

EHR4CR – Eine europäische Initiative für die klinische Forschung

EHR4CR – A European initiative to enhance clinical research

Fleur FRITZ ^{a,*}, Justin DOODS ^a, Iñaki SOTO REY ^a, Martin DUGAS ^a
on behalf of the EHR4CR consortium

^a *Institut für Medizinische Informatik, Universität Münster*

Zusammenfassung. Immer mehr klinische Daten werden in elektronischen Krankenakten dokumentiert und sind digital vorhanden. Diese Daten für die klinische Forschung weiter zu nutzen ist Ziel der europäischen Initiative „Electronic Health Records for Clinical Research“ (EHR4CR), die aus 35 Konsortiumspartnern aus Wissenschaft, Kliniken, Pharmaindustrie und kleineren Firmen besteht. Dabei sollen vier verschiedene Services bei der Planung und Durchführung von klinischen Studien mittels einer zentralen Plattform unterstützt werden: Clinical protocol feasibility, Patient identification and recruitment, Clinical trial execution and Serious Adverse event reporting. Vier verschiedene Arbeitsgruppen arbeiten an der Umsetzung der Projektziele in den folgenden Bereichen: Specifications and Business Model development, Technology Platform and Tools including semantic interoperability and data protection / security, Pilot Activities and Reference Site coordination sowie Communication, dissemination and project management. Eine erste Version der EHR4CR Plattform, über die man Datenabfragen über ausgewählte Ein- / Ausschlusskriterien machen kann, ist bereits verfügbar. So lassen sich im Rahmen der protocol feasibility Prüfung klinische Systeme aus 11 verschiedenen Krankenhäusern in 5 europäischen Ländern abfragen, um aggregierte patientenbezogene Daten zu erhalten. Dazu wurde eine einheitliche EHR4CR Terminologie erstellt, über die die lokalen Daten gemappt werden. Diese basiert auf extrahierten und vereinfachten Ein- / Ausschlusskriterien realer klinischer Studien. Ein Vergleich der herkömmlichen mit den EHR4CR-unterstützten Prozessen im Hinblick auf Zeit, Kosten und Genauigkeit ist Gegenstand derzeitiger Untersuchungen und wird gemeinsam mit dem Business Model am Ende der Projektlaufzeit 2014 veröffentlicht.

Abstract. Nowadays, more and more clinical data are documented in electronic health records and are available in digital form. With the aim of re-using these data for clinical research, a consortium consisting of 35 partners from academia, clinics, pharmaceutical companies and subcontractors initiated the project "Electronic Health Records for Clinical Research" (EHR4CR). Four different services are envisaged to be supported for the design and implementation of clinical trials using a single platform: Clinical protocol feasibility, Patient identification and recruitment, Clinical trial execution and Serious adverse event reporting. Four different working groups focus on the following areas:

* Corresponding Author.

Specifications and Business Model development, Technology Platform and Tools including semantic interoperability and data protection / security, Pilot Activities and Reference Site coordination as well as communication, dissemination and project management. The first available version of the EHR4CR platform allows the user to create a query by using selected protocol inclusion / exclusion criteria and to execute it over 11 different hospitals in five European countries. As a result of such a query, the user can visualize aggregated numbers of patients that match the selected criteria for the participating hospitals. EHR4CR includes also its own terminology, through which the local data is mapped. This terminology is based on extracted and simplified inclusion / exclusion criteria from real clinical studies. A comparison of the conventional with the EHR4CR supported processes in terms of time, cost, and accuracy is the subject of further investigation which will be published together with the business model at the end of the project period in 2014.

Keywords. Single Source, Klinische Studien, Klinikinformationssystem

Einleitung

Ein kritischer Bereich in der Gesundheitsversorgung ist die Entwicklung neuer Medikamente. Dies geschieht größtenteils durch die pharmazeutische Industrie in Zusammenarbeit mit Kliniken und akademischen Institutionen und verläuft zunehmend komplex und kostenintensiv. Klinische Studien müssen mit einer hinreichend großen Patientenpopulation durchgeführt werden, um Evidenz und Sicherheit gewährleisten zu können. Diese Patientenpopulationen genau zu bestimmen, Studienprotokolle daraufhin zu optimieren, Studienteilnehmer zu identifizieren und letztlich zu rekrutieren und die erforderlichen Daten im Laufe einer Studie zu sammeln, gehört zu den Herausforderungen großer klinischer Studien. Die Kosten der Studienvorbereitung und -durchführung sind stetig steigend [1] und neue Methoden sind notwendig, um Studien effizienter durchzuführen [2, 3] und Europa als Forschungsstandort attraktiv zu halten.

