



Nutzung von Studiensoftware zur Online-Erfassung in Patientenregistern: Erfahrungen und Empfehlungen aus dem Kompetenznetz HIV/AIDS

Michael Nonnemacher, Dorothea Weiland, Jutta Hildebrandt, Jürgen Stausberg
Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Essen

Das Kompetenznetz HIV / AIDS wird durch das BMBF gefördert.

1 Einleitung

Kernaufgabe des durch das BMBF geförderten Kompetenznetzes in der Medizin HIV/AIDS [1] ist der Aufbau einer national organisierten, umfassenden und repräsentativen klinischen Kohorte von Patienten, die mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) infiziert sind. Diese Kohorte ist offen für alle Ärzte und Institutionen, die HIV-Patienten primär betreuen. Die Datenerhebung für das zentrale Patientenregister soll dezentral in den behandelnden Zentren über das Internet erfolgen. Dieses Vorgehen wird auch von anderen Kompetenznetzen in der Medizin angestrebt und ist in der Krankenversorgung über Web-basierte elektronische Patientenakten (EPA) zumindest in Ansätzen bereits Realität.

Das Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE) des Universitätsklinikums Essen dient als methodisches Kompetenzzentrum für das gesamte Netzwerk. Zu seinen Aufgaben gehören unter anderem die Qualitätssicherung und das Monitoring der erhobenen Daten, deren regelmäßige statistische Beschreibung und ein entsprechendes Berichtswesen. Daneben war das IMIBE maßgeblich an der Erarbeitung der Datenstrukturen sowie der Konzepte für die Datenerfassung und ihrer Umsetzung beteiligt.

Der Informationsfluss im Kompetenznetz HIV/AIDS wird über eine Telematikplattform realisiert. Diese umfasst die IT-Komponenten einschließlich der notwendigen Organisationsstruktur für Betrieb und Administration. Im Telematik-konzept des Kompetenznetzes HIV/AIDS

sind u. a. die Daten- und Informationsflüsse bei der dezentralen Datenerfassung geregelt. Abbildung 1 stellt den Informationsfluss für die Kohortendaten dar.

Kommerzielle Produkte zur dezentralen Datenerfassung (als Electronic Data Capture (EDC) bzw. Remote Data Entry (RDE) bezeichnet) werden für die klinische Forschung bereits angeboten. Bei der Nutzung dieser Produkte kann erwartet werden, dass für die Forschung wichtige Funktionen wie Anonymisierung, Pseudonymisierung und Plausibilitätsprüfungen bereits vorkonfiguriert sind. So ist ein Audit Trail, das heißt ein Mitprotokollieren aller Veränderungen an der Datenbank, für zulassungsrelevante klinische Studien zwingend erforderlich. Ebenso nimmt die Qualitätskontrolle und -sicherung der Daten bei klinischen Studien eine zentrale Rolle ein. Unbekannt ist die Fähigkeit dieser kommerziellen Produkte, Patienten nicht nur in einem Studienkontext, sondern auch im Verlauf über mehrere Kontakte bei verschiedenen Leistungserbringern hinweg zu verfolgen. Letzteres ist typisch für eine Dokumentation in Registern oder in einer EPA. Wir wollen daher über unsere Erfahrungen bei der Konfiguration und Einführung einer Studiensoftware berichten und erste Empfehlungen zu deren Einsatz für die Erfassung in Registern geben.

2 Studiensoftware MACRO®

Die Auswahl und Beschaffung von Software wird für das Kompetenznetz HIV/AIDS ebenso wie für andere durch das BMBF geförderte Kompetenznetze in der Medizin [2] durch die „Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze“ (TMF e. V.) koordiniert [3]. Die TMF e. V. soll die Interessen der vernetzten medizinischen Forschung im Bereich Telematik vertreten und den Aufbau forschungsfördernder Strukturen unterstützen. Eine Arbeitsgruppe der TMF hat nach einer Marktanalyse und Evaluierung von kommerzieller Studiensoftware drei Softwarepakete empfohlen, die für die Anforderungen von Kompetenznetzen besonders geeignet erscheinen. Aufgrund dieser Empfehlung hat sich das Kompetenznetz HIV/AIDS für die Studiensoftware MACRO® der Firma InferMed [4] entschieden und das Koordinierungszentrum für Klinische Studien Köln [5] als Application Service Provider mit der Bereitstellung des zentralen Datenbank-servers für die Patientenkohorte und der benötigten Softwarelizenzen beauftragt.

