσεως Δεδομένων (Relational Database Management System – RDBMS) αντί της MySQL. Η πρώτη έκδοση του λογισμικού δημοσιεύτηκε την 27<sup>η</sup> Σεπτεμβρίου του 2003 από τον Matt Mullenweg του Ιδρύματος WordPress, ως μετεξέλιξη ενός άλλου λογισμικού, του b2/cafeblog<sup>92</sup>. Οι βασικοί προγραμματιστές του λογισμικού είναι οι Matt Mullenweg και ο Mike Little, πλαισιωμένοι βέβαια και από πολλούς άλλους.

<sup>89</sup> [https://docs.oracle.com/html/E25494\\_01/manproc001.htm](https://docs.oracle.com/html/E25494_01/manproc001.htm)

<sup>90</sup> <https://patents.google.com/patent/US7506204B2/en>

<sup>91</sup> <https://www.datanumen.com/blogs/5-benefits-database-sharing-database-server-ms-access/>

<sup>92</sup> <https://wordpress.org/news/2003/05/wordpress-now-available/>

Το WordPress CMS έχει ήδη γνωρίσει πολλές αναβαθμίσεις και διανομές. Στην πάροδο των ετών, παρέχει αυξημένες δυνατότητες με εξαιρετικά βοηθητικό διαχειριστικό περιβάλλον (Dashboard Interface). Επίσης, διαθέτει μια πλούσια αρχιτεκτονική πρόσθετων λειτουργιών, επιτρέποντας, τόσο σε προγραμματιστικό περιβάλλον ανάπτυξης όσο και σε παραγωγικό περιβάλλον χρήστη, να δύναται να τροποποιηθούν ή να επεκταθούν οι δυνατότητές του στα πλαίσια της εκάστοτε εγκατεστημένης έκδοσης. Κι αυτό, διότι προσφέρονται πρωτίστως όλες οι δυνατότητες ενός CMS στην διαμόρφωση του UI με γραφικό περιβάλλον και ενέργειες τύπου «drag & drop» και αλλαγών στον κώδικα HTML και CSS των ιστοσελίδων. Δευτερευόντως και εξίσου σημαντικό, είναι ότι οι πολλαπλές δυνατότητες παραμετροποίησης του WordPress CMS, δίνονται από την εγκατάσταση πρόσθετων τμημάτων κώδικα, τα γνωστά ονομαζόμενα ως «plugins».

Τα plugins ανέρχονται εν έτη 2019 περί τα 55.000, και αφορούν διάφορες προσθετικές δυνατότητες στο CMS, όπως στην παρουσίαση αποθηκευμένων δεδομένων, στον υπολογισμό διαφόρων παραμέτρων, στην διαχείριση και αυθεντικοποίηση χρηστών, στην δικτυακή ασφάλεια της εφαρμογής, στην προβολή και εξαγωγή στατιστικών αποτελεσμάτων και γραφημάτων, και πολλά άλλα<sup>93</sup>. Τα βασικά στοιχεία Πληροφορικής για την υποστήριξη, παραμετροποίηση και την σύνταξη plugins του WordPress είναι οι γλώσσες προγραμματισμού HTML/CSS, PHP και JavaScript. Για την δημιουργία plugins υπάρχουν πολλοί έγγραφοι και ηλεκτρονικοί οδηγοί, και οποιοσδήποτε μπορεί να συντάξει και να διανέμει κάτω από ορισμένες προϋποθέσεις ελεύθερης αδειοδότησης, που ακολουθούν κυρίως την GPL άδεια του WordPress®<sup>94</sup>.

Πολύ σημαντικό σημείο – όπως και σε κάθε άλλη δικτυακή/ διαδικτυακή εφαρμογή – αποτελεί η ασφάλεια του CMS. Σε συνδυασμό με την ευρεία αποδοχή του WordPress στην δημιουργία διαδικτυακών εφαρμογών και ιστοσελίδων, έχουν εκδοθεί πολλές αναφορές, προτάσεις, συμβουλές και plugins, τόσο σε βιβλιογραφική όσο και σε ψηφιακή μορφή, που στοχεύουν στην κατά το δυνατόν προστασία του CMS από επιθέσεις κακόβουλων χρηστών [135],[136].

---

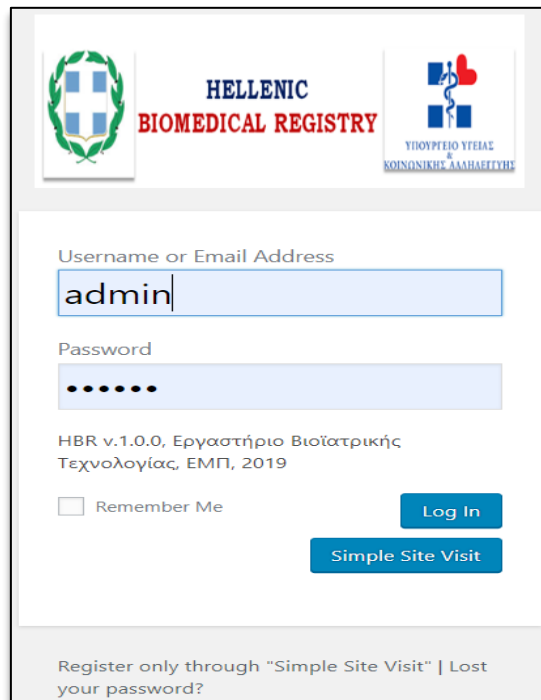
<sup>93</sup> <https://wordpress.org/plugins/>

<sup>94</sup> <https://developer.wordpress.org/plugins/plugin-basics/>

Στην πρακτική εγκατάσταση του WordPress ως κύριο μέσο ανάπτυξης της διαδικτυακής εφαρμογής θέματος, ο διαχειριστής εισέρχεται στο διαχειριστικό UI (το λεγόμενο Dashboard) πληκτρολογώντας την διεύθυνση:

`<DNS> / <όνομα_wordpress_site> / login`

Τα κριτήρια αυθεντικοποίησης του διαχειριστή ορίζονται κατά την εγκατάσταση του CMS και την δημιουργία της βάσης δεδομένων της εφαρμογής. Ως εκ τούτου, κατά την προσπέλαση της «Login Page» πρέπει να δίνονται τα ορθά «credentials» ((Εικόνα 4.1), τα οποία σε περίπτωση ανάγκης ανανέωσης ανανεώνονται μέσω της προβλεπόμενης και υλοποιημένης μεθόδου χειρισμού των credentials στο αρχείο «wp-login.php».

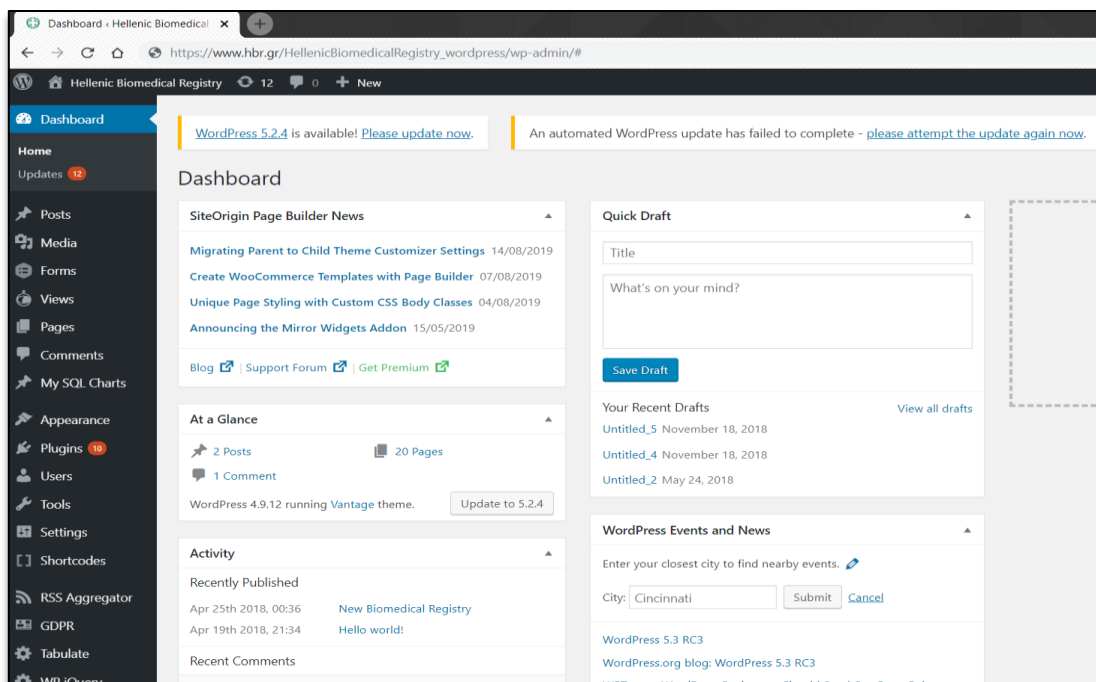


**Εικόνα 4.1.** Είσοδος διαχειριστή HBR (Administrator Login) στο WordPress Dashboard.

Με την πιστοποίηση του διαχειριστή, αυτός εισέρχεται στο Administrator Dashboard, που είναι πολύ βοηθητικό στην δημιουργία περιεχομένου, στην δημιουργία και προβολή πληροφορίας της βάσης δεδομένων της εφαρμογής, στην

προσθήκη plugins και παραμετροποίησή τους, στην παραμετροποίηση και προθήκη κώδικα HTML – CSS – JavaScript στην εφαρμογή θέματος, και στην ενημέρωση του διαχειριστή για την εισερχόμενη αλληλογραφία και αιτήματα των χρηστών. Οι ενέργειες αυτές γίνονται δια μέσου του αριστερού μενού του Dashboard (Εικόνα 4.2), ενώ δίνεται η δυνατότητα επισκόπησης των αλλαγών στο «παραγωγικό site» πριν την αποθήκευσή τους. Φυσικά, για κάθε ενέργεια υπάρχει δυνατότητα ακύρωσης και επιστροφής στο προηγούμενο UI του CMS (ενέργειες «undo»).

Πολύ εξυπηρετικό για στο διαχειριστικό πάνελ, και στην περίπτωση της διασύνδεσης του Application Server (virtual localhost ή πραγματικού παραγωγικού server) στο Διαδίκτυο (Internet), αποτελεί η παροχή αυτόματων ειδοποιήσεων στον διαχειριστή σχετικά με τις ενημερώσεις των αρθρωτών τμημάτων πηγαίου κώδικα, δηλαδή των plugins, αλλά και του CMS ως ολότητα. Το αριθμητικό σύνολο των ενημερώσεων εμφανίζεται σε κυκλικό εικονίδιο στο αριστερό μενού του Dashboard (Εικόνα 4.2). Η ενημέρωση, βέβαια, του CMS προϋποθέτει το backup της βάσης δεδομένων, που δίνεται και ως προειδοποιητικό μήνυμα από το ίδιο το Dashboard <sup>95</sup>.

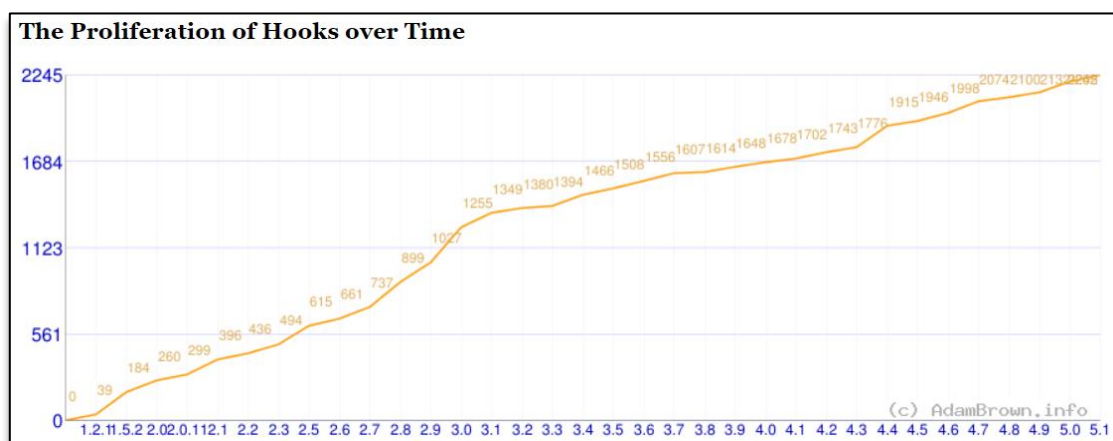


**Εικόνα 4.2.** *Hellenic Biomedical Registry Dashboard.*

<sup>95</sup> <https://wordpress.org/support/article/dashboard-updates-screen/>



Είναι σημαντικό να διατυπωθεί ότι το WordPress χρησιμοποιεί στην τεχνολογία λογισμικού του τα λεγόμενα «Hooks». Τα Hooks είναι η βάση πάνω στην οποία λειτουργούν και αλληλεπιδρούν όλα τα διαρθρωτά μέρη (modules) του πηγαίου κώδικα του CMS, δηλαδή τόσο ο προγραμματιστικός πυρήνας όσο και τα ενσωματωμένα εμπορικά ή custom plugins, εντός του κυρίως (main) φακέλου εγκατάστασης του CMS που είναι ο wp-root <sup>96</sup>. Συνθέτουν έναν «generic» όρο στο WordPress, που αναφέρεται στα σημεία του κώδικα όπου ο προγραμματιστής μπορεί να προσθέσει είτε δικό του κώδικα είτε να τροποποιήσει τον υπάρχοντα, περνώντας διαφορετικές παραμέτρους αλλάζοντας τα αποτελέσματα εξόδου στο UI. Τα Hooks είναι συναρτήσεις κώδικα και χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τα λεγόμενα «Actions» και τα «Filters». Για το σύνολο των συναρτήσεων Hooks, σε όλες τις εκδόσεις του συγκεκριμένου CMS, έχει δημιουργηθεί σχετική διαδικτυακή βάση δεδομένων, όπου παρέχεται και σχετική εικόνα της ραγδαίας δημιουργίας νέων συναρτήσεων στην ακολουθία των εκδόσεων του WordPress <sup>97</sup> (Εικόνα 4.3).



**Εικόνα 4.3.** Διάγραμμα αυξητικής τάσης των συναρτήσεων Hooks του WordPress <sup>89</sup>.

Οι συναρτήσεις Actions επιτρέπουν την προσθήκη ή την αλλαγή λειτουργικών δομών στο WordPress. Οι συναρτήσεις επανάκλησης (callback functions) των Actions που εκτελούνται σε ένα ορισμένο σημείο κώδικα (π.χ. wp-admin, header, footer, κλπ.) ως πρώτο γεγονός ή ως απόρροια σειράς εκτέλεσης άλλου γεγονότος μέσα στο

<sup>96</sup> <https://developer.wordpress.org/plugins/hooks/>

<sup>97</sup> [https://adambrown.info/p/wp\\_hooks](https://adambrown.info/p/wp_hooks)



πρόγραμμα, καλούν με την σειρά τους την εκτέλεση μιας διεργασίας και στην μετάβαση σε μία άλλη κατάσταση εξόδου προγράμματος ή στην αποθήκευση πληροφορίας στην βάση δεδομένων. Δεν δέχονται παραμέτρους προς επεξεργασία, αλλά απλά μεταβιβάζουν την εκτέλεση του προγράμματος σε άλλο σημείο του συνολικού κώδικα.

Οι συναρτήσεις Filters είναι συναρτήσεις που αναλόγως τις δεχόμενες παραμέτρους εκτελούν αλλαγές σε αυτές τις παραμέτρους με αποτέλεσμα την επεξεργασία της προς αποθήκευσης πληροφορίας (πριν αποθηκευτεί στην βάση δεδομένων) ή την επεξεργασία των δεδομένων εξόδου στον φυλλομετρητή. Η μοναδική διαφορά με τις συναρτήσεις Actions είναι ότι οι συναρτήσεις Filters λαμβάνουν παραμέτρους και επιστρέφουν δεδομένα στο τέλος της συνάρτησης.

```
33 function login_header( $title = 'Log In', $message = '', $wp_error = null ) {
34     global $error, $interim_login, $action;
35
36     // Don't index any of these forms
37     add_action( 'login_head', 'wp_sensitive_page_meta' );
38
39     add_action( 'login_head', 'wp_login_viewport_meta' );
40
41     if ( ! is_wp_error( $wp_error ) ) {
42         $wp_error = new WP_Error();
43     }
44
45     // Shake it!
46     $shake_error_codes = array( 'empty_password', 'empty_email', 'invalid_email', 'invalidcombo', 'empty_username', 'invalid_username', 'incorrect_password' );
47     /**
48      * Filters the error codes array for shaking the login form.
49      *
50      * @since 3.0.0
51      *
52      * @param array $shake_error_codes Error codes that shake the login form.
53      */
54     $shake_error_codes = apply_filters( 'shake_error_codes', $shake_error_codes );
55
56     if ( $shake_error_codes && $wp_error->get_error_code() && in_array( $wp_error->get_error_code(), $shake_error_codes ) )
57         add_action( 'login_head', 'wp_shake_js', 12 );
58
59     $login_title = get_bloginfo( 'name', 'display' );
60
61     /* translators: Login screen title. 1: Login screen name, 2: Network or site name */
62     $login_title = sprintf( __( '%1$s &lsquo; %2$s &#8212; WordPress' ), $title, $login_title );

```

**A**

```
176 <?php
177 /**
178  * Fires in the login page header after the body tag is opened.
179  *
180  * @since 4.6.0
181  */
182 do_action( 'login_header' );
183 ?>

```

**B**

**Εικόνα 4.4.** Συνάρτηση `login_header()` στο HBR με ενσωματωμένες συναρτήσεις Action και Filter. A: τμήμα κώδικα για Login με σειριακή εκτέλεση Action και Filter hooks. B: κλήση συνάρτησης `login_header` με Action hook.

Στην Εικόνα 4.4 δίνεται, για προγραμματιστικό παράδειγμα Action και Filter Hook, η συνάρτηση `login_header()` για την κλήση Login header από τον πηγαίο κώδικα της εφαρμογής HBR, και συγκεκριμένα από την φόρμα κώδικα `wp-login.php`. Για την εκτέλεση των συναρτήσεων Actions μπορούν να δοθούν πέραν των δύο πρώτων υποχρεωτικών παραμέτρων (arguments) και άλλες παράμετροι, που αφορούν την σειρά εκτέλεσης των συναρτήσεων μέσα στο πρόγραμμα, χωρίς όμως να είναι υποχρεωτική ή δήλωσή τους<sup>98</sup>.

Η κατανόηση της λειτουργίας των Hooks Functions δημιουργεί τις προϋποθέσεις για την πλήρη παραμετροποίηση του WordPress σε όλα τα επίπεδα, από την εμφάνιση ενός θέματος έως την λειτουργικότητά των components και των modules του.

#### LAMP (software bundle / Linux – Apache – MySQL – PHP)



Το LAMP είναι ένα πακέτο FOSS προγραμμάτων από τα αρχικά του open-source λειτουργικού συστήματος Linux, του open-source εξυπηρετητή HTTP (Web Server) Apache,

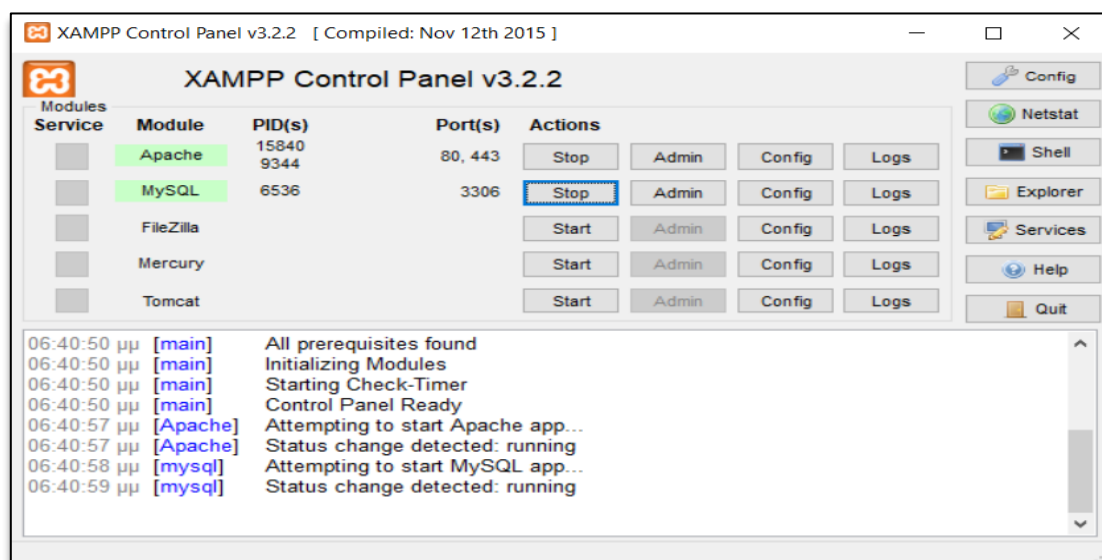
του open-source συστήματος διαχείρισης της MySQL σχεσιακής βάσης δεδομένων (MySQL RDBMS), και της γλώσσας προγραμματισμού υψηλού επιπέδου PHP. Συμπληρωματικά του πακέτου είναι οι βιβλιοθήκες της γλώσσας Perl και Python, αλλά και τα DBMS MariaDB και Drizzle. Η PHP αποτελεί server-side γλώσσα προγραμματισμού και είναι πολύ δημοφιλής σχεδόν δύο δεκαετίες για την δημιουργία δυναμικών ιστοσελίδων. Από το 2009 κυρίως και έπειτα, ο συνδυασμός LAMP πακέτου και του WordPress CMS σταδιακά αποκτά μεγάλη απήχηση στους προγραμματιστές, εξαιτίας των πλεονεκτημάτων και της διαλειτουργικότητας που προσφέρουν σε κάθε επίπεδο ανάπτυξης λογισμικού.

Υπάρχουν και άλλες διανομές xAMP, όπου “x” το επιθυμητό λειτουργικό σύστημα. Έτσι, για τα Microsoft® Windows διατίθενται οι εκδόσεις WAMP, για το Apple

<sup>98</sup> [https://developer.wordpress.org/reference/functions/add\\_action/](https://developer.wordpress.org/reference/functions/add_action/)

Mac OS διατίθεται το MAMP, για το Solaris OS το SAMP, για το FreeBSD το FAMP, ενώ γενικά για την διαλειτουργικότητα πλατφόρμων και λειτουργικών συστημάτων, δηλαδή για «cross-platform» όπως συνηθίζεται στην Πληροφορική να ονομάζεται, διατίθεται η έκδοση XAMPP (X: cross-platform, A: Apache web server, M: MySQL Database, P: PHP, P: Perl) <sup>99</sup>.

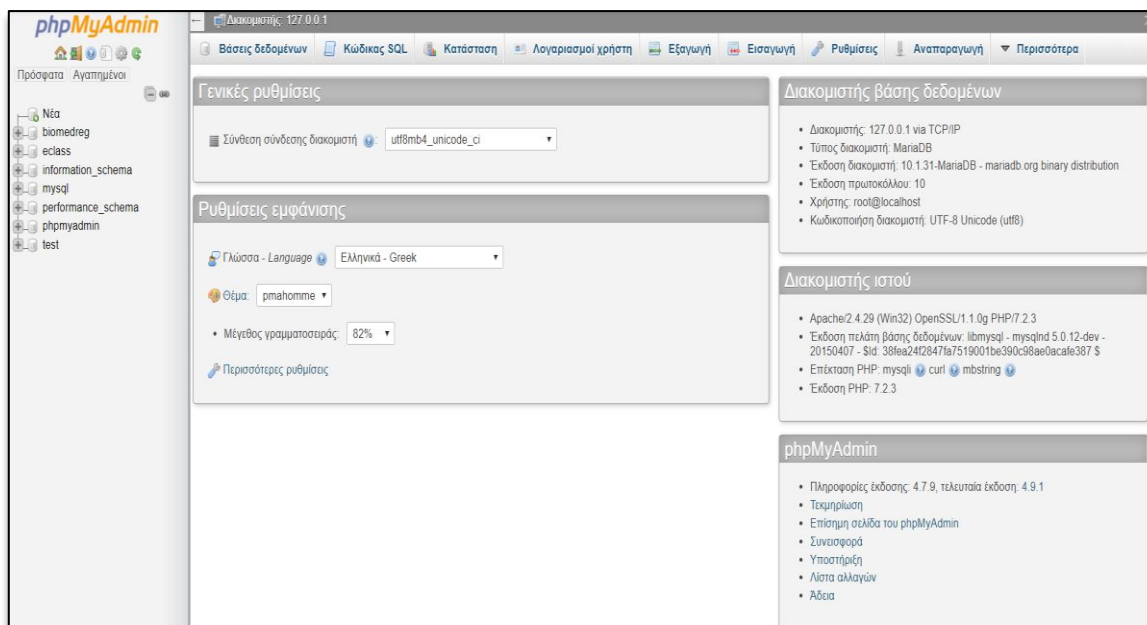
Για την δικτυακή λειτουργία της εφαρμογής HBR πρέπει να λειτουργεί ο Web Server, ο οποίος μπορεί να λειτουργήσει τόσο σε περιβάλλον Linux (CentOS λειτουργικό σύστημα ή άλλα Linux-based) όσο και σε περιβάλλον Microsoft® Windows. Στην Εικόνα 4.5 παρουσιάζεται η λειτουργία του Apache Web Server και της Βάσης Δεδομένων της εφαρμογής, που «τρέχουν» στις HTTP πόρτες 80 και 3306 αντίστοιχα. Οι «by default» τιμές από τις HTTP πόρτες και τις SSL (Secure Socket Layer) πόρτες της δικτυακής αυθεντικοποίησης και κρυπτογράφησης είναι πλήρως παραμετροποιήσιμες. Μέσα από το «Control Panel» του πακέτου λογισμικών xAMP, (όπου “x” το επιθυμητό λειτουργικό σύστημα), προσφέρεται είσοδος στην διαχειριστική διεπαφή των MySQL βάσεων δεδομένων, που ονομάζεται «phpMyAdmin» <sup>100</sup> [137]. Η βάση δεδομένων του Εθνικού Βιοϊατρικού Μητρώου έχει όνομα «biomedreg», όπως διαφαίνεται στο phpMyAdmin User Interface στην Εικόνα 4.6.



**Εικόνα 4.5.** Διαχειριστικό UI για τον Apache Web Server και την Βάση Δεδομένων MySQL της εφαρμογής HBR σε MS Windows.

<sup>99</sup> <https://www.apachefriends.org/index.html>

<sup>100</sup> <https://www.phpmyadmin.net/>



**Εικόνα 4.6.** Διαχειριστικό UI της MySQL βάσης δεδομένων "biomedreg" της εφαρμογής HBR.

## MySQL Workbench Community Edition



Το MySQL Workbench Community Edition αποτελεί ένα open-source περιβάλλον διεπαφής για την διαχείριση και οπτικοποίηση βάσεων δεδομένων, για την ανάπτυξη SQL scripts, την διαχείριση database servers και χρηστών, την διαχείριση και εξασφάλιση backup των δεδομένων, και πολλά άλλα. Με το γραφικό περιβάλλον του βοηθά τον διαχειριστή βάσεων δεδομένων (Database administrator – DBA) και τον προγραμματιστή, κυρίως, στην πλήρη αξιοποίηση δημιουργίας και αλλαγών επί των βάσεων δεδομένων και της SQL γλώσσας. Οι δυνατότητες είναι πάρα πολλές <sup>101</sup>. Ενδεικτικά αναφέρονται τα ακόλουθα:

1. Δημιουργία SQL βάσεων δεδομένων (από Entity-Relationship/Μοντέλο Οντοτήτων σε Relational/Σχεσιακό), καθώς και NoSQL βάσεις δεδομένων.
2. Αλλαγές/Τροποποιήσεις στο σχήμα των βάσεων δεδομένων .

<sup>101</sup> <https://www.mysql.com/products/workbench/features.html>

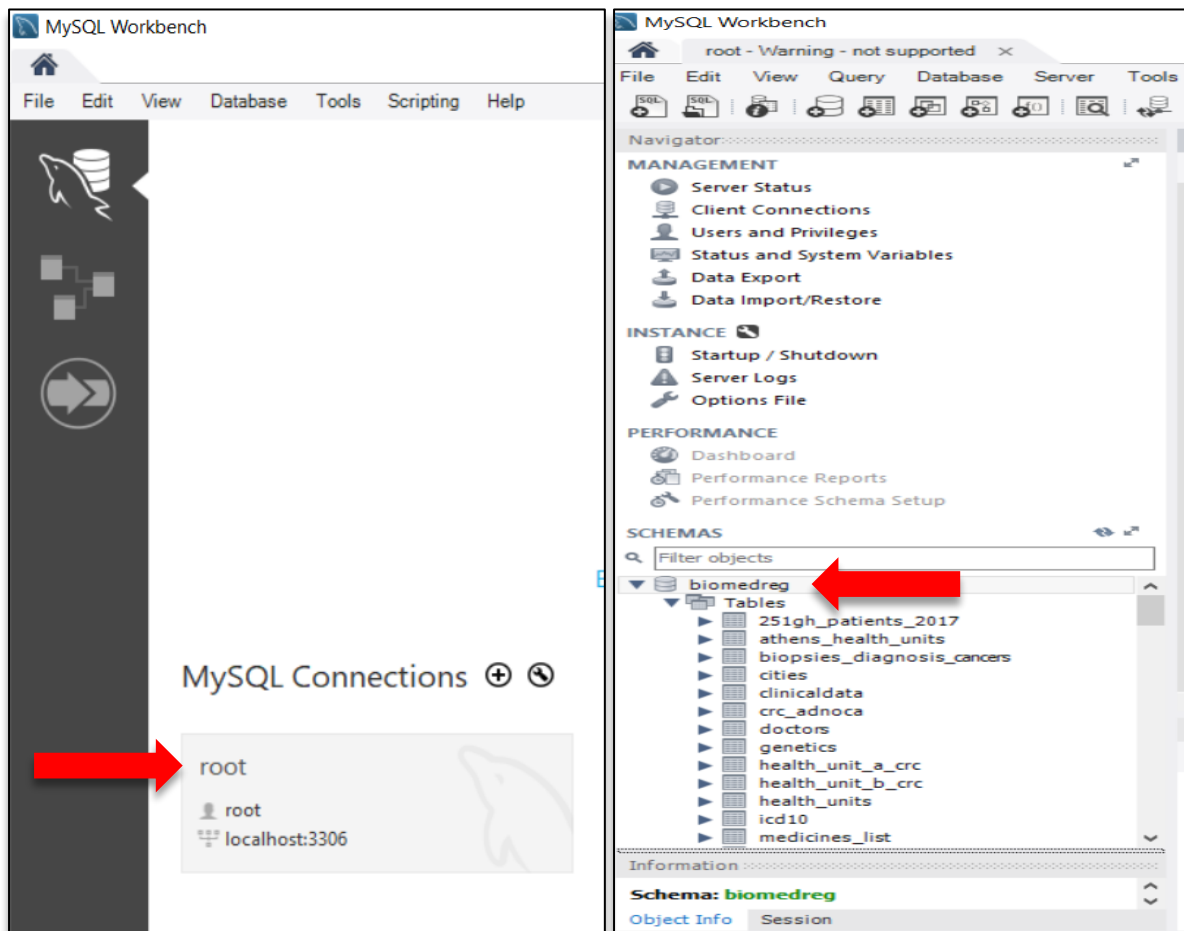
3. Δημιουργία και εκτέλεση ερωτημάτων SQL (SQL queries).
4. Μετακίνηση ολόκληρων βάσεων δεδομένων ή μερικών πινάκων ή άλλων αντικειμένων πληροφορίας από Microsoft SQL Server, Microsoft Access, Microsoft Excel, PostgreSQL, κ.α. σε MySQL αντικείμενα πληροφορίας.
5. Διαχείριση backup δεδομένων (π.χ. incremental/partial/hot-online/advanced backup procedures με συμπίεση LZ4 και κρυπτογράφηση AES 256).
6. Διατήρηση ιστορικού και σφαλμάτων.

Το λογισμικό MySQL Workbench μπορεί να εγκατασταθεί σε οποιοδήποτε λειτουργικό σύστημα υπολογιστή και διανέμεται σε τέσσερις εκδόσεις: (α) την ανοιχτού λογισμικού Community Edition κάτω από άδεια ανοιχτού λογισμικού GPL, που υποστηρίζεται από πλήθος προγραμματιστών της κοινότητας FOSS, και τις εμπορικές εκδόσεις μέσω του κολοσσού της Πληροφορικής εταιρείας Oracle® που είναι (β) η Standard Edition, (γ) η Enterprise Edition και (δ) η έκδοση MySQL Cluster Grade Edition<sup>102</sup>.

Στην ανάπτυξη του HBR, το MySQL Workbench χρησιμοποιήθηκε για την διευκόλυνση στην ταχύτερη εκμετάλλευση και διαχείριση της MySQL βάσης δεδομένων «biomedreg» της εφαρμογής. Για την διασύνδεση με την βάση δεδομένων πρέπει να λειτουργεί ο Database Server που είναι εγκατεστημένη η MySQL. Για το HBR, την προσομοίωση κάνει το Control Panel του πακέτου λογισμικού XAMPP (βλ. running MySQL στην Εικόνα 4.7). Η εν λόγω διασύνδεση με την βάση δεδομένων «biomedreg» πραγματοποιείται με δικαιώματα «root» στον localhost server με DNS «http://www.hbr.gr». Μέσω του διαχειριστικού περιβάλλοντος του MySQL Workbench, η δημιουργία και έλεγχος ερωτημάτων SQL είναι ελεγχόμενη διαδικασία, καθώς μπορούν να συνδυαστούν πολλοί πίνακες της βάσης δεδομένων με γραφικό τρόπο, αποδίδοντας ή καταδεικνύοντας την ορθότητα SQL queries για την χρήση τους ως «Connection Strings» στον πηγαίο κώδικα της εφαρμογής.

---

<sup>102</sup> <https://www.mysql.com/products/>



**Εικόνα 4.7.** Στιγμιότυπα MySQL Workbench επί της εφαρμογής θέματος. Σύνδεση στην MySQL βάση δεδομένων "biomedreg" της εφαρμογής HBR μέσω του MySQL Workbench και διαχείρισή της.

#### Microsoft® Visual Studio Community 2017

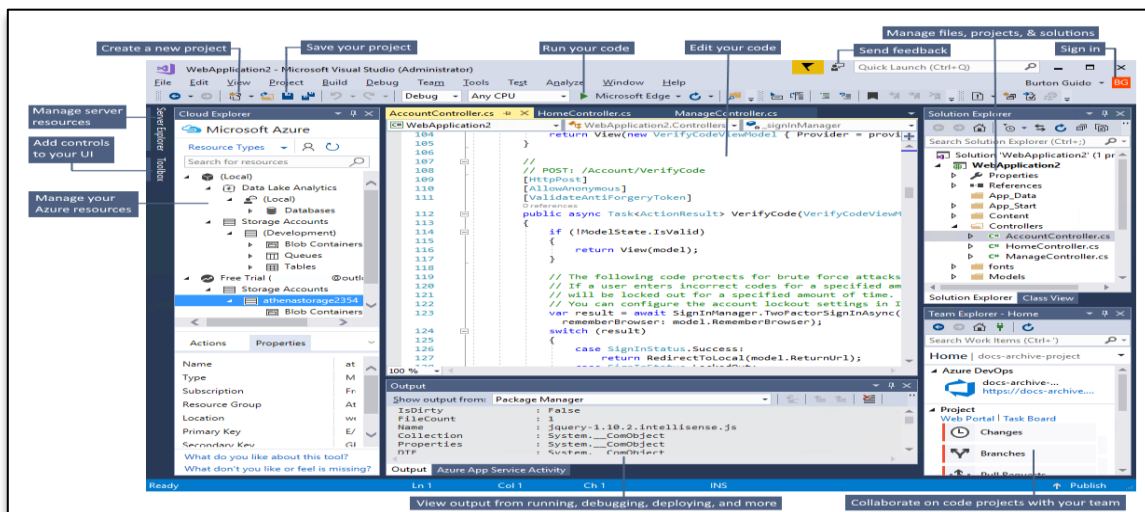


Το Visual Studio (VS) είναι ένα γραφικό περιβάλλον ανάπτυξης λογισμικού (Integrated Development Environment - IDE) του κολοσσού στο χώρο IT, της εταιρείας Microsoft®. Η δωρεάν έκδοση ονομάζεται Community Edition. Γενικά στο Visual Studio και ειδικότερα στις εμπορικές εκδόσεις, παρέχονται όλες οι απαραίτητες βιβλιοθήκες και βοηθητικά στοιχεία για την ανάπτυξη εφαρμογών Web, Windows, Android, iOS, Cloud-based, κ.α. Οι εφαρμογές μπορούν



να γραφτούν σε γλώσσες C#, ASP.NET, C++, Java, PHP, Python και F#, με αρκετά βοηθητικό γραφικό συντάκτη HTML, CSS, JavaScript και JSON. Το VS διαθέτει εξαρχής μια μεγάλη βιβλιοθήκη C# / ASP.NET Core για την ανάπτυξη εφαρμογών σε οποιοδήποτε λειτουργικό σύστημα (Windows / Mac iOS / Linux), ενώ η ακολουθία σύνταξης σε ASP.NET Razor και οι βιβλιοθήκες JavaScript (π.χ. Node.js, Typescript) προσφέρουν απεριόριστες λειτουργικές δυνατότητες <sup>103</sup>. Επίσης, στο VS διατίθενται μεταξύ άλλων πολλά βοηθητικά δωρεάν προγράμματα είναι πάρα πολλά και διατίθεται μέσω του «NuGet packet manager», που είναι ουσιαστικά μια .NET βιβλιοθήκη<sup>104</sup>. Το UI του VS είναι εξαιρετικά βοηθητικό για τον προγραμματιστή για την σύνταξη πηγαίου κώδικα, την σύνδεση με βάσεις δεδομένων (SQL Server, MySQL, Oracle, κ.α.) και την διαχείρισή των αποθηκευμένων δεδομένων τους, την δημιουργία «server-side database» σε MS SQL Server, την δημιουργία πολλών αντικειμένων με γραφικό τρόπο με αυτόματη δημιουργία πηγαίου κώδικα, καθώς και τον διαμορισμό του έργου με τρίτους μέσω διαδικτυακής σύνδεσης (Εικόνα 4.8).

Στην ανάπτυξη του HBR, το Visual Studio Community 2017 χρησιμοποιήθηκε για την τροποποίηση αρχείων .php (στην αντίστοιχη διαδρομή φακέλων του localhost – intranet server), καθώς και στην σύνταξη πηγαίου κώδικα για την ενσωμάτωσή του στην εφαρμογή HBR.



**Εικόνα 4.8.** Microsoft® Visual Studio IDE.

<sup>103</sup> <https://docs.microsoft.com/en-us/aspnet/?view=aspnetcore-3.0#pivot=cor>

<sup>104</sup> <https://www.nuget.org/>

## Leaflet JS – Maps Marker



Το open-source λογισμικό Leaflet JS <sup>105</sup> είναι μια βιβλιοθήκη ανοιχτού κώδικα σε γλώσσα JavaScript, αρχικά σχεδιασμένη για φορητές συσκευές, εξαιρετικά φιλική και με πολύ καλό βοηθητικό υλικό <sup>106</sup>. Στους κύκλους της Πληροφορικής, συχνά αναφέρεται στην αγγλική του απόδοση ως «lightweight JS library», γιατί αποτελείται από μερικά KB συμπιεσμένου κώδικα JavaScript. Η έκδοση 1.6.0 για παράδειγμα, δεν ξεπερνά τα 700 KB. Περιέχει όλο τον κώδικα εκείνον που χρειάζονται οι προγραμματιστές για την ανάπτυξη γεωπληροφορίας μέσω «interactive web mapping». Η βιβλιοθήκη είναι απλή και πολύ χρηστική, ανεξαρτήτου διαδικτυακού φυλλομετρητή, βασισόμενη στην markup γλώσσα HTML5 και CSS3. Διαθέτει αρκετά πρόσθετα (plugins), ενώ με οδηγό την τεκμηρίωση της βιβλιοθήκης δύναται να συνεισφέρει στην ανάπτυξη του πηγαίου κώδικα όποιος το επιθυμεί.



Το OpenStreetMap (OSM) είναι ένας open-source χάρτης που συντηρείται από την FOSS κοινότητα και το Imperial College του Λονδίνου, και χρησιμοποιείται υπό άδεια CC BY-SA ως API layer σε πολλές γεωπληροφορικές εφαρμογές<sup>107</sup>. Αν και ξεκίνησε να δημιουργείται το 2004, την σημερινή εποχή έχει εμπλουτιστεί με πολλά δεδομένα και συνεχίζει να εμπλουτίζεται και να παράγονται νέες εκδόσεις.



Το Maps Marker <sup>108</sup> είναι ένα δωρεάν πρόσθετο τμήμα κώδικα (plugin) που μπορεί να ενσωματωθεί στο CMS WordPress® και να λειτουργήσει ως API, με το οποίο μπορεί ο προγραμματιστής να δημιουργήσει μία λίστα γεωχωρικών σημείων (markers) προσθέτοντας στο

<sup>105</sup> <https://leafletjs.com/>

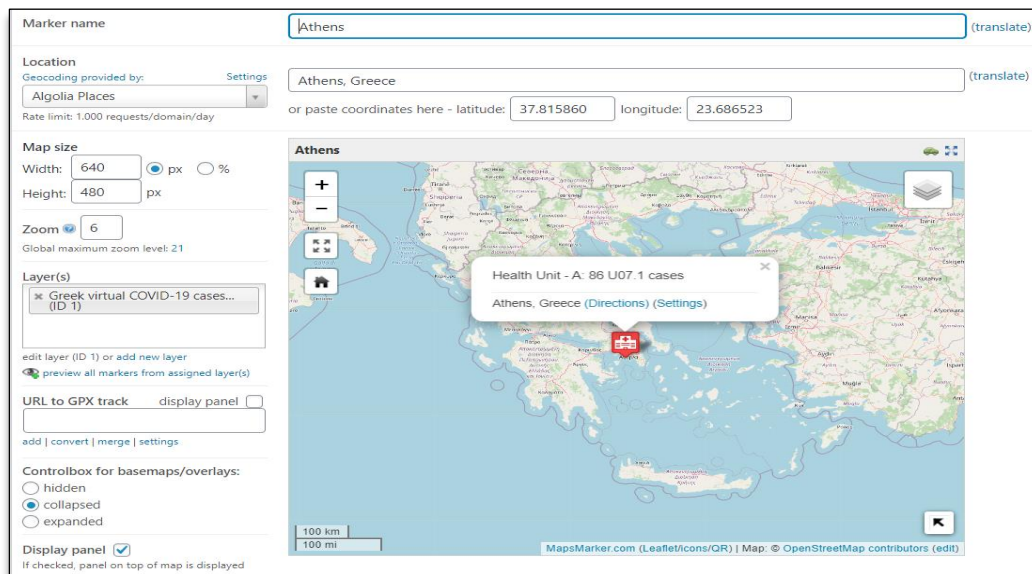
<sup>106</sup> [https://live.osgeo.org/archive/10.5/el/overview/leaflet\\_overview.html](https://live.osgeo.org/archive/10.5/el/overview/leaflet_overview.html)

<sup>107</sup> [https://wiki.osmfoundation.org/wiki/Main\\_Page](https://wiki.osmfoundation.org/wiki/Main_Page)

<sup>108</sup> <https://www.mapsmarker.com/>



διαχειριστικό περιβάλλον του CMS τις κατάλληλες συντεταγμένες του σημείου, καθώς και την λοιπή πληροφορία (Εικόνα 4.9 και 4.10).



**Εικόνα 4.9.** Στιγμιότυπο εισαγωγής συντεταγμένων και δημιουργίας ‘info marker’ μέσω του Dashboard στην εφαρμογή θέματος.