In den letzten Jahren wurden mehr und mehr elektronische Krankenakten in Klinikinformationssystemen (KIS) eingeführt [4], wodurch sich auch der relativ neue Forschungszweig der Sekundärnutzung klinischer Daten ausgeweitet hat [5]. Beispielsweise lassen sich elektronisch verfügbare Patientendaten in Forschungsdatenbanken transferieren, um die einmal dokumentierten Daten wieder zu verwenden. Auch lassen sich innerhalb des KIS gezielte Suchanfragen nach Patientenkollektiven mit gemeinsamen Merkmalen durchführen. Die effiziente, effektive und sichere Nutzung dieser Daten erfordert die Einhaltung gesetzlicher, regulatorischer, ethischer und datenschutzkonformer Standards. Dann jedoch bieten sich neuartige Möglichkeiten für die klinische Forschung.

Das innerhalb der Innovative Medicine Initiative (IMI) laufende Projekt "Electronic Health Records for Clinical Research" [6, 7, 8] hat zum Ziel, europaweit, unter Einhaltung der jeweiligen Regularien, Routinedaten aus der klinischen Versorgung nutzbar zu machen und so die Prozesse der klinischen Forschung zu unterstützen.

Dabei handelt es sich um ein öffentlich-privates Partnerschaftsprojekt (public-private partnership project) zwischen der europäischen Kommission und dem europäischen Dachverband forschender Pharmaunternehmen (EFPIA) mit einer Projektlaufzeit von 4 Jahren (2011 – 2014) und einem Gesamtbudget von über 16 Millionen Euro. Das Konsortium mit seinen 35 Partnern setzt sich zusammen aus 11 Pharmafirmen und 22 Forschungsinstituten, Universitätskliniken, Patientenorganisationen und kleinen Unternehmen. Die 11 Universitätskliniken sind in 5 europäischen Ländern beheimatet und stellen innerhalb des Projektes bestimmte patientenbezogene Daten zur Verfügung.

Mit diesem Projekt sollen die folgenden Phasen einer klinischen Studie durch die Nutzung elektronischer Patientenakten unterstützt werden:

- „Clinical protocol feasibility“, zur Optimierung des Studienplans bei der Vorbereitung einer klinischen Studie,
- „Patient identification and recruitment“, um Patienten vor Beginn einer Studie zu identifizieren und ggfs. zu rekrutieren,
- „Clinical trial execution“, zu einer effizienteren Datensammlung bei der Durchführung einer klinischen Studie,
- „Serious Adverse event reporting“, zur Unterstützung des Prüfarztes bei der Meldung ernster unerwünschter Nebenwirkungen während einer laufenden klinischen Studie.

Dazu sollen die jeweiligen Anforderungen spezifiziert werden, eine technische Plattform zur Datennutzung entwickelt und pilotiert sowie ein geeignetes Business Model entworfen werden um die Nachhaltigkeit dieses neuen Ansatzes sicherzustellen. Entsprechend der Forschungsschwerpunkte der beteiligten Pharmaunternehmen und der Verfügbarkeit von Patientendaten in den beteiligten Krankenhäusern wurden folgende sechs Krankheitsgebiete für die Pilotierung ausgewählt: Onkologie, Entzündliche Erkrankungen, Neurologie, Diabetes, Kardiovaskuläre Erkrankungen und Respiratorische Erkrankungen.

Im Folgenden sollen Aufbau des Projektes und erste Ergebnisse vorgestellt werden.

Methoden und Material

Um die Ziele von EHR4CR zu erreichen, wurden insgesamt 8 Arbeitspakete in 4 verschiedenen Gruppen zusammengestellt (vgl. Abb. 1). Die jeweiligen Aufgabengebiete werden nachfolgend beschrieben.

