

# Erweiterte Kooperation in klinischen Studien durch Austausch von Metadaten über CDISC zwischen unterschiedlicher Studiensoftware

Kuchinke W<sup>1</sup>, Wiegelmann S<sup>2</sup>, Bratke T<sup>2</sup>, Gernemann R<sup>3</sup>, Verplancke P<sup>4</sup>, Ohmann C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Koordinierungszentrum für klinische Studien, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland

<sup>2</sup>Koordinierungszentrum für klinische Studien, Universität Köln, Deutschland

<sup>3</sup>Koordinierungszentrum für klinische Studien, KKS Charité, Berlin, Deutschland

<sup>4</sup>Kompetenznetz Vorhofflimmer, CRO24 GmbH, München, Deutschland

kuchinke@med.uni-duesseldorf.de

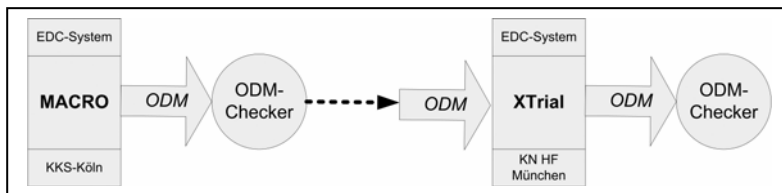
## Einleitung und Fragestellung

Durch XML-basierten Datenaustausch in klinischen Studien läßt sich die Zusammenarbeit in wissenschaftlichen Forschungsnetzwerken verbessern. Im Rahmen der TMF e.V. (Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze) haben sich Kompetenznetze der Medizin (KN) und Koordinierungszentren für klinische Studien (KKS) als Verbünde zusammengeschlossen, um Probleme, die sich aus der elektronischen Vernetzung der klinischen Forschung ergeben, gemeinsam zu lösen. Ein Thema der TMF e.V. ist deshalb die wachsende Bedeutung von Standards für den Daten- und Metadaten austausch bei der Durchführung klinischer Studien und Patientenregistern. Zum einen erleichtert die gemeinsame Übertragung von Studien- daten mit ihren Metadaten ein besseres Verständnis der jeweiligen Datenmodelle, zum anderen erlaubt sie das „Nachspielen“ von Studien, die gemeinsame Studien- durchführung von Zentren mit unterschiedlichen Softwaresystemen und die softwareunabhängige Archivierung von Studien. Mit dem CDISC-Standard (Clinical Data Interchange Standards Consortium) steht ein Standard für klinische Studien zur Verfügung, der aber in der akademischen klinischen Forschung kaum eingesetzt wird. Daraus ergab sich für uns folgende Fragestellung: läßt sich im Rahmen eines „Proof-of-Concepts“, eine Software-unabhängige Übertragung von Metadaten einer Teststudie unter Alltagsbedingungen, also ohne großen Programmieraufwand und mit Studiensoftware, die sich zur Zeit in den Verbänden der TMF e.V. im Routine- eininsatz befindet, durchführen?

## Material und Methoden

Der Metadaten transfer zwischen unterschiedlichen EDC-Systemen (Electronic Data Capture) wurde mit dem ODM-Standard von CDISC [1,2] durchgeführt. Das ODM (Operational Data Model) ist vollständig XML-basiert und kann die gesamte klinische Studie vollständig abbilden [3]. Die Verbünde setzen für die Datensammlung in klinischen Studien und Patientenregistern unterschiedliche EDC-Systeme ein [4]: eResearch Network von eResearch Technology, MACRO von InferMed, secuTrial von iAS, PhOSCo von Guillemot Design, XTrial von CRO24 und CAP-

Netz von CAP-Netz. Der Grad der Implementation von ODM in der Studiensoftware wurde mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens, der von den entsprechenden Software Providern im Oktober 2004 beantwortet wurde, ermittelt. Für den Test wurden EDC-Systeme ausgewählt, die entsprechende ODM-Export und Importfunktionen besaßen. Eine Teststudie wurde mit MACRO erstellt und über das MACRO Webinterface in ODM-XML exportiert. Zur Darstellung, Modifikation und Validierung der ODM-Export-Datei wurde XML-Spy (Altova) und CDISC ODM-Checker Version 0.5 (XML4Pharma) eingesetzt. Als Basis des Austauschs diente die ODM-DTD Version 1.2.0. Mit dem ODM-Checker wurde die Konformität der ODM-Datei über zwei Stufen gegen ODM (DTD oder XSchema) validiert: Stufe 1: Gültigkeit von ODM gegen DTD / XSchema; Stufe 2: Konsistenz des Inhalts der Datei mit ODM.



