

Aus der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie,  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

# **Visuelles Studienmanagement mit dem Trial Outline Builder in ObTiMA**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der  
Theoretischen Medizin der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2022

vorgelegt von: Stefan Theobald

geboren am: 01.07.1984 in Quierschied

# Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	5
2	Einführung.....	8
2.1	Klinische Studien.....	8
2.1.1	Allgemein .....	8
2.1.2	Zielsetzung.....	10
2.1.3	Lebenszyklus .....	13
2.2	Rechtliche Rahmenbedingungen.....	16
2.2.1	Datenschutzgrundverordnung .....	16
2.2.2	Datenbereitstellung und -verarbeitung.....	17
2.2.3	Aufbewahrungspflichten .....	18
2.2.4	Gute Klinische Praxis .....	19
2.2.5	EU-Verordnung 536/2014 und das Clinical Trials Information System.....	19
2.3	Fragestellung .....	24
3	Methodik und technologische Basis .....	26
3.1	Entwicklungsgeschichte und Ausgangslage .....	26
3.2	ObTiMA.....	29
3.2.1	Studiendesignphase.....	29
3.2.2	Benutzerrechte und Datensicherheit .....	36
3.3	Webble World 3 und der Trial Outline Builder.....	51
3.3.1	Webble World 3 und die namensgebenden Webbles .....	51
3.3.2	Trial Outline Builder Komponenten.....	55
3.4	Kommunikation zwischen ObTiMA und dem TOB .....	59
3.4.1	REST .....	59
3.4.2	JSON .....	60
3.5	Verwendete Software .....	61
3.5.1	Entwicklungswerkzeuge .....	61
3.5.2	Anwendungssoftware und Softwarebibliotheken .....	62
3.5.3	Softwarelizenzen.....	67
4	Ergebnis.....	68
4.1	Technischer Aufbau .....	68
4.1.1	Datenaustausch .....	68
4.1.2	Same Origin und CORS Filter .....	70
4.1.3	Änderungen in ObTiMA und dem TOB.....	73
4.1.4	Technologieupdates.....	74

4.2	TOB in ObTiMA aktivieren.....	75
4.3	Medical Events.....	76
4.4	Behandlungsplan erstellen .....	80
4.4.1	Medical Events hinzufügen.....	80
4.4.2	Modifikationsmöglichkeiten von Medical Events .....	81
4.4.3	Modifikationsmöglichkeiten von Medical Events .....	84
4.4.4	Start- und Enddatum .....	93
4.4.5	Micro Events .....	96
4.4.6	Löschen von Medical Events.....	98
4.4.7	Duplizieren von Medical Events .....	99
4.4.8	Speicherung des Behandlungsplans .....	100
4.4.9	Änderungen am Behandlungsplan verwerfen.....	101
4.5	Randomisierung.....	102
4.5.1	Übersicht Randomisationsverfahren.....	102
4.5.2	Stratifizierte Randomisierung (Minimisationsmethode).....	103
4.5.3	Randomisierung mit dem TOB designen.....	107
4.5.4	Sortierung der Therapiearme .....	118
4.6	Studie.....	119
4.6.1	Studienstart.....	119
4.6.2	Patienten in ObTiMA .....	121
4.6.3	Randomisation eines Patienten.....	127
4.6.4	Mehrfach-Randomisierung .....	139
4.6.5	Amendments.....	139
5	Diskussion.....	140
5.1	Vergleich mit anderen visuellen Datenmanagement Tools .....	140
5.1.1	Asbru .....	140
5.1.2	IBM Watson .....	151
5.1.3	IBM Clinical Development .....	155
5.1.4	PrimeFaces Timeline.....	157
5.1.5	Preceden.....	158
5.1.6	OpenClinica .....	160
5.1.7	Marvin (XClinical / EvidentIQ).....	163
5.1.8	ALEA.....	165
5.1.9	Vergleichsfazit.....	167
5.2	Fazit und Ausblick .....	170
5.2.1	Lösung .....	170

5.2.2	Vorteile.....	170
5.2.3	Limitierungen.....	171
5.2.4	Ausblick.....	173
6	Anhang.....	174
6.1	Abkürzungsverzeichnis .....	174
6.2	Literaturverzeichnis .....	177
6.3	Abbildungsverzeichnis.....	191
6.4	Tabellenverzeichnis.....	197
6.5	Formelverzeichnis .....	197
6.6	Quellcodeverzeichnis .....	197
6.7	Materialien .....	198
6.7.1	Diagramme Trial Outline Builder.....	198
6.7.2	Randomisierung.....	202
6.7.3	CORS FlowChart .....	205
6.7.4	JSON – TOB Design Modus.....	206
7	Danksagung.....	209
8	Lebenslauf .....	210

# 1 Zusammenfassung

Die heutige klinische Landschaft ist ein Spannungsfeld aus Kosteneffizienz, umfangreichen Dokumentationspflichten, Personalmangel und vieler weiterer Herausforderungen in der Behandlung von Patienten. Mithilfe der heutigen Computertechnologie und ihren Möglichkeiten wird trotz des eingeschränkten Zeitpensums der behandelnden Ärzte versucht, eine möglichst auf den einzelnen Patienten abgestimmte Behandlung zu ermöglichen. Damit in der personalisierten Medizin auf die für den jeweiligen Patienten am besten passende Therapie zur Bekämpfung seiner Erkrankung zurückgegriffen werden kann, sind im Vorfeld klinische Studien über neue Medikamente und Therapieformen notwendig. Diese klinischen Studien benötigen viel Vorbereitungszeit, da zunächst ein Studienprotokoll inklusive eines Behandlungsplans mit entsprechenden Fragestellungen entwickelt werden muss. In größeren Studien erfordert dies den Austausch zwischen Medizinerinnen aus verschiedenen Fachbereichen. Um diesen Planungsmitgliedern schon zu Beginn eine gemeinsame Diskussionsgrundlage auf Basis eines grafischen Behandlungsplans zu ermöglichen, kann der in dieser Arbeit vorgestellte *Trial Outline Builder* (TOB) dienen. Damit die Anwendbarkeit und Nützlichkeit dieser Technologie nicht schon in der Anfangsphase einer Studie endet, wurde sie auf das Studienmanagementsystem *Ontology-based Trial Management Application* (ObTiMA) angepasst und in diese integriert.

Für die vorliegende Arbeit wurde im ersten Schritt ObTiMA und der Trial Outline Builder auf den gleichen technischen Stand gebracht. Somit wurde die in ObTiMA vorhandene Struktur von Study Events und ihren *Case Report Form* (CRF) Fragebögen im TOB nutzbar gemacht. Dies war notwendig geworden, da sich die beiden Anwendungen über die Jahre auseinanderentwickelt hatten. Im zweiten Schritt wurden Kommunikationsschnittstellen zwischen ObTiMA und dem TOB geschaffen, um erstellte Behandlungspläne speichern und erneut laden zu können. Dafür wurde die Patientenansicht des TOBs mit der Möglichkeit erweitert, medizinische Events über einen *Representational State Transfer* (REST) Service in ObTiMA zu aktivieren. Dies hatte weitreichende Änderungen am ObTiMA Quellcode zur Folge, da dieser bislang ausschließlich für Benutzersessions ausgelegt war und nun auch über das statuslose REST ausführbar sein musste. Während dieser Entwicklung war es immer wieder erforderlich neu entdeckte Bugs im TOB zu korrigieren, die zu einer nicht geladenen TOB Seite oder zu defekten Behandlungsplänen nach der Speicherung in der Datenbank führten. Im letzten Arbeitsteil wurde eine durch Anwender leicht ausführbare Randomisierung von Patienten nach der Minimisationsmethode realisiert, die die jeweiligen Stärken der beiden Anwendungen nutzt. Mit dem Ergebnis dieser Arbeit können nun die in der Studiendesignphase in ObTiMA erstellten Study Events mit einzelnen medizinischen Events zu einem zeitbasierten Behandlungsplan verknüpft werden. Nach Studienstart werden für die Patienten zusätzlich neben der geplanten Behandlung auch eine persönliche Timeline mit allen medizinischen Events angezeigt. Dadurch erhält das Studienpersonal auf einen Blick eine grafische Übersicht über den realen

Behandlungsverlauf des jeweiligen Patienten inklusive unerwünschter Ereignisse wie *Serious Adverse Events* (SAEs), *Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions* (SUSARs), Notoperationen, etc. Im klinischen Alltag kann der behandelnde Arzt damit leichter und effizienter die erfasste Studiendaten auffinden. Diese Verbesserungen dürften in der zukünftigen Anwendung des Trial Outline Builders sowohl dem medizinischen Personal als auch den Patienten zu Gute kommen.

## **Visual study management with the Trial Outline Builder in ObTiMA**

Today's clinical landscape is an area of conflict between cost efficiency, extensive documentation requirements, lack of personnel and many other challenges in the treatment of patients. With the help of today's computer technology and its possibilities, an attempt is being made to enable treatment to be tailored as closely as possible to the individual patient, especially, in times when time is very limited for the physicians. Clinical studies on new drugs and forms of therapy have to be performed in advance so that personalised medicine can use the therapy best suited to the patient's illness. These clinical studies require a lot of preparation time, since a Trial Master Protocol must first be developed, including the corresponding research questions and a treatment plan. In larger studies this requires the exchange of information between many physicians from different departments. In order to provide these planning members with a common basis for discussion based on a visual treatment plan right from the start, the Trial Outline Builder presented in this thesis can be used. To ensure that the applicability and usefulness of this technology does not end in the initial phase of a study, it was adapted to and integrated into the Ontology-based Trial Management Application (ObTiMA).

In the first step, ObTiMA and the Trial Outline Builder (TOB) were brought to the same level by unifying the structure of study events and Case Report Form (CRF) questionnaires. This had become necessary since the two applications developed into kind of different direction over the past years. In the second step, communication interfaces between ObTiMA and the Trial Outline Builder were implemented for saving and loading treatment plans. Later, the patient view of the TOB was extended with the possibility to activate medical events via a Representational State Transfer (REST) service in ObTiMA. This resulted in extensive changes in the ObTiMA source code, since it previously was only supposed to work with user sessions. Now this code works with stateless REST services as well. During this whole transformation process, it was often necessary to correct several breaking bugs in the original TOB code, which led to unloaded pages or broken treatment plans after saving. In the last step of this work, an easy user-executable randomization of patients (minimization method) was implemented, which combined the strengths of both applications.

With the result of this work, the CRF questionnaires created in the study design phase in ObTiMA can now be linked with individual medical events to form a time-based treatment plan.

After the start of the study, patients have a personal timeline with all medical events in addition to the planned treatment. This provides the study staff with a visual overview of the actual treatment process of the respective patient at a glance, including unwanted events such as Serious Adverse Events (SAEs), Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs), emergency operations, etc. This allows physicians in charge to find the recorded study data easier and more efficiently in the clinical routine. These improvements should benefit both, clinicians and patients, in the future use of the Trial Outline Builder.

## 2 Einführung

### 2.1 Klinische Studien

Medizinische Studien werden heutzutage in unterschiedlicher Größe und Form durchgeführt. Diese variieren von abteilungsinternen, unizentrischen bis hin zu der Größe von multizentrischen, weltweiten klinischen Studien. Dieses Kapitel beleuchtet kurz klinische Studien, welchen Lebenszyklus sie durchlaufen und wie digitale Studienmanagementsysteme helfen können die evidenzbasierte personalisierte Medizin zu unterstützen. Neben der klinischen und technischen Planung werden auch die zu beachtenden rechtlichen Rahmenbedingungen wichtiger und umfangreicher.

#### 2.1.1 Allgemein

Bevor es zu einer aufwendigen klinischen Prüfung von Arzneimitteln kommt, werden zu früheren Zeitpunkten Annahmen getroffen, die sich aus der täglichen Beobachtung in der medizinischen Praxis ergeben oder auf Veröffentlichungen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse basieren. Da diese Erkenntnisse zu Beginn in der Regel auf einer kleinen Datenbasis mit wenigen Patienten basieren und dadurch falsche Schlussfolgerungen möglich sind, ist zunächst eine Validierung der Annahmen durch (weitere) kleinere Studien sinnvoll. Sind diese durch Fallkontroll- und Kohortenstudien weiter gefestigt, kann eine klinische Studie in Betracht gezogen werden (Abbildung 1).

#### Nachweisstufen



Abbildung 1: Evidenzlevel [1]



Aus den Metaanalysen mehrerer randomisierter klinischer Prüfungen aus (verschiedenen) medizinischen Fachbereichen können neue Behandlungsempfehlungen erwachsen, wovon Patienten in der Standardtherapie profitieren. Die vorliegende Arbeit befasst sich in der weiteren Betrachtung ausschließlich mit den klinischen Prüfungen von Arzneimitteln.

In diesen werden neue oder schon zugelassene Medikamente in neuen medizinischen Kontexten am Patienten appliziert. Um eine Vergleichbarkeit zwischen den eingesetzten Medikamenten zu gewährleisten, werden Studienprotokolle benötigt, die die Fragestellung festlegen und standardisierte Behandlungspläne abbilden. Durch diese Festlegung sollen Abweichungen in der Anwendung ausgeschlossen werden, sodass nur der neue Behandlungsplan bzw. das eingesetzte Medikament den Unterschied darstellt. Mit dem generellen Aufbau eines Studienprotokolls und der Implementierung des *Masterprotokoll Editors* in der *Ontology-based Trial Management Application* (ObTiMA) hat sich Dr. Andreas Glatz in seiner Dissertation befasst [2]. Seine Arbeit bietet einen vertieften Einstieg in diese Thematik.

Zur Abgrenzung zwischen einer klinischen Prüfung und beispielsweise einer Beobachtungsstudie sowie die Einordnung der eigenen Studie hilft ein Blick in das Arzneimittelgesetz (AMG) §4 Abs. 23 AMG [3]:

*„Klinische Prüfung bei Menschen ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen. Satz 1 gilt nicht für eine Untersuchung, die eine nichtinterventionelle Prüfung ist. Nichtinterventionelle Prüfung ist eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis; soweit es sich um ein zulassungspflichtiges oder nach § 21a Absatz 1 genehmigungspflichtiges Arzneimittel handelt, erfolgt dies ferner gemäß den in der Zulassung oder der Genehmigung festgelegten Angaben für seine Anwendung.“*

Je nach Untersuchungsgegenstand der klinischen Arzneimittelstudie muss in Deutschland seit 2004 eine Genehmigung entweder durch das *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* (BfArM) oder das *Paul Ehrlich Institut* (PEI) erfolgen [4]. Die Institutszuständigkeit wird in §77 Abs. 2 AMG [3] geregelt:

*„Das Paul-Ehrlich-Institut ist zuständig für Sera, Impfstoffe, Blutzubereitungen, Gewebezubereitungen, Gewebe, Allergene, Arzneimittel für neuartige Therapien, xenogene Arzneimittel und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile.“*

„Für alle anderen Arzneimittel, die für den Menschen bestimmt sind, ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zuständig“ [5]. Zusätzlich sind seit 2004 Arzneimittelstudien in Europa verpflichtend beim *Europäisches Register für medizinische Studien* (EudraCT) anzumelden [6]. In der Studienplanungsphase müssen des Weiteren die Regelungen der *Good Clinical Practice* (GCP) für das Datenmanagement Anwendung finden und alle Arbeitsabläufe als *Standard Operation Procedures* (SOPs) dokumentiert werden.

## 2.1.2 Zielsetzung

In onkologischen Arzneimittelstudien lässt sich das Studiendesign je nach Zielsetzung u.a. in *Umbrella* oder *Basket Trials* unterscheiden. Eine *Umbrella* Arzneimittelstudie fokussiert sich auf eine Krebsart und betrachtet dafür die verschiedenen genetischen Mutationen des Tumors. Dahingegen liegt der Fokus in *Basket* Studien auf einer genetischen Mutation, die in mehreren Krebsarten auftritt. Dadurch kann sich auch die Anzahl der angewendeten Medikamente unterscheiden (Abbildung 2).

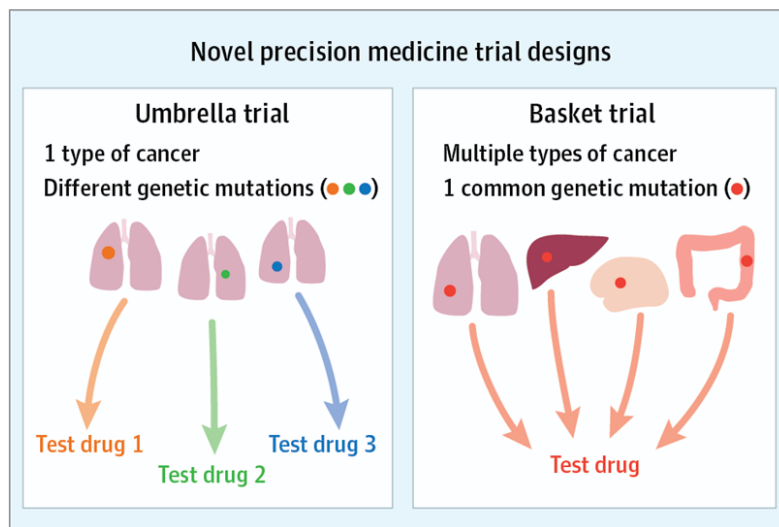
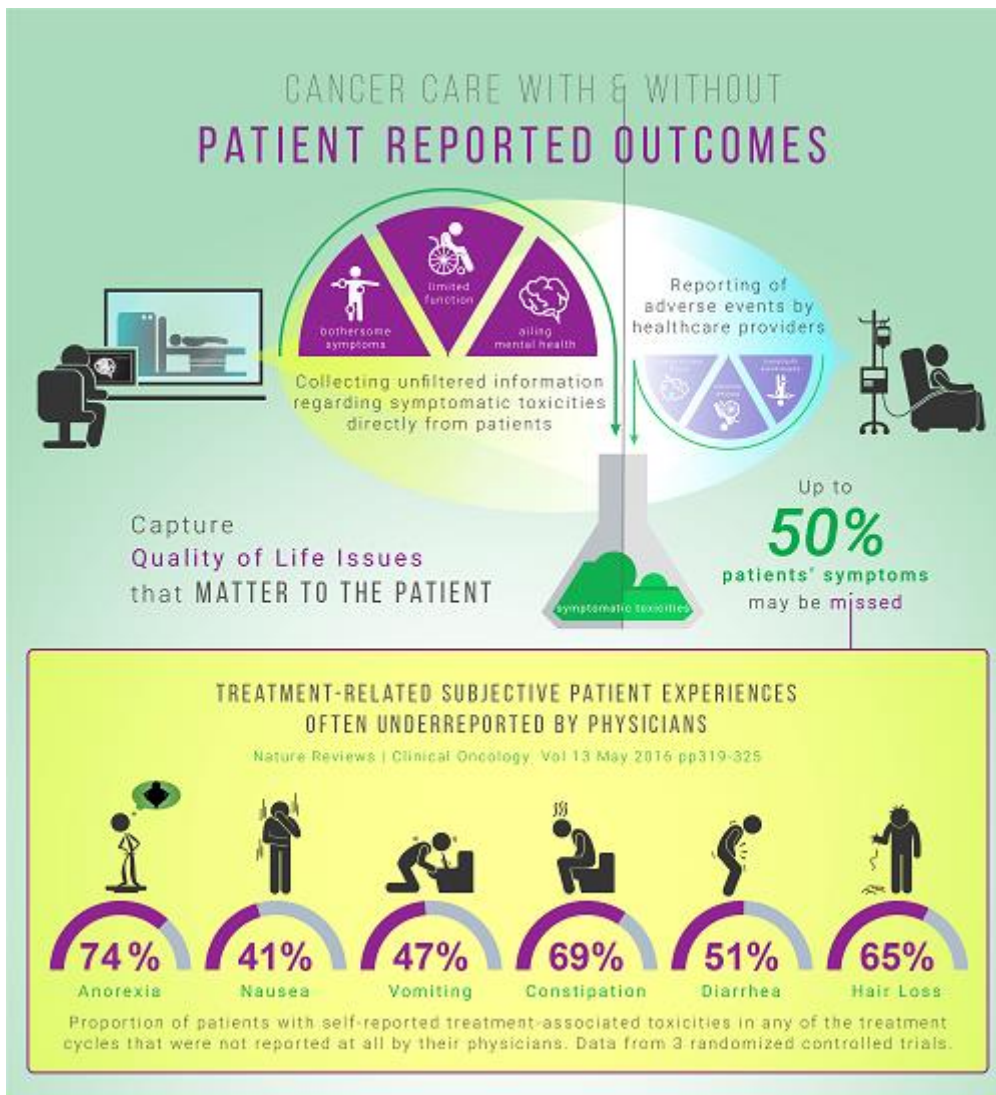


Abbildung 2: Umbrella Trial vs. Basket Trial [7]

Ein Beispiel für eine erfolgreiche *Basket* Studie ist die beschleunigte Zulassung des Medikaments *Larotrectinib* durch die *Food and Drug Administration* (FDA) am 26. November 2018 sowie der Europäischen Kommission am 15. Oktober 2019 [8]. Begründung: „In drei multizentrischen, offenen, einarmigen klinischen Studien wurde die Wirksamkeit bei den ersten 55 Patienten mit inoperablen oder metastasierenden soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion festgestellt.“ ([9], übersetzt)

Im weiteren Verlauf ist es wichtig, dass neben der Erprobung der Wirksamkeit von Medikamenten und dem Überleben des Patienten, weitere Aspekte wie die Beobachtung von Spät- und Langzeitfolgen betrachtet werden. So können auch schon erprobte Medikamente in Chemotherapien, die Anwendung von Radiotherapien und Operationen unterschiedliche langfristige Auswirkungen auf die Patientengesundheit haben. In klinischen Studien spielt dabei häufig die Dauer des Überlebens (Length of Life - LoL) eine größere Rolle, während die Betrachtung der Lebensqualität (Quality of Life - QoL) eine noch etwas untergeordnete Rolle in der Erfassung spielen kann. Durch die Erfassung von papierbasierten *Patient Reported Outcomes* (PROs) bzw. digitalen *electronic Patient Reported Outcomes (ePROs)* wird der Punkt QoL vermehrt erfasst und ausgewertet. In PROs berichten Patienten gesondert über die Folgen ihrer Behandlung und es werden somit weitere Nebenwirkungen erfasst, denen in den klinischen Endpunkten bislang keine oder nur geringe Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Im Übersichtsartikel von Christina Karamanidou et al. [10] wurde beschrieben, dass PROs in den untersuchten klinischen Prüfungen aufgrund ihrer Zielsetzungen unterschiedlich angewendet werden. Darin wurden PROs ausgeschlossen, die ausschließlich der statistischen Erfassung dienen und somit keinen Einfluss während einer Studie hatten. Das Ergebnis der Analyse identifizierte zwei Anwendungsmöglichkeiten für PROs: „Erstens als Bewertungsinstrumente für Endpunkte in einer klinischen Studie“ und „zweitens als ein Baustein einer digitalen Gesundheitsintervention zur Integration von ePROs in der klinischen Routinepraxis“ ([10], S. 654). Eine Kombination dieser beiden Zielsetzungen wurde zum Analysezeitpunkt nur in wenigen Studien gefunden. Sollte in Zukunft ein machbarer Weg zur dauerhaften Integration in die klinische Praxis etablieren lassen, werden sich auch die Studiendesigns bzw. die Behandlungspläne zu heute unterscheiden müssen.



**Abbildung 3: Patient Reported Outcomes [11]**

Wie Anne Shrestha et al. [12] in ihrer umfassenden Recherche ausführen, ist das Abwägen zwischen QoL und LoL für direkt angesprochene Krebspatienten schwierig, allerdings seien die Lebensumstände und das Alter ausschlaggebend für die Entscheidung. Laut dieser Studie entschieden sich Jüngere bzw. deren Vormünder meist für die toxischere Therapieform mit Schwerpunkt auf längeres Überleben, während ältere Patienten die QoL Variante wählten. Durch eine schonendere Therapie und weniger schwere Operationen erhoffe sich laut Shrestha die letztere Gruppe ihre Selbstständigkeit länger aufrechtzuerhalten. Für Personen, die als Kind einer Chemotherapie unterzogen werden, kann es zu verschiedenen Langzeitfolgen körperlicher (z.B. Unfruchtbarkeit, kardiologische Probleme) und psychologischer Art kommen, wie beispielsweise ein negatives Körperbild oder nicht erreichten sozialen Zielen im Vergleich zu Gleichaltrigen [13].

### 2.1.3 Lebenszyklus

Die Planung und Durchführung einer klinischen Studie stellt eine große organisatorische Aufgabe zumeist über mehrere Jahre dar. Als Hilfestellung wurde beispielsweise vom englischen *National Institute of Health Research* [14] eine Wegbeschreibung für die einzelnen erforderlichen Schritte erstellt, die jeweils eine eigene Unterseite der einzelnen Punkte mit genauerer Beschreibung hinterlegt haben. Die in Abbildung 4 gezeigte Karte mit ihren einzelnen Stationen unterscheidet zwischen Standardprozessen (schwarz), gesetzlichen Anforderungen (rot) sowie der guten klinischen Praxis (blau). Diese dienen allerdings nur noch als gute Einstiegspunkte, da sie die im britischen Recht umgesetzten EU-Richtlinien repräsentieren und von den deutschen Regularien abweichen können. Da Großbritannien am 1. Februar 2020 aus der EU ausgetreten ist, wird es zukünftig zu Änderungen kommen, die nicht notwendigerweise mit den EU-Regularien übereinstimmen. Es gilt zu beachten, dass seit dem 1. Januar 2022 „neue Anträge für klinische Prüfungen von Prüfpräparaten (*Clinical Trials of Investigational Medicinal Product*, CTIMP) über das kombinierte Prüfverfahren eingereicht“ [15] werden müssen.