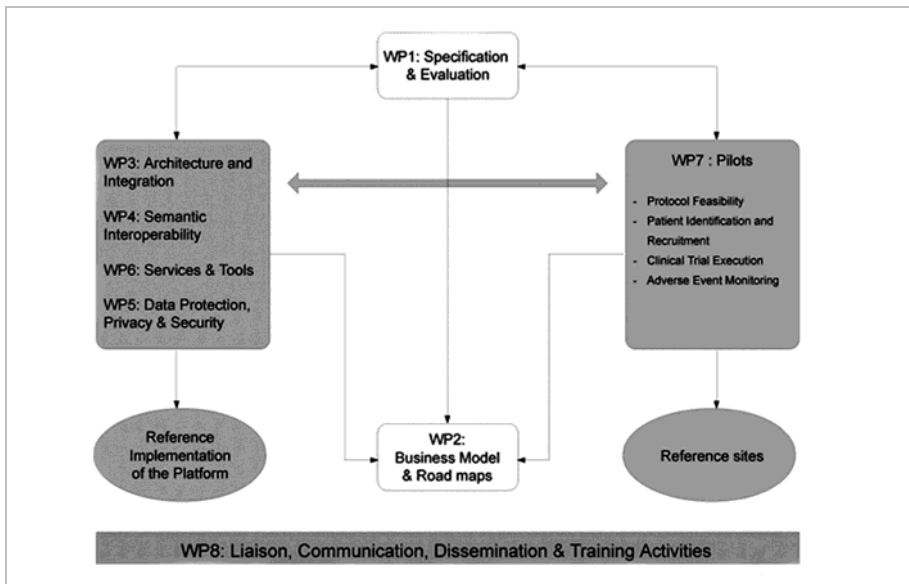


Abbildung 1. EHR4CR Projektorganisation mit acht Work Packages (WP) und vier Work Package Groups (WPG) und deren Beziehungen untereinander.

1. Work Package Group 1 (WP 1, WP 2) – Engagement & Business Model

Die erste WPG hat ihren Hauptfokus auf dem Sammeln der Anforderungen und der Entwicklung des Business Models. Die spezifischen Ziele sind:

Für WP 1 (Specification & Evaluation) eine Übersicht der ethischen, regulatorischen und gesetzlichen Landschaft Europas im Bezug auf die vier Szenarien zu erstellen. Darauf basierend sollen dann funktionale Anforderungen und Anwendungsszenarien für die EHR4CR Plattform und das Business Model definiert werden.

In WP 2 (Platform Roadmap, Strategic Plan and Business Model) wird ein umfassendes und nachhaltiges Business Model entworfen, um die Ergebnisse von EHR4CR europaweit mit den entsprechenden Partnern umsetzen zu können. Zudem wird eine zukünftige Roadmap für die Weiterentwicklung der Plattform angestrebt.

2. Work Package Group 2 (WP 3 – WP 6) – Technology Platform & Tools

Die zweite WPG ist Kernstück des Projektes und entwickelt alle nötigen Tools und Services der EHR4CR Plattform.

WP 3 (Architecture and Integration) definiert die Architektur der Plattform, stellt eine Referenzimplementation zur Verfügung und kümmert sich um die Integration der verschiedenen Services, so dass der Betrieb der Plattform sichergestellt ist.

WP 4 (Semantic Interoperability) stellt Werkzeuge und Services zur Verfügung, um die semantische Interoperabilität der verschiedenen angebundenen Datenquellen, ob KIS oder eigene clinical data warehouses (CDW), zu ermöglichen, damit die Daten richtig interpretiert werden können.

WP 5 (Data protection, Privacy & Security) stellt sicher, dass sämtliche Datenflüsse dem Datenschutz und der Datensicherheit genügen. Dazu werden entsprechende Werkzeuge auf der Plattform zur Verfügung gestellt.

WP 6 (Platform Services) stellt die benötigten End-user Services und Werkzeuge wie z. B. Datenvisualisierung auf der Plattform zur Verfügung.

3. Work Package Group 3 (WP 7) – Pilots

Die dritte WPG ist schließlich für die Pilotierung der Plattform zuständig und koordiniert die verschiedenen Reference Sites, die ihre Daten zur Verfügung stellen.

So werden in WP 7 (Pilots) geeignete Studien der beteiligten Pharmafirmen identifiziert, die sich zur Pilotierung an den Sites eignen. Basierend auf einer Vielzahl an Studien werden Datenelemente ausgewählt, die aus den jeweiligen KIS oder CDWs zur Verfügung gestellt werden sollen. Durch lokal angeschlossene Module der Plattform werden diese von der zentralen Plattform abfragbar gemacht und lassen sich zur Evaluation für die jeweiligen EHR4CR Szenarien nutzen.

