



miracum

Medical Informatics in Research and Care in University Medicine

ALERTING IN CARE – IT-GESTÜTZTE REKRUTIERUNGSPLATTFORMEN

Erfahrungen, Erkenntnisse und Berichte 2018 bis 2022

2. ÜBERARBEITETE AUFLAGE

USE CASE

1





Foto: Vass/Wöller

Vorwort

Das MIRACUM Konsortium hat für die Aufbau- und Vernetzungsphase der Medizininformatik-Initiative drei Use Cases definiert und darin Anwendungsszenarien beschrieben, die auf den Basiskomponenten der MIRACUM Datenintegrationszentren (DIZ) aufsetzen und deren Nutzen durch ergänzende innovative IT-Lösungen belegen sollen. Im Use Case 1 „Alerting in Care – IT-gestützte Rekrutierungsplattformen“ haben wir unsere DIZ zum einen um Standort-bezogene Studienregister erweitert und die Studieninformationen aus diesen in einem standortübergreifenden, zentralen Studienregister erfasst. Zum anderen wurde auf Basis der in den DIZ vorhandenen Patientendaten eine IT-gestützte Rekrutierungsinfrastruktur entwickelt, durch die Patient:innen als potentielle Proband:innen für eine klinische Studie auf einer Trefferliste, sogenannte Screeningliste gesetzt werden. Mitarbeiter:innen der Studienzentren und klinisch tätige Ärzt:innen können daraufhin Patientenakten für eine mögliche Studienteilnahme zeitnah

prüfen. Damit wollen wir die Durchführung klinischer Studien unterstützen und dazu beitragen, schwerkranken Patient:innen immer die neuesten Therapieoptionen anbieten zu können. In dieser Broschüre werden die Motivation für Use Case 1, bisher etablierte Konzepte und die derzeitigen Umsetzungsergebnisse beschrieben. Unsere bisherigen Ergebnisse aus den Entwicklungsarbeiten zu Use Case 1 wurden im Detail bereits in neun internationalen Publikationen veröffentlicht, welche am Ende dieser Broschüre als weiterführende Literatur aufgeführt sind. Bei unserem Use Case 1 Team bedanken wir uns hiermit für die letzten fünf Jahre sehr engagierter und erfolgreicher Zusammenarbeit.

Romina Blasini
Cosima Strantz

Use Case 1 Koordinatorinnen

Prof. Hans-Ulrich Prokosch
Konsortialleiter MIRACUM

Herausgeber
Steering Board des MIRACUM Konsortiums
Artdirection
W.A.S.
Illustrationen
Nina Eggemann
Druck
Druckhaus Sportflieger
Printed in Germany
Nachdruck, auch auszugsweise, Aufnahme in Onlinedienste und Internet sowie Vervielfältigungen auf Datenträgern wie CD-ROM, DVD-ROM etc. nur nach vorheriger schriftlicher Zustimmung der Herausgeber.
Germany 2022

Verantwortliche

Christian Gulden

2017 erhielt er seinen Master-Abschluss in Informatik von der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Der Schwerpunkt des Studiums lag dabei im Bereich Verteilte Systeme und Software Engineering. Von Anfang an ist er Mitarbeiter im MIRACUM Projekt und Mitverantwortlicher für den von Ulli Prokosch konzipierten Use Case 1. Bis Dezember 2021 koordinierte er die Arbeiten im Use Case 1.



Romina Blasini

Seit Februar 2018 ist sie im MIRACUM Projekt tätig. Zunächst parallel zum Masterstudium der Medizinischen Informatik an der Technischen Hochschule Mittelhessen, das sie 2019 abschloss. Von Beginn an lagen ihre Aufgaben im Bereich der computergestützten Patientenrekrutierung für klinische Studien und der Umsetzung an der Justus-Liebig-Universität Gießen. Ab 2022 hat Romina Blasini auch leitende Aufgaben im Use Case 1 übernommen.



Alexandra Stein

Seit 2019 ist Alexandra Stein am Institut für Community Medicine der Universitätsmedizin Greifswald beschäftigt. Dort ist die Diplom-Juristin vorwiegend für den Use Case 1 des MIRACUM Projekts zuständig, in welchem sie seit Anfang 2022 die Leitung unterstützt.



Cosima Strantz

Im Dezember 2021 übernahm Cosima Strantz die Use Case 1 Leitung von Christian Gulden am Lehrstuhl für Medizinische Informatik in Erlangen. 2019 erwarb sie im Zweitstudium den Master in Medical Process Management an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Die studierte Diplom-Ökonomin (Studium der Wirtschaftswissenschaften an der Universität Hohenheim, Abschluss 2004) war bis 2009 als Referentin im Statistischen Landesamt Baden-Württemberg tätig, worauf sie nach mehreren Stationen schließlich am Lehrstuhl für Medizinische Informatik in Erlangen ihre Arbeit aufnahm.



Fotos: Krikava / privat / privat / studioline Erlangen GmbH&Co.KG

Team

Fatma-Betül Altun

Johanna Andrae

Daniela Barnett

Max Behrens

Romina Blasini

Martin Boeker

Philipp Bornfleth

Holger Burgardt

Carsten Eggers

Frederike Euchner

Kai Fitzer

Thomas Ganslandt

Lukas Götz

Christian Gulden

Renate Häuslschmid

Sven Helfer

Tim Herrmann

Christian Kamann

Saskia Kiefer

Andreas Kühn

Inge Landerer

Jakub Lidke

Anke Lux

Philipp Macho

Azadeh Nassirian

David Pedrosa

Michael Rautenberg

Jens-Peter Reese

Ines Reinecke

Felix Schönecker

Alexandra Stein

Adrian Tassoni

Frederik Trinkmann

Clemens Spitzenpfel

Stefanie Spriewald

Cosima Strantz

Adriaan van Stuyvenberg

Albert Vass

Gaetan Kamdje Wabo

Michael Wittenberg

Stephan Wojke

Susanne Zabka

Daniela Zöller



Die Idee dahinter

Klinische Studien sind unerlässlich für den medizinischen Fortschritt - Doch dafür braucht man genügend Studienteilnehmer:innen und das ist häufig ein Problem, an dem Studien scheitern.