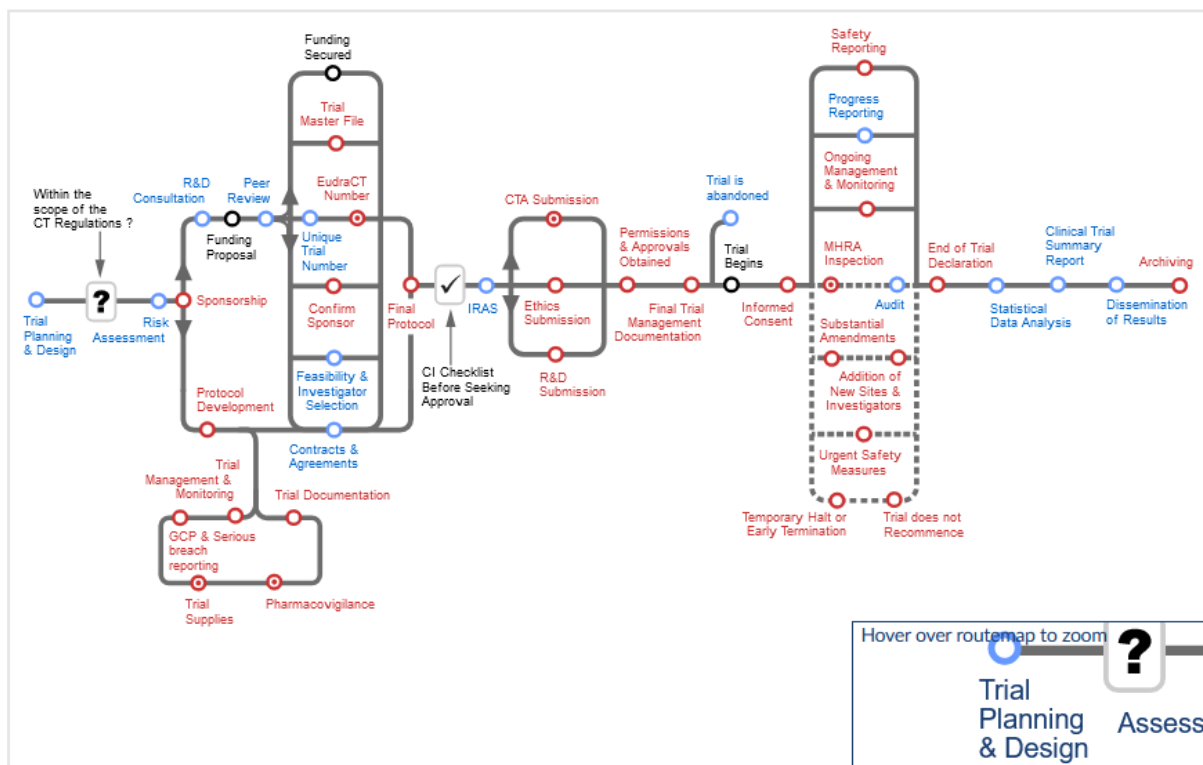


Abbildung 4: Clinical Trial Toolkit [14]

Während die Visualisierung der britischen Variante an Londoner U-Bahn-Karten angelehnt ist, versucht der US-amerikanische Ansatz vom *Institute of Medicine of the National Academies* die Wegpunkte in die groben Phasen *Metadata*, *Individual Enrollment* und *Summary Data* zu unterteilen. Die Phasen wiederum enthalten einzelne Meilensteine, die die zu erreichenden

Ziele kurz zusammenfassen. Auf Abbildung 5 wird direkt ersichtlich, dass dieser Ansatz einen großen Fokus auf die Veröffentlichung der Ergebnisse legt. Im Gegensatz zum *Clinical Trial Toolkit* liegt die Beschreibung nur als Text mit Grafiken ([16], S. 91ff) anstatt einer interaktiven Webseite vor.

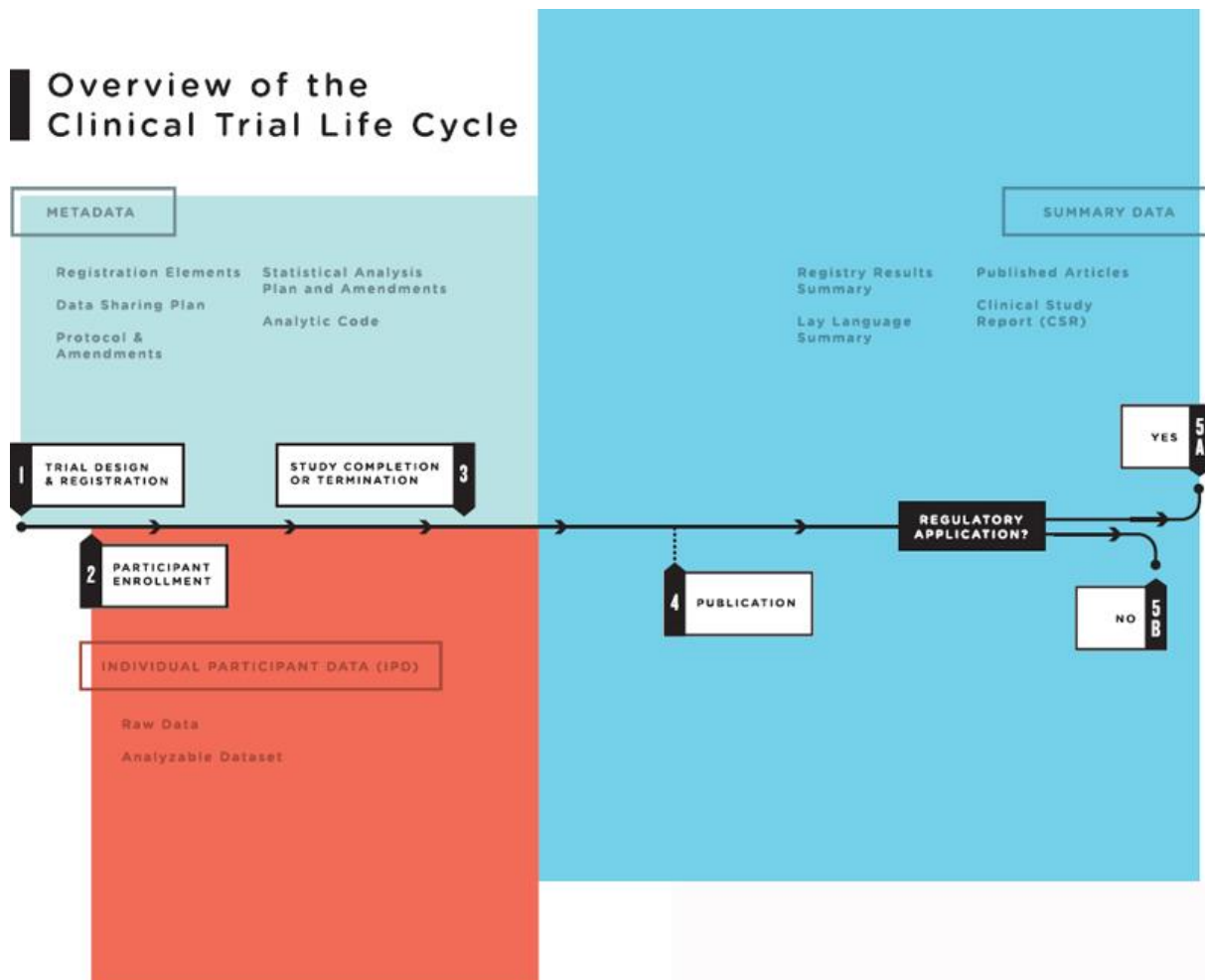


Abbildung 5: Lebenszyklus klinischer Studien ([17], Fig. 4-1)

Abbildung 6 konkretisiert, wann der beste Zeitraum für welche Veröffentlichung sei. Es wurde versucht, eine „Balance zwischen widerstreitenden Interessen und Zielen“ ([17], Kapitel „WHEN DATA PACKAGES SHOULD BE SHARED“) der verschiedenen Interessengruppen zu finden. Dabei wurden deren Perspektiven wie folgt beschrieben:

- Nutzen für Patienten und zukünftige Forschungsteilnehmer
- Schutz von beruflichen Interessen für Forschungsteilnehmer in Form von bspw. eines angemessenen Zeitraums zur Datenanalyse und -veröffentlichung
- Schutz kommerzieller Interessen (Zulassung eines Produkts und dadurch finanzieller Ausgleich)

- Datenzugriff für andere Forscher um Ergebnisse zu reproduzieren oder weitere Analysen durchzuführen

Als Orientierungshilfe für eigene klinische Studien ist ein solcher Leitfaden hilfreich, um die verschiedenen Interessensgruppen nicht aus den Augen zu verlieren bzw. (rechtlich verpflichtende) Veröffentlichungszeiträume frühzeitig planen zu können.

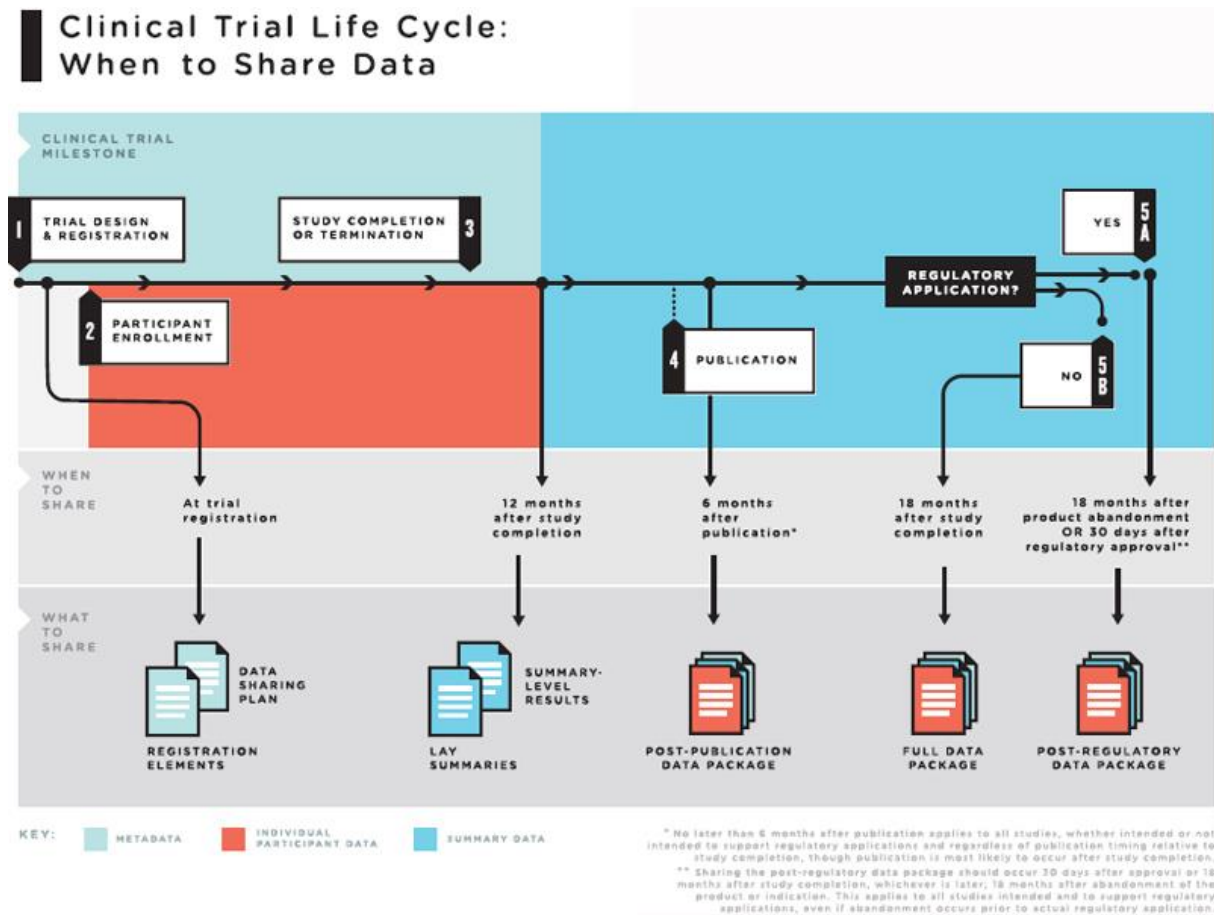


Abbildung 6: Zeitpunkte zur Datenbereitstellung ([17], Fig. 4-2)

Der britische sowie US-amerikanische Ansatz zeigen durch ihre grafische Darstellung, wie der lange Lebenszyklus von klinischen Studien mit ihren verschiedenen Phasen übersichtlicher als (ausschließlich) sehr umfangreiche Dokumente gestaltet werden können. Behandlungspläne mit vielen CRFs können analog dazu im täglichen Einsatz von einer vereinfachten Präsentation profitieren.

## 2.2 Rechtliche Rahmenbedingungen

Zur Durchführung einer klinischen Studie gibt es eine Reihe von rechtlichen Rahmenbedingungen. Um diese einzuhalten, müssen sie auch durch die angewandte Software unterstützt werden. Im weiteren Verlauf werden einige Punkte kurz angerissen und die technische Umsetzung beleuchtet.

### 2.2.1 Datenschutzgrundverordnung

Seit dem Inkrafttreten der europäischen Datenschutzgrundverordnung (DSGVO, Verordnung (EU) 2016/679 [18]) am 25. Mai 2018 wird das Thema Datenschutz dank der nun möglichen und auch in der Realität bereits verhängten Bußgelder [19] bei Datenschutzverstößen in der Öffentlichkeit stärker wahrgenommen. Medizinische Daten gehören zu den sensibelsten erfassten Daten, da dem einzelnen Patienten berufliche und private Nachteile entstehen können. Dies kann insbesondere bei Bekanntwerden einer HIV-Infektion, von Krebs-, Psycho- oder einer anderen schwerwiegenden Therapie der Fall sein. Aus diesem Grund regelt das auf der DSGVO aufbauende Bundesdatenschutzgesetz [20] in §27 *Datenverarbeitung zu wissenschaftlichen oder historischen Forschungszwecken und zu statistischen Zwecken* u.a. die erlaubten Möglichkeiten zur klinischen Forschung in Deutschland. Der gesetzliche Rahmen kann zusätzlich durch die Landesdatenschutz- und Krankenhausgesetze der 16 deutschen Bundesländer weiter eingeschränkt werden und muss bei multizentrischen Studien über mehrere Bundesländer beachtet werden.

Sollen unter das Datenschutzrecht fallende Daten ins EU-Ausland beispielsweise in ein Studienmanagementsystem übertragen werden, so müssen „angemessene Datenschutzgarantien“ [21] gewährleistet werden. Hierfür wurden am 4. Juni 2021 Mustervertragsklauseln (*Standard Contractual Clauses*, kurz SCCs) durch die Europäische Kommission vorab genehmigt [21] und sind online abrufbar [22]. Zuvor wurden die Datenschutzabkommen zwischen Europa und den USA namens *Safe Harbour* [23] und dessen Nachfolger *EU-US Privacy Shield* [24] im Oktober 2015 [25] respektive am 16. Juli 2020 [26] durch den Europäischen Gerichtshof für nichtig erklärt. Bis ein neues bilaterales Abkommen geschlossen wird, müssen beispielsweise mit Betreibern von Studienmanagementsystemen in den USA entsprechende SCCs abgeschlossen werden.

Werden personenbezogene Daten in Softwaresystemen wie beispielsweise Studienmanagementsysteme verarbeitet, ist für deren Betreuung gemäß der DSGVO eine umfangreiche und in regelmäßigen Abständen zu überprüfende Dokumentation in Form von Technisch Organisatorischen Maßnahmen (TOMs), Verarbeitungsverzeichnis, Datenschutzfolgeabschätzung (DSFA), etc. durchzuführen.



## 2.2.2 Datenbereitstellung und -verarbeitung

In der klinischen Forschung treffen datenschutzrechtlich mehrere Welten aufeinander: die Behandlung des einzelnen Patienten, die statistische Auswertung aller an einer Studie teilnehmenden Patienten sowie die Veröffentlichung der Ergebnisse. In der personalisierten Medizin und insbesondere in entsprechend aufgebauten klinischen Studien steht die Behandlung des einzelnen Patienten zunächst im Vordergrund. Dies erfordert die Identifizierbarkeit des Patienten durch den behandelnden Arzt, aber beinhaltet auch die Notwendigkeit der Einholung von externem Rat durch andere Experten wie beispielsweise Referenzpathologen bzw. -radiologen. Damit diese auch ohne den Namen und andere direkt identifizierende Merkmale des Patienten dessen Daten finden können, können Pseudonyme eingesetzt werden. Der behandelnde Arzt bzw. dessen Dokumentare haben das entsprechende Wissen, welcher Patient sich hinter dem jeweiligen Pseudonym verbirgt. Technisch kann die Identifizierbarkeit in Studienmanagementsystemen durch die Integration von Treuhandstellen (*Trusted Third Parties*) wie der Mainzliste [27] gelöst werden, welche die Patientendaten mit Pseudonymen vorhalten und diese nur dem berechtigten Personenkreis bereitstellen. Dieser kann sich im späteren Verlauf und selbst Jahre nach der Beendigung einer Studie vergrößern, wenn die eingesetzten Medikamente Langzeitfolgen zeigen sollten und die betroffenen Studienteilnehmer darüber aufgeklärt sowie sich weitere daraus ergebende Schritte besprochen werden müssen.

Ein Großteil der späteren statistischen Auswertungen erfordert keine Pseudonyme mehr. Allerdings ist das einfache Löschen von Pseudonymem keine ausreichende Maßnahme zur Anonymisierung von Daten. Die Kombination aller in einer klinischen Studie erhobenen Daten ergeben oft einen eindeutigen Datensatz, der zwar nicht direkt identifizierend ist, aber in Zeiten von Big Data durch andere Quellen wieder zu einer einzelnen Person zurückverfolgt werden könnte. Zur Vermeidung dieser Problematik kann entweder das Studiendesign so aufgebaut sein, dass die Daten nur in der benötigten Genauigkeit erfasst werden (z.B. Altersgruppen anstatt des genauen Alters der Teilnehmer) oder der Einsatz von Anonymisierungssoftware wie beispielsweise ARX [28]. ARX hilft dem Anwender beispielsweise die Daten einer selbst definierten k-Anonymität anzupassen, wobei k die Anzahl der gleichen Datensätze definiert. Eine k-Anonymität von 4 bedeutet, dass mindestens vier Datensätze anhand der erfassten Merkmale komplett gleich sein müssen und somit nicht geeignet sind, einen Patienten eindeutig zu identifizieren. Um dies zu erreichen, kann es notwendig sein, komplette Spalten oder ganze Patientendatensätze aus dem Datenpool zu entfernen. Je nach Fokus einer Veröffentlichung gilt es diesen Schritt abzuwägen, da besonders interessante Fälle aus dem Statistikpool herausfallen können.

## 2.2.3 Aufbewahrungspflichten

Die Aufbewahrungspflichten von Daten und Dokumenten einer klinischen Studie werden in der „Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-V)“ [29] in §13 Abs. 10 geregelt:

„Der Sponsor stellt sicher, dass die wesentlichen Unterlagen der klinischen Prüfung einschließlich der Prüfbögen nach der Beendigung oder dem Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Andere Vorschriften zur Aufbewahrung von medizinischen Unterlagen bleiben unberührt.“

Dem Sponsor müssen zum Ende der klinischen Studie diese Daten zur langfristigen Speicherung zur Verfügung gestellt werden. Dazu gehören alle während der Studie im *Trial Master File* erstellten und dort abgelegten Dokumente von Planung bis Abschlussbericht ([30], Folie 66). Abbildung 7 zeigt die teils noch geltenden Gesetze und Richtlinien für die Verantwortlichen. Die in digitalen klinischen Studienmanagementsystemen (CTMS) erfassten CRFs und die eingetragenen Patientendaten werden zur Aufbewahrung in der Regel im XML-Format *CDISC ODM* [31] exportiert und dem Sponsor zur Verfügung gestellt.

Gesetz / Richtlinie	Gültigkeit	Aufbewahrungszeitraum	Gültig für
ICH-GCP Abschnitt 4.9.5	International (USA/ Japan/ Europa)	→ mind. <b>zwei Jahre</b> <b>über die letzte Zulassung</b> in einer ICH-Region hinaus	Sponsor u. Prüfer
		→ mind. <b>zwei Jahre</b> nach dem <b>Abbruch</b> der klin. Entwicklung	
Arzneimit- telprüf- richtlinie nach AMG § 26	national Zulassungs- studien	→ Krankenblätter und Originaldaten: <b>längstmöglicher Zeitraum</b> , den KHS/ Praxis zulässt	Prüfer
		→ ID-Liste: <b>15 Jahre</b> nach Studienabschluss	
		→ TMF, SOPs: während Zulassungszeit → Abschlussbericht: während Zulassungszeit + 5 Jahre	Sponsor
GCP-V	national	→ mind. <b>10 Jahre</b>	Sponsor / Prüfer
Nicht speziell für klinische Prüfungen:			
RöV StrSchV	national	→ Dokumente s. § 28c bzw. § 87: mind. <b>30 Jahre</b>	Arzt
MBO-Ä BGB	national national	mind. 10 Jahre 30 Jahre für Originaldokumente (Empfehlung!)	Arzt Arzt

Abbildung 7: Aufbewahrungspflichten im Überblick ([30], Folie 97)

## 2.2.4 Gute Klinische Praxis

Mit der guten klinischen Praxis (engl. *Good Clinical Practice*, kurz GCP) wurde „ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Qualitätsstandard für die Planung, Aufzeichnung und Berichterstattung von Prüfungen, an denen Menschen teilnehmen“ [32] geschaffen. Durch diesen Standard sollen „die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der Prüfungsteilnehmer“ sowie „die Datenglaubwürdigkeit gegenüber der Öffentlichkeit“ gewährleistet werden [32]. So war es ein Anliegen, dass der Probandenschutz „im Einklang mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki“ [32] steht. Dafür müssen Patienten vor Studienteilnahme über eine Studie in einfach verständlicher Weise informiert werden. Dokumentiert wird dies mit Einverständniserklärungen (*Informed Consent Forms*, kurz ICFs).

Innerhalb der GCP Richtlinien sind Rollen in einer klinischen Studie wie Sponsor, Prüfer, etc. definiert, die auch innerhalb von der genutzten (Studien-) Software abgebildet werden. Dadurch erhalten die Rolleninhaber anhand ihrer Aufgaben unterschiedliche Benutzer- und Datenzugriffsrechte in den jeweiligen Systemen.

Einheitliche GCP-Standards für Europa, USA und Japan wurden 1996 mit der *ICH-GCP Guideline E6* [33] gesetzt und die Umsetzung in deutsches Recht erfolgte mit *GCP-V* [34]. Zu beachten ist, dass GCP-V nur noch „für klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln, die nicht in den Anwendungsbereich der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 fallen“, gilt und „das Arzneimittelgesetz und die GCP-Verordnung in der jeweils an dem Tag vor dem Inkrafttreten dieser Vorschrift [...]bis zum 23. Dezember 2024 weiter anzuwenden“ [35] ist. Mit der EU-Verordnung 536/2014 wurde die GCP in europäischem Recht verankert und dient der Harmonisierung in allen EU-Staaten, ohne dass sie ins jeweilige nationale Recht mit eigenen Ausprägungen integriert ist. Daneben wird die neue Revision ICH E6(R3) derzeit ausgearbeitet.

## 2.2.5 EU-Verordnung 536/2014 und das Clinical Trials Information System

Die EU-Verordnung 536/2014 [36] harmonisiert die Bewertungs- und Aufsichtsprozesse für (minimalinterventionelle) klinische Prüfungen. Dazu gehören alle neuen klinischen Studien mit In-Label Gebrauch, evidenzbasierten Off-Label Gebrauch mit minimalem Risiko und Belastungen, Prüfung neuer Wirkstoffe, etc.

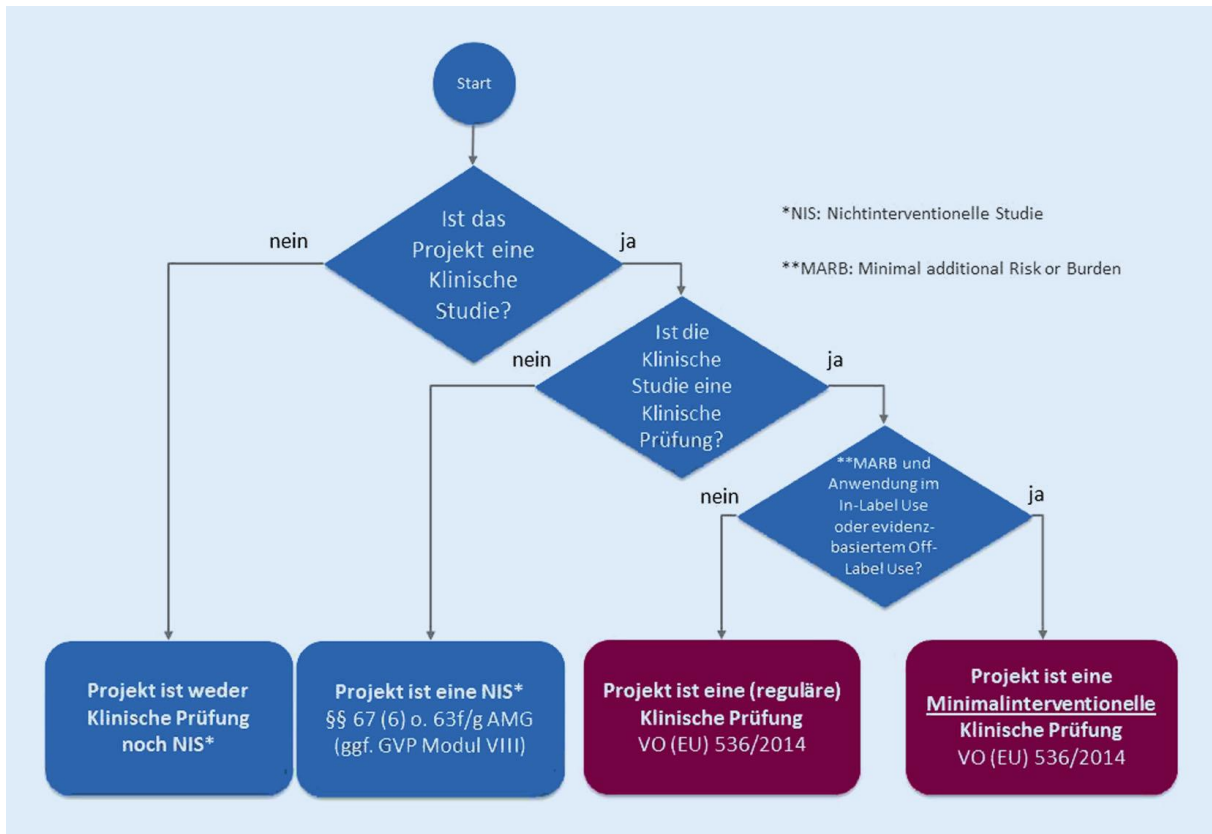


Abbildung 8: Anwendung von 536/2014 ([37], S. 2)

Mit der Einführung der Richtlinie sollen folgende Vorteile eintreten ([38], übersetztes Vollzitat):

- ein harmonisiertes elektronisches Einreichungs- und Bewertungsverfahren für klinische Prüfungen, die in mehreren Mitgliedstaaten durchgeführt werden
- Verbesserung der Zusammenarbeit, des Informationsaustauschs und der Entscheidungsfindung zwischen und innerhalb der Mitgliedstaaten
- größere Transparenz der Informationen über klinische Prüfungen
- höchste Sicherheitsstandards für alle Teilnehmer an klinischen Prüfungen in der EU

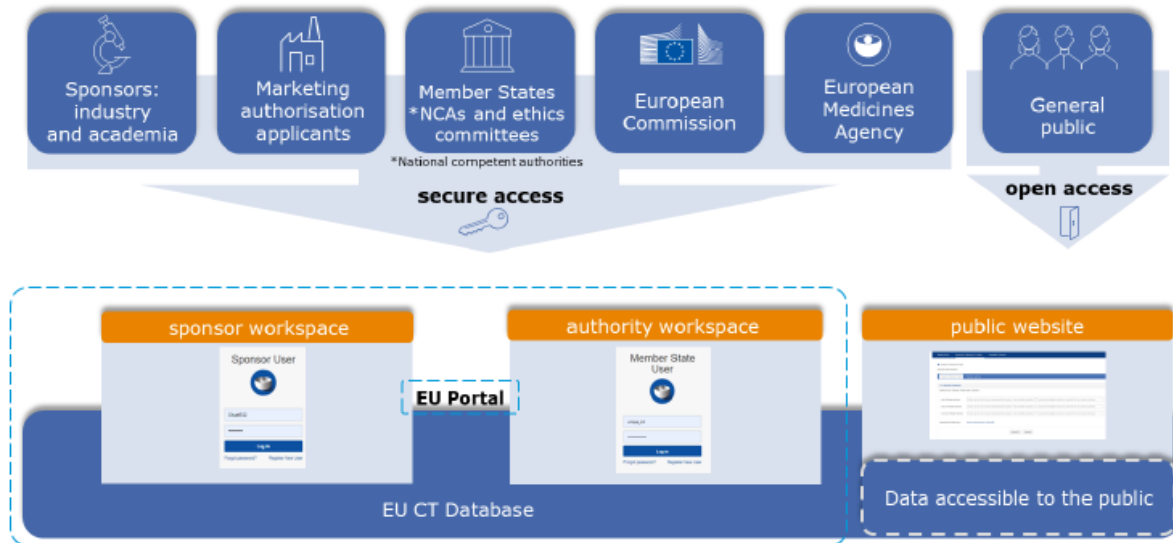


Abbildung 9: Clinical Trials Information System Übersicht ([39], S. 5)

Das Inkrafttreten der Verordnung hatte sich lange verzögert, da diese von der Verfügbarkeit der *Clinical Trials Information System* (CTIS) Plattform abhängig ist. Die EMA war für die Validierung des Systems zuständig und bewertete die Plattform am 21. April 2021 als voll funktionsfähig. Daraufhin hat die EU-Kommission am 31. Juli 2021 den Start der Verordnung sowie die Plattformverfügbarkeit sechs Monate nach der Veröffentlichung (31. Januar 2022) bestätigt [40]. Abbildung 9 illustriert die verschiedenen Benutzergruppen, die auf die verschiedenen Bereiche des CTIS zugreifen können [39]. Die Datenbank hat jeweils einen Arbeitsbereich für Sponsoren und Behörden. Sponsoren können dort Daten und Informationen für die Einreichung zusammenstellen. Dahingegen können die Behörden in ihrem Bereich den Sponsor im Vorfeld unterstützen und nach offizieller Einreichung Informationsanfragen zur Studie an diese stellen. Auf der separaten Webseite sollen für jeden öffentlich verfügbare Daten und Informationen über alle klinischen Prüfungen in der EU einsehbar sein.