4. Work Package Group 4 (WP 8, WP 9) – Management

Die vierte WPG stellt das Management dieses Projektes zur Verfügung.

Durch WP 8 (Communication and Dissemination Activities, Liaison and Training) werden Werkzeuge bereitgestellt, um das kollaborative Arbeiten in und zwischen den Arbeitspaketen zu ermöglichen. Außerdem vertritt es das Projekt nach außen, indem es beispielsweise den Kontakt zu anderen Projekten und interessierten Organisationen herstellt.

WP 9 (Management) schließlich koordiniert das Gesamtprojekt durch klassisches Projektmanagement.

Ergebnisse

Nach zwei Jahren Projektlaufzeit können die ersten Ergebnisse vor allem für das Szenario der „Protocol Feasibility“ (PFS) vorgestellt werden. Der Schwerpunkt in dieser Darstellung liegt daher auf den WPG 2 und 3.

Das erste Jahr diente vor allem der Vorbereitung der EHR4CR Plattform. In WPG1 wurden basierend auf Stakeholder Interviews [3] und einer Erhebung der Marktanforderungen Spezifikationen sowie eine erste Version für das Business Model erstellt. In WPG2 wurde ein generelles Architekturkonzept entworfen, sowie auch bereits eine detaillierte Architektur für das PFS. Eine Referenzterminologie sowie das dazugehörige Informationsmodell wurden basierend auf Studienprotokollen erstellt. Ein Rahmenwerk der gesetzlichen Bestimmungen, vor allem im Hinblick auf Datenschutz und -sicherheit wurde konzipiert und in der Ausgestaltung der Autorisierungsmechanismen angewendet. Entwürfe für die Datenvisualisierung und den sogenannten Query Builder wurden designed. In WPG3 wurde ein „Data Inventory“ erstellt, welches die am häufigsten genutzten Datenelemente aus klinischen Studien enthält, die auch in den KIS dokumentiert sind. Zudem wurden Studien identifiziert, die an den beteiligten Sites in den projektspezifischen Krankheitsgebieten von den EFPIA-Unternehmen durchgeführt wurden bzw. werden und für die Pilotierung genutzt werden können. Zuletzt wurde die lokale technische Infrastruktur analysiert, um Schnittstellen zur Plattform definieren zu können.

Im zweiten Jahr konnte die erste Version der EHR4CR Plattform für PFS implementiert und getestet werden. Dazu hat jede der 11 Sites ein spezielles EHR4CR Data Warehouse aufgesetzt, entweder nach Vorlage eines projekteigenen Datenbankschemas oder als i2b2-Instanz [9]. Die Warehouses sind durch lokale Endpoints mit einem Übermittlungsdienst (Orchestrator) verbunden, der die verschlüsselten Anfragen und Ergebnisse entgegennimmt bzw. versendet.

Die Architektur für das PFS mit den lokalen und zentralen Bestandteilen und groben Datenflüssen ist in Abb. 2 dargestellt. Für die Befüllung der EHR4CR CDWs wurden lokale ETL (Extract – Transform – Load) Prozesse ausgeführt. Dazu wurde ein Mapping der Datenelemente aus den verschiedenen Systemen und Landessprachen auf die einheitliche EHR4CR Terminologie erstellt. Die dafür benötigten Datenelemente wurden aus den von WP7 ausgewählten klinischen Studien und dem data inventory extrahiert und in abfragbare Kriterien transformiert. Für die Exporte aus den jeweiligen KIS wurden Genehmigungen der betreffenden Kliniken eingeholt, um anonymisierte Daten abzufragen.