Zur Durchführung von Studien werden zu Beginn Ein- und Ausschlusskriterien (EA-Kriterien) festgelegt, nach denen Teilnehmer:innen ausgewählt werden. Diese sind nicht selten sehr spezifisch und beziehen sich in der Regel auf das Auftreten einer bestimmten Erkrankung. Außerdem werden Personen ausgeschlossen, die zusätzlich noch unter weiteren Krankheiten leiden, die den Studienverlauf beeinflussen können. Durch das Festlegen der Kriterien wird jedoch der gesuchte Personenkreis immer kleiner und somit die Suche nach passenden Proband:innen erschwert. So unterschiedlich die Prozesse der Patientenrekrutierung in den einzelnen Studienzentren und Fachabteilungen sind, so unterschiedlich und vielfältig können auch die Probleme sein, die in diesem Zusammenhang auftreten. Gerade wenn die Rekrutierung von Studienteilnehmer:innen von ärztlichem Personal durchgeführt wird, ist die Anzahl der gefundenen Personen stark abhängig vom Arbeitsalltag und Abteilungsgrenzen.

Eine weitere Möglichkeit der Probandenrekrutierung ergibt sich aus der manuellen Suche in den digitalen Krankenakten. Dabei werden alle digitalen Akten händisch durchgegangen und die Personen werden mit den EA-Kriterien verglichen. Für zeitkritische Studien bedeutet das einen täglichen Arbeitsaufwand. Bei manchen anderen Studien müssen alle Patient:innen eines ganzen Jahres durchgegangen werden. Der damit verbundene Arbeitsaufwand ist entsprechend groß. In einigen Abteilungen gibt es für diese Arbeit extra Studienpersonal, doch allgemein herrscht in der Regel in den Abteilungen ein großer Zeit- und Personalmangel. IT-Lösungen, die in den Rekrutierungsprozess integriert sind, können an dieser Stelle durch die Bereitstellung von Informationen zum richtigen Zeitpunkt den Studienerfolg positiv beeinflussen. Die Informationen, die dazu benötigt werden, werden im Rahmen einer Krankenhausbehandlung schon digital erfasst. In den Datenintegrationszentren

(DIZ), die im Rahmen des MIRACUM Projektes aufgebaut wurden, sollen diese Informationen so aufbereitet werden, dass sie für die Forschung nutzbar sind. Im Rahmen des Use Case 1 wurde nun Software entwickelt, mit der ein Vergleich von EA-Kriterien zu Patienteninformationen möglich ist. Als Resultat soll dabei eine Liste von möglichen Proband:innen erstellt werden.

Und so unterschiedlich die verschiedenen Ableitungen arbeiten, so flexibel müssen auch die Softwaresysteme sein. Eine wichtige Herausforderung ist es, die Systeme so universell zu gestalten, dass sie in die verschiedensten Arbeitsabläufe des Studienpersonals passen. Sowohl retrospektive Studien sollen unterstützt werden, als auch Studien, die zeitkritische Einschlusskriterien haben. Zusätzlich müssen die aktuellen Datenschutzbestimmungen eingehalten werden, die in jedem Bundesland eine andere Ausprägung haben können.

Digitale Rekrutierungsunterstützung - eigentlich keine neue Idee

Auch die Pharmaindustrie hat bemerkt, dass die Rekrutierung von Studienteilnehmer:innen einen großen zeitlichen Aufwand bedeutet - und dieser zeitliche Mehraufwand kann mitunter große Kosten verursachen. Aus diesem Grund gibt es schon länger Bestrebungen, die Patientenrekrutierung mit IT-Systemen zu unterstützen. In einem europäischen Projekt Electronic Health Records

for Clinical Research-Projekt (EHR4CR) wurde eine europaweite Plattform zur IT-gestützten Durchführung von Machbarkeitsstudien und zur Unterstützung der Patientenrekrutierung konzipiert und in zehn europäischen Krankenhäusern pilotiert. Aufgrund der positiven Projektergebnisse entstanden in den letzten Jahren verschiedene kommerzielle Feasibility- und Rekrutierungsportale, in denen Pharmafirmen die EA-Kriterien ihrer Studien definieren, und elektronische Abfragen an die Krankenhäuser innerhalb des angeschlossenen Netzwerks verteilen können. Beispiel-

EHR4CR Projekt

Was wie die Weiterentwicklung eines Droiden der Star-Wars-Reihe klingt, ist in Wirklichkeit das europäische Electronic Health Records for Clinical Research-Projekt, kurz: EHR4CR. Dessen Inhalt war es, eine europaweite Plattform zur IT-gestützten Durchführung von Machbarkeitsstudien und zur Unterstützung der Patientenrekrutierung zu konzipieren und in über zehn europäischen Krankenhäusern zu pilotieren.

» Die IT-gestützte Rekrutierung soll eine Vorauswahl treffen, um dem Studienarzt das Screening nach passenden Patient:innen zu erleichtern. «

Hans-Ulrich Prokosch

haft sei hier das KISReK-Projekt genannt, das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert wurde.

Doch trotz dieser Bemühungen ist es bisher kaum gelungen, die IT-Systeme in den klinischen Alltag zu integrieren. Schwierig bei den Umsetzungen sind auch immer die unterschiedlichen Voraussetzungen an den einzelnen Kliniken. Diese sollen im MIRACUM Projekt angegangen werden, indem auf Standards gesetzt wird und dies ebnet den Weg dafür, nicht nur gemeinsame Forschung betreiben zu können, sondern auch gemeinsam Softwarelösungen zu entwickeln, die an allen Standorten eingesetzt werden können.

Studienzentren sollen sich die Rosinen rauspicken dürfen

Für die Integration einer digitalen Rekrutierungsunterstützung müssen an jedem Krankenhaus die gleichen Softwarekomponenten

installiert werden und dann mit den Daten aus dem klinischen Alltag gefüttert werden. So sollen Patienteninformationen, die in die elektronischen Krankenakten (EKA) der Patient:innen eingetragen werden, direkt verwendet werden, um zu prüfen, ob diese in eine Studie passen. Eine Liste aller infrage kommenden Personen wird dann dem Studienpersonal bereitgestellt und diese können dann Kontakt mit den Patient:innen aufnehmen. Um möglichst flexibel zu sein, wird die Liste als Webseite präsentiert, auf der die Studien angesehen und die Vorschläge organisiert werden können. Doch durch die verschiedenen Anforderungen wird das System und auch die Webseite an jedem Standort leicht unterschiedlich aussehen. Allein die Anforderungen an den Datenschutz gehen in den Bundesländern und Kliniken weit auseinander, weshalb jede Information, die zu den Patient:innen angezeigt wird, individuell eingestellt werden kann.

