

Aus dem Institut/der Klinik
Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB)
der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Analyse und Interpretation von Schlüsselprozessen in
der Durchführung klinischer Studien am Beispiel des
Centrums für Schlaganfallforschung Berlin (CSB)**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Kati Jegzentis
aus
Berlin

Datum der Promotion: 11.12.2015

Zusammenfassung	4
Abstract	5
Einführung	7
Zielstellungen	7
Methodik	8
Projekt <i>BIAS</i>	8
Projekt <i>STREAM</i>	10
Projekt <i>Study Matcher</i>	12
Ergebnisse	13
Projekt <i>BIAS</i>	13
Projekt <i>STREAM</i>	15
Projekt <i>Study Matcher</i>	16
Diskussion	18
Projekt <i>BIAS</i>	18
Projekt <i>STREAM</i>	19
Projekt <i>Study Matcher</i>	21
Schlussfolgerung	23
Literaturverzeichnis	25
Anteilerklärung	27
Publikationen	29
Hotter, Jegzentis et al 2013 - Impact of selection criteria	29
Jegzentis et al 2014 - Automated real-time text messaging	36
Geibel, Trautwein et al 2014 - Ontology-Based Information Extraction	42
Lebenslauf	57
Komplette Publikationsliste	59
Eidesstattliche Versicherung	61
Danksagung	62

Abkürzungsverzeichnis

AMG	Arzneimittelgesetz
<i>BIAS</i>	<u>B</u> eta Blockers <u>I</u> n <u>A</u> cute Ischemic <u>S</u> troke (Klinische Studie des CSB)
CSB	Centrum für Schlaganfallforschung Berlin
EBM	Evidence Based Medicine
HL7	Health Level 7 (international standardisiertes Datenformat im Gesundheitswesen)
IIT	Investigator Initiated Trial
IQR	Interquartil Range = Interquartilsabstand
KIS	Krankenhaus-Informationssystem
MCA	Middle Cerebral Artery (Arteria cerebri media = ACM)
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
PPV	Positive Predictive Value = positiver prädiktiver Wert (statistisches Gütekriterium)
SMS	Short Message Service
<i>STREAM</i>	<u>S</u> troke <u>T</u> rial Patients <u>R</u> ecognized by <u>A</u> larm on <u>M</u> obile Phone (Projekt des CSB zur Patientenidentifikation)

Zusammenfassung

Die Rekrutierungsphase ist ein entscheidender Abschnitt jeder klinischen Prüfung und bestimmt maßgeblich die Dauer einer Studie. Eine realistische Planung dieser zentralen Studienphase muss neben der laut Fallzahlplanung erforderlichen Teilnehmerzahl die erwartete Verfügbarkeit von Patienten¹ bzw. Probanden berücksichtigen. Um die solchermaßen prognostizierten Rekrutierungsraten zu realisieren, ist eine möglichst vollständige Erfassung potentieller Studienteilnehmer in der Rekrutierungsphase von fundamentaler Bedeutung.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist die Charakterisierung der Zusammenhänge zwischen Selektionskriterien und der Patientenverfügbarkeit bzw. den daraus resultierenden Rekrutierungsraten sowie die Evaluierung von IT-Algorithmen, die das Auffinden potentiell geeigneter Studienteilnehmer unterstützen.

Im Projekt *BIAS* wurden die Ursachen für die unerwarteten Rekrutierungsschwierigkeiten einer am Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB) durchgeführten Studie analysiert. Zu diesem Zweck wurden in einem intensivierten Screening die Gründe, die zum Nicht-Einschluss von Schlaganfallpatienten führten, erfasst. In der Studie konnte die Bedeutung des kumulativen Effektes der Selektionskriterien auf die Patientenverfügbarkeit gezeigt werden: unter Berücksichtigung aller Selektionskriterien waren weniger als fünf Prozent der Schlaganfallpatienten für die Studie geeignet. Die Ergebnisse legen nahe, dass Rekrutierungsprognosen, die kumulative Effekte nicht einbeziehen und die Selektionskriterien unabhängig voneinander betrachten, zu unrealistischen Rekrutierungserwartungen führen.

Im Projekt *STREAM* wurde ein Algorithmus evaluiert, der einen zeitnahen, automatisierten SMS-Versand für jeden im Krankenhaus neu aufgenommenen Schlaganfallpatienten an die Studienärztin auslöste. Für den Algorithmus wurden ausschließlich Routinedaten aus dem Krankenhaus-Informationssystem verarbeitet, so dass keine zusätzliche Datenerhebung und –dokumentation notwendig war. In

¹ Zu Gunsten der einfacheren Lesbarkeit wird an dieser und an vergleichbaren Stellen entweder die männliche oder die weibliche Form verwendet, wobei jedoch stets beide Geschlechter gemeint sind.

den Projektauswertungen erwies sich der Algorithmus als technisch stabil und gewährleistete eine nahezu vollständige Identifikation aller Schlaganfallpatienten und den anschließenden SMS-Versand. Für den Einsatz im Akutstudienbereich, speziell im Bereich der akuten Schlaganfallstudien, war der Algorithmus aufgrund der zeitlichen Verzögerung des SMS-Versandes von durchschnittlich 62 Minuten nach Aufnahme des Patienten im Krankenhaus nur bedingt geeignet. Die Anwendung des Algorithmus in weniger zeitkritischen Studien erscheint dagegen sinnvoll und machbar.

Im Projekt *Study Matcher* wurde ein IT-Algorithmus untersucht, der aus einer Vielzahl an Schlaganfallstudien die für den jeweiligen Patienten passenden Studien automatisiert identifizierte und eine Studienvorschlagsliste erstellte. Auch dieser Algorithmus nutzte ausschließlich Routinedaten aus dem Krankenhaus-Informationssystem, wobei die Besonderheit darin lag, dass neben strukturierten Daten auch unstrukturiert vorliegende Informationen für die Auswertung aufbereitet und nutzbar gemacht wurden.

Es konnte gezeigt werden, dass sich durch den Algorithmus der Aufwand für das manuelle Patientenscreening verringern lässt. Dennoch bleibt das manuelle Screening aufgrund unsicherer Faktoren oder unvollständiger Daten zumindest für den Bereich der Schlaganfallstudien bis auf weiteres unerlässlich.

Abstract

The recruiting phase is a crucial part of a clinical trial und substantially determines the duration of the whole study. A realistic scheduling of this central phase has to take into consideration both the required number of patients as well as the potential availability of participants. The ability to identify all potential study participants is of utmost relevance to fulfil the intended recruiting rates.

This thesis analyzed the relation between selection criteria, availability of patients and the resulting recruiting rates and evaluated IT-algorithms that support the identification of potential trial participants.

The project *BIAS* examines a stroke trial that was conducted in the Center for Stroke Research Berlin (CSB) and encountered unexpected recruiting problems. To analyze complications in patient recruitment, an intensified screening was initiated and the reasons for trial non-inclusion were documented for all CSB stroke patients. The project demonstrates the strong cumulative effects of selection criteria, i.e. less than 5% of stroke patients are potential participants when the whole of the selection criteria are taken into account. The results show that recruiting prognoses that ignore possible cumulative effects and regard selection criteria as independent factors will lead to unrealistic expectations.

The project *STREAM* evaluates an IT-algorithm that sent an automated text message to a study physician for every new stroke patient admitted to the hospital. The algorithm operates on routine data from the clinical information system. The analysis shows that the algorithm proved to be technically stable and ensured a nearly complete identification of stroke patients. The algorithm provides only a limited benefit for acute trials, especially acute stroke trials, because of an average delay of 62 minutes between admission to hospital and transmission of text message. The implementation of the algorithm in less time critical trials seems to be feasible.

The project *Study Matcher* investigates an IT-algorithm that provides an automated matching of appropriate trials to a stroke patient based on routinely documented information. The strength of this algorithm was the semantic processing of unstructured data from the clinical information system into data ready for automated utilization. Results show that the manual screening effort for identification of trial participants can be reduced by automatic algorithms. Yet, for stroke studies, additional manual screening remains crucial mostly to account for uncertain or incomplete patient data.