Total: 3 markers

<input type="checkbox"/> ID	Marker name	Icon	Location	Popup text	Layer	Used in content	Shortcode
<input type="checkbox"/> 5	Larissa		Larissa, Θεσσαλία - Στερεά Ελλάδα, &lt;math>\&lt;/math>	Health Unit - C: 69 U07.1 cases	Greek virtual COVID-19 cases (ICD-10: U07.1 & U07.2) - A virtual Web Map (ID 1)	not used in any content	[mapsmarker marker=
<input type="checkbox"/> 6	Athens		Athens, Greece	Health Unit - A: 86 U07.1 cases	Greek virtual COVID-19 cases (ICD-10: U07.1 & U07.2) - A virtual Web Map (ID 1)	not used in any content	[mapsmarker marker=
<input type="checkbox"/> 7	Thessaloniki		Thessaloniki, Μακεδονία - Θράκη, &lt;math>\&lt;/math>	Health Unit - B: 78 U07.1 cases	Greek virtual COVID-19 cases (ICD-10: U07.1 & U07.2) - A virtual Web Map (ID 1)	not used in any content	[mapsmarker marker=
<input type="checkbox"/> ID	Marker name	Icon	Location	Popup text	Layer	Used in content	Shortcode

**Εικόνα 4.10.** Στιγμιότυπο δημιουργίας λίστας των ‘info marker’ μέσω του Dashboard στην εφαρμογή θέματος.

#### 4.1.5 Χρήση δεδομένων ασθενών Τριτοβάθμιου Νοσοκομείου

Για την αξιοπιστία της έρευνας που περιγράφεται στο παρόν πόνημα, και συγκεκριμένα για την επίδειξη και απόδειξη της λειτουργικότητας του προτεινόμενου λογισμικού HBR σε εικονικό δικτυακό περιβάλλον, κρίθηκε απαραίτητη η χρήση κατάλληλων δεδομένων ασθενών (datasets) από ένα μεγάλο Τριτοβάθμιο Νοσοκομείο της χώρας μας. Η λήψη δεδομένων ασθενών από δύο ή και περισσότερα

Νοσοκομεία της χώρας δε θα επέφερε αύξηση οποιασδήποτε πιθανής μονάδας μέτρησης της ερευνητικής αξιοπιστίας, για τους εξής λόγους:

1. Η επιλογή ενός μεγάλου Τριτοβάθμιου Νοσοκομείου εντός Νομού Αττικής που λειτουργεί υπό το πρίσμα ενός σύγχρονου Ολοκληρωμένου Πληροφοριακού Συστήματος Υγείας, αυξάνει, εκ των ων ουκ άνευ, την αξιοπιστία των δεδομένων.
2. Η επιλογή ενός μόνο Νοσοκομείου μειώνει κατά πολύ τον χρόνο συλλογής και επεξεργασίας των επιθυμητών δεδομένων.
3. Για την απόδειξη λειτουργικότητας της εφαρμογής θέματος μπορούν να χρησιμοποιηθούν «virtual datasets» ασθενών. Όμως, η χρήση αντικειμενικών δεδομένων αυξάνει την αξιοπιστία των επιστημονικών ερευνών.

Ως αποτέλεσμα, επιλέχθηκε το 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας στην Αθήνα, το οποίο αποτελεί παράδειγμα λειτουργίας και πρωτοπορίας στην Υγεία στην χώρα μας, διαθέτει σύγχρονο HIS που αποτελεί μέρος του Δικτύου Υγείας Στρατιωτικών Νοσοκομείων (ΔΥΣΝ) «ΦΙΛΙΠΠΟΣ», και παρέχει υπηρεσίες υγείας σε περισσότερο από 250.000 δικαιούχους νοσηλείας κάθε χρόνο <sup>109</sup>. Κατόπιν σχετικών αδειοδοτήσεων και προσβάσεων, έγινε εξαγωγή από την βάση δεδομένων του HIS ανώνυμων δεδομένων ασθενών με ΚΠΕ, που νοσηλεύτηκαν τα έτη 2016 και 2017. Σημειώνεται ότι, για την ανωνυμοποίηση ελήφθησαν όλα τα νόμιμα και επιστημονικά δεδομένα της εποχής, για την αδυναμία ταυτοποίησης προσωπικών στοιχείων [138]-[142]. Για την αποφυγή αριθμητικής επιστροφής, πολλαπλά, ίδιων νοσηλευθέντων ασθενών, εφαρμόστηκαν περιοριστικά φίλτρα στην εξαγωγή των πληροφοριών (προσθήκες «distinct» στα SQL Queries).

Επομένως, για την εισαγωγή των ανώνυμων στοιχείων στην βάση δεδομένων της εφαρμογής δόθηκε σε κάθε ασθενή – περιστατικό (distinct patient) ένας μοναδικός κωδικός, HBR\_ID (Εικόνα 4.11). Εν συνεχεία, οι κωδικοποιημένοι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με ΚΠΕ το έτος 2016 συγκρότησαν την εικονική ομάδα «Μονάδα Υγείας 'Α' (Health Unit 'A')» και του έτους 2017 την εικονική ομάδα «Μονάδα Υγείας 'Β' (Health Unit 'B')». Ο σκοπός που επιτεύχθηκε με την μεθοδολογία αυτή, ήταν η

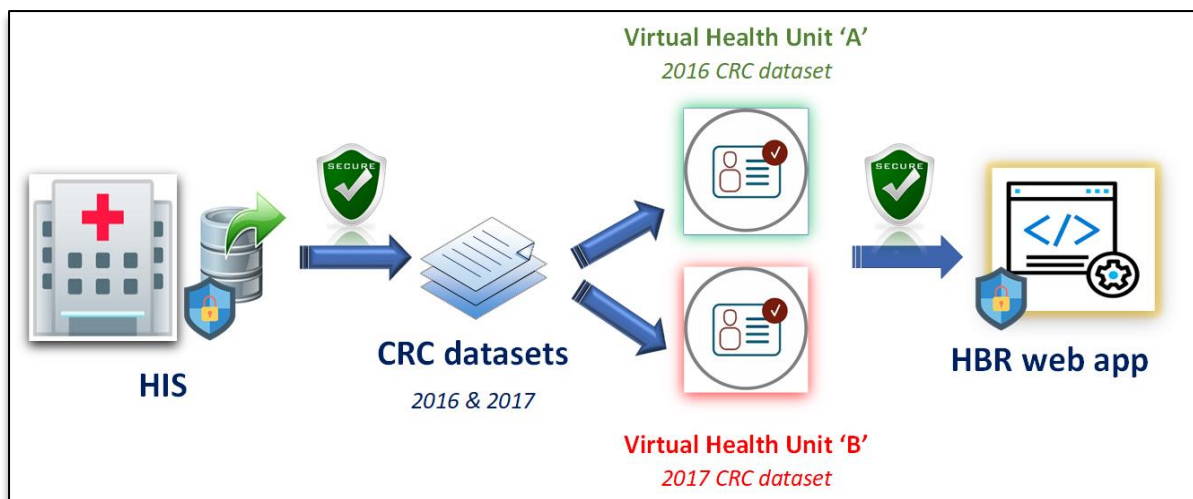
---

<sup>109</sup> <https://www.haf.gr/structure/gea-2/251gna/>

δημιουργία δύο ομάδων ασθενών με ΚΠΕ, έχοντας όμως αντικειμενικά στοιχεία ασθενείας, από δύο στοχαστικές Μονάδες Υγείας, την Μονάδα Υγείας 'Α' και την Μονάδα Υγείας 'Β', αντίστοιχα (Σχήμα 8). Τα ανώνυμα datasets εισήχθησαν στην MySQL βάση δεδομένων «biomedreg» της εφαρμογής HBR.

Column	Type	Default Value	Nullable	Character Set	Collation	Privileges
id	int(11)		NO			select,insert,update,references
HBR ID	varchar(15)		YES	utf8	utf8_general_ci	select,insert,update,references

**Εικόνα 4.11.** Μέρος του πίνακα της ομάδας ασθενών με ΚΠΕ (μέσου του MySQL Workbench), που προσομοιώνουν την Μονάδα Υγείας 'Α'. (Εκτός του by default αύξοντα και μοναδικού ακέραιου αριθμού ID, δίδεται για κάθε ασθενή ο κωδικός HBR\_ID για την διασφάλιση της ανωνυμοποίησης των δεδομένων.)



**Σχήμα 8.** Μεθοδολογία δημιουργίας ομάδων ασθενών δύο εικονικών Μονάδων Υγείας. (Με data mining της βάσης δεδομένων του HIS του επιλεγθέντος Τριτοβάθμιου Νοσοκομείου, και με τήρηση των προβλεπομένων ενεργειών διασφάλισης της ανωνυμοποίησης της πληροφορίας, δημιουργήθηκαν δύο ομάδες με ασθενείς με ΚΠΕ, προσομοιώνοντας τους ασθενείς της Μονάδας Υγείας 'Α' και 'Β' αντίστοιχα.)

Όπως αναφέρθηκε στους αντικειμενικούς σκοπούς της Διατριβής, η πλατφόρμα HBR στοχεύει, πέρα των άλλων, στην δυναμική επισκόπηση ορισμένων δεδομένων των διαθέσιμων ασθενών για συμμετοχή σε ιατρικές έρευνες, ανά ασθένεια και ανά

Μονάδα Υγείας. Οι δύο ομάδες 'Α' και 'Β', λοιπόν, μπορούν να προσομοιώσουν την επίτευξη του παραπάνω αντικειμενικού σκοπού, με την χρήση του ICD-10 για τον ΚΠΕ και με την χρήση του αριθμού των ασθενών της Μονάδας Υγείας 'Α' και 'Β' αντίστοιχα.

Αν και η ασφάλεια μιας δικτυακής/διαδικτυακής εφαρμογής, ως μέρος ενός πληροφοριακού συστήματος, καθώς και οι τεχνικές λογικής ανωνυμοποίησης των ψηφιακών δεδομένων, δεν αποτελούν το μείζον ερευνητικό ζήτημα της παρούσης Διατριβής, ωστόσο, το δε θα μπορούσε να μην συμπεριλαμβάνεται στην εν γένει φιλοσοφία της το γενικότερο πλαίσιο ασφαλείας πληροφοριακών συστημάτων. Για τον λόγο αυτό σημειώνεται ότι, τα προσωπικά στοιχεία που διατηρούνται σε μια βάση δεδομένων πρέπει πάντοτε να είναι κωδικοποιημένα, ενώ η μερική ή ολική εξαγωγή τους πρέπει να γίνεται με κανόνες ανωνυμοποίησης και ψευδονυμοποίησης. Τόσο από πλευράς προσωπικού Πληροφορικής (προγραμματιστές, DBAs, system/network administrators, IT ερευνητές, κλπ.) όσο και από πλευράς Οργανισμών / Επιχειρήσεων / Φορέων, που διαθέτουν μεγάλες βάσεις δεδομένων και χαρακτηρίζονται ως «data holders», όπως οι Μονάδες Υγείας, οι χειρισμοί στην διατήρηση ακέραιων και κωδικοποιημένων των ψηφιακών δεδομένων τους αποτελούν μια αδιαπραγμάτευτη συνθήκη που διέπεται από κανόνες ασφαλείας.

Κατόπιν των ανωτέρω, όσον αφορά την εφαρμογή HBR, για την διατήρηση των κατ' ελάχιστων αναγκαίων δικλίδων ασφαλείας πληροφοριακών συστημάτων, ελήφθησαν σε λογικό επίπεδο τα ακόλουθα μέτρα:

1. Η εφαρμογή HBR είναι προσπελάσιμη μόνο με κωδικούς εισόδου (credentials) που δίνονται από τον διαχειριστή της.
2. Η βάση δεδομένων και οι γενικότερες ρυθμίσεις της εφαρμογής (software configuration) είναι προσπελάσιμες μόνο με διαχειριστικούς κωδικούς εισόδου (administrator's credentials).
3. Τα αντικειμενικά δεδομένα των ασθενών της εφαρμογής δεν επιτρέπουν την ταυτοποίηση προσώπου. Τόσο ο Υγειονομικός Κωδικός όσο και Κωδικός Περιστατικού του κάθε ασθενή του συγκεκριμένου Τριτοβάθμιου Νοσοκομείου, αντικαταστάθηκαν από τον έναν κωδικό HBR\_ID, που χρησιμοποιείται στο σχήμα της βάσης δεδομένων της εφαρμογής, και ο οποίος δεν βασίζεται καθόλου στους προηγούμενους δύο.

4. Χρησιμοποιήθηκαν κατάλληλα open-source WordPress® plugins για την ασφάλεια της πλατφόρμας HBR και την συμβατότητά της στις υποδείξεις του GDPR, όπως το «All In One WP Security & Firewall <sup>110</sup>», το «Ultimate Member <sup>111</sup>» και το «WP GDPR Compliance <sup>112</sup>» για την ασφάλεια και τον έλεγχο των χρηστών και των δεδομένων.

## 4.2 Αποτελέσματα εικονικής εκμετάλλευσης συστήματος

Στο Κεφάλαιο αυτό, παρουσιάζονται τα User Interfaces (δηλαδή οι οθόνες – δικτυακές φόρμες) της εφαρμογής του Ελληνικού Βιοϊατρικού Μητρώου (Hellenic Biomedical Registry – HBR), έχοντας ως κριτήριο τους αντικειμενικούς σκοπούς της Διατριβής, όπως διατυπώθηκαν στο 3<sup>ο</sup> Κεφάλαιο. Ουσιαστικά, στο Κεφάλαιο αυτό παρουσιάζεται η εφαρμογή HBR και το πως μπορεί να αξιοποιηθεί από τον χρήστη – κλινικό ερευνητή ιατρό του ελληνικού Ε.Σ.Υ. Βεβαίως, και η εφαρμογή δύναται να είναι εκμεταλλεύσιμη προς όλους τους επιστήμονες – ερευνητές στο πεδίο των κλινικών δοκιμών, αλλά αυτό αποτελεί απόφαση του εκάστοτε εθνικού Υπουργείου Υγείας σχετικά με τις ακολουθούμενες Πολιτικές του στο πεδίο της Έρευνας και της Υγείας. Επί παραδείγματι, για την εκμετάλλευση της εφαρμογής HBR ως αυτή σχεδιάστηκε και προτείνεται, ο ιατρός – χρήστης της πρέπει να έχει τα ακόλουθα δύο χαρακτηριστικά:

1. Να είναι Ειδικός και ιατρός του Ε.Σ.Υ. ή ιατρός με σύμβαση εργασίας ιδιωτικού δικαίου (Ιδιωτικές Μονάδες Υγείας με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, π.χ. κατηγορία Μονάδας Υγείας, αυξημένος αριθμός κλινών, αυξημένος αριθμός ιατρικών ειδικοτήτων). Αυτή η Πολιτική, δίνει δυνατότητα επέκτασης της εφαρμογής και εγγραφής ασθενών στην πλατφόρμα τόσο από Δημόσια όσο και από Ιδιωτικά Νοσοκομεία.
2. Να ασχολείται με τις κλινικές έρευνες, είτε λόγω της Ειδικότητας, είτε των υγειονομικών αρμοδιοτήτων του στην Μονάδα Υγείας, είτε λόγω συμμετοχής

---

<sup>110</sup> <https://el.wordpress.org/plugins/all-in-one-wp-security-and-firewall/>

<sup>111</sup> <https://el.wordpress.org/plugins/ultimate-member/>

<sup>112</sup> <https://el.wordpress.org/plugins/wp-gdpr-compliance/>

του σε ερευνητικές εθνικές ή εγχώριες ομάδες συνεργασίας δημόσιων (Νοσοκομεία Ε.Σ.Υ., Πανεπιστήμια) και ιδιωτικών φορέων (Ιδιωτικά Νοσοκομεία, Φαρμακευτικές Εταιρείες), είτε λόγω της προσωπικής του επιστημονικής σπουδής και αναζήτησης, κλπ. Αυτή η Πολιτική δίνει την δυνατότητα της συνέπειας του ιατρού - χρήστη στην δυναμικότητα των δεδομένων της ηλεκτρονικής πλατφόρμας, οπότε και της συνέπειας επισκόπησης και αναζήτησης κατάλληλων εθελοντών ασθενών για συμμετοχή σε έρευνες.

Για την κατανόηση λειτουργίας της εφαρμογής ακολουθείται η ροή εργασιών και τα στάδια των οθονών, όπως διαφαίνονται στα Σχήματα 5 και 6.

#### **4.2.1 Αρχικές οθόνες χρήση**

Η προτεινόμενη ηλεκτρονική εφαρμογή λειτουργεί σε εικονικό περιβάλλον τοπικού δικτύου που λειτουργεί Apache Web Server και με DNS το «www.hbr.gr», με αποτέλεσμα η ηλεκτρονική διεύθυνση «http://www.hbr.gr/login» σε οποιονδήποτε φυλλομετρητή (browser) να μεταφέρει τον χρήστη στην αρχική σελίδα (landing page) που είναι η σελίδα για Login, «Login Page». Ο χρήστης, εάν δεν είναι πιστοποιημένος ιατρός – ερευνητής του Υπουργείου Υγείας και επιθυμεί να περιηγηθεί στην ηλεκτρονική πλατφόρμα του εθνικού Ελληνικού Βιοϊατρικού Μητρώου, τότε μπορεί να επιλέξει την επιλογή «Simple Site Visit». Η εγγραφή χρήστη (User Registration) στην πλατφόρμα του Ελληνικού Βιοϊατρικού Μητρώου γίνεται μόνο δια μέσου της ιστοσελίδας HBR, και όχι δια μέσου της οθόνης Login Page. Γι' αυτό άλλωστε στην Εικόνα 4.12 υπάρχει σχετική προειδοποίηση: «Register only through site». Στην ίδια εικόνα, εάν ο χρήστης είναι πιστοποιημένος, για να συνδεθεί στην πλήρη διαδικτυακή πλατφόρμα πρέπει να εισάγει τους κωδικούς εισόδου (credentials: username & password) που του έχουν παραχωρηθεί από τους διαχειριστές της εφαρμογής. Για το username ο χρήστης μπορεί να χρησιμοποιήσει τον λογαριασμό email που έχει δοθεί από τον ίδιο στην πλατφόρμα.

Στον σχεδιασμό του HBR δεν χρησιμοποιήθηκε η δυνατότητα χρήσης υπηρεσιών αυθεντικοποίησης χρηστών με κωδικούς TAXISnet της Γενικής

Γραμματείας Πληροφοριακών Συστημάτων του Ελληνικού Κράτους <sup>113</sup>, αφού το σύστημα σχεδιάστηκε, υλοποιήθηκε και δοκιμάστηκε σε εικονικό τοπικό περιβάλλον Intranet του Εργαστηρίου Βιοϊατρικής Τεχνολογίας του Τμήματος ΗΜΜΥ του ΕΜΠ. Αξίζει παρόλα αυτά να αναφερθεί ότι, η Υπηρεσία Αυθεντικοποίησης Χρηστών σε ΠΣ τρίτων Φορέων με την χρήση διαπιστευτηρίων (credentials) του συστήματος TAXISnet παρέχεται από τις Διαδικτυακές Υπηρεσίες του Υπουργείου Ψηφιακής Διακυβέρνησης της Ελλάδος, και χρησιμοποιείται από αρκετούς φορείς του Ελληνικού Δημοσίου προς όφελος διαδικτυακών εφαρμογών τους. Η αυθεντικοποίηση των χρηστών με αυτόν τον τρόπο πραγματοποιείται βάσει πρωτοκόλλου OAuth2.0, έχοντας σημαίνον λειτουργικό νόημα όταν ο πληθυσμός των χρηστών του εκάστοτε φορέα του Δημοσίου είναι αριθμητικά μεγάλος <sup>114</sup>.

Ο χρήστης δύναται να επιλέξει το checkbox «Remember me» για την διατήρηση των στοιχείων περιήγησής του έως ότου κλείσει τον φυλλομετρητή του ή όταν αποσυνδεθεί από την εφαρμογή (Log out). Ο κωδικός «password» του χρήστη βρίσκεται κρυπτογραφημένος στην βάση δεδομένων «biomedreg». Για την αλλαγή κωδικού ή την επανέκδοσή του δίνονται οδηγίες στον χρήστη, ενώ ο διαχειριστής της εφαρμογής μπορεί να χρησιμοποιήσει τις δυνατότητες διαχείρισης των χρηστών στο Dashboard της εφαρμογής.

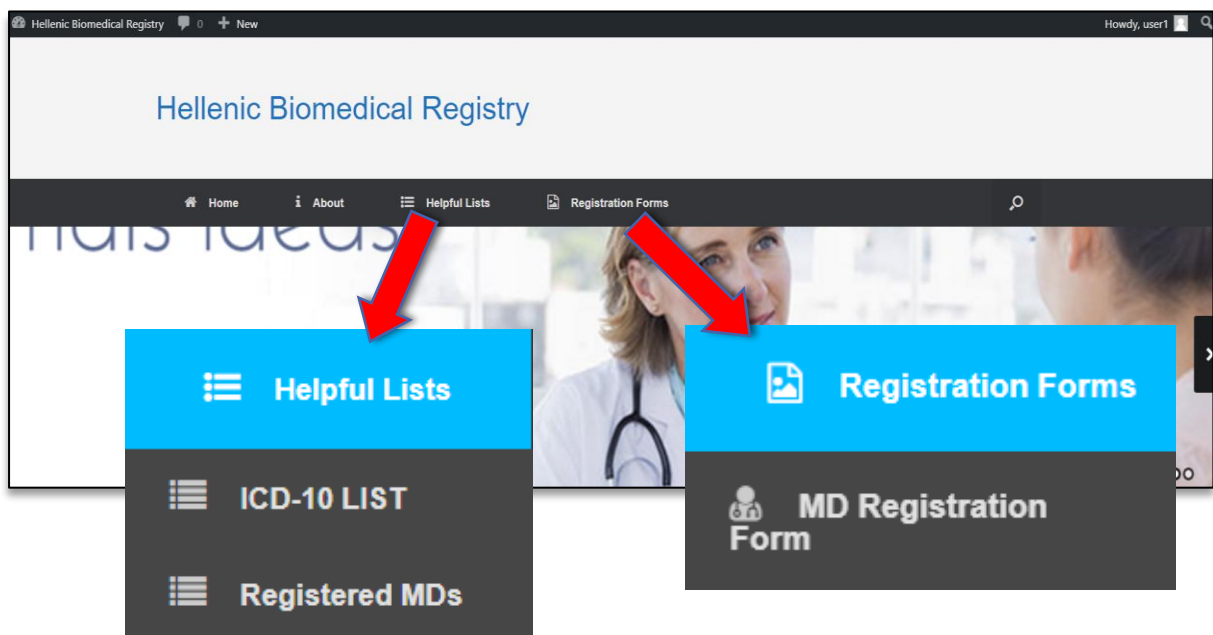
Επιλέγοντας ένας νέος χρήστης ή ένας ανώνυμος περιηγητής την απλή περιήγηση στην πλατφόρμα (Simple Site Visit), τότε η ιστοσελίδα που του εμφανίζεται περιέχει συγκεκριμένες δυνατότητες (Εικόνα 4.13). Στην οθόνη αυτή τόσο για τους μη εγγεγραμμένους χρήστες όσο και για τους πιστοποιημένους υπάρχουν δύο κύριες επιλογές πέρα από την Home Page (σύνδεσμος επαναφοράς στην αρχική σελίδα με σχετικό εικονίδιο) και την About Page (ιστοσελίδα πληροφοριών της διαδικτυακής πλατφόρμας HBR), που είναι οι βοηθητικές λίστες «Helpful Lists» και οι φόρμες εγγραφής «Registration Forms».

---

<sup>113</sup> <https://www.gsis.gr/>

<sup>114</sup> <https://www.minfin.gr/web/guest/oauth2.0>

**Εικόνα 4.12.** Αρχική οθόνη καταχώρησης διαπιστευτηρίων Login page.



**Εικόνα 4.13** Αρχική ιστοσελίδα περιήγησης μη εγγεγραμμένου χρήστη.



Οι βοηθητικές λίστες «Helpful Lists», όπως φαίνονται στην Εικόνα 4.13, περιλαμβάνουν πληροφορίες για όλους τους εγγεγραμμένους και μη εγγεγραμμένους ιατρούς - ερευνητές. Στο DropDownList αυτό, μπορεί να συμπεριληφθεί οποιαδήποτε άλλη παραπομπή σε πληροφορία εντός ή εκτός της βάσης δεδομένων της εφαρμογής. Ο ιατρός ή ο απλός περιηγητής μπορεί να επενεργεί δυναμικά (sorting) στην λίστα κωδικοποίησης νόσων κατά το διεθνές πρότυπο ICD-10, καθώς και να την εκτυπώσει πλήρως ή μερικώς και να την εξάγει σε αρχεία αυτοματισμού γραφείου (.xls, .pdf, .csv). Στην Εικόνα 4.14 φαίνεται η διαλογή της λίστας για την φράση «παχέος εντέρου», εμφανίζοντας μόνο τους κωδικούς ICD-10 που εμπεριέχουν τις μεταφρασμένες στα ελληνικά νόσους για το παχύ έντερο (colon).

Παρομοίως, στην Εικόνα 4.15 ο χρήστης μπορεί να επισκοπήσει και να επενεργήσει επί της λίστας εμφάνισης όλων των εγγεγραμμένων ιατρών στην εφαρμογή HBR. Η δυνατότητα αυτή εκτιμάται ότι προσφέρει στον χρήστη την ευκαιρία, ιδιαιτέρως έναν εγγεγραμμένο ιατρό, να επισκοπήσει, να αναζητήσει και να προωθήσει την συνεργασία του με λοιπούς συναδέλφους του ιατρούς, διαφόρων Ειδικοτήτων, ανά την ελληνική επικράτεια. Επίσης, εκτιμάται ότι λειτουργεί ως ενθαρρυντικός παράγοντας στην προώθηση της συνεργασίας των ιατρών μεταξύ των διαφόρων Μονάδων Υγείας, ειδικώς υπό το πρίσμα της διενέργειας κλινικών ερευνών.

ICD-10 LIST

ICD10

Clear filters Print Excel CSV Copy PDF

Show 10 entries Search: **παχέος εντέρου**

ICD-10	DESCRIPTION
C18	Κακήθες νεόπλασμα του παχέος εντέρου [κόλου]
C18.8	Επικαλύπτουσα αλλοίωση του παχέος εντέρου [κόλου]
C18.9	Παχέος εντέρου [κόλου], μη καθορισμένο
C78.5	Δευτεροπαθές κακήθες νεόπλασμα του παχέος εντέρου
K50.1	Νόσος του Crohn του παχέος εντέρου
K57.2	Εκκολπωματική νόσος του παχέος εντέρου με διάτρηση και απόστημα
K57.3	Εκκολπωματική νόσος του παχέος εντέρου χωρίς διάτρηση ή απόστημα
K57.4	Εκκολπωματική νόσος του λεπτού και παχέος εντέρου με διάτρηση και απόστημα
K57.5	Εκκολπωματική νόσος του λεπτού και παχέος εντέρου χωρίς διάτρηση ή απόστημα
Q42	Συγγενής έλλειψη, ατρησία και στένωση του παχέος εντέρου
ICD-10	DESCRIPTION

Showing 1 to 10 of 12 entries (filtered from 10,036 total entries)

MySQL Query ?

```

1 SELECT icd10.ICD,
2       icd10.DES
3 FROM icd10

```

**Εικόνα 4.14.** Sorting ICD-10 list κατά την φράση "παχέος εντέρου". Το MySQL query αφορά την εμφάνιση όλης της λίστας κωδικοποίησης ICD-10.

Registered MDs

This web page displays the list of the registered MDs who are granted to import their patients' data and willing of participating in clinical trials.

Registered MDs

Show 10 entries

health_unit	display_name
251 ΓΝΑ	ΙΑΤΡΟΣ-1 (ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ ΟΓΚΟΛΟΓΟΣ)
ΓΕΝΙΚΟ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟ - ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ "ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ"	ΙΑΤΡΟΣ-2 (ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΟΣ)
health_unit	display_name

MySQL Query ?

```

1 SELECT wp_users.health_unit,
2       wp_users.display_name
3 FROM wp_users
4 GROUP BY wp_users.health_unit

```

**Εικόνα 4.15.** Εγγεγραμμένοι ιατροί στο εικονικό σύστημα HBR.

Όλα τα μενού, τα submenu items, οι ιστοσελίδες, και λοιπό published περιεχόμενο παίρνει αύξοντα αριθμό στον by default πίνακα wp\_posts του CMS <sup>115</sup>, που για τις ανάγκες της εφαρμογής δεν παραμετροποιήθηκε. Κάθε κλήση μετάβασης σε οποιαδήποτε σελίδα καλεί την μέθοδο edit() εισάγοντας παράμετρο τον αριθμό του post. Για παράδειγμα, η κλήση της Home Page ενεργοποιεί το Action hook edit() με παράμετρο το post\_id με integer 735 (Εικόνα 4.16, A - D).

The image shows a browser window at the top with the URL `http://www.hbr.gr/wordpress/wp-admin/post.php?post=735&action=edit`. Below the browser are four sections of PHP code, labeled A, B, C, and D on the right side.

**A:** Browser address bar showing the URL: `http://www.hbr.gr/wordpress/wp-admin/post.php?post=735&action=edit`

**B:** PHP code snippet:

```
1 <?php
2 require_once( dirname( __FILE__ ) . '/admin.php' );
3
4 $parent_file = 'edit.php';
5 $submenu_file = 'edit.php';
```

**C:** PHP code snippet:

```
97 case 'postajaxpost':
98 case 'post':
99     check_admin_referer( 'add-' . $post_type );
100    $post_id = 'postajaxpost' == $action ? edit_post() : write_post();
101    redirect_post( $post_id );
102    exit();
103
104 case 'edit':
105     $editing = true;
106
107     if ( empty( $post_id ) ) {
108         wp_redirect( admin_url( 'post.php' ) );
109         exit();
110     }
```

**D:** PHP code snippet:

```
274 default:
275     do_action( "post_action_{$action}", $post_id );
276
277     wp_redirect( admin_url( 'edit.php' ) );
278     exit();
279 } // end switch
280 include( ABSPATH . 'wp-admin/admin-footer.php' );
```

**Εικόνα 4.16.** Ευδεικτικό Action hook για την εμφάνιση της Home Page. A: URL από το διαχειριστικό πάνελ, B – D: τμήματα κώδικα PHP που χρησιμοποιείται η μεταβλητή post\_id στο Action hook.

<sup>115</sup> [https://codex.wordpress.org/Database\\_Description#Table\\_Overview](https://codex.wordpress.org/Database_Description#Table_Overview)

## 4.2.2 Φόρμα εγγραφής ιατρού

Ο χρήστης της εφαρμογής μπορεί να είναι ένας απλός περιηγητής στο Διαδίκτυο (Internet). Όμως, όπως διευκρινίστηκε, η εφαρμογή HBR δημιουργήθηκε για τους κλινικούς κυρίως ιατρούς του ελληνικού συστήματος υγείας. Για την πλήρη, λοιπόν, αξιοποίηση των υπηρεσιών της εφαρμογής πρέπει ο χρήστης να εγγραφεί και να πιστοποιηθεί η εγγραφή του (βλ. Σχήμα 5, αλγοριθμικό πλαίσιο HBR).

Για την εγγραφή του ο ιατρός πρέπει να συμπληρώσει την κατάλληλη γι' αυτό τον σκοπό φόρμα, την «MD Registration Form» (βλ. Εικόνα 4.13). Με τον υπερσύνδεσμο (hyperlink) ο ιατρός μεταφέρεται στην ηλεκτρονική φόρμα, όπου όλα τα πεδία που πρέπει να συμπληρωθούν είναι υποχρεωτικά (Εικόνα 4.17). Η φόρμα χωρίζεται σε δύο μέρη, με το πρώτο μέρος να περιέχει την απαραίτητη προς εισαγωγή πληροφορία που αφορά την Μονάδα Υγείας, στην οποία ανήκει και εργάζεται ο ιατρός (Health Unit info), και το δεύτερο μέρος να περιέχει τα πεδία της εισαγόμενης πληροφορίας σχετικά με τον ερευνητή ιατρό, που επιθυμεί να εγγραφεί στην πλατφόρμα (MD's info). Για την συμμόρφωση στον νέο διεθνή Κανονισμό GDPR, υπάρχει το αντίστοιχο πεδίο συναίνεσης, που απαιτεί τυπικά την ενέργεια «opt-in» από τον ίδιο τον χρήστη<sup>116</sup>. Τα στοιχεία που πρέπει να συμπληρωθούν από τον ιατρό για την εγγραφή του στο σύστημα, είναι τα ακόλουθα:

- Μονάδα Υγείας (επαγγελματικός χώρος του ιατρού).
- Στοιχεία επικοινωνίας με την Μονάδα Υγείας (διεύθυνση, τηλέφωνο, πόλη, ταχυδρομικός κώδικας).
- Ονοματεπώνυμο ιατρού.
- Φύλο.
- Προσωποποιημένοι μοναδικοί αριθμοί του ιατρού βάσει Νόμων:
  - Αριθμός ταυτότητας.
  - Αριθμός Φορολογικού Μητρώου (Α.Φ.Μ.).
  - Αριθμός Μητρώου Κοινωνικής Ασφάλισης (Α.Μ.Κ.Α.).
- Στοιχεία επικοινωνίας ιατρού (τηλέφωνο και λογαριασμός ηλεκτρονικού ταχυδρομείου).
- Τηλεφωνικός αριθμός επικοινωνίας ιατρού.

<sup>116</sup> <https://gdpr-info.eu/issues/consent/>

- Έγκυρος λογαριασμός ηλεκτρονικού ταχυδρομείου (email) ιατρού.
- Checkbox opt-in στην λήψη γνώσης και συγκατάθεσης στην πολιτική χρησιμοποίησης των προσωπικών και ευαίσθητων δεδομένων με βάση τον κανονισμό GDPR (προηγείται υπερσύνδεσμος για την παραπομπή στην ιστοσελίδα για την ανάγνωση της εν λόγω πολιτικής).

**Εικόνα 4.17.** Φόρμα εγγραφής ιατρού - ερευνητή (MD Registration Form).

Για κάθε ένα από τα παραπάνω πεδία, υπάρχει έλεγχος κενού πεδίου και έγκυρου email. Για την επιτυχή καταχώρηση της φόρμας εγγραφής παρέχεται σχετικό ενημερωτικό μήνυμα με περαιτέρω οδηγίες (Εικόνα 4.18). Από το σημείο αυτό και πέρα, η πολιτική της εφαρμογής HBR για την πιστοποίηση του χρήστη είναι ο έλεγχος της αίτησης και η έγκριση του ιατρού από τους διαχειριστές της πλατφόρμας (ενν. Υπουργείο Υγείας), και η υλοποίηση ηλεκτρονικών βημάτων για την πιστοποίησή του. Η πιστοποίηση περιλαμβάνει την αποστολή με ηλεκτρονική αλληλογραφία προς τον υποψήφιο χρήστη – ιατρό των διαπιστευτηρίων εισόδου του στην πλατφόρμα.

MD Registration Form



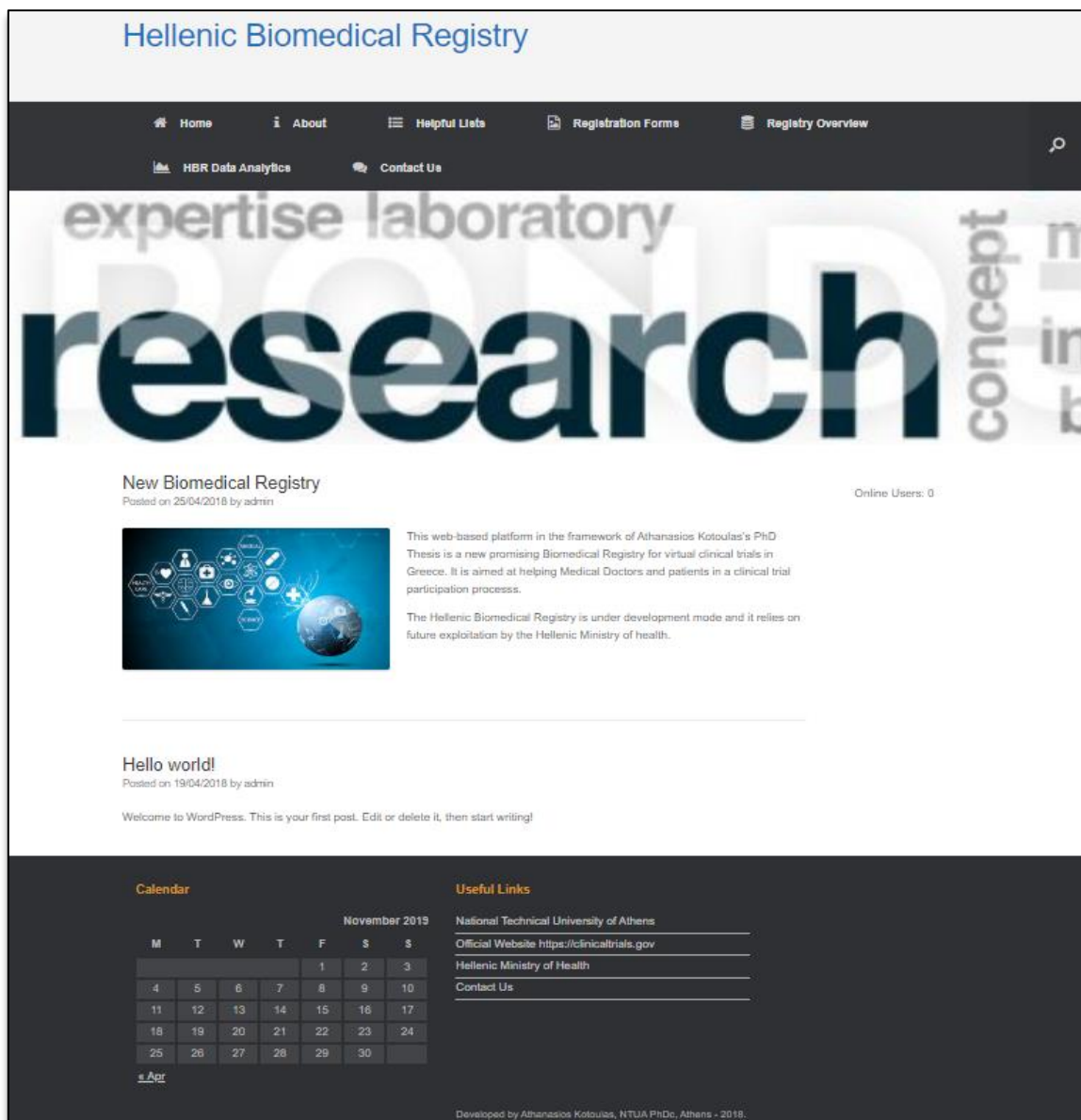
Η αίτηση εγγραφής σας καταχωρήθηκε με επιτυχία! Σύντομα θα λάβετε μήνυμα στο email που δώσατε, σχετικά με την έγκριση της αίτησής σας και κωδικούς εισόδου στην εφαρμογή HBR.

***Εικόνα 4.18.** Επιβεβαίωση επιτυχούς καταχώρησης της εγγραφής.*

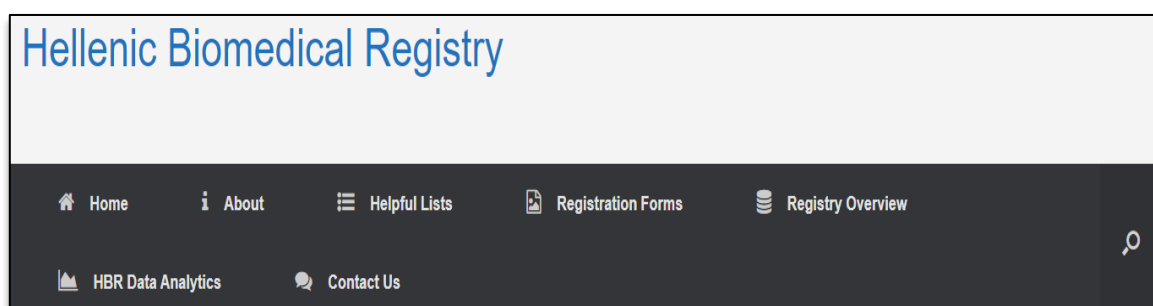
### **4.2.3 Εισαγωγή δεδομένων ασθενών μέσω CRF**

Μετά την επιτυχή εγγραφή και πιστοποίηση του χρήστη – ιατρού, ο ιατρός εισέρχεται με τα διαπιστευτήριά του στην πλατφόρμα, όπου πλέον είναι εμπλουτισμένη με περισσότερα στοιχεία, καθώς έχει αποκτήσει πρόσβαση στο δεύτερο επίπεδο της πλατφόρμας, όπως διαφαίνεται στην οργάνωση των σχεδιασμένων διεπαφών αλληλεπίδρασης του Σχήματος 6 (Εικόνα 4.19). Στο σημείο αυτό, ο ιατρός έχει πρόσβαση στο εμπλουτισμένο μενού, που περιλαμβάνει την φόρμα εισαγωγής ενός - κάθε φορά - ασθενή του στο HBR, επιλογές για την επιστροφή αποτελεσμάτων από την βάση δεδομένων που σχετίζονται με πληροφορίες ασθενών και το κυρίως πνεύμα του συστήματος, καθώς και την γενικότερη επισκόπηση σε πληροφορίες ανάλυσης δεδομένων (data analytics).

Στην Εικόνα 5.20 φαίνεται η αρχική ιστοσελίδα του διαπιστευμένου χρήστη – ιατρού, όπου πέραν της μπάρας με το μενού, μπορεί να διαβάσει τις ανακοινώσεις και λοιπό σχετικό ψηφιακά αναρτημένο περιεχόμενο του μητρώου.



**Εικόνα 4.19.** Home Page Ελληνικού Βιοϊατρικού Μητρώου.



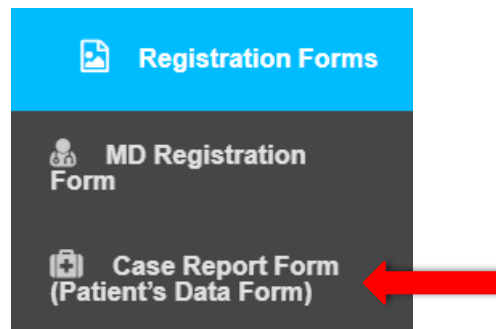
**Εικόνα 4.20.** Εμφανιζόμενο μενού πιστοποιημένου χρήστη.

Στο μενού του πιστοποιημένου χρήστη – ιατρού εμφανίζονται συνολικά οι εξής επιλογές:

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Home</li> </ul>	<p>Αρχική ιστοσελίδα HBR και σελίδα επαναφοράς χρήστη. Περιέχει τις ανακοινώσεις περιεχομένου.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ About</li> </ul>	<p>Ιστοσελίδα γενικών πληροφοριών και αντικειμενικών στόχων του HBR.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Helpful Links             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ICD-10 List</li> <li>○ Registered MD's</li> </ul> </li> </ul>	<p>Ιστοσελίδες βοηθητικών links: λίστα ICD-10 και λίστα με τους εγγεγραμμένους – πιστοποιημένους ιατρούς της πλατφόρμας.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Registration Forms             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ MD Registration</li> <li>○ Case Report Form (Patient's Data Form)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Ιστοσελίδες με φόρμες καταχώρησης πληροφορίας: φόρμα αίτησης εγγραφής ιατρού και φόρμα καταχώρησης δεδομένων υγείας ασθενούς.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Registry Overview             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Search All Registered Patients</li> <li>○ Colorectal Cancer Patients</li> <li>○ Registry Entries per Health Unit</li> </ul> </li> </ul>	<p>Ιστοσελίδες παρουσίασης πληροφοριών του μητρώου: οθόνη δυναμικής επισκόπησης της πληροφορίας όλων των καταχωρημένων ασθενών, οθόνη για την πληροφορία των ασθενών με ΚΠΕ (ως παράδειγμα πονήματος), οθόνη παρουσίασης των ασθενών ανά Μονάδα Υγείας.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HBR Data Analytics             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Disease Analytics (2017 example)</li> <li>○ Entries Analytics</li> <li>○ CRC Patients Data Analytics</li> </ul> </li> </ul>	<p>Ιστοσελίδες παρουσίασης αναλυτικής: data analytics για τις ασθένειες που καταχωρήθηκαν στο μητρώο (παράδειγμα το έτος 2017 από το νοσοκομείο προέλευσης των δεδομένων), data analytics σε καταχωρημένα δεδομένα συμπεριλαμβανομένου του ΚΠΕ.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Contact Us</li> </ul>	<p>Ιστοσελίδα με φόρμα επικοινωνίας με τους διαχειριστές της πλατφόρμας.</p>



Ο ιατρός επιλέγοντας την «Case Report Form» (CRF) μεταβαίνει στην φόρμα καταχώρησης της πληροφορίας, που αφορά το κλινικό και το μοριακό / γονιδιακό προφίλ, ενός ασθενούς του (Εικόνα 4.21). Για την καταχώρηση της πληροφορίας, ο ιατρός υποτίθεται ότι έχει λάβει την σύμφωνη γνώμη του ασθενή που παρακολουθεί και φροντίζει ιατρικώς, καθώς και την συγκατάθεσή του όσον αφορά την συμμετοχή των δεδομένων υγείας του στον σκοπό του HBR.