¹ www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/ehr4cr

² KIS-basierte Unterstützung der Patientenrekrutierung in klinischen Studien
www.imi.med.fau.de/projekte/abgeschlossene-projekte/kisrek/

REKRUTIERUNGSPROBLEME IN KLINISCHEN STUDIEN

„Von 218 analysierten Studien führten 20,6 % der angefangenen Studien zu keiner einzigen Rekrutierung und 53,7 % hatten weniger als fünf Patienten.“

Dilts DM, Sandler AB. Invisible barriers to clinical trials: the impact of structural, infrastructural, and procedural barriers to opening oncology clinical trials. J Clin Oncol 2006; 24: 4545–52.

„Eine Überprüfung von 114 Studien zwischen 1994 und 2003 (...) ergab, dass weniger als ein Drittel die angestrebte Rekrutierung innerhalb der ursprünglich festgelegten Zeit erreichte.“

Campbell MK, Snowdon C, Francis D, et al. Recruitment to randomised trials: strategies for trial enrollment and participation study. The STEPS study. Health Technol Assess 2007; 11: iii, ix–105.

Die Anforderungen an das IT-System wurden an allen Standorten durch Befragungen von Personen bestimmt, die täglich mit der Rekrutierung von Proband:innen beschäftigt sind. Dabei konnte festgestellt werden, dass nicht nur große Unterschiede in den Anforderungen pro Standort existieren, sondern auch die verschiedenen Studienzentren, sowie einzelne Studien, die am gleichen Standort laufen, ganz unterschiedlich aussehen können. Das bedeutet, dass das IT-System verschiedene Optionen bieten muss, von denen sich das Studienpersonal die passenden aussuchen kann. So wird für eine Studie, die ihre Proband:innen nur in einem kurzen Zeitfenster (z.B. vor Vergabe von speziellen Medikamenten oder innerhalb von 24h nach Aufnahme) einschließen kann, eine E-Mail-Benachrichtigung benötigt, die bei Studien, für die retrospektiv rekrutiert wird, weniger relevant ist. Um diesen unterschiedlichen Anforderungen gerecht zu werden, ist die Häufigkeit, mit der das Studienpersonal per E-Mail über neue Einträge auf der Liste informiert wird, einzeln einstellbar.

Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einstellungsmöglichkeiten sollen den Studienzentren das Arbeiten mit den generierten Vorschlägen so einfach wie möglich

machen. Der Erfolg einer Rekrutierungsinfrastruktur hängt entscheidend von der Qualität der Vorschläge ab. Diese müssen natürlich möglichst treffsicher sein. Wenn von 100 vorgeschlagenen Personen nur eine wirklich alle EA-Kriterien erfüllt, dann ist die IT-Unterstützung wenig hilfreich. Damit die Vorschläge zielsicher sind, müssen zu jedem EA-Kriterium auch die entsprechenden Daten aus der klinischen Versorgung vorhanden sein. Eine Altersgrenze kann beispielsweise nur geprüft werden, wenn für alle Patient:innen auch das Geburtsdatum hinterlegt wurde. Im Rahmen einer Datenqualitätsstudie wurde festgestellt, dass nicht alle wichtigen EA-Kriterien in den Systemen dokumentiert werden. Im weiteren Verlauf wurde jedoch klar, dass es gar nicht notwendig ist, jedes einzelne EA-Kriterium über ein IT-System abzugleichen. In der Regel sind es pro Studie nur einige wenige Kriterien, über die die meisten Proband:innen gefiltert werden können und damit schon relativ gute Ergebnisse liefern. Wie hoch dieser Prozentsatz an „relevanten“ Kriterien wirklich ist, war bisher unklar. Eine Untersuchung in Zusammenarbeit mit Klinikern ist gerade in Arbeit und die vorläufigen Ergebnisse weisen darauf hin, dass mindestens 18% der EA-Kriterien für die automatisierte Verarbeitung irrelevant sind. —

Welche Kriterien werden gebraucht?

Im Rahmen des Use Case 1 wird untersucht, welche Ein- und Ausschlusskriterien (EA-Kriterien) relevant für die Identifizierung von geeigneten Studienteilnehmer:innen sind.

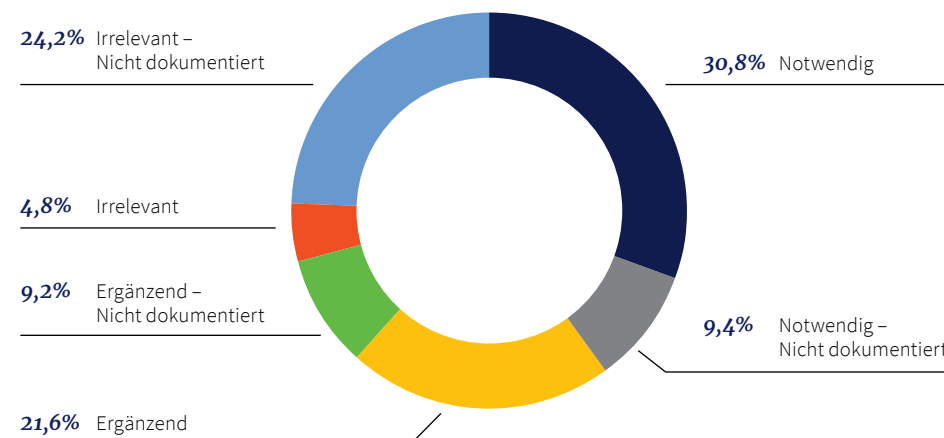
Um zu erfahren, welche Informationen für eine effektive Vorauswahl von Patient:innen wichtig sind, wurde im Rahmen des Use Case 1 eine Datenelementanalyse durchgeführt. Anschließend wurden die am häufigsten verwendeten Datenelemente auf ihre tatsächliche Verfügbarkeit in den klinischen Informationssystemen hin überprüft. Dabei konnte festgestellt werden, dass einige dieser Datenelemente nicht strukturiert und zeitnah dokumentiert werden. Diese Informationen sind folglich für die Abfrage nur bedingt verfügbar.