Einführung

Klinische Studien haben insbesondere im Zusammenhang mit der evidence-based medicine (EBM) stetig an Bedeutung gewonnen ¹. Ein entscheidender Abschnitt jeder klinischen Studie ist die Phase der Rekrutierung, das heißt die Identifikation und der letztendliche Einschluss einer vorab festgelegten Anzahl geeigneter Patienten am Forschungsprojekt ². Die Dauer der Rekrutierungsphase bestimmt dabei maßgeblich die Länge des gesamten Projektes: Jegliche Verzögerung in der Patientenrekrutierung und damit einhergehende Verlängerung der Rekrutierungsphase führt zu einer Verlängerung des Projektes. Aus einer Projektverlängerung wiederum ergeben sich sowohl steigende Projektkosten als auch ein verspäteter Abschluss der Studie und gegebenenfalls ein verzögerter Transfer der Studienergebnisse in die Patientenversorgung ³.

Die Berechnung des voraussichtlichen Rekrutierungszeitraumes beruht im Wesentlichen auf der angenommenen Verfügbarkeit von für die Studie geeigneten Patienten. Trotz der mittlerweile jahrzehntelangen Erfahrungen sind Fehleinschätzungen der Anzahl verfügbarer Patienten dabei nach wie vor ein relevantes Problem ⁴. Von 114 multizentrischen Studien, die zwischen 1994 und 2003 mit Unterstützung von Programmen des britischen Medical Research Council und des Health Technology Assessment durchgeführt wurden, erreichte nur ein Drittel die ursprünglich angestrebten Rekrutierungszahlen innerhalb des geplanten Zeitraumes ⁵. Eine Auswertung von 52 onkologischen Phase III-Studien, die zwischen 1998 und 2002 in den USA durchgeführt wurden, zeigte, dass mehr als 50% der untersuchten Studien aufgrund von unzureichenden Rekrutierungszahlen abgebrochen wurden ⁶.

Eine möglichst präzise und realistische Abschätzung der Rekrutierungsraten in der Studienplanung und die Identifikation aller potentiell geeigneten Patienten während der Studiendurchführung ist vor diesem Hintergrund für alle Projektbeteiligten von hohem Interesse und wesentlicher Garant einer erfolgreichen, zeitplangemäßen Studiendurchführung.

Zielstellungen

Im Rahmen der Studie *BIAS* wurde der Zusammenhang zwischen Selektionskriterien und verfügbaren Patienten bzw. Rekrutierungsraten untersucht. Ziel dieser Studie war es, die Bedeutung der kumulativen Effekte der Selektionskriterien darzustellen

und zu analysieren, wie sich Änderungen der Selektionskriterien auf die Patientenverfügbarkeit auswirken.

Im Projekt *STREAM* wurde ein IT-Algorithmus analysiert, der per SMS über neu aufgenommene Schlaganfallpatienten im Krankenhaus informierte und somit die Identifikation potentieller Studienpatienten unterstützte. Ziel des Projektes war es, die technische Stabilität und die Praktikabilität des automatisierten SMS-Versandes zu untersuchen.

Das Projekt *Study Matcher* ging der Frage nach, inwiefern durch die Aufbereitung und Verwendung unstrukturiert vorliegender Routinedaten eine automatisierte Zuweisung potentieller Teilnehmer zu spezifischen Studien erfolgen kann und somit der Aufwand des manuellen Patientenscreenings verringert wird.

Die Methodik, die Ergebnisse und die Diskussion werden im Folgenden jeweils für die Projekte *BIAS*, *STREAM* und *Study Matcher* dargestellt.

Methodik

Alle Daten wurden am Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB) im Rahmen von laufenden Studienprojekten erhoben.

Die angewandte Methodik ist im Detail in den jeweiligen Publikationen dargestellt.

Projekt *BIAS*

Im Februar 2010 begann am CSB die Rekrutierungsphase eines Investigator Initiated Trials nach dem Arzneimittelgesetz (IIT nach AMG). Ziel der *BIAS*-Studie (Beta Blockers in Acute Ischemic Stroke) war die Untersuchung von Sicherheit und Wirksamkeit einer Betablocker-Gabe bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall.

Die Rekrutierung von Patienten verlief erheblich langsamer als laut Studienplanung prognostiziert. Um die Ursachen für die unerwarteten Rekrutierungsschwierigkeiten

zu analysieren, wurde ein intensiviertes Screening für alle Schlaganfallpatienten des CSB eingeführt, das die Gründe für den Ausschluss jedes Patienten erfasste.

Anhand der von Februar bis August 2010 erhobenen Screening-Daten wurden die häufigsten Ausschlussgründe ermittelt. Im August 2010 wurde das Studiendesign überarbeitet und die Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studie derart angepasst (Details der geänderten Selektionskriterien vgl. Tabelle 1), dass eine größere Anzahl von akuten Schlaganfallpatienten die überarbeiteten Selektionskriterien erfüllte.

	Vor Protokolländerung	Nach Protokolländerung
Alter	18-85 Jahre	≥ 18 Jahre
Zeitfenster (Symptombeginn bis Studieneinschluss)	< 12 Stunden	< 18 Stunden
Index Ereignis	MCA-Infarkt mit korrespondierendem Bildnachweis <u>und</u> NIHSS ≥ 6	MCA-Syndrom mit korrespondierendem Bildnachweis <u>und/oder</u> NIHSS ≥ 4
Weitere Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Einwilligungsfähigkeit - keine vorherige Betablockereinnahme - keine Betablocker-Kontraindikation - keine instabile kardiologische Erkrankung - keine aktuell klinisch relevante Infektion 	
MCA = Middle cerebral artery; NIHSS National Institutes of Health Stroke Scale		

Tabelle 1 - Einschlusskriterien der *BIAS*-Studie vor und nach Protokolländerung

Im Anschluss fand eine zweite siebenmonatige Screening- und Rekrutierungsphase auf der Grundlage der geänderten Selektionskriterien statt, wobei wiederum die Nicht-Einschluss-Gründe für jeden Patienten dieser Kohorte dokumentiert wurden.

In der anschließenden Auswertung der Screening-Daten wurde a) die rein singuläre Betrachtung der Selektionskriterien der kumulativen Betrachtung der Kriterien gegenübergestellt und b) die Verfügbarkeit potentieller Studienteilnehmer vor bzw. nach Änderung der Selektionskriterien verglichen.

Zur Ermittlung des kumulativen Effektes wurde ausgehend von der Gesamtpopulation zunächst der Anteil geeigneter Patienten unter Betrachtung des Kriteriums <Alter> ermittelt (Abbildung 2). In einem zweiten Schritt wurde der Anteil von Patienten, die zusätzlich auch das Kriterium <Zeitfenster> erfüllten, bestimmt.

Anschließend wurde der Anteil verbleibender Patienten bei Hinzuziehung des Kriteriums <Index Ereignis> errechnet. Die Berechnung des Anteils geeigneter Patienten unter Einbeziehung der Kriterien Einwilligungsfähigkeit, Einnahme von Betablockern, Vorhandensein von Infektionen und Vorliegen schwerer Begleiterkrankungen schloss sich an. Im Ergebnis wurde - ausgehend von der Gesamtpopulation - der Anteil derjenigen Patienten ermittelt, die alle Selektionskriterien erfüllten.

Zur Beschreibung der beiden untersuchten Kohorten wurden deskriptive Methoden eingesetzt.

Projekt *STREAM*

Im November 2010 wurde ein Algorithmus etabliert, der Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall zeitnah nach Aufnahme im Krankenhaus identifizieren und ihre Parameter automatisiert per SMS an autorisierte Ärzte weiterleitete. Vorausgegangen waren a) die Implementation eines standardisierten schlaganfallspezifischen Rettungsstellenscheins im Krankenhaus-Informationssystem (KIS) und b) die Entwicklung entsprechender Filter- und Weiterleitungsfunktionen auf einem HL7-Datenstrom.

Im schlaganfallspezifischen Rettungsstellenschein werden neben den obligatorischen demographischen (Alter, Geschlecht, Geburtsdatum) und organisatorischen Daten (Fallnummer, aufnehmende und behandelnde Einrichtung, Zeitpunkt der Aufnahme) bei Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall zusätzlich schlaganfallspezifische Parameter (Schweregrad, Zeitpunkt der Symptomatik, veranlasste Therapie etc.) dokumentiert. Der SMS-Versand wird durch die erstmalige Speicherung des personalisierten schlaganfallspezifischen Rettungsstellenscheins im KIS ausgelöst.

Der Algorithmus von der Dokumentation im schlaganfallspezifischen Rettungsstellenschein bis zum Erhalt der SMS ist in Abbildung 1 dargestellt.