**Εικόνα 4.21.** Υπερσύνδεσμος μετάβασης στην CRF για την καταχώρηση των δεδομένων του ασθενή.

Για την διατήρηση της συνέπειας και την αύξηση της απόδοσης της παραγόμενης πληροφορίας από το μητρώο, πολλά πεδία της CRF είναι υποχρεωτικά. Η φόρμα CRF αποτελείται από τέσσερα μέρη (Εικόνα 4.22, A - D). Στο UI εμφανίζεται και σχετική μπάρα προόδου. Ο σχεδιασμός της CRF και η καταχώρηση της πληροφορίας του κλινικού και μοριακού / γονιδιακού προφίλ του ασθενή στην βάση δεδομένων «biomedreg», ακολούθησε το μοτίβο του Πίνακα 2 σχετικά με τα απαραίτητα DEs.

Αναλόγως την πληροφορία προς καταχώρηση και από προγραμματιστικής απόψεως, τα πεδία εισαγωγής είναι είτε DropDownLists, είτε ComboBoxes, είτε CheckBoxes, είτε Upload buttons, είτε ελεύθερο κείμενο σε TextBoxes. Στην Εικόνα 4.20 [που χωρίζεται σε Εικόνα 4.22 (A – B) και 4.22 (C – D) εξαιτίας των screenshots 'Α' έως 'D'], η πληροφορία που καταχωρείται στις οθόνες 'Α', 'Β' και 'C', αφορά τα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία του ασθενή, ενώ στην διαδοχική οθόνη 'D' καταχωρείται η πληροφορία μοριακού / γονιδιακού προφίλ. Στην Εικόνα 4.23 διαφαίνεται η δικλείδα ασφαλείας της συναίνεσης του ασθενή με ευθύνη opt-in του ιατρού που καταχωρεί.

### Case Report Form (Patient's Data Form)

Fill in this form in order to submit a new record of the available patient in a possible Clinical Trial participation.

Step 1 of 4 - General & Demographic Data

0%

CRF filled from admin at 19/11/2019

Ημερομηνία Υποβολής (Date of Submission)

19/11/2019

Μονάδα Υγείας (Health Unit)

HEALTH UNIT 'A'

Υγειονομικός Κωδικός Περιστατικού (Patient Health Unit ID)

0 of 7 max characters

In order to secure patient's anonymization, the Patient's Health Unit ID stored in the Registry is converted to HBR ID (Hellenic Biomedical Registry ID).

Φύλο (Gender)

APPEN (Male)

Ηλικία (Age)

- age -

Body Mass Index (kg/m2)

- BMI -

Πόλη (City)

ΑΘΗΝΑ (Athens)

**Next**

### Case Report Form (Patient's Data Form)

Fill in this form in order to submit a new record of the available patient in a possible Clinical Trial participation.

Step 2 of 4 - Patient's Health History

20%

Προσωπικές συνήθειες (Personal habits)

- Κάπνισμα (Smoking)
- Αλκοόλ (Alcohol)
- Καφές (Coffee)
- Αθλητισμός (Sports)
- Other (e.g Diet)

Known Allergies

Ιστορικό Χειρουργείων (Surgeries history)

Προηγούμενη συμμετοχή σε κλινική δοκιμή (Previous clinical trial participation)

- Yes
- No

Οικογενειακό ιστορικό υγείας (Family health history)

**Previous** **Next**

A
B

**Εικόνα 4.22 (A – B).** Case Report Form (φόρμα καταχώρησης δεδομένων ασθενή).

### Case Report Form (Patient's Data Form)

Fill in this form in order to submit a new record of the available patient in a possible Clinical Trial participation.

Step 3 of 4 - Patient's Clinical Profile

50%

**Κωδικός ICD-10 (Disease/Condition ICD-10)**

ICD DES

**Παθολογική Εξέταση (Physician Examination)**

Click to select...

**Συστηματική Φαρμακευτική Αγωγή (Personal Medication)**

Click to select...

**Τρέχουσες Παρεμβάσεις (Ongoing Interventions)**

Χημιοθεραπεία / Αντικαρκινική Αγωγή (Chemotherapy / Anti-cancer Medication)

Ακτινοθεραπεία (Radiotherapy)

**Κλινικές & Απεικονιστικές Εξετάσεις (Clinical & Radiological Examinations)**

Click to select...

**Σημαντικά Κλινικά & Ακτινολογικά ευρήματα (Significant Clinical & Radiological Results)**

**Post Images**

Δεν επιλέχθηκε κανένα αρχείο.

### Case Report Form (Patient's Data Form)

Fill in this form in order to submit a new record of the available patient in a possible Clinical Trial participation.

Step 4 of 4 - Patient's Molecular/Genomic Profile

75%

**Ανέβασμα αποτελέσματος βιοψίας (Upload Biopsy)**

Δεν επιλέχθηκε κανένα αρχείο.

**Ανοσοστοιχημία (Immunohistochemistry - IHC)**

Yes

No

**Βιοδείκτες Βιοψίας - Ανοσοστοιχημίας (Biopsy - IHC Biomarkers Tested)**

Click to select...

**Σταδιοποίηση Καρκίνου (Cancer Staging)**

Stage 0 (Tis N0 M0)

**Έλεγχος Γονιδίων βάσει Ασθένειας (Molecular Tests Panel based on Condition/Disease)**

Colorectal Cancer Panel Test  
Breast Cancer Panel Test  
Melanoma Panel Test  
Lymphoma Panel Test  
Inherited Heart Conditions Panel  
Gastritis/Helicobacter Pylori Panel Test

**Αποτελέσματα Μοριακής Διαγνωστικής (Molecular Diagnostics Results)**

Click to select...

**Περιγραφή μεταλλάξεων (Description of mutations)**

Ο ασθενής συναινεί στην επισκόπηση των δεδομένων του (The patient agrees displaying his/her Data Entry on Hellenic Biomedical Registry Website) \*

Select All

Yes, the patient has agreed to display his/her data entry on the website.

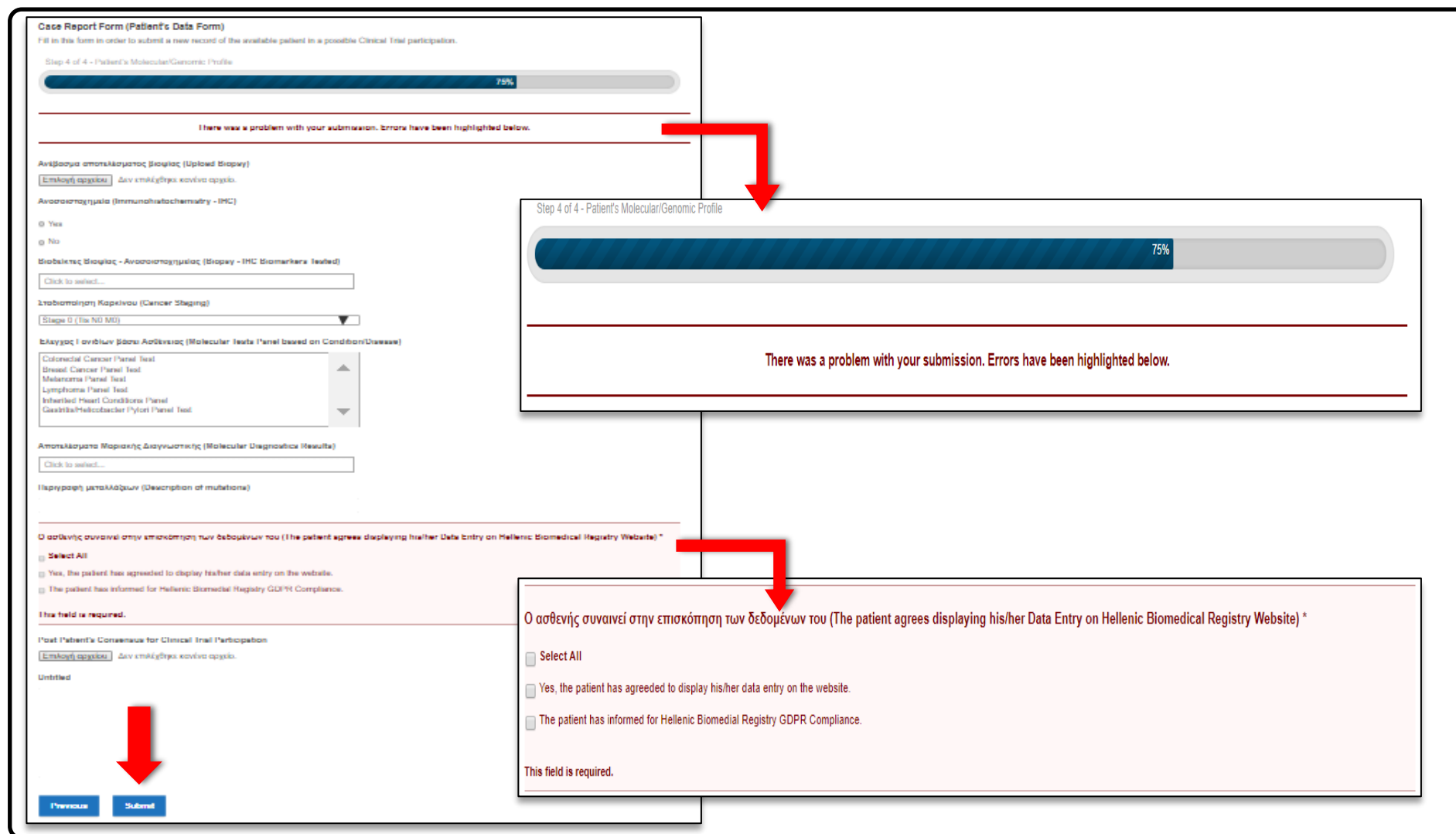
The patient has informed for Hellenic Biomedical Registry GDPR Compliance.

**Post Patient's Consensus for Clinical Trial Participation**

Δεν επιλέχθηκε κανένα αρχείο.

Untitled

**Εικόνα 4.22 (C - D).** Case Report Form (φόρμα καταχώρησης δεδομένων ασθενή).



**Εικόνα 4.23.** Παράδειγμα ειδοποίησης χρήση (alert message) στο Submission μέρος της CRF.

Αναλυτικότερα, τα βήματα που ακολουθεί ο ιατρός για την καταχώρηση στο μητρώο ενός ασθενούς του, ο οποίος επιθυμεί την ένταξή του σε κάποια εν ενεργεία ή μελλοντική κλινική μελέτη/δοκιμή, έχουν ως ακολούθως:

### Case Report Form (Patient's Data Form)

Fill in this form in order to submit a new record of the available patient in a possible Clinical Trial participation.

1. Με την επιλογή της μετάβασης στην φόρμα CRF, η εφαρμογή αναγνωρίζει τον χρήστη και την τρέχουσα ημερομηνία για την ενέργεια έναρξης συμπλήρωσης της φόρμας, εμφανίζοντας σχετική σημείωση στην οθόνη 'Α' της Εικόνας 5.22(A):

CRF filled from user1 at 19/11/2019

2. Επιλογή της ημερομηνίας υποβολής της CRF, ως ενδιάμεσος έλεγχος opt – in από την πλευρά των διαχειριστών για την ακρίβεια της υποβολής από τον ιατρό:

Ημερομηνία Υποβολής (Date of Submission)

19/11/2019

Nov 2019

M	T	W	T	F	S	S
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	

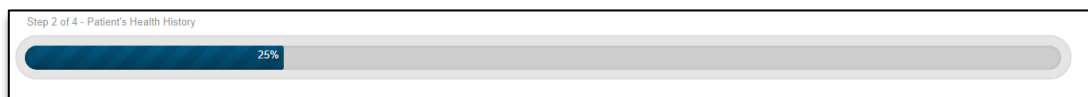
3. Καταχώρηση του υγειονομικού κωδικού του ασθενή, που θα κωδικοποιηθεί περαιτέρω από τους διαχειριστές στον κωδικό HBR:

Υγειονομικός Κωδικός Περιστατικού (Patient Health Unit ID)

0 of 7 max characters

In order to secure patient's anonymization, the Patient's Health Unit ID stored in the Registry is converted to HBR ID (Hellenic Biomedical Registry ID).

4. Καταχώρηση λοιπών γενικών και δημογραφικών στοιχείων του ασθενή, που αφορούν το φύλο, την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index – BMI) και την πόλη που διαμένει ο ασθενής.
5. Ολοκλήρωση του 25% της CRF και μετάβαση στην οθόνη 'B' της Εικόνας 5.22. Από το σημείο αυτό, αρχίζει η καταχώρηση ορισμένων δεδομένων του προσωπικού και οικογενειακού κλινικού προφίλ του ασθενή:



6. Οι προσωπικές συνήθειες δύναται να είναι αθροιστικές:

**Προσωπικές συνήθειες (Personal habits)**

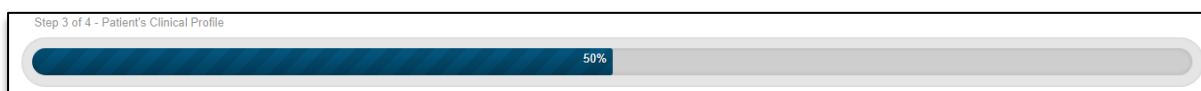
- Κάπνισμα (Smoking)
- Αλκοόλ (Alcohol)
- Καφές (Coffee)
- Αθλητισμός (Sports)
- Other (e.g Diet)

7. Οι αλλεργίες, το αναμνηστικό ιστορικό χειρουργείων και το οικογενειακό ιστορικό, καταχωρούνται σε ελεύθερο κείμενο σε TextBox.
8. Η συμμετοχή ή όχι σε προηγούμενη κλινική μελέτη καταχωρείται για στατιστικούς λόγους:

**Προηγούμενη συμμετοχή σε κλινική δοκιμή (Previous clinical trial participation)**

- Yes
- No

9. Ολοκλήρωση του 50% της CRF και συνέχιση των αποτελεσμάτων της δεδομένης στιγμής κλινικής εξέτασης του ασθενούς στην οθόνη 'C' της Εικόνας 5.22(B):



10. Καταχώρηση του κωδικού της νόσου του ασθενή κατά πρότυπο ICD-10:

Κωδικός ICD-10 (Disease/Condition ICD-10)

ICD DES

ICD DES

- C01 Κακήθες νεόπλασμα της βάσης της γλώσσας
- C07 Κακήθες νεόπλασμα της παρωτίδας
- C12 Κακήθες νεόπλασμα του απιπειδούς κόλπου
- C18 Κακήθες νεόπλασμα του παχέος εντέρου [κόλου]**
- C19 Κακήθες νεόπλασμα της ορθοσιγμοειδικής συμβολής
- C20 Κακήθες νεόπλασμα του ορθού
- C23 Κακήθες νεόπλασμα της χοληδόχου κύστης
- C33 Κακήθες νεόπλασμα της τραχείας
- C37 Κακήθες νεόπλασμα του θύμου αδένου

11. Καταχώρηση συνολικών ευρημάτων της κλινικής παθολογικής εξέτασης (στο DropDownList περιλαμβάνονται όλα τα κύρια και ενδεικτικά παθολογικά ευρήματα μιας κλινικής εξέτασης, με βάση την γενική περιγραφή τους) :

Παθολογική Εξέταση (Physician Examination)

Αρτηριακή Υπέρταση (Arterial Hypertension) x

Σακχαρώδης Διαβήτης υπό αγωγή (Diabetes mellitus under treatment) x |

- Αναιμία (Anemia)
- Αρτηριακή Υπέρταση (Arterial Hypertension)
- Σακχαρώδης Διαβήτης υπό αγωγή (Diabetes mellitus under treatment)
- Υπερλιπιδαιμία (Hyperlipidemia)**
- Αρρυθμίες (Arrhythmias)
- Καρδιακή Ανεπάρκεια / Μυοκαρδιοπάθεια (Heart Failure / Cardiomyopathy)
- Βαλβιδοπάθεια (Valve Failure))
- Έμφραγμα Μυοκαρδίου (Heart Attack)
- Νευρολογικά ευρήματα (Neurological conditions)
- Υποθυρεοειδισμός (Hypothyroidism)

12. Καταχώρηση συνολικής συστηματικής φαρμακευτικής αγωγής του ασθενούς (στο DropDownList εμφανίζονται όλα τα φάρμακα του Συνταγολογίου του ΕΟΦ με αγγλική αλφαβητική σειρά της δραστικής ουσίας):

**Συστηματική Φαρμακευτική Αγωγή (Personal Medication)**

Amoxicillin Capsule, 500 mg Capsule ✕    Calciferol Tablet, 10,000 units Tablet ✕

Ibuprofen Tablet, 200 mg Tablet ✕

Amino Acid Solution Injection, 10% 200 mL

Amino Acid Solution Injection, 20% 200 mL

Aminophylline Injection, 250 mg/10 mL Ampoule

Amiodarone Tablet, 200 mg Tablet

Amitriptyline Tablet, 10 mg Tablet

Amitriptyline Tablet, 25 mg Tablet

Amitriptyline Tablet, 50 mg Tablet

**Amlodipine Tablet, 5 mg Tablet**

Amlodipine Tablet, 10 mg Tablet

Amodiaquine + Artesunate Granular Powder, Sachet

13. Καταχώρηση ή όχι τρεχουσών αντικαρκινικών παρεμβάσεων (για νεοπλασματικές νόσους) με επιλογή ή όχι (κενό) ενός ή και τα δύο CheckBoxes:

**Τρέχουσες Παρεμβάσεις (Ongoing Interventions)**

Χημειοθεραπεία / Αντικαρκινική Αγωγή (Chemotherapy / Anti-cancer Medication)

Ακτινοθεραπεία (Radiotherapy)

Ο ιατρός μπορεί να επιλέξει αθροιστικά όλη την τρέχουσα αγωγή του ασθενή ΤΟΥ:

**Τρέχουσες Παρεμβάσεις (Ongoing Interventions)**

Χημειοθεραπεία / Αντικαρκινική Αγωγή (Chemotherapy / Anti-cancer Medication)

Ακτινοθεραπεία (Radiotherapy)

**Αντικαρκινική Αγωγή (Anti-Cancer Medication)**

CARBOPLATIN-TAXOL ✕    Avastin (Bevacizumab) ✕    FOLFOX ✕

5-FU (Fluorouracil Injection) ✕

Lartruvo (Olaratumab)

Lenalidomide

Lenvatinib Mesylate

Lenvima (Lenvatinib Mesylate)

Letrozole

**Leucovorin Calcium**

Leukeran (Chlorambucil)

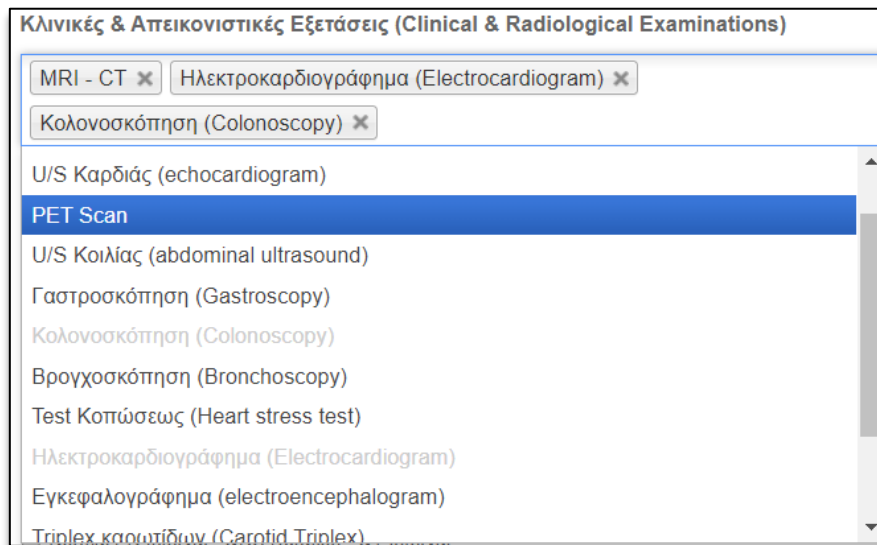
Leuprolide Acetate

Leustatin (Cladribine)

Levulan (Aminolevulinic Acid)



14. Καταχώρηση συνολικά όλων των απεικονιστικών εξετάσεων που έχουν πραγματοποιηθεί το τελευταίο διάστημα στον ασθενή και αφορούν την νόσο του:



Η πλήρη καταχώρηση του συνόλου των απεικονιστικών εξετάσεων υπό την μορφή όλων των ψηφιακών δεδομένων (video υπερήχων, ψηφιακών εικόνων ακτινογραφιών και τομών αξονικής – μαγνητικής τομογραφίας, κλπ.) εκφεύγει του αντικειμενικού σκοπού του Ελληνικού Βιοϊατρικού Μητρώου, και επιπλέον αποτελεί δύσκολο εγχείρημα και διαφορετικές ανάγκες και σχεδιασμούς σε θέματα βάσης δεδομένων. Όμως, με την καταχώρηση αυτής της πληροφορίας στο μητρώο, υποστηρίζεται ότι ο θεράπων ιατρός, που εν προκειμένω είναι ο ίδιος που συμπληρώνει την CRF, έχει πραγματοποιήσει στον ασθενή τον απαραίτητο για την ασθένειά του πλήρη απεικονιστικό έλεγχο.

15. Καταχώρηση σε TextBox ελεύθερου κειμένου για τα σημαντικά ευρήματα των απεικονιστικών – ακτινολογικών εξετάσεων.

16. Ανέβασμα της ακτινολογικής εικόνας, που ο ιατρός θεωρεί ότι πρέπει να συνοδεύει χαρακτηριστικά τον ασθενή, και δύναται να τον ομαδοποιήσει σε μια κλινική μελέτη / δοκιμή:

**Post Image**

Επιλογή αρχείου Δεν επιλέχθηκε κανένα αρχείο.

17. Ολοκλήρωση του 75% της CRF και μετάβαση στην οθόνη 'D' της Εικόνας 5.22(D). Από το σημείο αυτό, αρχίζει η καταχώρηση ορισμένων δεδομένων του μοριακού / γονιδιακού προφίλ του ασθενή:

Step 4 of 4 - Patient's Molecular/Genomic Profile

75%

18. Ανέβασμα του αρχείου (pdf ή scanned έγγραφο) της βιοψίας του ασθενή:

**Ανέβασμα αποτελέσματος βιοψίας (Upload Biopsy)**

Επιλογή αρχείου Δεν επιλέχθηκε κανένα αρχείο.

19. Επιλογή CheckBox για την διενέργεια ή όχι εξέτασης IHC στον ασθενή:

**Ανοσοϊστοχημεία (Immunohistochemistry - IHC)**

Yes

No

Με την θετική επιλογή, εμφανίζεται TextBox για την καταχώρηση μόνο του αποτελέσματος της εξέτασης IHC.

20. Καταχώρηση των συνολικών δεικτών βιοψίας:

**Βιοδείκτες Βιοψίας - Ανοσοϊστοχημείας (Biopsy - IHC Biomarkers Tested)**

KRAS x BRAF x p53 x

KRAS

BRAF

PIK3CA

PTEN

ERCC-1

Ezrin

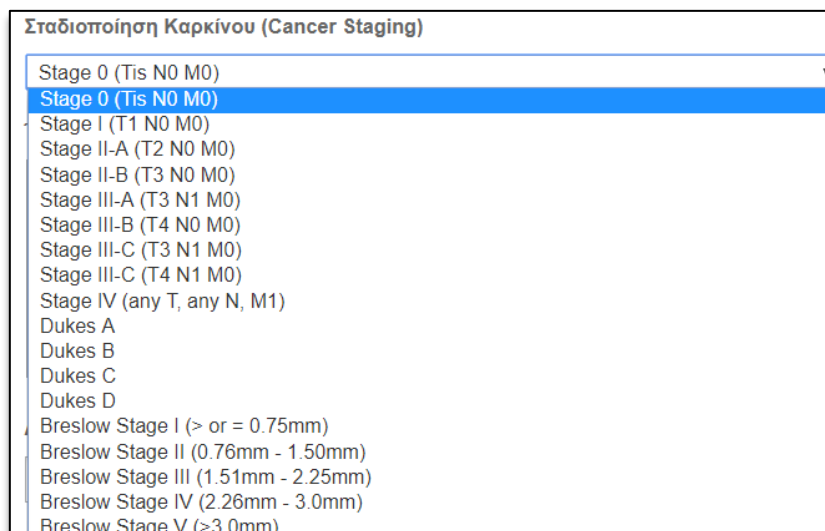
Cyclooxygenase-2

p53

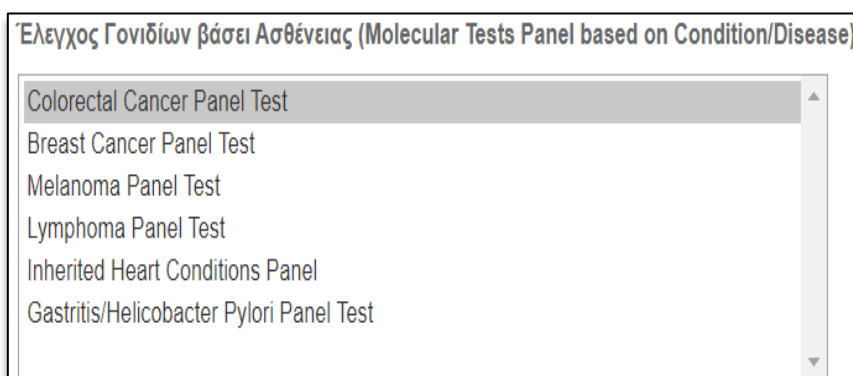
**VEGF**

18q LOH

21. Καταχώρηση της σταδιοποίησης του καρκίνου (εν προκειμένω για την χρήση του ΚΠΕ ως παράδειγμα εφαρμογής στο HBR):



22. Επιλογή αναλόγως της νόσου, των υπεύθυνων γονιδιακών ομάδων που εξεταστήκαν στον ασθενή. Στο DropDownList εμφανίζονται ενδεικτικά κάποιες νόσοι:



Τα gene panels, που εμφανίζονται σε δεύτερο χρόνο, βασίζονται στην σύγχρονη επιστημονική κατεύθυνση (χωρίς να περιορίζουν τον ιατρό στην δήλωση γονιδιακής έκφρασης σε ιστό ή σε γονιδιακό έλεγχο με εξέταση αίματος ή βιολογικών υγρών στο σημείο αυτό, διότι καλύπτεται στο επόμενο βήμα) :

**Γονίδια που αναλύθηκαν (Genes Tested)**

MLH1 x MSH2 x MSH6 x APC x |

CHEK2  
EPCAM  
KRAF  
MLH1  
MSH2  
MSH6  
**MUTYH**  
NRAF  
NTHL1  
PIK3CA

23. Καταχώρηση των αποτελεσμάτων της Μοριακής Διαγνωστικής:

**Αποτελέσματα Μοριακής Διαγνωστικής (Molecular Diagnostics Results)**

Germline mutations/alterations x

**Somatic mutations/alterations**

Germline mutations/alterations  
Microsatellite/Chromosome Instability (MSI/CIN)  
DNA Epigenetic Changes

Επειδή τα αποτελέσματα των μοριακών / γονιδιακών εξετάσεων μπορεί να είναι απόρροια διαφόρων ειδών μεταλλάξεων, με την επιλογή των αποτελεσμάτων εμφανίζεται TextBox για την καταγραφή των αποτελεσμάτων, σύμφωνα με την επιστημονική ορολογία της Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, όπως προαναφέρθηκε.

**Περιγραφή μεταλλάξεων (Description of mutations)**

24. Επιλογή με opt – in του ιατρού για την ενημέρωση του ασθενή του σε θέματα επεξεργασίας των προσωπικών και ευαίσθητων δεδομένων του και για τον σκοπό του μητρώου HBR, με υποχρεωτικό το ανέβασμα (upload) του εγγράφου συναίνεσης:

Ο ασθενής συναινεί στην επισκόπηση των δεδομένων του (The patient agrees displaying his/her Data Entry on Hellenic Biomedical Registry Website)

Deselect All

Yes, the patient has agreed to display his/her data entry on the website.

The patient has informed for Hellenic Biomedical Registry GDPR Compliance.

Post Patient's Consensus for Clinical Trial Participation

Δεν επιλέχθηκε κανένα αρχείο.

25. Αποθήκευση των καταχωρημένων δεδομένων της φόρμας CRF με το Submit button:

Case Report Form (Patient's Data Form)

Completed

100%

Thanks for contacting us! We will get in touch with you shortly.

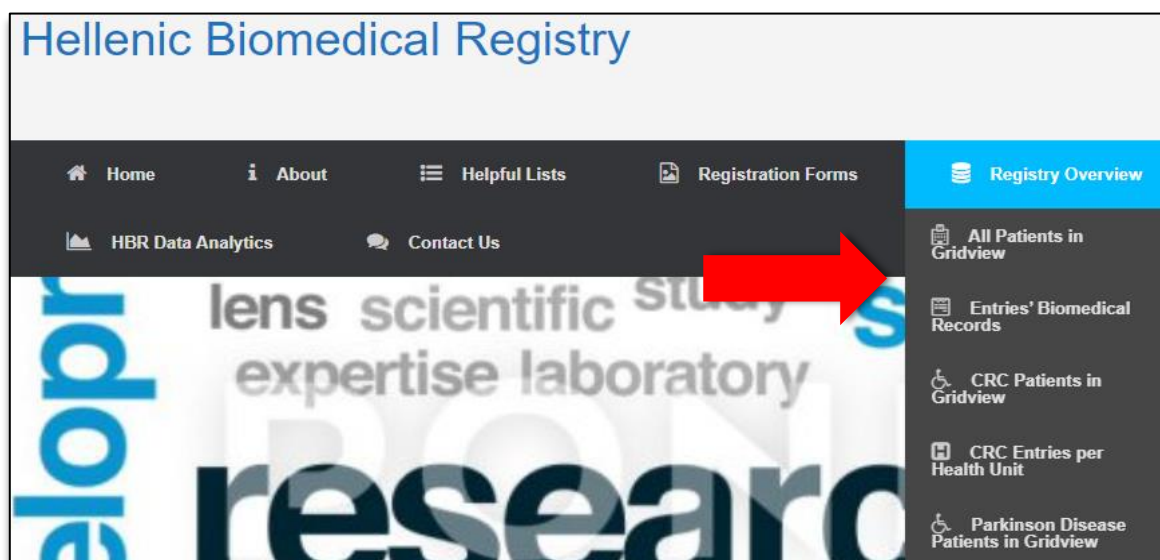
Με την επιτυχή αποθήκευση εμφανίζεται ολοκληρωμένη 100% η CRF με σχετικό μήνυμα, ενώ υπάρχει η δικλείδα ασφαλείας της Εικόνας 5.23, όσον αφορά την opt – in ενέργεια του θεράποντος ιατρού περί της συναίνεσης του ασθενή του. Κάθε φόρμα CRF διατηρείται με πρωτεύον κλειδί το id της σε δικό της πίνακα, τον πίνακα «wp\_cf\_form\_entries» της βάση δεδομένων biomedreg:

id	form_id	user_id	datestamp	status
1	CF5ade11bf60719	1	2018-04-23 19:35:55	active
2	CF5ade50c87bdde	1	2018-04-23 21:38:52	active
3	CF5ade50c87bdde	1	2018-04-23 21:44:50	active

Εν τέλει, με την επιτυχή καταχώρηση, ο χρήστης – ιατρός έχει αποθηκεύσει στο ηλεκτρονικό σύστημα έναν ασθενή του, ο οποίος επιθυμεί να πάρει μέρος σε μια κλινική έρευνα. Σημειώνεται ότι, ο ιατρός έχει δικαιώματα αλλαγών (edit) επί του προφίλ των ασθενών του, που προκύπτουν από αλλαγές των θεραπευτικών παρεμβάσεων ή των κλινικών εξετάσεων ή εξετάσεων Μοριακής Διαγνωστικής τους ή συνδυασμό αυτών.

#### 4.2.4 Πλέγματα καταχωρημένων ασθενών

Ο πιστοποιημένος χρήστης - ιατρός μπορεί να επισκοπήσει όλους τους καταχωρημένους ασθενείς του μητρώου, καθώς και άλλες σημαντικές πληροφορίες από το «Registry Overview» του μενού της εφαρμογής (Εικόνα 4.24). Μεταβαίνοντας στον υπερσύνδεσμο «All Patients in Gridview» του μενού, το οποίο σημειωτέο παραμένει σταθερό σε όλες τις οθόνες της εφαρμογής, ο ιατρός μπορεί να δει όλους τους καταχωρημένους ασθενείς των Μονάδων Υγείας, χωρίς δικαιώματα αλλαγών (edit) των άλλων καταχωρήσεων πέραν των δικών του ασθενών.



*Εικόνα 4.24. Registry Overview web pages.*

Επιλέγοντας τον υπερσύνδεσμο «All Patients in Gridview» ο ιατρός μεταβαίνει στην οθόνη εμφάνισης δύο πλεγμάτων. Το πρώτο πλέγμα αφορά το σύνολο των πραγματικών ασθενών που εισήχθησαν στην βάση δεδομένων «biomedreg» από το επιλεγμένο Τριτοβάθμιο Νοσοκομείο, οι οποίοι για το επιλεγμένο έτος 2017 αριθμούνται στους 17.421 ασθενείς ανεξαρτήτου ICD-10 (Εικόνα 4.25). Το δεύτερο πλέγμα αφορά την επισκόπηση όλων των εικονικών ασθενών που καταχωρήθηκαν μέσα από τις φόρμες CRF (Εικόνα 4.22), όπου ο ιατρός μπορεί να επιλέξει και να ταξινομήσει τους αριθμούς μιας Μονάδας Υγείας ανά ICD-10, ανά ηλικία, ανά φύλο, κ.α. Τα πεδία του κάθε πλέγματος, οπότε και οι επιστρεφόμενες πληροφορίες από την βάση δεδομένων στον φυλλομετρητή, είναι εμφανισιακά ελεγχόμενα μόνο με

διαχειριστικά δικαιώματα. Στα πλέγματα μπορεί να γίνει επισκόπηση και αναζήτηση καταχωρημένης πληροφορίας με σχετικό εμφανιζόμενο πεδίο αναζήτησης (search box) αλλά και φίλτρων του πλέγματος.

Ο σκοπός της εικονικής καταχώρησης ασθενών μέσω CRFs με δυνητικώς αντικειμενικές πληροφορίες κλινικού και μοριακού / γονιδιακού προφίλ, είναι για την απόδειξη της αποθήκευσης της όποιας επιστημονικώς έγκυρης πληροφορίας από μία συμπληρωμένη CRF, καθώς και για την απόδειξη της λειτουργικότητάς της για τους χρήστες – ιατρούς ερευνητές του μητρώου. Το αποτέλεσμα αποδίδεται στην Εικόνα 4.26. Στην ίδια Εικόνα, επειδή η φόρμα CRF από μόνη της περιέχει πολλά πεδία εισαγωγής δεδομένων, στο UI της οθόνης του πλέγματος χρησιμοποιείται scrollbar για την εμφάνιση όλων των καταχωρημένων δημογραφικών, κλινικών και μοριακών δεδομένων των ασθενών. Επίσης, στο εν λόγω πλέγμα των εικονικών ασθενών από συμπληρωμένες CRF εμφανίζονται σε μικροφωτογραφία η χαρακτηριστική απεικονιστική εικόνα του κάθε ασθενή, καθώς και εικονικά επισυναπτόμενα σχετικά αρχεία κειμένου τύπου PDF.

All\_Patients\_251GH\_2017

ID: ΦΥΛΟ: ΗΛΙΚΙΑ: ΠΟΛΗ: ICD: ΔΙΑΓΝΩΣΗ:  
 ID ΦΥΛΟ ΗΛΙΚΙΑ ΠΟΛΗ ICD ΔΙΑΓΝΩΣΗ CLEAR FILTERS

Show 10 entries Search:

ID	ΦΥΛΟ	ΗΛΙΚΙΑ	ΠΟΛΗ	ICD	ΔΙΑΓΝΩΣΗ
1	ΘΗΛΥ	83	ΠΕΤΡΟΥΠΟΛΗ	A02	Άλλες λοιμώξεις από σαλμονέλλα
2	ΘΗΛΥ	81	ΚΟΡΙΝΘΙΑ	A02.1	Σηψαιμία από σαλμονέλλα
3	ΘΗΛΥ	81	ΑΘΗΝΑ	A04	Άλλες βακτηριακές εντερικές λοιμώξεις
4	ΑΡΡΕΝ	92	ΜΕΝΙΔΙ	A04	Άλλες βακτηριακές εντερικές λοιμώξεις
5	ΘΗΛΥ	17	ΑΘΗΝΑ	A04.5	Εντερίτιδα από καμπιλοβακτηρίδιο
6	ΘΗΛΥ	85	ΣΤΑΜΑΤΑ	A04.7	Εντεροκαλίτιδα από Clostridium difficile
7	ΑΡΡΕΝ	25	ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ	A05.8	Άλλες καθορισμένες βακτηριακές τροφικές δηλητηριάσεις
8	ΘΗΛΥ	22	ΓΕΡΑΚΑΣ	A05.9	Βακτηριακή τροφιογενής δηλητηρίαση, μη καθορισμένη
9	ΑΡΡΕΝ	43	ΓΕΡΑΚΑΣ	A08	Ιογενείς και άλλες καθορισμένες εντερικές λοιμώξεις
10	ΑΡΡΕΝ	85	ΑΘΗΝΑ	A08	Ιογενείς και άλλες καθορισμένες εντερικές λοιμώξεις

Showing 1 to 10 of 17,421 entries

Showing 1 to 10 of 17,421 entries



« < 1 2 3 4 5 ... 1743 > »

**Εικόνα 4.25.** Πλέγμα αντικειμενικής πληροφορίας των συνολικών ασθενών έτους 2017 του επιλεγμένου Τριτοβάθμιου Νοσοκομείου. (Είναι σημαντικό το sorting και filtering με παράμετρο τον κωδικό ICD-10.)

Search All Patients

Show 10 entries

Search:

Health Unit	Φύλο (Gender)	Age	Known Allergies	Ιστορικό Χειρουργιών (Surgeries history)	Οικογενειακό ιστορικό υγείας (Family health history)	Κωδικός ICD-10 (Disease/Condition ICD-10)	Physician Examination (Πολολογική Εξήταση)	Ενστησιακή Φαρμακευτική Αγωγή (Personal Medication)	Αντικαρκινική Αγωγή (Anti-Cancer Medication)	Electrocardiogram (ECG) Results	Σημαντικά Κλινικά & Ακτινολογικά ευρήματα (Significant Clinical & Radiological Results)	Post Images	Βιοψία (Biopsy Results)	Ανέβασμα αποτελέσματος βιοψίας (Upload Biopsy)	Ανοσοϊστοχημία (Immunohistochemistry -IHC)	Βιοδείκτες Βιοψίας - Ανοσοϊστοχημίας (Biopsy -IHC Biomarkers Tested)	Other Biopsy - IHC biomarkers tested.	Cancer Staging	Έλεγχος Γονιδίων βάσει Αοθίνεως (Molecular Tests Panel based on Condition/Disease)	Genes Tested	Αποτελέσματα Μοριακής Διαγνωστικής (Molecular Diagnostics Results)	Περιγραφή μεταλλάξεων (Description of mutations)	Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)	User
251 Γενικό Νοσοκομείο Αρρομπίας (251 ΓΠΑ)	APPEN (Male)	50	Παικίλη.	1. Σκωληκοειδισμιά το 2000 στο 251 ΓΠΑ. 2. Πατρίρας & οφραίαση πολυπόδων στο ανόν κόλον το 2010 σε δώλη ιατρό. 3. Κολοκασμίαση & κολοκασμίαση το 2018 στο 251 ΓΠΑ.	1. Εποζύγγιλης α-ΜΑ από την μητέρα. 2. Πατρίρας απβίλους στο 55 από CRC.	C18 Κανάβης νεόπλασμα του παχίος εντέρου [κόλον]	Αναμία (Anemia), Υπερλιπιδώμια (Hyperlipidemia)	Atorvastatin Tablet, 20 mg/1Tablet	Avastin (Bevacizumab), Eloxatin (Oxaliplatin), Erbitux (Cetuximab), 5-FU (Fluorouracil-Topical), Leucovorin Calcium, Xeloda (Capecitabine)	Normal Sinus Rhythm, Normal PR Interval - QRS Duration - QT Interval			<a href="#">biopsy_results_20181.pdf</a>		Yes	KRAS, BRAF, p53, VEGF, MLH1, PMS2, MSH2, MSH6		Stage III-A (T3 N1 M0)	Colorectal Cancer Panel Test	APC, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH	Somatic mutations/alterations, Germline mutations/alterations	MLH1 truncated protein -> MLH1 gene frameshift mutation c.567-568delGA		0 admin
401 Στρατιωτικό Νοσοκομείο	APPEN (Male)	75	G-RFD	1. Αμφυδακασμιά 15 ετών. 2. Ομφαλοκήλη 38 ετών	Μητέρα αποθωνών από ηπατουκασμιά Ca. Πατρίρας αποθωνών από OEM.	C18 Κανάβης νεόπλασμα του παχίος εντέρου [κόλον]	Αρτηριακή Υπέρταση (Arterial Hypertension), Σακχαρώδης Διαβήτης υπό αγωγή (Diabetes mellitus under treatment), Έμφραγμα Μυοκαρδίου (Heart Attack), Υπέρταση Φαρμακευτική Αγωγή (Under Medication)	Acetylsalicylic Acid Tablet, 300 mg/1Tablet		Normal Sinus Rhythm, Abnormal PR Interval or QRS Duration or QT Interval			<a href="#">biopsy_results_20181.pdf</a>		No	KRAS, BRAF, p53, VEGF		0 Stage IV (any T, any N, M1)	Colorectal Cancer Panel Test	APC, BRAF, KRAF, PIK3CA, TP53	Somatic mutations/alterations	1)KRAS codon 12 c.35G>A 2) PIK3A p.G12D and c.1824G>A (p.E542Q)		user1

Εικόνα 4.26. Ευδεικτικό στιγμιότυπο οθόνης πλέγματος πληροφορίας των καταχωρημένων εικονικών ασθενών.



#### 4.2.5 Αναλυτική επισκόπηση συνολικών βιοϊατρικών φακέλων

Ο δεύτερος υπερσύνδεσμος του menu subitem «Registry Overview», το link «Entries' Biomedical Records», οδηγεί στην ιστοσελίδα όπου φαίνονται όλες οι φόρμες CRFs που καταχωρήθηκαν στο σύστημα, δηλαδή όλοι οι EPBRs (Electronic Patient Biomedical Record - EPBR). Ουσιαστικά, το link «Entries' Biomedical Records» οδηγεί στην αναλυτική παρουσίαση όλων των ασθενών που εθελοντικά συναίνεσαν στην συμμετοχή τους στο HBR (εφεξής EPBRs ή απλά (ηλεκτρονικών) βιοϊατρικών φακέλων).

Στην πρώτη οθόνη του «Entries' Biomedical Records» αντιπαρατίθενται δύο components τύπου DropDownList, τα οποία λειτουργούν ως σημεία ορισμού παραμέτρων για την εύρεση των βιοϊατρικών φακέλων (Εικόνα 4.27-A). Το ένα DropDownList εισάγει στο κατάλληλο μέρος του κώδικα την παράμετρο για την Μονάδα Υγείας που θέλει ο χρήστης να επικεντρωθεί (Εικόνα 5.27-B), και το άλλο την παράμετρο για την επιθυμητή επισκόπηση ενός ICD-10 (δηλαδή μιας ορισμένης νόσου) στην δεδομένη Μονάδα Υγείας της προηγούμενης παραμέτρου (Εικόνα 4.27-C). Οι παράμετροι λειτουργούν μεμονωμένα ή αθροιστικά για την εύρεση των επιθυμητών βιοϊατρικών φακέλων. Με την επιλογή μίας και μόνο παραμέτρου εμφανίζεται Reset button για την επαναφορά στην αρχική κατάσταση (Εικόνα 4.27-D), ενώ στην ανεπιτυχή αναζήτηση επί ορισμένων παραμέτρων εμφανίζεται σχετικό μήνυμα μαζί με Clear button για την επαναφορά των components σε κατάσταση ορισμού παραμέτρων (Εικόνα 4.27-E).

Η ιστοσελίδα «Entries' Biomedical Records» έχει «parent» το menu item «Registry Overview», οπότε ακολουθεί τις βιβλιοθήκες και inherited κώδικα του parent. Για την εμφάνιση της πρώτης οθόνης καλείται Action hook edit() με παραμέτρους το αντίστοιχο post\_id από τον πίνακα wp\_post (βλ. παρόμοια προσέγγιση στο Υποκεφάλαιο 4.2.1), ενώ για την επιστροφή στον browser των αποτελεσμάτων από τις παραμέτρους των Εικόνων 4.27-A και 4.27-B χρησιμοποιείται Action hook filter().