Notwendige, ergänzende und irrelevante Kriterien

Die ersten Erfahrungen aus Greifswald und anderen Standorten zeigen, dass nicht alle EA-Kriterien auch als Filterkriterien übersetzt werden müssen, um eine erfolgreiche Suche

zu ermöglichen. In einer standortübergreifenden Erfassung von 100 Studien soll daher nun analysiert werden, welche Datenelemente für die automatisierte Suche nach Proband:innen wirklich von Bedeutung sind und daher zwingend in unseren DIZ vorhanden und abfragbar sein müssen. Im Vordergrund der Beurteilung steht die Expertise des Studienpersonals, welches für jedes EA-Kriterium eine Einschätzung zur Bedeutsamkeit für die Proband:innensuche abgeben soll, sowie zum gegenwärtigen Stand der Dokumentation. Dabei kann aus drei Bewertungsstufen ausgewählt werden: „Notwendig“, „Ergänzend“ und „Irrelevant“. Zusätzlich wurde jeweils angegeben, ob das Kriterium aktuell dokumentiert wird, da nicht dokumentierte Datenelemente in jedem Fall erst in einem persönlichen Gespräch abgefragt werden können.

PROZENTUALE VERTEILUNG DER RELEVANZ VON DATENELEMENTEN



Etwa 30% sind notwendig und dokumentiert

Eine vorläufige Auswertung der erfassten 76 Studien zeigt, dass nur etwa 30% der EA-Kriterien als notwendige Kriterien für die automatisierte Filterung eingestuft wurden. Weitere 20% der Kriterien wurden bisher als ergänzende Kriterien eingeordnet. Die verbleibenden 50% sind entweder irrelevant oder nicht dokumentiert. Dieses vorläufige Ergebnis lässt vermuten, dass es für eine erfolgreiche Suche nach Studienteilnehmer:innen nicht notwendig ist, alle EA-Kriterien der Studie als Filterkriterien zu über-

setzen, sondern eher enge Absprachen mit den Studienzentren getroffen werden sollten, um Kriterien mit essentieller Bedeutung zu identifizieren.

Nach Abschluss der Analyse soll im Rahmen der Auswertung ersichtlich werden, welche Datenelemente grundlegend für die automatisierte Suche von Proband:innen benötigt werden, um prüfen zu können, ob diese bereits in den DIZ zur Verfügung stehen oder implementiert werden müssen, um zukünftig eine effiziente und effektive Probandenakquise in der Forschung gewährleisten zu können.

Studienregister on FHIR

Für die Interoperabilität ist es entscheidend, dass alle Systeme Inhalte in Echtzeit an das MIRACUM-weite Studienregister liefern können.

Bereits im zweiten Halbjahr 2019 nahmen die lokalen Studienregister an den MIRACUM-Standorten ihren Betrieb auf. Ziel dieser lokalen Register ist es, an zentraler Stelle in den Einrichtungen die Studiendaten einheitlich zu pflegen und die Inhalte der Register auch öffentlich auffindbar zu machen. Hierbei setzen die einzelnen Standorte verschiedene IT-Systeme ein. Entscheidend für die Interoperabilität innerhalb von MIRACUM ist aber, dass alle Systeme in der Lage sein müssen, Inhalte auf Basis eines standardisierten FHIR-Formats an das zentrale MIRACUM-weite Studienregister zu liefern. Zum einen nutzen vier Standorte das System SODA – eine ursprünglich in Freiburg konzipierte Software, die mittlerweile gemeinsam weiterentwickelt wird. Andere Standorte hingegen setzen auf bereits vorhandene Lösungen und kommerzielle Module. Die Studieninformationen aus diesen lokalen Implementierungen werden zusätzlich in einem MIRACUM-weiten, zentralen Studienregister zusammengeführt, über welches

dann Informationen zu den einzelnen Studien standortübergreifend recherchierbar sind. Das zentrale Register setzt dafür auf eine FHIR-basierte Schnittstelle, über die Studieninformationen aller lokalen Register empfangen werden können. Eine Web-Oberfläche ermöglicht die Suche nach Schlüsselwörtern sowie die Filterung nach beteiligten Zentren. Die Webseite des zentralen Registers ist unter studien.miracum.org verfügbar. Die Aktualität der Informationen wird durch automatisierte Exporte aus den lokalen Registern gewährleistet.



Bitte eintreten:
Webseite des zentralen Registers auf studien.miracum.org

Über studien.miracum.org kann man schon heute die aktiven Studien der MIRACUM-Standorte ansehen und durchsuchen.

Die Umsetzung der Rekrutierungs-IT-Struktur

Das Ziel ist klar: die Rekrutierung soll durch eine Lösung auf Basis der Daten in den DIZ verbessert werden. Die technische Umsetzung muss sich dabei vor allem im klinischen Alltag bewähren.

Bei der Umsetzung der IT-gestützten Patientenrekrutierung wird ebenfalls auf den FHIR Standard gesetzt: ein FHIR-Server dient als zentrale Integrations- und Kommunikationsplattform zwischen den implementierten Modulen. Ein Suchmodul setzt auf die Datenbestände der Datenintegrationszentren auf, um zu bestimmen, welche der aktuell aufge-

tool über aktualisierte Rekrutierungsvorschläge per E-Mail. Daraufhin hat die Ärztin/der Arzt die Möglichkeit, die Patientenakte zu prüfen und ihren/seinen Patient:innen die Studie zu empfehlen. Im Rahmen einer Evaluationsstudie soll das Verfahren nun geprüft und das Potential für weitere Optimierungsmöglichkeiten abgeleitet werden.

Die IT-gestützte Rekrutierungsinfrastruktur, die im Rahmen des UC1 aufgebaut wird, trägt durch das Auffinden von potentiellen Studienteilnehmer:innen entscheidend dazu bei, dass klinische Studien erfolgreich durchgeführt werden können.