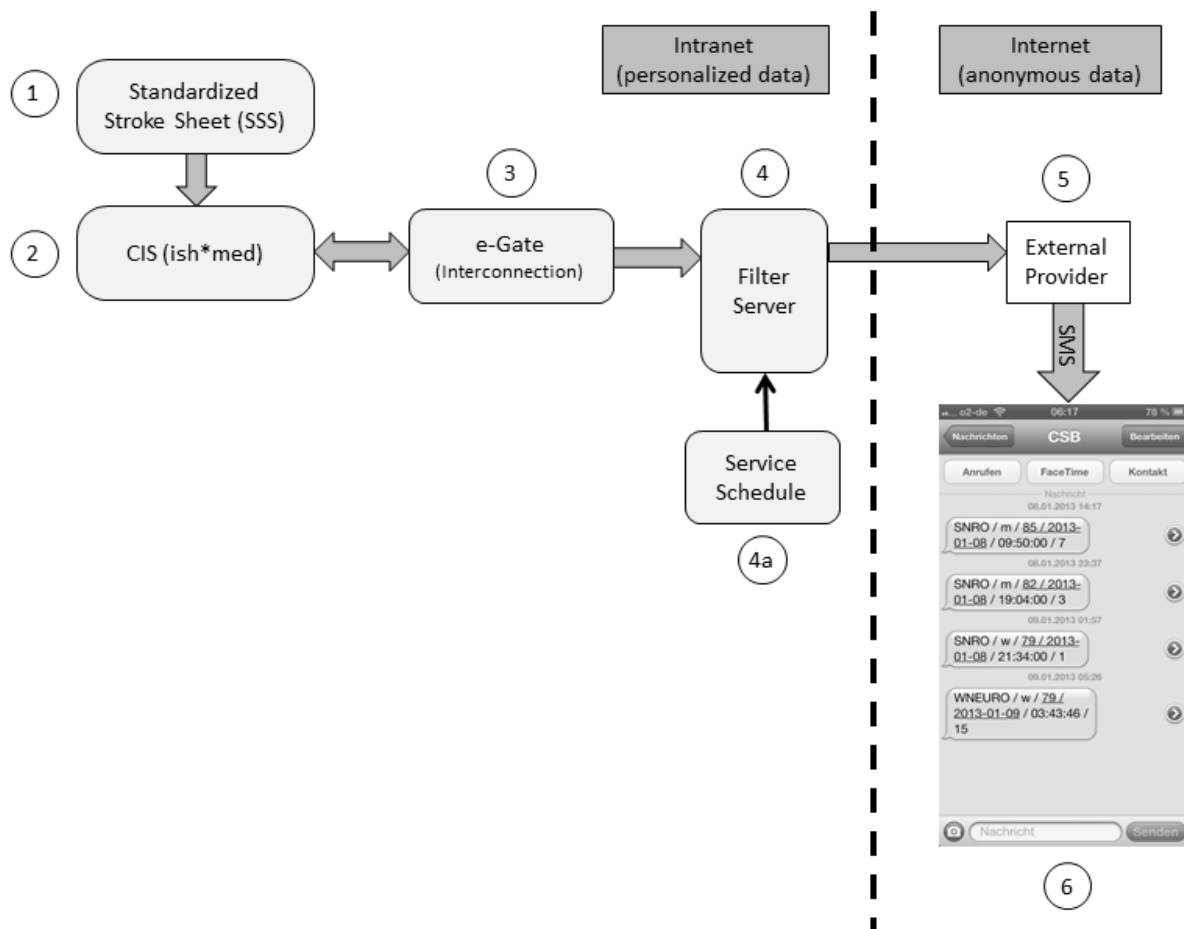


Abbildung 1 – Darstellung des standardisierten Schlaganfallalgorithmus und der resultierenden SMS

- (1) Dokumentation von Patientendaten im Rettungsstellschein durch die Rettungsstellenärztin.
- (2) Speicherung der Daten im KIS.
- (3) Automatisierte Abfrage der KIS-Daten durch einen Kommunikationsserver (alle 10min) und Weiterleitung der Daten an einen Filterserver.
- (4) Umwandlung der personenbezieharen Angaben in anonymisierte Daten und Weiterleitung der relevanten Datensätze.
- (5) Versand der anonymisierten Nachricht über einen externen Provider an die hinterlegten Empfänger (siehe 4a).
- (6) Beispiel von SMS-Nachrichten für den 8. Januar 2013 mit Angabe der behandelnden Einrichtung, des Geschlechts und Alters des Patienten, dem Zeitpunkt der Aufnahme im Krankenhaus und der Angabe des Schweregrades (NIHSS).

Die versendeten SMS-Nachrichten enthielten soziodemographische und relevante schlaganfallspezifische Parameter. Aus Datenschutzgründen wurden die Daten in anonymer Form versendet – ein unmittelbarer Rückschluss auf den Patienten anhand der SMS war somit ausgeschlossen.

Das System wurde in drei vierwöchigen Phasen in der Klinik für Neurologie getestet: Die technische Stabilität des Algorithmus wurde durch die Anzahl der korrekt identifizierten Patienten bzw. der korrekt gesendeten SMS-Nachrichten überprüft. Als Goldstandard diente ein parallel durchgeführtes manuelles Screening von Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall durch die Studienärztin. Für die Diskussion der

Praxistauglichkeit der Anwendung wurde außerdem die Zeitspanne zwischen Eintreffen des Patienten im Krankenhaus und Versand der SMS berechnet.

Zur Untersuchung der Intervariabilität zwischen den drei untersuchten Kohorten wurden deskriptive Methoden eingesetzt.

Projekt *Study Matcher*

Ziel des Projektes *Study Matcher* war es, KIS-Routinedaten für die Identifikation potentieller Studienpatienten heranzuziehen, wie dies in weiteren Projekten bereits erfolgt ist ⁷. Generell besteht die Herausforderung bei der Nutzung vorhandener Routinedaten darin, dass diese zu einem großen Teil in unstrukturierter Form, z.B. als Fließtext in diversen Dokumenten (Aufnahmeschein, Befunde, Entlassbriefe etc.) vorliegen und somit für automatisierte Datenanalysen nicht oder nur eingeschränkt nutzbar sind. In Kooperation mit der Charité-IT und der Technologiestiftung Berlin wurde eine Software entwickelt, die vorliegende unstrukturierte Daten in auswertbare Informationen überführte. Die Datenaufbereitung stützte sich sowohl auf linguistische Verfahren (wichtig z.B. für das Erkennen von Verneinungen) als auch auf die Anwendung sogenannter Ontologien ⁸. Letztere ordnen Textfragmente und Begriffe in Kategorien (z.B. anatomische Strukturen, Diagnostik, Therapie etc.) und stellen diese miteinander in Beziehung. Die zunächst unstrukturiert vorliegenden Informationen können so für automatisierte Analysen herangezogen werden und unterstützen dabei die Suche nach Synonymen und syntaktischen Variationen.

Sowohl die strukturierten Informationen als auch die aufbereiteten, ursprünglich unstrukturierten Daten wurden pseudonymisiert in einem Zielsystem (Klinische Forschungsdatenbank) gespeichert. Anhand hinterlegter studienspezifischer Selektionskriterien erfolgte ein automatisiertes „Matching“ (Zuordnen) von Patienten zu den jeweiligen Studien.

Im weiteren Projektverlauf erfolgte eine quantitative Evaluation des Ontologiebasierten, automatisierten Matchings. Für die Evaluation wurden 268 Patienten herangezogen, die am Campus Benjamin Franklin in der Neurologischen Klinik mit Verdacht auf Schlaganfall aufgenommen wurden. Diese Patienten wurden durch den *Study Matcher* 16 laufenden CSB-Studien zugeordnet, wobei eine Mehrfachzuordnung möglich war. Dem automatisierten Matching wurde als Goldstandard die manuelle Studienzuordnung durch eine Studienärztin

gegenübergestellt. Folgende Gütekriterien wurden für die Evaluation des Systems herangezogen: Sensitivität (*recall*), Spezifität (*specificity*) und der positive prädiktive Wert (*precision*).

Die Sensitivität gibt an, wie viele der tatsächlich für eine Studie passenden Patienten vom System als passend erkannt wurden.

Die Spezifität gibt Auskunft über die Wahrscheinlichkeit, mit der der Study Matcher einen Patienten einer bestimmten Studie nicht zuordnet, wenn der Patient tatsächlich nicht für diese geeignet ist. Dies entspricht somit dem Anteil der korrekt als negativ Klassifizierten an der Gesamtheit der tatsächlich Negativen.