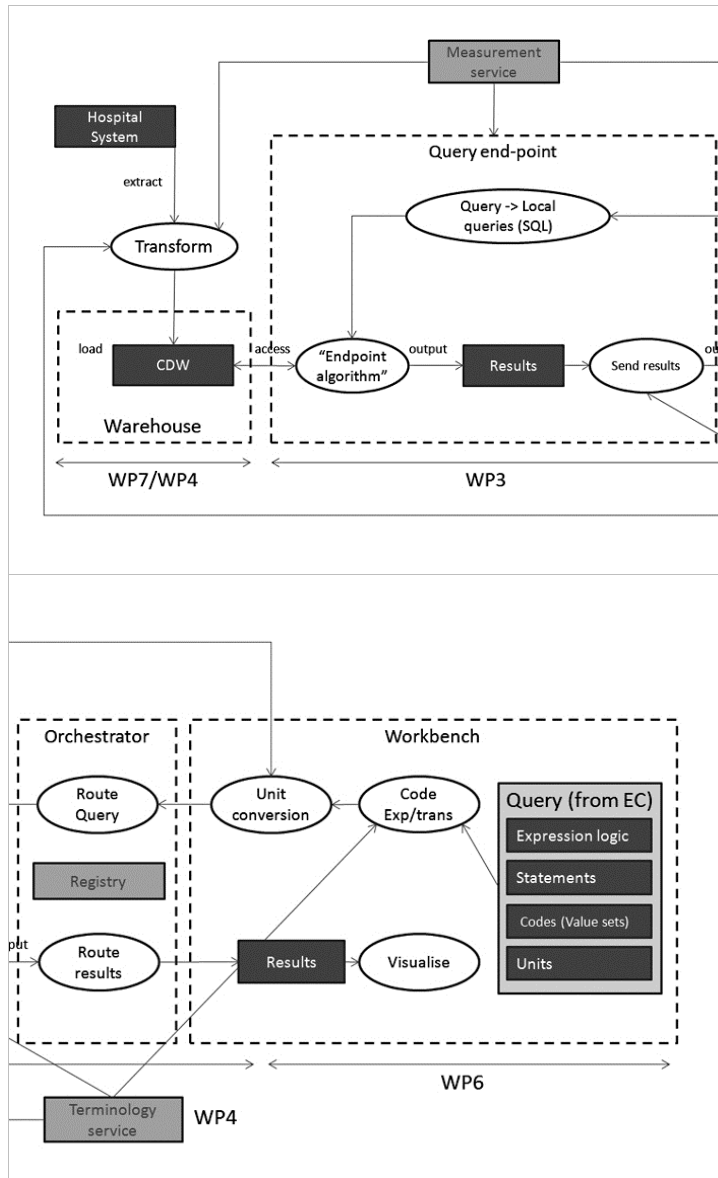


Abbildung 2. Architektur für das PFS mit den zentralen (Workbench, Orchestrator) und lokalen (Query endpoint, Warehouse) Bestandteilen und den jeweiligen hauptsächlich verantwortlichen WPs

Um Daten abzufragen, gibt der Nutzer die Anfragen (Querys) über die zentrale Workbench mittels Elementen der EHR4CR Terminologie per Drag & Drop ein, wie in Abb. 3 dargestellt ist.

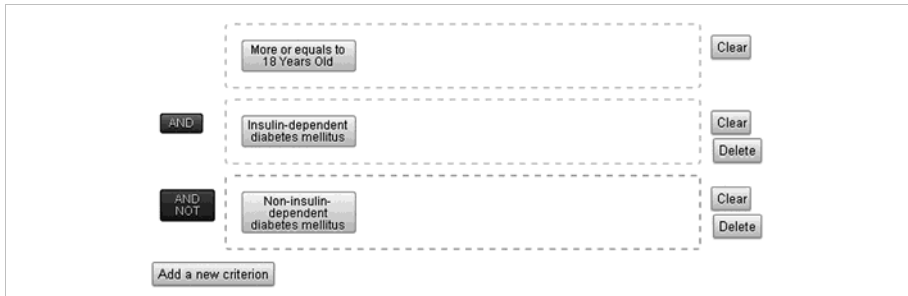
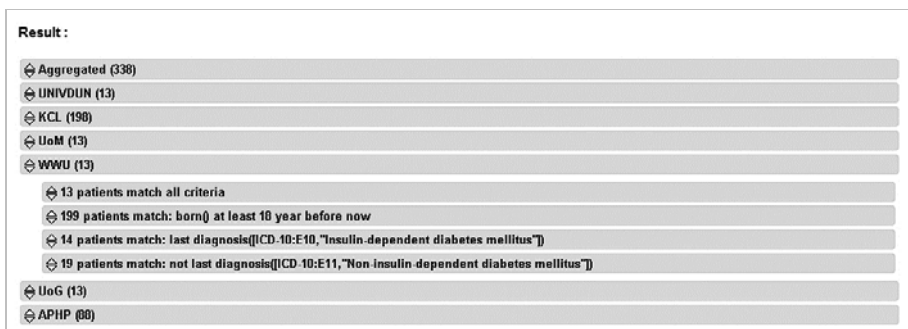


Abbildung 3. Einfach Drag & Drop-Eingabemaske für Ein- / Ausschlusskriterien, um Querys zusammen zu stellen und über die Plattform an die Sites zu verschicken. Hier ein Beispiel für Patienten, die älter als 18 Jahre sind und eine Diabetes-Erkrankung Typ I und nicht Typ II haben.