MACRO® unterstützt klinische Studien der Phasen I-IV und erfüllt die Anforderungen der Guideline FDA 21 CFR Part 11 [6], die u. a. für die Zulassung von Arzneimitteln in den USA relevant ist. Die

Autoren: Michael Nonnemacher, Dorothea Weiland, Jutta Hildebrandt, Jürgen Stausberg
Titel: Nutzung von Studiensoftware zur Online-Erfassung in Patientenregistern
In: Jäckel (Hrsg.) Telemedizinführer Deutschland, Ober-Mörlen, Ausgabe 2005
Seite: 167-171



Dokumentation, Archivierung, Patientenakte, Rezept

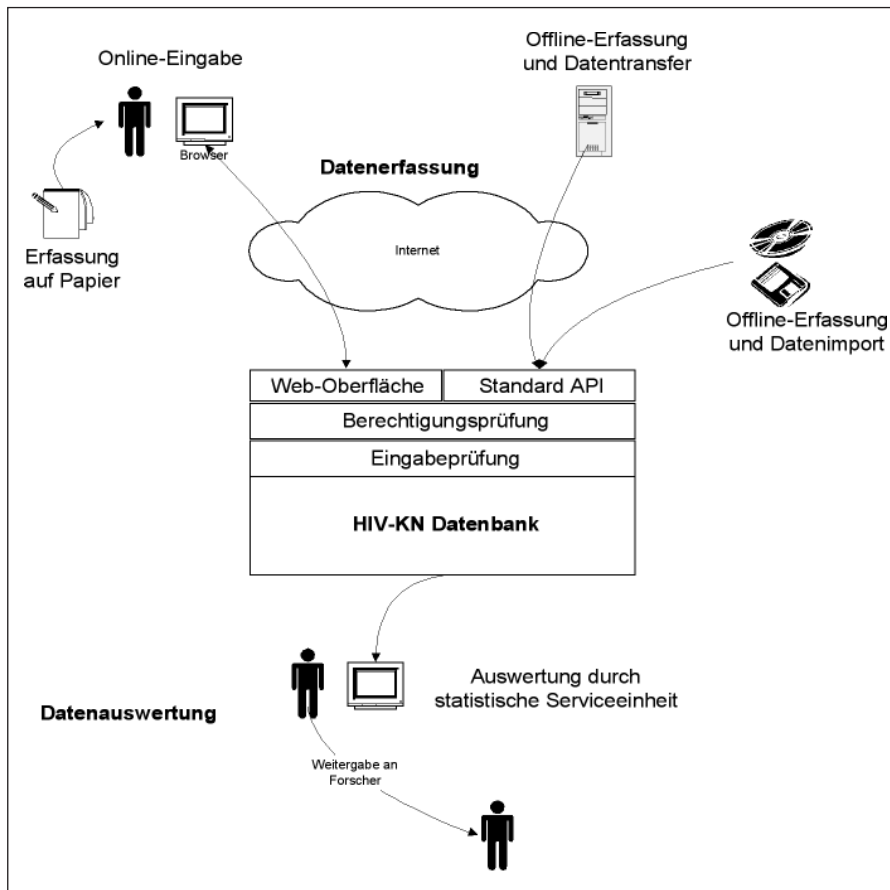


Abbildung 1: Informationsfluss der Kohortendaten im Kompetenznetz HIV / AIDS

3.3

Software wird weltweit von verschiedenen Pharmafirmen für kommerzielle klinische Studien eingesetzt. Im Folgenden werden die wesentlichen Merkmale der im Kompetenznetz HIV/AIDS eingesetzten Version 3.0 von MACRO® vorgestellt:

- Betriebssysteme
 - MACRO®-Server: MS Windows 2000 Advanced Server
 - MACRO®-Client: MS Windows XP Professional und MS Windows® 2000 Professional
- Frontend
 - Für die Datenerfassung muss der MS Internet Explorer® Version 5.5 oder 6 installiert sein.
- Datenbanken
 - Oracle® 8.1.6 oder 8.1.7 Enterprise Edition
 - MS SQL Server® 2000
 - MS SQL Server® Desktop Engine (MSDE) 2000

Die Installation kann auf verschiedene Arten erfolgen:

- Server mit zentraler Studiendatenbank plus
 - Network-Clients ohne eigene lokale Studiendatenbank und mit Zugriff auf den zentralen Server über das Internet (Online-Erfassung),
 - oder
 - Remote-Clients mit eigener lokaler Studiendatenbank und automatischer Synchronisation der Daten mit dem Server (Offline-Erfassung).