Der positive prädiktive Wert (*PPV, positive predictive value*) liefert eine Aussage darüber, wie viele der durch den Study Matcher als passend zugeordneten Patienten tatsächlich die Selektionskriterien der jeweiligen Studie erfüllen.

Für Studien mit einer sehr geringen Anzahl passender Patienten nahmen die berechneten Gütekriterien Extremwerte an und waren von geringer Aussagekraft. Für die Evaluation des Study Matcher wurden daher nur Studien herangezogen, für die im Untersuchungszeitraum nach Goldstandard-Screening mindestens zehn passende Patienten zu verzeichnen waren. Für diese Studien wurde darüber hinaus analysiert, wie sich die gemeinsame Verwendung strukturierter und unstrukturierter Daten gegenüber der Verwendung von ausschließlich strukturierten Daten auf die Sensitivität, Spezifität und den positiven prädiktiven Wert auswirkt.

Ergebnisse

Projekt BIAS

Von Februar bis August 2010 wurden von 1194 gescreenten Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall drei Patienten in die Studie rekrutiert ⁹.

Eine zweite Screening- und Einschlussphase folgte auf der Grundlage der geänderten Selektionskriterien von September 2010 bis März 2011. In diesem Zeitraum wurden 1365 Patienten gescreent und 17 Patienten rekrutiert.

Die Studie wurde im August 2011 abgebrochen, da ein Einschluss der geplanten Anzahl von 250 Patienten im vorgegebenen Zeitraum von drei Jahre als nicht realisierbar angesehen wurde.

In der Analyse der Screening-Daten wurden die Parameter Schweregrad und bildgebender Infarktnachweis (hier als Index-Ereignis zusammengefasst), Zeitfenster, Nichteinwilligungsfähigkeit und Alter als die häufigsten Ausschlussgründe identifiziert (Tabelle 2). Durch zahlreiche Untersuchungen werden diese Kriterien als die häufigsten Ausschlusskriterien akuter Schlaganfallstudien bestätigt ^{10 11}.

Ausschlussgrund	Kohorte 1 Vor Protokolländerung (n = 1194)		Kohorte 2 Nach Protokolländerung (n = 1365)	
	n	(%)	n	(%)
Index-Ereignis nicht erfüllt	1006	(84,3)	925	(67,8)
außerhalb des Zeitfensters	754	(63,1)	426	(31,2)
nicht einwilligungsfähig	330	(27,6)	407	(29,8)
außerhalb der Altersgrenzen	122	(10,2)	0	(0)
Einnahme von Betablockern	103	(8,6)	359	(26,3)
Vorliegen einer Infektion	99	(8,3)	169	(12,4)
schwere Nebenerkrankung	43	(3,6)	91	(6,7)
sonstige Gründe	118	(9,9)	133	(9,7)

Tabelle 2 – Ausschlussgründe potentieller *BIAS*-Studien-Patienten. Es können mehrere Ausschlusskriterien pro Patient vorliegen.

Wichtigste Erkenntnis aus den Analysen der Screening- bzw. Rekrutierungsdaten ist die große Bedeutung des kumulativen Effektes zwischen den Selektionskriterien. In Abbildung 2 ist die Anzahl der verfügbaren Patienten bei Abhängigkeit der Selektionskriterien voneinander dargestellt. Lediglich 1,4% der gescreenten Patienten (17 von 1194) in Kohorte 1 erfüllten alle Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium. Nach Erweiterung der Einschlusskriterien waren in der zweiten Kohorte 4,8% (66 von 1365) Patienten potentiell als Studienpatienten geeignet.

Die Modifikation der Selektionskriterien führte damit zu einem 3,5fach höheren Anteil potentieller Studienpatienten.

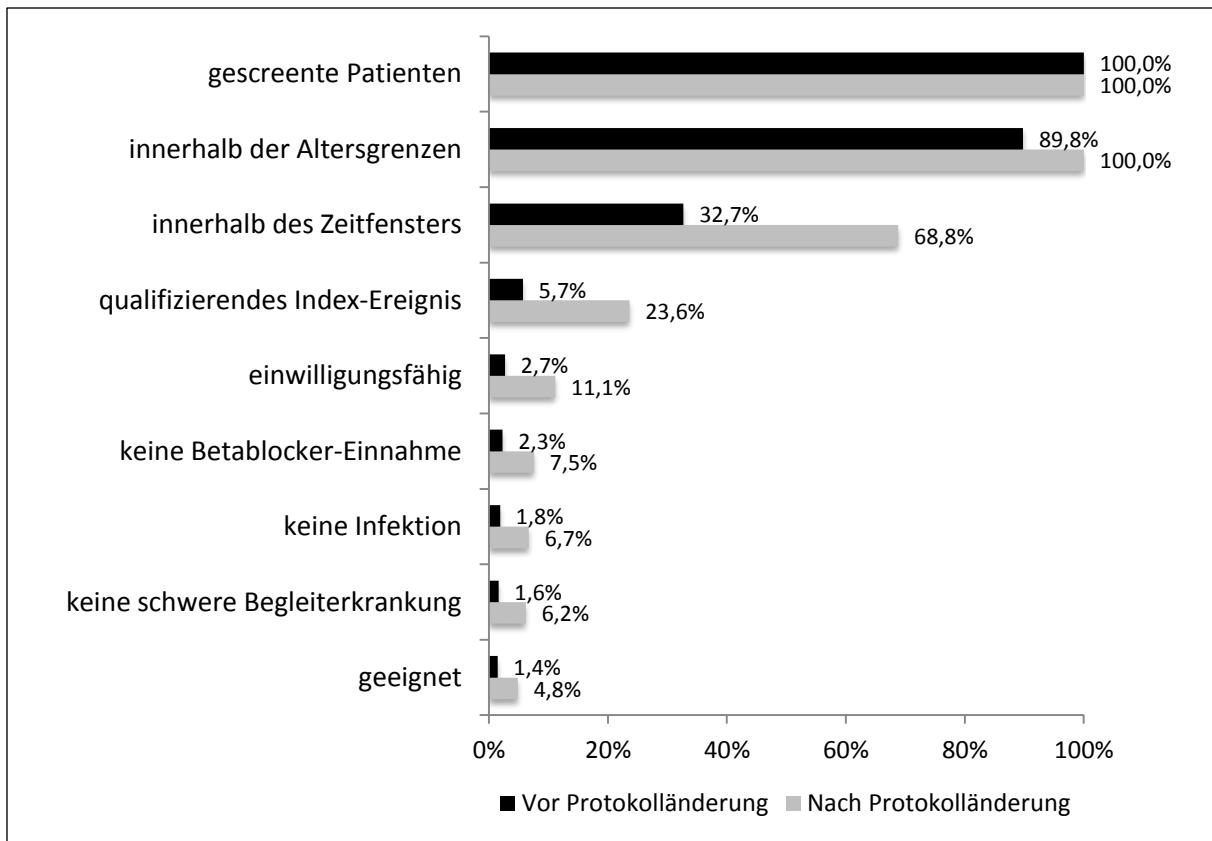


Abbildung 2 – prozentuale Verfügbarkeit potentieller Studienteilnehmer in der ersten und zweiten Kohorte unter Berücksichtigung des kumulativen Effektes der Ausschlusskriterien. Von 100% der verfügbaren Patienten sind 89,8% innerhalb der Altersgrenzen, von diesen wiederum 32,7% innerhalb des definierten Zeitfensters etc.

Ein besonders starker kumulativer Effekt zeigte sich zwischen den Kriterien Index-Ereignis, d.h. Schweregrad des Schlaganfalls, und Einwilligungsfähigkeit. Obwohl von den Patienten der zweiten Kohorte „nur“ 29,8% nicht einwilligungsfähig waren, war deren Anteil bei den Patienten mit qualifizierendem Index-Ereignis, d.h. einem entsprechend schweren Schlaganfall, mit 59,1% fast doppelt so hoch.

Projekt STREAM

Jährlich werden ca. 2000 Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall an den drei Charité-Campi aufgenommen. Während der Testphasen wurden insgesamt 513 SMS-Nachrichten versandt (November n = 194; April n = 183; Juli n = 136), womit 96,6% der relevanten Fälle im jeweiligen Zeitraum erfasst wurden¹². In 18 Fällen (3,4%) wurde keine Text-Nachricht versandt, wobei die fehlende SMS-Nachricht in 15 dieser Fälle auf krankenhaushausweite Änderungen im KIS zurückzuführen war, durch die die Filtereinstellungen beeinträchtigt worden waren und der SMS-Versand nicht

ausgelöst wurde. Für drei Fälle konnte nicht ermittelt werden, warum keine SMS versandt wurde.