Erste User Tests haben gezeigt, dass es möglich ist, mehrere Sites nach bestimmten Ein- / Ausschlusskriterien für eine Feasibility-Studie abzufragen. Aggregierte Patientenzahlen werden in verschiedenen Detailstufen zurück geliefert (Abb. 4) und die Query kann modifiziert werden, um die Kriterien zu optimieren. Eine Evaluation, die den derzeitigen Prozess mit dem EHR4CR Prozess bezüglich Zeit, Genauigkeit und Kosten vergleicht, wird mit ausgewählten Sites und Studien in diesem Jahr durchgeführt.



WWU (13)

13 patients match all criteria

199 patients match: born() at least 18 year before now

Age	Male	Female	Undefined	Total
0 to 9	0	0	0	0
10 to 19	0	0	0	0
20 to 29	1	0	0	1
30 to 39	4	3	0	7
40 to 49	10	5	0	15
50 to 59	13	8	0	21
60 to 69	31	13	0	44
70 to 79	26	16	0	42
80 +	30	39	0	69

14 patients match: last diagnosis([ICD-10:E10,"Insulin-dependent diabetes mellitus"])

19 patients match: not last diagnosis([ICD-10:E11,"Non-insulin-dependent diabetes mellitus"])

Abbildung 4. Screenshot der Ergebnisse einer Query auf der zentralen EHR4CR Plattform nach Patienten, die älter als 18 Jahre sind und eine Diabetes-Erkrankung Typ I und nicht Typ II haben. Die Ergebnisse sind Patientenzahlen von verschiedenen Sites. Die aggregierten Zahlen jeder Site lassen sich nach den einzelnen Kriterien detailliert darstellen, wie hier z. B. eine Visualisierung des Abfrageergebnisses für das Merkmal Alter.

Basierend auf den Spezifikationen des zweiten Szenarios für „Patient Identification and Recruitment“ wird die Plattform derzeit um die erforderlichen Funktionalitäten erweitert. Die Spezifikationen der weiteren Szenarien, also „Clinical Trial Execution“ gemeinsam mit „Serious Adverse Event Reporting“ werden derzeit erstellt, um diese im nächsten Jahr auf der Plattform entwickeln und testen zu können.

Strategisch wurden für das Projekt folgende Vision, Grundsätze und Werte definiert:

- Vision: „To be the trusted gateway to eHealth information for research and knowledge discovery to transform healthcare worldwide“
- Mission: „Delivering sustainable value-added solutions for the trustworthy re-use of eHealth data and information to improve global clinical research“
- Values: „Provide flexible, scalable and interoperable solutions. Ensure full compliance with relevant ethical, legal, regulatory, and privacy protection standards and policies. Deliver innovative, customer-focused and sustainable value-added services. Optimize healthcare connectivity by enabling adoption, collaboration, accountability and transparency.“

Diskussion und Schlussfolgerung

Das EHR4CR Projekt mit seinen 35 Konsortiumspartnern ist in seiner Form einzigartig und durch erste Tests konnte gezeigt werden, dass Daten aus verschiedenen europäischen Kliniken zentral erfolgreich abgefragt und die Ergebnisse aggregiert

berichtet werden, um die Vorbereitungen einer klinischen Studie in der Phase der Feasibility effizient zu unterstützen.