Entries' Biomedical Records

Monáda Ygeías (Health Unit) A

Κωδικός ICD-10 (Disease/Condition ICD-10)

Search

---

Monáda Ygeías (Health Unit) B

HEALTH UNIT 'A'

HEALTH UNIT 'B'

251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας (251 ΓΝΑ)

401 Στρατιωτικό Νοσοκομείο

Αγία Ελένη - Σπηλιωπούλειο

Αγιοι Ανάργυροι

Αγιος Σάββας

Αιγινήτειο

Αλεξάνδρα

Αμαλία Φλέμινγκ

Ανδρέας Συγγρός

Αρεταίειο

Ασκληπιείο Βούλας

Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας Πειραιά «Αγιος Παντελεήμων»

Γενικό Νοσοκομείο Πατησίων

Γεώργιος Γεννηματάς

Δρομοκαΐτειο

EKA

Έλενα Βενιζέλου

---

Κωδικός ICD-10 (Disease/Condition ICD-10) C

ICD DES

C01 Κακήθες νεόπλασμα της βάσης της γλώσσας

C07 Κακήθες νεόπλασμα της παρωτίδας

C12 Κακήθες νεόπλασμα του απεισοδούς κόλπου

**C18 Κακήθες νεόπλασμα του παχέος εντέρου [κόλου]**

C19 Κακήθες νεόπλασμα της ορθοσιμοειδικής συμβολής

C20 Κακήθες νεόπλασμα του ορθού

C23 Κακήθες νεόπλασμα της χοληδόχου κύστης

C33 Κακήθες νεόπλασμα της τραχείας

C37 Κακήθες νεόπλασμα του θύμου αδένα

C43.0 Κακήθες μελάνωμα του χειλούς

C43.1 Κακήθες μελάνωμα του βλεφάρου, συμπεριλαμβανομένου του κανθού

C43.2 Κακήθες μελάνωμα του ωτός και του έξω ακουστικού πόρου

C43.3 Κακήθες μελάνωμα άλλων και μη καθορισμένων τμημάτων του προσώπου

C43.4 Κακήθες μελάνωμα του τριχωτού της κεφαλής και του τραχήλου

C43.5 Κακήθες μελάνωμα του κορμού

C43.6 Κακήθες μελάνωμα του άνω άκρου, συμπεριλαμβανομένου του ώμου

C43.7 Κακήθες μελάνωμα του κάτω άκρου, συμπεριλαμβανομένου του ισχίου

C43.9 Κακήθες μελάνωμα του δέρματος, μη καθορισμένο

C44.9 Κακήθες νεόπλασμα του δέρματος, μη καθορισμένο

---

Monáda Ygeías (Health Unit) D

HEALTH UNIT 'B'

Search Reset

---

Monáda Ygeías (Health Unit) E

Παιδών Αγία Σοφία

Search Clear

This search returned no results.

**Εικόνα 4.27 (A – E).** Εισαγωγή παραμέτρων στο UI για την επιλογή των επιθυμητών βιοϊατρικών φακέλων. (E: Η επιλογή μιας ΜΥ που δεν έχει στοιχεία στην ΒΔ του μητρώου, επιστρέφει σχετικό μήνυμα.)

Έχοντας εισάγει εικονικούς ασθενείς με αντικειμενικά κλινικά και μοριακά δεδομένα για τον έλεγχο λειτουργικότητας της CRF, έχουν στην ουσία εισαχθεί εικονικοί ηλεκτρονικοί βιοϊατρικοί φάκελοι. Ορίζοντας παραμέτρους μια Μονάδα Υγείας ή/και έναν κωδικό νόσου κατά ICD-10, στην οθόνη «Entries' Biomedical Records», ο ιατρός λαμβάνει επισκόπηση της πληροφορίας των ασθενών της

ορισμένης Μονάδας Υγείας και για το ορισμένο ICD-10. Ενδεικτικό στιγμιότυπο οθόνης παρουσιάζεται στην Εικόνα 4.28.

Μονάδα Υγείας (Health Unit) 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας (251 ΓΝΑ)

Κωδικός ICD-10 (Disease/Condition ICD-10) C18 Κακόηθες νεόπλασμα του παχέος εντέρου [κόλου]

Search Reset


Μονάδα Υγείας (Health Unit) 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας (251 ΓΝΑ)

Υγιονομικός Κωδικός Περιστατικού (Patient Health Unit ID) 100.100

Κωδικός ICD-10 (Disease/Condition ICD-10) C18 Κακόηθες νεόπλασμα του παχέος εντέρου [κόλου]

Ημερομηνία Υποβολής (Date of Submission) 19/11/2018

Post Images



Edit Entry Edit Entry  
Delete Entry Delete Entry

Φύλο (Gender) APPEN (Male)

Ηλικία (Age) 50

Πόλη (City) ΑΘΗΝΑ (Athens)

Παθολογική Εξέταση (Physician Examination)

- Αναιμία (Anemia)
- Υπερλιπιδαιμία (Hyperlipidemia)

Συστηματική Φαρμακευτική Αγωγή (Personal Medication)

- Atorvastatin Tablet, 20 mg Tablet

Κλινικές & Απεικονιστικές Εξετάσεις (Clinical & Radiological Examinations)

- X-rays
- MRI - CT
- PET Scan
- U/S Κοιλίας (abdominal ultrasound)
- Καλονοσκόπηση (Colonoscopy)
- Ηλεκτροκαρδιογράφημα (Electrocardiogram)

Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) N/A

Ανοσοϊστοχημεία (Immunohistochemistry - IHC) Yes

Σταδιοποίηση Καρκίνου (Cancer Staging) Stage III-A (T3 N1 M0)

Αντίβιομα αποτελέσματα βιοψίας (Upload Biopsy) [biopsy\\_results\\_20181.pdf](#)

Έλεγχος Γονιδίων βάσει Ασθένειας (Molecular Tests Panel based on Condition/Disease) Colorectal Cancer Panel Test

Γονίδια που αναλύθηκαν (Genes Tested)

- APC
- MLH1
- MSH2
- MSH6
- MUTYH

Αποτελέσματα Μοριακής Διαγνωστικής (Molecular Diagnostics Results)

- Somatic mutations/alterations
- Germline mutations/alterations

Περιγραφή μεταλλάξεων (Description of mutations) MLH1 truncated protein -> MLH1 gene frameshift mutation c.597-598delGA

**Εικόνα 4.28.** Ηλεκτρονικός Βιοϊατρικός Φάκελος Ασθενή HBR εικονικής CRF με αντικειμενικά δεδομένα.

Όπως διαφαίνεται στο παράδειγμα του εικονικού βιοϊατρικού φακέλου της Εικόνας 4.28 με ΚΠΕ ως κωδικοποιημένο ICD-10, ο ιατρός έχει μπροστά του, από πάνω προς τα κάτω, την γενική πληροφορία περί Μονάδας Υγείας, το ICD-10 και την ημερομηνία καταχώρησης του ασθενή (οπότε και την επιθυμία του να συμμετάσχει

στην φιλοσοφία του μητρώου HBR, την κλινική - παθολογική εικόνα μαζί με μια χαρακτηριστική ακτινολογική απεικόνιση, την τρέχουσα φαρμακευτική του αγωγή, το ιστορικό χειρουργείων, πληροφορίες για προηγούμενες θεραπείες και συμμετοχή σε κλινική μελέτη/δοκιμή, καθώς και τα αποτελέσματα Παθολογοανατομίας και Μοριακής Διαγνωστικής. Ειδικά για τις γονιδιακές εξετάσεις, εμφανίζονται τόσο οι εξεταζόμενοι γονιδιακοί τόποι όσο και οι - ακριβής σε ορολογία - ονομασίες των μεταλλάξεων.

Έχοντας την ζητούμενη πληροφορία στην μορφή διεπαφής της Εικόνας 4.28, ο ιατρός μπορεί ευκολότερα να αντιληφθεί την κατάσταση του εκάστοτε ασθενή, προτού τον επιλέξει για την συμμετοχή του σε μια κλινική δοκιμή ενός παρεμβατικού παράγοντα. Με το κόκκινο πλαίσιο στην ίδια εικόνα επισημαίνεται η δυνατότητα αλλαγών (edit) επί των βιοϊατρικών φακέλων, που δίνεται στην εφαρμογή μόνο στον αντίστοιχο θεράποντα ιατρό των ασθενών.

#### **4.2.6 Πλέγμα ασθενών με ΚΠΕ**

Στα subitems του «Registry Overview» στο μενού της εφαρμογής HBR, παρέχεται ο υπερσύνδεσμος «CRC Patients in Gridview» (βλ. Εικόνα 4.24). Με την επιλογή μετάβασης στην εν λόγω ιστοσελίδα, εκτελούνται δύο SQL queries για την εμφάνιση στο UI της πληροφορίας των καταχωρημένων ασθενών των ΜΥ 'Α' και 'Β' (Εικόνα 4.29), οι οποίοι κωδικοποιήθηκαν κατά HBR\_ID και αναφέρθηκαν σχετικώς στο Υποκεφάλαιο 4.1.5 και βοηθητικά φαίνονται στο Σχήμα 8.

Με την ενέργεια αυτή παίρνοντας ως παράδειγμα τον ΚΠΕ, ο ιατρός έχει γενικότερη επισκόπηση σε μορφή πλέγματος των ασθενών με ΚΠΕ δύο ΜΥ. Τα πλέγματα πληροφορίας των εικονικών ΜΥ 'Α' και 'Β' προσφέρουν διαλογή (sorting) και φιλτράρισμα πληροφορίας (filtering) στο επίπεδο διεπαφής. Η αρχική εμφάνιση λιγότερων ή περισσότερων πεδίων στο κάθε πλέγμα έγκειται μόνο σε δικαιώματα διαχειριστή του μητρώου, ο οποίος μπορεί να παραμετροποιήσει και να επέμβει στον πηγαίο κώδικα της εφαρμογής. Όμως, δίνεται στον χρήστη η δυνατότητα εμφάνισης ή απόκρυψης πεδίων του πλέγματος «on the fly», δηλαδή σε επίπεδο φυλλομετρητή με χρήση JavaScript κώδικα, όπως φαίνεται στο πλέγμα της ΜΥ 'Β' στην Εικόνα 4.29. Στην ίδια εικόνα, επίσης, ενδεικτικά φαίνεται ότι στο πλέγμα με τους ασθενείς της ΜΥ

‘Α’ υπάρχει πεδίο με την πληροφορία του εκάστοτε θεράποντα ιατρού, ο οποίος είναι ο υπεύθυνος ιατρός για τον ίδιο τον ασθενή και ο οποίος συμπερασματικά έχει καταχωρήσει τον συγκεκριμένο ασθενή της σειράς στο μητρώο.

Ως αποτέλεσμα είναι ότι, ο κάθε χρήστης – ιατρός του HBR μπορεί να έχει γνώση των θεραπόντων ιατρών όλων των ασθενών, οπότε δύναται ευκολότερα να συνεργαστεί μαζί τους στην συγκέντρωση ενός ‘cohort’ ασθενών με επιλεγμένα κριτήρια για την εισαγωγή σε μια κλινική δοκιμή. Σε συνδυασμό ειδικώς με την πληροφορία των οθονών του υπερσυνδέσμου «Entries’ Biomedical Records», προάγεται εκτός της ιατρικής συνεργασίας, και η εξεύρεση κατάλληλου αριθμού συμμετεχόντων ασθενών από κάθε ΜΥ, διότι μπορεί εύκολα να καθοριστούν κριτήρια εισαγωγής και περιορισμού (inclusion/exclusion criteria) για μια κλινική μελέτη/δοκιμή βάσει των βιοϊατρικών φακέλων.

The screenshot displays the HBR Registry Overview interface. At the top, there is a navigation menu with options like Home, About, Helpful Lists, Registration Forms, and Registry Overview. Below the menu, there are links for HBR Data Analytics and Contact Us. The main content area is divided into two sections: 'MONADA YGHEIAS 'A'' (Health Unit 'A') and 'MONADA YGHEIAS 'B'' (Health Unit 'B').

The 'MONADA YGHEIAS 'A'' section shows a table with columns: id, HBR ID, ΦΥΛΟ, ΗΛΙΚΙΑ, ΠΟΛΗ, ΚΛΙΝΙΚΗ, ICD, ΔΙΑΓΝΩΣΗ, and ΘΕΡΑΠΩΝ ΙΑΤΡΟΣ. A dropdown menu is open over this table, showing options: 'All Patients in Gridview', 'Entries' Biomedical Records', 'CRC Patients in Gridview', and 'Parkinson Disease Patients in Gridview'. A red box highlights the 'ΘΕΡΑΠΩΝ ΙΑΤΡΟΣ' column in the table.

The 'MONADA YGHEIAS 'B'' section shows a table with columns: ID, HBR ID, ΦΥΛΟ (GENDER), ΗΛΙΚΙΑ (AGE), ΠΟΛΗ (CITY), ΚΛΙΝΙΚΗ, ICD-10, ΔΙΑΓΝΩΣΗ (DIAGNOSIS), ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ, ΜΟΡΙΑΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ, and ΘΕΡΑΠΩΝ ΙΑΤΡΟΣ. A red box highlights the 'Columns' button, and a red arrow points to a column configuration menu that lists various data fields: ID, HBR ID, ΚΩΔ. ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ, ΦΥΛΟ (GENDER), ΗΛΙΚΙΑ (AGE), ΠΟΛΗ (CITY), ΚΛΙΝΙΚΗ, ΙCD-10, ΔΙΑΓΝΩΣΗ (DIAGNOSIS), ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ, ΜΟΡΙΑΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ, and ΘΕΡΑΠΩΝ ΙΑΤΡΟΣ.

**Εικόνα 5.29.** Εμφάνιση αντικειμενικών δεδομένων ασθενών με ΚΠΠΕ των Μονάδων Υγείας ‘Α’ και ‘Β’.

Ομοίως με τους βιοϊατρικούς φακέλους στην ιστοσελίδα «Entries' Biomedical Records», δικαίωμα edit έχει ο ιατρός μόνο στους ασθενείς που έχει καταχωρήσει και αναγνωρίζεται από το σύστημα, με εκχωρημένα «Grants» από το διαχειριστικό περιβάλλον. Για παράδειγμα στην Εικόνα 4.30, ο ΙΑΤΡΟΣ -1 για να αναθεωρήσει το περιεχόμενο του ασθενή του ή ακόμη και να τον διαγράψει από το μητρώο, κάνει κλικ μέσα στην σειρά εγγραφής (in-line) (Εικόνα 4.30-A). Έπειτα, με την εμφανιζόμενη επιλογή edit αναδύεται σχετικό παραθυρικό περιβάλλον με τα στοιχεία του δεδομένου ασθενή προς τροποποίηση (Εικόνα 4.30-B).

The image shows a web interface for a health unit. At the top, it says 'ΜΟΝΑΔΑ ΥΓΕΙΑΣ 'Α' (HEALTH UNIT 'A')'. There are utility icons for 'Clear filters', 'Columns', 'Print', 'Excel', and 'CSV'. A search bar is present. Below the search bar, there's a 'Show 10 entries' dropdown. A table of patient records is displayed with columns: ID, HBR ID, ΦΥΛΟ, ΗΛΙΚΙΑ, ΠΟΛΗ, ΚΛΙΝΙΚΗ, ICD, ΔΙΑΓΝΩΣΗ, and ΘΕΡΑΠΩΝ ΙΑΤΡΟΣ. The first row contains: 1, HUA2017C18.1, APPE, 77, ΚΑΛΛΙΘΕΑ, ΟΓΚ, C18, Κακόηθες νεόπλασμα του παχέος εντέρου [κόλου], ΙΑΤΡΟΣ - 1. A red arrow points to the 'Edit' icon in the table's toolbar. Another red arrow points from the 'Edit' icon to a pop-up form titled 'Edit entry'. The form contains fields for: HBR ID (HUA2017C18.1), ΥΓ\_ΚΩΔΙΚΟΣ, ΚΩΔ\_ΠΕΡΙΣΤ, ΦΥΛΟ (APPE), ΗΛΙΚΙΑ (77), ΠΟΛΗ (ΚΑΛΛΙΘΕΑ), ΚΛΙΝΙΚΗ (ΟΓΚ), ICD (C18), ΔΙΑΓΝΩΣΗ (Κακόηθες νεόπλασμα του παχέος εντέρου [κόλου]), ΜΟΝΑΔΑ ΥΓΕΙΑΣ (ΜΟΝΑΔΑ ΥΓΕΙΑΣ Α), and ΘΕΡΑΠΩΝ ΙΑΤΡΟΣ (ΙΑΤΡΟΣ - 1). At the bottom of the form are buttons for 'CANCEL', 'PREV', 'NEXT', 'APPLY AND ADD NEW', and 'OK'. A large letter 'A' is in the top right of the screenshot area, and a large letter 'B' is in the bottom right of the pop-up form area.

**Εικόνα 4.30.** Ενέργεια edit στην εγγραφή του ασθενή από τον θεράποντα ιατρό του. A: Εμφάνιση edit με in-line click. B: Edit με εμφάνιση pop-up form.

#### 4.2.7 Εμφάνιση του αριθμού ασθενών με ΚΠΕ ανά Μονάδα Υγείας

Στις σημαντικότερες λειτουργίες που προσφέρει η εφαρμογή HBR είναι η δυνατότητα άμεσης εμφάνισης του αριθμού των ασθενών για μια νόσο και ανά ΜΥ. Ο ιατρός με τον υπερσύνδεσμο «CRC Entries per health Unit» μεταβαίνει στην ιστοσελίδα, όπου ταυτόχρονα εκτελείται SQL query στην βάση δεδομένων επιστρέφοντας τους αριθμούς των ασθενών σε κάθε δεδομένη Μονάδα Υγείας για δεδομένη παράμετρο ICD-10.

Ενδεικτικά, με τον ΚΠΕ (με ICD-10 το C18) ως παράδειγμα από την μεθοδολογία του Σχήματος 6 και δημιουργώντας τις εικονικές Μονάδες Υγείας 'Α' και 'Β' με αντικειμενικά δεδομένα, στην Εικόνα 5.31-A φαίνεται η οθόνη του χρήστη – ιατρού για την ενημέρωση επί του συνολικού αριθμού των ασθενών ΚΠΕ στις ΜΥ 'Α' και 'Β'. Η εμφάνιση του αριθμού των ασθενών ανά ΜΥ για μια δεδομένη νόσο, τον ΚΠΕ εν προκειμένω, αποτελεί έμμεση και ταχεία επισκόπηση για τον ιατρό επί των διαθέσιμων ασθενών για την πιθανή ένταξή τους σε ένα σύνολο ασθενών για την διεξαγωγή μιας κλινικής μελέτης/δοκιμής. Το 'SQL query' που εκτελείται για την εμφάνιση του πίνακα στην ίδια εικόνα, δύναται βεβαίως να επεκταθεί. Επί παραδείγματι, εφαρμόζοντας τα φίλτρα ICD-10 = 'C18', κλινική = 'ΗΟΓΚ'<sup>117</sup> και ΙΔΙΟΤΗΤΑ = 'ΕΙΔ.ΕΝΔΙΑΦ'<sup>118</sup> από το 'cohort' των πραγματικών ασθενών που εξήχθησαν από το ΠΣΥ του Τριτοβάθμιου Νοσοκομείου (βλ. υποκεφάλαιο 4.1.5), συστήνεται μια τρίτη εικονική ΜΥ 'Γ', οπότε το SQL query (Εικόνα 5.31-B), που εκτελείται με την εμφάνιση της οθόνης «CRC Entries per Health Unit», προσθέτει επιπλέον στήλη πληροφορίας στον πίνακα (Εικόνα 4.31-C). Η εμφάνιση του αριθμού των ασθενών για ένα ICD-10 σε περισσότερες ΜΥ στον πίνακα, επιφέρει την αλλαγή στο UI και παραμετροποιείται από το διαχειριστικό περιβάλλον είτε με open-source plugin θέματος είτε με αλλαγή του κώδικα HTML/CSS του πίνακα.

<sup>117</sup> ΗΟΓΚ: αναφέρεται στο Τμήμα Ημερήσιας Νοσηλείας (Χημειοθεραπείας – Κυτταροστατικών Φαρμάκων) το οποίο δύναται να είναι ανεξάρτητο Τμήμα του Νοσοκομείου και να έχει νοσηλευόμενους ασθενείς

<sup>118</sup> ΕΙΔ.ΕΝΔΙΑΦ.: αναφέρεται στην κατηγορία των πολιτών που είναι νόμιμοι δικαιούχοι νοσηλείας στο εν προκειμένω Νοσοκομείο

**A**

MONΑΔΑ ΥΓΕΙΑΣ 'A' (HEALTH UNIT 'A')	MONΑΔΑ ΥΓΕΙΑΣ 'B' (HEALTH UNIT 'B')
86	78

**B**

```

1 SELECT (
2   SELECT COUNT(*)
3   FROM biomedreg.health_unit_a_crc
4   ) AS 'MONADA A',
5   (SELECT COUNT(*)
6   FROM biomedreg.health_unit_b_crc
7   ) AS 'MONADA B',
8   (SELECT COUNT(*)
9   FROM biomedreg.health_unit_c_crc
10  ) AS 'MONADA C'
11 FROM dual

```

**C**

MONΑΔΑ ΥΓΕΙΑΣ 'A' (HEALTH UNIT 'A')	MONΑΔΑ ΥΓΕΙΑΣ 'B' (HEALTH UNIT 'B')	MONΑΔΑ ΥΓΕΙΑΣ 'Γ' (HEALTH UNIT 'C')
86	78	69

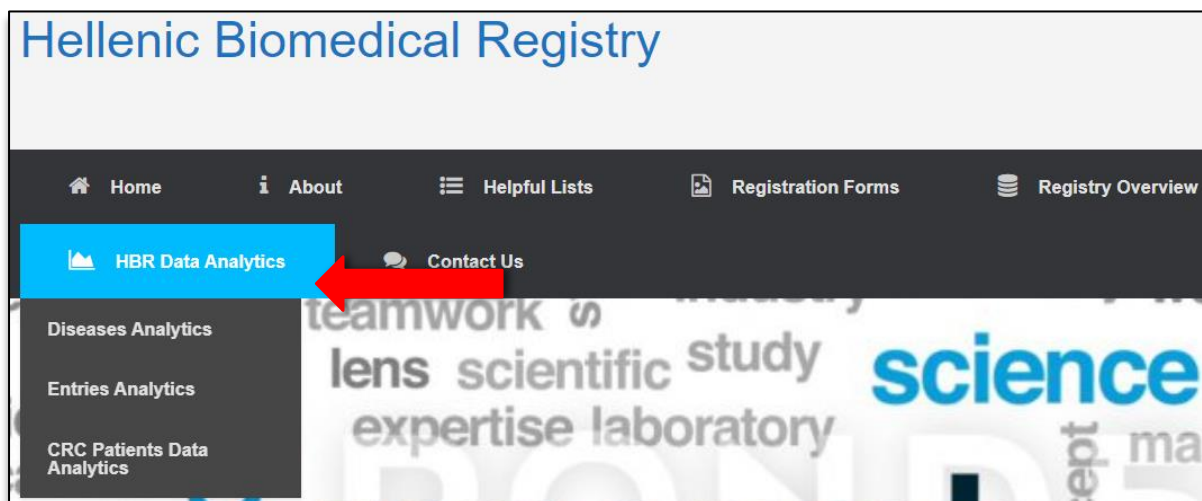
**Εικόνα 4.31.** Εμφάνιση του αριθμού των ασθενών με ΚΠΕ (C18 στο ICD-10) ανά Μονάδα Υγείας. A: εμφάνιση αριθμού σε 2 Μονάδες Υγείας. B: SQL query με COUNT(\*) που εκτελείται όταν φορτώνεται η ιστοσελίδα «CRC Entries per health Unit». C: Αποτέλεσμα SQL query με COUNT(\*) για 3 Μονάδες Υγείας.

Η μεθοδολογία COUNT(\*) μετατρέπεται και σε γράφημα (visualization) για την οπτική βοήθεια του χρήστη, το οποίο και αναφέρεται στην συνέχεια του πονήματος (βλ. Εικόνα 4.35-B) και συμπεριλαμβάνεται στα ενδεικτικά 'data analytics' της εικονικής πλατφόρμας προς τον χρήστη. Με την οπτικοποίηση του αριθμού των ασθενών ΚΠΕ ανά ΜΥ, ο χρήστης διευκολύνεται κατά πολύ στις αποφάσεις του. Βεβαίως, αυτό γίνεται περισσότερο κατανοητό όταν εφαρμοστεί για περισσότερα του ενός ICD-10, οπότε και ο ιατρός αποκτά αμέσως μια γενική εικόνα καταστάσεως ανά ΜΥ της χώρας.



## 4.2.8 Data Analytics συστήματος

Η πλατφόρμα HBR περιέχει επίσης οθόνες που δείχνουν αναλύσεις των αποθηκευμένων δεδομένων του συστήματος (Εικόνα 4.32). Ο ιατρός μπορεί να έχει εικόνες γραφημάτων από τις αναλύσεις των δεδομένων, που δύναται να είναι πολύ κατατοπιστικές και βοηθητικές για την λήψη αποφάσεών του, σε σχέση πάντοτε με την διεξαγωγή κλινικών δοκιμών.



**Εικόνα 4.32.** Submenu items για ενδεικτικά Data Analytics του μητρώου.

Τα γραφήματα χρησιμοποιούν δεδομένα της βάσης και με Action hooks επιστρέφουν στο UI με Ajax POST μεθόδους JSON data. Για την κατασκευή διαγραμμάτων αναλυτικής δεδομένων, χρησιμοποιήθηκε open-source κώδικας JavaScript για την κατασκευή Google Charts <sup>119</sup>, ενώ η ανάγνωση των πινάκων της βάσης δεδομένων του μητρώου έγινε με μεθόδους Action Hooks, ως ενδεικτική Εικόνα 4.33.

Επιλέγοντας το submenu item «Diseases Analytics», ο χρήστης μεταβαίνει στην οθόνη που δείχνει ένα «scatter plot» γράφημα των ασθενειών σε κωδικοποίηση ICD-10 σε σχέση με την ηλικία των ασθενών, σε ένα καρτεσιανό σύστημα αξόνων <sup>120</sup>. Εννοείται ότι, στο μητρώο καταχωρείται η ηλικία του ασθενή που είναι την ημερομηνία της συμπλήρωσης της φόρμας CRF από τον θεράποντα ιατρό του. Ενδεικτικό

<sup>119</sup> <https://developers.google.com/chart>

<sup>120</sup> [https://en.wikipedia.org/wiki/Scatter\\_plot](https://en.wikipedia.org/wiki/Scatter_plot)

αποτέλεσμα της μορφής του γραφήματος φαίνεται στην Εικόνα 4.34, όπου κάθε κουκίδα ICD-10 στους άξονες 'χψ' αντιστοιχεί σε έναν ασθενή.

```
481 add_action('wp_ajax_wpdatables_delete_manual_column', 'wdtDeleteManualColumn');
482
483 function wdtGetColumnsDataByTableId() {
484     if (!current_user_can('manage_options') ||
485         !(wp_verify_nonce($_POST['wdtNonce'], 'wdtChartWizardNonce') ||
486           wp_verify_nonce($_POST['wdtNonce'], 'wdtEditNonce')))
487     {
488         exit();
489     }
490
491     $tableId = (int)$_POST['table_id'];
492
493     echo json_encode(WDTConfigController::loadColumnsFromDB($tableId));
494     exit();
495 }
```

**A**

```
500 add_action('wp_ajax_wpdatables_get_columns_data_by_table_id', 'wdtGetColumnsDataByTableId');
501
502 function wdtGetCompleteTableJSONById() {
503     if (!current_user_can('manage_options') || !wp_verify_nonce($_POST['wdtNonce'], 'wdtChartWizardNonce')) {
504         exit();
505     }
506
507     $tableId = (int)$_POST['table_id'];
508     $wpDataTable = WPDataTable::loadWpDataTable($tableId, null, true);
509
510     echo json_encode($wpDataTable->getDataRowsFormatted());
511     exit();
512 }
```

**B**

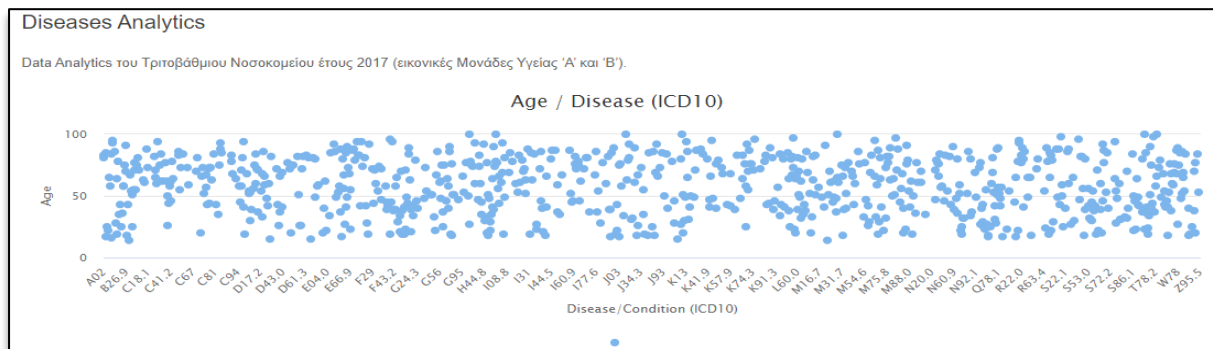
```
517 add_action('wp_ajax_wpdatables_get_complete_table_json_by_id', 'wdtGetCompleteTableJSONById');
518
519 function wdtShowChartFromData() {
520     if (!current_user_can('manage_options') || !wp_verify_nonce($_POST['wdtNonce'], 'wdtChartWizardNonce')) {
521         exit();
522     }
523
524     $chartData = $_POST['chart_data'];
525     $wpDataChart = WPDataChart::factory($chartData, false);
526
527     echo json_encode($wpDataChart->returnData(), JSON_NUMERIC_CHECK);
528     exit();
529 }
```

**C**

**Εικόνα 4.33.** Ενδεικτικές μέθοδοι δημιουργίας γραφημάτων (charts). A: Action hook με μέθοδο επιλογής ενός πίνακα της βάσης δεδομένων. B: Διαδοχικό action hook με την χρήση της προηγούμενης μεθόδου για την επιστροφή των δεδομένων σε μορφή JSON. C: Διαδοχικό action hook για την εμφάνιση των επιλεγμένων JSON δεδομένων σε γράφημα.

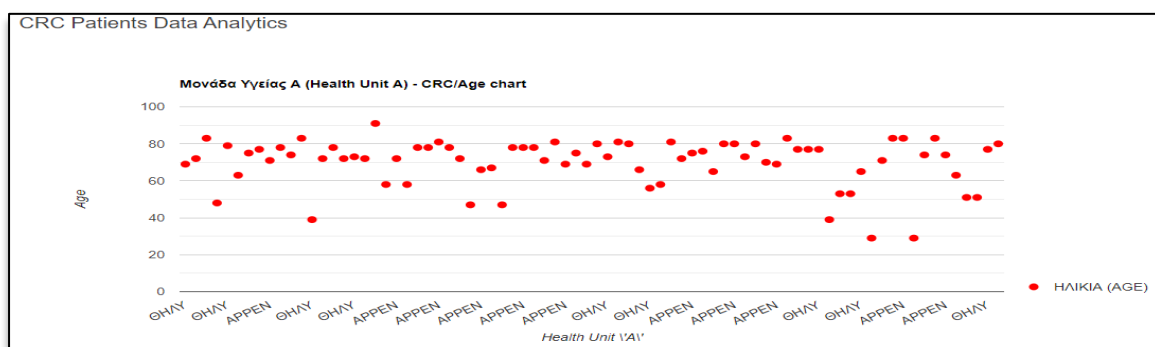
Με το γράφημα της Εικόνας 4.33, γίνεται εύκολα αντιληπτό πού υπάρχει αυξημένη πυκνότητα και συσχέτιση μεταξύ μίας νόσου και μιας ορισμένης ηλικίας. Κι αυτό μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα σημαντικό για ένα ιατρό, γιατί έχει μπροστά του την κατάσταση ασθενειών που αντιμετωπίζει μια ΜΥ. Βέβαια, το εν λόγω γράφημα εμφανίζεται ίσως αρκετά «αισιόδοξο», καθώς δεν είναι εύκολο για τα ελληνικά τουλάχιστον δεδομένα έως τώρα, να εξασφαλίσει κάθε νοσοκομείο ότι οι ασθενείς του θα είναι όλοι σύμφωνοι και εθελοντές για την συμμετοχή σε ένα PRS σύστημα κλινικών

μελετών/δοκιμών. Ως εκ τούτου και αντικειμενικώς, το scatter-plot γράφημα θα είναι το πιο πιθανό αραιότερο σε dots.



**Εικόνα 5.34.** Scatter-plot γράφημα μεταξύ ICD-10 και ηλικίας κάθε ασθενή των εικονικών Μονάδων Υγείας 'Α' και 'Β'.

Στο submenu item «CRC Patients Data Analytics» παρέχεται οθόνη εμφάνισης γραφημάτων σχετικά με τους ασθενείς με ΚΠΕ της εικονικής ΜΥ 'Α'. Στην Εικόνα 4.35, ο ιατρός έχει μπροστά του ένα scatter-plot γράφημα του φύλου με την ηλικία κάθε ασθενή με ΚΠΕ στο δεδομένο νοσοκομείο. Με το γράφημα αυτό για παράδειγμα, ο ιατρός μπορεί να λάβει εύκολα μια γραφική απεικόνιση των ασθενών με ΚΠΕ, οι οποίοι έχουν μικρή ηλικία και επομένως είναι πιθανότερο να είναι μοριακά διαγνωσμένοι φορείς μιας κληρονομικής μετάλλαξης ορισμένων γονιδίων π.χ. *APC*, *MLH1*, *MLH2*, *MSH6*, *MuYH*, κ.α. Σε δεύτερο βήμα, ο ιατρός μπορεί να ελέγξει τους ηλεκτρονικούς βιοϊατρικούς φακέλους τους και να τους επιλέξει για το 'cohort' ασθενών που μπορεί να συμμετέχουν σε μια κλινική έρευνα.



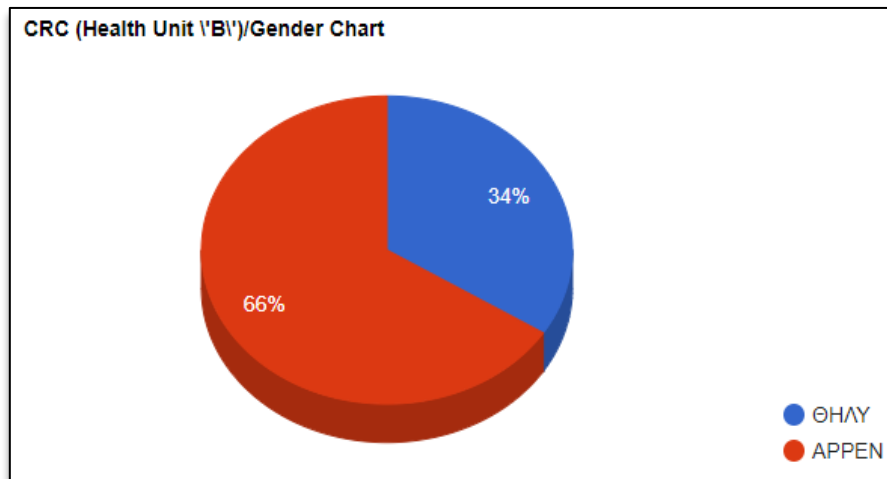
**Εικόνα 4.35.** Scatter-plot γράφημα μεταξύ φύλου και ηλικίας για κάθε ασθενή με ΚΠΕ της εικονικής Μονάδας Υγείας 'Α'.

Μετατρέποντας την Εικόνα 4.31, που δείχνει την εμφάνιση των συνολικών εθελοντών ασθενών με ΚΠΕ ανά ΜΥ, σε διάγραμμα πίτας (Pie Chart), ο ιατρός έχει την δυνατότητα της οπτικοποίησης των δεδομένων για ένα ICD-10 ανά ΜΥ. Ενσωματώνοντας κώδικα JavaScript στην σελίδα «CRC Patients Data Analytics» (Εικόνα 4.36-A), ο χρήστης μπορεί αμέσως να συγκρίνει οπτικά πού υπάρχει πλειονότητα και μειονότητα των ζητούμενων ασθενών (Εικόνα 4.36-B). Έτσι, μπορεί να αποφασίσει να επισκοπήσει ή να εμβαθύνει σε μια συγκεκριμένη ΜΥ για ασθενείς που καλύπτουν κριτήρια εισαγωγής σε μια έρευνα.



**Εικόνα 4.36.** Pie Chart ασθενών με ΚΠΕ ανά Μονάδα Υγείας (ΜΥ). A: Κώδικας JavaScript. B: UI pie chart.

Στο ίδιο submenu item, δίνεται γράφημα πίτας (pie-chart) του ποσοστού κατανομής του φύλου μεταξύ των ασθενών με ΚΠΕ της εικονικής ΜΥ 'B' (Εικόνα 4.37). Έτσι, ο ιατρός μπορεί να γνωρίζει κατά πόσες ποσοστιαίες μονάδες υπερτερεί το ένα φύλο σε σχέση με το άλλο με ένα ορισμένο ICD-10 σε μια ορισμένη ΜΥ, καθώς το φύλο είναι πολλές φορές σημαντική παράμετρος που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, τόσο στην ενδεχόμενη προετοιμασία μια ιατρικής έρευνας όσο και στην στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων<sup>121</sup> [143]-[146].



**Εικόνα 4.37.** Pie-chart φύλου των ασθενών με ΚΠΕ της εικονικής Μονάδας Υγείας 'B'.

Γίνεται αμέσως αντιληπτό από τα παραπάνω γραφήματα ότι, η διάθεση και ο εμπλουτισμός σε Data Analytics στην πλατφόρμα HBR είναι εξαιρετικά σημαντικό μέρος για την λήψη αποφάσεων των χρηστών – ιατρών γύρω από τις σπάνιες ασθένειες (rare diseases).

<sup>121</sup> <http://www.appliedclinicaltrials.com/considering-sex-variable-clinical-trials>

### Συμπεράσματα κεφαλαίου:

- Επιλέχθηκε το πεδίο των κλινικών ερευνών/δοκιμών, από τις κατηγορίες της ιατρικής έρευνας, για την παροχή δεδομένων σε ερευνητές ιατρούς.
- Σχεδιάστηκε το αλγοριθμικό πλαίσιο και οι οθόνες (UIs) για την ανάπτυξη της virtual διαδικτυακής πλατφόρμας.
- Καταγράφηκαν τα απαραίτητα DEs για την καταχώρηση της πληροφορίας στην σχεδιαζόμενη eCRF.
- Για την εφαρμογή (GUI & ΒΔ) χρησιμοποιήθηκαν εργαλεία ανάπτυξης open-source.
- Πραγματοποιήθηκε data extraction και ανωνυμοποίηση των εξαγόμενων αντικειμενικών δεδομένων ασθενών για την εικονοποίηση (virtualization) της πληροφορίας που εισήχθησαν στην ΒΔ της εφαρμογής.
- Κατόπιν εικονικού localhost/intranet running αποδίδονται οι οθόνες και οι δυνατότητες του ιατρού στα UIs, με σκοπό την παροχή δεδομένων από πλευράς του για την ενδεχόμενη οργάνωση των αρχικών σταδίων μιας κλινικής μελέτης.

# 5

## Συζήτηση και Συμπεράσματα

### 5.1 Συζήτηση, παρατηρήσεις και πιθανές μελλοντικές προεκτάσεις του HBR

Από την σκέψη της δημιουργίας ενός εθνικού βιοϊατρικού μητρώου για την προαγωγή των ερευνών μέχρι την εικονική εφαρμογή του, συνάγονται μερικές παρατηρήσεις τόσο γύρω από τεχνικές λεπτομέρειες της εφαρμογής HBR σε περιορισμούς και μελλοντικές προεκτάσεις, όσο γενικότερα γύρω και από την χάραξη πολιτικών eGov στον τομέα της Υγείας, ως αναφέρονται ακολούθως.

Αν και παγκοσμίως χρησιμοποιούνται δύο κυρίως όροι, ο Electronic Medical Record (EMR) και ο ευρύτερος σε έννοια Electronic Health Record <sup>122</sup>, στην παρούσα Διατριβή εισάγεται ο όρος Ηλεκτρονικός Βιοϊατρικός Φάκελος Ασθενούς (EBPR) του μητρώου HBR, διότι είναι σίγουρο ότι η συνεργασία όλων των κλινικών ιατρικών ειδικοτήτων με το εργαστήριο της μοριακής βιολογίας και της γενετικής, θα αποτελέσει μια εξαιρετικά καθημερινή νόρμα στο εγγύς μέλλον. Με άλλα λόγια, ο κλινικός ιατρός πρέπει να επεκτείνει την συνεργασία του με τους βιοεπιστήμονες του εργαστηρίου. Αυτό εκτιμάται ότι θα αποτελέσει νομοτέλεια, καθώς ήδη μετά την αποκωδικοποίηση του ανθρώπινου DNA (Human Genome Project), οι εξαγόμενες πληροφορίες και ανακαλύψεις έχουν επιφέρει νέα διεπιστημονικά πεδία, όπως την Μοριακή Ιατρική, την Μοριακή Φαρμακολογία, την Μοριακή Διαγνωστική και την Υπολογιστική Ιατρική και Βιολογία. Επομένως, η προτίμηση χρήσης του προθέματος «Biomedical» αντί του «Medical» πολλές φορές περικλείει την παραπάνω φιλοσοφία. Ο εισαγόμενος όρος EBPR στο Ελληνικό Βιοϊατρικό Μητρώο, λοιπόν, στοχεύει στην προεκβολή της

---

<sup>122</sup> <https://www.healthit.gov/buzz-blog/electronic-health-and-medical-records/emr-vs-ehr-difference>

σημασίας καταγραφής πάσης είδους, παρόντος και μελλοντικού χρόνου, μοριακής και γονιδιακής πληροφορίας σε οργανωμένη ηλεκτρονική μορφή, και ενδεχομένως με βέλτιστα τυποποιημένο και αποδοτικότερο τρόπο. Ίσως, η εξέλιξη της εξατομικευμένης ιατρικής που επέρχεται δια μέσου του συνόλου της επιστημονικής προσπάθειας, όπως από την βασική βιοϊατρική έρευνα, την εξειδικευμένη μοριακή διάγνωση, από την εξέλιξη της βιοϊατρικής τεχνολογίας και πληροφορικής, από την εξέλιξη του μοριακού φαρμακευτικού σχεδιασμού και της κλινικής παρατήρησης έως την κλινική δοκιμή ενός φαρμάκου, να μπορέσει στο μέλλον να τεκμηριώσει περισσότερο την αποδοχή και χρήση του όρου EBPR με την μοριακή/γονιδιακή κατεύθυνσή του.

Από τεχνικής πληροφορικής πλευράς, η εφαρμογή του Ελληνικού Βιοϊατρικού Μητρώου HBR με χρήση FOSS, μπορεί να παράσχει την αναγκαία πληροφορία για την διαμόρφωση μιας κλινικής έρευνας, καλύπτοντας ακόμη και τα αρχικά στάδια διαμόρφωσης μιας κλινικής μελέτης/δοκιμής. Ο γραφών εκτιμά ότι μπορεί, όμως, και γι' αυτό μπορεί να τεθεί υπό συζήτηση ότι, η εφαρμογή HBR δύναται να βοηθήσει ακόμη και την διαμόρφωση του πρωτοκόλλου της κλινικής αυτής έρευνας. Επεξηγώντας, η δημιουργία ενός έξυπνου συστήματος (τύπου 'alignment system') χρήσης των δεδομένων του μητρώου HBR για την αντιπαραβολή (matching) ενός υπάρχοντος πρωτοκόλλου (π.χ. επιλογή ενός πρωτοκόλλου μιας μελέτης με status «Recruiting» από το *ClinicalTrials.gov*) με το κλινικό και μοριακό/γονιδιακό προφίλ των ασθενών της πλατφόρμας, ίσως να δύναται να βοηθήσει έναν κλινικό ιατρό στην σύνταξη ενός νέου πρωτοκόλλου έρευνας με καθορισμένα κλινικο-γενετικά δεδομένα για 'eligible' ασθενείς. Ίσως αυτή η ιδέα θα μπορούσε ενδεχομένως να αποτελέσει την μελλοντική κατεύθυνση της παρούσης έρευνας.