Der Versand der SMS erfolgte innerhalb weniger Sekunden nach erstmaliger Speicherung des Schlaganfallspezifischen Rettungsstellenscheines im KIS. Der Zeitpunkt der Speicherung des Rettungsstellenscheines bestimmte somit das Zeitintervall zwischen Aufnahme des Patienten im Krankenhaus und Versand der SMS. In 48,3% (n=239) aller Fälle erfolgte der SMS-Versand in weniger als 60 Minuten und in 27,3% (n=135) innerhalb von 60-120 Minuten nach Aufnahme des Patienten im Krankenhaus. Die Verzögerung zwischen Aufnahme des Patienten im Krankenhaus und Versand der SMS ist nicht durch technische, sondern durch organisatorische Gründe bedingt: In der Notfallsituation gehen Diagnostik und Therapie vor – die Dokumentation ist nachgeordnet und hat eine verzögerte erstmalige Speicherung des Rettungsstellenscheines im KIS zur Folge.

Eine Übersicht über die demographischen Parameter der drei Kohorten findet sich in Tabelle 3.

	Gesamt	Nov 10	Apr 11	Jun 11
gesendete SMS (n)	513	194	183	136
Alter, Mittelwert (IQR)	73 (63–81)	74 (66–82)	73 (65–82)	72 (57–80)
weiblich, Geschlecht % (n)	50.3 (258)	55.2 (107)	51.4 (94)	41.9 (57)
NIHSS, Median (IQR)	4 (1–8)	4 (1–9)	3 (1–8)	4 (1–7)
Zeitdifferenz zwischen Aufnahme im Krankenhaus und Versand der SMS, Median in Minuten (IQR)	62 (32–118)	61 (31–108)	64 (35–117)	66 (20–129)

IQR - Interquartil range = Interquartilsabstand

Tabelle 3 - Demographische Daten, NIHSS und Geschwindigkeit des SMS-Versands der durch den Schlaganfallalgorithmus identifizierten Patienten

Projekt *Study Matcher*

Für sechs der 16 Studien waren im Untersuchungszeitraum mehr als zehn passende Patienten zu verzeichnen. Die Gütekriterien Sensitivität, Spezifität und positiver prädiktiver Wert für diese Studien sind in Tabelle 4 dargestellt.

Studie	Sensitivität	Spezifität	PPV
Studie 2	0,80	0,39	0,24
Studie 6	0,82	0,53	0,36
Studie 7	0,80	0,40	0,27
Studie 8	1,00	0,91	0,44
Studie 9	1,00	0,89	0,33
Studie 14	0,91	0,40	0,31

Tabelle 4 – Gütekriterien des IT-Algorithmus bei automatisierter Zuordnung potentieller Teilnehmer zu verschiedenen Studien: Sensitivität, Spezifität und Präzision = positiver prädiktiver Wert (PPV)

Die Sensitivität des Algorithmus lag mit Werten von 0,8 bis 1,0 im mittleren bis hohen Bereich, was bedeutet, dass ein Großteil der tatsächlich für eine Studie passenden Patienten vom System als passend erkannt wurde. Die Spezifität variierte mit Werten von 0,39 bis 0,91 zwischen den Studien: Bei Studien mit niedriger Spezifität war die Wahrscheinlichkeit geringer, dass ein Patient korrekterweise vom System als nicht passend erkannt wurde als bei Studien mit höherer Spezifität.

Der positive prädiktive Wert erreichte nur niedrige Werte, was Hinweise darauf liefert, dass der Algorithmus dazu tendierte für eine Studie ungeeignete Patienten als passend vorzuschlagen.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Verwendung strukturierter und unstrukturierter Daten sich positiv auf die mittleren Gütekriterien der Studien auswirkte und die Sensitivität, Spezifität und den positiven prädiktiven Wert des Algorithmus erhöhte. Die Kennzahlen sind in Tabelle 5 dargestellt.

	Sensitivität	Spezifität	PPV
D (S+U)	0,89	0,59	0,32
D (S)	0,81	0,54	0,31

Tabelle 5 - Mittlere Gütekriterien des IT-Algorithmus bei Verwendung strukturierter und unstrukturierter Daten

Diskussion

Projekt BIAS

Anhand der vorliegenden Auswertungen konnte gezeigt werden, dass kumulative Effekte zwischen den Selektionskriterien einen großen Einfluss auf die Patientenverfügbarkeit und damit die Rekrutierungsraten akuter Schlaganfallstudien haben. Der kumulative Effekt muss zwingend in die Vorausberechnung bzw. Abschätzung von Rekrutierungsraten einbezogen werden, um realistische Prognosen liefern zu können. Die ausschließlich singuläre Betrachtung der Selektionskriterien führt zu verzerrten Voraussagen und unrealistischen Erwartungen. Für eine verlässliche Prognose von Rekrutierungsraten sind authentische Daten, die die Realität und die vielfältigen Interaktionen der Parameter zueinander abbilden, unerlässlich.

Als wichtigste Kriterien für die Verfügbarkeit von Schlaganfall-Patienten wurden die Faktoren Alter, Schweregrad, bildgebender Nachweis des Infarktes und Einwilligungsfähigkeit ermittelt: Durch die Aufhebung der oberen Altersgrenze konnte die Verfügbarkeit potentieller Studienkandidaten um 10% erhöht werden. Im Hinblick auf die Veränderung der Altersstruktur der Gesellschaft und der Tatsache, dass vor allem über 80jährige einen Schlaganfall erleiden und von einer Studienteilnahme profitieren können¹³, sollte daher in weiteren Untersuchungen die Frage beleuchtet werden, ob eine pauschale Altersobergrenze von 80 bzw. 85 Jahren zeitgemäß ist, wie sie in einem Großteil der akuten Schlaganfallstudien zur Zeit praktiziert wird.

Die zu Studienbeginn vorhandene Definition des Index-Ereignisses aus dem Schweregrad und dem gleichzeitigen Vorliegen eines Imaging-Nachweises war zu restriktiv und selbst im akademischen Umfeld kaum umsetzbar. Sie wurde daher dahingehend angepasst, dass entweder ein entsprechender Schweregrad oder ein bildgebender Infarktnachweis vorliegen musste.

Wider Erwarten hatte der Faktor Zeit bzw. die Erweiterung des Einschlusszeitfensters von 12 Stunden auf 18 Stunden nur eine geringe Auswirkung auf die Patientenverfügbarkeit.

Insgesamt konnte durch die Änderung der Einschlusskriterien die Anzahl der verfügbaren Patienten fast um das Vierfache gesteigert werden, ebenso wie die

Anzahl der rekrutierten Patienten. Die Analyse der Basisdaten (Alter, Geschlecht, Schweregrad) zwischen den Kohorten vor und nach Änderung der Selektionskriterien ergab keine signifikanten Unterschiede, insofern kann ein Selektionsbias ausgeschlossen werden.

Eine weitere wichtige Erkenntnis war die starke Abhängigkeit von Schweregrad und Einwilligungsfähigkeit. Auch wenn dieser Zusammenhang logisch erscheint, wird er bei der Abschätzung von Rekrutierungsraten meist unterschätzt. Die kumulative Betrachtung von Schweregrad und Einwilligungsfähigkeit zeigte, dass nahezu doppelt so viele Patienten nicht geeignet waren wie bei rein singulärer Betrachtung beider Kriterien. Dem Einschlussfaktor Einwilligungsfähigkeit ist v.a. vor dem Hintergrund der nach wie vor aktuellen Debatte zum Schutz (temporär) nicht einwilligungsfähiger Patienten große Bedeutung beizumessen. Ein genereller Studienausschluss nicht einwilligungsfähiger Patienten führt vor allem im Bereich der akuten Schlaganfallforschung zu einer geringeren Verfügbarkeit potentieller Studienteilnehmer ¹⁴. Unterschiedliche Regelungen zwischen den Bundesländern erschweren die Auseinandersetzung mit diesem Thema zusätzlich.