Die Registrierung aller neuen klinischen Prüfungen erfolgt ab diesem Stichtag ausschließlich auf CTIS. Bereits laufende klinische Prüfungen dürfen bis zu drei Jahre nach Inkrafttreten der neuen Richtlinie nach der alten Richtlinie 2001/20/EC (CTD) weiterlaufen (31. Januar 2025) und müssen in diesem Zeitraum nach 536/2014 (CTR) übertragen werden ([41], Folie 16). Endet eine Prüfung in allen Mitgliedsstaaten bereits vor diesem Stichtag, so ist dieser Schritt nicht durchzuführen.

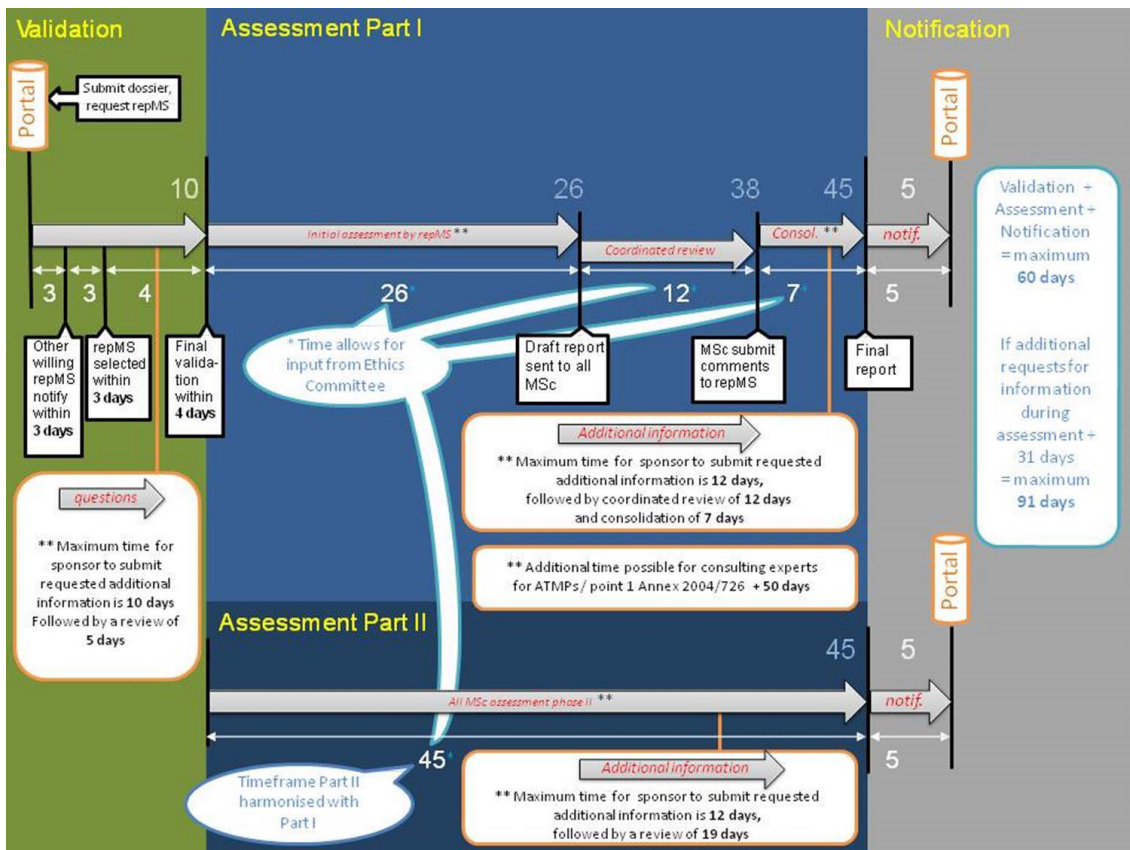


Abbildung 10: Einreichungsprozess und -dauer ([41], Folie 10)

Nach Einreichung der Unterlagen soll der Entscheidungsprozess in der Regel zwischen 60 und 91 Tagen inkl. Wochenenden dauern. Für Rückfragen sind, zusätzlich zu dem Bearbeitungszeitraum von 60 Tagen, maximal 31 Tage während der Beurteilungsphase vorgesehen (Abbildung 11). Damit dieser Zeitplan eingehalten werden kann, sind enge Zeitgrenzen gesetzt. Dies kann je nach Menge der Rückfragen an Sponsor, Mitgliedsstaaten, etc. ein aufwendiger Prozess sein. Deshalb sollten die eingereichten Unterlagen ein hohes Niveau haben sowie die Einreichenden auf eventuelle Rückfragen durch klare Zuständigkeiten vorbereitet sein. Im Portal erhalten alle Beteiligten mit dem sog. *Timetable* (Abbildung 12) eine Übersicht über die jeweiligen Aufgaben und Erledigungszeiträume.

# Timelines

Validation	Part I assessment	Part II assessment	Decision	Total
<b>Initial CTA</b>				
<b>10 days</b> (+10/+5)	<b>45 days</b> (+12/+19)	Same as Part I	<b>5 days</b>	<b>60 days</b> (max. 106 days)
<b>Additional MS</b>				
N/A	<b>52 days</b> (+12/+19)	Same as Part I	N/A	<b>52 days</b> (max. 83 days)
<b>Substantial Modification</b>				
<b>6 days</b> (+10/+5)	<b>38 days</b> (+12/+19)	Same as Part I	<b>5 days (Pt I)</b> <b>N/A (Pt II)</b>	<b>49/44 days</b> (max. 95/90 days)

Time for the sponsor to respond to questions  
Time for the RMS and CMS to assess and discuss responses

Abbildung 11: Zusammenfassung der Antwortzeiten ([42], Zeitcode 27:40 min)

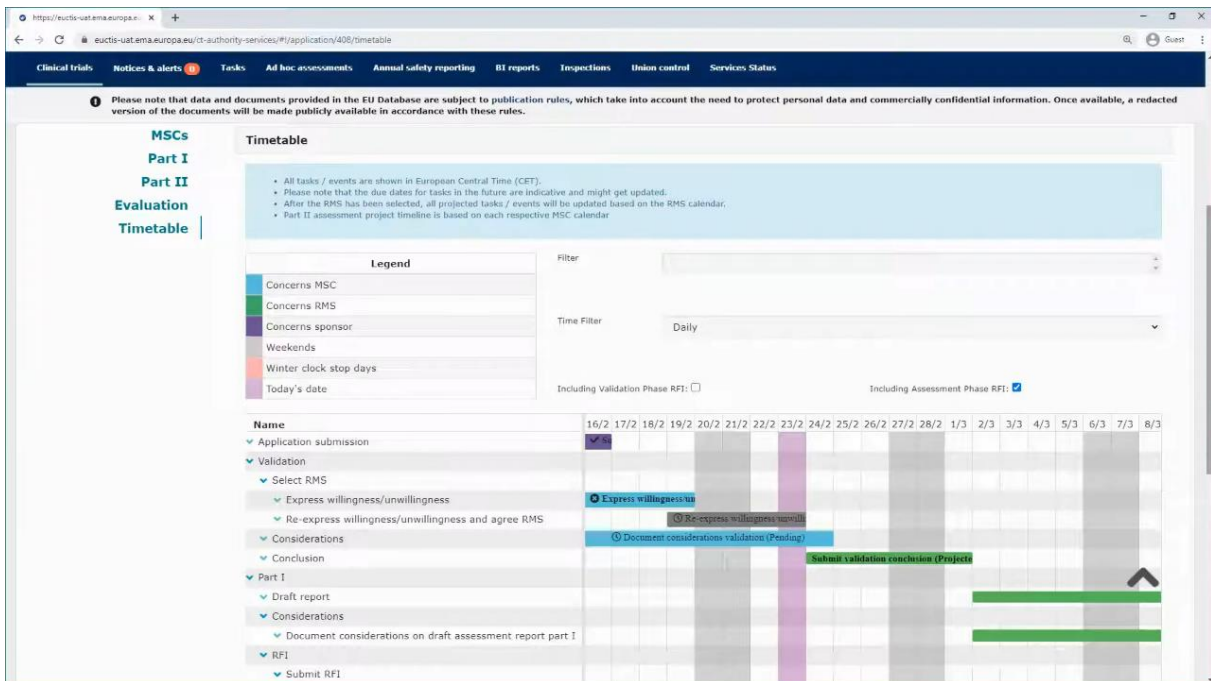


Abbildung 12: CTIS Timetable ([43], Zeitcode 1:56 min)

## 2.3 Fragestellung

Es existiert eine Vielzahl an technischen Systemen zur Patientendatenerfassung, allerdings werden die grafischen Möglichkeiten zur Visualisierung und Übersichtlichkeit nicht in vollem Umfang genutzt. Dies gilt auch für Studienmanagementsysteme, die sich meist um die Erfassung, Verarbeitung und statistische Analysen der gesammelten Daten kümmern. Der frühestmögliche Anwendungszeitpunkt eines Behandlungsplans ist zu Beginn der Planungsphase einer neuen klinischen Studie, in der viel Vorarbeit zu leisten ist und die involvierten medizinischen Fachabteilungen mit ins Boot geholt werden sollen. So erfordert die Entwicklung eines Studienprotokolls viel Vorlaufzeit, um u.a. die Ziele der Studie zu definieren, die richtigen Fragen zum richtigen Zeitpunkt zu stellen und die medizinischen Teilschritte zu definieren. Der Trial Outline Builder (TOB) könnte an dieser Stelle schon für eine grafische Übersicht sorgen, das Ineinandergreifen von verschiedenen Teilaspekten in Form von *Medical Events* aufzeigen und Diskussionen über den geplanten Behandlungsplan vereinfachen. Dadurch könnten frühzeitig Fehlannahmen in der Reihenfolge von Behandlungen erkannt werden und Probleme verhindern, die zu teuren und zeitaufwendigen Amendments oder im schlimmsten Fall zum Abbruch einer klinischen Prüfung führen können. Der in dieser Phase erstellte Behandlungsplan soll im weiteren Verlauf voll genutzt und mit den studienspezifischen *Study Events* und CRF Fragebögen verknüpft werden können. Mit dem Inkrafttreten der EU-Verordnung 536/2014 müssen nach Einreichung einer geplanten Studie auf dem EU-Portal Fragen zum Teil innerhalb weniger Tage beantwortet werden und da ist jede Erleichterung in der Verständlichkeit ein (Zeit-) Gewinn.

In der Phase nach dem Studienstart soll der Originalbehandlungsplan in jeder Patientensicht zur Verfügung stehen. So könnten behandelnde Ärzte, Study Nurses, Monitore, Studienleiter, Sponsoren und Behörden eine verbesserte Übersicht über den Behandlungsverlauf eines Patienten im Vergleich zum ursprünglichen Behandlungsplan haben und schneller Entscheidungen treffen können. Dadurch müssten die zum jeweiligen Betrachtungszeitpunkt interessantesten Study Events nicht mehr aufwendig gesucht werden, sondern sind als Medical Events auf dem Patientenbehandlungsplan in der zeitlichen Abfolge auf einen Blick sichtbar. Damit wäre direkt ersichtlich, ob und wann SAEs / SUSARs (*Serious Adverse Event / Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions*) aufgetreten sind, ob Behandlungen verzögert zum Originalplan durchgeführt wurden, zusätzliche Operationen notwendig waren, etc. Die TOB Timeline könnte auch helfen, Häufungen von *Patient Diaries / PROs* oder (S)AEs sichtbar zu machen und somit frühzeitig als Indizien für (weitere) Nebenwirkungen von Medikamenten wahrzunehmen. Dies kann für den *Leiter der klinischen Prüfung* (LKP) bzw. nach Inkrafttreten der EU-Verordnung 536/2014 [44] durch das jeweilige Prüfzentrum / Prüfer im Fall von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAEs) von Interesse sein, da diese zeitkritisch dem



Sponsor und dieser wiederum gegenüber dem BfArM meldepflichtig sind [45]. Findet die Studie in mehreren EU-Staaten statt, muss der Sponsor zudem „den dort zuständigen Behörden ebenfalls über in Deutschland aufgetretene unerwünschte Ereignisse“ [45] Bericht erstatten. In einem solchen Fall könnte ein patientenspezifischer grafischer Behandlungsplan eine bessere Gesamtübersicht über den betroffenen Patienten liefern und die Beurteilung der Umstände vereinfachen.

Auch aus Patientensicht kann es wünschenswert sein, wenn die eigene Behandlung besser nachvollziehbar mit dem Arzt besprochen werden kann. Dadurch könnten manche Fehler vermieden werden, da mehr Personen den Behandlungsfortschritt betrachten und eventuell beurteilen können.

Ein Ansatz für eine solch verbesserte Übersichtlichkeit der Planungs- sowie Ausführungsphase könnte eine tiefe Integration des TOBs innerhalb des Studienmanagementsystems ObTiMA bieten. Ebenso soll die Umsetzbarkeit von weiteren praktischen Funktionen wie die einfache Nutzbarkeit eines komplexen Randomisierungstools in einem solchen Plan untersucht werden.

### 3 Methodik und technologische Basis

In diesem Kapitel werden zunächst das Studienmanagementsystem ObTiMA, die Wissensmedienanwendung Webble World 3 sowie der darauf aufbauende TOB vorgestellt. Im Anschluss werden die angestrebte Kommunikation und Verzahnung sowie die technische Grundlage zwischen den Anwendungen erläutert.

#### 3.1 Entwicklungsgeschichte und Ausgangslage

Das Studienmanagementsystem ObTiMA [46] entstand im Rahmen mehrerer EU-Projekte wie ACGT [47], p-medicine [48], etc. und wird seitdem stetig weiterentwickelt. Die Hauptidee hinter ObTiMA ist die Durchführung klinischer Studien beginnend von der Planung (Trial Master Protocol), über das Design von CRF Fragebögen inklusive ontologischer Verknüpfungen, dem Ausfüllen der CRFs für den jeweiligen Patienten bis hin zum Abschluss der Studie innerhalb einer Plattform zu ermöglichen. Es wurde von Beginn an als Webdienst konzipiert, um den verschiedenen Benutzergruppen einen direkten rollenspezifischen Zugriff auf die Studiendaten zu ermöglichen. Für ältere Studiendatenbanken wurden üblicherweise Papier CRFs an die Studienzentrale gesendet und durch Abtippen in eine lokale Datenbank übertragen. So ist ein Vorteil von Online-Studienmanagementsystemen wie ObTiMA, dass auch der behandelnde Arzt in der jeweiligen Klinik digitalen Zugriff auf die CRFs seiner eigenen Patienten hat und somit Rückfragen seitens der Studienzentrale oder des Monitors zeitnah selbst beantworten kann. Mit der direkten Dateneingabe ergibt sich eine deutlich erhöhte Lesbarkeit von CRFs, da handschriftlich ausgefüllte und zum Teil noch per Fax gesendete Fragebögen mitunter schwer entzifferbar sind.

Technologisch wurde ObTiMA nach dem *Model View Controller* (MVC) Prinzip aufgebaut. Im Backend basiert ObTiMA auf Java und die im Webbrowser aufrufbaren Seiten wurden mittels *PrimeFaces* [49] und *Jakarta Server Faces* (JSF) [50] erstellt und diese werden über einen *Apache Tomcat* Webserver [51] ausgeliefert. Die dauerhafte Speicherung aller erfassten Daten erfolgt in einer PostgreSQL Datenbank. Als vorangeschaltetes Anmeldesystem kommt Keycloak zum Einsatz, welches bei erfolgreichem Login eine mit Spring Security erstellte Benutzersession in ObTiMA verwaltet. Eine generelle, wenn auch schon etwas ältere Übersicht zu ObTiMA findet sich im Paper von Holger Stenzhorn et al. [52].

In den verschiedenen EU-Projekten wurde ObTiMA einerseits selbst weiterentwickelt, andererseits aber auch als technische Machbarkeitsstudie angesehen, indem verschiedene Tools von Projektpartnern eingebunden wurden. Diese durften zumeist leider nur bis zum jeweiligen Projektende verwendet werden. Durch die verschiedenen Anwendergruppen gab es zudem viele Ideen, Benutzerwünsche und abzubildende Nutzungsszenarien. Einige dieser Ideen und Umsetzungen haben sich als erfolgsversprechend erwiesen, während andere sich nicht in die

gewünschte Richtung entwickelt haben. So ist es nicht weiter erstaunlich, dass es über den langen Entwicklungszeitraum immer wieder lose Enden durch technisch nicht weit genug umgesetzter Ideen oder gar den Wegfall von Lösungen gab. Der TOB gehört zu einem dieser losen Enden, welche mit dieser Arbeit geschlossen werden sollen. Ursprünglich wurde die Software von der Forschungsgruppe um Prof. Dr. Yuzuru Tanaka an der Hokkaido Universität in Sapporo im Rahmen des EU-Projekts *p-medicine* [48] entwickelt. Damals wurde auf die Programmiersprache *Silverlight* [53] von Microsoft für die dem TOB zugrundeliegende Software *Webble World 2.0* eingesetzt. Dies war zu Beginn der Entwicklung eine gute Idee, da *Silverlight* im Vergleich zu *Adobe Flash* deutlich weniger Sicherheitsprobleme aufwies. Jedoch konnte sie sich bei Webentwicklern und Benutzern nicht durchsetzen, da der Markt zu dem Zeitpunkt schon durch *Adobe Flash* beherrscht wurde und eine Verfügbarkeit auf verschiedenen Betriebssystemen zu Beginn nicht gegeben war. Mit dem Aufkommen von HTML5 wurden die positiven Eigenschaften von Flash und Silverlight in den normalen Browserstandard übertragen und die negativen Punkte wie zusätzliche Plugin Installationen und deren regelmäßige Updates entfielen. Diese Entwicklung hat sich mit der Verbreitung von Smartphones und Tablets beschleunigt, da insbesondere der frühere Apple Chief Executive Officer Steve Jobs Flash wegen seiner vielfältigen Sicherheitsproblemen nicht auf den Geräten mit dem durch Apple entwickelten iOS-Betriebssystem einsetzen wollte. In diesem Marktumfeld hat auch Microsoft beschlossen die weitere Entwicklung einzustellen und das Bereitstellen von Sicherheitspatches zum 12. Oktober 2021 zu beenden [39]. Durch diese Entscheidung musste *Webble World* auf eine neue technologische Basis gesetzt und neu implementiert werden. Die Arbeitsgruppe wollte nun auf eine technologisch langfristige Lösung setzen und entschied sich für JavaScript auf Basis von NodeJS [55] und AngularJS [56]. Daraus entstand die Plattform *Webble World 3* [57] für vielfältige JavaScript Anwendungen, die in sogenannten Webbles gekapselt sind. Mit dieser Änderung wurde eine erneute Implementierung des TOBs notwendig und es kam zu zeitlichen Verschiebungen. So konnte zum Ende von *p-medicine* der Nutzen eines digitalen Behandlungsplans in einfacher Form gezeigt werden, aber die ursprünglich geplante Verzahnung zwischen ObTiMA und dem TOB wurde nicht erreicht.

Aufseiten von ObTiMA wurde während *p-medicine* eine erste Datenstruktur zur Verwaltung der Medical Events des Behandlungsplans durch das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) [58] erstellt. Diese Java Klassen wurden nach Projektende wegen der ungewissen Zukunft des TOBs aus ObTiMA entfernt, aber zu Beginn dieser Arbeit über das Versionsmanagementsystem wiederhergestellt. Die ursprüngliche Datenstruktur wurde nur insoweit rekonstruiert, wie sie der im TOB vorhandenen *JavaScript Object Notation* (JSON) Struktur entsprach. Das Auseinanderlaufen der Entwicklung zeigte sich schon alleine darin, dass ObTiMA die Möglichkeiten von Study Events und Sektionen in CRFs bot, während der TOB ausschließlich CRFs mit Fragen erwartete. Eine Zwischenlösung war damals eine Webseite, die

vom TOB aufgerufen wurde und zur Laufzeit die gewünschten Daten als HTML Tabellen auslieferte. Angedacht war zwar eine Verbindung zwischen beiden Anwendungen, eventuell mittels *Representational State Transfer* (REST), die aber aus Zeitgründen nie richtig begonnen wurde. Eine Speicherung des Behandlungsplans war bis dahin leider nur als JSON Code im TOB möglich, der zudem noch durch den Anwender lokal gesichert und bei jeder Nutzung manuell neu geladen werden musste. Als Nachweis für die technische Machbarkeit waren die Lösungsansätze in Ordnung, aber kaum ein Anwender würde ein solch eingeschränktes und fehleranfälliges System im normalen Alltag auf Dauer nutzen wollen.

## 3.2 ObTiMA

In diesem Kapitel werden die wichtigsten Abläufe und Komponenten von ObTiMA auf Anwenderenebene kurz vorgestellt. Dies dient zur Vorbereitung zum besseren Verständnis der Interoperabilität zwischen ObTiMA und dem TOB, da letzterer auf viele vorhandene Funktionen und Strukturen zur Datenbereitstellung und -visualisierung zurückgreift.

### 3.2.1 Studiendesignphase

Die Erstellung einer neuen klinischen Studie in ObTiMA erfolgt durch den ObTiMA Administrator, um als Seitenbetreiber die Anzahl der betriebenen Studien besser kontrollieren zu können. Zu diesem Zeitpunkt reichen *Name* und *Akronym* der Studie als minimale Informationen aus, damit im Anschluss der Benutzer mit der Rolle des *Trial Chairman* die konkrete Studienplanung beginnen kann. Nach dem erstmaligen Speichern werden die Funktionen zum Erstellen eines Studienprotokoll sowie Exportmöglichkeiten im *Trial* Menüpunkt freigeschaltet. Auf der angezeigten Seite selbst erscheinen weitere Reiter mit denen CRFs und Study Events erstellt sowie die teilnehmenden Organisationen und deren jeweiligen Mitglieder für die aktuell ausgewählte Studie aktiviert werden können. Bevor eine umfangreiche Studie letztendlich starten kann, hat sie in der Regel eine längere Planungsphase hinter sich, da eine sinnvolle Definition von Fragebögen im Einklang mit denen zu definierenden Studienziele und der Art und Weise der Erfassung viel Zeit und Feinschliff erfordert. Ebenso muss eine Reihe internationaler sowie nationaler rechtlicher Anforderungen und Bestimmungen erfüllt werden, die u.a. in Kapitel 2 beschrieben wurden. Einige der wichtigsten Informationen wie Name, Akronym, Logo und Art der Studie sowie EudraCT Nummer (zur Identifizierung des entsprechenden Eintrags im europäischen Register für klinische Studien mit Humanarzneimitteln), Sponsor Nummer, Start- und Enddatum, Aufnahmezeitraum für neue Patienten, etc. können direkt in die Übersichtsseite der Studie übernommen werden. Zusätzlich können technische Funktionalitäten wie Regeln für die automatische Generierung von Pseudonymen, die Nutzung des TOBs und Ontologien definiert werden (Abbildung 13).

The screenshot displays the 'Trial under Development' view in ObTiMA for the trial 'Randomet2017'. The interface is organized into several sections:

- Header:** Shows the trial name 'Randomet2017' and 'Manage Trial' options. Navigation tabs include 'Trial' and 'Administration'.
- Overview:** A set of tabs for different trial management areas: Overview, CRFs, Study Events, TOB, Organizations, Users, Biobanks, and Stratification / Randomization.
- Main Form:**
  - General:** Contains fields for 'Acronym\*' (Randomet2017), 'Name\*' (Randomet2017), and 'Status' (Under Development). It also has checkboxes for 'Prospective', 'Randomized', and 'Stratified', and a 'Type' dropdown set to 'Treatment'.
  - Chairmen:** A table with columns 'First Name' and 'Last Name', listing 'Stefan' and 'Theobald'.
  - Description:** A large text area for trial description.
  - Runtime:** Fields for 'Start' and 'End' dates.
  - Recruitment:** Fields for 'Start' and 'End' dates.
  - Sample Size:** Fields for 'Minimum' and 'Maximum' values.
  - Identifiers:** A section with a 'Label' field and a message 'No identifiers available'.
  - Pseudonym:** Options for 'Patient pseudonym only' (No), 'Generate pseudonym automatically' (Yes), 'Pseudomization Method' (Organization based), and 'Patient No. length (pseudonym part)' (3).
  - Trial Outline Builder:** A section with 'TOB' set to 'Yes' and 'Event Activation' set to 'Auto Activation'.
  - Available Ontologies:** A table with columns 'Acronym' and 'Name', showing 'No records found'.
  - Tags:** A field for entering tags.
- Buttons:** 'Save', 'Reset', and 'Release' buttons are located at the bottom of the form.

Abbildung 13: „Trial under Development“-Ansicht in ObTiMA

### 3.2.1.1 Case Report Forms und CRF Creator

Eine der mächtigsten Funktionen von ObTiMA ist der *CRF Creator* zum Erstellen klinischer Fragebögen. Zum Studienstart muss mindestens ein CRF vorhanden sein, allerdings können umfangreiche Studien aus mehr als 20 CRFs mit insgesamt mehreren hundert bis zu mehrere tausend Fragen bestehen.