In beiden Fällen geschieht die Verwaltung der Benutzer und Studien zentral auf dem Server.

Die Datenhaltung ist hierarchisch strukturiert und orientiert sich an Kon-

takten des Patienten mit dem (Prüf-)Arzt:

- Study Database: Sie stellt die oberste Hierarchie-Ebene dar und kann eine oder mehrere Studien enthalten.
- Study: Ein Patientenregister wird wie eine klinische Studie behandelt.
- Visit: Jeder Visit (Kontakt) ist genau einer Studie zugeordnet.
- eForm: Die elektronische Case Report Form (CRF) ist die zentrale Dokumentationseinheit und muss einem oder mehreren Visits zugeordnet werden.
- Question: Ein Eingabefeld kann auf einer oder mehreren eForms benutzt werden.

Die Vergabe von Zugriffsrechten geschieht rollenbasiert. MACRO® stellt eine Liste elementarer Zugriffsrechte bereit, aus denen beliebige Kombinationen von Rechten zur Definition anwendungsbezogener Rollen (z. B. für den Prüfarzt, Datenmanager oder Monitor) selektiert werden können. Jeder MACRO®-Benutzer kann einer oder mehreren Sites (Studienzentren) angehören. Jede Site wiederum ist an einer oder mehreren Studien beteiligt. Pro Studie kann ein MACRO®-Benutzer mehrere Rollen besitzen. Allerdings ist immer nur genau eine Rolle aktiv. Alle Aktivitäten eines Daten erfassenden MACRO®-Benutzers werden automatisch personenbezogen in einem Audit Trail auf Eingabefeldebene registriert.

Zur Qualitätskontrolle und -sicherung der Daten bietet MACRO® verschiedene Hilfestellungen an. Eine programmierbare Anwendungslogik erlaubt es u. a., für jedes Eingabefeld eine beliebige Anzahl von Validierungsregeln zu hinterlegen. Die Reaktion auf die Verletzung einer Regel wird individuell für jede Regel bei der Studiendefinition festgelegt und kann zum Beispiel in der Zurückweisung einer falschen Eingabe bestehen. Alternativ kann die Speicherung des beanstandeten Wertes mit einer Warnung und einem Kommentar des Dateneingebers zugelassen werden. Die Validierungsregeln können sich auch auf mehrere Felder beziehen, indem zum Beispiel Eingabefelder in Abhängigkeit von zuvor erfassten Daten gesperrt oder freigegeben werden, um die Erfassung unsinniger Daten zu verhindern. So kann ein Eingabefeld für die Frage nach einer