Projekt *STREAM*

Sowohl die Studiendurchführung als auch die klinische Regelversorgung beim Schlaganfallpatienten bewegen sich im folgenden Spannungsfeld:

- a) Der Patient bzw. Angehörige wird mit einer unerwarteten Diagnose konfrontiert und ist gezwungen, innerhalb eines stark begrenzten Zeitraumes weitreichende Entscheidungen über eine für ihn bzw. seinen Angehörigen erforderliche Behandlung zu treffen.
- b) Die klinisch versorgende Ärztin ist angehalten, keine Verzögerung im Behandlungsablauf hinzunehmen, sondern schnellstmöglich die geeigneten Maßnahmen zu ergreifen („time is brain“).
- c) Die studiendurchführende Ärztin möchte den Patienten - aufgrund des Studiendesigns häufig innerhalb enger zeitlicher Grenzen - motivieren, an einer aus ärztlicher Sicht für den Patienten sinnvollen Studie teilzunehmen, die über die klinische Routinebehandlung hinausgeht.

Aufgrund der hohen Arbeitsbelastung und einer Vielzahl an wissenschaftlichen Projekten und klinischen Studien, ist es vor allem in der Akutsituation eine große Herausforderung für die behandelnden Ärztinnen, die für den Patienten am besten geeignete Studie zu identifizieren ². Bereits mehrfach wurde der Einsatz von technischen Hilfsmitteln zur automatisierten Identifizierung potentieller Studienteilnehmer erörtert ^{2 15 16}. Unser Ansatz konzentrierte sich auf die speziellen Anforderungen von Akutstudien, die einen Studieneinschluss bzw. einen Therapiebeginn innerhalb eines stark begrenzten Zeitfensters voraussetzen (<9, teilweise <6 Stunden nach Symptombeginn). Um innerhalb dieses Zeitfensters Patienten zu rekrutieren, ist ein Screening auf potentielle Studientauglichkeit unmittelbar nach Aufnahme des Patienten im Krankenhaus notwendig, wobei studienspezifische Angaben wie der Schweregrad des Schlaganfalls in die Entscheidungsfindung einfließen müssen.

Entscheidend für die Praxistauglichkeit des Schlaganfallalgorithmus war, dass alle Daten bereits durch Routineprozesse erhoben wurden und dementsprechend kein zusätzlicher Dokumentationsaufwand notwendig war. Die Routineprozesse in der Notaufnahme wurden durch den Algorithmus nicht beeinflusst. Dem datenschutzrechtlichen Aspekt bei der Verwendung elektronischer Patientendaten ¹⁷ wurde durch den Versand ausschließlich anonymisierter Nachrichten, d.h. ohne personenbeziehbare Angaben, Rechnung getragen.

Der Algorithmus war technisch stabil. Seine Vorteile liegen a) in der vollständigen Erfassung aller Schlaganfallpatienten, b) in der Unabhängigkeit des Systems von einzelnen Studien (es müssen keine Studienkriterien definiert und gegebenenfalls überarbeitet werden, sondern die für die Entscheidung wichtigen Parameter werden an die Studienärztin weitergeleitet) und c) in der Entkopplung vom Routinebetrieb und der damit verbundenen Verfügbarkeit des Systems außerhalb der regulären Arbeitszeit: 23,0% (118) der Patienten wurden an Wochenenden und weitere 24,8% (127) wochentags zwischen 18 Uhr und 6 Uhr des Folgetages aufgenommen. Für diese Patienten war aufgrund des Schlaganfall-Algorithmus ein zeitnahes Screening durch die Studienärztin möglich, wodurch die Gefahr des Übersehens eines potentiellen Studienteilnehmers am Wochenende oder während der Nachtstunden ¹⁰ minimiert wurde.

Da für einen Großteil akuter Schlaganfallstudien die Rekrutierung von Patienten in einem eng begrenzten Zeitfenster (Symptombeginn bis Studienbeginn) stattfinden muss, erscheint ein SMS-Versand innerhalb von durchschnittlich ca. 60 Minuten nach Aufnahme des Patienten im Krankenhaus als nicht schnell genug. Für eine Nutzung des Algorithmus im Bereich der akuten Schlaganfallstudien ist diese Verzögerung, die durch die nachgeordnete Dokumentation in der Akutsituation bedingt ist, augenblicklich das entscheidende Hindernis.

Ein alternatives Anwendungsfeld des Algorithmus ist in der Routineversorgung oder außerhalb von Akutstudien zu sehen: Relevante Dienstleister bzw. Beteiligte können durch den Algorithmus über einen potentiellen (Studien-)Patienten informiert werden und die entsprechenden Maßnahmen zur weiteren Diagnostik, Behandlung oder eventuellen Studienteilnahme können in die Wege geleitet werden.

Projekt *Study Matcher*

Im Gegensatz zum Projekt *STREAM* lag der Fokus des *Study Matcher* nicht auf einer zeitkritischen Identifikation von Patienten, sondern hatte zum Ziel, für einen Patienten anhand definierter Selektionskriterien automatisiert alle passenden Studien vorzuschlagen.

Der Algorithmus erreichte in Bezug auf die automatisierte Studienzuordnung eine Sensitivität von $\geq 0,8$. Das bedeutet, dass teilweise bis zu 20% der potentiell für eine Studie geeigneten Patienten nicht als solche erkannt wurden.

Durch das am CSB etablierte manuelle Patientenscreening werden nahezu 100% aller potentiellen Studienpatienten identifiziert, was einer Sensitivität von 1,0 gleichkommt. Ein Algorithmus, der diesen Wert nicht erreicht, bietet daher in dieser Hinsicht keine Vorteile im Vergleich mit einem manuellen Screening. Völlig anders stellt sich die Situation für Kliniken oder Fachbereiche dar, in denen kein manuelles Screening stattfindet. Ein Algorithmus, der automatisiert 80% und mehr aller potentiellen Studienteilnehmer identifiziert ohne dass zusätzliche Informationen erfasst werden müssen oder zusätzliches Personal für das manuelle Screening vorhanden sein muss, ist von großem Vorteil für die Rekrutierung von Studienpatienten. Die Anwendbarkeit und Effektivität des Algorithmus ist daher

zwingend im Zusammenhang mit der jeweiligen Studiensituation bzw. den klinischen Gegebenheiten zu betrachten.

Demgegenüber führt eine geringe Spezifität nie zu einem möglichen Verlust potentiell geeigneter Patienten. Stattdessen reduziert selbst eine Spezifität von 0,4 den manuellen Screening-Aufwand, da 40% der Patienten bereits korrekt als nicht für die jeweilige Studie geeignet identifiziert wurden.

Durch eine geringe Präzision (hier $PPV \leq 0,44$) erhöht sich der manuelle Screening-Aufwand wiederum, da nicht geeignete Patienten vom Algorithmus fälschlicherweise als passend vorgeschlagen wurden.

Eine große Herausforderung ist die zeitliche Dimension, in der die für die automatisierte Studienzuweisung notwendigen Daten vorliegen. Gerade für zeitkritische Studien sind die notwendigen Informationen teilweise zum Zeitpunkt der automatisierten Zuordnung noch nicht im Zielsystem dokumentiert und können somit nicht für die Studienzuordnung herangezogen werden. Ähnliches wurde bereits durch Butte et al. ¹⁸ berichtet. Das Fehlen von für die Vorabselektion wesentlichen Kriterien führt zu den oben beschriebenen niedrigen Werten für die Spezifität und die Präzision.

Einen erheblichen Einfluss hat darüber hinaus die Verwendung unsicherer Fakten bei der Prüfung der Selektionskriterien. Unsichere Fakten sind beispielsweise sogenannte Verdachts- oder Erstdiagnosen, die erst durch die weitere Diagnostik bestätigt oder abgelehnt werden. Der Umgang mit unsicheren Fakten gestaltet sich je nach Situation unterschiedlich: Um keine potentiellen Studienpatienten zu verlieren, wird ein *eventuell* vorhandener Ausschlussgrund (unsicherer Fakt) als nicht vorhanden angesehen. Umgekehrt wird bei der Prüfung der Einschlusskriterien verfahren: Besteht auch nur eine geringe Chance, dass das Einschlusskriterium erfüllt wird (*Verdacht auf Schlaganfall*), wird der unsichere Fakt als vorhanden angesehen.