Acronym	Name	Version	Description	Creation Date/Time	Last Modification Date/Time
F1	REGISTRATION	1.0414	Randomet2017 Study Registration Form Version	Sep 16, 2019, 12:33:28 PM	May 25, 2021, 12:59:37 PM
F2_AE	ADVERSE EVENT	1.0350	Note: AEs must be reported from day 1 of the preoperative chemotherapy until the end of the preoperative chemotherapy. Please provide one AE CRF for each preoperative chemotherapy cycle. SAEs have to be reported from Day 1 of the preoperative chemotherapy until 28 days after completion of preoperative chemotherapy!	Feb 11, 2021, 1:24:27 PM	May 25, 2021, 12:59:50 PM
F2_CM	CONCOMITANT MEDICATION	1.0161	Please indicate the medication that the patient has received. Medication to be reported: Packed red cells, platelets, anticoagulation, albumin, coagulation factors, defibrotide, Dexrazoxane, antihypertensive medication Reporting Period: Medication administration must be reported from the beginning of the preoperative chemotherapy until 28 days after completion of the preoperative chemotherapy.	Feb 3, 2021, 11:23:42 AM	May 25, 2021, 1:00:00 PM
F2_VAD	PRE-OPERATIVE CHEMOTHERAPY VAD	1.0216	Pre - operative chemotherapy documentation for patients randomised to the standard arm VAD (Vincristine, Actinomycin D, Doxorubicin)	Feb 3, 2021, 2:49:22 PM	Jun 18, 2021, 5:48:33 PM
F2_VCE	PRE-OPERATIVE CHEMOTHERAPY VCE	1.0297	Pre - operative chemotherapy documentation for patients randomised to the experimental arm VCE (Vincristine, Carboplatin, Etoposide)	Feb 3, 2021, 2:49:22 PM	Jun 18, 2021, 5:49:52 PM
F2R	RADIOLOGY	1.0547		Sep 25, 2019, 11:46:21 AM	Jul 2, 2021, 3:11:43 PM
F2TM	TUMOUR MEASUREMENT	1.0054	Tumour size during course of the treatment and as part of follow-up (if applicable). To be completed after each treatment assessment.	Sep 23, 2019, 12:47:50 PM	Jul 7, 2021, 5:43:36 PM
F3	OPERATIVE FINDINGS	1.0133	In case of bilateral tumour, please fill out a separate CRF for each side (left/ right).	Oct 28, 2019, 11:51:34 AM	Jun 17, 2021, 11:37:00 PM
F3C	SURGERY RELATED COMPLICATIONS	1.0229	This CRF must be filled out by the attending Surgeon and transferred to the Oncologist-in-charge of the patient. Oncologist-in-charge is asked to review this checklist 1 year after the surgery in view of eventual delayed postoperative complications (e.g. bowel occlusion), and to fill out the concerned parts of the form together with the involved surgeon; then the form should be sent to the SIOP Nephroblastoma Trial & Study Office. If there were no complications within 1 year of post-nephrectomy follow-up, please confirm this by sending the form filled out adequately. In case of any problems please contact the SIOP Nephroblastoma Trial & Study Office.	Oct 29, 2019, 11:07:44 AM	May 25, 2021, 1:02:17 PM
F3M	METASTASECTOMY	1.0198	Please fill in a separate form for each procedure.	Nov 12, 2019, 2:20:40 PM	May 25, 2021, 1:02:28 PM

Abbildung 14: Auflistung aller CRFs einer Studie in ObTiMA

Da es vereinzelt Fragebögen mit mehr als 100 Fragen geben kann, ist es sinnvoll diese thematisch oder zeitlich innerhalb eines CRFs zu kapseln. Dadurch erhöht sich die Auffindbarkeit von Themenkomplexen durch die späteren Anwender und reduziert die Fehlerrate beim Ausfüllen. In ObTiMA werden diese Bereiche als *Sections* bezeichnet (Abbildung 15), die im geöffneten CRF immer auf der linken Seite zu finden sind. Die rechte Seite zeigt hingegen alle Fragen der ausgewählten Sektion an (Abbildung 17).

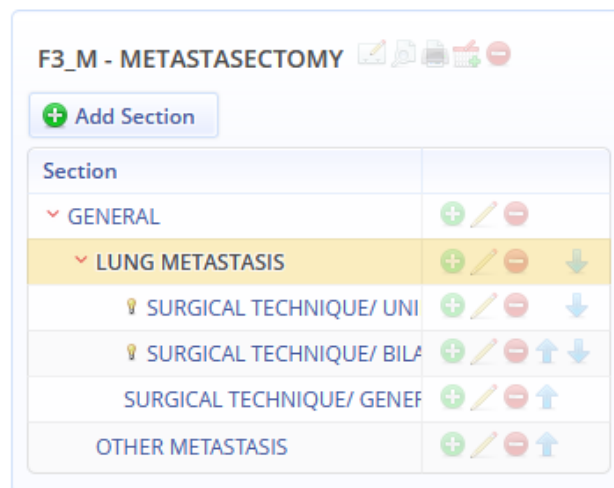


Abbildung 15: CRF Sektionen mit angewählter Sektion (gelb) in ObTiMA

Bei der Erstellung einer Frage können die Antwortmöglichkeiten für den klinischen Anwender im *CRF Creator* vorab festgelegt werden. Die Antworttypen bieten hierbei die Bandbreite von Freitext- und Zahlenfeldern, Datums- und Zeitangaben, vorgegebene Einzel- oder Mehrfachantworten, Datei Upload, etc. (Abbildung 16). Um dem Studienpersonal einen verbesserten Kontext oder eine Hilfestellung an die Hand zu geben, lassen sich zwischen einzelnen Fragen Informationstexte, Hyperlinks und Bilder für weitergehende Erklärungen setzen (Abbildung 17). Werden Abläufe wie im Fall von Blut- und Urinproben regelmäßig im Rahmen einer klinischen Studie durchgeführt, können Sektionen als wiederholbar definiert werden. Der Sektionsname erhält automatisch eine aufschlussreiche Erweiterung, damit beispielsweise sichtbar ist, wann eine Probe entnommen wurde. Hierfür muss in einer Sektion eine Freitext-, Datums- oder Radio Button Frage als Wiederholungselement definiert werden, da deren Antworten weitgehend eindeutig sind.

CRFs sind wegen der Abdeckung von vielen Eventualitäten mitunter sehr umfangreiche Fragebögen. Die sichtbare Komplexität in ObTiMA kann im Vergleich zu den Papierfragebögen reduziert werden, indem eine vorgegebene Antwortmöglichkeit direkt mit den darauf aufbauenden Fragen gekoppelt wird. So werden nur die zu beantwortenden Fragen angezeigt und der CRF wirkt dadurch kompakter und aufgeräumter, was wiederum zu einer höheren Akzeptanz und Antwortrate führen kann.



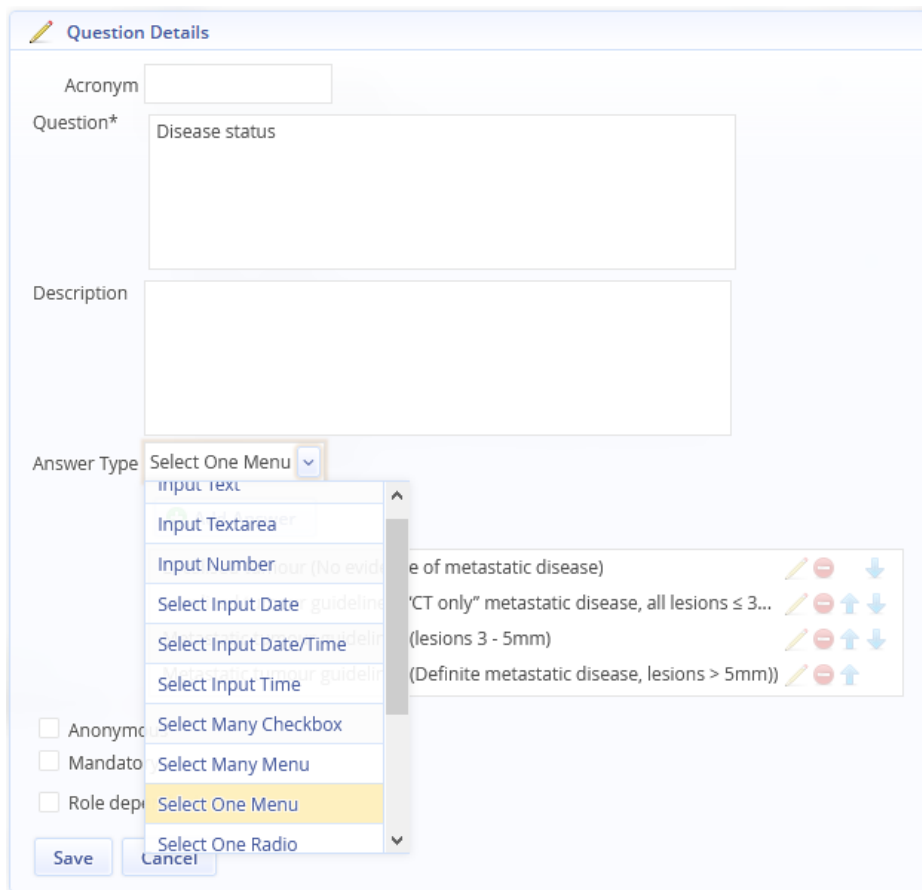


Abbildung 16: Question Popup mit verfügbaren Antworttypen in ObTiMA

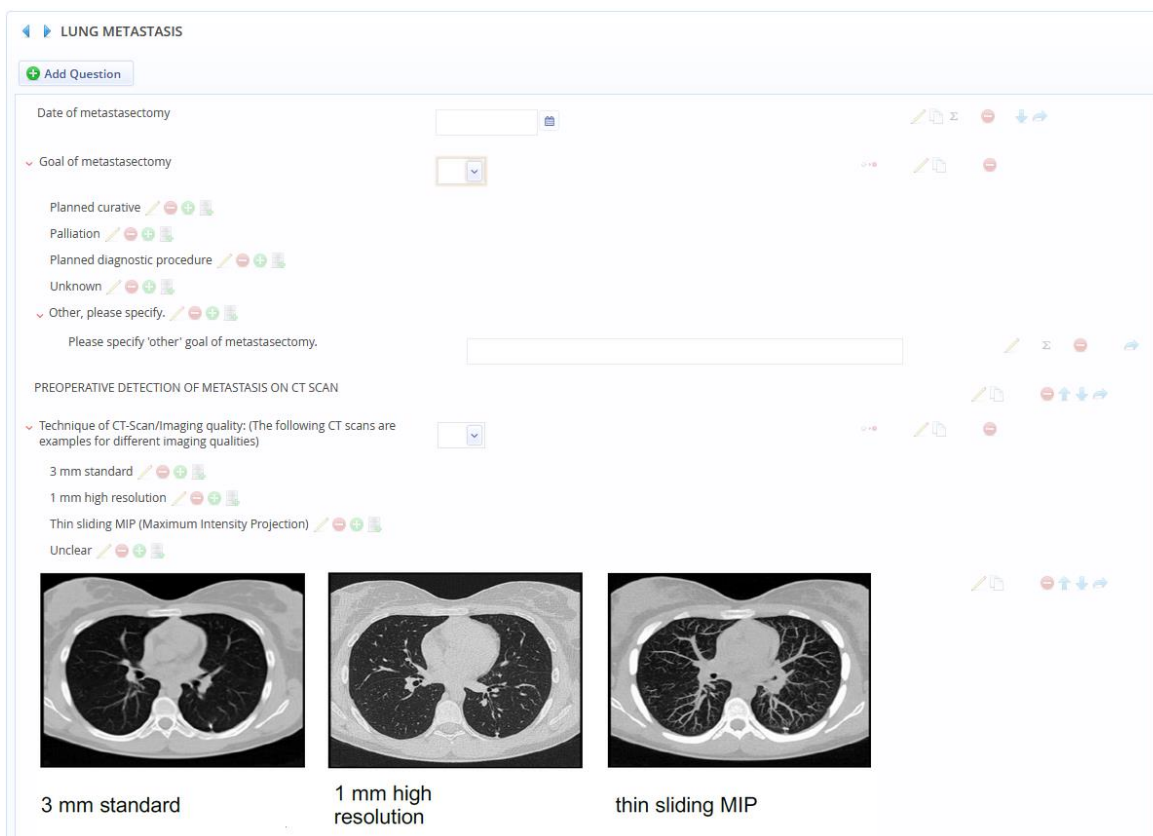


Abbildung 17: Zusatzinformationen wie Bilder zwischen den Fragen in ObTiMA

### 3.2.1.2 Study Events

Ein oder mehrere CRFs werden zu sogenannten Study Events zusammengefasst, um Fragebögen thematisch zu bündeln und somit die Übersicht für die späteren Anwender zu erhöhen. Dies gilt insbesondere für wiederholbare Study Events, da mehrere gleichnamige CRFs in Bezug zueinanderstehen können und diese „paketweise“ angezeigt werden.

Acronym ^	Name ^	Description ^	Default ^	Creation Date/Time ^	Last Modification Date/Time ^	
	SAE	The Study Event comprises the following CRF: F8_SAE (SAE Form)	●	May 20, 2021, 2:08:56 PM	May 20, 2021, 2:08:56 PM	⊖
1	IMAGING	The Study Event comprises the following CRF(s): F2R (Reference Radiology) and F2TM (Tumour Measurement)	●	Jul 7, 2021, 5:48:48 PM	Jul 7, 2021, 6:14:58 PM	⊖
2	DIAGNOSIS/ BASELINE INFORMATION	The Study Event comprises the following CRF(s): F1 (Registration), F_RR (Randomization Request), F12a (Bilateral Wilms Tumour)	●	May 20, 2021, 2:10:36 PM	Jul 7, 2021, 6:14:48 PM	⊖
3	PRE-OPERATIVE CHEMOTHERAPY/ RESPONSE	The Study Event comprises the following CRF(s): F2_AE (Adverse Events), F2_CM (Concomitant Medication), F2_VCE/_VAD (Preoperative Chemotherapy), F12b (Bilateral Wilms - Tumour Treatment Assessment), F21 (Metastasis Response)	●	May 20, 2021, 2:13:29 PM	Jul 7, 2021, 6:14:26 PM	⊖
4	TUMOUR NEPHRECTOMY/ HISTOLOGY	The Study Event comprises the following CRF(s): F3 (Operative Findings), F3C (Surgery Related Complications), F3MIS (Minimal Invasive Surgery), F4 (Pathology), F11 (Non - Wilms Tumour Form), F15 (Reference Pathology), F16 (Panel Pathology)	●	May 20, 2021, 2:15:05 PM	Jul 7, 2021, 6:14:02 PM	⊖
5	POST - OPERATIVE TREATMENT	The Study Event comprises the following CRF(s): F3M (Metastasectomy), F6 (Radiotherapy), F7 (Post - Operative Treatment), F7_POAE (Adverse Events during post - operative treatment) F21 (Metastasis Response)	●	May 20, 2021, 2:16:35 PM	Jul 7, 2021, 6:13:46 PM	⊖
6	END OF TREATMENT	The Study Event comprises the following CRF: F20A/B (End of treatment for Unilateral/ Bilateral cases)	●	May 20, 2021, 2:17:29 PM	Jul 7, 2021, 6:13:23 PM	⊖
7	FOLLOW - UP	The Study Event comprises the following CRF: F9 (Follow - Up Form)	●	May 20, 2021, 2:19:06 PM	Jul 7, 2021, 6:13:13 PM	⊖
8	RELAPSE	The Study Event comprises the following CRF(s): F4 (Pathology), F6 (Radiotherapy), F15 (Reference Pathology), F16 (Panel Pathology), F17 (Relapse/ Progression), F17R (Relapse/ Progression Imaging) F17T (Treatment for Relapse/ Progression)	●	May 20, 2021, 2:22:03 PM	Jul 7, 2021, 6:13:04 PM	⊖
BIO	BIOMATERIAL	The Study Event comprises the following CRF: F5 (Biomaterial Form)	●	May 20, 2021, 2:22:53 PM	May 20, 2021, 2:22:53 PM	⊖
TOX	TOXICITY	The Study Event comprises the following CRF(s): F8C (Cardiotoxicity Form), F8N (Nephrotoxicity Form), F8O (Otoxicity Form)	●	May 20, 2021, 2:23:43 PM	May 20, 2021, 2:23:43 PM	⊖

Navigation: << 1 >> 25

Buttons: Create Add Safety Event

Abbildung 18: Liste aller Study Events einer Studie in ObTiMA

Ein neues Study Event kann mit dem *Create* Button erstellt oder ein bestehendes Study Event mit einem Klick auf dessen Namen geöffnet werden. In beiden Fällen öffnet sich eine neue Seite, in der alle verfügbaren CRFs in der oberen rechten Hälfte aufgelistet werden (*Available CRFs*). Darunter befindet sich eine zweite Liste mit allen dem Study Event zugewiesenen CRFs (*Selected CRFs*).

Abbildung 19 zeigt beispielhaft das Study Event *DIAGNOSIS/ BASELINE INFORMATION*, welches drei CRFs beinhaltet.

Acronym 2

Name\* DIAGNOSIS/ BASELINE INFORMATION

OID

Description

The Study Event comprises the following CRFs:  
 F1 (Registration),  
 F\_RR (Randomization Request),  
 F12a (Bilateral Wilms Tumour)

Repeatable  Yes  No

Type Scheduled

Default Study Event  Yes  No

Acronym	Name	Version	Description	Creation Date/Time	Last Modification Date/Time
F2_AE	ADVERSE EVENT	1.0350	Note: AEs must be reported from day 1 of the preoperative chemotherapy until the end of the preoperative chemotherapy. Please provide one AE CRF for each preoperative chemotherapy Cycle. SAEs have to be reported from Day 1 of the preoperative chemotherapy until 28 days after completion of preoperative chemotherapy.	Feb 11, 2021, 1:24:27 PM	May 25, 2021, 12:59:50 PM
F2_CM	CONCOMITANT MEDICATION	1.0161	Please indicate the medication that the patient has received. Medication to be reported: Packed red cells, platelets, anticoagulation, albumin, coagulation factors, defibrotide, Deoxazone, antihypertensive medication Reporting Period: Medication administration must be reported from the beginning of the preoperative chemotherapy until 28 days after completion of the preoperative chemotherapy.	Feb 3, 2021, 11:23:42 AM	May 25, 2021, 1:00:00 PM
F2_VAD	PRE-OPERATIVE CHEMOTHERAPY VAD	1.0216	Pre - operative chemotherapy documentation for patients randomised to the standard arm VAD (Vincristine, Actinomycin D, Doxorubicin)	Feb 3, 2021, 2:49:22 PM	Jun 18, 2021, 5:48:33 PM
F2_VCE	PRE-OPERATIVE CHEMOTHERAPY VCE	1.0297	Pre - operative chemotherapy documentation for patients randomised to the experimental arm VCE (Vincristine, Carboplatin, Etoposide)	Feb 3, 2021, 2:49:22 PM	Jun 18, 2021, 5:49:52 PM
F2R	RADIOLOGY	1.0547		Sep 25, 2019, 11:46:21 AM	Jul 2, 2021, 3:11:43 PM
F2TM	TUMOUR MEASUREMENT	1.0054	Tumour size during course of the treatment and as part of follow-up (if applicable). To be completed after each treatment assessment.	Sep 23, 2019, 12:47:50 PM	Jul 7, 2021, 5:43:36 PM
F3	OPERATIVE FINDINGS	1.0133	In case of bilateral tumour, please fill out a separate CRF for each side (left/ right).	Oct 28, 2019, 11:51:34 AM	Jun 17, 2021, 11:37:00 PM
F3C	SURGERY RELATED COMPLICATIONS	1.0229	This CRF must be filled out by the attending Surgeon and transferred to the Oncologist-in-charge of the patient. Oncologist-in-charge is asked to review this checklist 1 year after the surgery in view of eventual delayed postoperative complications (e.g. bowel occlusion), and to fill out the concerned parts of the form together with the involved surgeon; then the form should be sent to the SIOP Nephroblastoma Trial & Study Office. If there were no complications within 1 year of post-nephrectomy follow-up, please confirm this by sending the form filled out adequately. In case of any problems please contact the SIOP Nephroblastoma Trial & Study Office.	Oct 29, 2019, 11:07:44 AM	May 25, 2021, 1:02:17 PM
F3M	METASTASECTOMY	1.0198	Please fill in a separate form for each procedure.	Nov 12, 2019, 2:20:40 PM	May 25, 2021, 1:02:28 PM
F3MIS	MINIMAL INVASIVE SURGERY	1.0170	This Form needs to be used in addition to F3 (surgical form) in case of MIS	Nov 13, 2019, 3:04:18 PM	May 25, 2021, 1:02:40 PM

Available CRFs

Acronym	Name	Version	Description	Creation Date/Time	Last Modification Date/Time
F1	REGISTRATION	1.0414	Randomet2017 Study Registration Form Version	Sep 16, 2019, 12:33:28 PM	May 25, 2021, 12:59:37 PM
F12A	BILATERAL WILMS TUMOUR	1.0023		Jan 21, 2020, 2:02:43 PM	May 25, 2021, 1:04:50 PM
F_RR	Randomization Request Form	1.0060	This form must be filled out, printed out and mailed/ faxed to: E-Mail: nephroblastom-studienzentrale@uks.eu Fax: ++49-6841-1628024 The randomisation will be carried out and the result will be entered into the eCRF by the central study office.	Jan 18, 2021, 5:52:40 PM	May 25, 2021, 1:06:23 PM

Save    Reset    Cancel

Abbildung 19: Study Event mit hinzugefügten CRFs in ObTiMA

Auf der linken Seite des Study Events müssen Name und Akronym eingegeben und darunter können weitere Einstellungen vorgenommen werden. Diese umfassen die Wiederholbarkeit sowie das automatische Hinzufügen des Study Events beim Anlegen eines neuen Patienten. Dadurch kann dem Dokumentar bzw. dem lokalen Arzt die Entscheidung abgenommen werden, welche Study Events unerlässlich für die Studie und welche optional sind. Des Weiteren unterscheidet ObTiMA die drei Study Event Typen *Scheduled*, *Unscheduled* und *Common*. Während *Scheduled* alle geplanten klinischen Events abbildet, fallen unter *Unscheduled* alle ungeplant auftretenden Events wie SAEs, Notoperationen, etc. *Common* definiert den Fall mehrfach genutzter Study Events.

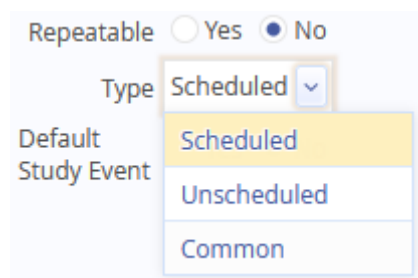


Abbildung 20: Einstellungsmöglichkeiten des Study Events in ObTiMA

### 3.2.2 Benutzerrechte und Datensicherheit

Dieses Kapitel zeigt wie durch das ObTiMA Benutzermanagement mittels Studienrollen inklusive ihrer vordefinierten Rechte und den zuweisbaren Organisationseinheiten der studienspezifische Zugriff auf Patientendaten angepasst werden kann.

#### 3.2.2.1 Organisationen und Benutzer

Ein Pfeiler für den Datenschutz innerhalb von ObTiMA sind granular einstellbare Rollen und Rechte für den jeweiligen Benutzer. Ein Benutzer muss immer einer Organisation zugeordnet sein, die beispielsweise festlegt, dass der behandelnde Arzt nur die Patienten seiner eigenen Organisation(en) einsehen kann.

[User Details](#) | [Login Settings](#) | [Trial Roles](#) | [Audit](#)

User\* stefan.theobald

Enabled  
 Administrator

**Person**

Title

First Name\* Stefan

Last Name\* Theobald

Birthdate

Gender

Language German

**Organizations**

- Universitätsklinikum des Saarlandes
  - Zentrum für Frauen, Kinder und Adoleszente
    - Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

**Contact**

Phone

Mobile

E-Mail\* stefan.theobald@uks.eu

**Address**

Street

Building

Postcode

Place/City

Country

**Note**

**Abbildung 21: Dem Benutzer zugewiesene Organisationen in ObTiMA**

Hinter jeder dieser zugewiesenen Organisationen steht entweder ein Krankenhaus, Klinikum oder Institut inklusive der Adresse und den aktuellen Kontaktinformationen des jeweiligen Organisationsverantwortlichen.

Name\* Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

**Address**

Street

Building Gebäude 9

Postcode 66421

Place/City Homburg

Country Germany

**Sub-Organizations**

**Organization**

**Note**

**Contact**

Phone

Mobile

E-Mail

Homepage

**Head**

Title

First Name

Last Name

**Abbildung 22: Organisationsseite in ObTiMA**

Damit ein Benutzer Zugriffsrechte auf die Studie erhält, muss der Trial Chairman zunächst in der Studienübersicht unter dem Tab *Trial* → *Manage* → *Organizations* die teilnehmenden Kliniken definieren. Wie in Abbildung 23 erkennbar ist, lassen sich keine ganzen Organisationen dem Trial direkt hinzufügen, sondern immer nur die jeweiligen Unterorganisationen. Dies dient der Vermeidung von zu großen Nutzerkreisen, die auf alle Patienteninformationen zugreifen könnten.

Während einer langen Studienlaufzeit kann es dazu kommen, dass Organisationen geschlossen werden oder wegen dem Fehlen von ausreichend qualifiziertem Studienpersonal ausscheiden. Die davon betroffenen Patienten können in dieser Situation zur weiteren Behandlung auf andere Kliniken übertragen werden, sofern sie weiterhin an der Studie teilnehmen wollen. Für Patienten ohne aktive Organisation gibt es eine eigene Suchfunktion, die alle Betroffenen für den *Trial Chairman* auflistet.

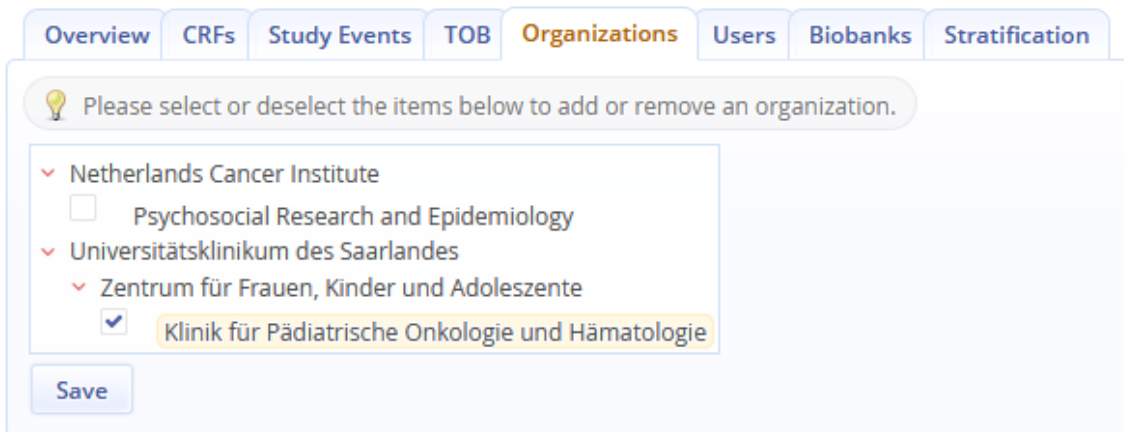


Abbildung 23: Verfügbare Organisationen in ObTiMA

### 3.2.2.2 Rollen und Rechte

Ein Benutzer kann eine oder mehrere Rollen in einer Studie ausüben, darunter auch welche die einer zeitlichen Beschränkung unterliegen (Abbildung 24). Diese Rollen beinhalten eine Reihe von Rechten, die innerhalb der Studie granular den Zugriff auf ObTiMA Funktionen sowie Patientendaten regeln. Während beispielsweise jemand mit der Rolle des *Local Physician* die Daten seiner eigenen Patienten komplett einsehen kann, erhält ein *Trial Monitor* zwar Zugriff auf alle Patienten, allerdings ohne identifizierende Stammdaten. Jede der zugewiesenen Rollen lassen sich jeweils mit einer Gültigkeitsdauer ausstatten. Ohne Angabe sind diese bis auf Widerruf unbefristet bis Studienende gültig.