Επιπλέον, το προτεινόμενο Εθνικό Βιοϊατρικό Μητρώο HBR εκτιμάται ότι δύναται να αποτελέσει (ίσως και νομοθετικά), με την σωστή και επιμελή καταγραφή γονιδιακών δεδομένων, όπως των γενετικών πολυμορφισμών και ειδικά των παθογόνων κληρονομικών μεταλλάξεων, ένα έμμεσο μητρώο καταγραφής των κληρονομικών νοσημάτων και σπάνιων παθήσεων συνολικά για την χώρα μας. Αυτό βέβαια προϋποθέτει την σωστή πολιτική ηλεκτρονικής διακυβέρνησης για την καταγραφή των ασθενών στο HBR, καθώς και την προσεκτική τεχνική υλοποίησή τέτοιου εγχειρήματος, με την χρήση NoSQL βάσης δεδομένων.



Μια σημαντική παρατήρηση που χρήζει περαιτέρω έρευνας και επηρεάζει άμεσα την εκμετάλλευση του HBR, αποτελεί η προϋπόθεση ότι τα δεδομένα κάθε ασθενούς πρέπει να καταχωρούνται και να ανανεώνονται με ευθύνη του αντίστοιχου θεράποντος ιατρού. Κι αυτό διότι, η κατάσταση κάθε ασθενούς είναι δυναμική και μπορεί να αλλάζει σε διαγνωστικό, εργαστηριακό και θεραπευτικό επίπεδο. Όμως, επειδή το επάγγελμα του ιατρού – στα ελληνικά τουλάχιστον δεδομένα – είναι περισσότερο χρονικά προσκολλημένο στην κλινική πράξη, τίθεται υπό συζήτηση η εύρεση λύσεων για την τήρηση της συστηματικής ενέργειας του ιατρού στην πλατφόρμα του μητρώου, ως χρήστης μιας υποτιθέμενης κρατικής διαδικτυακής εφαρμογής. Άλλωστε, πολλοί ερευνητές έχουν ασχοληθεί στην προσέγγιση τέτοιων ζητημάτων στο παρελθόν με συγκλίσεις απόψεων στην εξέλιξη των πληροφοριακών εργαλείων των ιατρών και των εμποδίων μέγιστης αξιοποίησής των <sup>123</sup>.

Επίσης, στην διαδικτυακή βάση *ClinicalTrials.gov* δίνεται το δικαίωμα στον συντάκτη ερευνητή μιας κλινικής μελέτης/δοκιμής να επιλέξει στο «Protocol Registration Template for Intervention/Observational Study» <sup>124,125</sup> εάν θα κάνει γνωστά τα «Individual Participant Data (IPD)»<sup>126</sup>, δηλαδή τα δημογραφικά δεδομένα και δεδομένα υγείας του εθελοντή ασθενή [147]. Αντιθέτως, αν και στην πλατφόρμα HBR δεν εξετάζεται πρωτίστως η ασφάλεια δεδομένων, που ωστόσο λαμβάνεται τεχνικώς υπόψη, εντούτοις, η φιλοσοφία του HBR, όσον αφορά την εκμετάλλευση της εφαρμογής σε μια κλινική μελέτη/δοκιμή, εντούτοις βασίζεται στο δικαίωμα ενός ασθενή να μοιραστεί τα DEs της συγκεκριμένης φόρμας CRF με την ευρύτερη βιοϊατρική κοινότητα δια μέσου του θεράποντος ιατρού του και της ΜΥ όπου προστρέχει και νοσηλεύεται. Είναι σίγουρα υπό συζήτηση με την εκτίμηση του θετικού προσήμου ότι, παρόλο που το σύστημα βασίζεται σε εικονική εκμετάλλευση, η έκθεση ανώνυμων κλινικών και μοριακών στοιχείων ασθενών πέραν των θεραπόντων ιατρών θα λειτουργήσει υπέρ της ιατρικής έρευνας, γιατί όχι και σε διεθνές επίπεδο, υπό προϋποθέσεις που θα αφορούν τους πιστοποιημένους χρήστες της διαδικτυακής εφαρμογής [148]-150].

---

<sup>123</sup> <https://www.healthaffairs.org/doi/full/10.1377/hlthaff.23.2.116>

<sup>124</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/how-register>

<sup>125</sup> [https://prsinfo.clinicaltrials.gov/Observational\\_Study\\_Protocol\\_Registration\\_Template.pdf](https://prsinfo.clinicaltrials.gov/Observational_Study_Protocol_Registration_Template.pdf)

<sup>126</sup> <https://prsinfo.clinicaltrials.gov/definitions.html>

Τέλος, με βάση την παρούσα κατάσταση στην παροχή κλινικο-γενετικών δεδομένων ασθενών δια μέσου ηλεκτρονικών μητρώων και του eGon Health στην Ελλάδα, όπως αναπτύχθηκαν στο πρώτο μέρος της Διατριβής, η χώρα μας πρέπει να κάνει περισσότερα βήματα. Δεν πρέπει να παραγνωρίζεται βεβαίως ότι, η δημοσιονομική κατάσταση της χώρας μας τα τελευταία έτη περιορίζει τους πόρους (οικονομικούς και ανθρώπινου δυναμικού) για την ευρεία ανάπτυξη πληροφοριακών συστημάτων, τα οποία φέρουν την αναγνωρισμένη εγγύηση ιδιωτικών φορέων και εταιρειών. Όμως, δια μέσου της ανάπτυξης, της δοκιμής και της εκμετάλλευσης οικονομικότερων Τεχνολογικών – Πληροφοριακών open-source λύσεων, δύναται να γίνουν σημαντικά βήματα προόδου.

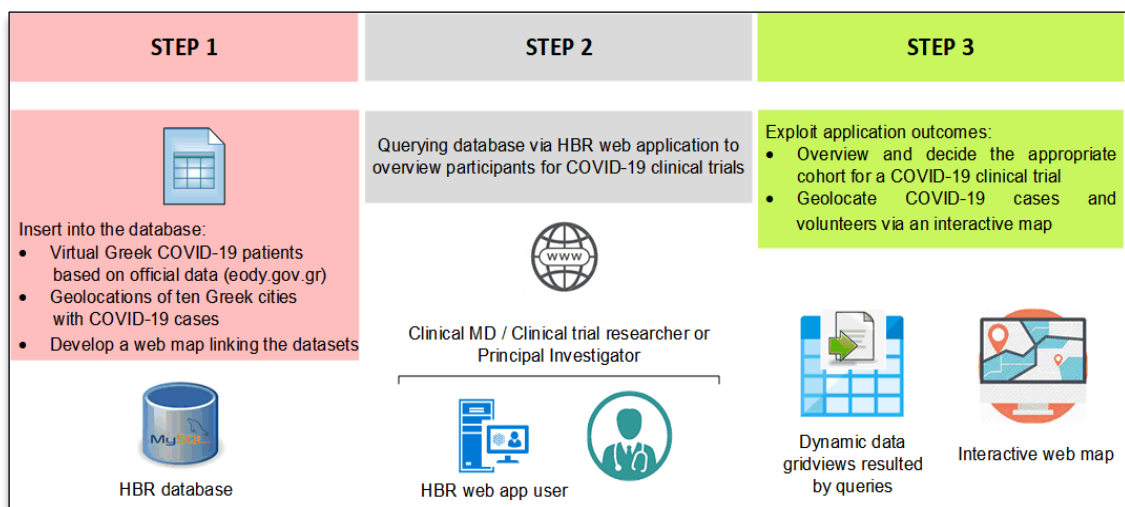
### **5.1.1 Χρήση δεδομένων ΕΟΔΥ**

Όπως προαναφέρθηκε στην αιτιολόγηση της χρήσης των παραδειγμάτων του ΚΠΕ και του ιού SARS-CoV-2, από πλευράς Πληροφορική, η ιατρική έρευνα σχετικά με την πανδημία COVID-19 δίνει έναυσμα για την επιβεβαίωση της φιλοσοφίας του εικονικού Ελληνικού Βιοϊατρικού Μητρώου. Με την εκμετάλλευση δημοσιευμένων δεδομένων του Εθνικού Οργανισμού Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ) και το «virtualization» αυτών στο εικονικό σύστημα, η εφαρμογή HBR δύναται να λειτουργήσει ως ένα οικονομικώς πρόσφορο και αποτελεσματικό PRS σύστημα για τις ιατρικές έρευνες γύρω από την πανδημία στην χώρα μας.

Εφαρμόζοντας ως παράμετρο στο εικονικό σύστημα αντί του ΚΠΕ την κωδικοποίηση κατά ICD-10 για το υπεύθυνο στέλεχος κορωνοϊού, τότε το προτεινόμενο μητρώο HBR δύναται να λειτουργήσει στα χέρια των υγειονομικών αρχών ως ένα ενδεχομένως ηλεκτρονικό σύστημα αποφάσεων υγείας, με μία πιθανή σχετική ονομασία «Εθνικό Μητρώο Ασθενών με COVID-19», με απώτερο σκοπό την χρήση του ως πληροφοριακό εργαλείο στην μάχη με την πανδημία.

Συγκεκριμένα από τεχνικής πλευράς, δεν απαιτείται καμία αλλαγή στην αρχική διαμόρφωση (configuration files) του χρησιμοποιημένου FOSS λογισμικού, αλλά ούτε καμία προσθήκη εξαρτώμενου πίνακα στην βάση δεδομένων «biomedreg», παρά μόνο ενός lookup table στην βάση δεδομένων «biomedreg» με τις γεωχωρικές

συντεταγμένες των κυριότερων ελληνικών πόλεων, καθώς και ενός ακόμη πίνακα με τον αριθμό εικονικών ασθενών με COVID-19. Η περαιτέρω ανάπτυξη λογισμικού εστιάζεται στην δημιουργία διαδραστικών διαδικτυακών χαρτών (web maps) με χρήση FOSS τεχνολογίας (βλ. παρ. 5.1.4), και εν τέλει ενσωμάτωσής της στο χρησιμοποιούμενο CMS του HBR. Για την αντικειμενικότερη προσέγγιση στην απόδειξη της προσαρμογής του HBR στην ασθένεια COVID-19, ο καταχωρημένος αριθμός των ασθενών COVID-19 ανά πόλη (ή ανά Νοσοκομείο Αναφοράς για την επιδημία) ανταποκρίνεται στον δεδομένο αριθμό κρουσμάτων του ΕΟΔΥ, ως δημοσιευμένα στοιχεία έως 10 Απριλίου του 2020. Για την προσπέλαση των δεδομένων στην βάση του HBR στην ανάπτυξη του web mapping, χρησιμοποιήθηκε το tutorial της open-source JavaScript βιβλιοθήκης Leaflet <sup>127</sup>. Η οπτικοποίηση της προσέγγισης της φιλοσοφίας του μητρώου με την τρέχουσα πανδημία, τίθεται και αυτή υπό συζήτηση στον επιστήμονα – αναγνώστη, και συνοψίζεται στην Εικόνα 5.1.



**Εικόνα 5.1.** Προσαρμογή του λογισμικού HBR ως ένα DSS tool για ιατρικές έρευνες. Step 1: δημιουργία κατάλληλων COVID-19 datasets ασθενών και γεωχωρικών δεδομένων και ανάπτυξη lightweight web maps. Step 2: εκτέλεση database queries από τους χρήστες της εφαρμογής με σκοπό την πληροφορία πιθανών ασθενών – συμμετεχόντων σε μια έρευνα με COVID-19. Step 3: Εμφάνιση της πληροφορίας μέσω πλεγμάτων και της διαδραστικών χαρτών.

<sup>127</sup> <https://leafletjs.com/>

### 5.1.2 Αποτελέσματα επέκτασης της εφαρμογής με FOSS με παραμέτρους COVID-19

Στα SQL queries στο σύστημα HBR με παράδειγμα τον ΚΠΕ, με φίλτρο την κωδικοποίηση ICD-10, ο κάθε ιατρός – χρήστης έχει την ζητούμενη πληροφορία σε μορφή πλεγμάτων. Με όμοιο τρόπο “querying” και με την χρήση πολλαπλών SQL “SELECT COUNT” εντολές, το σύστημα στο “backend” εκτελεί τις δοθείσες εντολές με παραμέτρους COVID-19. Η συνολική προβαλλόμενη πληροφορία σχετικά με τα αριθμητικά σύνολα των COVID-19 ασθενών ανά ΜΥ, δύναται να βοηθήσει τον ερευνητή ιατρό στην επισκόπηση επιδημιολογικών διαδικτυακών χαρτών, αλλά και στην παροχή της δυνατότητας συνολικής εκτίμησης των ασθενών που θα μπορούσαν ενδεχομένως να συνθέσουν ένα σύνολο ατόμων (cohort) για μια ιατρική έρευνα.

Η Εικόνα 6.1 παρουσιάζει στιγμιότυπα του προγράμματος του μητρώου HBR με παράδειγμα την ασθένεια COVID-19. Διατηρώντας την αύξουσα κωδικοποίηση HBR ID για τα στοιχεία των πινάκων COVID-19 στην βάση δεδομένων, στην Εικόνα 5.1-A παρέχονται στον χρήστη οι εικονικές περιπτώσεις ασθενών σε τρεις εικονικές ΜΥ σε παραβολή με το παράδειγμα με τον ΚΠΕ. Στο πλέγμα η ασθένεια κωδικοποιείται με δύο κωδικούς ICD-10 σε απόλυτη ταύτιση με τις επιταγές του Π.Ο.Υ., όταν ο Οργανισμός απέδωσε δύο κωδικούς για τις περιπτώσεις καταχώρησης ασθενών αναλόγως των κλινικο-εργαστηριακών ευρημάτων <sup>128</sup>. Η δυναμικότητα του πλέγματος διατηρεί την δυνατότητα τροποποίησης των δεδομένων ανάλογα με τα δικαιώματα του εγκεκριμένου χρήστη – ιατρού της εφαρμογής. Στην Εικόνα 5.1-B δίδεται ο SQL κώδικας για τον αριθμητικό υπολογισμό των COVID-19 κρουσμάτων ανά πόλη, ενώ το αποτέλεσμα του προγράμματος δίδεται ως οθόνη στην Εικόνα 5.1-C. Με βάση την μεθοδολογία αυτή, κάθε εγκεκριμένος ιατρός στο προτεινόμενο πλαίσιο εργασίας του μητρώου HBR, μπορεί να επισκοπεί σε εγχώριο επίπεδο τα αριθμητικά σύνολα των προσβεβλημένων ασθενών COVID-19, αποκτώντας έτσι μια συνολική άποψη της προόδου των νοσηλευόμενων ατόμων στην χώρα.

<sup>128</sup> <https://www.who.int/classifications/icd/covid19/en/>

**A**

**Greek virtual COVID-19 cases**

Clear filters Columns Print Excel CSV Copy PDF + New entry Edit Delete

Show 10 entries Search:

HBR ID	GENDER	AGE	CITY	CLINIC	ICD	DIAGNOSIS	HEALTH UNIT	SUPERVISOR MD
HUA2020U07.1.1	MALE	77	ATHENS	I.C.U.	U07.1	CoV-19 virus identified	HU-A	MD-1
HUA2020U07.1.2	MALE	42	ATHENS	I.C.U.	U07.1	CoV-19 virus identified	HU-A	MD-1
HUA2020U07.1.3	MALE	75	ATHENS	I.C.U.	U07.1	CoV-19 virus identified	HU-A	MD-1
HUA2020U07.1.4	MALE	73	ATHENS	I.C.U.	U07.1	CoV-19 virus identified	HU-B	MD-2
HUA2020U07.1.5	MALE	62	ATHENS	1st INTER.MED	U07.1	CoV-19 virus identified	HU-B	MD-3
HUA2020U07.1.6	FEMALE	77	ATHENS	1st INTER.MED	U07.1	CoV-19 virus identified	HU-B	MD-3
HUA2020U07.1.7	FEMALE	65	ATHENS	2nd INTER.MED	U07.2	CoV-19 virus not identified / suspected	HU-B	MD-4
HUA2020U07.1.8	FEMALE	86	THESSALONIKI	PULMON.CLINIC	U07.2	CoV-19 virus not identified / suspected	HU-C	MD-5
HUA2020U07.1.9	MALE	74	THESSALONIKI	I.C.U.	U07.1	CoV-19 virus identified	HU-C	MD-6
HUA2020U07.1.10	FEMALE	77	LARISSA	I.C.U.	U07.1	CoV-19 virus identified	HU-D	MD-7

HBR ID GENDER AGE CITY CLINIC ICD DIAGNOSIS HEALTH UNIT SUPERVISOR MD

Showing 1 to 10 of 86 entries

**B**

```

1 CREATE
2 ALGORITHM = UNDEFINED
3 DEFINER = 'root'@'localhost'
4 SQL SECURITY DEFINER
5 VIEW `hbr`.`gr_covid-19_pat_number` AS
6 SELECT
7   (SELECT
8     COUNT(*)
9     FROM
10      `hbr`.`hu_a_covid_patnum`) AS `COVID-19 cases - HOSPITALS OF ATHENS`,
11   (SELECT
12     COUNT(*)
13     FROM
14      `hbr`.`hu_b_covid_patnum`) AS `COVID-19 cases - HOSPITALS OF THESSALONIKI`,
15   (SELECT
16     COUNT(*)
17     FROM
18      `hbr`.`hu_c_covid_patnum`) AS `COVID-19 cases - HOSPITALS OF LARISSA`

```

**C**

**Number of virtual COVID-19 cases per Health Unit**

Columns Print Excel CSV Copy PDF

Search:

COVID-19 cases - HOSPITALS OF ATHENS	COVID-19 cases - HOSPITALS OF THESSALONIKI	COVID-19 cases - HOSPITALS OF LARISSA
86	78	69

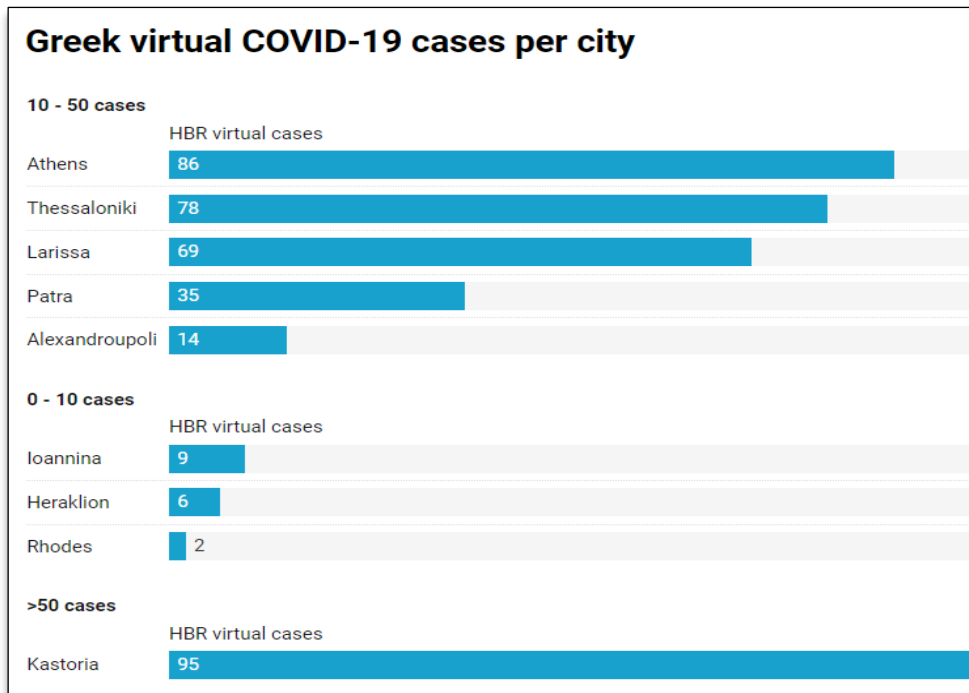
Showing 1 to 1 of 1 entries

**Εικόνα 5.2.** Στιγμιότυπα του προγράμματος με παραμέτρους τα ICD-10 του COVID-19.

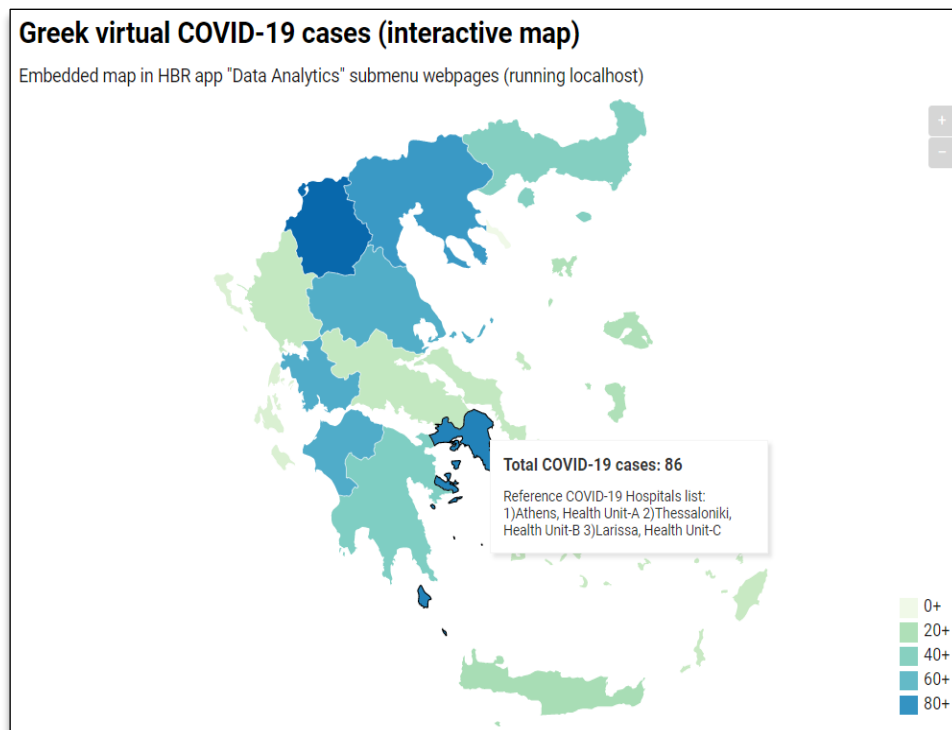
Σημειώνεται ότι, μπορεί να τεθεί υπό συζήτηση η δυνατότητα που δίνει το προτεινόμενο λογισμικό όσον αφορά την ηλεκτρονική φόρμα eCRF, επειδή ακριβώς βασίζεται σε ΕΛ/ΛΑΚ. Δηλαδή, μια τροποποίηση στα μοριακά/γονιδιακά δεδομένα καταχώρησης στο 'backend' της εφαρμογής, θα μπορούσε να βοηθήσει ενδεχομένως

έναν ερευνητή ιατρό στην συγκέντρωση του κατάλληλου ‘cohort’ ασθενών COVID-19 για μια ιατρική έρευνα. Κι αυτό, διότι το αποτέλεσμα στο UI σε μια τέτοια παραμετροποίηση θα είναι αντίστοιχο με το αποτέλεσμα της οθόνης της Εικόνας 5.20-D, δίνοντας πλέον την δυνατότητα της καταχώρησης των γονιδιακών – πρωτεϊνικών σχετιζόμενων δεδομένων με τους κορονοϊούς (π.χ. μεταλλάξεις – SNPs που σχετίζονται με το Μείζον Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας MHC/HLA και επιρρέπεια προσβολής από κορονοϊό, κλπ.) [151]-[156]. Επομένως, η εκμετάλλευση της παρεχόμενης κλινικο – μοριακής πληροφορίας δύναται να αξιοποιηθεί από τον ερευνητή ιατρό για την επισκόπηση ή συγκέντρωση ‘eligible’ ασθενών της συγκεκριμένης επιδημιολογικής νόσου.

Επιπροσθέτως, η επέκταση του «data analytics submenu» της εφαρμογής για την ενσωμάτωση μιας επιπλέον CMS webpage για την οπτικοποίηση της προόδου των “virtualized” κρουσμάτων COVID-19 FOSS, προσδίδει στο μητρώο την δυνατότητα παρακολούθησης του συνόλου των κρουσμάτων της ασθένειας ανά πόλη ή ΜΥ αναφοράς. Με την ενσωμάτωση του FOSS-based κώδικα που τροφοδοτείται από την βάση με το κατάλληλο ‘Database Connection String’, λαμβάνεται με κάθε ‘page refresh’ η αντικειμενική εικόνα των κρουσμάτων (Εικόνα 5.3). Επίσης, με την χρήση open-source ‘Chloropleth Map’ και JavaScript ενσωματώθηκε διαδραστικός διαδικτυακός χάρτης, όπου με ‘mouse over’ αποκαλύπτεται η πληροφορία των κρουσμάτων ανά Νομό της χώρας (Εικόνα 5.4). Ομοίως, με την ανάπτυξη και την ενσωμάτωση στο CMS του μητρώου HBR ενός δεύτερου open-source ‘Symbol Map’, δύναται να δοθεί με γεωχωρικές σημάνσεις (map markers) η πληροφορία των κρουσμάτων COVID-19 ανά πόλη και ανά ICD-10 (U07.1 & U07.2) (Εικόνα 5.5). Η διαφορά με την ανάπτυξη του προηγούμενου χάρτη είναι ότι για τον ‘Symbol Map’ δημιουργήθηκε πίνακας στην βάση δεδομένων με τις συντεταγμένες των ελληνικών πόλεων, στοιχείο το οποίο μπορεί να τροποποιηθεί σε συντεταγμένες διαφόρων επιλεγμένων ΜΥ, οπότε και στην εκμετάλλευση του λογισμικού να παρέχεται μεγαλύτερη ακρίβεια στην εμφάνιση των δεδομένων.

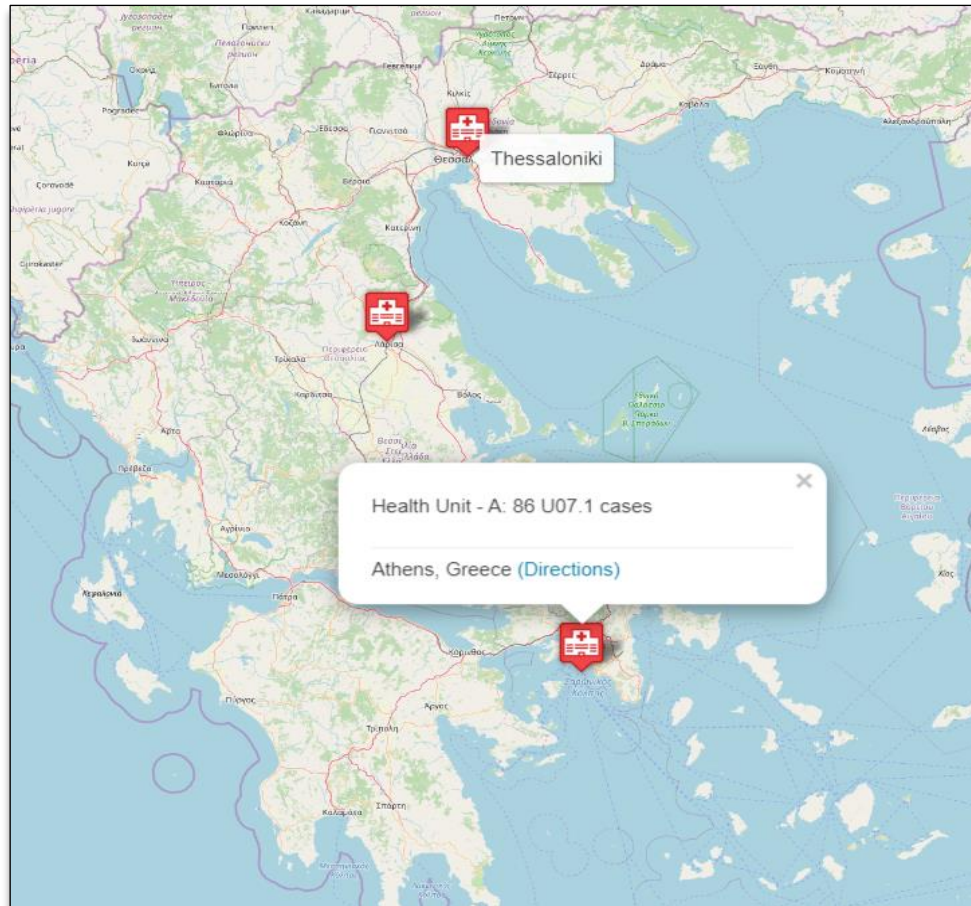


**Εικόνα 5.3.** Στιγμιότυπο του FOSS-based αναπτυγμένου ραβδογράμματος για την παροχή εικονικής πληροφορίας ασθενών COVID-19 ανά πόλη της χώρας.



**Εικόνα 5.4.** Στιγμιότυπο του embedded FOSS-based αναπτυγμένου εικονικού 'Chloropleth Map' της χώρας με τα κρούσματα COVID-19 ανά Νομό.





**Εικόνα 5.5.** Στιγμιότυπο του *embedded FOSS-based* αναπτυγμένου εικονικού ‘*Symbol Map*’ της χώρας με τα κρούσματα COVID-19 ανά ΜΥ και ICD-10.

Τίθεται, λοιπόν, υπό συζήτηση ότι το προτεινόμενο λογισμικό HBR δύναται να λειτουργήσει ως Σύστημα Υποστήριξης Αποφάσεων (Decision Support Software – DSS) στην διαχείριση υγειονομικών κρίσεων, αλλά ταυτόχρονα και ως βοηθητικό πληροφοριακό εργαλείο στην επισκόπηση και συγκέντρωση κατάλληλου αριθμού ασθενών για μια ιατρική έρευνα, βάσει του ατομικού κλινικο – γονιδιακού προφίλ και της γεωχωρικής διασποράς. Σε κάθε περίπτωση, το μητρώο HBR υπό παραμέτρους COVID-19 θα μπορούσε, ενδεχομένως, να αποτελέσει ένα προτεινόμενο FOSS-based πλαίσιο εργασίας στο αποθετήριο ψηφιακών προτάσεων της ΕΕ για την αντιμετώπιση της πανδημίας <sup>129</sup>.

<sup>129</sup> <https://joinup.ec.europa.eu/collection/digital-response-covid-19/open-source-solutions#Call%20for%20ideas>



## 5.2 Συμπεράσματα του εικονικού συστήματος

Στην παρούσα Διατριβή περιγράφεται ένα δυναμικό ηλεκτρονικό σύστημα, βασισμένο σε FOSS και αρθρωτό κώδικα με χαμηλότατο κόστος ανάπτυξης (δεν υπολογίζεται οποιοδήποτε κόστος ανθρωποεργασίας ή άλλα τεχνοοικονομικά στοιχεία, παρά τα δωρεάν περιβάλλοντα ανάπτυξης και ο δωρεάν διαδικτυακός εξυπηρετητής). Η χρήση FOSS επιτρέπει υψηλό επίπεδο ενσωματώσεων ή αλλαγών πηγαίου κώδικα με τις αντίστοιχες τροποποιήσεις αυτών στο UI της εφαρμογής HBR. Ο σχεδιασμός και η κατά βάση χρήση τεχνολογίας FOSS αποτελεί μια διεθνή τάση προς μείωση του κόστους ανάπτυξης και της συντήρησης ενός ηλεκτρονικού συστήματος. Η εφαρμογή HBR εκτελεί κάθε σχεδιαζόμενη διαδικασία με αρθρωτό κώδικα, και πάνω στις αρχές και στα πλεονεκτήματα του ΕΛ/ΛΑΚ επιδέχεται προσθήκη, τροποποίηση ή αφαίρεση κώδικα.

Αν και η ασφάλεια και η ανωνυμοποίηση των δεδομένων να μην αποτελούν τις βέλτιστες λύσεις στο προτεινόμενο σύστημα, αντί αυτού, σταθερά εκτιμάται ότι η φιλοσοφία του προτεινόμενου Ελληνικού Βιοϊατρικού Μητρώου είναι αυτή που έχει την εξέχουσα σημασία. Και η βασική φιλοσοφία του HBR είναι η στρατηγική βοήθεια για την βελτίωση των ιατρικών ερευνών μέσω της δυναμικής επισκόπησης των διαθέσιμων ασθενών ανά νόσο και Μονάδα Υγείας, δηλαδή μέσω της παροχής πληροφορίας μέσω μιας 'agile web application' εφαρμογής όπως συνηθίζεται στην 'IT' ορολογία. Απώτερος στόχος του HBR η ενσωμάτωσή του στο ελληνικό σύστημα Ηλεκτρονικής Διακυβέρνησης της Υγείας. Η απόδειξη της λειτουργικότητας και της χρηστικότητας του προτεινόμενου HBR έρχεται ως συνδυασμός μιας πραγματικής ανάπτυξης εφαρμογής με FOSS και της εικονικής επίδειξής της με χρήση αντικειμενικών δεδομένων ενός ΠΣΝ και των επιδημιολογικών δεδομένων του ΕΟΔΥ. Έτσι, δυνητικά αποδεικνύεται με άμεσο τρόπο η συμβολή του στην παροχή πληροφορίας στον ερευνητή ιατρό για την εκμετάλλευση αυτής της πληροφορίας προς όφελος της ιατρικής έρευνας. Ο απώτερος δε στόχος της χρήσης FOSS τεχνολογίας, για την υλοποίηση του προτεινόμενου πλαισίου εργασίας, είναι να καταδείξει ότι η οικονομική λύση χρήσης τέτοιας τεχνολογίας δεν αποτελεί εμπόδιο για την υιοθέτηση του HBR σε επίπεδο eGov Health, αλλά ούτε μειώνει την αξιοπιστία απόδοσης της πληροφορίας.

Εν κατακλείδι, το προτεινόμενο Ελληνικό Βιοϊατρικό Μητρώο διαχειρίζεται συγκεκριμένες δομές δεδομένων και συσχετίσεις, που στοχεύουν σε τέσσερις άξονες για την στρατηγική βελτίωση της προετοιμασίας και διεξαγωγής μιας ιατρικής έρευνας μέσω της παροχής δεδομένων από μία διαδικτυακή FOSS-based πλατφόρμα:

- Άμεση δυνατότητα ενός ερευνητή ιατρού να εκπροσωπήσει τον κάθε ασθενή του, ο οποίος επιθυμεί να συμμετέχει σε μια ιατρική έρευνα, εισάγοντας απευθείας σε μια εφαρμογή τις αναγκαίες δημογραφικές, κλινικές και γονιδιακές πληροφορίες του.
- Συγκερασμός του κλινικού και μοριακού/γονιδιακού προφίλ ενός ασθενή σε μια ορισμένη φόρμα δεδομένων, του Ηλεκτρονικού Βιοϊατρικού Φακέλου Ασθενή (EBPR), σε ένα εθνικό ηλεκτρονικό σύστημα.
- Διαδικτυακή παρακολούθηση, επισκόπηση και αξιολόγηση των καταχωρημένων ασθενών ανά ασθένεια και Μονάδα Υγείας σε εθνικό επίπεδο.
- Βοηθητικό εργαλείο στον σχεδιασμό ιατρικών επιδημιολογικών ή παρατηρητικών ερευνών, ενδεχομένως και κλινικών μελετών/δοκιμών, όσον αφορά την επιλογή κατάλληλων ασθενών ή/και τον ορισμό των κριτηρίων εισαγωγής/αποκλεισμού στην σχεδίαση μιας μελέτης/δοκιμής.
- Δημιουργία ενός ευρύτερου πλαισίου εργασίας ειδικά για τους κλινικούς ιατρούς, σχετικά με το αριθμητικό σύνολο των εθελοντών ασθενών της κάθε κλινικής ειδικότητας ανά Μονάδα Υγείας, σε εθνικό επίπεδο, προσεγγίζοντας νέες δυνατότητες, όπως την προαγωγή της συνεργασίας μεταξύ των ιατρών των ΜΥ και την δυνατότητα της επισκόπησης δεδομένων ασθενών σε ευρύτερη αριθμητική κλίμακα.

Τέλος, στα κύρια συμπεράσματα ανήκει ότι η γενικότερη ενσωμάτωση του μοτίβου του Ελληνικού Βιοϊατρικού Μητρώου στις Πολιτικές eGov Health της χώρας μας, δύναται να βελτιώσει την μηχανογράφηση των ελληνικών ΜΥ, κεντριοποιώντας τον έλεγχο των ευαίσθητων δεδομένων των ασθενών που συναινούν στην συμμετοχή στις ιατρικές έρευνες, και οι οποίες βασίζονται σε λεπτομέρειες του βιοϊατρικού ατομικού ιστορικού τους. Το Υπουργείο Υγείας αποτελεί τον ιδανικότερο κεντρικό φορέα παρακολούθησης και εκμετάλλευσης του προτεινόμενου HBR ή ενός συστήματος της φιλοσοφίας αυτού του μητρώου, ενισχύοντας στον τομέα της

Ψηφιακής Υγείας (Digital Health) και πρωτοπορώντας στην περαιτέρω προσέγγιση της Εξατομικευμένης Ιατρικής.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wong K. and Sayo P. *Free/Open Source Software: A General Introduction*. UNDP-APDIP, 2004
2. Brijesh Kumar. *Security in Drupal*. Proceedings of 3rd International Conference on Reliability, Infocom Technologies and Optimization:2014, Pages: 1 – 1.
3. Boukar MM and Isa Muslu I. *Administration and Academic Staff Performance Management System Using Content Management System (CMS) Technologies*. 2013 International Conference on Electronics, Computer and Computation (ICECCO).
4. Βλαχόπουλος, Γιώργος, Κλεπετσάνης, Παύλος, (2012), Εφαρμογές Πληροφορικής στις Επιστήμες Υγείας. Πρώτη Έκδοση. Πάτρα: Εκδόσεις Αλγόριθμος.
5. Sherer S, Meyerhoefer C, Sheinberg M, Levick D. Integrating commercial ambulatory electronic health records with hospital systems: An evolutionary process. *International Journal of Medical Informatics*. 2015;84(9):683-693.
6. Agarwal R, Gao G, DesRoches C, Jha A. Research Commentary—The Digital Transformation of Healthcare: Current Status and the Road Ahead. *Information Systems Research*. 2010;21(4):796-809.
7. Aghazadeh S, Aliyev A, Ebrahimnezhad M. Review the Role of Hospital Information Systems in Medical Services Development. *International Journal of Computer Theory and Engineering*. 2012;;866-870.
8. Sharon Ross D, Venkatesh R. Role of Hospital Information Systems in Improving Healthcare Quality in Hospitals. *Indian Journal of Science and Technology*. 2016;9(26). doi:10.17485/ijst/2016/v9i26/92686
9. McCall B. What does the GDPR mean for the medical community?. *The Lancet*. 2018;391(10127):1249-1250. doi:10.1016/s0140-6736(18)30739-6
10. Gonçalves-Ferreira D, Sousa M, Bacelar-Silva G et al. OpenEHR and General Data Protection Regulation: Evaluation of Principles and Requirements. *JMIR Med Inform*. 2019;7(1):e9845. doi:10.2196/medinform.9845

11. Dankar F, Gergely M, Dankar S. Informed Consent in Biomedical Research. *Comput Struct Biotechnol J.* 2019;17:463-474. doi:10.1016/j.csbj.2019.03.010
12. Boonstra A, Versluis A, Vos J. Implementing electronic health records in hospitals: a systematic literature review. *BMC Health Serv Res.* 2014;14(1). doi:10.1186/1472-6963-14-370
13. Evans R. Electronic Health Records: Then, Now, and in the Future. *Yearb Med Inform.* 2016;25(S 01):S48-S61. doi:10.15265/iys-2016-s006
14. Syzdykova A, Malta A, Zolfo M, Diro E, Oliveira J. Open-Source Electronic Health Record Systems for Low-Resource Settings: Systematic Review. *JMIR Med Inform.* 2017;5(4):e44. doi:10.2196/medinform.8131
15. Stanco K, Prater M, Wubah A, Sumpter C, Rawlins F, Garner H. Improving Medical Education by Coupling Basic Science Lectures With ICD-10 Codes. *The Journal of the American Osteopathic Association.* 2019;119(4):251.
16. Chua K, Fischer M, Linder J. Appropriateness of outpatient antibiotic prescribing among privately insured US patients: ICD-10-CM based cross sectional study. *BMJ.* 2019;k5092.
17. Furaijat G, Kleinert E, Simmenroth A, Müller F. Implementing a digital communication assistance tool to collect the medical history of refugee patients: DICTUM Friedland - an action-oriented mixed methods study protocol. *BMC Health Services Research.* 2019;19(1).
18. Eysenbach G. What is e-health?. *Journal of Medical Internet Research.* 2001;3(2):e20.
19. Voutsidou S, Moraitis E, Jelastopoulou E, Sissouras A, Charalampous G. Electronic health applications in primary medical health care: Advantages and expectations. *Arch Hellen Med.* 2018;37(3):412-418.
20. Watson D. and Millerick R. GDPR and employee data protection: Cyber security data example. *Cyber Security.* 2019;2(1);23-30(8)
21. Flaumenhaft Y, Ben-Assuli O. Personal health records, global policy and regulation review. *Health Policy.* 2018;122(8):815-826.
22. Cobb M. 60 years ago, Francis Crick changed the logic of biology. *PLOS Biology.* 2017;15(9):e2003243.
23. Clark D, Pazdernik N. *Molecular biology.* 2<sup>nd</sup> ed. Amsterdam. Elsevier; 2013.

24. Uzawa T, Yamagishi A, Oshima T. Polypeptide Synthesis Directed by DNA as a Messenger in Cell-Free Polypeptide Synthesis by Extreme Thermophiles, *Thermus thermophilus* HB27 and *Sulfolobus tokodaii* Strain 7. *Journal of Biochemistry*. 2002;131(6):849-853.
25. Koonin E. Does the central dogma still stand? *Biology Direct*. 2012;7(1):27.
26. Venables J. Aberrant and Alternative Splicing in Cancer. *Cancer Research*. 2004;64(21):7647-7654.
27. Gu W, Zhang F, Lupski J. Mechanisms for human genomic rearrangements. *PathoGenetics*. 2008;1(1):4.
28. Li Z, Pearlman A, Hsieh P. DNA mismatch repair and the DNA damage response. *DNA Repair (Amst)*. 2016;38:94-101. doi:10.1016/j.dnarep.2015.11.019
29. Chatterjee N, Walker G. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen*. 2017;58(5):235-263. doi:10.1002/em.22087
30. Woodward AM, Davis TA, Silva AG, Kirk JA, Leary JA; kConFab Investigators. Large genomic rearrangements of both BRCA2 and BRCA1 are a feature of the inherited breast/ovarian cancer phenotype in selected families. *J Med Genet*. 2005;42(5):e31.
31. Hachisuga T, Tsujioka H, Horiuchi S, Udou T, Emoto M, Kawarabayashi T. K-ras mutation in the endometrium of tamoxifen-treated breast cancer patients, with a comparison of tamoxifen and toremifene. *Br J Cancer*. 2005;92(6):1098–1103. doi:10.1038/sj.bjc.6602456
32. Wagner P, Maruvada P, Srivastava S. Molecular diagnostics: a new frontier in cancer prevention. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2004;4(4):503-511. Review.
33. Patrinos G, Danielson P, Ansorge W. Molecular Diagnostics. *Molecular Diagnostics*. 2017:1-11. doi:10.1016/b978-0-12-802971-8.00001-8
34. Dietel M, Sers C. Personalized medicine and development of targeted therapies: the upcoming challenge for diagnostic molecular pathology. A review. *Virchows Arch*. 2006;448(6):744-55. Review.

35. Hartman M, Loy EY, Ku CS, Chia KS. Molecular epidemiology and its current clinical use in cancer management. *Lancet Oncol.* 2010;11(4):383–390. doi:10.1016/S1470-2045(10)70005-X
36. Kamps R, Brandão RD, Bosch BJ, et al. Next-Generation Sequencing in Oncology: Genetic Diagnosis, Risk Prediction and Cancer Classification. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):308. Published 2017 Jan 31. doi:10.3390/ijms18020308
37. Kurkela S, Brown D. Molecular diagnostic techniques. *Medicine (Baltimore).* 2009;37(10):535-540. doi:10.1016/j.mpmed.2009.07.012
38. Sheffield B. Immunohistochemistry as a Practical Tool in Molecular Pathology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 2016;140(8):766-769.
39. Cicenás J, Tamosaitis L, Kvederaviciute K, et al. KRAS, NRAS and BRAF mutations in colorectal cancer and melanoma. *Med Oncol.* 2017;34(2):26. doi:10.1007/s12032-016-0879-9
40. Bahrami A, Hassanian SM, ShahidSales S, et al. Targeting RAS signaling pathway as a potential therapeutic target in the treatment of colorectal cancer. *J Cell Physiol.* 2018;233(3):2058–2066. doi:10.1002/jcp.25890
41. Ascierto P, Kirkwood J, Grob J, Simeone E, Grimaldi A, Maio M et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *Journal of Translational Medicine.* 2012;10(1).
42. Yang K, Fu LW. Mechanisms of resistance to BCR-ABL TKIs and the therapeutic strategies: A review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;93(3):277–292. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.11.001
43. Kujak C, Kolesar JM. Treatment of chronic myelogenous leukemia. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73(3):113–120. doi:10.2146/ajhp140686
44. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Reviews in Medical Virology.* 2015;25:2-23.
45. Brakenhoff R, Wagner S, Klussmann J. Molecular Patterns and Biology of HPV-Associated HNSCC. *HPV Infection in Head and Neck Cancer.* 2016;:37-56.
46. Wu L, Qu X. Cancer biomarker detection: recent achievements and challenges. *Chemical Society Reviews.* 2015;44(10):2963-2997.