Entscheidend für die Anwendung des Study Matchers ist neben der Aufbereitung der KIS-Daten die Hinterlegung der Selektionskriterien der verschiedenen Studien. In Studienprotokollen ist oftmals eine Vielzahl von Ausschlussgründen hinterlegt, die sich nicht 1:1 in Kriterien übersetzen lassen, die vom Study Matcher bei der Studienzuordnung berücksichtigt werden können. Als Beispiele seien hier die

Kriterien <schwere Grunderkrankung>, <kein ausreichendes deutsches Sprachverständnis> oder <sonstige Gründe, die einer Studienteilnahme entgegenstehen> genannt. Es ist nicht möglich, diese Kriterien automatisiert zu überprüfen, da sie einer persönlichen, ärztlichen Beurteilung bedürfen, um sie beurteilen zu können. Das Vorhandensein solcher quantitativ nicht messbaren Ausschlusskriterien wird sich stets negativ auf die Spezifität und die Präzision auswirken.

Um die Effizienz des Systems zu steigern und damit die Praxistauglichkeit zu erhöhen, müssen die Spezifität und die Präzision erhöht werden. Die weitere Entwicklung des Study Matchers muss sich daher gezielt mit der Reduktion falsch positiver Zuordnungen – bei mindestens gleichbleibender Sensitivität - beschäftigen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Study Matcher den Identifikations- bzw. Zuweisungsprozess von Patienten in Studien unterstützt und den manuellen Screening-Aufwand verringert. Eine anschließende manuelle, ärztliche Überprüfung der identifizierten Studienpatienten bleibt jedoch unerlässlich.

Schlussfolgerung

Im Rahmen der drei hier vorgestellten Projekte wurden zum einen Herausforderungen bei der Prognose von Rekrutierungsraten in Schlaganfallstudien diskutiert und zum anderen Möglichkeiten der Optimierung bei der Identifikation potentieller Studienpatienten durch IT-Algorithmen dargestellt.

Prognosen über Rekrutierungsraten klinischer Schlaganfallstudien müssen zwingend kumulative Effekte zwischen den Selektionskriterien berücksichtigen, um valide und wirklichkeitsnahe Ergebnisse zu liefern. Um die tatsächlichen kumulativen Effekte berücksichtigen zu können, sind reale Patientendatensätze, die die vielfältigen Interaktionen der Parameter zueinander abbilden, unerlässlich. Die ausschließlich singuläre Betrachtung der Selektionskriterien führt zu verzerrten Voraussagen und unrealistischen Erwartungen. Erst durch die Berücksichtigung additiver Ausschlusseffekte zwischen den Selektionskriterien können realistische Rekrutierungsprognosen aufgestellt werden.

Des Weiteren weisen die hier dargestellten Projekte darauf hin, dass durch den Einsatz von IT-Algorithmen das Finden potentiell geeigneter Patienten unterstützt werden kann, ohne dass Routineprozesse beeinträchtigt werden. Vor allem außerhalb der regulären Dienstzeiten wird durch die automatisierten Verfahren eine vollständige Erfassung aller Patienten gewährleistet. Ein weiterer Vorteil liegt in der automatisierten Vorauswahl geeigneter Patienten und einer ersten Zuweisung von Schlaganfallpatienten zu spezifischen Studien. Auch wenn ein anschließendes manuelles, ärztliches Screening unerlässlich ist, um die automatisierte Zuweisung zu verifizieren, verringert sich durch die automatisierte Vorauswahl der manuelle Screening-Aufwand erheblich.

Auch wenn die in dieser Dissertation untersuchten Projekte ihren Fokus auf Schlaganfallstudien setzen, ist eine Übertragung der Erkenntnisse auf andere Studienbereiche naheliegend. Additive Ausschlusseffekte von Selektionskriterien müssen generell bei der Studienplanung Berücksichtigung finden um realistische Rekrutierungsprognosen erstellen zu können.

Der in der vorliegenden Dissertation untersuchte automatisierte SMS-Versand zur Identifikation potentieller Studienpatienten ist darüber hinaus vor allem für nicht-zeitkritische Studien von Interesse, zumal der zugrunde liegende Algorithmus mit wenig Aufwand adaptiert werden kann. Ähnliches lässt sich für die automatisierte Studienvorauswahl festhalten: für Bereiche, in denen ein manuelles Identifizieren potentieller Studienpatienten nicht oder nur mit erheblichem Aufwand möglich ist, ist eine automatisierte Studienzuweisung von erheblichem Wert.

Neben den dargestellten positiven Anwendungsbeispielen wurden auch Limitationen in der Anwendbarkeit von automatisierten Verfahren aufgezeigt: Vor allem für einen effektiven Einsatz im Rahmen von Akutstudien sind Weiterentwicklungen der bestehenden Algorithmen und Abläufe notwendig.

Zukünftige Arbeiten werden daher auf die momentan zu verzeichnende zeitliche Verzögerung bestimmter Prozesse und deren Optimierung fokussieren, Möglichkeiten suchen die Spezifität und Präzision bei der automatisierten Studienzuweisung zu erhöhen und damit den manuellen Screening-Aufwand weiter zu verringern und die Übertragung der gewonnenen Erkenntnisse bzw. die Anwendung der Algorithmen auf Nicht-Schlaganfallstudien anstreben.

Literaturverzeichnis

1. Darlenski RB, Neykov NV, Vlahov VD, Tsankov NK. Evidence-based medicine: facts and controversies. *Clin. Dermatol*; 2010;28(5):553–557.
2. Dugas M, Lange M, Berdel WE, Müller-Tidow C. Workflow to improve patient recruitment for clinical trials within hospital information systems - a case-study. *Trials*; 2008;9:2.
3. Oude Rengerink K, Opmeer BC, Logtenberg SLM, et al. Improving Participation of patients in Clinical Trials--rationale and design of IMPACT. *BMC Med Res Methodol*; 2010;10:85.
4. McDonald AM, Knight RC, Campbell MK, et al. What influences recruitment to randomised controlled trials? A review of trials funded by two UK funding agencies. *Trials*; 2006;7(1):9.
5. 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(48):iii, ix-105.
6. Schroen AT, Petroni GR, Wang H, et al. Preliminary evaluation of factors associated with premature trial closure and feasibility of accrual benchmarks in phase III oncology trials. *Clin Trials*; 2010;7(4):312–321.
7. Embi PJ, Jain A, Clark J, Harris CM. Development of an electronic health record-based Clinical Trial Alert system to enhance recruitment at the point of care. *AMIA Annu Symp Proc*; 2005:231–235.
8. Geibel P, Trautwein M, Erdur H, et al. Ontology-Based Information Extraction: Identifying Eligible Patients for Clinical Trials in Neurology. *J Data Semant*; 2014.
9. Hotter B, Jegzentis K, Steinbrink J, et al. Impact of selection criteria on recruitment in an interventional stroke trial. *Cerebrovasc. Dis*; 2013;36(5-6):344–350.
10. Adeoye O, Pancioli A, Khoury J, et al. Efficiency of Enrollment in a Successful Phase II Acute Stroke Clinical Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*; 2011.
11. Taylor A, Castle A, Merino JG, Hsia A, Kidwell CS, Warach S. Optimizing stroke clinical trial design: estimating the proportion of eligible patients. *Stroke*; 2010;41(10):2236–2238.

12. Jegzentis K, Nowe T, Brunecker P, et al. Automated real-time text messaging as a means for rapidly identifying acute stroke patients for clinical trials. *Trials*; 2014;15(1):304.
13. Higashida RT. Trial Design and Reporting Standards for Intra-Arterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*; 2003;34(8):109e–137 Accessed August 31, 2012.
14. Demarquay G, Derex L, Nighoghossian N, et al. Ethical issues of informed consent in acute stroke. Analysis of the modalities of consent in 56 patients enrolled in urgent therapeutic trials. *Cerebrovasc. Dis*; 2005;19(2):65–68.
15. Weiner DL, Butte AJ, Hibberd PL, Fleisher GR. Computerized recruiting for clinical trials in real time. *Ann Emerg Med*; 2003;41(2):242–246.
16. Arab L, Hahn H, Henry J, Chacko S, Winter A, Cambou MC. Using the web for recruitment, screen, tracking, data management, and quality control in a dietary assessment clinical validation trial. *Contemp Clin Trials*; 2010;31(2):138–146.
17. Armitage J, Souhami R, Friedman L, et al. The impact of privacy and confidentiality laws on the conduct of clinical trials. *Clin Trials*; 2008;5(1):70–74.
18. Butte AJ, Weinstein DA, Kohane IS. Enrolling patients into clinical trials faster using RealTime Recruiting. *Proc AMIA Symp*; 2000:111–115.