Neben diesem wesentlichen Zwischenergebnis gibt es eine ganze Reihe weiterer Erkenntnisse und Handlungsempfehlungen aus den verschiedenen WPs, zwei davon seien hier exemplarisch genannt:

- Ein- und Ausschlusskriterien in Studienprotokollen sind oftmals zu kompliziert, mit sehr viel Freitext und darüberhinaus teilweise zu ungenau beschrieben. Um daraus einzelne Datenelemente, die im KIS abgefragt werden können, zu extrahieren, haben wir die Kriterien vereinfacht. Aus dieser Erfahrung heraus ist eine ‚Guideline zur Formulierung von Ein- / Ausschlusskriterien‘ entstanden, die den Pharmafirmen und beteiligten Kliniken zur Verfügung gestellt werden soll, um sich „computable eligibility criteria“ anzunähern.
- Von den Datenelementen aus dem data inventory wurden Datenexporte in allen Quellsystemen der beteiligten Kliniken vorgenommen, um bestimmen zu können, welche dieser Elemente überhaupt vorhanden sind und wenn ja, in welcher Häufigkeit diese Datenelemente überhaupt dokumentiert werden. Dabei fiel auf, dass es eine ganze Reihe Elemente gibt, die wichtig für klinische Studien sind, jedoch in einigen KIS nicht vorhanden sind. Diese Liste an Datenelementen soll sowohl mit dem verantwortlichen klinischen Personal als auch mit den entsprechenden KIS-Herstellern analysiert werden, um diese Elemente, wenn möglich, in die Standarddokumentation neu aufzunehmen.

Während der oben genannten Datenexporte fiel darüberhinaus auf, dass die Datenqualität in den verschiedenen KIS sehr unterschiedlich ist. Das hat zur Folge, dass entsprechende Kriterien nur eingeschränkt abgefragt werden können. Bislang ließen sich über die EHR4CR Plattform keinerlei Merkmale bzgl. der Datenqualität und damit der Verlässlichkeit der Ergebnisse finden. Die Datenqualität ist eine bekannte Herausforderung, wenn es um die Weiternutzung klinischer Daten geht [10]. Daher werden in diesem Jahr noch Strategien innerhalb des Projektes entwickelt, damit umzugehen.

Viele Herausforderungen konnten bereits überwunden werden, um länderübergreifend Daten aus elektronischen Patientenkrankenakten für die klinische Forschung nutzbar zu machen. Diese ersten erfolgversprechenden Erfahrungen zeigen, dass es wichtig ist, mehr Initiativen dieser Art durchzuführen, um sich auf gemeinsame Standards zu einigen und den bislang weitgehend ungenutzten Datenschatz der EHRs sinnvoll weiter zu verwenden.

Danksagungen

Diese Arbeit wird gefördert durch das IMI-Projekt EHR4CR (IMI Grant No. 115189). Dank gilt dem gesamten EHR4CR Konsortium (<http://www.ehr4cr.eu/consortium.cfm>).

Referenzen

- [1] Fee R. The Cost of Clinical Trials. Drug Discovery & Development magazine, Vol. 10, No. 3, March, 2007, p. 32.
- [2] Orloff J et al. The future of drug development: advancing clinical trial design. Nature Reviews Drug Discovery 8, 949-957 (December 2009).
- [3] Kalra D, Schmidt A, Potts HWW, Dupont D, Sundgren M, De Moor G, EHR4CR Research Consortium. Case Report from the EHR4CR Project - A European Survey on Electronic Health Records Systems for Clinical Research. iHealth Connections , 1 (2) 108 - 113.
- [4] Simborg DW, Detmer DE, Berner ES. The wave has finally broken: now what? J Am Med Inform Assoc. 2013 Mar 28.
- [5] Prokosch HU, Ganslandt T. Perspectives for Medical Informatics - Reusing the Electronic Medical Record for Clinical Research. Methods Inf Med 2009; 48: 38–44.
- [6] Innovative Medicine Initiative: www.imi.europa.eu Letzter Zugriff: 14.05.2013.
- [7] Electronic Health Records 4 Clinical Research: www.EHR4CR.eu Letzter Zugriff: 14.05.2013.
- [8] Schmidt A, Kalra D, Dupont D, Claerhout B, Dugas M, Sundgren M, De Moor G, EHR4CR Research Consortium. Electronic Health Records for Clinical Research - The EHR4CR Project. Touchhealthsciences.com, May 2012.
- [9] Informatics for Integrating Biology and the Bedside: <https://www.i2b2.org> Letzter Zugriff: 14.05.2013.
- [10] Botsis T, Hartvigsen G, Chen F, Weng C. Secondary Use of EHR: Data Quality Issues and Informatics Opportunities. AMIA Summits Transl Sci Proc. 2010 Mar 1; 2010:1-5.