47. Costa-Pinheiro P, Montezuma D, Henrique R, Jerónimo C. Diagnostic and prognostic epigenetic biomarkers in cancer. *Epigenomics*. 2015;7(6):1003-1015.
48. Zhang Y, Liang W, Zhang P, Chen J, Qian H, Zhang X et al. Circular RNAs: emerging cancer biomarkers and targets. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2017;36(1).
49. Hoang LN, Gilks BC. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome: Moving Beyond BRCA1 and BRCA2. *Adv Anat Pathol*. 2018;25(2):85–95. doi:10.1097/PAP.000000000000177
50. Ma H, Brosens LAA, Offerhaus GJA, Giardiello FM, de Leng WWJ, Montgomery EA. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. *Pathology*. 2018;50(1):49–59. doi:10.1016/j.pathol.2017.09.004
51. Talseth-Palmer BA. The genetic basis of colonic adenomatous polyposis syndromes. *Hered Cancer Clin Pract*. 2017;15:5. Published 2017 Mar 16. doi:10.1186/s13053-017-0065-x
52. Valdez J, Nichols K, Kesserwan C. Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *British Journal of Haematology*. 2016;176(4):539-552.
53. Cobo F. Application of Molecular Diagnostic Techniques for Viral Testing. *The Open Virology Journal*. 2012;5(1):104-114.
54. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424.
55. Röhrig B, du Prel JB, Wachtlin D, Blettner M. Types of study in medical research: part 3 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(15):262-268. doi:10.3238/arztebl.2009.0262.
56. Costa LJ, Hari PN, Kumar SK. Differences between unselected patients and participants in multiple myeloma clinical trials in US: a threat to external validity. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(12):2827-2832. doi:10.3109/10428194.2016.1170828.



57. Sen A, Ryan PB, Goldstein A, et al. Correlating eligibility criteria generalizability and adverse events using Big Data for patients and clinical trials. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1387(1):34-43. doi:10.1111/nyas.13195
58. Thiébaud R, Thiessard F. Public Health and Epidemiology Informatics. *Yearb Med Inform.* 2017;26(1):248-251. doi:10.15265/IY-2017-036.
59. Massoudi BL, Chester KG. Public Health, Population Health, and Epidemiology Informatics: Recent Research and Trends in the United States. *Yearb Med Inform.* 2017;26(1):241-247. doi:10.15265/IY-2017-035.
60. Gamache R, Kharrazi H, Weiner JP. Public and Population Health Informatics: The Bridging of Big Data to Benefit Communities. *Yearb Med Inform.* 2018;27(1):199-206. doi:10.1055/s-0038-1667081.
61. Williams F, Oke A, Zachary I. Public health delivery in the information age: the role of informatics and technology. *Perspect Public Health.* 2019;139(5):236-254. doi:10.1177/1757913918802308.
62. Hallensleben C, van Luenen S, Rolink E, Ossebaard HC, Chavannes NH. eHealth for people with COPD in the Netherlands: a scoping review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1681-1690. Published 2019 Jul 26. doi:10.2147/COPD.S207187.
63. Payne P, Embi P, Cimino J. Clinical Research Informatics. *Biomedical Informatics.* 2013:755-777. doi:10.1007/978-1-4471-4474-8\_26.
64. Richesson R, Andrews J, Hollis K. Introduction to Clinical Research Informatics. *Health Informatics.* 2019:3-15. doi:10.1007/978-3-319-98779-8\_1.
65. Daniel C, Kalra D; Section Editors for the IMIA Yearbook Section on Clinical Research Informatics. Clinical Research Informatics: Contributions from 2017. *Yearb Med Inform.* 2018;27(1):177-183. doi:10.1055/s-0038-1641220.
66. Druss B, Mrcus S. Growth and decentralization of the medical literature: implications for evidence-based medicine. *J Med Libr Assoc.* 2005;93(4):499-501.
67. Shamley D, Wright B. A Comprehensive And Practical Guide To Clinical Trials. Elsevier Inc. Academic Press; 2017:Chapter 2 - Clinical Trial Phases p.11-15.

68. Moffitt AB, Dave SS. Clinical Applications of the Genomic Landscape of Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(9):955–962. doi:10.1200/JCO.2016.71.7603.
69. Ke X, Shen L. Molecular targeted therapy of cancer: The progress and future prospect. *Frontiers in Laboratory Medicine.* 2017;1(2):69-75. doi:10.1016/j.flm.2017.06.001.
70. Ding XX, Zhu QG, Zhang SM, et al. Precision medicine for hepatocellular carcinoma: driver mutations and targeted therapy. *Oncotarget.* 2017;8(33):55715–55730. Published 2017 Jun 6. doi:10.18632/oncotarget.18382.
71. Wulfkuhle J, Spira A, Edmiston K, Petricoin E. Innovations in Clinical Trial Design in the Era of Molecular Profiling. *Methods in Molecular Biology.* 2017;;:19-36.
72. Patel JM, Knopf J, Reiner E, et al. Mutation based treatment recommendations from next generation sequencing data: a comparison of web tools. *Oncotarget.* 2016;7(16):22064–22076. doi:10.18632/oncotarget.8017.
73. Zehir A, Benayed R, Shah R et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med.* 2017;23(6):703-713. doi:10.1038/nm.4333.
74. Kelly W, Halabi S. *Oncology Clinical Trials.* 2nd ed. New York: Springer Publishing Company; 2018:198-205.
75. Charles A S. Developing universal electronic medical records. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2008;4(3):193-195.
76. Fu L, Chen T. Web-Based Case Report Form Design for Clinical Trial. *Applied Mechanics and Materials.* 2010;39:19-24. doi:10.4028/www.scientific.net/amm.39.19.
77. Gill SK, Christopher AF, Gupta V, Bansal P. Emerging role of bioinformatics tools and software in evolution of clinical research. *Perspect Clin Res.* 2016;7(3):115-122. doi:10.4103/2229-3485.184782.

78. Psozka MA, Fiuzat M, Carson PE, et al. Design of a "Lean" Case Report Form for Heart Failure Therapeutic Development. *JACC Heart Fail.* 2019;7(11):913-921. doi:10.1016/j.jchf.2019.07.001.
79. Gliklich R, Leavy M, Dreyer N. Tools And Technologies For Registry Interoperability, Registries For Evaluating Patient Outcomes: A User'S Guide.
80. Adams M, Caffrey L, McKeivitt C. Barriers and opportunities for enhancing patient recruitment and retention in clinical research: findings from an interview study in an NHS academic health science centre. *Health Res Policy Syst.* 2015;13:8. Published 2015 Mar 12. doi:10.1186/1478-4505-13-8.
81. Mahon E, Roberts J, Furlong P, Uhlenbrauck G, Bull J. Barriers to Trial Recruitment and Possible Solutions. *Applied Clinical Trials.* 2016;25(2).
82. Walsh E, Sheridan A. Factors affecting patient participation in clinical trials in Ireland: A narrative review. *Contemp Clin Trials Commun.* 2016;3:23-31. Published 2016 Mar 2. doi:10.1016/j.conctc.2016.01.002.
83. Nipp RD, Hong K, Paskett ED. Overcoming Barriers to Clinical Trial Enrollment. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019;39:105-114. doi:10.1200/EDBK\_243729.
84. Liu Y, Athanasiadis G, Weale ME. A survey of genetic simulation software for population and epidemiological studies. *Hum Genomics.* 2008;3(1):79-86. doi:10.1186/1479-7364-3-1-79.
85. McKibbin KA, Lokker C, Handler SM, et al. Enabling medication management through health information technology (Health IT). *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2011;(201):1-951.
86. Fraser HS, Thomas D, Tomaylla J, et al. Adaptation of a web-based, open source electronic medical record system platform to support a large study of tuberculosis epidemiology. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2012;12:125. Published 2012 Nov 7. doi:10.1186/1472-6947-12-125.
87. Carter KW, Francis RW, Carter KW, et al. ViPAR: a software platform for the Virtual Pooling and Analysis of Research Data. *Int J Epidemiol.* 2016;45(2):408-416. doi:10.1093/ije/dyv193.
88. Doiron D, Marcon Y, Fortier I, Burton P, Ferretti V. Software Application Profile: Opal and Mica: open-source software solutions for epidemiological

- data management, harmonization and dissemination. *Int J Epidemiol.* 2017;46(5):1372-1378. doi:10.1093/ije/dyx180.
89. Schmidt CO, Krabbe C, Schössow J, Albers M, Radke D, Henke J. Square2 - A Web Application for Data Monitoring in Epidemiological and Clinical Studies. *Stud Health Technol Inform.* 2017;235:549-553.
  90. Mohr C, Friedrich A, Wojnar D, et al. qPortal: A platform for data-driven biomedical research. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191603. Published 2018 Jan 19. doi:10.1371/journal.pone.0191603.
  91. Denton E, Hore-Lacy F, Radhakrishna N, et al. Severe Asthma Global Evaluation (SAGE): An Electronic Platform for Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5):1440-1449. doi:10.1016/j.jaip.2019.02.042.
  92. Aanensen DM, Huntley DM, Feil EJ, al-Own F, Spratt BG. EpiCollect: linking smartphones to web applications for epidemiology, ecology and community data collection. *PLoS One.* 2009;4(9):e6968. Published 2009 Sep 16. doi:10.1371/journal.pone.0006968.
  93. Massoudi BL, Chester KG. Public Health, Population Health, and Epidemiology Informatics: Recent Research and Trends in the United States. *Yearb Med Inform.* 2017;26(1):241-247. doi:10.15265/IY-2017-035.
  94. Choriantopoulos K, Talvis K. Flutrack.org: Open-source and linked data for epidemiology. *Health Informatics J.* 2016;22(4):962-974. doi:10.1177/1460458215599822.
  95. Smith CM, Hayward AC. DotMapper: an open source tool for creating interactive disease point maps. *BMC Infect Dis.* 2016;16:145. Published 2016 Apr 12. doi:10.1186/s12879-016-1475-5.
  96. Thiébaud R, Thiessard F. Public Health and Epidemiology Informatics. *Yearb Med Inform.* 2017;26(1):248-251. doi:10.15265/IY-2017-036.
  97. Savini L, Tora S, Di Lorenzo A, et al. A Web Geographic Information System to share data and explorative analysis tools: The application to West Nile disease in the Mediterranean basin. *PLoS One.* 2018;13(6):e0196429. Published 2018 Jun 27. doi:10.1371/journal.pone.0196429.
  98. Kamel Boulos MN, Geraghty EM. Geographical tracking and mapping of coronavirus disease COVID-19/severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic and associated events around the

- world: how 21st century GIS technologies are supporting the global fight against outbreaks and epidemics. *Int J Health Geogr.* 2020;19(1):8. Published 2020 Mar 11. doi:10.1186/s12942-020-00202-8.
99. Davila JA, El-Serag HB. GI Epidemiology: databases for epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(2):169-176. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03207.x.
  100. Ahrens, W. and Pigeot, I., n.d. *Handbook Of Epidemiology.* New York, NY: Springer, pp.Data Management in Epidemiology: pp 979-1022.
  101. Jamal QM, Siddiqui MU, Alzohairy MA, Al Karaawi MA. PUBLIC HEALTH AND EPIDEMIOLOGICAL DATABASES FOR THE ENHANCEMENT OF MEDICAL EDUCATION. *Online J Public Health Inform.* 2015;7(2):e217. Published 2015 Jul 1. doi:10.5210/ojphi.v7i2.5853.
  102. Yu X, Xie Y, Pan X, Mayfield-Johnson S, Whipple J, Azadbakht E. Developing an evidence-based public health informatics course. *J Med Libr Assoc.* 2015;103(4):194-197. doi:10.3163/1536-5050.103.4.007.
  103. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodriguez Yoldi M. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017;18(1):197.
  104. Siegel R, Miller K, Fedewa S, Ahnen D, Meester R, Barzi A et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2017;67(3):177-193.
  105. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C et al. European cancer mortality predictions for the year 2018 with focus on colorectal cancer. *Annals of Oncology.* 2018;29(4):1016-1022.
  106. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2018;68(6):394-424.
  107. Bragazzi NL, Dai H, Damiani G, Behzadifar M, Martini M, Wu J. How Big Data and Artificial Intelligence Can Help Better Manage the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(9):3176. Published 2020 May 2. doi:10.3390/ijerph17093176.

108. Ting DSW, Carin L, Dzau V, Wong TY. Digital technology and COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(4):459-461. doi:10.1038/s41591-020-0824-5.
109. Chrousos GP, Mentis AA, Dardiotis E. Biomedical research: lessons from the last decade's crisis and austerity-stricken small countries for the current COVID-19-related crisis. *Nat Med.* 2020;26(5):644-646. doi:10.1038/s41591-020-0859-7.
110. Pearce JM. A review of open source ventilators for COVID-19 and future pandemics. *F1000Res.* 2020;9:218. Published 2020 Mar 30. doi:10.12688/f1000research.22942.2.
111. Yoo TS, Metaxas DN. Open science--combining open data and open source software: medical image analysis with the Insight Toolkit. *Med Image Anal.* 2005;9(6):503-506. doi:10.1016/j.media.2005.04.008.
112. Harrington DP. Open-source software opportunities and challenges. *J Am Coll Radiol.* 2006;3(1):14-15. doi:10.1016/j.jacr.2005.09.018.
113. Peng RD, Dominici F, Zeger SL. Reproducible epidemiologic research. *Am J Epidemiol.* 2006;163(9):783-789. doi:10.1093/aje/kwj093.
114. Goldstein ND. Toward Open-source Epidemiology. *Epidemiology.* 2018;29(2):161-164. doi:10.1097/EDE.0000000000000782.
115. Reynolds CJ, Wyatt JC. Open source, open standards, and health care information systems. *J Med Internet Res.* 2011;13(1):e24. Published 2011 Feb 17. doi:10.2196/jmir.1521.
116. Aminpour F, Sadoughi F, Ahmadi M. Towards the Application of Open Source Software in Developing National Electronic Health Record-Narrative Review Article. *Iran J Public Health.* 2013;42(12):1333-1339.
117. Goldwater JC, Kwon NJ, Nathanson A, Muckle AE, Brown A, Cornejo K. The use of open source electronic health records within the federal safety net. *J Am Med Inform Assoc.* 2014;21(2):280-284. doi:10.1136/amiajnl-2013-001671.
118. Syzdykova A, Malta A, Zolfo M, Diro E, Oliveira JL. Open-Source Electronic Health Record Systems for Low-Resource Settings: Systematic Review. *JMIR Med Inform.* 2017;5(4):e44. Published 2017 Nov 13. doi:10.2196/medinform.8131

119. Shao SC, Chan YY, Kao Yang YH, et al. The Chang Gung Research Database-A multi-institutional electronic medical records database for real-world epidemiological studies in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;28(5):593-600. doi:10.1002/pds.4713.
120. Purkayastha S, Allam R, Maity P, Gichoya JW. Comparison of Open-Source Electronic Health Record Systems Based on Functional and User Performance Criteria. *Healthc Inform Res.* 2019;25(2):89-98. doi:10.4258/hir.2019.25.2.89.
121. Hautamäki A, Oksanen K. Digital Platforms for Restructuring the Public Sector. *Translational Systems Sciences.* 2018:91-108. doi:10.1007/978-981-10-8956-5\_5.
122. Oumkaltoum B, Mohamed Mahmoud E, Omar E. Toward A Business Intelligence Model for challenges of interoperability in egov system: Transparency, Scalability and Genericity. 2019 International Conference on Wireless Technologies, Embedded and Intelligent Systems (WITS). 2019. doi:10.1109/wits.2019.8723756.
123. Mougín F, Burgun A, Bodenreider O. Mapping data elements to terminological resources for integrating biomedical data sources. *BMC Bioinformatics.* 2006;7(S3). doi:10.1186/1471-2105-7-s3-s6.
124. Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB, eds. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide.* 3rd ed. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); April 2014.
125. Hunt C, Michalak A, Ouchterlony D et al. Common Data Elements for Concussion in Tertiary Care: Phase One in Ontario. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques.* 2017;44(6):676-683. doi:10.1017/cjn.2017.222.
126. Ng DM, Hooper AJ, Bellgard MI, Burnett JR. The role of patient registries for rare genetic lipid disorders. *Curr Opin Lipidol.* 2018;29(2):156–162. doi:10.1097/MOL.0000000000000485.
127. Mayer C, Williams N, Fung K, Huser V. Evaluation of Research Accessibility and Data Elements of HIV Registries. *Curr HIV Res.* 2019;17(4):258-265. doi:10.2174/1570162x17666190924195439

128. Bellary S, Krishnankutty B, Latha MS. Basics of case report form designing in clinical research. *Perspect Clin Res*. 2014;5(4):159–166. doi:10.4103/2229-3485.140555.
129. Matsumura Y, Hattori A, Manabe S, et al. Case Report Form Reporter: A Key Component for the Integration of Electronic Medical Records and the Electronic Data Capture System. *Stud Health Technol Inform*. 2017;245:516–520.
130. Zanetti M, Campi R, Olivieri P, Campiotti M, Faggianelli A, Bonati M. A Web-Based Form With Interactive Charts Used to Collect and Analyze Data on Home Births in Italy. *J Med Internet Res*. 2019;21(3):e10335. doi:10.2196/10335.
131. Psotka MA, Fiuzat M, Carson PE, et al. Design of a "Lean" Case Report Form for Heart Failure Therapeutic Development. *JACC Heart Fail*. 2019;7(11):913–921. doi:10.1016/j.jchf.2019.07.001.
132. Coronel C, Morris S. *Database Systems*. 13th ed. Boston: Cengage; 2019.
133. Patel S, Rathod V, Parikh S. Joomla, Drupal and WordPress - a statistical comparison of open source CMS. 3rd International Conference on Trends in Information Sciences & Computing (TISC2011). 2011. doi:10.1109/tisc.2011.6169111.
134. Cabot J. *WordPress: A Content Management System to Democratize Publishing*. *IEEE Softw*. 2018;35(3):89-92. doi:10.1109/ms.2018.2141016.
135. Williams B, Damstra D, Stern H. *Professional Wordpress*. 3rd ed. Indianapolis, Indiana: John Wiley & Sons; 2015.
136. Nunes P, Fonseca J, Vieira M. phpSAFE: A Security Analysis Tool for OOP Web Application Plugins. 2015 45th Annual IEEE/IFIP International Conference on Dependable Systems and Networks. 2015. doi:10.1109/dsn.2015.16.
137. Gabbaro S. *Web Application Design And Implementation*. [United States]: Wiley-IEEE Press; 2007:151 - 158.
138. Gionis A, Tassa T. k-Anonymization with Minimal Loss of Information. *IEEE Trans Knowl Data Eng*. 2009;21(2):206-219. doi:10.1109/tkde.2008.129.



139. Fernández-Alemán J, Señor I, Lozoya P, Toval A. Security and privacy in electronic health records: A systematic literature review. *J Biomed Inform.* 2013;46(3):541-562. doi:10.1016/j.jbi.2012.12.003.
140. Lei Xu, Chunxiao Jiang, Jian Wang, Jian Yuan, Yong Ren. Information Security in Big Data: Privacy and Data Mining. *IEEE Access.* 2014;2:1149-1176. doi:10.1109/access.2014.2362522.
141. Abouelmehdi K, Beni-Hessane A, Khaloufi H. Big healthcare data: preserving security and privacy. *J Big Data.* 2018;5(1). doi:10.1186/s40537-017-0110-7.
142. Ntouvas I. Exporting personal data to EU-based international organizations under the GDPR. *International Data Privacy Law.* 2019. doi:10.1093/idpl/ipz018.
143. Winham S, de Andrade M, Miller V. Genetics of cardiovascular disease: Importance of sex and ethnicity. *Atherosclerosis.* 2015;241(1):219-228. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.021.
144. Clayton JA, Tannenbaum C. Reporting Sex, Gender, or Both in Clinical Research?. *JAMA.* 2016;316(18):1863–1864. doi:10.1001/jama.2016.16405
145. Elena C, Galli A, Such E, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood.* 2016;128(10):1408–1417. doi:10.1182/blood-2016-05-714030.
146. Lee H, Pak YK, Yeo EJ, Kim YS, Paik HY, Lee SK. It is time to integrate sex as a variable in preclinical and clinical studies. *Exp Mol Med.* 2018;50(7):82. doi:10.1038/s12276-018-0122-1.
147. Ohmann C, Banzi R, Canham S, et al. Sharing and reuse of individual participant data from clinical trials: principles and recommendations. *BMJ Open.* 2017;7(12):e018647. Published 2017 Dec 14. doi:10.1136/bmjopen-2017-018647.
148. Fabian B, Ermakova T, Junghanns P. Collaborative and secure sharing of healthcare data in multi-clouds. *Inf Syst.* 2015;48:132-150. doi:10.1016/j.is.2014.05.004
149. Kostkova P, Brewer H, de Lusignan S et al. Who Owns the Data? Open Data for Healthcare. *Front Public Health.* 2016;4. doi:10.3389/fpubh.2016.00007.

150. Zarin DA, Tse T. Sharing Individual Participant Data (IPD) within the Context of the Trial Reporting System (TRS). *PLoS Med.* 2016;13(1):e1001946. Published 2016 Jan 19. doi:10.1371/journal.pmed.1001946.
151. Chong WP, Ip WK, Tso GH, et al. The interferon gamma gene polymorphism +874 A/T is associated with severe acute respiratory syndrome. *BMC Infect Dis.* 2006;6:82. Published 2006 May 4. doi:10.1186/1471-2334-6-82.
152. Chan VS, Chan KY, Chen Y, et al. Homozygous L-SIGN (CLEC4M) plays a protective role in SARS coronavirus infection. *Nat Genet.* 2006;38(1):38-46. doi:10.1038/ng1698
153. Xiong P, Zeng X, Song MS, et al. Lack of association between HLA-A, -B and -DRB1 alleles and the development of SARS: a cohort of 95 SARS-recovered individuals in a population of Guangdong, southern China. *Int J Immunogenet.* 2008;35(1):69-74. doi:10.1111/j.1744-313X.2007.00741.x.
154. Yuan FF, Velickovic Z, Ashton LJ, et al. Influence of HLA gene polymorphisms on susceptibility and outcome post infection with the SARS-CoV virus. *Virology.* 2014;29(2):128-130. doi:10.1007/s12250-014-3398-x.
155. Wang W, Zhang W, Zhang J, He J, Zhu F. Distribution of HLA allele frequencies in 82 Chinese individuals with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *HLA.* 2020;96(2):194-196. doi:10.1111/tan.13941.
156. Rubino S, Kelvin N, Bermejo-Martin JF, Kelvin D. As COVID-19 cases, deaths and fatality rates surge in Italy, underlying causes require investigation. *J Infect Dev Ctries.* 2020;14(3):265-267. Published 2020 Mar 31. doi:10.3855/jidc.12734

## ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΕΣ ΠΗΓΕΣ

*Note: All websites have been last accessed in August 2020.*

1. <https://ellak.gr/>
2. [https://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_content\\_management\\_systems](https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_content_management_systems)
3. <https://websitesetup.org/popular-cms/>
4. <https://bitnami.com/>
5. <https://www.apachefriends.org/index.html>
6. <https://www.himss.org/health-informatics-defined>
7. [https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/290/1/02\\_chapter\\_05.pdf](https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/290/1/02_chapter_05.pdf)
8. <http://www.who.int/en>
9. [https://edps.europa.eu/data-protection/our-work/subjects/health\\_en](https://edps.europa.eu/data-protection/our-work/subjects/health_en)
10. <https://www.gdprregister.eu/gdpr/healthcare-sector-gdpr/>
11. <https://www.who.int/classifications/icd/icdonlineversions/en/>
12. <https://www.who.int/classifications/icd/en/>
13. <http://www.moh.gov.gr/articles/health/domes-kai-drasesis-gia-thn-ygeia/kwdikopoihseis>
14. [http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10training/ICD-10\\_Resources/User\\_Guide.pdf](http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10training/ICD-10_Resources/User_Guide.pdf)
15. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208>
16. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/e-health>
17. <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/ehealth-action-plan-2012-2020-innovative-healthcare-21st-century>
18. <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/policies/ehealth>
19. <https://gdpr-info.eu/>
20. <https://gdpr.eu/>
21. <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0928-y>
22. <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0832-5>
23. [https://en.wikipedia.org/wiki/Central\\_dogma\\_of\\_molecular\\_biology](https://en.wikipedia.org/wiki/Central_dogma_of_molecular_biology)
24. [https://en.wikipedia.org/wiki/History\\_of\\_polymerase\\_chain\\_reaction](https://en.wikipedia.org/wiki/History_of_polymerase_chain_reaction)
25. <https://www.wcrj.net/article/220>
26. <https://research.med.virginia.edu/clinicalresearch/what-is-medical-research/>
27. [https://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/iwachap7.pdf?ua=1](https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/iwachap7.pdf?ua=1)
28. [https://clinfowiki.org/wiki/index.php/Clinical\\_research\\_informatics](https://clinfowiki.org/wiki/index.php/Clinical_research_informatics)
29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
30. <https://www.iatronet.gr/eidiseis-nea/perithalpsi-asfalisi/news/26902/klinikes-meletes-stin-ellada-giati-den-epitaxynoyme.html>
31. [https://www.inbit.gr/wp-content/uploads/2018/10/axiologisi\\_texnologiw\\_n\\_ygeias\\_sta\\_iatrotexnologika\\_proionta\\_e-book\\_inbit.pdf](https://www.inbit.gr/wp-content/uploads/2018/10/axiologisi_texnologiw_n_ygeias_sta_iatrotexnologika_proionta_e-book_inbit.pdf)
32. <https://ellok.org/hta/>
33. <https://www.capital.gr/health/3286739/axiologisi-texnologion-ugeias-ita-ta-epomena-bimata>
34. <https://www.htaconference.gr/history/presentations-2019/>
35. [http://www.boussiasconferences.gr/files/boussias\\_conferences\\_content/presentations/hta\\_conference/2019/elena\\_chouliara\\_hta\\_19.pdf](http://www.boussiasconferences.gr/files/boussias_conferences_content/presentations/hta_conference/2019/elena_chouliara_hta_19.pdf)
36. <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/molecular-diagnostics-market>
37. <https://www.mycancergenome.org/>
38. <https://pct.mdanderson.org/>
39. <https://www.cbiportal.org/>
40. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/mutations-metastatic-cancer>
41. <https://www.healthcareitnews.com/news/why-ehr-data-interoperability-such-mess-3-charts>
42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551878/>
43. <https://www.ahrq.gov/research/findings/final-reports/iomracereport/reldata5.html>
44. <https://healthcare-communications.imedpub.com/implementation-and-issues-concerning-electronic-healthcare-records.php?aid=9867>
45. <https://www.healthcareitnews.com/news/biggest-ehr-challenges-2018-security-interoperability-clinician-burnout>

46. <https://www.healthit.gov/topic/scientific-initiatives/pcor/research-evaluation/structured-data-capture-sdc>
47. <https://www.obiba.org/>
48. <https://openmrs.org/>
49. <https://netmed.izs.it/networkMediterraneo/>
50. <https://netmed.izs.it/networkMediterraneo/>
51. <https://www.obiba.org/>
52. [https://www.openepi.com/Menu/OE\\_Menu.htm](https://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm)
53. <https://clinepidb.org/ce/app/workspace/strategies/100076593/100104183>
54. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/colorectal-cancer-statistics>
55. <https://www.elsevier.com/?a=230374>
56. [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1)
57. <https://eody.gov.gr/neos-koronaioi-covid-19/>
58. <https://www.techrepublic.com/article/how-open-source-might-prove-helpful-during-the-coronavirus-pandemic/>
59. <https://www.path.org/articles/open-source-software-tool-helps-governments-monitor-covid-19/>
60. <https://globalbiodefense.com/2016/01/28/open-source-disease-modeling-a-tool-to-combat-the-next-pandemic/>
61. <https://www.e-prescription.gr/>
62. <http://www.idika.gr/pfy/ηλεκτρονικα-παυτεβου.html>
63. <http://www.idika.gr/etaireia/erga/amka>
64. <https://www.atlas.gov.gr/ATLAS/Pages/Home.aspx>
65. <https://www.moh.gov.gr/articles/ehealth/6084-h-thleiatrikh-sthn-ellada>
66. <https://www.eopyy.gov.gr/eservices/doctor/E2EFE5C3-9894-4FE6-90E0-36CDE4D928C>
67. <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/digital-economy-and-society-index-desi-2017>
68. <https://joinup.ec.europa.eu/collection/nifo-national-interoperability-framework-observatory/digital-government-factsheets-2019>
69. <https://www.gsis.gr/dimosia-dioikisi/kentro-dialeitoyrgikotitas-ked-ypoyrgeioy-psifiakis-diakybernisid/diadiptyakes-1>
70. <https://www.atlas.gov.gr/ATLAS/Pages/Home.aspx>
71. [http://www.eede.gr/uploads/files/MANAGER\\_T41.pdf](http://www.eede.gr/uploads/files/MANAGER_T41.pdf)
72. <https://diavgeia.gov.gr/>
73. <https://www.eaadhsy.gr/index.php>
74. <https://www.e-syntagografisi.gr/e-rv/p>
75. <https://hitinfrastructure.com/news/benefits-of-open-source-software-to-healthcare-community>
76. <http://egovstandards.gov.in/sites/default/files/Framework%20for%20Adoption%20of%20Open%20Source%20Software%20in%20e-Governance%20Systems.pdf>
77. <http://sersec.org/journals/index.php/IJAST/article/view/7012/4180>
78. <https://robertogaloppini.net/category/europe-egov/>
79. <https://zajlis.unza.zm/index.php/journal/article/view/34/26>
80. <https://www.egovstrategies.com/section/?structureid=5>
81. [https://en.wikipedia.org/wiki/Waterfall\\_model](https://en.wikipedia.org/wiki/Waterfall_model)
82. <https://standards.ieee.org/standard/12207-2017.html>
83. [https://www.ibm.com/support/knowledgecenter/en/SS9NBR\\_9.1.0/com.ibm.ima.using/usi\\_ibm\\_im/tut/can\\_reg\\_wor/data\\_elmts.html](https://www.ibm.com/support/knowledgecenter/en/SS9NBR_9.1.0/com.ibm.ima.using/usi_ibm_im/tut/can_reg_wor/data_elmts.html)
84. <https://u-imd.org/healthcare-professionals/>
85. <https://rapidminer.com/>
86. [https://en.wikipedia.org/wiki/Case\\_report\\_form](https://en.wikipedia.org/wiki/Case_report_form)
87. <https://www.hgvs.org/mutnomen/recs.html>
88. <https://www.softwaretestingmaterial.com/software-architecture/>
89. [https://docs.oracle.com/html/E25494\\_01/manproc001.htm](https://docs.oracle.com/html/E25494_01/manproc001.htm)
90. <https://patents.google.com/patent/US7506204B2/en>
91. <https://www.datanumen.com/blogs/5-benefits-database-sharing-database-server-ms-access/>
92. <https://wordpress.org/news/2003/05/wordpress-now-available/>
93. <https://wordpress.org/plugins/>
94. <https://developer.wordpress.org/plugins/plugin-basics/>
95. <https://wordpress.org/support/article/dashboard-updates-screen/>
96. <https://developer.wordpress.org/plugins/hooks/>

97. [https://adambrown.info/p/wp\\_hooks](https://adambrown.info/p/wp_hooks)
98. [https://developer.wordpress.org/reference/functions/add\\_action/](https://developer.wordpress.org/reference/functions/add_action/)
99. <https://www.apachefriends.org/index.html>
100. <https://www.phpmyadmin.net/>
101. <https://www.mysql.com/products/workbench/features.html>
102. <https://www.mysql.com/products/>
103. <https://docs.microsoft.com/en-us/aspnet/?view=aspnetcore-3.0#pivot=cor>
104. <https://www.nuget.org/>
105. <https://leafletjs.com/>
106. [https://live.osgeo.org/archive/10.5/el/overview/leaflet\\_overview.html](https://live.osgeo.org/archive/10.5/el/overview/leaflet_overview.html)
107. [https://wiki.osmfoundation.org/wiki/Main\\_Page](https://wiki.osmfoundation.org/wiki/Main_Page)
108. <https://www.mapsmarker.com/>
109. <https://www.haf.gr/structure/gea-2/251gna/>
110. <https://el.wordpress.org/plugins/all-in-one-wp-security-and-firewall/>
111. <https://el.wordpress.org/plugins/ultimate-member/>
112. <https://el.wordpress.org/plugins/wp-gdpr-compliance/>
113. <https://www.gsis.gr/>
114. <https://www.minfin.gr/web/guest/oauth2.0>
115. [https://codex.wordpress.org/Database\\_Description#Table\\_Overview](https://codex.wordpress.org/Database_Description#Table_Overview)
116. <https://gdpr-info.eu/issues/consent/>
117. <https://developers.google.com/chart>
118. [https://en.wikipedia.org/wiki/Scatter\\_plot](https://en.wikipedia.org/wiki/Scatter_plot)
119. <https://developers.google.com/chart>
120. [https://en.wikipedia.org/wiki/Scatter\\_plot](https://en.wikipedia.org/wiki/Scatter_plot)
121. <http://www.appliedclinicaltrials.com/considering-sex-variable-clinical-trials>
122. <https://www.healthit.gov/buzz-blog/electronic-health-and-medical-records/emr-vs-ehr-difference>
123. <https://www.healthaffairs.org/doi/full/10.1377/hlthaff.23.2.116>
124. <https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/how-register>
125. [https://prsinfo.clinicaltrials.gov/Observational\\_Study\\_Protocol\\_Registration\\_Template.pdf](https://prsinfo.clinicaltrials.gov/Observational_Study_Protocol_Registration_Template.pdf)
126. <https://prsinfo.clinicaltrials.gov/definitions.html>
127. <https://leafletjs.com/>
128. <https://www.who.int/classifications/icd/covid19/en/>
129. <https://joinup.ec.europa.eu/collection/digital-response-covid-19/open-source-solutions#Call%20for%20ideas>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ**

**«Α» Δημοσιεύσεις και Ανακοινώσεις**

**«Β» Συμμετοχές σε Επιτροπές**

**«Γ» Περιεκτικό CV**

## Παράρτημα «Α»

### Δημοσιεύσεις και Ανακοινώσεις

#### Published

1. Kotoulas A, Fostira F, Yannoukakos D. Novel pathogenic germline mutation in a FAP syndrome family. 22<sup>nd</sup> Panhellenic General Medicine Conference, Corfu, Greece, 2009.
2. Kotoulas A, Stratis I, Goumenidis T, Lambrou G, Koutsouris D. Short-term adoption rates for a web-based portal within the intranet of a hospital information system. *BMJ Health & Care Informatics*. 2019;26(1):1.1-4.
3. Kotoulas A, Lambrou G, Koutsouris D. Design and virtual implementation of a biomedical registry framework for the enhancement of clinical trials: colorectal cancer example. *BMJ Health & Care Informatics*. 2019;26(1):1.2-10.
4. Kotoulas A, Koutsouris D. Using open source technology to virtually implement a patient recruitment system for COVID-19 clinical research and disease monitoring in Greece. *Health Edu Care*. 2020;5(2). DOI: 10.15761/HEC.1000175
5. Tselios C, Zaravinos A, Tsartsalis A, Geronikolou S, Braoudaki M, Lambrou G, Kotoulas A. Systems Approaches in the Common Metabolomics in Acute Lymphoblastic Leukemia and Rhabdomyosarcoma Cells: A Computational Approach. *IEEE GeNeDis 2020*, FORTH Foundation, Heraklion, Greece.

*[Βλ. αντίστοιχα τις Προσθήκες του Παραρτήματος]*

## Προσθήκη 1 στο Παράρτημα «Α»



### ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΓΕΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Αθήνα, 2 Μαρτίου 2010

#### ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος  
Μ. ΜΕΡΚΟΥΡΗΣ

Αντιπρόεδρος Α'  
Δ. ΕΛΛΗΝΑΣ

Αντιπρόεδρος Β'  
Σ. ΑΡΓΥΡΙΑΔΟΥ

Γεν. Γραμματέας /  
Ταμίας  
Α. ΣΥΜΕΩΝΙΔΗΣ

Ειδικός Γραμματέας  
Α. ΜΑΡΙΟΛΗΣ

Μέλη  
Α. ΜΠΑΤΙΚΑΣ  
Ν. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ

Εκπρόσωποι  
Ειδικευόμενων  
Β. ΓΚΑΡΜΙΡΗ  
Κ. ΚΙΝΤΖΟΓΛΑΝΑΚΗΣ

#### ΠΕΙΘΑΡΧΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος  
Κ. ΜΩΡΑΪΤΗΣ

Μέλη  
Α. ΚΑΡΟΤΣΗΣ  
Ν. ΡΑΖΗΣ

#### ΕΒΕΛΕΓΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος  
Ν. ΚΟΥΛΟΥΡΗΣ

Μέλη  
Ρ. ΡΙΖΟΣ  
Α. ΧΡΙΣΤΟΠΟΥΛΟΣ

Αγαπητοί κύριοι,

Η Οργανωτική Επιτροπή του 22ου Πανελληνίου Συνεδρίου Γενικής Ιατρικής θα ήθελε να σας ευχαριστήσει για την υποβολή της εργασίας σας με θέμα:

« ΚΑΙΝΟΦΑΝΗΣ ΠΑΘΟΓΟΝΟΣ ΜΕΤΑΜΛΑΞΗ ΣΕ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΜΕ ΟΙΚΟΓΕΝΗ  
ΑΔΕΝΩΜΑΤΩΔΗ ΠΟΛΥΠΟΔΙΑΣΗ »

Θα θέλαμε να σας πληροφορήσουμε ότι η εργασία σας έγινε αποδεκτή από την Επιτροπή Κρίσης να παρουσιαστεί ως : Αναρτημένη Ανακοίνωση

Ανάρτηση: 09/04/2010 και ώρα 09:00

Ώρα Επίσκεψης Posters: 12:30–14:00

Διαστάσεις Poster: Υ 1m x Π 0,80 cm

Αφαίρεση: 09/04/2010 ώρα 20:00

Παραμένουμε στη διάθεσή σας για οποιαδήποτε συμπληρωματική πληροφορία ή διευκρίνηση.

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς  
Η Οργανωτική Επιτροπή

#### Γραμματεία Συνεδρίου

Πληροφορίες: VITA CONGRESS, Παπαδιαμαντοπούλου 4, 11528

Τηλ.: 210 7254360, Fax: 210 7254363

E-mail: info@vitacongress.gr



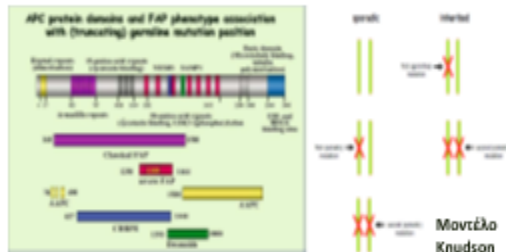
ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ



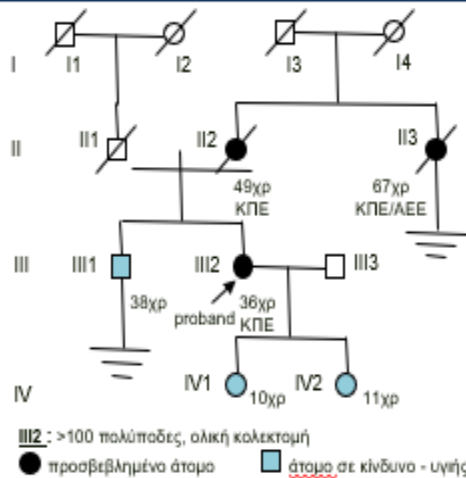
## ΚΑΙΝΟΦΑΝΗΣ ΠΑΘΟΓΟΝΟΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΣΕ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΜΕ ΟΙΚΟΓΕΝΗ ΑΔΕΝΩΜΑΤΩΔΗ ΠΟΛΥΠΟΔΙΑΣΗ

Αθ. Κωτούλας, Φλωρεντία Φωστήρα, Δ. Γιαννουκάκος  
Εργαστήριο Μοριακής Διαγνωστικής ΕΚΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ»

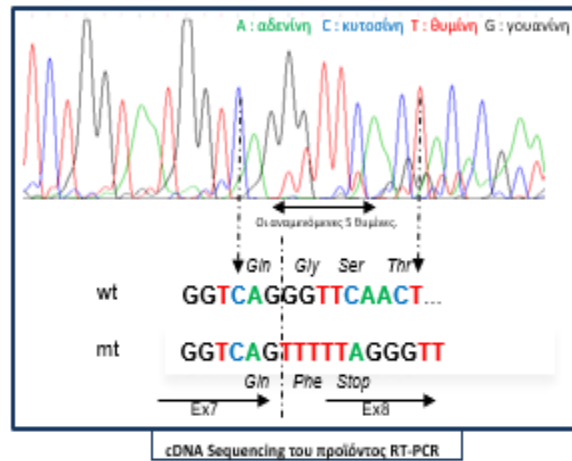
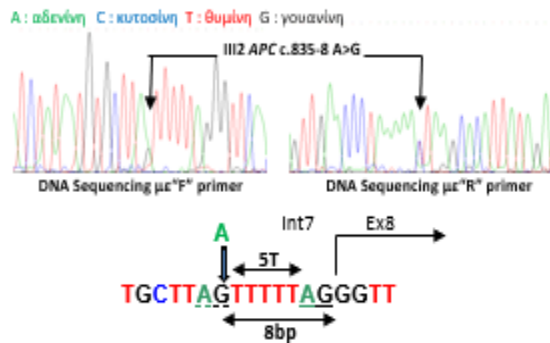
**ΣΚΟΠΟΣ:** Σκοπός της εργασίας ήταν η ανίχνευση σε οικογένεια με Οικογενή Αδενωματούδη Πολυποδίαση (σύνδρομο FAP, Familial Adenomatous Polyposis) γενετικά μεταβιβαζόμενης μετάλλαξης στο υπευθυνο ογκοκατασταλτικό γονίδιο APC που εδράζεται στη χρωμοσωμική θέση 5q21-22. Η κληρονομικότητα του συνδρόμου FAP οφείλεται στην μεταβίβαση του μεταλλαγμένου γονιδίου APC, το οποίο ακολουθώντας την «two-hit hypothesis» του Knudson (Knudson, 1971) στα σωματικά κύτταρα, εμφανίζει έως και 100% διεισδυτικότητα στην έκφρασή του, με αποτέλεσμα το σύνδρομο να διακρίνεται αναλόγως της κληρονομίσιμης μετάλλαξης και με ανάλογες φαινοτυπικές καρκινικές εκδηλώσεις (κλασικό FAP, Attenuated-FAP, κλπ).



**ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ:** Σχεδιάστηκε το γενεαλογικό δέντρο της οικογένειας με το σύνδρομο FAP και απομονώθηκε DNA από περιφερικό αίμα της ασθενούς αναφοράς III2 (proband). Ακολούθως η ανίχνευση κληρονομικής μετάλλαξης στο γονίδιο APC καθορίστηκε με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) και με απευθείας ανάλυση της DNA αλληλουχίας (DNA sequencing). Για την επιβεβαίωση του μη φυσιολογικού πρωτεϊνικού προϊόντος έγινε απομόνωση ολικού mRNA από τα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος της ασθενούς αναφοράς, σχεδιάστηκε RT-PCR του ζητούμενου μεταλλαγμένου mRNA, και ακολούθησε ανάλυση της αλληλουχίας cDNA.