<input type="checkbox"/>	Role 	Valid	
		From	Until
<input type="checkbox"/>	Trial Chairman		
<input type="checkbox"/>	Consultant	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	DSMC Member	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	Local Molecular Biologist	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	Local Pathologist	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	Local Physician	Sep 1, 2020	Dec 31, 2023
<input type="checkbox"/>	Local Physician (on Duty)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	Local Radiologist	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	Local Radiotherapist	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	Local Data Manager/Study Nurse	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	Local Surgeon	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	National Coordinator	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	Investigator	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	Reference Molecular Biologist	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	Reference Pathologist	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	Reference Radiologist	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	Reference Radiotherapist	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	Reference Surgeon	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	Sponsor	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	Trial Statistician	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	Super Data Manager	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	Trial Monitor	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	Trial Data Manager/Study Nurse	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Abbildung 24: Dem Benutzer zugewiesene Rolle in ObTiMA



### 3.2.2.3 Rollenspezifische Anzeige von CRFs

In einer Studie kann es unerlässlich sein, dass bestimmte Informationen in Form von ganzen CRFs, Sektionen oder eine einzelne Frage nur einer eingeschränkten Personengruppe zugänglich sind. Für jeden dieser Fälle lassen sich diese Einstellungen über eine Verknüpfung mit den in ObTiMA verfügbaren Rollen und dem jeweiligen Element durchführen. Auf CRF Ebene gibt es hierfür die Zuordnung zu genau einer Kategorie wie Biobank, Specimen, Chemotherapy, usw.

**CRF Details**

Acronym

Name\*

OID

Description

Note

Patient name on printout  Yes  No

Note insistent  Yes  No

Repeatable  Yes  No

Category

Enable email for CRF

Abbildung 25: CRF Category in ObTiMA

Mithilfe dieser Festlegung kann bestimmt werden, welche Benutzerrollen Zugriff auf diese Fragebogenkategorie erhalten. Abbildung 26 zeigt die in ObTiMA integrierte Übersichtsseite mit

allen verfügbaren Rollen und CRF Kategorien. Mittels der Aktivierung per Checkbox entscheidet die entsprechende Kombination studienspezifisch für die CRF Sichtbarkeit in der Patientenansicht. Ebenso zeigt die Abbildung die Standardeinstellung für jede neue Studie, welche vom *Trial Chairman* an seine jeweilige Situation angepasst werden muss.

💡 Please select a role to associate with CRF category

Role	Biobank	Specimen	Chemotherapy	Communication	Consultation	Diagnosis	Follow-Up
CHAIRMAN	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CONSULTANT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DSMC_MEMBER	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INVESTIGATOR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LOCAL_MOLECULAR_BIOLOGIST	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LOCAL_PATHOLOGIST	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LOCAL_PHYSICIAN	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LOCAL_PHYSICIAN_ON_DUTY	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LOCAL_RADIOLOGIST	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LOCAL_RADIOTHERAPIST	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LOCAL_STUDY_NURSE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LOCAL_SURGEON	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
REFERENCE_MOLECULAR_BIOLOGIST	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
REFERENCE_PATHOLOGIST	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
REFERENCE_RADIOLOGIST	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
REFERENCE_RADIOTHERAPIST	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
REFERENCE_SURGEON	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
STATISTICIAN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SUPER_DATA_MANAGER	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TRIAL_MONITOR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TRIAL_STUDY_NURSE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Save Reset

**Abbildung 26: CRF Kategorie mit ObTiMA Rolle verknüpfen**

Die rollenspezifische Zugriffsbeschränkung auf eine Sektion oder Einzelfragen wird in den jeweiligen *Edit Popups* definiert. In diesen Popups muss zunächst die Checkbox zu *Role dependent* aktiviert und im zweiten Schritt alle zugriffsberechtigten Rollen in der *Dependent Roles* Liste ausgewählt werden (Abbildung 27). Durch diese Einstellungen lassen sich CRFs datenschutzrechtlich anpassen, ohne dass der jeweilige Rolleninhaber technisch bedingt in verschiedenen CRFs nach den Informationen suchen muss.

**Section Details**

Acronym

Name\*

Description

Repeatable

Section with no questions

Questions in sheet view

Role dependent

Dependent Roles

- Trial Chairman
- Consultant
- DSMC Member
- Local Molecular Biologist
- Local Pathologist
- Local Physician
- Local Physician (on Duty)
- Local Radiologist

Abbildung 27: Rollenabhängige Anzeige der Sektion in ObTiMA

### 3.2.2.4 Pseudonymisierung

In der personalisierten klinischen Forschung muss einerseits der behandelnde Arzt seine eigenen Patienten zuordnen können und andererseits existiert die Notwendigkeit der statistischen Analyse über alle Studienteilnehmer. Mit der Nutzung eines Pseudonyms wird innerhalb einer Studie ein fachlicher Austausch zwischen Ärzten ohne direkt identifizierende Patientenmerkmale wie Name, Geburtsdatum, Adresse, etc. möglich. Für die statistische Auswertung ist garantiert, dass über eine solche Verknüpfung der Datensatz einem Patienten zugeordnet ist und kann im Zweifelsfall durch ein anderes Pseudonym oder eine unverknüpfte Nummer ausgetauscht werden. Vor Veröffentlichung von Daten ist darauf zu achten, dass diese nicht eindeutig sind. Anonymisierungssoftware wie das zuvor erwähnte ARX arbeiten mit CSV Dateien und bieten hierfür k-Anonymität an, welche in Kapitel 2.2.2 erläutert wurde. Die CSV Dateien können über die Export Funktion von ObTiMA erstellt werden.

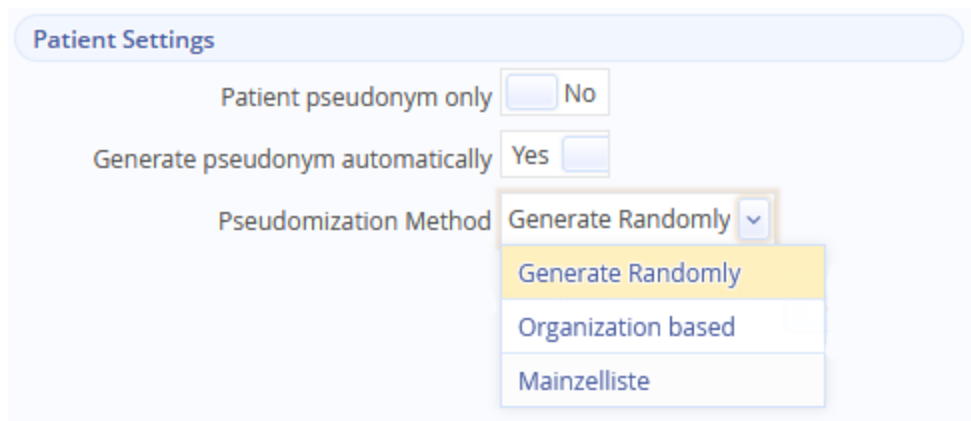


Abbildung 28: Auswahlmnü der verfügbaren Pseudonymisierungsverfahren in ObTiMA

Aktuell sind in ObTiMA vier Möglichkeiten zur Generierung eines Patientenpseudonyms verfügbar:

### 1) Manuelle Eingabe

Beim Anlegen des Patienten wird das Pseudonym durch den Anwender eingegeben.

### 2) Zufällige alphanumerische Generierung

In diesem Fall wird beim erstmaligen Speichern des Patienten automatisch ein langes zufälliges Pseudonym wie beispielsweise f25b3cb7-1d70-486a-909c-7cbd6892b10d generiert.

### 3) Organisationsbasierte Generierung

Dieses Pseudonym besteht aus einem studienspezifisch festlegbaren Ländercode, Standortcode und der automatisch hochgezählten Patientenanzahl des jeweiligen Standorts. Um diese Art der Generierung zu nutzen, muss zunächst auf der Studienübersichtsseite (Trial → Manage → Tab „Overview“) unter *Patient Settings* die Pseudonymisierungsmethode *Organization based* ausgewählt werden. Dabei erscheint eine neue Zeile für die maximale Patientenanzahl pro Organisationseinheit und bei Angabe einer Länge von 3 können bis zu 999 Patienten angelegt werden.

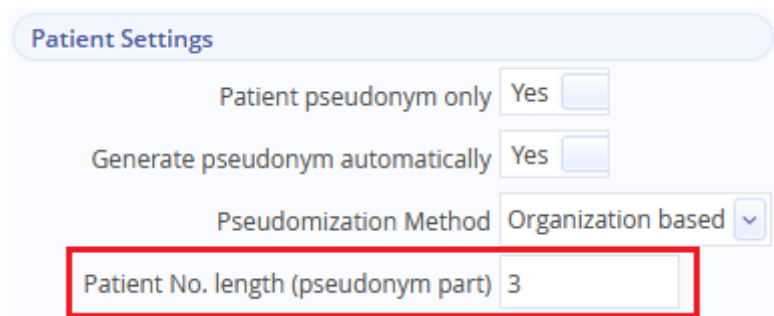


Abbildung 29: Maximale Patienten je Klinik in ObTiMA

Für jede teilnehmende Organisationseinheit muss in der Organisationsansicht unter dem Punkt *Pseudonym* der Ländercode (*Country Code*) und der Standortcode (*Site Code*) eingegeben werden. Die Patientenanzahl (*Patient No.*) ist ein gesperrtes Feld und wird durch ObTiMA beim Anlegen neuer Patienten hochgezählt.

The screenshot shows a web form for an organization. At the top, the 'Name' field contains 'Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie'. Below this are two main sections: 'Address' and 'Contact'. The 'Address' section includes fields for Street, Building, Postcode, Place/City, and a Country dropdown menu set to 'Germany'. The 'Contact' section includes fields for Phone, Mobile, E-Mail, and Homepage. Below the 'Address' section is a 'Sub-Organizations' section with a plus icon and a 'Organization' dropdown menu showing 'No records found.'. Below that is a 'Note' section with a large empty text area. At the bottom left are 'Save', 'Remove', and 'Cancel' buttons. On the right side, there is a 'Head' section with fields for Title, First Name, and Last Name. Below the 'Head' section is a 'Pseudonym' section, which is highlighted with a red border. It contains three fields: 'Country Code' with the value '049', 'Site Code' with the value '01', and 'Patient No.' which is a locked field.

**Abbildung 30: Erweiterte Organisationsansicht für Pseudonymgenerierung in ObTiMA**

Beim Anlegen eines neuen Patienten wird automatisch aus diesen drei Bestandteilen das Pseudonym, inklusive vorangestellten Nullen bei der Patientenanzahl, generiert und in das Pseudonymfeld eingetragen (Abbildung 31).

Ländercode	Klinikcode	Patientennummer	Pseudonym
049	01	001	<b>04901001</b>

Abbildung 31: Automatisch erzeugtes Pseudonym in ObTiMA

#### 4) Mainzliste

Die Mainzliste [27] ist ein externes Pseudonymisierungstool mit eigener Datenbank und wurde von der Universitätsmedizin Mainz entwickelt. Es besitzt eine eigene Weboberfläche in der die Daten eingetragen werden können. Im Gegensatz zu den zuvor genannten Möglichkeiten ist die Angabe von identifizierenden Merkmalen wie Vor- und Nachname, Geburtsdatum, Postleitzahl und Wohnort zwingend erforderlich. Diese Angaben werden von der jeweiligen Mainzliste Installation zur Berechnung eines achtstelligen Pseudonyms herangezogen. Die Mainzliste bietet hierbei die Möglichkeit Pseudonyme in seiner eigenen Benutzeroberfläche einzugeben (Abbildung 32) oder in die genutzte Software zu integrieren.

## PID anfordern

### Hinweise zur Eingabe

Diese Anwendung gibt für die von Ihnen im Folgenden einzugebenden Stammdaten einen Personenidentifikator (PID) zurück. Dabei wird der bekannte Patientenbestand durchsucht; bei einem Treffer wird der bestehende PID zurückgegeben. Bitte beachten Sie bei Ihrer Eingabe die folgenden Punkte:

- Geben Sie alle Ihnen bekannten Vornamen an, getrennt durch Leerzeichen.
- Achten Sie bei Doppelnamen darauf, ob sie mit Bindestrich oder zusammen geschrieben werden (z.B. "Annalena" oder "Anna-Lena").
- Geben Sie den Geburtsnamen nur an, falls er vom aktuellen Nachnamen abweicht (z.B. bei Namenswechsel durch Heirat).
- Die mit \* markierten Felder sind Pflichtfelder.

### Stammdaten

Vorname:	<input type="text" value="Maximilian"/>	*
Nachname :	<input type="text" value="Mustermann"/>	*
Geburtsname :	<input type="text" value="(z.B. Schulze)"/>	* (falls abweichend)
Geburtsdatum :	<input type="text" value="01"/> <input type="text" value="Januar"/> <input type="text" value="2000"/>	*
Wohnort :	<input type="text" value="00000"/> <input type="text" value="Musterstadt"/>	
	(Postleitzahl / Ort)	

Abbildung 32: Mainzliste Weboberfläche zur Pseudonymerstellung in ObTiMA

Die Berechnung des Pseudonyms erfolgt bei Vorhandensein aller notwendigen Angaben automatisch beim erstmaligen Speichern des Patienten. Für den Benutzerkomfort spricht ObTiMA die Mainzliste per REST Schnittstelle an. So kann die normale ObTiMA Benutzeroberfläche genutzt werden, ohne dass der Anwender diesen zusätzlichen Schritt wahrnimmt. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Mainzliste dank der REST Schnittstelle lose an ObTiMA gebunden ist und somit entweder auf einem eigenen Server oder von einer Treuhandstelle (*Trusted Third Party*) betrieben werden kann.

### 3.2.2.5 Patientenidentifizierung mit QR und Barcode

Nachdem ein Patient in einer Studie angelegt wurde, kann es einige Gelegenheiten geben, um Informationen auch außerhalb von ObTiMA auszutauschen bzw. vorzuhalten. Beim Versand von Bioproben wird beispielsweise eine Patientenzuordnung benötigt. Anstatt an dieser Stelle den Namen des Patienten auf ein Röhrchen zu kleben, kann ein QR bzw. Barcode auf Basis des Pseudonyms als Label ausgedruckt werden. Da es eine Vielzahl an unterschiedlich zugeschnittenen Etiketten gibt, kann die Art des Ausdruckes per Druckoptionen dem Label angepasst werden.

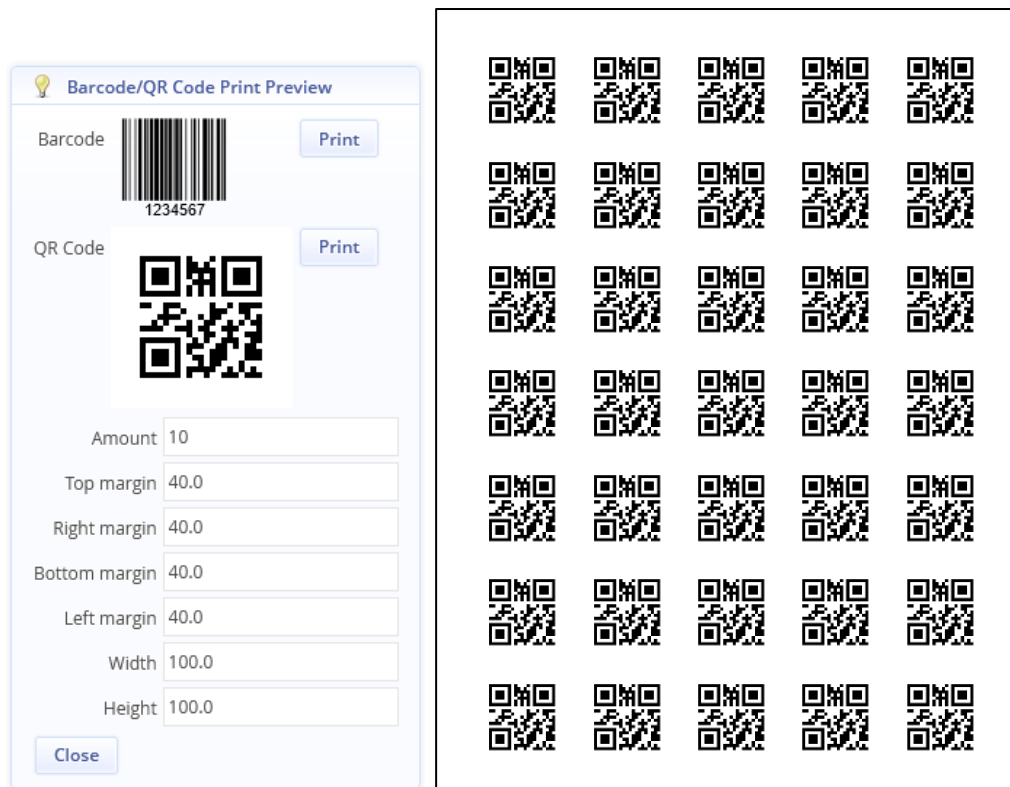


Abbildung 33: Druckoptionen für Labels (links) und PDF-Ausdruck (rechts) in ObTiMA

Innerhalb des *CRF Creators* können die zuvor freigegebenen CRF Templates als PDF heruntergeladen werden. Da diese noch keinem Patienten zugeordnet sind, können diese als Template für manuell ausfüllbare CRFs genutzt werden. Zur Identifizierung kann händisch das Pseudonym eingetragen oder mit einem ausgedruckten Barcodelabel versehen werden. Wird die CRF Druckfunktion in einem Patienten CRF genutzt, fügt ObTiMA automatisch sowohl den QR als auch den Barcode im Ausdruck hinzu (Abbildung 35). Mit Hilfe des Druckfunktionenpopups kann der Benutzer entscheiden, ob ausschließlich beantwortete Fragen, alle bislang angezeigten Fragen oder alle im Template vorhandenen Fragen als PDF gedruckt werden sollen (Abbildung 34). Dadurch lässt sich die Menge an Seiten dynamisch dem eigenen Druckzweck anpassen.

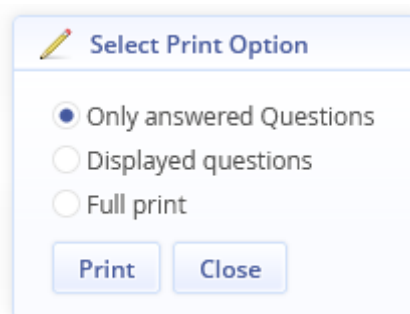


Abbildung 34: Druckoptionen in ObTiMA



**Pseudonym** 1234567  
**Study Event:** DIAGNOSIS  
**Trial:** UMBRELLA Protocol  
SIOP-RTSG 2016  
  
**CRF:** REGISTRATION



### INITIAL REGISTRATION

Date of Birth   
Gender   
Date of diagnosis   
Parent/Patient informed consent for use of clinical data, scan images, obtained?   
Parent/Patient informed consent to enter biological studies obtained?   
Disease status   
Primary tumor site   
Treatment approach

Direct surgery or other treatment



1

Abbildung 35: Ausdruck eines Patienten CRFs als PDF

### **3.2.2.6 Datenbankverschlüsselung**

ObTiMA bietet optional eine automatische Verschlüsselung aller personenbezogener Daten, bevor diese in der Datenbank gespeichert werden. Hierfür können in der ObTiMA Konfigurationsdatei *Password* und *Salt* angegeben werden. Das Salzen enthält eine zusätzliche Zeichenfolge, die dem zu verschlüsselnden Text angehängt wird und die Entschlüsselung durch Angreifer erschwert. Die Verschlüsselung betrifft einerseits persönliche Informationen von Patienten und ObTiMA Anwendern und andererseits alle Antworten in CRFs inklusive des Audit Trails. Die Daten werden zur Laufzeit in der aktuellen Session für berechtigte ObTiMA User entschlüsselt und sind ausschließlich für diese einseh- und änderbar. Dies stellt sicher, dass auch im Fall eines Datenbankdiebstahls kein Angreifer diese Daten einfach extrahieren kann.

### 3.3 Webble World 3 und der Trial Outline Builder

Dieses Kapitel beleuchtet kurz die technische Funktionalität von Webble World 3, um die Arbeitsweise der einzelnen TOB Komponenten besser verstehen zu können. Danach werden die verschiedenen Benutzersichten des TOBs vorgestellt.

#### 3.3.1 Webble World 3 und die namensgebenden Webbles

Zur Entwicklung und Nutzung von Softwareideen stellt *Webble World 3* dem Anwender eine Arbeitsfläche bereit, die sich am besten als eine Art Leinwand beschreiben lässt. Auf dieser können eigene Webbles erstellt, bestehende Webbles aus einem Repository geladen, miteinander verknüpft und erweitert werden. Die Webbles lassen sich an beliebiger Stelle positionieren, drehen und orchestrieren. Abbildung 36 zeigt dies beispielhaft mit dem sogenannten *Fundamental Webble*, welches als Startpunkt für eigene Entwicklungen dient.

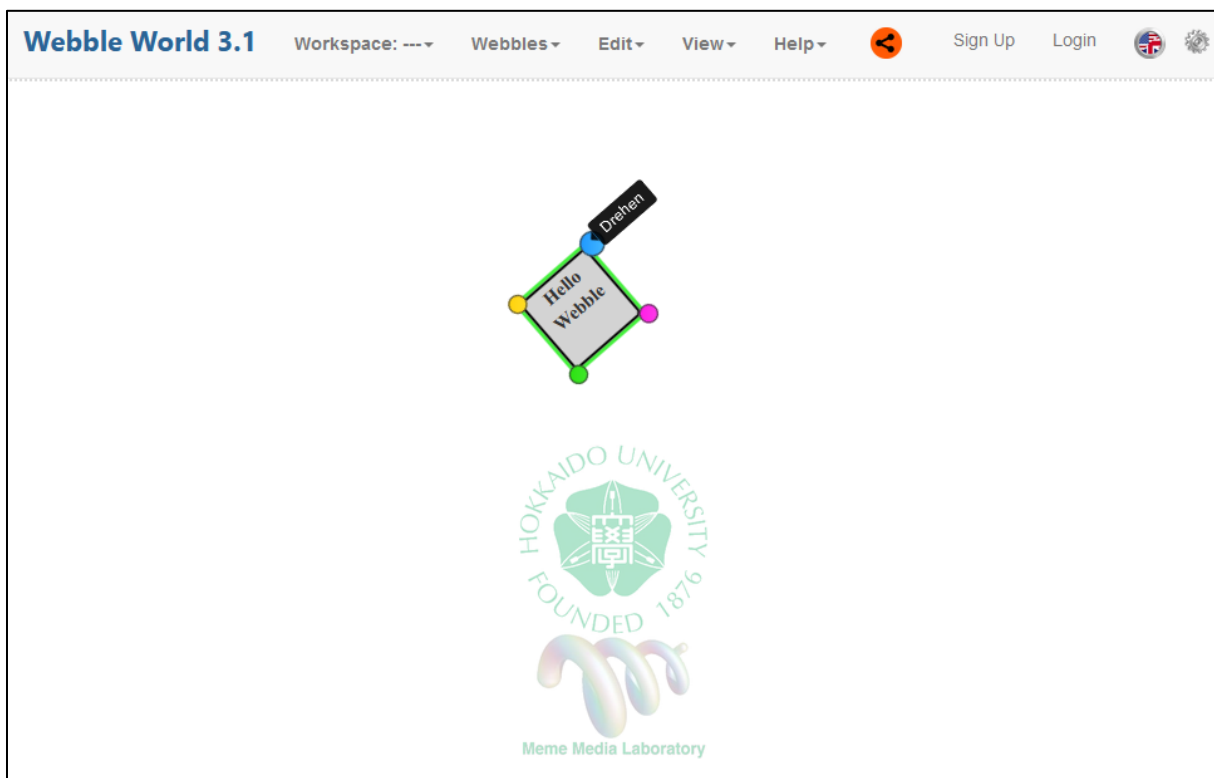


Abbildung 36: Webble World 3 mit gedrehtem Fundamental Webble und vier Custom Interaction Objects

Technologisch sind Webbles ein sehr interessantes Konstrukt, da jedes von ihnen eine gekapselte und wiederverwendbare Anwendung darstellt. In ihnen kann beispielsweise JavaScript Code aus anderen Softwarebibliotheken integriert und mit einer eigenen grafischen Oberfläche ausgestattet werden.

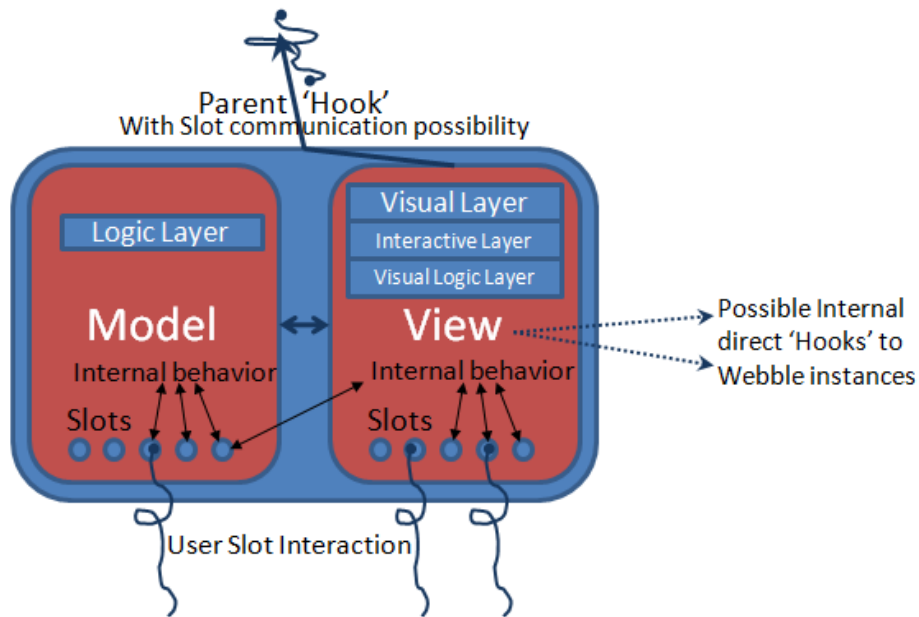


Abbildung 37: Interner Aufbau eines Webbles ([59], Fig. 2)

Zur Interaktion bietet jedes Webble Andockpunkte (*Slots*) an, mit denen es auf Benutzeraktionen bzw. automatisch auf Veränderungen von verknüpften Webbles reagiert. Jedes Webble kann hierbei nur einen Elternteil aber beliebig viele Kinder haben. Wird ein Elternwebble verändert, werden alle nachfolgend verknüpften Webbles entsprechend der veränderten Informationen geupdated (Abbildung 38). Dadurch werden Nutzungsszenarien möglich, die vom ursprünglichen Entwickler der integrierten JavaScript Software / Bibliothek nicht vorgesehen waren. Ein Beispiel aus dem medizinischen Umfeld für diese Art von Integration ist die statistische Auswertung von Patientendaten. Die statistischen Werkzeuge können aus verschiedenen JavaScript Frameworks stammen und gekapselt als Webbles den Usern zur Verfügung gestellt werden. In der Anwendung legt der Benutzer ein Webble als erstes anzuwendendes Statistiktool fest und übergibt diesem die Quelldaten in CSV Form als Input. Im Fall von Parallel Coordinates ist es nun möglich, die Daten auf bestimmte Fälle zu beschränken und das gefilterte Ergebnis wiederum als automatischen Input an das nachfolgende Webble zu übertragen. Dadurch beeinflussen sich die einzelnen Komponenten gegenseitig und können dem Benutzer eine individuelle Analyseübersicht liefern (Abbildung 45, Seite 58). Die einzelnen Statistik Webbles lassen sich in ihrer Reihenfolge beliebig tauschen, um gegebenenfalls notwendige Analysereihenfolgen anzupassen.