**Abb. 1:** Metadatentransfer der Test-Studie zwischen zwei unterschiedlichen Softwarelösungen (MACRO, XTrial) an zwei Forschungsverbänden

## Ergebnisse

Obwohl alle sechs Softwareprovider im Prinzip CDISC unterstützen und überwiegend auch Mitglied im CDISC-Konsortium sind, wird der Metadaten austausch durch die Softwarelösungen nur unvollständig unterstützt. In der untersuchten Studiensoftware ist der ODM-Export in vier Applikationen teilweise oder vollständig implementiert: MACRO, secuTrial, CAP-Netz und XTrial. Andere CDISC-Funktionen befinden sich noch in der Entwicklung. Außer XTrial besaß keine der untersuchten Softwarelösungen eine ODM-Importfunktion. Für den Proof-of-Concept wurde deshalb der ODM-Export von MACRO (InferMed) mit dem ODM-Import von XTrial (CRO24) kombiniert (Abb. 1). Mit MACRO wurde eine Mini-studie bestehend aus einem Zentrum, einem Visit, einem Patienten und einer CRF-Seite mit drei unterschiedlichen Eingabefeldern (Patientennummer: Textfeld mit undefiniertem Eingabeformat, Alter: zweistelliges Integerfeld, Geschlecht: Auswahlfeld mit zwei exklusiven Möglichkeiten) erstellt, als ODM-Datei exportiert und anschließend validiert. Um eine syntaktisch korrekte ODM-Datei zu erzeugen, wurde eine Anzahl von Fehlern im XSL-Stylesheet korrigiert. So mußten in einigen Fällen Element- und Attributnamen korrekt bezeichnet und die Verschachtelung der Elemente korrigiert werden. Die korrigierte ODM-Datei wurde elektronisch an den XTrial-Nutzer geschickt und in XTrial importiert (Abb. 1). Für den Import in XTrial waren einige geringfügige Anpassungen notwendig: die wichtigsten Modifikationen betrafen die Änderung des Datumsformates in ISO-Format und das Einfügen einer Referenz auf „CodeList“, sowie eines Standard-Attributs „Length“. Zudem wurde eine Vendor Extension [5] in „StudyEventDef“ eingefügt, um die erste Visite (Visite

zur Erfassung der Basisdaten) zu definieren. Nach diesen Modifikationen zeigte das System XTrial die Ministudie, inklusive aller Felder der Eingabemaske, vollständig an. Damit war ein Metadaten austausch zwischen zwei vollkommen unterschiedlichen EDC-Systemen, die an unterschiedlichen Zentren eingesetzt werden, mit minimalem Aufwand erfolgreich durchgeführt worden.

## **Diskussion**

Da die klinische Forschung zunehmend als vernetzte Zusammenarbeit stattfindet, besteht ein Bedarf danach Studienmetadaten auszutauschen. Teile von elektronischen Studienprotokollen, Visitenschemata, CRFs, Plausibilitätschecks lassen sich getrennt erstellen und gemeinsam testen und bearbeiten. Der ODM-Standard von CDISC ermöglicht einen Daten- und Metadaten austausch in klinischen Studien [1]. Die Tatsache, daß ODM in der Pharmaindustrie und insbesondere im Bereich der akademischen Forschung noch kaum eingesetzt wird, spiegelt sich in der mangelnden Unterstützung durch die Studiensoftware wieder. Der Export der ODM-Datei war nicht fehlerfrei möglich, zudem mußte die Exportdatei, obwohl sie nach der Korrektur syntaktisch fehlerfrei vorlag, für den Import modifiziert und mit einer Vendor Extension versehen werden. Der ODM-Standard bildet zwar eine klinische Studie komplett ab, enthält aber keine Informationen über die Repräsentation von Datenfeldern in den Erfassungsmasken (CRFs). Felder mit unterschiedlichen Auswahlmöglichkeiten (z.B. männlich, weiblich, etc.) können zum Beispiel als sogenannte „Radio Bottoms“, aber auch als „Drop-Down Liste“ dargestellt werden. Deshalb sind erweiterte („extended“) Dokumente mit zusätzlichen XML-Einheiten (Attribute oder Elemente) notwendig, die in einer erweiterten DTD deklariert werden. Für das CDISC-Konsortium besitzen die Vendor Extensions für zukünftige Versionen von ODM eine große Wichtigkeit. Die Entwicklung von ODM Version 2 sieht deshalb eine Verbesserung dieser Metadatenextensionen vor.

Wir konnten hier demonstrieren, daß sich die Metadaten einer Ministudie zwischen zwei unterschiedlichen EDC-Lösungen erfolgreich austauschen lassen. Dies geschah mit minimalem Aufwand und ohne Umweg über eine dritte Software (z.B. SAS). Damit ist eine gemeinsame Nutzung unterschiedlicher Studiensoftware innerhalb einer einzigen Studie prinzipiell möglich. Vielleicht kann unser „Proof-of-Concept“ die Entscheidung für einen Einsatz von ODM zum Metadaten austausch in Forschungsnetzwerken erleichtern.

## **Danksagung**

Das Projekt wurde durch die TMF e.V. finanziell unterstützt.

## **Literatur**

- [1] Kush R. The world of standards for clinical research. Future Drug Discovery 2003, Pharmatech Business Briefings, London:100-102, 2003.
- [2] Siegmann U. CDISC – Globaler Datenstandard für die klinische Forschung. DZKF 2003; 5/6: 30-33.
- [3] Iberson-Hurst D. The CDISC Operational Data Model: ready to roll? Appl Clin Trials 2004; Jul.: 25-28.
- [4] Kuchinke W, Ohmann C. “eTrials” werden zur Routine. Dtsch Arztebl 2003; 100, 47: A3081-3084.
- [5] Kacher D. CDISC ODM White Paper, Vendor extensions to the CDISC ODM DTD, CDISC 2001.