**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Στα όρια ιντρονίου 7 και εξονίου 8 του APC, και συγκεκριμένα 8 νουκλεοτίδια στην 5' περιοχή πριν ξεκινήσει το εξόνιο 8 (περιοχή splice acceptor site του mRNA splicing), βρέθηκε σε ετερόζυγη μορφή η μετάλλαξη c.835-8 A>G. Η μετάλλαξη, σύμφωνα με τις διεθνείς βάσεις δεδομένων, είναι καινοφανής «splice site mutation» και από την cDNA ανάλυση αποδεικνύεται ότι προκαλεί κωδικόνιο τερματισμού στην αρχή του εξονίου 8, και ως αποτέλεσμα η παραγόμενη πρωτεΐνη APC p.279fsX2, είναι μη φυσιολογική. (Το 2008 αναφέρθηκε η μετάλλαξη c.835-7 T>G από Smoler G. et al., *BMC Medicine*)



**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Από την εφαρμογή Μοριακής Διαγνωστικής στην οικογένεια αυτή με σύνδρομο FAP τα συμπεράσματα ήταν τα εξής: α) Η καινοφανής μετάλλαξη στο γονίδιο APC είναι υπεύθυνη για την βαριά κλινική εκδήλωση του συνδρόμου και β) δόθηκαν σύμφωνα με τα νεότερα επιστημονικά δεδομένα και οι κατευθυντήριες συμβουλές στην οικογένεια για πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, καθώς τα νεότερα μέλη της οικογένειας πιθανόν να έχουν κληρονομήσει την μετάλλαξη.

## Προσθήκη 2 στο Παράρτημα «Α»

Open access

Short report

BMJ Health &  
Care Informatics

## Short-term adoption rates for a web-based portal within the intranet of a hospital information system

Athanasios Kotoulas,<sup>1,2</sup> Ioannis Stratis,<sup>2</sup> Theodoros Goumenidis,<sup>2</sup>  
George Lambrou,<sup>1</sup> Dimitrios - Dionysios Koutsouris<sup>1</sup>

**To cite:** Kotoulas A, Stratis I, Goumenidis T, et al. Short-term adoption rates for a web-based portal within the intranet of a hospital information system. *BMJ Health Care Inform* 2019;**26**. doi:10.1136/bmjhci-2019-100004

Received 18 February 2019  
Accepted 28 February 2019

**ABSTRACT**

**Objective** An intranet portal that combines cost-free, open-source software technology with easy set-up features can be beneficial for daily hospital processes. We describe the short-term adoption rates of a costless content management system (CMS) in the intranet of a tertiary Greek hospital.

**Design** Dashboard statistics of our CMS platform were the implementation assessment of our system.

**Results** In a period of 10 months of running the software, the results indicate the employees overcame 'Resistance to Change' status. The average growth rate of end users who exploit the portal services is calculated as 2.73 every 3.3 months.

**Conclusion** We found our intranet web-based portal to be acceptable and helpful so far. Exploitation of an open-source CMS within the hospital intranet can influence healthcare management and the employees' way of working as well.

**INTRODUCTION**

Free open-source software (FOSS) and innovative principles still drive academic, industrial and healthcare software engineering.<sup>1-3</sup> Prior studies reveal that the increased maintenance costs of modern hospital information systems (HIS) lead information technology (IT) and biomedical personnel to adopt open-source technologies for developing applications that limit commercial software as solutions for extensions inside the HIS intranet.<sup>4,5</sup> In addition, resistance to change as a force against change of working mode in enterprises and organisations has been thoroughly studied.<sup>6,7</sup> Embrace of new technologies by healthcare personnel is a major concern in the behavioural status of healthcare professionals that partly contributes to the refusal to use technology. A healthcare environment consists of a diverse population of end users, with multiple levels of computer skills. From an IT viewpoint, software development is a unique opportunity for integration of many different processes and systems throughout the healthcare organisation.

The following were the objectives of our project:

- ▶ Objective 1: to implement an intranet hospital website based on content management system (CMS) advantages.
- ▶ Objective 2: to control mandatory external links to Greek internet websites for e-prescription using specific eGovernment network configurations (<http://www.syzefxis.gov.gr/-Hellenic; 'SYZEFXIS' Network>).
- ▶ Objective 3: to link custom applications to the intranet portal.
- ▶ Objective 4: to install and exploit a FOSS email communication system plugin via the portal.
- ▶ Objective 5: to evaluate resistance to change behaviour of hospital employees related to technology progress.

**DESIGN**

We implemented our intranet portal in the 251 General Hospital of Hellenic Air Force, which is a large tertiary hospital (<https://www.haf.gr/structure/gea-2/251gna/>, last accessed December 2018) employing 1850 workers. All parts of the software development followed the Waterfall Model.<sup>8</sup> Literature review was conducted for advisory work and key points that concerned our methodology.<sup>9-11</sup> Requirement analysis identified the entities (hospital internal key stakeholders) that interact with intranet portal. Table 1 shows that the maximum number of portal users was estimated at 856 (this is almost half of the total number of employees). System architecture was based on the existing internal hospital network and operates on web application logic. CentOS as a Unix/Linux OS distribution and LAMP package (<https://www.apachefriends.org/index.html>, last accessed October 2018) was installed in a virtual machine. Figure 1 shows the general system architecture.



© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

<sup>1</sup>School of Electrical and Computer Engineering, National Technical University of Athens, Athens, Greece

<sup>2</sup>IT Center, 251 General Hospital of Hellenic Air Force, Athens, Greece

**Correspondence to**  
Athanasios Kotoulas;  
athkot@gmail.com

BMJ

Kotoulas A, et al. *BMJ Health Care Inform* 2019;**26**. doi:10.1136/bmjhci-2019-100004

BMJ Health Care Inform: first published as 10.1136/bmjhci-2019-100004 on 17 April 2019. Downloaded from <https://informatics.bmj.com/> on 18 June 2019 by guest. Protected by copyright.

## Open access



**Table 1** Hospital key stakeholders and estimated number of users of the CMS

Key stakeholders (personnel interviewed, n)	Total estimated number of users	Reasons for using our CMS
Leadership (9)	9	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Access custom application (only for leadership) through CMS web page.</li> </ul>
Medical directors (24)	166 (directors, curators and residents)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Access the national e-prescription web page through a CMS custom link.</li> <li>▶ Upload medical tutorials.</li> </ul>
Nurse supervisors (24)	480 (registered nurse staff and nurse assistants)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Inform nurses of their shift rotation schedules.</li> <li>▶ Upload information about nursing service.</li> </ul>
Chiefs of administration assistance (10)	65	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Upload general hospital information.</li> </ul>
Chiefs of logistics and financial departments (2)	73 (logistics and financial officers)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Upload logistics and financial information.</li> <li>▶ Linked Enterprise Resource Planning (ERP)–Customer Relationship Management (CRM) application through CMS web page.</li> </ul>
Technical service supervisors (5)	55 (technical service officers)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Upload technical service progress.</li> <li>▶ Receive tickets from employees for technical support (exploitation of a CMS plugin for help-desk ticketing system).</li> </ul>
IT centre (Department of Software Exploitation and help-desk staff) (8)	8	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Upload general information for the hospital.</li> <li>▶ Receive tickets from employees for IT support (exploitation of a CMS plugin for help-desk ticketing system).</li> <li>▶ Review doctors' e-prescription network traffic.</li> </ul>

Maximum estimated number of users who benefit: 856.

CMS, content management system; CRM, Customer Relationship Management; ERP, Enterprise Resource Planning; IT, information technology.

In the software development process, we chose WordPress as the appropriate solution of CMS.<sup>12–14</sup> Software development and implementation time was 3 months. A process of presentations and training was then established to make all users feel comfortable with the new software. At this stage, we trained for a period of 2 weeks (2 hours per day) all the estimated users (according to the internal

hospital key stakeholders) in ways that they can use the CMS portal to speed up and facilitate part of their daily work. The portal was designed to be accessed via an open-source browser from the hospital intranet workstations. All estimated end users have their own workstation.

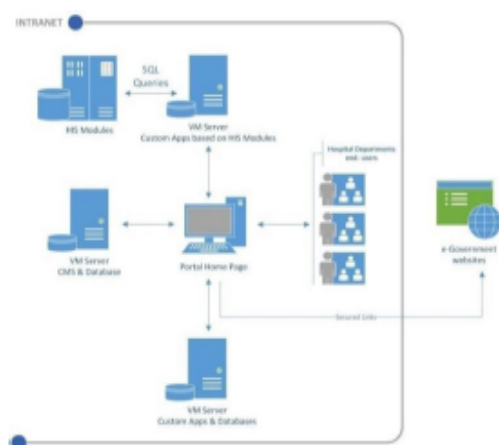
## RESULTS

After 10 months of running the portal, the results are quite encouraging.

**Objective 1:** The friendly user interface (UI) portal enabled each hospital department to explore their related applications and post and upload their department information (ie, news, documents, tutorials) in a centralised manner.

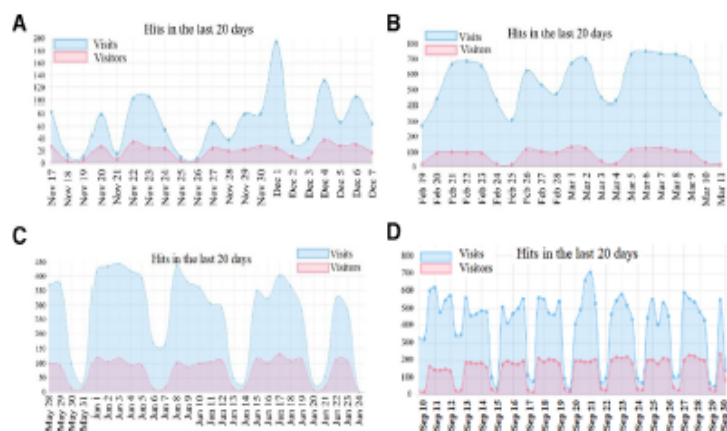
**Objective 2:** The portal administrators (personnel of the hospital IT centre) are able to monitor users' log files activities, especially physicians' e-prescriptions. At this point, it should be mentioned that the e-prescription is not the compulsory way of prescribing for all categories of health-insured persons in Greece. Forcing the doctors to use the official Greek Ministry of Health e-prescription website through a web page link from our CMS portal seems to be an effective way of checking medical prescription and pharmaceutical expenses of our hospital.

**Objective 3:** Information provided through custom applications leads to better exploitation of HIS modules. For example, structured query language (SQL) queries of



**Figure 1** System architecture. CMS, content management system; HIS, hospital information systems; VM, virtual machine.





**Figure 2** Dashboard hit statistics waveforms between November 2017 and June 2018. November 2017 was set as the test month of software exploitation. (A) After 2 months of operation (February 2018), uniformity is observed in both of the waveforms (visitors and visits). The hollow parts indicate weekends (B). After 10 months of the software release (September 2018), the portal traffic remains stable. There is still uniformity in the hit waveforms (C–D).

HIS database can be executed and displayed as web forms via portal links and widgets, thereby giving the hospital leadership the ability to monitor the real-time hospitalisation of patients.

Objective 4: Installing an open-source email system plugin in the intranet portal allowed establishing a paperless document management process in the hospital. Until an e-document management system is developed, our free open-source email plugin will be the only intranet possibility for paperless communication within hospital.

Objective 5: Dashboard administration hit statistics in the first 2 months of the software implementation (November and December 2017) indicated a traffic jitter (figure 2A). Personal user verbal reports confirmed their resistance to change and their misuse of software. Since February 2018, there has been a steady trend in the waveform of the CMS traffic (figure 2B–D). Table 2 shows that the average growth rate of end users who employ the portal services is calculated as 2.73 times every 3.3 months (or 99 days).

**Table 2** Hit statistics

**Hits between November 2017 and October 2018**

Total visits*	
90,370	
Average number of users per day	
November 2017–January 2018	22
February 2018–June 2018	77
June 2018–September 2018	150
Average growth rate of visitors	× 2.73 every 99 days

Each session of the same internet protocol address per day counts for a 'visit' to the web-based portal.

\*A visitor (end user) can navigate into the portal many times per day.

Administration panel indicates that each end user visits the portal site on average six to seven times a day. The average number of end users up until September 2018 amounted to 150 per day. However, we think this is not yet the expected outcome. Based on the services provided by the portal, statistics are expected to increase, possibly reaching the estimated number of 856 end users. In addition, the continuous IT support (help-desk service) has helped us increase the observed number of end users.

### CONCLUSIONS

In conclusion, it is obvious that empowering modern daily healthcare management with new software implementation is more than a necessity. We believe that the abilities of FOSS can positively influence the daily hospital management to a greater extent. By using free open-source CMS like WordPress for daily hospital management, many paper-based procedures have been computerised. Our intranet CMS provides multiple services, and we aim it to become the central starting point for computer-based tasks of the hospital employees. A future study using a satisfaction questionnaire will demonstrate the effectiveness of our software from another statistical perspective. Similarly, a further research in a measurable analysis of active users regarding the portal services will certainly be concluded.

Eventually, we found our intranet portal to be acceptable and helpful. The average number of employees who exploit the portal services is not yet to the extent desired because all the estimated end users have not exploited our software so far. However, our intranet portal represents an effort to use open-source IT technologies within the hospital intranet to improve the entire HIS framework, but it mostly represents an effort to engage hospital employees in innovative computer-based working mode.

## Open access



From a healthcare management viewpoint, the CMS-based portal has streamlined the decision for cost-free software adoption in our hospital. In addition, to the best of our knowledge, there is still not enough literature reviewing the contribution of internal networks and applications to healthcare environments.<sup>15</sup> Especially in a period of economic rationalisation for Greece, there is a greater need to save resources at every level.

Finally, we believe that our short report will help healthcare informaticians who are planning intranet portals in their own health units.

**Competing interests** None declared.

**Patient consent for publication** Not required.



**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Open access** This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

## REFERENCES

- Ebert C. Guest editor's introduction: how open source tools can benefit industry. *IEEE Softw* 2009;26:50–1.
- Bagayoko C-O, Dufour J-C, Chaacho S, *et al*. Open source challenges for hospital information system (HIS) in developing countries: a pilot project in Mali. *BMC Med Inform Decis Mak* 2010;10.
- Al-Mudimigh AS, Ullah Z, Alsubale TA. A framework for portal implementation: a case for Saudi organizations. *Int J Inf Manage* 2011;31:38–43.
- Spineillis D, Giannikas V. Organizational adoption of open source software. *J Syst Softw* 2012;85:666–82.
- Eshleman RM, Yang H, Levine B. Structuring unstructured clinical narratives in OpenMRS with medical concept extraction. IEEE International Conference on bioinformatics and biomedicine, 2015. Available: <https://ieeexplore.ieee.org/document/7359782>
- Vrhovec SLR. Responding to stakeholders' resistance to change in software projects—A literature review. 39th International Convention on Information and Communication Technology, 2016. Available: <https://ieeexplore.ieee.org/document/7522314>
- Smith T, Grant G, Ramirez A. Investigating the influence of psychological ownership and resistance on usage intention among physicians. 47th Hawaii International Conference on system sciences, 2014. Available: <https://ieeexplore.ieee.org/document/6758952>
- Brambilla M, Cabot J, Wimmer M. Model-driven software engineering in practice: second edition. Morgan and Claypool eBooks, 2017. Available: <https://ieeexplore.ieee.org/document/7899157>
- Budida DAM, Mangrulkar RS. Design and implementation of smart healthcare system using IoT. International Conference on Innovations in Information, embedded and communication systems (ICIIECS), 2017. Available: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8275903>
- Gupta S, Mishra A, Chawla M. Analysis and recommendation of common fault and failure in software development systems. International Conference on signal processing, communication, power and embedded system (scopes), 2016. Available: <https://ieeexplore.ieee.org/document/7955739>
- Schnipper JL, Gandhi TK, Wald JS, *et al*. Design and Implementation of a web-based patient portal linked to an electronic health record designed to improve medication safety: the patient gateway medications module. *Inform Prim Care* 2008;16:147–55.
- Mirdha A, Jain A, Shah K. Comparative analysis of open source content management systems. IEEE International Conference on computational intelligence and computing research (ICIC), 2014. Available: <https://ieeexplore.ieee.org/document/7238337>
- Krouska A, Troussas C, Virvou M. Comparing LMS and CMS platforms supporting social e-learning in higher education. 8th International Conference on Information, Intelligence, Systems & Applications (IISA), 2017. Available: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8316408>
- Cabot J. WordPress: a content management system to Democratize publishing. *IEEE Softw* 2018;35:89–92.
- Höst M, Orucevic-Alagic A. A systematic review of research on open source software in commercial software product development. *Inf Softw Technol* 2011;53:616–24.

## Προσθήκη 3 στο Παράρτημα «Α»

Open access	Original research
BMJ Health & Care Informatics	<h1>Design and virtual implementation of a biomedical registry framework for the enhancement of clinical trials: colorectal cancer example</h1>
Athanasios Kotoulas, George Lambrou, Dimitrios-Dionysios Koutsouris	
<p><b>To cite:</b> Kotoulas A, Lambrou G, Koutsouris D-D. Design and virtual implementation of a biomedical registry framework for the enhancement of clinical trials: colorectal cancer example. <i>BMJ Health &amp; Care Informatics</i> 2019;26:e100008. doi:10.1136/bmjhci-2019-100008</p> <p>► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<a href="http://dx.doi.org/10.1136/bmjhci-2019-100008">http://dx.doi.org/10.1136/bmjhci-2019-100008</a>).</p>	<p><b>ABSTRACT</b></p> <p><b>Introduction</b> Clinical trials generate a large volume of literature and a vast amount of data. Following the 'open science' model, data sharing has enormous potential to strengthen scientific research. Currently, to the best of our knowledge, there is no existing web based Hellenic biomedical registry that displays available patients for clinical trials, providing direct access to registered physicians to all data, assisting them in finding eligible patients in the initial clinical trial recruitment process.</p> <p><b>Methods</b> This paper describes the design and virtual implementation of a web based prototype biomedical registry in Greece. The system represents an eGovernment framework proposal for the central storage of patients' biomedical information and the operations associated with this process. The increasing tendency to include molecular data as prerequisite elements in clinical trials is adopted in the registry philosophy. The designed system is based on free, open source software and it is implemented virtually on a local host environment.</p> <p><b>Results</b> Using colorectal cancer as an example, valid data from patients increases the reliability index, demonstrating the functionality of the web application.</p> <p><b>Conclusion</b> In conclusion, the combination of biomedical data and information technology in order to display potential participants per health unit, facilitates recruitment for clinical trials.</p>
<p>Received 26 February 2019 Revised 13 March 2019 Accepted 14 March 2019</p>	<p><b>Summary box</b></p> <p><b>What was previously known</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>► A clinical trial is a demanding process and generates a large amount of data.</li> <li>► Finding eligible participants for a clinical trial is a challenging process.</li> <li>► Patient data sharing has great potential to strengthen scientific research.</li> </ul> <p><b>What this paper adds</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>► Develop an efficient web based framework to overview available patients per health unit and per International Classification of Diseases, 10th edition (ICD-10) codes, nationwide.</li> <li>► A doctor can find eligible patients based on their biomedical information.</li> <li>► Develop a potential patient recruitment system for all ICD-10 codes.</li> <li>► Promote medical collaboration.</li> </ul>
<p> Check for updates</p>	<p>the design of a clinical trial. Generally, the reliability of the research results is increased when standards are followed (including the specific disease of the patient population, similar approaches to treatment protocols, similar staging and specific age ranges), according to <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn">https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn</a> (last accessed November 2018). As an example, recent studies of colorectal cancer (CRC) have demonstrated that careful and effective patient selection can lead to many useful conclusions for both clinical trials and therapeutic approaches.<sup>2,3</sup> It is noteworthy that personal demographic characteristics have an effect on participation in biomedical research. The continuous generation of scientific information makes it difficult to organise a particular patient recruitment system (PRS).<sup>4</sup> Moreover, a combination of reasons, such as the frequent diversity of hospital information systems (HIS) and electronic health records in health units, the daily busy clinical practice and also individuals'</p>
<p>© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.</p> <p>School of Electrical and Computer Engineering, Biomedical Engineering Laboratory, National Technical University of Athens, Athens, Greece</p>	<p><b>INTRODUCTION</b></p> <p>Clinical trials cover a wide range of different types of research in groups of participants for the evaluation of new drugs and vaccines, as well as new methods of treating and managing diseases, with the aim of answering questions and redefining considerations for new medical treatments. Each individual, in a normal or diseased state, has his or her own genome and his own environmental influences, resulting in a unique health record and an individual reaction to drugs. However, clinical trials often ignore this complexity of atomic information or attempt to include it only minimally, especially when focusing on small patient groups.<sup>1</sup> Recruiting and grouping patients is an important process in</p>
<p><b>Correspondence to</b> Athanasios Kotoulas; athkot@gmail.com</p>	<p>Kotoulas A, et al. <i>BMJ Health &amp; Care Informatics</i> 2019;26:e100008. doi:10.1136/bmjhci-2019-100008</p>
<p><b>BMJ</b></p>	<p> 1</p>



## Open access



personal barriers, impedes the creation of a fully unified PRS of a particular disease.<sup>5,9</sup> Attempts to design recruitment strategies focusing on participants' awareness and profiles have been previously published.<sup>7-11</sup>

As informatics becomes increasingly important in all fields of research, biomedical scientists must collaborate with computer professionals. The contribution of health informatics and biomedical technology has become more evident than ever before within the global scientific community, part of which involves the creation and exploitation of large data repositories.<sup>12</sup> Most HIS maintain patients' information in their internal network environment, making it difficult to collect and share data. On the other hand, national registries have immense potential for regulation of healthcare management and interdisciplinary development at a national level.<sup>15</sup>

Typically, patient registries constitute key ways to pool data. After a long period of clinical, molecular or genetic data collection, a patient database can be created from the recognised state, a private laboratory or other health agencies. On the other hand, this approach can sometimes hinder the dissemination of information. Such a strategy ultimately makes it difficult for the researcher to review the clinical and molecular profile of a patient thoroughly, in order to match eligible participants for a clinical trial. From this standpoint and with the motivation for national healthcare improvements in Greece, new eGovernment policies could be taken. Generally, in Greece, there are few patient centred registries, and many are not known to the scientific community. Additionally, none has unambiguous registration forms. Table 1 presents the PubMed database survey results related to Greek registries.

In the present work, we introduce a virtual approach to a national biomedical registry of available patients for clinical trials in Greece, combining patient clinical and molecular profiles with Internet technology. We named the demonstration system the Hellenic Biomedical Registry (HBR). HBR as a proposed eGovernment policy

is designed to help physicians of a health unit to better organise and run clinical studies by evaluating biomedical records through a web based framework. Furthermore, the registered physicians (MDs) are intended to function as data sources of our registry. Any patient who receives treatments in the healthcare system for his/her condition is potentially a data source for a physician to store the health case in a registry.

We chose CRC as an example for our study. CRC remains one of the most common and studied cancer types in both men and women, accounting for 862 000 deaths in 2018 worldwide, according to the WHO (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>, last accessed December 2018). Its incidence and mortality rates vary by race and ethnicity without ignoring other factors, such as access to health services, modern anxiety lifestyle, increased obesity and lack of exercise.<sup>14</sup> Moreover, the classification and molecular genetics of CRC could be used as an example for the integration of biomedical data and Internet network potential as an enhancement strategy of clinical trials.<sup>15-17</sup>

The article aims to prove that the HBR as a local host implemented system is applicable to any higher level healthcare manager, such as the Ministry of Health, with the objective of enhancing clinical trial intentions and processes.

## METHODS

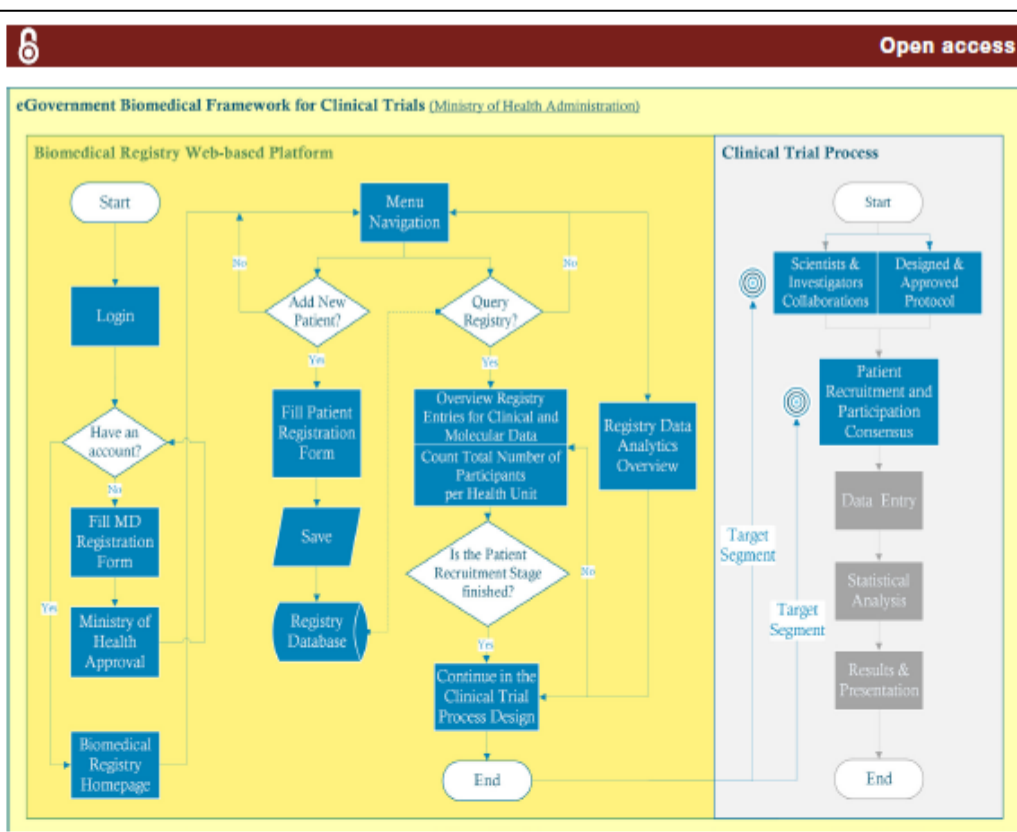
We implemented our virtual web based software using the intranet of the Biomedical Engineering Laboratory, National Technical University of Athens, School of Electrical and Computer Engineering. The source code and the database schema are available on request. Our assumptions involved the following: (a) exploitation of a computer local host server as a development environment; (b) the need for minimal development cost; (c) and consideration that all physicians already have an index of digital literacy in the modern era. Our methodology involved four stages: required data elements; system development environment; system deployment; and datasets and system virtual implementation. A literature review was conducted for advisory related work and key points that concerned our approach.<sup>18-35</sup> More specifically, the literature review aimed at: (a) the design of an integrated virtual framework; (b) evaluation of previous registry applications; (c) a search for minimal cost strategies for developing a modern web based platform involving conditions of interoperability; and (d) the need to integrate clinical and genomic data, using CRC as an example application for our framework. The next sections describe the methodology followed.

## Basic system flowchart

The basic flowchart represents the main algorithmic steps consisting of object oriented programming modules. Figure 1 demonstrates a condensed visual approach of the

**Table 1** PubMed database search results related to Greek registries

PubMed ID article	Greek registry name
PMID:26872616	Neuroendocrine Tumour Registry
PMID:25432195	Greek cohort, not clearly registry
PMID:24595245	Greek cohort, not clearly registry
PMID:25277223	Greek Hereditary Angioedema Registry
PMID:23911984	Not biomedical registry
PMID:24060206	Greek cohort, not clearly registry
PMID:24100178	Greek cohort, not clearly registry
PMID:22526366	National Registry for Haemoglobinopathies
PMID:21827712	Meningitis Registry
PMID:10688210	Trauma Registry



**Figure 1** (A) Virtual biomedical registry workflow. The proposed web based framework involves displaying the total number of patients registered for clinical trial participation per International Classification of Diseases, 10th edition (ICD-10) condition and per health unit. (B) Proposed Hellenic Biomedical Registry framework involves the initial segments of the clinical trial process.

system design, which was convincingly demonstrated to be effective in mapping the initial stage of our methodology.

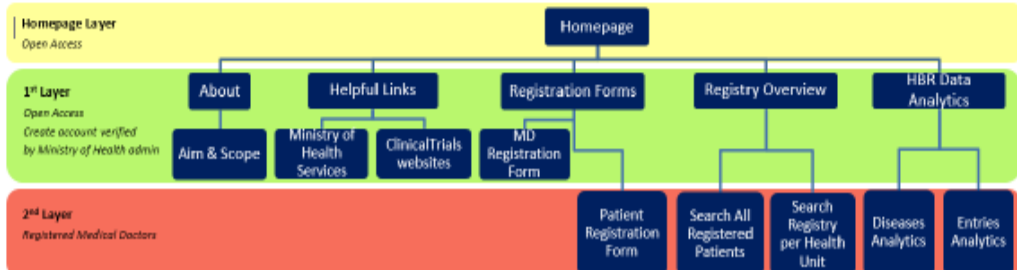
**Registry interface structure**

The user interface was designed to be organised into categories to be as user friendly as possible. As figure 2 shows, on the homepage and first layer of access, the physician of each health unit should be registered in the web platform by submitting the necessary MD registration form. It is assumed that the Ministry of Health should approve the physician's application by sending credentials for the HBR using his/her personal email. Using his/her

credentials, the physician gains access to the second and most important layer of the HBR platform and he/she is able to submit his/her patient's information and upload his/her consent to participate in the design of clinical trials related to his/her condition. The physician at that level has the ability to search patient profiles per health unit and per ICD-10 in which he/she is interested, which is the most important objective of our framework.

**Required data elements**

In practice, it is generally not possible for a registry to collect and store all of the desired data.<sup>54</sup> Therefore,



**Figure 2** Hellenic Biomedical Registry (HBR) website navigation.

BMJ Health Care Inform: first published as 10.1136/bmjhci-2019-100008 on 29 May 2019. Downloaded from https://informatics.bmj.com/ on 18 June 2019 by guest. Protected by copyright.



## Open access



using CRC as an example, we identified CRC centred clinical trials by searching the <https://clinicaltrials.gov> database to streamline the patient data elements (DEs) that researchers seem to consider important in order to complete registration forms on a patient recruitment system during the clinical trial design process.

Text mining of the extracted database information with the help of the RapidMiner tool<sup>35</sup> had the following objectives: (1) to define key points in the inclusion/exclusion/intervention criteria; (2) to convert the aggregated DEs into appropriate fields and types including them into the database schema for our system; and (3) to adapt current recruitment processes to our own ideas for national biomedical registries.

All CRC DEs were designed to be stored in an online case report form (CRF). The CRF contains DEs that help researchers in organising a clinical study, but also in the calculation of statistics. It represents the patient's registration form, completion of which is the responsibility of the registered physician, and it has a significant role in determining the quality and functionality of a registry.<sup>30</sup> Unstructured textual DEs in the CRF also need to be

included. We searched the PubMed database for review articles on the existing field of the molecular and genetic basis of sporadic and hereditary CRC to include clustered CRC information as molecular DEs in the framework design. The studies were limited to those published within the past 5 years to ensure a modern perspective.

The above approach concerning DEs led to the creation of a biomedical record based on four categories: general and patient demographic data, and patient disease data (clinical and molecular/genomic data). Table 2 shows the DEs required to be submitted into the registry by completing specific data fields. For the patient's molecular/genomic profile in particular, we organised the potential molecular diagnostic results by gene panels. Thus the physician can choose the genes examined based on the CRC panel test, recording in the registry important information about the patient's molecular diagnostic results.

It was necessary to establish the validity of our research by demonstrating that our virtual biomedical web application is efficient. Thus we selected a large tertiary hospital in Athens (251 General Hospital of the Hellenic Air

**Table 2** Data elements required to be submitted in the registry

Data element	Definition
<b>General and patient demographic data</b>	
Date of submission	Day, month and year of patient registration form filled by his/her MD
Health unit	Hospital or health centre of city in which MD works
Patient health unit ID (not visible in data grid views)	Patient's unique ID within the hospital information system. This ID is stored in the registry and it is converted to an Hellenic Biomedical Registry ID
Gender – age – city	Patient's gender (man or woman) – age – city of residence
BMI	Patient's body mass index
<b>Patient's health history</b>	
Smoking – alcohol – sports	Patient's habits
Allergies	Patient's known allergies
Surgeries history	Patient's surgeries in the past
Previous clinical trial participation*	Declare previous participation in any clinical trial
Family history	Patient's family health cases
<b>Patient's clinical profile</b>	
ICD-10	Patient's disease/condition ICD code
Physician examination	Patient's secondary diseases
Personal medication	Patient's systemic medication for all his/her conditions
Ongoing Interventions*	Patient's ongoing anticancer chemotherapy or radiotherapy
Clinical and radiological examinations*	Patient's last X-rays, CT, MRI, U/S, PET scan (post DICOM Images)
<b>Patient's molecular/genomic profile</b>	
Molecular pathology results	Patient's biopsy and IHC results – upload report – cancer staging
Molecular diagnostic results	Patient's molecular diagnostics results based on his/her disease gene panel tests (mutations, SNPs, microarray analysis)

\*Data fields with enabled conditional logic for further action.

†Genomic mutations or SNPs should follow the Human Genome Variation Society (HGVS) nomenclature, as described on the HGVS website (<https://www.hgvs.org/mutnomen/recs.html>, last accessed, December 2018).

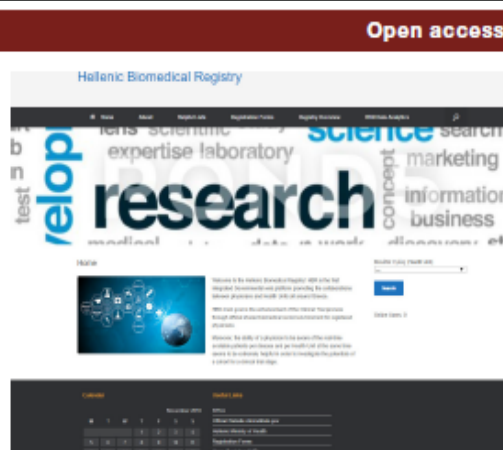
ICD-10, International Classification of Diseases, 10th edition; IHC, immunohistochemistry; PET, positron emission tomography; SNP, single nucleotide polymorphism; U/S, ultrasound.

Force, <https://www.haf.gr/structure/gea-2/251gna/>, last accessed December 2018), which employs approximately 2000 workers and serves more than 250 000 beneficiaries of hospitalisation per year, in order to collect real patient data for a reliable simulation of the application's functionality. In more detail, we queried the database of the hospital information system for the total number of distinct patients who were hospitalised for a minimum of 1 day during 2016 and 2017. Approval of database queries was obtained from the research, ethics and education committee of the hospital. The new GDPR (<https://gdpr-info.eu/>, last accessed December 2018) regulation was also considered in order to ensure the highest privacy setting by anonymisation of the data collected. In the sequel, data were filtered for CRC incidents and divided into two sets. The total number of distinct patients who were hospitalised in 2016 are referenced in our application as 'health unit A', and all corresponding patients of 2017 are referenced as 'health unit B'. Hence we briefly simulated real patient datasets from two different stochastic hospitals, 'health unit A' and 'health unit B'. The datasets were imported into the MySQL database structure of the application and we eventually implemented the full system to a local host environment of our laboratory intranet. Dashboard administration allowed a modern user experience and user interface composition that permitted a grid view appearance of our structured database queries and the application algorithm.

From a health information security perspective, it must be emphasised that the personal data of the patients should always be anonymised. From data holders such as the Ministries of Health to software developers, security issues related to controlling and sharing health data must receive significant attention. Data anonymisation techniques related to logical and physical security perspectives are outside of the scope of our system demonstration at this time. However, we implemented the minimum required processes with respect to security issues: (1) our registry is designed to be accessible by credentials; (2) we replaced each patient's health unit ID from our real datasets with an HBR ID (HBRID) in the database back end environment; and (3) a WordPress open source plugin for software GDPR compliance was included in our source code. Finally, from a network architecture perspective, it is anticipated that our proposed framework could work under a secure virtual private network (VPN) of the Ministry of Health managing authority. A proposed security policy is analysed in the Supplementary File.

## RESULTS

We present an effective virtual prototype biomedical registry implementing the idea of real time evaluation of available registered patients nationwide, querying their clinical and molecular profiles as an enhancement strategy for clinical trials in Greece. Our virtual web application runs through any browser on a local host web server. Figure 3 shows the screenshot of the landing page.



**Figure 3** Screenshot of the landing page of the Hellenic Biomedical Registry running on a local host web server (<http://localhost/wordpress/home>).

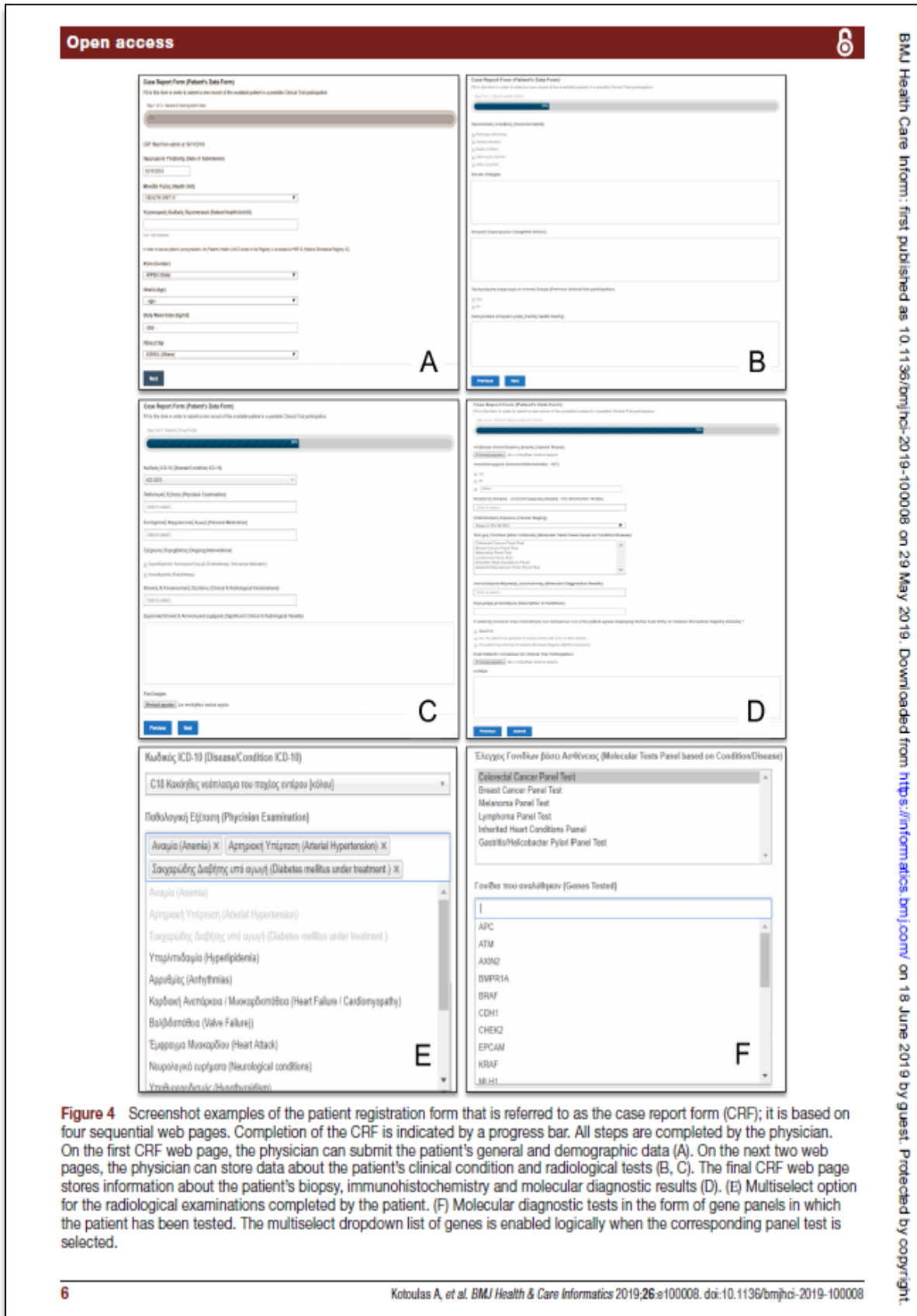
This system is designed to be hosted and managed by the Officials of the Hellenic Ministry of Health. As figure 1B shows, the proposed web based framework can improve collaborations among researchers for an effectively designed clinical trial protocol. Our national biomedical registry might serve as: (1) a highly effective PRS including comprehensive information about patient participation and (2) an intelligent decision support system for evaluating the potential of hospitalised patients or outpatients to participate in clinical trials.

### Registry case report form

Through the virtual HBR, any registered physician can submit a patient's clinical and molecular/gene data together with that patient's participation consent form in a clinical trial. All necessary DEs are stored through patient centred web forms, creating a dynamic biomedical record. Figure 4 shows screenshots of the four sequential web pages that compose the CRF in the demonstration system according to table 2. The data fields of the CRF consist of text boxes, dropdown lists, multiselect fields and advanced file upload buttons. Clustering of CRC molecular diagnostic information helps the user to easily locate the gene panel that has been tested in a patient. Storage of pathological and mutant genomic information automatically creates conditions for easier selection of patients with similar gene profiles and facilitates comparisons with their clinical status or treatment. It should be mentioned that the storage of information on genomic mutations should follow the internationally recognised nomenclature.

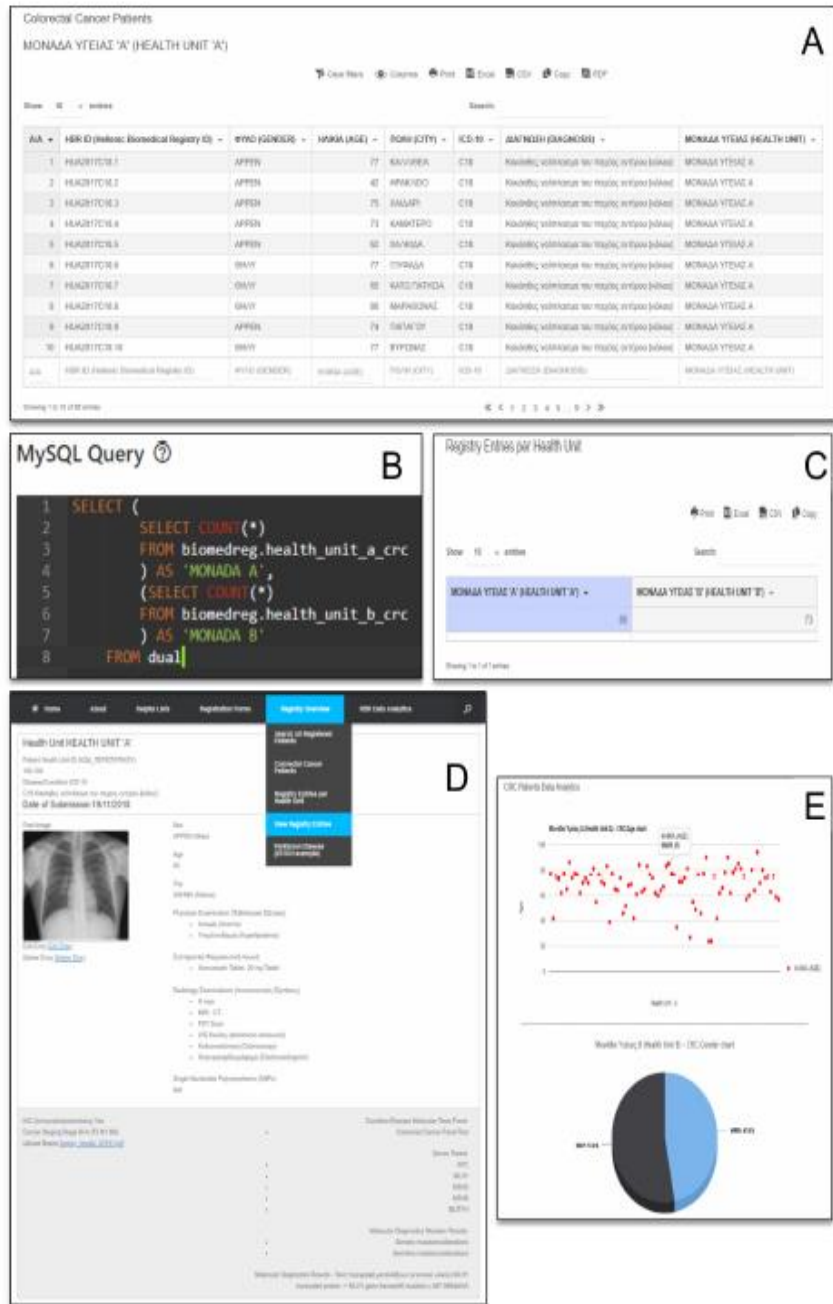
### Overview of available patients for clinical trials

Each registered MD can overview all the participants per health unit. Figure 5 displays screenshots reflecting our biomedical registry philosophy. In more detail, filtering for CRC patients in 'health unit A', the MD user sees the grid view of image figure 5(A). For a more comprehensive overview of the available patients associated with a certain



**Figure 4** Screenshot examples of the patient registration form that is referred to as the case report form (CRF); it is based on four sequential web pages. Completion of the CRF is indicated by a progress bar. All steps are completed by the physician. On the first CRF web page, the physician can submit the patient's general and demographic data (A). On the next two web pages, the physician can store data about the patient's clinical condition and radiological tests (B, C). The final CRF web page stores information about the patient's biopsy, immunohistochemistry and molecular diagnostic results (D). (E) Multiselect option for the radiological examinations completed by the patient. (F) Molecular diagnostic tests in the form of gene panels in which the patient has been tested. The multiselect dropdown list of genes is enabled logically when the corresponding panel test is selected.