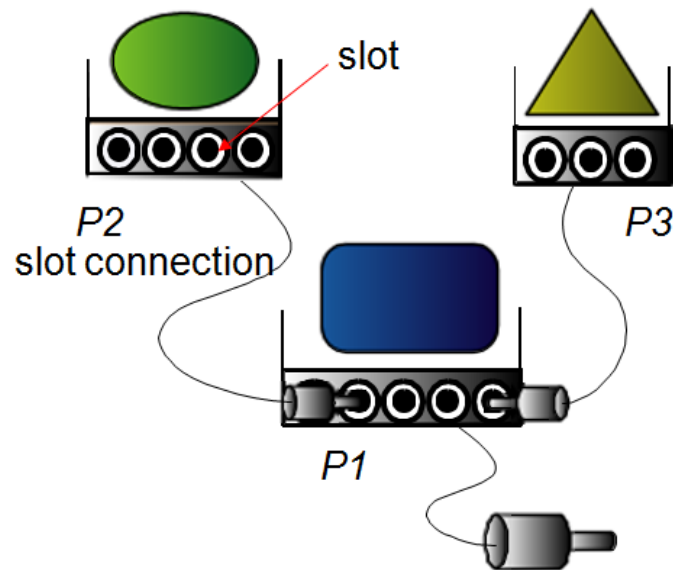


Abbildung 38: Schematische Webble Verknüpfungen über Slots ([59], Fig. 1)

Wie schon Abbildung 36 zeigte, erscheinen nach einem Klick auf das *Fundamental Webble* vier *Custom Interaction Objects* (CIO), welche standardmäßig die Optionen *Open Menu*, *Rotate*, *Resize* und *Assign Parent* anbieten. Die Standard CIOs können über das Popup (Abbildung 39) ediert, entfernt oder um weitere CIOs ergänzt werden. Dieses Popup lässt sich entweder über den CIO oder über das Kontextmenü öffnen. Das Kontextmenü selbst bietet eine Vielzahl an Optionen (Abbildung 40), um das geladene Webble im eigenen Sinne zu manipulieren. Die Anwender haben damit die Möglichkeit Webbles mit anderen zu teilen, zu exportieren, Elternwebbles zu definieren, etc. Allerdings sind die meisten Optionen sehr auf die Entwicklung eigener Webbles ausgelegt und müssen für eine Anwendungssoftware wie dem TOB größtenteils deaktiviert und um eigene Kontextmenüeinträge und Popups erweitert werden. Ansonsten dürften die meisten Anwender von den Optionen überfordert sein bzw. die Software in nicht intendierter Weise benutzen.

Für einen tieferen Einstieg in die Entwicklung eigener Webbles sollte auf das Handbuch [60] von Webble World zurückgegriffen werden.

Cancel Submit

### Edit Custom Interaction Objects







Color	Index	Position	Name Id	Tooltip Text	Action	Mouse Event Type	Enabled
	0		Menu	Open Menu	Default	Mouse Click	<input checked="" type="checkbox"/>
	1		Rotate	Rotate	Default	Mouse Move	<input checked="" type="checkbox"/>
	2		Resize	Resize	Default	Mouse Move	<input checked="" type="checkbox"/>
	3		AssignParent	Assign Parent	Default	Mouse Click	<input checked="" type="checkbox"/>
	4				None		<input type="checkbox"/>
	5		Rescale	Rescale	Default	Mouse Move	<input type="checkbox"/>
	6				None		<input type="checkbox"/>
	7				None		<input type="checkbox"/>
	8				None		<input type="checkbox"/>
	9				None		<input type="checkbox"/>
	10				None		<input type="checkbox"/>
	11				None		<input type="checkbox"/>

Abbildung 39: Custom Interaction Objects Popup

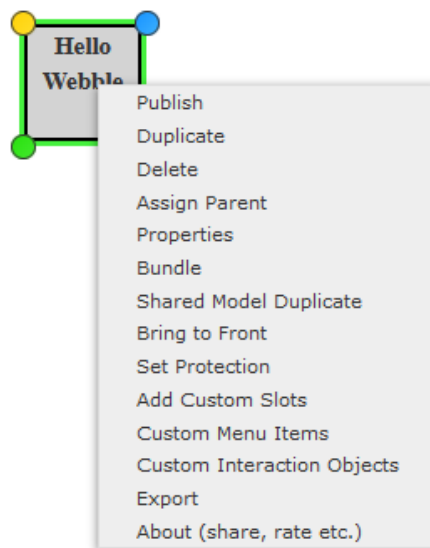


Abbildung 40: Kontextmenü von Webbles

### 3.3.2 Trial Outline Builder Komponenten

Die zuvor in Kapitel 3.2.1 vorgestellten CRFs und Study Events werden den Anwendern in gängigen Studienmanagementsystemen bislang in Listen- oder Baumstrukturen angezeigt. Dies ist auch in ObTiMA der Fall und eine Sortierung ist entweder fest vorgegeben oder kann nach Akronymen bzw. Namen erfolgen. Dadurch ergibt sich im besten Fall eine thematische Sortierung, aber spätestens bei ungeplanten Verläufen mit SAE/ SUSARs, Notfalloperationen, etc. ist eine zeitliche Abfolge der Ereignisse nicht mehr direkt ersichtlich. Dann ist entweder eine Vertrautheit mit der aktuellen Studie oder eine Suche nach dem richtigen CRF notwendig. Aus diesen Gründen kam die Idee auf, dass CRFs als Medical Event zusammenfasst und grafisch auf einem Behandlungsplan mit einer Timeline darstellt werden sollten. So wäre direkt ersichtlich wie lange eine Behandlung andauert, welche Ereignisse parallel stattfinden und an welchem Behandlungspunkt sich der Patient gerade befindet. Auf Basis von Webble World 3 wurde der Trial Outline Builder als grafische Ergänzung zu ObTiMA entwickelt, mit der diese Wünsche prototypisch erfüllt wurden.

Der TOB selbst wurde aus mehreren einfachen Webbles zu einer größeren Anwendung kombiniert und diese können über Slots miteinander kommunizieren wie Abbildung 41 veranschaulicht.

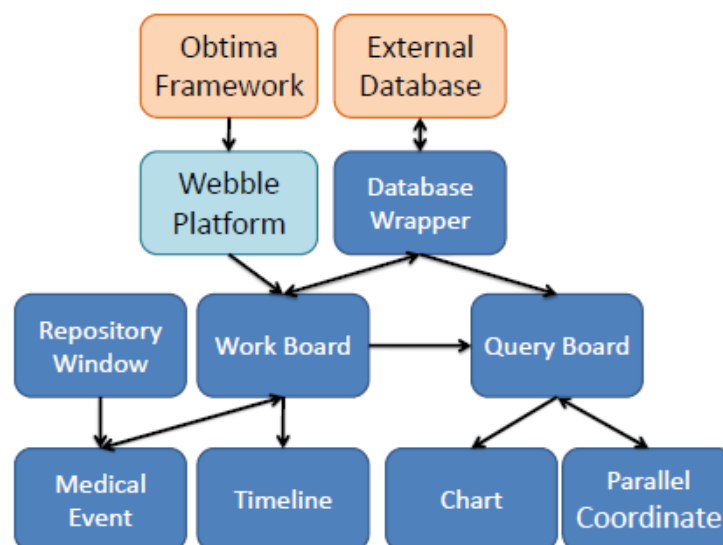


Abbildung 41: Ursprünglich geplanter Aufbau des Trial Outline Builders ([61], S. 4)

Abhängig von der Arbeitsaufgabe sowie der gerade aktuellen Studienphase in ObTiMA benötigen die Anwender verschiedene Sichten, um mit dem Studienplan zu arbeiten:

#### 1. Design Modus (Planungsphase)

Vor Studienstart können die geplanten Behandlungsphasen zum Beispiel in Fachgruppen diskutiert werden. Zu diesem Zeitpunkt existieren wahrscheinlich noch keine ausformulierten

CRFs und Study Events, aber eine grafische Grundlage für die möglichen Studienevents als Diskussionsgrundlage kann sich als hilfreich erweisen. Der Design Modus des TOBs kann für diesen ersten Schritt dienen, indem die medizinischen Ereignisse aus dem *Medical Events Repository* (Repository Window) per Drag & Drop auf den Behandlungsplan (Work Board) kopiert werden. Durch Manipulation der Dauer eines Medical Events sowie die Kombination mehrerer Medical Events lässt sich ein Behandlungsplan erstellen. Die vorhandene *Timeline* wird mit dem Hinzufügen neuer Medical Events schrittweise um die benötigte Anzahl von Tagen verlängert.

Da sich die einzelnen Medical Events organischer in ihrer konkreten Anwendung beschreiben lassen, erfolgt ihre genauere Vorstellung erst in Kapitel 4.3.

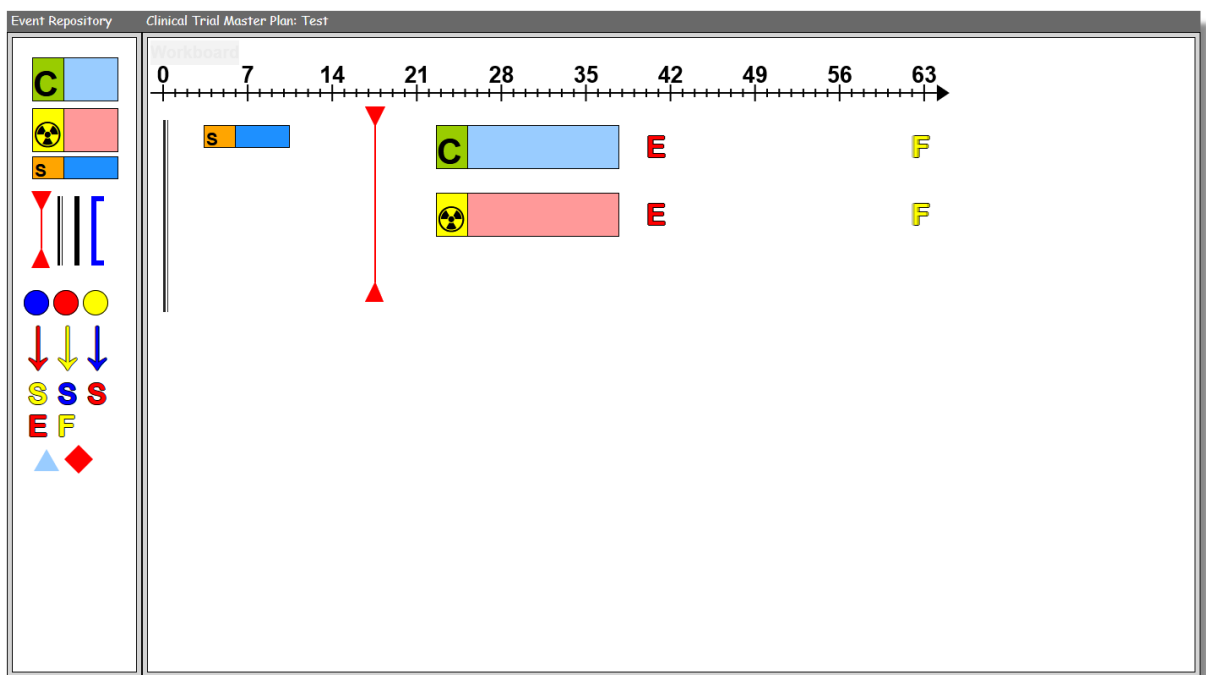


Abbildung 42: Design Modus (TOB)

## 2. Patienten Modus

Nachdem die Planung abgeschlossen und die Studie in ObTiMA gestartet wurde, können die ersten Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Beim Aufruf des TOBs in der Patientenansicht soll der individuelle Behandlungsverlauf direkt ersichtlich sein. Hierfür werden in dieser Sicht zwei *Work Board* Webbles geladen und vertikal angeordnet. Das obere *Work Board* zeigt den im *Design Modus* vordefinierten Behandlungsplan an, während das untere *Work Board* den aktuellen Fortschritt sowie eventuelle Abweichungen vom Behandlungsplan beim Patienten darstellt. Mit Hilfe dieser Ansicht ist auch eine Diskussion über den Behandlungsverlauf mit dem Patienten bzw. dessen rechtlichen Vertreter(n) denkbar.



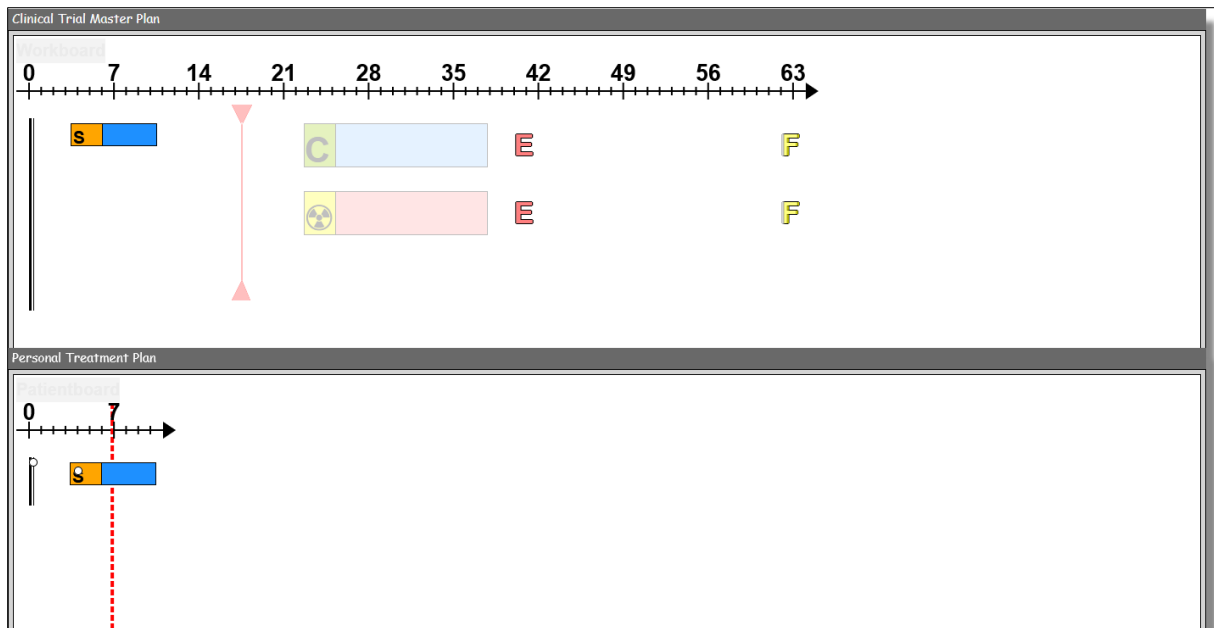


Abbildung 43: Patienten Modus (TOB)

In ObTiMA werden unter dem Menüpunkt *Trial* → *Manage* die gesamten Informationen der klinischen Studie vorgehalten und dienen in einer laufenden Studie unter anderem als Übersichtsseite. Deshalb ist an dieser Stelle auch das Behandlungsplantemplate ohne Repository für die berechtigten Benutzer sichtbar.

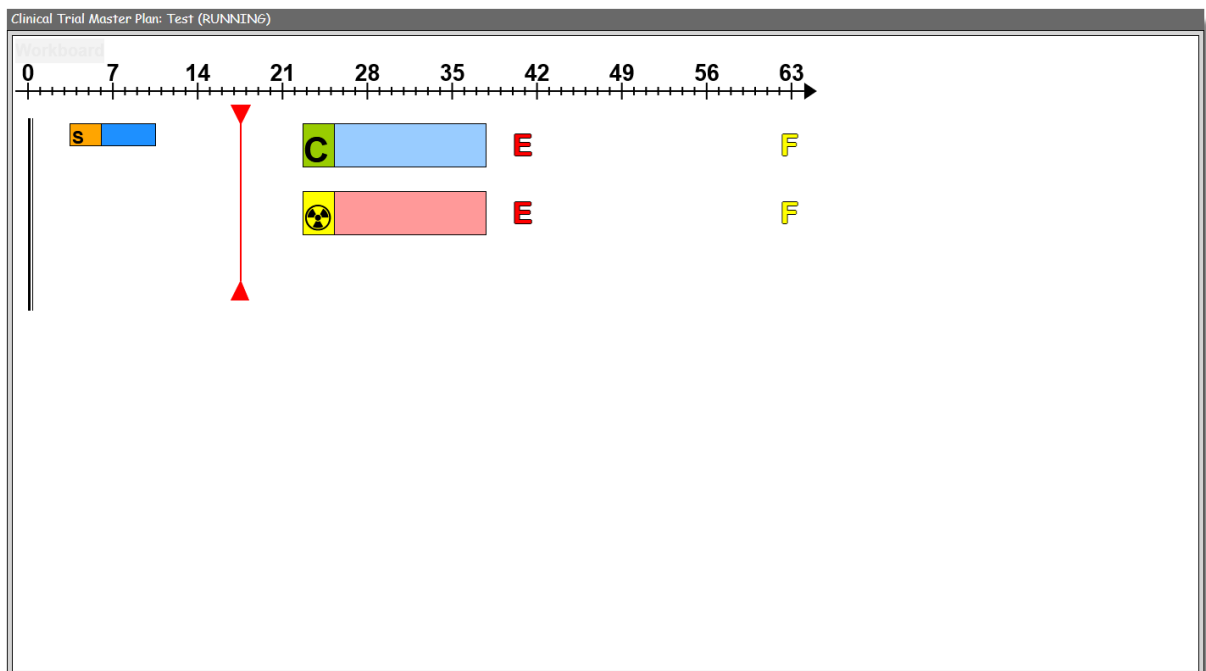


Abbildung 44: Behandlungsplantemplate (TOB)

### 3. Statistische Analyse

Das *Statistical Analysis Board* stellt eine Reihe von Analyse Webbles wie *Chart*, *Parallel Coordinates*, etc. zur Verfügung, um beispielsweise über alle ausgewählten Patientendaten eine statistische Auswertung zum gegenwärtigen Zeitpunkt zu ermöglichen. Dieses wurde im Rahmen dieser Arbeit ausgeklammert, da die Bereitstellung der Daten durch ObTiMA sehr viel Rechenzeit in Anspruch nehmen kann. Zudem waren zu Beginn dieser Arbeit bereits neuere Analyse Webbles in Entwicklung, während die vorhandenen statistischen Webbles laut dem Entwickler Jonas Sjöberg Geschwindigkeitsprobleme bei der Verarbeitung sehr großer Datenmengen bekommen konnten. Zwischenzeitlich wurde die neue Implementierung bereitgestellt, allerdings wurde noch keine Anpassung für den TOB vorgenommen. Da für klinische Studien eine Reihe von Berichten, Paper, Clinical Study Reports (CSR), etc. angefertigt werden müssen und die Programmiersprache R [62] beispielsweise in RStudio [63] das relativ einfache Erstellen von Berichten mit statistischen Analysen als Export in PDF, Word, etc. ermöglicht, wird in Anbetracht der Zielsetzung von ObTiMA als ganzheitliches System für klinische Studien eine größere Nutzerbasis mit einer direkten Integration von R (oder in ähnlicher Weise mit Python) erreicht.

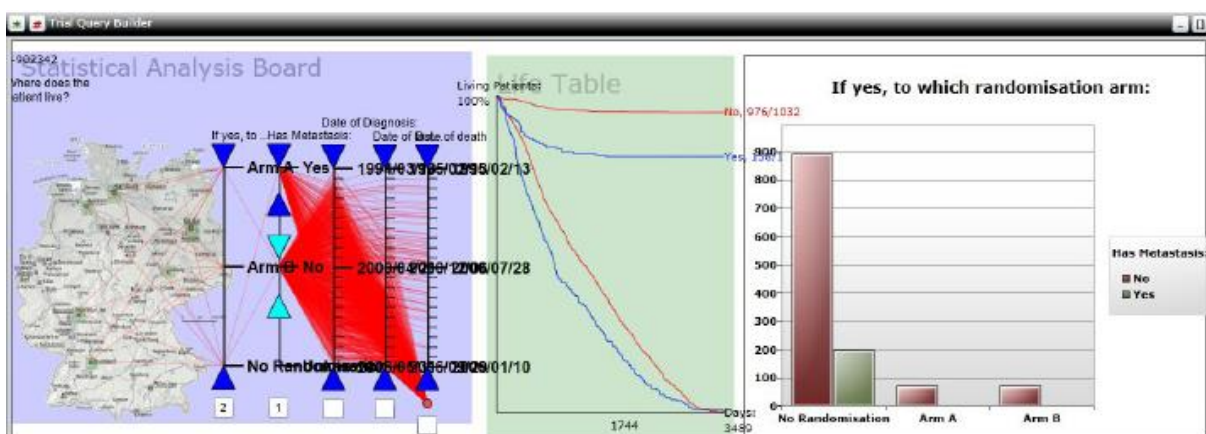
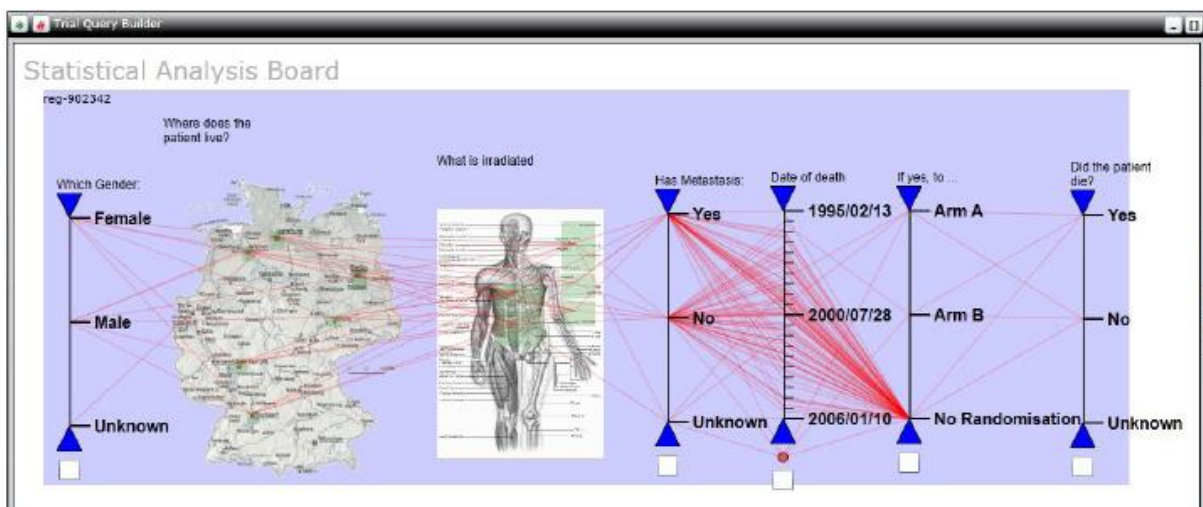


Abbildung 45: Statistical Analysis Board des Trial Outline Builders ([64], Folie 10)

### 3.4 Kommunikation zwischen ObTiMA und dem TOB

Damit ObTiMA und der TOB gegenseitig Daten anfordern und senden können, ist eine Kommunikationsschnittstelle (REST) sowie ein Austauschformat (JSON) notwendig. Die jeweiligen technologischen Hintergründe werden in diesem Kapitel kurz vorgestellt.

#### 3.4.1 REST

Die Idee hinter der REST Technologie ist die Nutzung der vorhandenen HTTP-Methoden POST, GET, PUT, PATCH und DELETE für Webanwendungsschnittstellen (API) und wurde von ihrem Erfinder Roy Thomas Fielding in seiner Dissertation [65] beschrieben. Der Vorteil gegenüber ähnlichen Lösungen wie SOAP [66] oder Middlewares wie CORBA [67] ist die leichtere Umsetz- und Lesbarkeit der Implementierung. REST eignet sich vor allem für statuslose Webservices, welche Informationen an die anfragende Software liefern. Dadurch haben Benutzer eine aktuelle Arbeitskopie des letzten Stands, können ihre Kopie verändern und im Anschluss diese Änderungen über einen anderen REST Service wieder in der Serverdatenbank abspeichern. Für den Einstieg in das Thema REST wurde [68] verwendet.

HTTP Verb	CRUD	Entire Collection (e.g. /customers)	Specific Item (e.g. /customers/{id})
POST	Create	201 (Created), 'Location' header with link to /customers/{id} containing new ID.	404 (Not Found), 409 (Conflict) if resource already exists.
GET	Read	200 (OK), list of customers. Use pagination, sorting and filtering to navigate big lists.	200 (OK), single customer. 404 (Not Found), if ID not found or invalid.
PUT	Update/ Replace	405 (Method Not Allowed), unless you want to update/replace every resource in the entire collection.	200 (OK) or 204 (No Content). 404 (Not Found), if ID not found or invalid.
PATCH	Update/ Modify	405 (Method Not Allowed), unless you want to modify the collection itself.	200 (OK) or 204 (No Content). 404 (Not Found), if ID not found or invalid.
DELETE	Delete	405 (Method Not Allowed), unless you want to delete the whole collection - not often desirable.	200 (OK). 404 (Not Found), if ID not found or invalid.

Tabelle 1: HTTP Methoden in Kombination mit Ressourcen URIs [69]

Mittlerweile etabliert sich GraphQL [70] als weiterer API Standard, der insbesondere beim Abfragen aus mehreren Datenquellen (Servern, Datenbanken) seine Vorteile ausspielen kann. Ursprünglich wurde GraphQL von Facebook entwickelt, um die Nutzung ihrer Apps auf Googles Android und Apples iOS zu beschleunigen. Im November 2018 wurde es in die neu

gegründete *GraphQL Foundation* ausgegliedert [71]. Da der Datenaustausch zwischen dem TOB und ObTiMA bisher nur wenige festgelegte Schnittstellen benötigt, bleibt die Verwendung von REST weiter sinnvoll.

### 3.4.2 JSON

Die *JavaScript Object Notation* (JSON) „basiert auf einer Untermenge der Programmiersprache *JavaScript*“ [72] und wurde erstmalig 1997 durch Douglas Crockford definiert und später in RFC 4627 [73] spezifiziert. Mittlerweile existieren die beiden Spezifikationen ECMA-404 [74] und RFC 8259 [75], die auf unterschiedliche Weise die gleiche Definition von JSON liefern. JSON hat sich heute in vielen Programmiersprachen verbreitet, da es im Gegensatz zu XML (Extensible Markup Language) eine einfachere Struktur bietet. Dadurch ist sie für den Menschen verständlich lesbarer und bietet zudem den gleichen Funktionsumfang wie XML (Abbildung 46). So können einzelne Werte, Objekte, Arrays, etc. abgebildet werden, was der Arbeitsweise vieler Programmiersprachen entspricht [72] und sich deshalb schnell als Datenstruktur verbreitet hat. Da Webble World 3 auf JavaScript basiert und der TOB darauf aufbaut, war es naheliegend auf JSON als Austauschformat zwischen ObTiMA und dem TOB zu setzen.