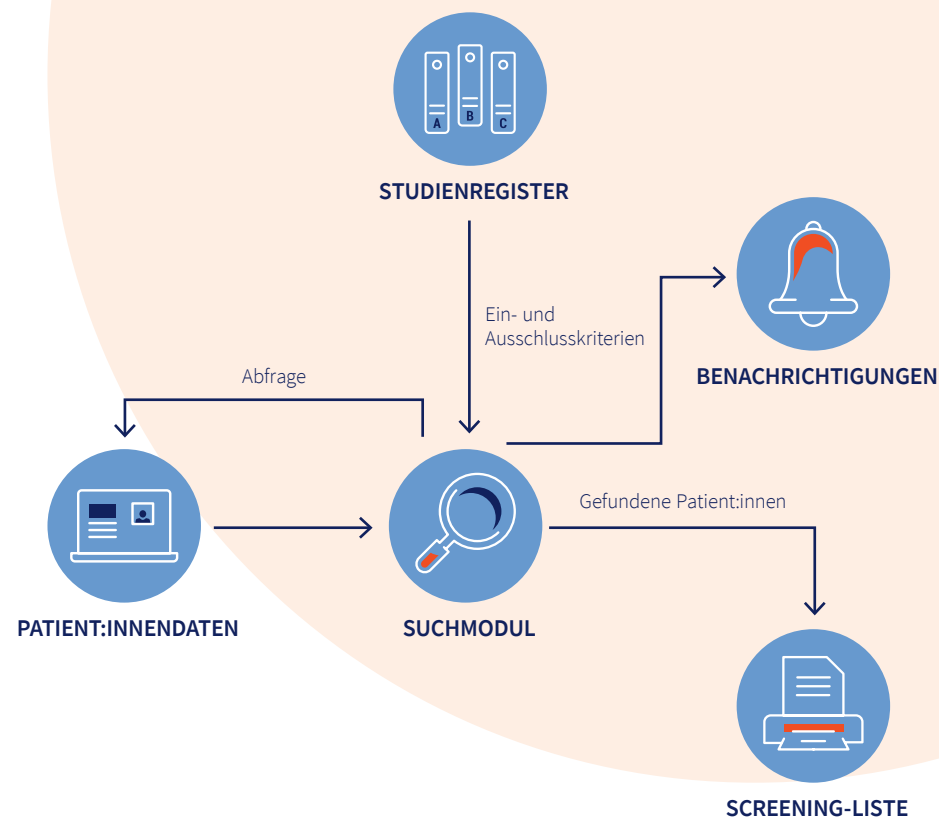
Gleich mitgedacht: die Evaluation

Für die Evaluation der Wirksamkeit und Usability dieser IT-Struktur arbeiten die zehn MIRACUM-Standorte eng mit klinischen Forscher:innen

genommenen Patient:innen als potentielle Proband:innen für eine Studie infrage kommen. Diese Patient:innen werden auf eine Trefferliste gesetzt und die entsprechenden "Patient-Ressourcen" im FHIR-Server markiert. Die Trefferliste wird den Ärzt:innen als Krankenhaus-interne Webanwendung präsentiert, gleichzeitig informiert ein Benachrichtigungs-

tool zusammen, die die entwickelten Systeme testweise nutzen sollen. Dabei wird für ausgewählte Studien die Rekrutierung auf gewohnte Weise mit IT-gestützter Rekrutierung verglichen. Dabei steht vor allem die technische Unterstützung auf dem Prüfstand und, ob diese in der Tat zu einer Erhöhung der Einschlusszahlen in klinischen Studien

SIEHT EINFACH AUS, IST ABER INTERN VIEL KOMPLIZIERTER.



führt. Weitere wertvolle Rückmeldungen der Studie werden sein, welche Patient:innen nicht ohne technische Unterstützung gefunden worden wären, weil sie beispielsweise in anderen Fachabteilungen behandelt wurden oder, ob es passende Kandidat:innen gegeben hätte, die nicht auf der Liste auftauchten. Im Rahmen der Evaluation spielt auch die Usability, d.h. die Bedienbarkeit des

Systems eine wichtige Rolle - denn nur wenn die Software von den Anwendern in den Studienzentren und auf den Stationen auch als Unterstützung wahrgenommen wird, besteht die Chance der nachhaltigen Nutzung. Die Studie schlägt eine Brücke zwischen dem technischen Tool und dem klinischen Alltag der Forscher:innen – zum Wohle bzw. mit direktem Nutzen für die Patient:innen.

Technik ist das Eine, Organisation etwas ganz Anderes

Fast jede dritte klinische Studie scheitert heute daran, dass die notwendige Zahl an Probanden nicht zustande kommt. Wobei es zumeist nicht an der Teilnahmebereitschaft der Patient:innen oder der Ärzt:innen liegt. Es fehlt unter anderem der aktuelle Studienüberblick auf einen Klick – die Motivation für Use Case 1.

INTERVIEW AUS DEM MIRACUM JOURNAL 2018 MIT Prof. Dr. Hans-Ulrich Prokosch

Der verfolgte Ansatz erfordert eine enge Integration in die klinischen Arbeitsplatzsysteme der Standorte. Hinweise auf potentielle Studienpatient:innen sollten dem Arzt/der Ärztin in seiner IT-Arbeitsumgebung gespiegelt werden. Ermöglichen die unterschiedlichen Softwaresysteme solch enge Integration?

Diese Befürchtung hatten wir, als wir im KISReK³ Projekt einen Piloten an fünf deutschen Universitätskliniken mit jeweils unterschiedlichen KAS-Lösungen (KAS: Klinisches Arbeitsplatzsystem) durchführten. Trotz der Heterogenität gelang es, eine generische Architektur zu etablieren, die an allen Standorten eine gute Einbindung ermöglichte, bspw. in Arbeitslisten des KAS oder in das Modul für Tumorkonferenzen. Zugegeben funktionierte es nicht überall gleich gut, aber es gelang, die IT-Unterstützung für die Patientenrekrutierung unmittelbar an die versorgenden Ärzt:innen zu bringen. Der damals intensiv

geführte Dialog mit den Herstellern hat dazu geführt, dass derartige Funktionalitäten in heutige Versionen besser integriert werden können. Die EKA-Produkte entwickeln sich weiter und stellen schrittweise integrierte Lösungen zur Verfügung. Der MIRACUM-Standort Greifswald ist der erste in unserer Runde, der auf eine solch vollintegrierte Lösung setzen kann.

Ist die Pflege und Aktualität des Studienregisters nicht DIE Herausforderung für die Krankenhäuser?

Das ist in der Tat entscheidend. Doch unser Ansatz geht ja vor allem auch in Richtung Prozessstandardisierung. Heute müssen Studienbeschreibungen an verschiedenen Stellen und in einer Vielzahl unabhängiger IT-Systeme des Hauses gepflegt werden. Wir wollen über ein zentrales Studienregister die separaten Einzelsysteme ablösen und dadurch

den Pflegeaufwand reduzieren. Natürlich ist Qualität und Aktualität für dieses Anwendungsszenario und auch für die Inhalte der DIZ das entscheidende Momentum. Die kontinuierliche Validierung der Inhalte und entsprechende Datenpflege sowie die Verbesserung der Dokumentation wird am Ende des Tages über Erfolg und Misserfolg entscheiden. Für diesen Zweck umfassen die Teams unserer DIZ auch Medizinische Dokumentare, die u.a. für die Erhöhung der Datenqualität und kontinuierliche Feedbackzyklen in die Kliniken hinein zuständig sind.