Dokumentation, Archivierung, Patientenakte, Rezept

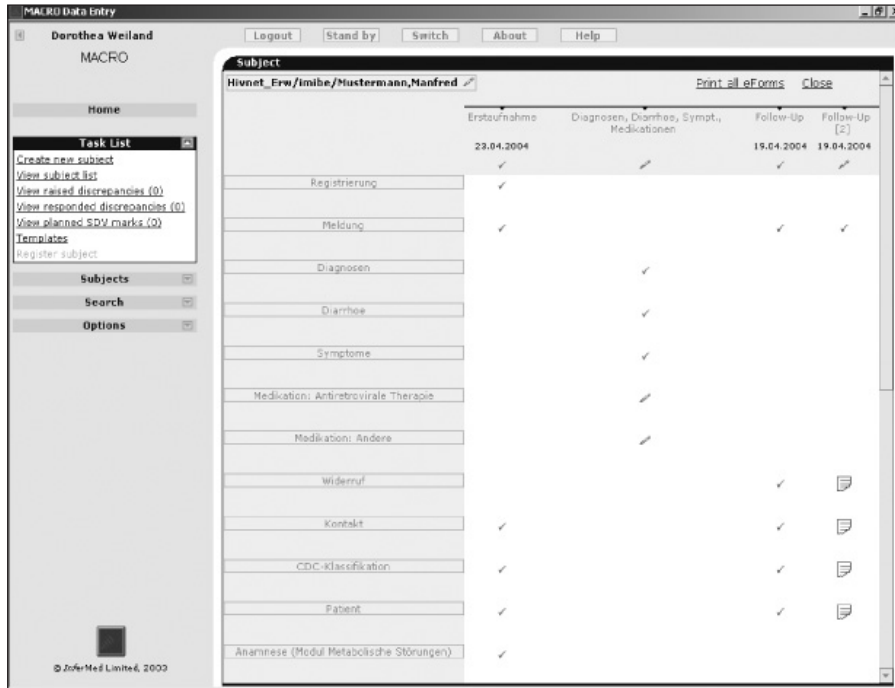


Abbildung 2: Visit Schedule in MACRO®

Schwangerschaft gesperrt werden, wenn zuvor das Geschlecht als männlich erfasst wurde.

Des Weiteren unterstützt MACRO® ein Online-Monitoring und die Kommunikation zwischen Prüfartz und Datenmanager/Monitor. Der Datenmanager oder Monitor kann Rückfragen zu den Daten (Queries) generieren, die der (Prüf-) Arzt bearbeiten und seinerseits mit Kommentaren versehen kann. Für den Originaldatenvergleich (Source Data Verification) vorgesehene Datenfelder können mit einem Flag markiert werden, das nach erfolgreichem Datenvergleich auf den Status „Done“ gesetzt wird. Die Flags und Kommentare sind Bestandteil des Audit Trail, der für alle Daten anzeigbar ist.

3 Umsetzung

Nachdem der Merkmalskatalog für die Patientenkohorte des Kompetenznetzes HIV/AIDS erarbeitet und konsentriert war, wurden die Datenerfassungsmasken in MACRO® erstellt. Hierzu wurden die Strukturen des Merkmalskataloges auf die von MACRO® geforderten Hierarchie-Ebenen abgebildet.

Jeder Patient wird beim Erstkontakt registriert. Dabei wird ein eindeutiger

Patientenidentifikator (PID) erzeugt, der später über einen zentralen Pseudonymisierungsdienst verschlüsselt und erst dann in die zentrale Datenbank des Kompetenznetzes HIV/AIDS übertragen wird. Der Erstkontakt ist als Visit definiert und

dient u. a. der Erfassung von Basis- und Anamnesedaten auf mehreren eForms. Ein Follow-Up soll mindestens halbjährlich erfolgen. Auch das Follow-Up ist als Visit definiert und umfasst mehrere eForms. Als schwierig gestaltete sich zunächst die Erfassung von Daten zu Diagnosen und Medikamenten, da diese keinem starren Visitenschema unterliegen. Hier wurde die Lösung einer „künstlichen“ Visit gewählt, der die eForms zur Erfassung solcher Verlaufsdaten zugeordnet wurden. Eine Übersicht über die Visits, die sog. Visit Schedule für einen Patienten, zeigt Abbildung 2.

Für die Erstellung der eForms wurden die Daten in kleinere Einheiten unterteilt. Abbildung 3 zeigt als Beispiel einen Teil der Datenerfassungsmaske zur HIV-Anamnese. Die im Kopf der Maske angezeigten Informationen zum Patienten (Nachname, Vorname, Geburtsdatum, PatID, PID) dienen nur der Übersicht für die erfassende Person. Sie werden nicht an die zentrale Datenbank übermittelt.

In Zusammenarbeit mit den Anwendern wurden die Datenerfassungsmasken getestet und überarbeitet. Hierzu fanden mehrere Workshops mit einer Gruppe von Testanwendern statt. Die Rückmeldungen flossen sowohl in die Umgestaltung der