JSON Response	XML Response
<pre>{   "average":{     "condition":"Prehypertension",     "diastolic":85,     "systolic":115   },   "bp":[     {       "diastolic":80,       "logId":483697,       "systolic":120     },     {       "diastolic":90,       "logId":483699,       "systolic":110,       "time":"08:00"     }   ] }</pre>	<pre>&lt;?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?&gt; &lt;result&gt;   &lt;average&gt;     &lt;condition&gt;Prehypertension&lt;/condition&gt;     &lt;diastolic&gt;85&lt;/diastolic&gt;     &lt;systolic&gt;115&lt;/systolic&gt;   &lt;/average&gt;   &lt;bp&gt;     &lt;bpLog&gt;       &lt;diastolic&gt;80&lt;/diastolic&gt;       &lt;logId&gt;483697&lt;/logId&gt;       &lt;systolic&gt;120&lt;/systolic&gt;     &lt;/bpLog&gt;     &lt;bpLog&gt;       &lt;diastolic&gt;90&lt;/diastolic&gt;       &lt;logId&gt;483699&lt;/logId&gt;       &lt;systolic&gt;110&lt;/systolic&gt;       &lt;time&gt;08:00&lt;/time&gt;     &lt;/bpLog&gt;   &lt;/bp&gt; &lt;/result&gt;</pre>

Abbildung 46: Vergleich JSON vs. XML [73]

## 3.5 Verwendete Software

### 3.5.1 Entwicklungswerkzeuge

Als Entwicklungsumgebungen zur Programmierung kamen *IntelliJ IDEA Ultimate* [76] für ObTiMA sowie *WebStorm* [77] für den Trial Outline Builder zum Einsatz.

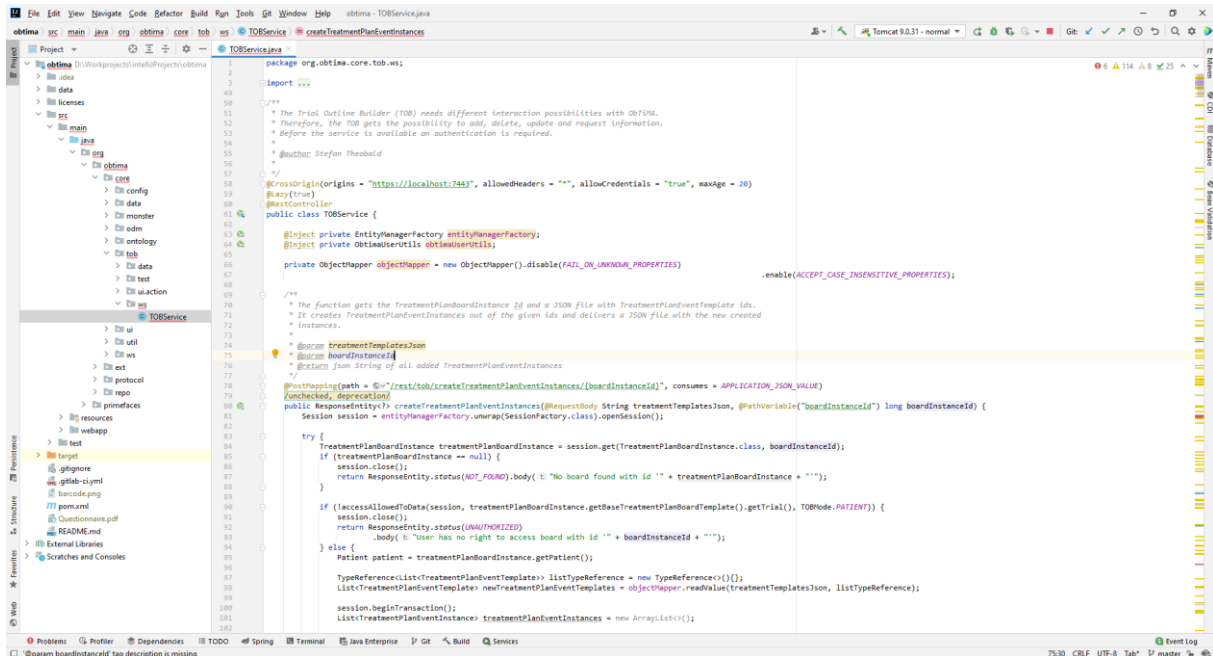


Abbildung 47: IntelliJ IDEA Ultimate Entwicklungsumgebung

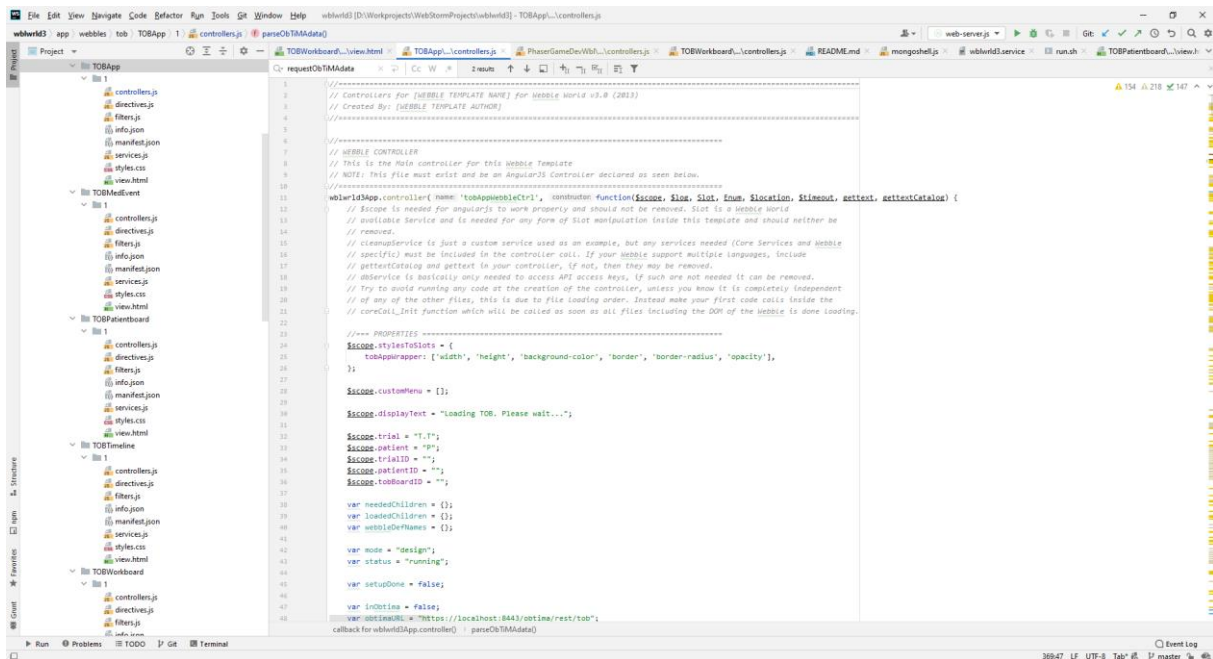


Abbildung 48: WebStorm Entwicklungsumgebung

Als Versionsmanagementsystem für den Quellcode der beiden Anwendungen wurde *git* auf *GitLab* [78] verwendet.

### 3.5.2 Anwendungssoftware und Softwarebibliotheken

Für die Entwicklung und Anwendung kommen eine Reihe von Softwarepaketen und -bibliotheken zum Einsatz. Abbildung 49 zeigt, dass aufseiten des Anwenders nur ein beliebiger aktueller Browser zum Aufruf benötigt wird, während für die Bereitstellung von ObTiMA und dem TOB eine größere Anzahl an Softwarekomponenten benötigt wird. Diese werden im Folgenden kurz vorgestellt.

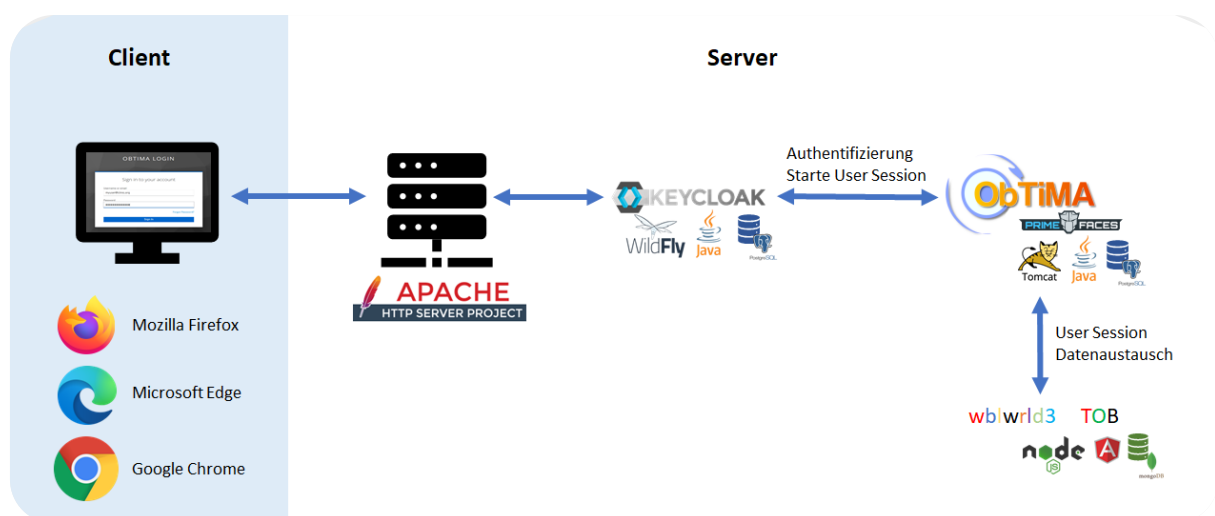


Abbildung 49: Architektur und verwendete Software

#### 3.5.2.1 Webserver

Der **Apache2** *HyperText Transfer Protocol* (HTTP) Server [79] ist bei vielen Internetauftritten die erste Anlaufstelle, wenn Anwender eine Adresse (URL) in ihren Browser eingeben. Die Außenkommunikation verläuft bei den meisten Webseiten normalerweise entweder über das HTTP (Port 80) oder das *HyperText Transfer Protocol Secure* (HTTPS) (Port 443) Protokoll. Letzteres bietet eine verschlüsselte Übertragung aller gesendeten und empfangenen Daten und ist heutzutage weitgehend der anzutreffende Standard. Serverintern laufen beispielsweise *Apache Tomcat* (ObTiMA) auf Port 8443 und *nodeJS* (TOB) auf Port 7443. Durch den Apache2 Server sind beide Programme von außen ausschließlich über Port 443 erreichbar und nutzen das gleiche SSL Zertifikat zur Absicherung der Verbindung. Außerdem kann die über den Webbrowser erreichbare Adresse in der Konfiguration vorgegeben sowie Weiterleitungen eingerichtet werden. Letzteres kann sinnvoll sein, wenn ein Webauftritt umgezogen ist oder umbenannt wurde.

**Apache Tomcat** [51] ist ein Webserver zur Bereitstellung von Webanwendungen auf Basis von Jakarta Servlets, Jakarta Server Pages (JSP) und Jakarta Server Faces (JSF). ObTiMA basiert im Backend auf Java und für die Anzeige im Browser werden *Jakarta Server Faces* und *PrimeFaces* zur grafischen Webseitengestaltung genutzt, die von *Apache Tomcat* an Webbrowser ausgeliefert werden.

**NodeJS** [55] ist eine „asynchrone ereignisgesteuerte (engl. event-driven) JavaScript Laufzeitumgebung“ [80], die JavaScript Code außerhalb von Webbrowsern ausführen kann. Dadurch ist es möglich, dass NodeJS als Webserver wie Apache Tomcat genutzt werden kann und nicht nur Browser mit JavaScript umgehen können. Webble World 3 und somit der TOB sind entsprechende Anwendungen, die diese Möglichkeit nutzen. Asynchron in diesem Kontext heißt, dass der Server beispielsweise Daten aus verschiedenen Quellen (Datenbanken) anfordert, aber nicht mit der weiteren Bearbeitung des restlichen Codes wartet bis die Daten aus der Quelle angekommen sind. Dadurch wird der Aufruf deutlich beschleunigt, aber es führt auch dazu, dass Informationen erst nach und nach verfügbar werden.

### 3.5.2.2 Datenbanken

**MongoDB** [81] ist eine *not only Structured Query Language* (noSQL) Datenbank und die Daten werden im BSON (Binary JSON) Format abgespeichert. Dieses erweitert JSON um die Möglichkeiten verschiedene Zahlenformate, Datumangaben und Binärobjekte (Bilder, Dokumente, etc.) zu verarbeiten [82]. Im Gegensatz zu SQL-Datenbanken werden keine statischen Tabellenstrukturen erzeugt, sondern die Daten innerhalb eines Objekts abgelegt, welches die benötigte Anzahl an zugewiesenen Informationen liefert.

	JSON	BSON
<b>Encoding</b>	UTF-8 String	Binary
<b>Data Support</b>	String, Boolean, Number, Array	String, Boolean, Number (Integer, Float, Long, Decimal128..), Array, Date, Raw Binary
<b>Readability</b>	Human and Machine	Machine Only

Tabelle 2: JSON vs. BSON [82]

Alle durch den Webble World 3 Server gemanagten Daten, wie Benutzerdaten, Webbles, etc., werden in der MongoDB gespeichert und dient dazu, bei Bedarf mehrere Server betreiben bzw.

Lastspitzen auf mehrere Datenbanken verteilen zu können ([83], Abschnitt Server Side). Im Vergleich zu SQL-Datenbanken ist dies leichter möglich.

**PostgreSQL** [84] ist eine SQL-Datenbank, welche die Daten in Tabellen verwaltet und über Datenbankqueries verfügbar macht. ObTiMA nutzt die *PostgreSQL* Datenbank für alle anwender- und anwendungsspezifischen Informationen (Studien, Study Events, Organisationen, etc.), die somit separat gesichert und bei einem Serverumzug leicht wiederhergestellt werden können.

**Hibernate** [85] ist eine Java Bibliothek und wird von ObTiMA zur direkten Kommunikation aus dem ObTiMA Code mit der PostgreSQL Datenbank genutzt. Technisch werden die ObTiMA Java Klassen annotiert und können automatisch zur Laufzeit mit der Datenbank abgeglichen werden. Ebenso lassen sich spezifische Anfragen wie Joins über Annotationen, *JPA* [86] oder als *Native SQL-Query* (Beispiel [87]) über eine oder mehrere Tabellen durchführen.

### 3.5.2.3 User Management

**Keycloak** [88] ist ein Benutzerauthentifizierungssystem, welches vor die aufgerufene Anwendung geschaltet wird und bei Bedarf mehrere Anwendungen per *Single Sign On* (SSO) managt. Der große Vorteil ist die Kombination vieler Komponenten zur Absicherung der eigenen Anwendung(en), die durch eine große Entwicklercommunity auf dem aktuellen Stand der Technik gehalten wird. Benutzerdaten und -rechtenmanagement sind dauerhaft über eine eigene Datenbank (PostgreSQL, MariaDB, Oracle, etc.), *LDAP* oder *Active Directory* verfügbar. Daneben gibt es Sicherheitsmaßnahmen wie automatisierte Passwortrichtlinien (Länge, Gültigkeitsdauer, zu nutzende Zeichen, etc.), Erkennung von *Brute Force Attacks* (automatisiertes Durchtesten von Passwörtern) mit der Möglichkeit den Angreifer per IP-Adresse auszusperrern, Sperrung von Benutzerkonten (zeitbasiert oder permanent), etc. Um Keycloak mit ObTiMA nutzen zu können, musste u.a. das vorhandene Benutzersession-Management von *Spring Security* über den *Keycloak Spring Security Adapter* (Java Bibliothek [89]) erweitert werden.

**Spring Security** [90] wird zur Benutzerauthentifizierung und zum Zugriffsrechtenmanagement verwendet. Beim Login wird eine Benutzersession gestartet, die auf die eigenen Anforderungen hin angepasst werden kann. Somit kann beispielsweise eine Session zeitlich beschränkt (z.B. 30 Minuten) oder ohne Limit laufen, den Login nur auf einem Gerät gleichzeitig erlauben, etc. In ObTiMA überwacht Spring Security zudem das Rollen- und Rechtenmanagement (Kapitel 3.2.2.2). Mittlerweile läuft Spring Security in Kombination mit Keycloak, um ObTiMA abzusichern.



### 3.5.2.4 Grafische Oberfläche (GUI)

**AngularJS** [56] ist ein JavaScript Framework, welches für *Single-Page-Applications* genutzt wird. Damit sind Webanwendungen gemeint, die hauptsächlich aus einer Seite bestehen und weitere Informationen nachladen, wenn sie angefordert werden. Dies ist beispielsweise bei Webble World 3 der Fall, indem aus dem Repository Webbles auf die Arbeitsfläche / Leinwand geladen werden.

Technologisch gibt es eine logische Auftrennung der verschiedenen Anwendungsebenen. Abbildung 50 zeigt hier beispielhaft eine Rechnungssoftware. Die grafische Oberfläche wird auf Basis eines erweiterten HTML Codes (*View DOM*) übersetzt, der die Ansicht im Browser generiert. Über den *Scope* wird eine neue benutzerspezifische Instanz erstellt, welche im Controller die eingegebenen Daten entgegennimmt und die Berechnung durchführt. Das Ergebnis wird im Anschluss an den aufrufenden Webbrowser gesendet.

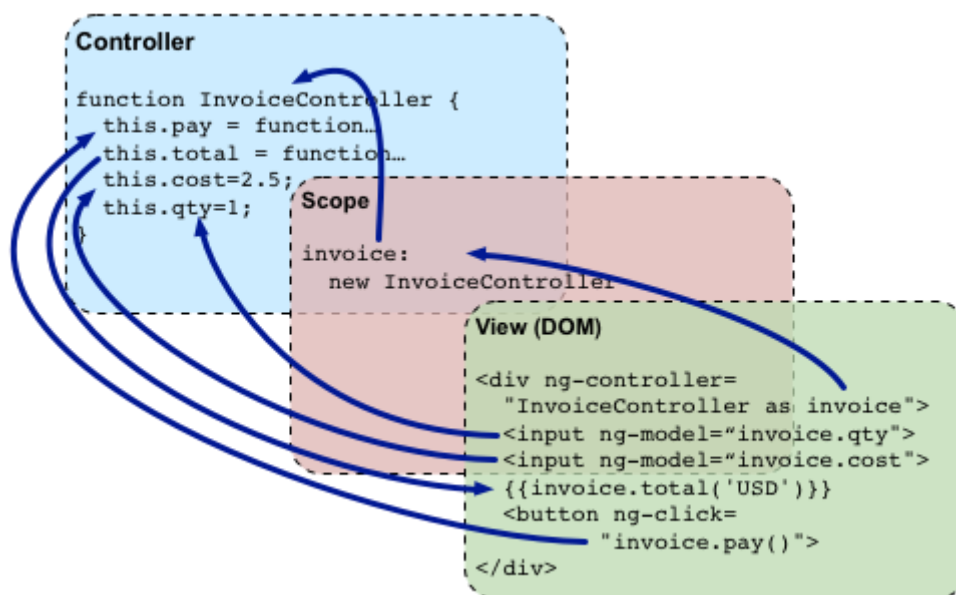


Abbildung 50: AngularJS Aufbau [91]

**Jakarta Server Faces (JSF)** [50] ist eine Java Bibliothek und ermöglicht unter anderem den in ObTiMA verfolgten Model View Controller (MVC) Ansatz. Die einzelnen Webseiten von ObTiMA werden mit JSF in einem XHTML Code gestaltet, in welchem keine direkte Programmlogik bzw. Berechnungen enthalten sind. Dies war beispielsweise mit JSP noch der Fall, was die Wartbarkeit des Quellcodes als auch das Erstellen weiterer grafischer Oberflächen erschwerte.

Die Hauptaufgabe von JSF ist die Übersetzung der aufgerufenen Informationen in Form von Tabellen, Menüs, Icons, etc. von XHTML nach HTML und JS Code, aber auch die Verknüpfung zum Java Backend für den Aufruf von Funktionen und Berechnungen. Diese können beispiels-

weise die anzuzeigenden Informationen für Tabellen oder Wahrheitswerte (wahr / falsch) liefern, um über die Anzeige von Patientendaten oder anderer ObTiMA Funktionen anhand der Studienrolle zu entscheiden.

**PrimeFaces** [49] ist eine Java Bibliothek und baut die Funktionalität von JSF aus. Es werden aus JSF bekannte Komponenten erweitert bzw. neue hinzugefügt, um Webseiten mit moderneren Elementen gestalten zu können. Ebenso wird der Aufwand für die Nutzung anderer Bibliotheken reduziert, wie dies beispielsweise für die Anzeige von QR und Barcode in ObTiMA der Fall ist. Daneben gibt es direkte Integrationen von JavaScript Bibliotheken wie *ChartsJS* zur statistischen Datenvisualisierung oder einer Timeline (Kapitel 5.1.4), die mittels XHTML Daten aus dem Java Backend erhalten können.

### 3.5.2.5 Kommunikation

**Jackson FasterXML** [92] ist eine Java Bibliothek und wird zum Parsen von JSON verwendet. In ObTiMA wird dies für den Empfang von JSON Dokumenten des TOBs verwendet, um beispielsweise das Speichern eines Behandlungsplans zu ermöglichen. Hierbei wird das empfangene JSON auf alle notwendigen Java Klassen gemappt, bevor die erhaltenen Informationen weiterverarbeitet werden.

**Spring Web MVC** [93] ist eine Java Bibliothek und wird in ObTiMA zur Umsetzung der REST Controller Schnittstellen genutzt. Zum einen bietet es über Java Annotationen eine einfache Möglichkeit, die in Kapitel 3.4.1 genannten HTTP (POST, GET, etc.) bereitzustellen und zum anderen vereinfacht es die Zugriffsrechte auf die bereitgestellten Schnittstellen (s. Kapitel 4.1.2). Dadurch wird eine umfangreiche Konfigurationsanpassung des *Apache Tomcats* für den CORS-Filter [94] vermieden und ObTiMA sowie der TOB können schneller auf weiteren Servern bereitgestellt werden.

### 3.5.3 Softwarelizenzen

Für die direkte Entwicklung und Anwendung des Trial Outline Builders und ObTiMA wurden die in Tabelle 3 aufgelisteten Programme und Bibliotheken verwendet und diese haben die entsprechend genannten Lizenzen.

Software	Version	Lizenz
<b>AngularJS</b>	1.3.5	MIT License
<b>Apache Tomcat</b>	9.0.54	Apache License Version 2.0
<b>Apache Commons Math</b>	3.6.1	Apache License Version 2.0
<b>Jackson FasterXML</b>	2.11.3	Apache License Version 2.0
<b>OpenJDK</b>	11	GPL
<b>Jakarta Server Faces</b>	2.4.0	Apache License Version 2.0
<b>MongoDB</b>	4.0	Server Side Public License
<b>NodeJS</b>	12.16.3 LTS	MIT License
<b>PostgreSQL</b>	13.0	PostgreSQL License
<b>PrimeFaces</b>	8.0	MIT License
<b>Spring Security</b>	5.3.6	Apache License Version 2.0
<b>Spring Web MVC</b>	5.3.6	Apache License Version 2.0
<b>Webble World 3</b>	3.1	Apache License Version 2.0

Tabelle 3: Verwendete Software und ihre Lizenzen

## 4 Ergebnis

Dieses Kapitel behandelt zunächst den entwickelten technischen Aufbau zwischen ObTiMA und dem TOB sowie die Anwendung des Behandlungsplans in allen Studienphasen. Dies umfasst u.a. die verschiedenen Medical Events mit ihren Einstellungsmöglichkeiten, die Erstellung eines neuen Behandlungsplans inklusive des neu entwickelten Randomisierungstools und die Anwendung selbiger bei einem Beispielpatienten. Die vorgestellten Beispiele sollen kurz und prägnant die technischen Möglichkeiten des TOBs für klinische Studien illustrieren und erheben keinen Anspruch auf medizinische Korrektheit, da die im Kontext dieser Präsentation die Funktionsbeschreibung im Vordergrund steht.

### 4.1 Technischer Aufbau

#### 4.1.1 Datenaustausch

Eine der Hauptaufgaben war es die Kommunikation zwischen ObTiMA und dem TOB für alle notwendigen Interaktionen herzustellen, damit Behandlungspläne erstellt, angepasst und dauerhaft in der ObTiMA Datenbank gespeichert werden können. Für diese Aufgabe wurden REST Schnittstellen mit JSON als Austauschformat zwischen den beiden Anwendungen geschaffen. Durch die direkte Anbindung ist im TOB das ursprüngliche Textfeld für JSON Code im Popup zum Laden von Behandlungsplänen obsolet geworden, wodurch zusätzlich eine mögliche Quelle der Verursachung von Dateninkonsistenzen unterbunden werden konnte. Aus diesem Grund wurde dieses Feld entfernt und nur ein direkter Austausch zwischen beiden Anwendungen ist erlaubt.

Anders als von den ursprünglichen Entwicklern erdacht, baut der TOB keine direkte Verbindung zur PostgreSQL Studiendatenbank auf. Wie Abbildung 51 aufzeigt, erfolgt die Kommunikation über REST Schnittstellen zu ObTiMA. Mit diesem Ansatz fungiert ObTiMA als datenschutzrechtliche Kontrollinstanz, um anhand des zugreifenden Benutzers und seiner studien-spezifischen Rollen die Zugriffsrechte auf TOB Funktionen und Patientendaten zentral steuern zu können. Anderenfalls hätten alle Kontrollstrukturen erneut im TOB erstellt werden müssen, was zu redundanter und doppelter Implementierungs- und Wartungsarbeit sowie höherer Fehleranfälligkeit geführt hätte. Die Zugriffsrechte werden über das ObTiMA Benutzermanagement ausgelesen, d. h. es wird überprüft, mit welcher Studienrolle, CRF Kategorien und Organisationen der Aufrufende verknüpft ist und welche Patientendaten entsprechend an ihn ausgeliefert werden dürfen. Um dies zu gewährleisten, greift der TOB automatisch auf die ObTiMA User Session zu und kann sich mit diesen Anmeldeinformationen in der TOB Service Klasse von ObTiMA authentifizieren.

Die Anzeige des TOBs erfolgt an vorgegebenen Stellen innerhalb eines iFrames in der grafischen Benutzeroberfläche (engl. GUI, Graphical User Interface) von ObTiMA und der Benutzer

erhält anhand seiner Studienrolle verschiedene Möglichkeiten mit dem TOB zu interagieren. Damit dies technisch möglich ist, mussten beide Anwendungen als gleiche Quelle (Same Origin) definiert werden.