Die Ein- und Ausschlusskriterien klinischer Studien variieren stark. Viele der darin enthaltenen Parameter werden heute noch gar nicht im Rahmen der Routineversorgung in der EKA dokumentiert, andere sind in vager Prosa, nicht aber nutzbar formuliert. Wie hoch ist das Risiko, zu scheitern?

Das hängt auch davon ab, wie man das Szenario im Detail umsetzen möchte. Das Ziel ist nicht, Ein- und Ausschlusskriterien von Studien vollumfassend auf Daten aus der EKA abzubilden und diese in einer semantisch identischen Form in eine logische Datenbankabfrage zu integrieren. Das wird nicht gelingen. Die IT-gestützte Rekrutierung soll eine Vorauswahl treffen, um den Studienärzt:innen das Screening nach passenden



Prof. Dr. Hans-Ulrich Prokosch über die sozio-technischen Aspekte des Use Case 1

Patient:innen zu erleichtern. Insbesondere die Ausschlusskriterien von Studien beinhalten oft Parameter, die in der Praxis erst nach einem solchen Vorscreening der potentiellen Studienkandidat:innen erhoben werden können und nie in einer EKA landen werden. Für dieses Anwendungsszenario wird es also wichtig sein, diejenigen klinischen Parameter zu identifizieren, die häufig für den Ein- oder Ausschluss in klinische Studien verwendet werden und unsere EKA-Systeme schrittweise dahingehend auszubauen, dass diese Datenelemente in guter Qualität dokumentiert werden können. Die endgültige Formulierung einer Datenbankabfrage soll dann passend, aber logisch vereinfacht sein. Hinsichtlich dieser Herausforderungen können wir in MIRACUM auf einige Vorarbeiten und Ergebnisse des EHR4CR-Projekts aufsetzen.

Foto: Rabenstein

³KIS-basierte Unterstützung der Patientenrekrutierung in klinischen Studien, KISReK – Lehrstuhl für Medizinische Informatik (fau.de)

Erfahrungsbericht Greifswald

Als erstes MIRACUM-DIZ setzte Greifswald die elektronische Rekrutierungsunterstützung in der Use Case 1 Evaluationsstudie ein – mit positivem Zwischenfazit.

Seit Januar 2021 läuft die Evaluationsstudie zur Rekrutierungsunterstützung des Use Case 1. Greifswald startete als erster der zehn MIRACUM DIZ-Standorte und nutzt seit Mitte Mai 2021 die elektronische Rekrutierungsunterstützung. Bedingt durch die Nutzung der Infrastruktur des Klinischen Arbeitsplatzsystems "KAS+" wird zwar von der technischen Umsetzung im Use Case 1 abgewichen, inhaltlich folgt Greifswald aber dem gemeinsamen Konzept.

Nicht auf die perfekte Umsetzung der Kriterien kommt es an, ...

Bereits während der Aufbereitung der EA-Kriterien der Studien zeichnete sich in den Gesprächen zur Umsetzung die Tendenz ab, dass nicht alle Kriterien 100%-ig umgesetzt werden müssen. Neben Kriterien, deren Komplexität zu hoch war, um sie adäquat abzubilden, stellte die vorherrschende Dokumentationspraxis oder der Mangel an vorhandenen Daten das Projekt vor He-

rausforderungen. Es fehlt zum Teil an der notwendigen Datenbasis auf der gesucht werden soll, da nicht alle Daten eines Falls zeitgleich dokumentiert werden. Weiterführende Daten, die für eine genaue Abbildung der Kriterien entscheidend sind, liegen meist unstrukturiert vor oder werden erst nachträglich eingepflegt. Es genügt jedoch, den Großteil der wichtigsten Kriterien abzubilden, um eine sinnvolle Vorselektion der Rekrutierungsvorschläge zu erzielen. Manche Kriterien müssen erst von den Studienverantwortlichen eingeschätzt werden und wieder andere können nicht mit Daten aus der Patientenversorgung abgedeckt werden. Überraschend war, dass es auch den umgekehrten Fall gab: manchmal ist die Zahl der Rekrutierungsvorschläge, die täglich generiert werden, so hoch, dass sie nicht mehr vom Studienpersonal zu bewältigen ist. Wenn hier bereits das Maximum an Präzision der Kriterien erreicht ist, müssen zusätzliche Filterkriterien hinzugefügt werden, um



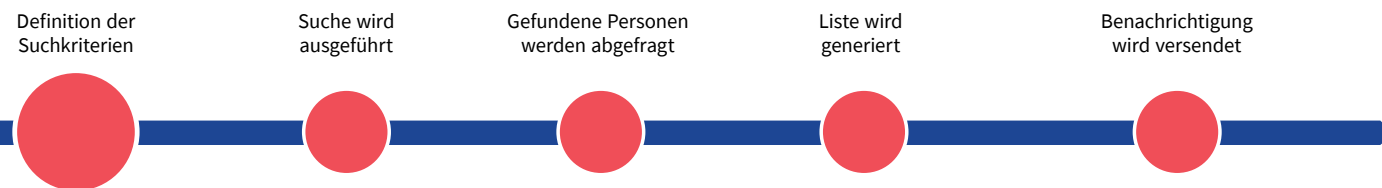
Universitätsmedizin Greifswald

die Zahl der Vorschläge weiter zu reduzieren. Diese können technischer Natur sein, wie das Vorliegen eines stationären Falls, oder inhaltlicher wie Altershöchstgrenzen oder zusätzliche ICD-Codes. Letztere kann man insbesondere aus offenen Formulierungen in den EA-Kriterien ableiten. Häufig handelt es sich hierbei um schwerwiegende und/oder dauerhafte Erkrankungen, die als Ausschlusskriterien hinzugefügt werden. Obwohl die elektronische Rekrutierungsunterstützung sein Potential noch nicht ausgeschöpft hat, ist die Rückmeldung der Kliniker:innen bislang durchweg positiv.