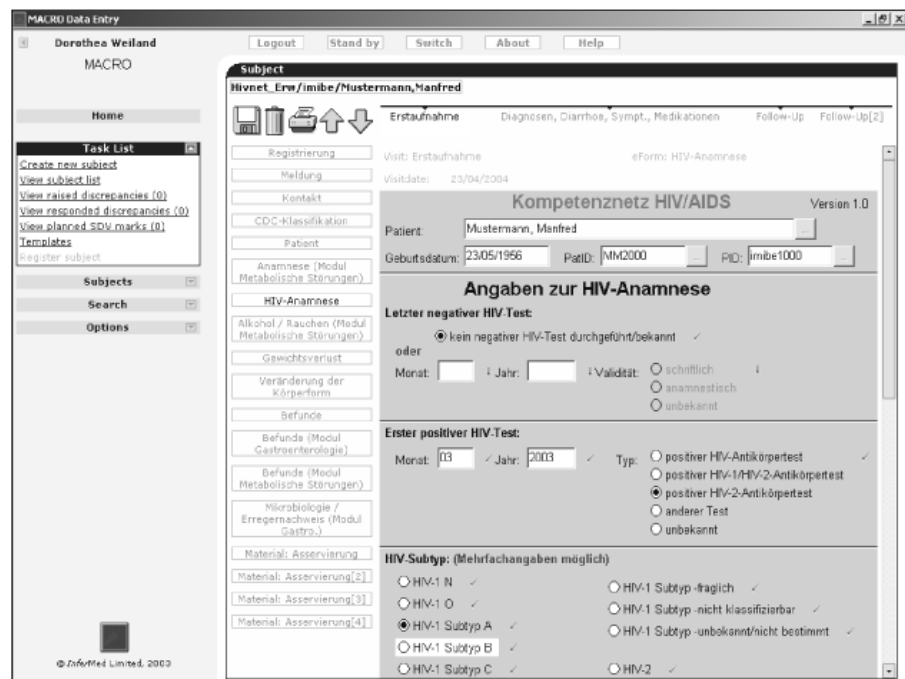


Abbildung 3: Datenerfassungsmaske in MACRO®

3.3



Dokumentation, Archivierung, Patientenakte, Rezept

Erfassungsmasken als auch (in geringem Umfang) in die Datenstrukturen ein. Durch das KKS Köln wurden Laptops beschafft, die einheitlich konfiguriert und mit dem Betriebssystem Windows XP® Professional ausgestattet sind. Neben der MACRO®-Anwendung ist unter anderem der Adobe Acrobat Reader® installiert. Im Rahmen einer Schulung wurden den teilnehmenden Zentren diese vorkonfigurierten Laptops mit eigener lokaler Datenbank (Remote-Clients) zur Verfügung gestellt.

Die Datenerfassung erfolgt in der ersten Phase offline auf diesen Laptops; später ist ein Umstieg auf eine Online-Erfassung mit Network-Clients vorgesehen. Die Laptops wurden mit GPRS-/UMTS-Mobilfunkkarten ausgerüstet, um eine Netzwerkverbindung über das Internet zum MACRO®-Server herzustellen. Diese Verbindung wird sowohl für die Offline- als auch für die Online-Erfassung benötigt. Durch die Ausstattung mit Mobilfunkkarten wird die Internet-Anbindung vereinheitlicht und mögliche Probleme mit lokalen Netzwerken umgangen.

Die zentrale Datenhaltung und die Administration erfolgen auf einem Server des KKS Köln. Die Datenbank wird für Plausibilitätsprüfungen und Auswertungen am IMIBE gespiegelt. Der Anwendersupport erfolgt durch das IMIBE in Zusammenarbeit mit dem KKS Köln.

4 Erfahrungen

Die MACRO® zugrunde liegenden Konzepte klinischer Studien lassen sich nicht ohne weiteres auf die Dokumentation von Patientenverläufen übertragen. Aus diesem Grund ergaben sich bei der Konfiguration von MACRO® für die Datenerfassung im Rahmen des Kompetenznetzes der Medizin HIV/AIDS relevante Probleme.

Positiv zu vermerken ist die zentrale Administration beim Einsatz von Remote-Clients. Studiendefinition und Informationen zur Benutzerverwaltung werden auf dem MACRO®-Server abgelegt. Jede Änderung wird automatisch auf jeden einzelnen Remote-Client kopiert. Ebenso erfolgt ein automatischer Transfer der auf einem Remote-Client lokal erfassten Daten zum MACRO®-Server. In beiden

Datensatz	Hivnet,imibe, „Mustermann,Manfred“,Erstaufnahme,1,„Patient,1,„Wohnort,1,45
Interpretation	Hier wird in der Studie „Hivnet“ durch die Site „imibe“ für den Patienten „Manfred Mustermann“ bei der Erstaufnahme in das Eingabefeld „Wohnort“ der Datenerfassungsmaske „Patient“ der Wert „45“ eingetragen.

Tabelle 1: Beispiel eines Datensatzes in der Importschnittstelle von MACRO®

Fällen muss der Remote-Client nur eine Netzwerkverbindung über das Internet zum MACRO®-Server aufbauen. Die Netzwerkverbindung wird nur für den Zeitraum des Kopiervorgangs bzw. Datentransfers benötigt.