**Figure 5** Screenshot examples of the virtual Hellenic Biomedical Registry (HBR) implementation overview based on real patient data. (A) Colorectal cancer (CRC) patients of the virtual health unit 'A'. Executing the 'select count' SQL command for only two health units, we generate the numerical comparison of available patients with the same International Classification of Diseases, 10th edition (ICD-10) code (B, C). Each set of case report form information stored in the registry is displayed as the corresponding patient's biomedical record, which eventually can be accessed by other registered physicians (D). Example of HBR data analytics. (E) Bubble chart represents the CRC patients of 'health unit A' characterised by their age. Hovering over a dot, the physician is informed of the patient's age and gender. From another aspect, the physician can use the chart to assess an overview of the age range of patients with a particular disease in a health unit. The pie chart shows the percentage of male and female CRC patients in 'health unit B'.

## Open access



disease/condition per health unit, the HBR runs 'select count' SQL commands comparing two or more health units' data. Running the 'select count' SQL command with our realistic simulated patient data that were divided into two virtual datasets, we find the information that the health units 'A' and 'B' maintain a significant number of CRC prospective participants. Displaying such information, an MD user effectively has a complete set of patients with a specific disease. This is the first step before further filtering patients to join a clinical trial.

#### Overview of patient's biomedical record

A completed CRF is basically extended to a corresponding patient biomedical record. Figure 5(D) displays the CRF data entry of a CRC patient. All of the information in each CRF entry is presented in a sequential order, providing a single patient's comprehensive biomedical record. The uploaded files from the CRF step are available to be downloaded and evaluated by the registered MDs. Through the platform menu, each MD user can review the biomedical information of a patient in a health unit. This is helpful for an MD of another health unit to review any condensed patient medical records attended by a colleague. Moreover, this ability can promote collaboration between MDs of different health units and act as an incentive to carry out clinical research.

#### Data analytics contribution

In healthcare, data analytics are used to enable stakeholders to make informed decisions.<sup>37</sup> Healthcare registries are an important source of information associated with patient outcomes. Hence HBR emphasises data entry visualisation, providing valuable insight into the general and more specific profiles of participants. Several types of plots, including pie charts, histograms, bubble charts and line charts, are used to visualise HBR patients outcomes. figure 5(E) shows an example of HBR data analytics. Overlooking data analytics, registered physicians may decide whether they have the eligible cohort of patients to initiate a clinical trial.

#### DISCUSSION

Clinical trials generate a vast amount of data. Clinical trial stakeholders (ie, sponsors, governmental services, research institutes, universities, biomedical investigators) should foster a culture in which data sharing is the expected norm.<sup>38,39</sup> Following this objective, implementation of the biomedical registry in Greece aims at enhancing the planning of clinical trials and further health management. The proposed system assists physicians in data analysis, and limits the time needed to find and submit eligible patients for a clinical trial by displaying integrated key data elements (demographics, clinical, molecular information). By importing accurate data, it can be considered as an intelligent decision support system with clinical and molecular query potentials. However, the data displayed in such a proposed web based system must always be valid.

Querying prospective patients to participate in a clinical trial requires that the associated data must be accurate at all times. Hence the physicians as the data sources of the registry must be very careful in selecting the appropriate patients for submission and in updating patient biomedical information, and should be GDPR compliant. The likelihood of survival during a clinical trial process as well as the ongoing supervision of the patient by the same physician should be a matter of serious consideration when recruiting patients.

Another point to consider is that our web based biomedical registry can also support the recording of patients with rare diseases. However, this could be achieved on the condition that the philosophy of our registry would fit into a more general eGovernment health framework as the healthcare information systems of our time are moving from autonomous technologies to more interoperable ones. Therefore, a careful and forward looking eGovernment policy on health registry design could solve important issues in the fields of patient recruitment systems, clinical trial processes and eventually personalised medicine. For example, instead of relying on the developer's imagination by creating more registries or unpublished databases, each DE that pertains to a patient's biomedical information could be standardised, forcing each registry to use the same DE type.<sup>40</sup> We believe that the adoption of a web based modular system architecture combined with integration of clinical and molecular information, such as our HBR, would encapsulate each autonomous registry as part of a national health information superset.

Lastly, it is necessary that if a governmental agency chooses to adopt our idea, penetration testing procedures will need to be thoroughly executed, and information security policies will need to be updated prior to software implementation.

#### CONCLUSION

In contrast with the approaches of announcing and serving data of designed, ongoing and upcoming clinical trials, we describe a modern dynamic web based modular with extremely low development costs. The use of free, open source software enables the high level customisation of our national biomedical registry. However, it should be emphasised that the technical design details of the application, as well as data security and implementation issues, have not been the focuses when designing this system. What we think is important is the motivation behind the work. Such a biomedical registry has never been established or managed as part of the Hellenic eGovernment. Extensive research on the Internet has allowed us to confirm that such a framework has never been proposed at a national level. The combination of real web development and virtual demonstration of a system that exploits realistic patient data, implies the potential substantial usability of our registry for the enhancement of clinical trial processes.



In conclusion, the designed Hellenic Biomedical Registry manages specific data structures and relationships, aiming to provide four novel approaches under one philosophy:

- ▶ Direct ability of a physician to import his/her patient's data into a registry, empowering participation in clinical trials.
- ▶ Integration of clinical and molecular/genomic data under a national biomedical registry.
- ▶ Web monitoring and evaluation of nationally available patients per disease/condition and per health unit for the design of a clinical trial or for the selection of an eligible patient cohort.
- ▶ Creating for physicians a review framework of the incidents of their medical specialty that are being hospitalised per health unit, promoting a variety of medical approaches, collaborative research and the ability to reach wider populations.

**Contributors** AK and D-DK conceived the idea and developed the theory. AK designed the model, wrote the source code and gathered the appropriate data. GL supervised the implementation stage and verified the simulation results. AK and GL wrote the manuscript. All authors discussed the results. D-DK directed the project.

**Funding** The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

**Competing interests** None declared.

**Patient consent for publication** Not required.

**Provenance and peer review** Not commissioned; internally peer reviewed.

**Open access** This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

## REFERENCES

1. Lehrach H, Trials VC. Virtual clinical trials, an essential step in increasing the effectiveness of the drug development process. *Public Health Genomics* 2015;18:366-71.
2. Schliesinger-Raab A, Werner J, Friess H, et al. Age and outcome in gastrointestinal cancers: a population-based evaluation of oesophageal, gastric and colorectal cancer. *Visc Med* 2017;33:245-53.
3. Pereira AAL, Morelli MP, Overman M, et al. Clinical utility of circulating cell-free DNA in advanced colorectal cancer. *PLoS One* 2017;12.
4. Lamerato LE, Marcus PM, Jacobsen G, et al. Recruitment in the prostate, lung, colorectal, and ovarian (PLCO) cancer screening trial: the first phase of recruitment at Henry Ford health system. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:827-33.
5. Schrelweis B, Bergh B. Requirements for a patient recruitment system. *Stud Health Technol Inform* 2015;210:521-5.
6. Christodoulakis C, Asgarian A, Easterbrook S. Barriers to adoption of information technology in healthcare. *27th Annual International Conference on Computer Science and Software Engineering*, Markham, Ontario, Canada, 2017:66.
7. Caldwell PHY, Hamilton S, Tan A, et al. Strategies for increasing recruitment to randomised controlled trials: systematic review. *PLoS Medicine* 2010;7(11):e1000368.
8. Sanderson IC, Obeld JS, Madathil KC, et al. Managing clinical research permissions electronically: a novel approach to enhancing recruitment and managing consents. *Clinical Trials* 2013;10:804-11.
9. Trewick S, Lockhart P, Pitkethly M, et al. Methods to improve recruitment to randomised controlled trials: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3.
10. Pit SW, Vo T, Pyakurel S. The effectiveness of recruitment strategies on general practitioner's survey response rates - a systematic review. *Med Res Methodol* 2014;6:14.
11. Ford ME, Sterba KR, Bearden JD, et al. Recruiting colorectal cancer survivors to a surveillance study: barriers and successful strategies. *Patent Educ Cours* 2017;100:526-33.
12. Bernstam EV, Hersh WR, Johnson SB, et al. Synergies and distinctions between computational disciplines in biomedical research: perspective from the clinical and translational science award programs. *Acad Med* 2009;84:964-70.
13. Morsy A, Lim TO, Varatharajan S, et al. National registries in developing countries: understanding construction challenges and implementation steps. *IEEE 5th Biomedical Engineering Conference (CIBEC)*, Cairo, Egypt, 2010:75-8.
14. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:177-93.
15. Bogaert J, Prenen H. Molecular genetics of colorectal cancer. *Ann Gastroenterol* 2014;27:9-14.
16. Kudryavtseva AV, Lipatova AV, Zaretsky AR, et al. Important molecular genetic markers of colorectal cancer. *Oncotarget* 2016;7:53959-83.
17. Au TH, Wang K, Stenehjem D, et al. Personalized and precision medicine: Integrating genomics into treatment decisions in gastrointestinal malignancies. *J Gastrointest Oncol* 2017;8:387-404.
18. Storm HH. *The Danish Cancer Registry, a self-reporting National Cancer registration system with elements of active data collection*. 95. Copenhagen, Denmark: IARC Scientific Publications, 1991.
19. Kashem A, Droogan MT, Santamore WP, et al. Web-based Internet telemedicine management of patients with heart failure. *Telemedicine and e-Health* 2006;12:439-47.
20. Drolet BC, Johnson KB. Categorizing the world of registries. *J Biomed Inform* 2008;41:1009-20.
21. Abdel-Wahab SME, Rayed CA. Building a spatial information system for cancer patients' registry in Egypt. *2010 IEEE 2nd International Conference on Computer Technology and Development*, Cairo, Egypt, 2010.
22. Dimopoulos AC, Lakoumentas J, Antarakl A, et al. e-Prolepsis: a web based risk estimation platform to support and register breast cancer diagnosis in Greece. *2012 IEEE 12th International Conference on Bioinformatics & Bioengineering (BIBE)*, Lamaca, Cyprus, 2012.
23. Trewick S, Pearson E, Smith N, et al. Desktop software to identify patients eligible for recruitment into a clinical trial: using SARMA to recruit to the ROAD feasibility trial. *Informatics in Primary Care* 2010;18:51-8.
24. Geurts MME, Ivens M, Van Gelder E, et al. Development of a web-based pharmaceutical care plan to facilitate collaboration between healthcare providers and patients. *Inform Prim Care* 2013;21:53-9.
25. Guo L, Zhang XC, Y W, et al. Design of service registry for interoperable medical information system. *2012 IEEE 5th International Conference on BioMedical Engineering and Informatics*, Chongqing, China, 2012.
26. Gilklich RE, Dreyer NA, Leavy MB. *Registries for evaluating patient outcomes, a user's guide*. 3rd edn. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2014.
27. Mirdha A, Jain A, Shah K. Comparative analysis of open source content management systems. *Computational Intelligence and Computing Research*. *2014 IEEE International Conference on Computational Intelligence and Computing Research*, Coimbatore, India, 2014.
28. Felmeister AS, Rivera TJ, Masino AJ, et al. Scalable biobanking: a modular electronic honest broker and biorepository for integrated clinical, specimen and genomic research. *2015 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)*, Washington, DC, USA, 2015.
29. Garcia-Zapirain B, de la Torre Diez I, Sainz de Abajo B, et al. Development, technical, and user evaluation of a web mobile application for self-control of diabetes. *Telemedicine and e-Health* 2016;22:778-85.
30. Raut A, Yarbrough C, Singh V, et al. Design and implementation of an affordable, public sector electronic medical record in rural Nepal. *J Innov Health Inform* 2017;24:186-95.
31. Orsini M, Calanchi E, Magnotta L, et al. The Italian FSHD Registry: an enhanced data integration and analytics framework for smart health care. *2017 IEEE 3rd International Forum on Research and Technologies for Society and Industry (RTSI)*, Modena, Italy, 2017:186-95.
32. Pardamean B, Suparyanto T. Hospital-based cancer registry application. *2017 International Conference on Information Management and Technology (ICIMTech)*, Yogyakarta, Indonesia, 2017.

## Open access



33. Mohammadzadeh Z, Ghazisaeedi M, Nahvijou A, et al. Systematic review of hospital based cancer registries (HBCRs): necessary tool to improve quality of care in cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18:2027–33.
34. D.M N, Hooper AJ, Bellgard MI, et al. The role of patient registries for rare genetic lipid disorders. *Curr Opin Lipidol* 2018;29:156–62.
35. Sharma P, Singh D, Singh A. Classification algorithms on a large continuous random dataset using rapid miner tool. *2015 2nd International Conference on Electronics and Communication Systems (ICECS)*, Coimbatore, India, 2015.
36. Bellary S, Krishnankutty B, Latha MS. Basics of case report form designing in clinical research. *Perspect Clin Res* 2014;5:159–66.
37. Wang Y, Kung L, Byrd TA. Big data analytics: understanding its capabilities and potential benefits for healthcare organizations. *Technol Forecast Soc Change* 2018;126:3–13.
38. Warren E. Strengthening research through data sharing. *N Engl J Med* 2016;375:401–3.
39. Lo B. Sharing clinical trial data: maximizing benefits, minimizing risk. *JAMA* 2015;313:793–4.
40. Bellgard MI, Render L, Radochonski M, et al. Second generation registry framework. *Source Code Biol Med* 2014;9:20;9–14.

## Προσθήκη 4 στο Παράρτημα «Α»

Health Education and Care



Research Article

ISSN: 2398-8517

# Using open source technology to virtually implement a patient recruitment system for COVID-19 clinical research and disease monitoring in Greece

Athanasios Kotoulas\* and Dimitrios-Dionysios Koutsouris

Biomedical Engineering Laboratory, School of Electrical and Computer Engineering, National Technical University of Athens, Greece

## Abstract

**Introduction:** Coronavirus crisis has activated healthcare administrations and personnel at highest level. Health Informatics software tools and innovative e-governance policies can contribute to this point. In a previous study, we proposed a nationwide biomedical registry framework, that it could be valuable as a healthcare management tool of eGov Health, additionally.

**Methods:** Translating COVID-19 outbreak in health informatics terms, we developed virtual COVID-19 datasets to demonstrate a generic COVID-19 patient recruitment system in Greece. An open-source JS library was also used to develop a custom interactive map in order to display valuable information for clinical trial researchers and crisis managers.

**Results:** Results indicate our proposed application enhances the clinical trial processes to recruit eligible patients as a clinical trial cohort. Registered physicians - clinical researchers can overview available COVID-19 patients per health unit, nationwide. The implemented virtual web maps provide a helpful visualization of COVID-19 crisis in Greece.

**Conclusion:** Our proposed recruitment system could function both as a PRS and a DSS tool under infection diseases parameters. We strongly believe our application has generic eGov potential, both as an enhancing tool to design a clinical trial and as a healthcare crisis management tool.

## Introduction

COVID-19 outbreak is literally disrupting all human activities and is changing the modern stand of life in front of everyone's eyes, reminding us about the tremendous consequences of previous pandemics at the same time [1,2]. Perspectives and potential pharmaceutical interventions continue filling the pages of many scientific journals. Generic prevention measures should always be considerable [3], but an effective vaccine or a therapeutic protocol for the disease is the immediate goal of biomedical laboratories at that time [4-7]. According to several global news agencies and publications, governments of advanced countries are pushing in that direction, thinking a possible virus mutation that it could lead to a COVID-20 outbreak, and so on [8-10].

Although healthcare employees and biomedical researchers are in the front of the struggle, coronavirus crisis is generating an enormous effort of information systems development and Internet exploitation, worldwide. Governments are rapidly implementing modern IT technologies for daily human social - economic activities, but caution must be taken concerning surveillance applications and person's privacy in terms of effective containment measures [11-15]. As an extension of this fact, health IT managers, software developers and digital health start-ups have been already called to support new digital strategies and develop new digital solutions [16-18].

Parallel to most of the world, the healthcare crisis has serious implications in all human activities in Greece [19]. Public and private sector, schools and universities, banks, marketplaces, and enterprises

are being forced to comply with web-based and cloud solutions [20-22]. From an IT standpoint, statistical e-Governance (eGov) indicators for Greece compared to the European Union average present an encouraging growth rate, according to the official Digital Governance Factsheets of 2019 for EU, but there is still a lot of room for improvement [13,23]. Thus, among the governmental social measures that have been taken to fight the COVID-19 crisis, a Hellenic National COVID-19 Patient Registry could be decided by the Hellenic Ministry of Health to be established. The Hellenic COVID-19 Register project could protect the population health in view of the great impact of the disease, the need to record epidemiological data, to record pharmacovigilance and the need for supervision of healthcare providers in the private sector. The registry might directly record the COVID-19 cases in all health units nationwide and to form sufficient epidemiological data for coronavirus, useful for following similar situations. Based on what is governmental approved, the registry database could record each COVID-19 patient's name, age, gender, underlying diseases, and his/her state of health, under the mandatory GDPR compliance and web security techniques.

\*Correspondence to: Athanasios Kotoulas, Biomedical Engineering Laboratory, School of Electrical and Computer Engineering, National Technical University of Athens, Greece, E-mail: athkot@gmail.com

**Key words:** patient recruitment system, open-source software, COVID-19, clinical research, crisis management

**Received:** June 01, 2020; **Accepted:** June 08, 2020; **Published:** June 12, 2020



In a previous study in 2019, we introduced a virtual web-based national biomedical registry, named "HBR" (Hellenic Biomedical Registry), in order to enhance design conditions for clinical research in Greece, by integrating the clinical and molecular/genomic patient's data [24]. Our proposed framework was based on WordPress® open-source software (FOSS) technology following the modern trends for agile and minimum cost of development. Moreover, we used colorectal cancer as an example to prove the functionality and the effectiveness of our software. In brief, the HBR web platform aims to help clinical medical doctors – researchers (1) to overview the stored integrated clinical and molecular/genomic data of submitted patients - volunteers, and (2) to query the total number of patients per disease/condition and simultaneously per health unit, nationwide. The system designed to function both as a dynamic Patient Recruitment System (PRS) and as an Electronic Biomedical Patient Record (EBPR).

From a health IT perspective, COVID-19 clinical research trigger our virtual system to demonstrate anew its functionality as an underlined PRS for a clinical trial process related to COVID-19. Applying the coronavirus disease ICD-10 as new parameter in HBR system instead of colorectal cancer, the key objective of the present manuscript is to call out the healthcare crisis managers that our software philosophy could cover the objectives of a National COVID-19 Patient Registry. Eventually, it could be an effective health Decision Support Software (DSS) tool, among others, in the fight against the crisis.

### Methodology

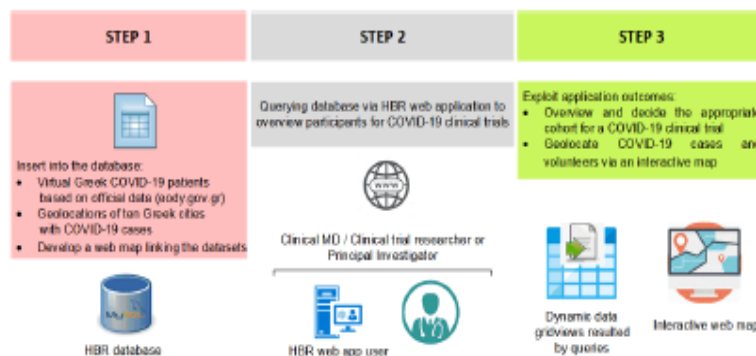
Managing our HBR application under the same configuration (as it was referenced in our previous published article), we briefly followed the next steps to re-evaluate the system perspectives in regard to coronavirus crisis: (a) we composed a virtual COVID-19 positive dataset of Greek patients, based on official ongoing COVID-19 information referred by the Hellenic National Public Health Organization [25], and we inserted it into our system database; (b) we preferentially used an open-source web mapping technology to geolocate our virtual COVID-19 data. Literature review was conducted in order to be up to date about the COVID-19 crisis management. Because of the profound COVID-19 crisis, it is mentioned that the World Health Organization provided information about additional ICD-10 codes for virus identified cases (U07.1) and virus non identified cases (U07.2) respectively [26]. These imbedded ICD-10 codes comprised fundamental parameters for our SQL queries.

In more practical detail, a data table was added into the HBR database with the geolocation of the leading Greek cities with the most of COVID-19 positive cases, according to governmental announcements until Apr 10th, 2020. Furthermore, another data table was intentionally added referring the aggregate number of virtual COVID-19 patients – willing volunteers per corresponding virtual health unit (Health Unit-A at Athens, Health Unit-B at Thessaloniki, Health Unit-C at Larissa), as potential participants in coronavirus-related clinical research. To embed source code for interactive map development, we handled Leaflet v.1.6.0 (<https://leafletjs.com/>, last accessed in April 10, 2020) as an open-source JavaScript library for web mapping, maintaining our principles for minimum cost of development. Connection strings with the HBR data sources were based upon the tutorial of the JavaScript library. Additional software implementation time was barely a week. Web maps source code is available upon request to our Laboratory including GeoJSON format. Figure 1 visualizes our methodology.

### Results

In the HBR system, ICD-10 is one of the required data elements which a registered MD should properly fill in the online electronic Case Report Form (eCRF) of his/her volunteer patient, as it is mentioned in our previous relevant publication for the Hellenic Biomedical Registry. In similar to previous colorectal cancer example, querying the HBR for standard COVID-19 ICD-10 codes in a virtual Health Unit 'A', the MD user gets the anticipated grid view of Figure 2(A). The data grid view provides dynamic sorting as well as editing grants according to HBR user essential role. Figure 2(B) displays the source SQL code for the accurate calculation of the number of COVID-19 cases per virtual health unit, by running multiple 'select count' SQL commands at the system's backend, which eventually resulted to Figure 3(C). The displaying information of prospective COVID-19 patients provides a principal investigator/researcher the ability to rapidly create a prospective cohort of patients for an associated clinical trial.

Additionally, through the HBR data analytics web submenu items, we embedded a bar chart to display the disease progression of combined cases per leading city (Figure 3). The visualization of the direct comparison among distinctive regions could definitely lead official healthcare administrators to increase or to decrease control mechanisms of disease spread. Figure 4 displays a screenshot of the first developed interactive map, which virtualizes the aggregate number of COVID-19 cases by the comparable density of a color. A



**Figure 1.** Approach to properly implement HBR as a DSS valuable tool in coronavirus crisis. Step 1: implement appropriate COVID-19 patient datasets into the HBR database and progressively develop a web map to display the inserted data. Step 2: registered users query the database through the web-based UI for specific COVID-19 information. Step 3: requested information is displayed through data grids and interactive maps

A

**Greek virtual COVID-19 cases**

Clear filters Columns Print Excel CSV Copy PDF New entry Edit Delete

Show 10 entries Search:

HBR ID	GENDER	AGE	CITY	CLINIC	ICD	DIAGNOSIS	HEALTH UNIT	SUPERVISOR HD
HUA2020U07.1.1	MALE	77	ATHENS	I.C.U.	U07.1	CoV-19 virus identified	HU-A	MD-1
HUA2020U07.1.2	MALE	42	ATHENS	I.C.U.	U07.1	CoV-19 virus identified	HU-A	MD-1
HUA2020U07.1.3	MALE	75	ATHENS	I.C.U.	U07.1	CoV-19 virus identified	HU-A	MD-1
HUA2020U07.1.4	MALE	73	ATHENS	I.C.U.	U07.1	CoV-19 virus identified	HU-B	MD-2
HUA2020U07.1.5	MALE	62	ATHENS	1st INTER.MED	U07.1	CoV-19 virus identified	HU-B	MD-3
HUA2020U07.1.6	FEMALE	77	ATHENS	1st INTER.MED	U07.1	CoV-19 virus identified	HU-B	MD-3
HUA2020U07.1.7	FEMALE	65	ATHENS	2nd INTER.MED	U07.2	CoV-19 virus not identified / suspected	HU-B	MD-4
HUA2020U07.1.8	FEMALE	86	THESSALONIKI	PULMON.CLINIC	U07.2	CoV-19 virus not identified / suspected	HU-C	MD-5
HUA2020U07.1.9	MALE	74	THESSALONIKI	I.C.U.	U07.1	CoV-19 virus identified	HU-C	MD-6
HUA2020U07.1.10	FEMALE	77	LARISSA	I.C.U.	U07.1	CoV-19 virus identified	HU-D	MD-7

Showing 10 of 10 rows

B

```

1 CREATE
2 ALGORITHM = UNDEFINED
3 DEFINER = 'root'@'localhost'
4 SQL SECURITY DEFINER
5 VIEW `hbr`.`gr_covid-19_pat_number` AS
6 SELECT
7   (SELECT
8     COUNT(*)
9     FROM
10      `hbr`.`hu_a_covid_patnum`) AS `COVID-19 cases - HOSPITALS OF ATHENS`,
11   (SELECT
12     COUNT(*)
13     FROM
14      `hbr`.`hu_b_covid_patnum`) AS `COVID-19 cases - HOSPITALS OF THESSALONIKI`,
15   (SELECT
16     COUNT(*)
17     FROM
18      `hbr`.`hu_c_covid_patnum`) AS `COVID-19 cases - HOSPITALS OF LARISSA`

```

C

**Number of virtual COVID-19 cases per Health Unit**

Columns Print Excel CSV Copy PDF

Search:

COVID-19 cases - HOSPITALS OF ATHENS	COVID-19 cases - HOSPITALS OF THESSALONIKI	COVID-19 cases - HOSPITALS OF LARISSA
86	78	60

Showing 1 of 1 rows

**Figure 2.** Screenshots of the virtual HBR outcomes using COVID-19 as an example, based on realistic published data by Greek authorities. HBR ID format is used as primary key in data imports. Image (A) displays COVID-19 cases of three virtual health units. The data grid view provides dynamic sorting as well as editing grants according to HBR user's role. Image (B) displays the source SQL code for the calculation of the number of COVID-19 cases. Image (C) shows the view of the previous multiple "Select Count" SQL command. Following the present methodology, each registered clinical researcher can overview the total number of coronavirus patients per health unit, nationwide, and as a result to be able to monitor the disease progression or design a cohort of cases around SARS-CoV clinical studies

### Greek virtual COVID-19 cases per city

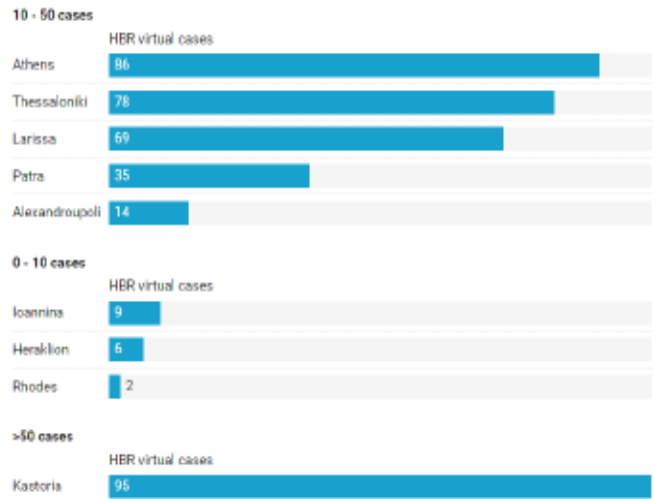


Figure 3. Screenshot of open-source developed bar chart in the HBR application, displaying the virtual COVID-19 patients per city (Based on factual report by official the Greek healthcare authorities April 10th, 2020, Eody.Gov.gr)

### Greek virtual COVID-19 cases (interactive map)

Embedded map in HBR app "Data Analytics" submenu webpages (running localhost)

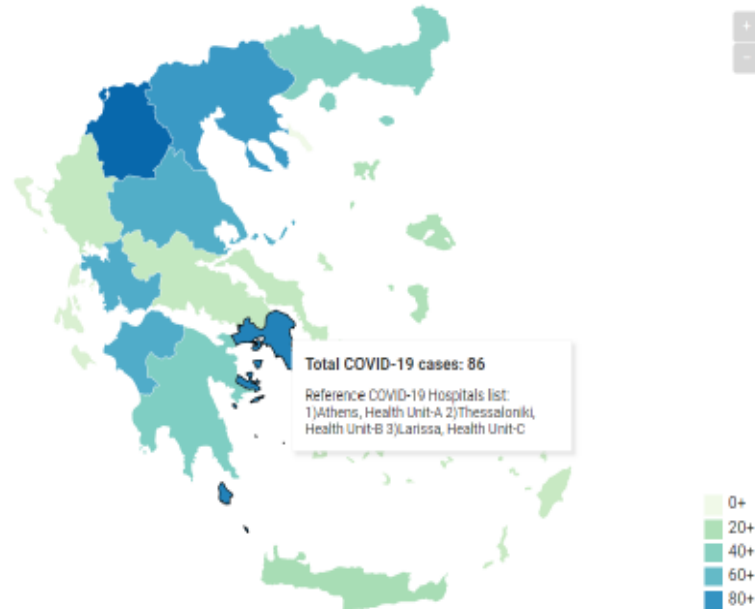


Figure 4. Screenshot of the embedded interactive Choropleth Map of Greece in the HBR application, displaying the virtual COVID-19 cases (Based on factual report by official the Greek healthcare authorities April 10th, 2020, Eody.Gov.gr). The comparable density of color regions depends on the number of cases. Each region mouseover emerges a popup info box



Kotoulas A (2020) Using open source technology to virtually implement a patient recruitment system for COVID-19 clinical research and disease monitoring in Greece

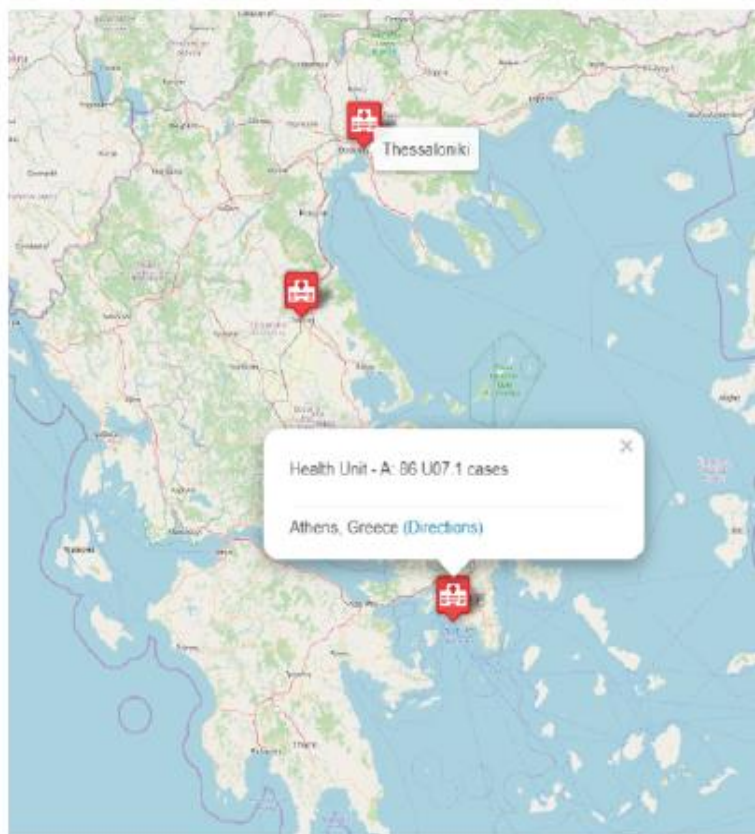


Figure 5. Screenshot of the embedded interactive Symbol Map of Greece in the HBR application, displaying the virtual COVID-19 cases (Based on factual report by official the Greek healthcare authorities April 10th, 2020, Eody Gov.gr). A popup info box on each city - marker mouseover displays the total number of the cases per health unit and COVID-19 ICD-10 (U07.1 or U07.2)

popup info box appears on region mouseover displaying relevant information. Similarly, Figure 5 shows a screenshot of the second implemented web map which is conformed to the new coronavirus ICD-10 codes. Therefore, each city - marker of the web map interacts on mouseover displaying a mint set of sufficient information about hospitalized COVID-19 cases, who could potential be considered as available patients for a clinical trial. As a result, registered MDs and clinical research researchers can accelerate their decisions regarding the establishment of an appropriate cohort of COVID-19 patients in the initial stages of clinical research design.

Also, the promotion of biomedical collaboration among clinical researchers could be surprisingly enhanced while the HBR registered biomedical researchers could overview comprehensive information for a specific disease among hospitals nationwide.

### Discussion

It is more than certain, that the following years the eGov Factsheets and indicators will be more than satisfactory for all EU countries, because of the healthcare crisis. Hence, our proposed system could be implemented as a new eGov Health policy contributing to the improvement of e-governance healthcare in Greece.

Furthermore, by watching the World Health Organization to promote "Solidarity clinical trial for COVID-19 treatments" via its webpage [27], we are persuaded that every scientific or technological idea related to the treatment of a pandemic cause should be considerable by the healthcare crisis managers. The pressure COVID-19 puts on health systems should promptly lead Health Administrations to speed the adoption of health informatics proposals and the deployment of innovative software solutions. An addition of an official healthcare manager role with specific grants on the HBR application menu and views could be implemented through the system administration dashboard. Subsequently, the limited HBR registered healthcare administrators could exploit our system to take decisions on healthcare crisis progression.

Because of coronavirus outbreak, the efficient data sharing is undoubtedly becoming an emerging issue. Discussions for intense collaborations between Biomedical and health IT scientists in order to implement effective information system solutions and eGov policies may soon arise, due to the need of rapidly design and execution of infectious SAR-CoV viruses - related clinical research or to the need of a future similar crisis management [28]. At last, previous research has indicated that individual immune response variabilities in infection

Kotoulas A (2020) Using open source technology to virtually implement a patient recruitment system for COVID-19 clinical research and disease monitoring in Greece

diseases (including SAR-CoV viruses) is regulated by host genomic factors variations, especially HLA genes polymorphisms [29-35]. Therefore, it could be advantageous for clinical physicians - researchers to conduct further clinical studies based on the exploitation of the easily further configured open-source HBR abilities to store molecular and genomic patient's information.

From a web application security perspective, it must be emphasized that the personal data of the COVID-19 patients should be protected applying all necessary logical and physical anonymization techniques. But, information security measures are outside of the scope of our PRS demonstration at this time.

### Conclusion

As overall conclusions, we believe that our previous published virtual biomedical registry covers the initial efforts to design and to conduct a clinical study under COVID-19 parameters. We have mentioned that the HBR application could literally work as a patient recruitment system as well as an intelligent decision support software tool for evaluating the potential of hospitalized patients or outpatients to participate in a research. In conclusion, we sincerely believe that our proposed PRS covers the requirements of a Hellenic COVID-19 registry, thus it could be easily implemented in the Greek eGov Health architecture and potentially in any eGov architecture, enhancing the recruiting processes of COVID-19 related clinical research.

### Disclosure statement

No competing financial interests exists.

### References

- Monto AS, Fukuda K (2020) Lessons from Influenza Pandemics of the Last 100 Years. *Clin Infect Dis* 70: 951-957.
- Rothan HA, Byrareddy SN (2020) The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 109: 102433.
- Watkins J (2020) Preventing a covid-19 pandemic. *BMJ* 368: m810.
- Kalil AC (2020) Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Research During Pandemics. *JAMA* 323: 1897-1898
- Kapfetschmidt K, Cohen J (2020) Race to find COVID-19 treatments accelerates.
- Zhang T, He Y, Xu W, Ma A, Yang Y, et al. (2020) Clinical research for the treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A rapid response to urgent need. *Sci China Life Sci* 29:1-3
- Cohen J (2020) Vaccine designers take first shots at COVID-19. *Science* 368: 14-16.
- Merissin JS, Carol A (2020) Which Covid-19 Future Will We Choose? *Center for Strategic & International Studies*.
- Knapton S (2020) Coronavirus has mutated into more aggressive disease, say scientists. *The Telegraph*.
- Pan X, Ojcius D, Gao T, Li Z, Pan C, et al. (2020) Lessons learned from the 2019-nCoV epidemic on prevention of future infectious diseases. *Microbes Infect* 22: 86-91.
- Bozoglu K, Saint V, Kausch A, Stuckler D, Kentikelenis A (2020) COVID and the convergence of three crises in Europe. *The Lancet Public Health* 5: e247-248.
- Ting DS, Carin L, Dzu V, Wong TY (2020) Digital technology and COVID-19. *Nature medicine* 26: 459-461.
- Papopoulos J (2020) Coronavirus accelerates Greece's overdue digital revolution. *AI Jazeera* [Internet].
- Valentino-DeVries J (2020) Translating a Surveillance Tool into a Virus Tracker for Democracies. *The New York Times* [Internet].
- European Commission Press corner (2020) State aid. Commission approves €2 billion Greek guarantee measure to support companies affected by the coronavirus outbreak [Internet].
- Reeves J, Hollandsworth H, Torriani F, Taglitz R, Abeles S, et al. (2020) Rapid Response to COVID-19: Health Informatics Support for Outbreak Management in an Academic Health System. *J Am Med Inform Assoc*.
- Wind TR, Rijkeboer M, Andersson G, Riper H (2020) The COVID-19 pandemic: The "black swan" for mental health care and a turning point for e-health. *Internet Interv* 20: 100317.
- Eccleston C, Blyth FM, Dear BF, Fisher EA, Keefe FJ, et al. (2020) Managing patients with chronic pain during the Covid-19 outbreak: considerations for the rapid introduction of remotely supported (e-health) pain management services. *Pain* 161: 889.
- Hellenic Government COVID-19 portal [Internet] 2020.
- National Documentation Center: EKT.gr. EITHealth Calling digital health start-ups with valuable COVID-19 solutions [Internet] 2020.
- Hellenic Ministry of Education: Eclass.Sch.gr (η-Τάξη) [Internet] 2020.
- Hellenic General Secretariat for Civil Protection: Forma.Gov.gr [Internet] 2020.
- NIFO - National Interoperability Framework Observatory. Digital Government Factheets - 2019 [Internet] 2020.
- Kotoulas A, Lambrou G, Koutsouris DD (2019) Design and virtual implementation of a biomedical registry framework for the enhancement of clinical research: colorectal cancer example. *BMJ Health Care Inform* 26: 1-10.
- Hellenic National Public Health Organization: Eody.Gov.gr. Daily Reports COVID-19 [Internet] 2020.
- World Health Organization: Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak [Internet] 2020.
- World Health Organization: "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments [Internet] 2020.
- Moorthy V, Restrepo AM, Preziosi MF, Swaminathan S (2020) Data sharing for novel coronavirus (COVID-19). *Bulletin of the World Health Organization* 98: 150.
- Chen YM, Liang SY, Shih YP, Chen CY, Lee YM, et al. (2006) Epidemiological and genetic correlates of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the hospital with the highest nosocomial infection rate in Taiwan in 2003. *J Clin Microbiol* 44: 359-365.
- Blackwell JM, Jamison SE, Burgner D (2009) HLA and infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 22: 370-385.
- Fitzmaurice K, Huest J, Dring M, Rauch A, McLaren PJ, et al. (2015) Additive effects of HLA alleles and innate immune genes determine viral outcome in HCV infection. *Gut* 64: 813-819.
- Tian C, Hromatka BS, Kiefer AK, Eriksson N, Noble SM, et al. (2017) Genome-wide association and HLA region fine-mapping studies identify susceptibility loci for multiple common infections. *Nat Commun* 8: 1-3.
- Sambaturu N, Mukherjee S, López-García M, Molina-París C, Menon GI, et al. (2018) Role of genetic heterogeneity in determining the epidemiological severity of H1N1 influenza. *PLoS Comput Biol* 14: e1006069.
- Kelly A, Trowsdale J (2019) Genetics of antigen processing and presentation. *Immunogenetics* 71: 161-170.
- Sun Y, Xi Y (2020) Association Between HLA Gene Polymorphism and the Genetic Susceptibility of SARS Infection. Published 2014 March 19 [Internet].

Copyright: ©2020 Kotoulas A. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

## **Παράρτημα «Β»**

### Συμμετοχή σε Επιτροπές

1. Επιστημονική & Οργανωτική Επιτροπή 25<sup>ο</sup> Πολυθεματικού Ιατρικού Συμποσίου, 18 & 19 Φεβρουαρίου 2017, 251 ΓΝΑ, Αθήνα

## **Παράρτημα «Γ»**

### Περιεκτικό CV

Ο Αθανάσιος Κωτούλας γεννήθηκε το 1982 στην Λάρισα όπου και μεγάλωσε. Αποφοίτησε από το 7<sup>ο</sup> Λύκειο Λάρισας.

Το 2005 αποφοίτησε από την Σχολή Αξιωματικών Νοσηλευτικής και τοποθετήθηκε στο 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, όπου υπηρέτησε επί σειρά ετών στην Ογκολογική-Αιματολογική Κλινική, στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών. Εισηγήθηκε και οργάνωσε το Τμήμα Ημερήσιας Νοσηλείας και το Εργαστήριο Διάλυσης Κυτταροστατικών Φαρμάκων του 251 ΓΝΑ. Συμμετείχε στις κλινικές εκπαιδεύσεις των νέων Αξκών – Υπξκών του Υγειονομικού της ΠΑ. Έλαβε μέρος στις επιχειρήσεις αεροδιακομιδών και επαναπατρισμού Ελλήνων από την Αίγυπτο κατά την διάρκεια γεγονότων της «Αραβικής Άνοιξης» το 2010-2011.

Αναδιαμόρφωσε την Πολιτική Υποστήριξης του Πληροφοριακού Συστήματος του 251 ΓΝΑ. Προέδρευσε επί της επιτροπής υλοποίησης του Διπλογραφικού Ηλεκτρονικού Συστήματος του 251 ΓΝΑ και της μηχανογράφησης του Εργαστηρίου Παθολογοανατομίας – Κυτταρολογίας του 251 ΓΝΑ με συστήματα Ψηφιακής Παθολογοανατομίας.

Υπηρέτησε πέραν του 251 ΓΝΑ, στα Κέντρα Μηχανογράφησης του ΓΕΑ, του 251ΓΝΑ και του ΑΤΑ, έως παρόντος πονήματος.

Το 2010 απέκτησε το MSc «Μοριακής Ιατρικής» από το ΕΚΠΑ. Η Διπλωματική του υλοποιήθηκε στο Εργαστήριο Μοριακής Διαγνωστικής του ΕΚΕΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ», με απόδειξη νέου τρόπου κληρονομικότητας του ΚΠΕ. Το 2013 απέκτησε Πτυχίο Πληροφορικής από το Πανεπιστήμιο Πειραιώς, και το 2020 MSc «ΤΠΕ στην Εκπαίδευση» από το Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Είναι απόφοιτος των Σχολείων Βασικής & Προχωρημένης CPR, του Σεμιναρίου PHTLS, του Σχολείου Αεροπορικής Νοσηλευτικής & Αεροδιακομιδών, του Σχολείου Εκπαίδευσης Θαλάσσιας Επιβίωσης, του Σχολείου Εκπαιδευτών Εδάφους, και

## Γ-1

πρωτεύσας της 32ης Εκπαιδευτικής Σειράς της Αεροπορικής Σχολής Πολέμου/Σχολής Διοίκησης & Επιτελών, της ΠΑ.

Έχει τιμηθεί με Έκφραση Συγχαρητηρίων από το Υπουργείο Εξωτερικών, και δύο φορές από το ΓΕΑ με Έπαινο και Εύφημο Μνεία αντίστοιχα. Έχει τιμηθεί από τον Δήμο Λαρισαίων για την προσφορά του στον Αθλητισμό της πόλης, ως διακεκριμένος αθλητής και πανελληνιονίκης της τεχνικής κολύμβησης.

Συμμετείχε σε πληθώρα εγχώριων και διεθνών συνεδρίων και ημερίδων Ιατρικής, Νοσηλευτικής, Βιολογίας και Πληροφορικής.

Εκπόνησε την ΔΔ του από το 2016 στα γνωστικά αντικείμενα «Biomedical & Health Informatics» στο Εργαστήριο Βιοϊατρικής Τεχνολογίας του ΕΜΠ.

Είναι έγγαμος και πατέρας 3 παιδιών.