... sondern auf die Studie

Trotz der erfreulichen Rückmeldungen wird deutlich, dass der Erfolg maßgeblich davon beeinflusst wird, um welche Art von Studie es sich handelt. Der größte Vorteil einer Rekrutierungsunterstützung besteht darin, dass auch Patient:innen vorgeschlagen werden, die das Studienpersonal nicht in seinem üb-

lichen Behandlungsalltag sehen würde. Entsprechend profitieren jene Studien weniger, deren Patient:innen ausschließlich in ihren jeweiligen Abteilungen vorstellig werden. Da nur mit den Daten gearbeitet werden kann, die dem System auch vorliegen, haben Akutstudien oder Studien in der Notaufnahme von diesem System wenig Nutzen, denn hier ist die Zeitverzögerung bis zur Dateneingabe zu groß. Am meisten profitieren Studien, deren Patient:innen potentiell in jedem Bereich des Klinikums vorstellig werden können und deren Einschlusskriterien keinen kritischen Zeitfaktor haben. Ein weiterer Faktor ist die Möglichkeit, Patient:innen zu kontaktieren, nachdem diese das Klinikum bereits verlassen haben. Entsprechend wird der Broad Consent im Kontext von Rekrutierungsunterstützungstools noch weiter an Bedeutung gewinnen, indem in Studien die Möglichkeit der Rekontaktierung eröffnet wird, sofern die Patient:innen in das entsprechende Modul des Consents eingewilligt haben.



Ein- und Ausschlusskriterien klinischer Studien

werden bei der Erstellung des Studienprotokolls festgelegt. Die Filterkriterien für eine automatisierte Suche nach Proband:innen orientieren sich häufig an den Ein- und Ausschlusskriterien, sind allerdings nicht unbedingt deckungsgleich.

Arbeitsaufwand kann halbiert werden

Eine Study Nurse berichtet, wie die automatisierte Patientenrekrutierung den Arbeitsalltag erleichtert.

INTERVIEW MIT Studienkoordinatorin Angela Triebstein, Study Nurse
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Wie gehen Sie vor, wenn Sie Personen für eine Studie gewinnen möchten?

Ich lasse mir Listen vom Medizincontrolling ausdrucken, mit in Frage kommenden Patient:innen aus einem bestimmten Zeitraum. Dann gehe ich alle Listen einzeln durch, oder frage unsere Ärztinnen, denn sie kennen die meisten Patient:innen und können im Vorfeld schon sagen, wer passen würde, oder eher nicht. Danach werden diese Patient:innen akribisch anhand der Arztbriefe in Meona* überprüft. Das Ganze

nimmt natürlich viel Zeit in Anspruch. Deswegen finde ich Ihre automatisierten Screening-Liste so toll; sie erspart mir die Suche jedes einzelnen Falls in Meona, genauso wie das Abarbeiten von Listen.

Vor welchen Herausforderungen stehen Sie bei der Patientenrekrutierung?

Im Großen und Ganzen ist es überhaupt nicht so einfach, für ausgefallene Krankheitsbilder, wie Lungenfibrose, die passenden Patient:innen für die Studien zu finden, da

die EA-Kriterien oft schon stark einschränkend sind. Dabei bleiben kaum potenzielle Patient:innen übrig, und diese müssen dann teils auch noch überzeugt werden. Die Rekrutierung läuft eigentlich immer über Patientenlisten oder unsere Ärztinnen, teils auch über andere Mitarbeiter:innen, die schon lange in der Abteilung arbeiten. Wenn man die Patient:innen nicht kennt, so wie ich, muss man alles durchsuchen.

Welche Vorteile kann eine digitale Unterstützung der Patientenrekrutierung bieten?

Der Arbeitsaufwand kann mindestens halbiert werden. Wenn das Patientenkollektiv schon einmal vorgefiltert wird, ist das super. Entscheidend ist, dass es richtig funktioniert und alle Parameter berücksichtigt werden. Ich glaube, das größte Problem hierbei war, dass nur nach ICD gefiltert wurde, und nicht nach der konkreten Diagnose. Wenn man nach Diagnosen filtern könnte, wäre es viel besser, denn unter diesen interstitiellen Lungenerkrankungen sind viele Krankheitsbilder zu finden.

Für Ihr Projekt haben Sie testweise auch die Rekrutierungsunterstützung verwendet.

Konnte Ihnen die Benutzung bei der Rekrutierung weiterhelfen?

Mir ja, aber ich weiß nicht, was unsere Ärztin Ihnen dazu sagen würde, die ja tatsächlich noch mehr Patient:innen in Meona gefunden hat, indem sie die Arztbriefe aller Patient:innen der letzten drei Monate durchgeschaut hat. Da waren einige Patient:innen dabei, die in Ihrer automatisierten Screening-Liste nicht vorkamen. Hinzu kam, dass mit Ihrem System die Lungenfunktionswerte nicht berücksichtigt werden konnten, die für unsere Studien ganz entscheidend waren.

Würden Sie die Rekrutierungsunterstützung für das nächste Projekt nutzen wollen?

Ich schon, ich fand das sehr hilfreich mit der Screening-Liste. Es war schön übersichtlich und ich musste mich nicht durch ganz Meona wühlen. Aber wenn wir jetzt nur diese Liste gehabt hätten, wären uns einige Patient:innen durchgerutscht, die wir nicht als potenzielle Studienteilnehmer:innen identifiziert hätten.

* Meona ist das am Standort Gießen eingesetzte klinische Arbeitsplatzsystem

Interview geführt von Romina Blasini



Gesamtergebnis des Use Case 1

Nach fünf Förderjahren innerhalb der Medizininformatik-Initiative blicken wir optimistisch in die Zukunft. Wir ziehen Bilanz aus den erreichten Ergebnissen und blicken auf die Perspektiven für die automatisierte Patientenrekrutierung. Passende Patient:innen für Studien zu rekrutieren – das bedeutet bis heute oft Fleißarbeit des Studienpersonals und man kann sich diese Mitarbeiter:innen in Patientenakten-wühlend vorstellen. Die Idee von Use Case 1 sollte die Suche nach geeigneten Patient:innen erleichtern, nämlich mithilfe von IT-gestützter Patientenrekrutierung.

Geplant war, dass die Einführung der Rekrutierungsinfrastruktur zunächst die Rekrutierung von Studienteilnehmer:innen am eigenen Standort verbessern soll. In einem nächsten Schritt soll die standortübergreifende Rekrutierung für Studien innerhalb des Konsortiums möglich sein. Damit könnten Patient:innen, für die im behandelnden Klinikum keine Studie durchgeführt wird, über passende Studien an anderen MIRACUM-Standorten informiert werden. Wissenschaftler:innen sollen valide Zahlen erhalten, für welche Studientypen und unter welchen Rahmenbedingungen solche IT-Lösungen tatsächlich bessere Rekrutierungsquoten bzw. eine Verkürzung der Rekrutierungsphasen erreicht werden können.