Als problematisch erwiesen sich jedoch die folgenden Punkte und Problemfelder:

- Orientierung an der elektronischen CRF als zentraler Struktur
- Eingeschränkte Möglichkeit einer nachträglichen Änderung in den Datenstrukturen
- Unterschiede zwischen Remote-Clients und Network-Clients
- Importschnittstelle ist kompliziert und überfordert die erfassenden Zentren
- Exportformate können in der Regel nicht unmittelbar in ein Fremdsystem eingelesen werden

So ist die zentrale Dokumentations-einheit von MACRO® die elektronische CRF (eForm), die einem oder mehreren Kontakten zugeordnet wird. Alle weiteren Schritte zur Datenverarbeitung (auch Import, Export) sind an diese CRFs gebunden.

Nach Beginn der Datenerfassung sind Strukturänderungen nur noch sehr eingeschränkt möglich. Unter Umständen können nach einer solchen Änderung Daten, die vor der Strukturänderung erfasst wurden, zwar noch angezeigt, aber durch den MACRO®-Benutzer nicht mehr bearbeitet werden. Dies bereitet Probleme, zum Beispiel bei nachträglichen Datenkorrekturen.

Die auf Remote-Clients installierte lokale Version einer elektronischen CRF kann sich von der Web-Version der CRF, auf die die Network-Clients zugreifen, unterscheiden, da die Web-Version einige lokal vorhandene Funktionen (z. B.

Kalender) nicht unterstützt. Dies ist vor allem dann problematisch, wenn entweder teils online, teils offline erfasst wird oder ein Umstieg von Remote- zu Network-Clients (oder vice versa) stattfindet.

5 Schnittstellen zum Import und Export

Die Daten einer Patientenkohorte liegen zum Teil bereits in elektronischer Form vor (z. B. in einer EPA, in einem Krankenhausinformationssystem oder in Forschungsdatenbanken). Ein direkter Transfer dieser Daten in die MACRO®-Datenbank wäre wünschenswert, um den Aufwand für die Datenerfassung zu verringern und Fehlerquellen auszuschließen. Ein solcher Import wurde von verschiedenen Anwendern gewünscht. Die Nutzung der Importschnittstelle verlangt jedoch eine detaillierte Kenntnis der internen Studienstruktur und überfordert den „normalen“ datenerfassenden MACRO®-Benutzer. Der Import erfolgt zeilenorientiert, wobei pro Datenwert eine Zeile übermittelt wird, die neben dem eigentlichen Wert umfangreiche Metadaten enthält. Diese Metadaten dienen der Einordnung des Wertes in die MACRO®-eigene Hierarchie (s. Tabelle 1).

Probleme ergeben sich weiterhin beim Ändern vorhandener Daten über die Schnittstelle, da MACRO® keinerlei Sicherheitsvorkehrungen gegen ein versehentliches Überschreiben bietet. Bei Datenfehlern, z. B. der Verletzung einer Validierungsregel, die bei interaktiver Erfassung zum Reject (Zurückweisen des Wertes) führen würde, wird der betreffende Wert nicht in die Datenbank übernommen. Der Upload aller anderen Werte (einschließlich der noch folgenden Werte) wird jedoch durchgeführt. Ein Rollback ist beim Datenimport nicht möglich.



Datensatz	ivnet,imibe, "Mustermann,Manfred",FollowUp,3,,Befunde,1,,DuchDat10_dat,5,23.03.2004
Interpretation	Als Datum der Durchführung für die 5. Messung der CD4-T-Lymphozyten/µl (Question DuchDat10_dat) auf der <u>ersten</u> eForm Befunde in der <u>dritten</u> Follow-Up Visit wird der Wert 23.03.2004 importiert (Visit Cycle Number: 3, eForm Cycle Number: 1, Question Cycle Number: 5).

Tabelle 2: Beispiel eines Datensatzes in der Importschnittstelle von MACRO® mit Cycle Numbers, die für zyklische Elemente erst ermittelt werden müssen

Zudem wird keine Log-Datei geschrieben, die entsprechenden Meldungen erscheinen nur während des Datenimports am Bildschirm.