Anteilerklärung

Kati Jegzentis hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Hotter*, Benjamin; Jegzentis*, Kati; Steinbrink, Jens; Schmidt, Wolf U.; Endres, Matthias; Meisel, Andreas; Haverkamp, Wilhelm; Jungehulsing, Gerhard J. „Impact of selection criteria on recruitment in an interventional stroke trial“, Cerebrovascular Diseases, 2013

Impact Faktor: 3.698

Beitrag im Einzelnen: Die Promovendin koordinierte die Durchführung der Studie und die Erhebung der Screening-Parameter. Sie war an der Aufstellung der Forschungsfrage beteiligt und trug einen substantiellen Anteil zur Datenauswertung und der Erstellung des Manuskriptes bei.

Publikation 2: Jegzentis, Kati; Nowe, Tim; Brunecker, Peter; Endres, Matthias; Haferkorn, Bernd; Ploner, Christoph; Steinbrink, Jens; Jungehulsing, Gerhard Jan, Automated real-time text messaging as a means for rapidly identifying acute stroke patients for clinical trials, Trials, 2014

Impact Faktor: 2.117

Beitrag im Einzelnen: Die Promovendin war maßgeblich an der Aufstellung der Forschungsfrage beteiligt, koordinierte die Erhebung der Daten und führte die Auswertung der Daten durch. Zudem wurde von ihr das Manuskript erstellt, die Revision überarbeitet und das Manuskript eingereicht.

Publikation 3: Geibel, Peter; Trautwein, Martin; Erdur, Hebung; Zimmermann, Lothar; Jegzentis, Kati; Bengner, Michaela; Nolte, Christian Hans; Tolxdorff, Thomas, Ontology-Based Information Extraction: Identifying Eligible Patients for Clinical Trials in Neurology, Journal on Data Semantics , 2014

Beitrag im Einzelnen: Die Promovendin koordinierte die Erhebung der Daten am Centrum für Schlaganfallforschung Berlin und war an der Auswertung der Daten und an der Korrektur des Manuskriptes beteiligt.

Unterschrift Kati Jegzentis

Publikation 1:

Hotter*, Benjamin; Jegzentis*, Kati; Steinbrink, Jens; Schmidt, Wolf U.; Endres, Matthias; Meisel, Andreas; Haverkamp, Wilhelm; Jungehulsing, Gerhard J. „Impact of selection criteria on recruitment in an interventional stroke trial“, Cerebrovascular Diseases, 2013

<http://dx.doi.org/10.1159/000355493>

Publikation 2:

Jegzentis, Kati; Nowe, Tim; Brunecker, Peter; Endres, Matthias; Haferkorn, Bernd; Ploner, Christoph; Steinbrink, Jens; Jungehulsing, Gerhard Jan, Automated real-time text messaging as a means for rapidly identifying acute stroke patients for clinical trials, *Trials*, 2014

<http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-15-304>

Publikation 3:

Geibel, Peter; Trautwein, Martin; Erdur, Hebung; Zimmermann, Lothar; Jegzentis, Kati; Bengner, Michaela; Nolte, Christian Hans; Tolxdorff, Thomas, Ontology-Based Information Extraction: Identifying Eligible Patients for Clinical Trials in Neurology, Journal on Data Semantics , 2014

<http://dx.doi.org/10.1007/s13740-014-0037-5>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Publikationen

Jegzentis, Kati; Nowe, Tim; Brunecker, Peter; Endres, Matthias; Haferkorn, Bernd; Ploner, Christoph; Steinbrink, Jens; Jungehulsing, Gerhard Jan (2014): Automated real-time text messaging as a means for rapidly identifying acute stroke patients for clinical trials. In: *Trials* 15 (1), S. 304. DOI: 10.1186/1745-6215-15-304.

Geibel, Peter; Trautwein, Martin; Erdur, Hebung; Zimmermann, Lothar; Jegzentis, Kati; Bengner, Michaela; Nolte, Christian Hans; Tolxdorff, Thomas (2014): Ontology-Based Information Extraction: Identifying Eligible Patients for Clinical Trials in Neurology. In: *J Data Semant.* DOI: 10.1007/s13740-014-0037-5.

Hotter, Benjamin; Jegzentis, Kati; Steinbrink, Jens; Schmidt, Wolf U.; Endres, Matthias; Meisel, Andreas; Haverkamp, Wilhelm; Jungehulsing, Gerhard J. (2013): Impact of selection criteria on recruitment in an interventional stroke trial. In: *Cerebrovasc. Dis.* 36 (5-6), S. 344–350. DOI: 10.1159/000355493.

Hotter, Benjamin; Pittl, Sandra; Ebinger, Martin; Oepen, Gabriele; Jegzentis, Kati; Kudo, Kohsuke; Rozanski, Michal; Schmidt, Wolf U.; Brunecker, Peter; Xu, Chao; Martus, Peter; Endres, Matthias; Jungehülsing, Gerhard J.; Villringer, Arno; Fiebach, Jochen B. (2009): Prospective study on the mismatch concept in acute stroke patients within the first 24 h after symptom onset - 1000Plus study. In: *BMC Neurol* 9, S. 60. DOI: 10.1186/1471-2377-9-60.

Konferenzbeiträge

Geibel, Peter; Erdur, Hebung; Zimmermann, Lothar; Krüger, Stefan; Jegzentis, Kati; Schepers, Josef et al.: Patient Identification for Clinical Trials with Ontology-based Information Extraction from Documents. In: *International Conference on Knowledge Engineering and Ontology Development 2013*. Vilamoura, Algarve, Portugal, S. 230–236.

Geibel, Peter; Trautwein, Martin; Erdur, Hebung; Zimmermann, Lothar; Krüger, Stefan; Schepers, Josef et al. (2013): Ontology-Based Semantic Annotation of Documents in the Context of Patient Identification for Clinical Trials. In: David Hutchison, Takeo

Kanade, Josef Kittler, Jon M. Kleinberg, Friedemann Mattern, John C. Mitchell et al. (Hg.): On the Move to Meaningful Internet Systems: OTM 2013 Conferences, Bd. 8185. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Lecture Notes in Computer Science), S. 719–736.

Nowe, T.; Haferkorn, B.; Jegzentis, K.; Brunecker, P.; Endres, M.; Steinbrink, J.; Jungehulsing GJ (2011): Stroke trial patients recognized by alarm on mobile phone (STREAM) - automated real time SMS text messaging to improve acute stroke clinical trial recruiting. Hg. v. in press. European Stroke Conference. Hamburg.

Poster

Geibel, Peter; Erdur, Hebung; Zimmermann, Lothar; Schepers, Josef; Jegzentis, Kati; Müller, Frank; Nolte, Hans Christian; Krüger, Stefan; Schaaf, Thorsten; Tolxdorff, Thomas: „Evaluating the Automatic Identification of Patients for Clinical Trials Based on Radiological Reports and other Routine Data”, European Society of Radiology, Barcelona, Spain (2013)

B. Hotter, K. Jegzentis, J. Steinbrink, R. Steinicke, A. Ubelacker, A. Meisel, M. Endres, W. Haverkamp, G.J. Jungehulsing: “Selection criteria design determines efficacy of clinical trial conduction – experiences from the Beta-Blocker in Acute Ischaemic Stroke (BIAS) Trial”, European Stroke Conference Hamburg, Germany (2011)

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Kati Jegzentis, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Analyse und Interpretation von Schlüsselprozessen in der Durchführung klinischer Studien am Beispiel des Centrums für Schlaganfallforschung Berlin (CSB) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Matthias Endres für die Möglichkeit zur Promotion und die Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Betreuern PD Dr. med. Gerhard Jan Jungehülsing und Dr. Jens Steinbrink, die mich stets im Hinblick auf meine fachliche, berufliche und persönliche Weiterentwicklung gefördert haben. Ohne ihre kontinuierliche Unterstützung und Motivierung wäre die vorliegende Arbeit nicht entstanden.

Ich danke meinen Kollegen, im Besonderen den Studienassistentinnen und Studienärzten und -ärztinnen des Trial Teams, ohne die die sorgfältige Erhebung der Daten nicht möglich gewesen wäre.

Und nicht zuletzt gilt mein Dank all jenen hier nicht namentlich Genannten, die zum Erfolg dieser Dissertation beigetragen haben: den Korrekturlesern ebenso wie all jenen, die mich über die gesamte Zeit meiner Dissertation motiviert und unterstützt haben.