Eine Studie zur Evaluierung des Nutzens läuft aktuell

Um das Potential der IT-gestützten Patientenrekrutierung zu messen, wird aktuell eine Evaluation über verschiedene MIRACUM-Standorte als Interventionsstudie durchgeführt. Erste Ergebnisse der Evaluation deuten darauf hin, dass der Re-

krutierungsprozess klinischer Studien von der digitalen Rekrutierungsunterstützung sehr profitiert. Insbesondere möchten die bisher interviewten Nutzer:innen, die Rekrutierungsunterstützung in Zukunft weiter für Studien nutzen.

Bei Interesse an einer Nutzung des Rekrutierungssystems, wenden Sie sich gerne an das Datenintegrationszentrum an Ihrem Standort.

Ein höherer Grad an strukturierter Dokumentation kann die Identifikation von Patient:innen verbessern

Um eine hohe Treffsicherheit der Vorschläge zu erreichen, müssen die gesuchten Patienteninformationen in den digitalen Systemen dokumentiert sein. Erste Analysen zeigen eine relativ gute Verfügbarkeit der essenziellen Kriterien, jedoch werden einige Daten, wie Scores und Medikationsangaben, selten so dokumentiert, dass sie für einen automatisierten Abgleich geeignet sind. Ein weiterer großer Anteil der EA-Kriterien bezieht sich auf Daten, die nur als Freitext vorliegen, was eine Nutzung schwieri-

» Erste Ergebnisse der Evaluation deuten darauf hin, dass der Rekrutierungsprozess klinischer Studien von der digitalen Rekrutierungsunterstützung sehr profitiert. «

ger macht. Die zunehmende Digitalisierung in der klinischen Versorgung lässt jedoch hoffen, dass der Umfang von strukturierter Dokumentation steigt.

Datenschutzauflagen erschweren Umsetzung

Problematisch sind auch die hohen Auflagen des Datenschutzes an manchen Standorten. Insbesondere sind Datenschutzauflagen, die die Darstellung von personenidentifizierenden Daten verbieten, wenig praktikabel für die Umsetzung der Rekrutierungsunterstützung. Die Auflistung von Studienkandidat:innen kann die Rekrutierung nur dann erfolgreich unterstützen, wenn es dem Studienpersonal auch möglich ist, die Einträge auf der Liste ohne großen Aufwand zu einer konkreten Person zurückzufolgern.

Studienpersonal möchte auch weiterhin die IT-Unterstützung nutzen

Anhand des Feedbacks aus den bereits geführten Abschlussinterviews wird deutlich, dass das Studienpersonal - unabhängig vom Ausmaß dieses Erfolges der Rekrutierungsunterstützung - ein derartiges Tool befürwortet. Der Erfolg wird hierbei auch von der Möglichkeit der Rekontaktierung beeinflusst, denn häufig haben die vorgeschlagenen Patient:innen das Klinikum bereits wieder verlassen, wenn das Studienpersonal die Vorschläge prüft. Abhilfe könnte hier der Broad Consent schaffen, denn dann könnten bei jeder Studie die Personen, die eingewilligt haben, auch nach der Entlassung kontaktiert werden.

Die meisten Studienzentren würden die Rekrutierungsunterstützung für geeignete Studien gern weiter nutzen. Vor allem Studien mit wenigen, einfacheren EA-Kriterien und Studien, die eine Rekontaktierung erlauben, haben bisher gute Ergebnisse erzielt, aber auch bei Studien mit komplexen EA-Kriterien ist es möglich, diese auf wenige relevante Kriterien zu reduzieren, um somit eine effektive Vorfilterung vorzunehmen.

Zum Weiterlesen ...

Publikationen, die im Use Case 1 entstanden sind:

1. Gulden C, Mate S, Prokosch HU, Kraus S. Investigating the Capabilities of FHIR Search for Clinical Trial Phenotyping. Studies in Health Technology and Informatics. 2018;253:3-7. German Medical Data Sciences: A Learning Healthcare System, DOI: 10.3233/978-1-61499-896-9-3. PMID: 30147028
2. Sommer M, Kirchner M, Gulden C, Egloffstein S, Lux MP, Beckmann MW, Mackensen A, Prokosch HU. Design and Implementation of a Single Source Multipurpose Hospital-Wide Clinical Trial Registry. Stud Health Technol Inform. 2019;258:164-168. DOI: 10.3233/978-1-61499-959-1-164 PMID: 30942738
3. Hasselblatt H, Andrae J, Tassoni A, Fitzer K, Bahls T, Prokosch HU, Boeker M. Establishing an Interoperable Clinical Trial Information System Within MIRACUM. Stud Health Technol Inform. 2019;258:216-220. PMID: 30942749
4. Gulden C, Landerer I, Nassirian A, Altun FB, Andrae J. Extraction and Prevalence of Structured Data Elements in Free-Text Clinical Trial Eligibility Criteria. Stud Health Technol Inform. 2019;258:226-230. DOI: 10.3233/978-1-61499-959-1-226 PMID: 30942751
5. Gulden C, Kirchner M, Schüttler C, Hinderer M, Kampf M, Prokosch HU, Toddenroth D. Extractive summarization of clinical trial descriptions. Int J Med Inform. 2019 Sep;129:114-121. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2019.05.019. PMID: 31445245
6. Becker L, Ganslandt T, Prokosch HU, Neue A. Applied Practice and Possible Leverage Points for Information Technology Support for Patient Screening in Clinical Trials: Qualitative Study. JMIR Med Inform. 2020 Jun 16;8(6):e15749. doi: 10.2196/15749. PMID: 32442156; PMCID: PMC7327588
7. Reinecke I, Gulden C, Kümmel M, Nassirian A, Blasini R, Sedlmayr M. Design for a Modular Clinical Trial Recruitment Support System Based on FHIR and OMOP. Stud Health Technol Inform. 2020;270:158-162. DOI: 10.3233/SHTI200142. PMID: 32570366
8. Gulden C, Blasini R, Nassirian A, Stein A, Altun F, Kirchner M, Prokosch H, Boeker M. Prototypical Clinical Trial Registry Based on Fast Healthcare Interoperability Resources (FHIR): Design and Implementation Study. JMIR Med Inform 2021;9(1):e20470. DOI: 10.2196/20470. PMID: 3343339
9. Fitzer K, Haeusselschmid R, Blasini R, Altun F, Hampf C, Freiesleben S, Macho P, Prokosch H, Gulden C; Patient Recruitment System for Clinical Trials: Mixed Methods Study About Requirements at Ten University Hospitals JMIR Med Inform 2022;10(4):e28696 URL: <https://medinform.jmir.org/2022/4/e28696> DOI: 10.2196/28696



GEFÖRDERT VOM

Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



MITGLIED DER