Problematisch ist beim Datenimport auch die Notwendigkeit zur Ermittlung der sog. Cycle Number für zyklische Elemente (also alle Elemente, die auch mehrfach auftreten können wie Diagnosen). Diese Cycle Number beschreibt, an welcher Position der entsprechende Wert eingelesen werden soll. Sie muss daher immer angegeben werden (s. Tabelle 2). Wenn zu vorhandenen Daten eines Patienten neue Daten hinzugefügt oder bereits in der Datenbank vorhandene Daten eines Patienten geändert werden sollen, hängen die in der Import-Datei anzugebenden Cycle Numbers vom aktuellen Inhalt der Datenbank zum Zeitpunkt des Imports ab.

Die Datenhaltung in der MACRO®-Datenbank ist proprietär. MACRO® unterstützt einen filterbasierten Datenexport, bietet aber keine Werkzeuge zur Datenanalyse an. Daher müssen die Daten zur weiteren Verwendung exportiert und in entsprechende Fremdsysteme (z. B. Statistiksoftware) importiert werden. Die von MACRO® verwendeten Exportformate können in der Regel nicht unmittelbar in ein Fremdsystem eingelesen werden, sondern erfordern eine Nachbearbeitung. Dies erschwert die Nutzung der Daten außerhalb von MACRO®.

6 Diskussion

Die Übertragung der primär an klinischen Studien orientierten CRF-Struktur auf die Erfordernisse eines Patientenregisters hat sich insgesamt als problematisch erwiesen. Dass Änderungen in der

Datenstruktur nicht vorgesehen sind, ist für klinische Studien sinnvoll, da solche Änderungen nach dem Beginn der Datenerfassung dort nicht mehr vorkommen sollten. In einer Patientenkohorte, die für neue Fragestellungen offener ist, wäre eine größere Flexibilität wünschenswert. Die Importschnittstelle von MACRO® mag für eine klinische Studie ausreichend sein, da die benötigten Daten in der Regel direkt und nur für die Studie erfasst werden und ein Datenimport im oben beschriebenen Sinne nur sehr selten durchgeführt wird. Für eine Patientenkohorte erscheint sie in der jetzigen Form wenig geeignet.

Aussagen zum Aufwand für die Erfassung eines Patienten und zur Qualität der erfassten Daten sind derzeit noch nicht möglich. Von daher lässt sich noch nicht beurteilen, ob der Einsatz einer Studiensoftware für Patientenregister wesentliche Vorteile gegenüber den traditionellen (papierbasierten) Wegen der Datensammlung bzw. einer Web-basierten Erfassung in eine EPA aufweist. Die ersten Erfahrungen lassen dies zweifelhaft erscheinen.

Für den Einsatz von Registern in Kohortenstudien ist MACRO® gut geeignet, da dort ähnlich wie bei klinischen Studien die Datenstruktur weitgehend statisch ist. Hier lohnt es u. U. auch, Softwaretools zu entwickeln, die den Import von Daten aus der MACRO®-Datenbank in von den Anwendern häufig genutzte Fremdsysteme bzw. aus bereits vorliegenden Datenbeständen nach MACRO® erleichtern.

Anders sieht die Situation bei Registern aus, die der Beobachtung von Patienten zur Generierung und Klärung von Fragestellungen in Forschung und Versorgung dienen. Aufgrund der bisherigen Erfahrungen erscheint MACRO® hier nicht als die beste Lösung. Die Eigenentwicklung

eines Frontends, welches auf eine SQL-Datenbank (z. B. Oracle) zugreift, hätte hier Vorteile. Mit ihr lässt sich eine nachträgliche Änderung an der Datenstruktur einfach und flexibel handhaben, ohne den Zugriff auf Daten, die vor der Strukturänderung erfasst wurden, einschränken zu müssen. Ebenso kann der Datenimport aus anderen Systemen in die Registerdatenbank und aus der Registerdatenbank in Fremdsysteme wesentlich einfacher gestaltet werden.

Für welche Lösung auch immer man sich entscheidet: In jedem Fall sollten die späteren Anwender bei der Entwicklung der elektronischen CRFs beteiligt werden. Nur so lässt sich eine hohe Benutzerfreundlichkeit der Datenerfassungslösung erzielen, die wiederum die Akzeptanz und damit die Bereitschaft zur Nutzung des Systems erhöht.

7 Quellen

1. <http://www.kompetenznetz-hiv.de/>
2. <http://www.kompetenznetze-medizin.de/>
3. <http://www.tmf-ev.de/>
4. <http://www.infermed.com/>
5. <http://www.kksk.de/>
6. <http://www.21cfrpart11.com>