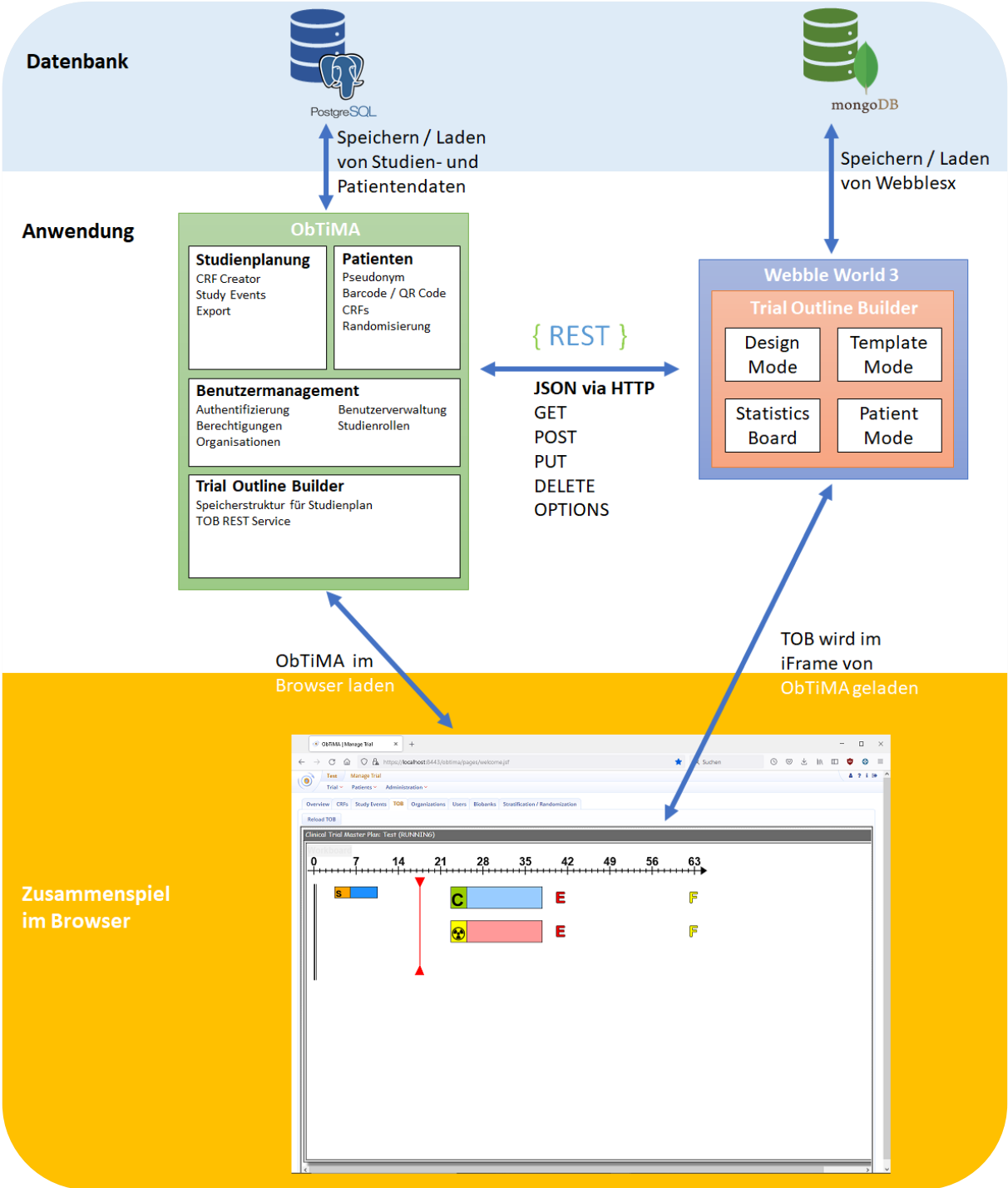


Abbildung 51: Kommunikation und Zusammenspiel zwischen ObTiMA und dem TOB

## 4.1.2 Same Origin und CORS Filter

Der TOB ist an zwei Stellen in ObTiMA in einem iFrame verfügbar. Dies ist auf der *Trial Overview* sowie der *Patient* Seite der Fall und der TOB wird während des Seitenaufrufs automatisch mit den studien- bzw. patientenspezifischen Daten geladen. Technisch ermöglicht die iFrame Komponente eine Webseite in einer anderen Webseite an einem sinnvollen Punkt zu integrieren, ohne dass dies als Zäsur für den Anwender wahrnehmbar wäre. Da es sich beim TOB um eine größere Anwendung handelt, ist dies durch den längeren Ladevorgang allerdings offensichtlich.

Da ObTiMA auf den Apache Tomcat Webserver setzt und der TOB NodeJS verwendet, kommen die Daten aus zwei verschiedenen Quellen. Webbrowser wie Google Chrome, Mozilla Firefox, Microsoft Edge, etc. unterbinden ohne die Angabe „Same Origin“ den gegenseitigen Zugriff, da diese Verknüpfung eine potentielle Sicherheitslücke darstellt. Damit die Kommunikation zwischen den beiden Anwendungen via REST Schnittstelle funktioniert und der TOB auf erlaubte Daten zugreifen darf, ist eine explizite Zugriffsfreigabe mittels *Cross-Origin Resource Sharing* (CORS) Filter für den Webserver notwendig. Abbildung 52 zeigt beispielhaft wie durch diese Technik Daten von zwei oder mehr Webservern angefordert werden können.

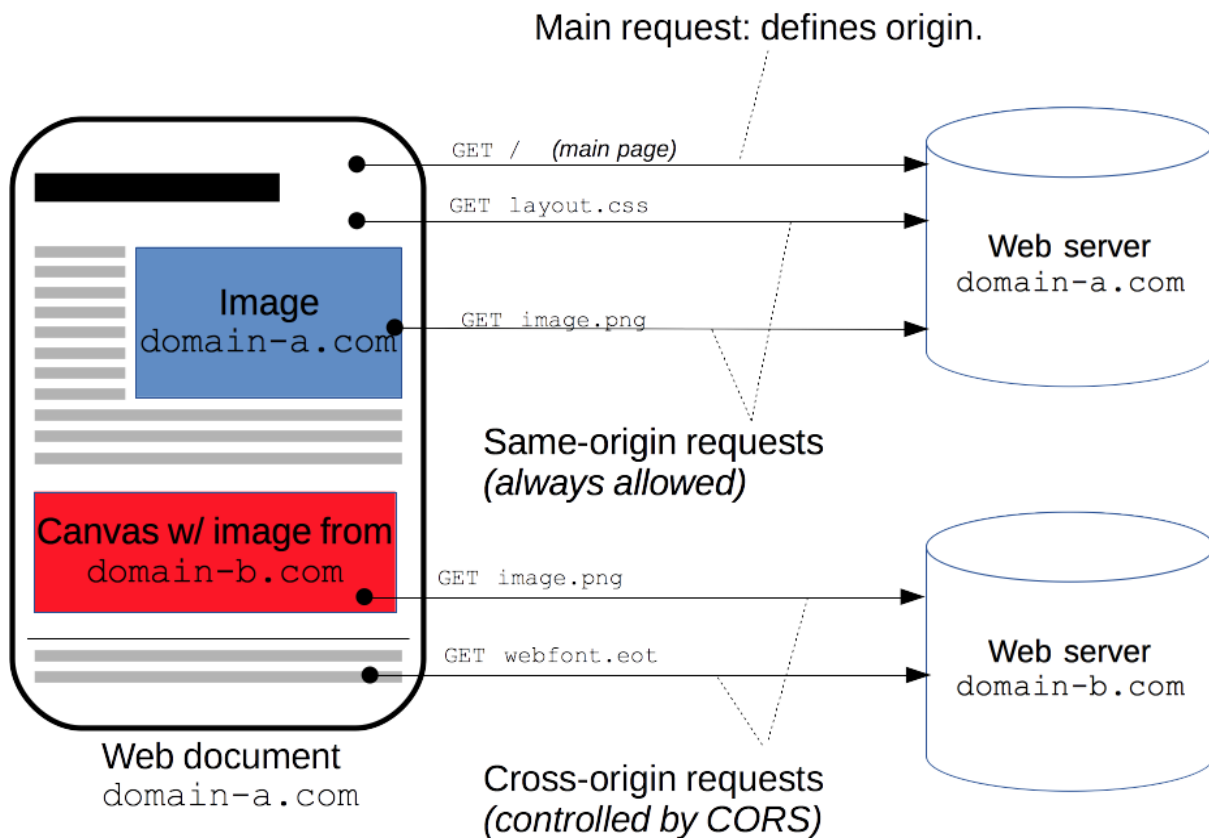


Abbildung 52: Cross-Origin Request [38]

Im CORS Filter werden zum einen die erlaubten HTTP Zugriffsmethoden (GET, POST, HEAD, OPTIONS und PUT) für REST und zum anderen die berechtigten Server (Same Origin) definiert, die auf die REST Schnittstelle zugreifen dürfen. In ObTiMA wird hierfür die *spring-web* Java Bibliothek mit der Annotation `@CrossOrigin` genutzt. In der Abbildung *Quellcode 1* werden der Annotation vier Parameter mitgegeben:

- `origins`: Definition der berechtigten Server (Same Origin)
- `allowedHeaders`: Definition der erlaubten HTTP Methoden. Der Stern (\*) steht für alle.
- `allowCredentials`: Der Parameter legt fest, ob eine Authentifizierung mit Benutzername und Passwort möglich ist. Erlaubte Werte sind *true* und *false*.
- `maxAge`: Die Festlegung des maximalen Alters einer empfangenen Nachricht in Millisekunden.

Die Annotation `@Lazy(true)` besagt, dass die Initialisierung der Java Klasse (hier: *TOBService*) erst beim erstmaligen Aufruf erfolgt und zumindest beim Serverstart Geschwindigkeitsvorteile hat. Mit `@RestController` wird die jeweilige Java Klasse für die REST Anfragen bestimmt.

```
1  @CrossOrigin(origins = "https://localhost:7443",
2              allowedHeaders = "*",
3              allowCredentials = "true",
4              maxAge = 20)
5      @Lazy(true)
6      @RestController
7      public class TOBService {
8
9  }
```

**Quellcode 1: Cross Origin Regeln in ObTiMA**

Mit diesen Änderungen wurde der erste Schritt zum erfolgreichen Datenaustausch zwischen ObTiMA und dem TOB über die REST Schnittstelle möglich. Im zweiten Schritt sollten die Änderungen an den Behandlungsplänen des TOBs auch in der Datenbank gespeichert werden können. Dafür werden diese Daten als JSON Objekte an ObTiMA übertragen und durch die Java Bibliothek *Jackson FasterXML* auf die ObTiMA Klassen gemappt. Bevor allerdings die Daten an die Speicherfunktion gesendet werden können, muss eine sogenannte *preflight* Anfrage (Abbildung 53) über HTTP OPTIONS für alle POST und PUT Anfragen mit Dateianhängen ermöglicht werden. ObTiMA hatte bislang diese HTTP OPTIONS Anfragen generell abgelehnt und um dieses Problem zu umgehen, war die Erweiterung

```
.antMatchers(HttpMethod.OPTIONS, "**").permitAll()
```

in ObTiMAs *ApiWebSecurityConfigurationAdapter* Funktion notwendig. Grund für diese Notwendigkeit ist, dass *preflight* schon vor der Benutzerauthentifizierung prüft, ob die adressierte REST-Schnittstelle die gesendeten Daten im angegebenen Format (JSON) erwartet und somit auch lesen kann. Wurde die richtige Funktion gefunden und ist in der Lage die gesendeten Informationen entgegenzunehmen, erfolgt im nächsten Schritt die Authentifizierung. Ist diese erfolgreich, so wird die Funktion ausgeführt, speichert beispielsweise den aktuellen Behandlungsplan in der Datenbank und erstellt ein Antwort-JSON, welches wiederum die Daten des TOBs auf den neuesten Stand bringt. Ein detaillierter FlowChart über die Zusammenhänge zwischen CORS, Benutzerauthentifizierung und *preflight* befindet sich im Anhang (Kapitel 6.7.3).

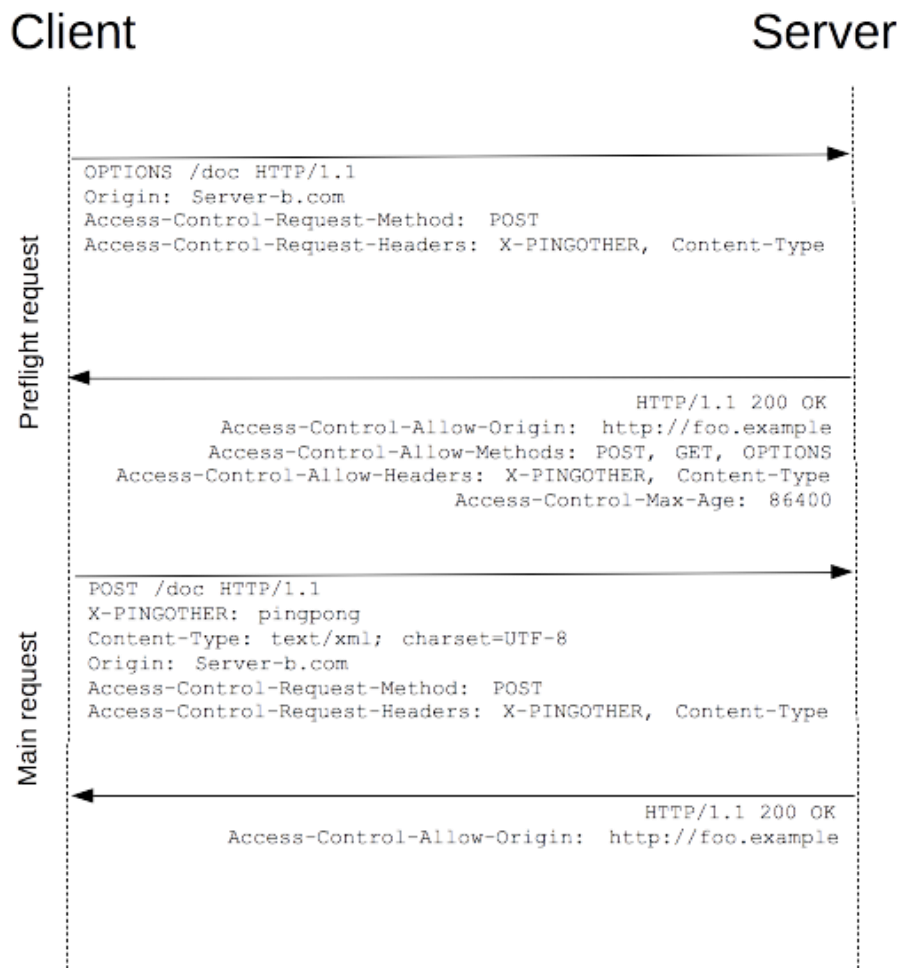


Abbildung 53: Beispiel für ein preflight Request [95]



### 4.1.3 Änderungen in ObTiMA und dem TOB

Zu Beginn musste die existierende TOB Datenstruktur in ObTiMA und der PostgreSQL Datenbank angepasst werden, damit sie einen Behandlungsplan einer spezifischen Studie bzw. Patienten zuordnen kann (siehe Anhang Kapitel 6.7.1.1). Diese Änderungen wurden anschließend im TOB übernommen. Daneben wurden für die einfachere Nutzbarkeit Webble World 3 spezifische Menüs aus dem TOB entfernt und die freie Positionierbarkeit der geladenen Webbles auf das benötigte Minimum reduziert. Zuvor konnten einzelne Webbles wie der Rahmen des *Workboards* oder die *Timeline* unabhängig von den *Medical Events* bewegt werden, so dass Anwender ihre grafische Oberfläche des TOBs zerlegen konnten.

Bislang erfolgten alle direkten Benutzerinteraktionen innerhalb der normalen grafischen Oberfläche von ObTiMA. Hierfür meldet sich der Anwender mittels Keycloak am System an, welches dann eine zeitlich beschränkte ObTiMA User Session auf Basis von Spring Security bei erfolgreicher Authentifizierung startet. Danach laufen die meisten Java Klassen in der neu angelegten Session. Im Gegensatz dazu ist REST ein statusloser Webservice, der von dieser Java Session unabhängig abläuft. Das heißt sobald alle Anweisungen der aufgerufenen Funktion abgearbeitet sind, wird die authentifizierte Abfrage des REST Services automatisch wieder geschlossen. Aus diesem Grund mussten alle notwendigen Funktionen wie das Hinzufügen von Study Events und ihren CRFs, das Anlegen von Verknüpfungen im Query Übersichtstool (Rück- oder Korrekturfragen an den Dokumentar) sowie der Audit Trail (Erfassung von Änderungen mit Benutzernamen und Zeitstempel) so erweitert werden, dass diese ohne die Standard-Datenbanksession angelegt werden können. Für jede REST Anfrage durch den TOB wird eine Authentifizierung des zugreifenden Nutzers durchgeführt, was die Datensicherheit der medizinischen Daten erhöht.

Im weiteren Entwicklungsverlauf wurde ersichtlich, dass sich der Aufruf vom Design Modus und des Patienten Modus bezüglich der zu Beginn durch ObTiMA gelieferten Daten unterscheiden muss: In der Designphase benötigt der Anwender die komplette Studienstruktur beginnend von Study Events bis hinab zu den einzelnen Fragen und ihren Antwortmöglichkeiten, um alle benötigten Verknüpfungen für den Behandlungsplan vornehmen zu können. Dahingegen benötigt der Anwender in der Patientensicht beim Aufruf der gegebenen Antworten immer den aktuellsten Stand aus der Datenbank, weshalb die Fragen und Antworten immer erst im letzten Schritt über einen weiteren REST Aufruf angefordert werden. Durch diese Änderung sowie dadurch, dass der über dem Patientenplan angezeigte Standardbehandlungsplan nur die wichtigsten Komponenten lädt, ist die Ladezeit des Patienten Modus deutlich kürzer, was die Akzeptanz aufseiten der klinischen Anwender erhöhen dürfte.

Im letzten Schritt wurde eine Randomisierung nach dem Minimisationsprinzip auf Basis des Papers von Pocock und Simon [96] integriert. Der TOB Prototyp bot zuvor nur ein grafisches Symbol für *Randomization Medical Events*, aber bis auf die Parallelisierung, Neuordnung

sowie das Ausgrauen nicht aktivierter Therapiearme waren keine weiteren Funktionalitäten vorhanden. Zur Randomisierungsdefinition wurde ein neues Popup in der Planungsphase für die Festlegung der verwendeten Fragen als Stratifizierungsfaktoren und deren Level sowie die Definition der Art der Randomisations-ausführung hinzugefügt. In ObTiMA hingegen wurde hierfür die Speicherfunktion sowie die Randomisierungsberechnung implementiert.

Durch diese Änderungen und die Entfernung weiterer Bugs wurde der TOB Prototyp zu einer durch Endanwender nutzbaren Software weiterentwickelt. Insgesamt lassen sich die technischen Anpassungen nur in einem begrenzten Rahmen in dieser Arbeit sinnvoll darstellen. Daher werden im Ergebniskapitel nur die nun vorhandenen Möglichkeiten durch die Verknüpfung beider Systeme anhand einer beispielhaften klinischen Studie aufgezeigt.

#### **4.1.4 Technologieupdates**

Der Trial Outline Builder wurde auf Basis von frei verfügbarer Software aufgebaut, damit dieser auf möglichst einfachem Wege von weiteren Webentwicklungen und Sicherheitsupdates profitieren kann. Moderne Webbrowser werden seit einigen Jahren in relativ kurzen Zyklen geupdated und bringen neue Funktionen mit. Dies hatte schon während der Entwicklung in dieser Arbeit merkliche Konsequenzen, da auch Browserhersteller Bugs in neue Versionen einbauten und die Verbindung zwischen ObTiMA und dem TOB zwischen den Browserupdates defekt waren. Daneben werden auch Sicherheitseinstellungen in den Browsern immer wieder verschärft, sodass JavaScript Funktionen veralten und erneuert werden müssen. Durch die Heterogenität der möglichen Webbrowser und die Nutzung von teils veralteter Technologie dank eingeschränkter Update- und Installationsmöglichkeiten auf Krankenhausrechnern kann dies in multizentrischen Studien zu unterschiedlichen Nutzungserlebnissen führen. Diese Probleme treten allerdings generell bei Webanwendungen auf und müssen entsprechend für die angestrebten Einsatzgebiete bedacht werden. Zwischenzeitlich hat sich die Lage mit der breiteren Anwendung des Edge Browsers anstatt des Internet Explorers deutlich gebessert.

## 4.2 TOB in ObTiMA aktivieren

Voraussetzung zur Erstellung von Behandlungsplänen mit dem TOB ist dessen Aktivierung in einer noch nicht begonnenen Studie (*Trial under Development*) in der grafischen Oberfläche von ObTiMA.

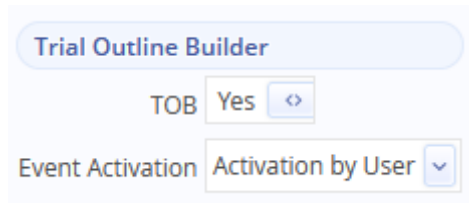


Abbildung 54: Aktivierung des TOBs in ObTiMA

Im Anschluss wird dem Benutzer mit der Rolle *Trial Chairman* die Wahl gegeben, ob in der später laufenden Studie der behandelnde Arzt bzw. die Study Nurse die Medical Events in der Oberfläche einzeln aktivieren muss oder ob diese automatisch bis zu einem Entscheidungsevent (Randomisierung oder Stratifizierung) hinzugefügt werden (Abbildung 55).

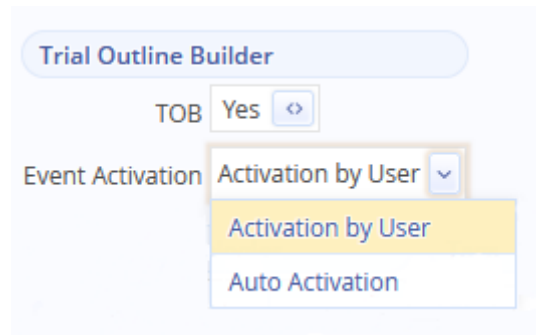


Abbildung 55: Auswahl zur Aktivierung von Medical Events in ObTiMA

Nachdem die Aktivierung des Trial Outline Builders mit einem Klick auf den Save Button gespeichert wurde, erscheint der neue Reiter *TOB*. Wird dieser angewählt, öffnet sich der TOB im Design Modus (Abbildung 56) mit dem *Event Repository*, dessen Medical Events im nächsten Kapitel im Einzelnen vorgestellt werden.

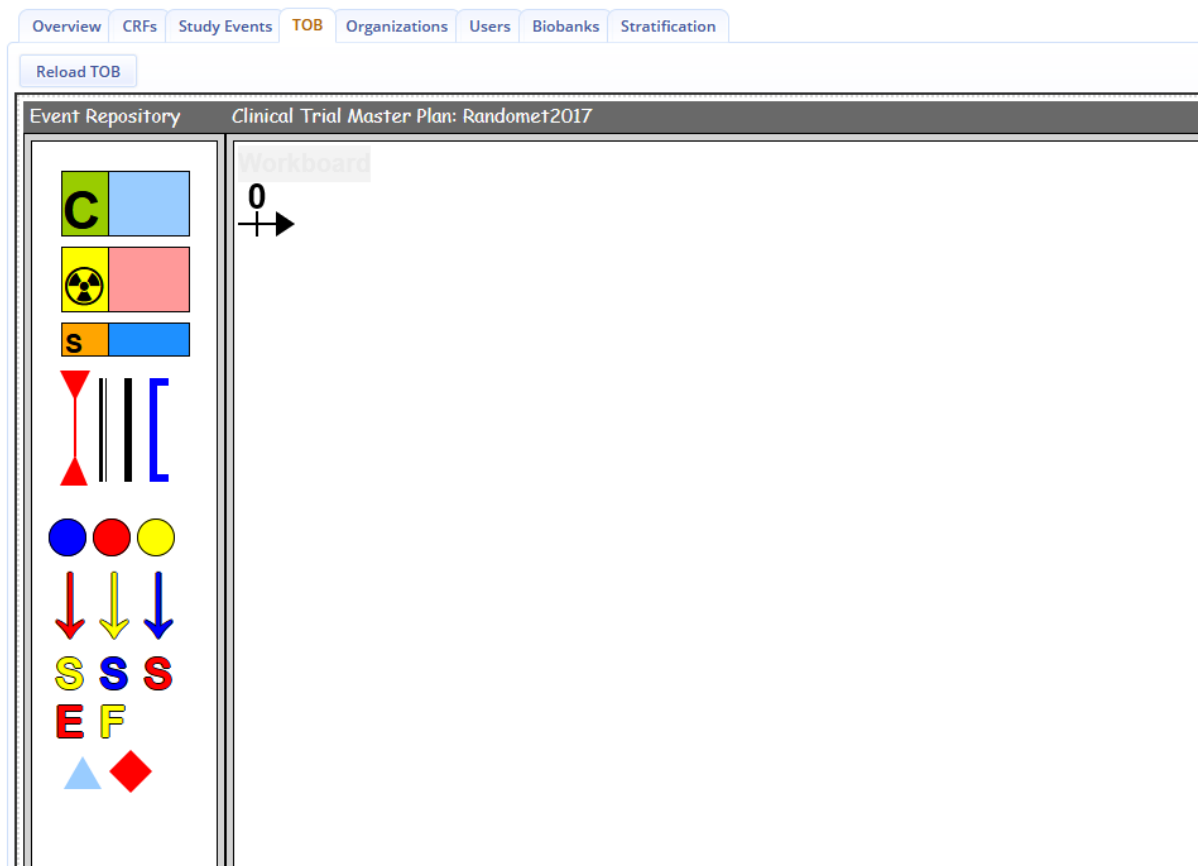



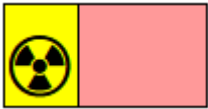



Abbildung 56: ObTiMA TOB Reiter mit Event Repository








### 4.3 Medical Events

Einzelne Behandlungsschritte und Ereignisse in einer klinischen Studie werden durch CRFs abgebildet. Wie in Kapitel 3.2.1.2 erläutert, werden ein oder mehrere CRFs zu einem Study Event zusammengefasst. Damit Study Events im Behandlungsplan des TOBs genutzt werden können, müssen sie jeweils einem *Medical Event* zugewiesen werden. Durch die Reihenfolge der Medical Events ergibt sich ein zeitlicher Bezug, wann die einzelnen Ereignisse stattfinden. Diese können zuvor geplant sein oder auch als ungeplantes Ereignis wie ein SAE / SUSAR parallel zur Behandlung auftreten.

Jedes Medical Event wird als grafisches Element (Webble) dargestellt, welches dem Anwender dadurch direkt den Zweck des damit verknüpften Study Events vermitteln soll.

Im Folgenden werden alle vorhandenen Medical Events kurz vorgestellt, während die nachfolgenden Kapitel die technischen Eigenschaften und Änderungsmöglichkeiten genauer erläutern. Mit dieser Arbeit neu hinzugefügte Medical Events sind entsprechend beschrieben, während alle anderen schon im Prototyp vorhanden waren.

Medical Event	Bezeichnung im TOB	Anwendung
	Chemotherapy	Hauptevent für Chemotherapien mit variabel definierbarer Behandlungsdauer.
	Radiotherapy	Hauptevent für Radiotherapien mit variabel definierbarer Behandlungsdauer.
	Support	Zusatz- bzw. Hauptevent für Begleittherapien mit variabel definierbarer Behandlungsdauer.
	Randomization	Randomisations Event zur optischen Unterscheidung von Therapiearmen. <u>Neu:</u> Bietet zusätzlich die Möglichkeit zuvor gegebene Antworten zur Stratifizierung zu verwenden.
	Registration	Zum Behandlungsstart sollte für jeden Patienten ein Registrierungs-Study Event ausgefüllt werden, das mit diesem Medical Event verknüpft wird.

Medical Event	Bezeichnung im TOB	Anwendung
	Stratification	Das Stratifizierungsevent dient als Verzweigungselement. Alle vor diesem Event definierten Fragen können in einer späteren Umsetzung zur Stratifizierung genutzt werden und führen zu einem jeweils definierten Pfad auf Basis der gegebenen Antworten.
	Parallel Treatment Container (PTC)	Dieses Event ermöglicht es zwei oder mehr Medical Events mit zeitlicher Überschneidung parallel auszuführen.
	Communication (geplant / ungeplant)	Kommunikation zwischen Arzt und Patient oder zwischen mehreren Ärzten.
	Patient Diary (geplant / ungeplant)	Der Patient beantwortet punktuell festgelegte Fragen.
	Consultation (geplant / ungeplant)	Anfragen durch Ärzte an beispielsweise Referenzärzte zur weiteren Behandlung des Patienten.
	Blood (geplant / ungeplant)	Durchführung einer Blutprobe
	Image (geplant / ungeplant)	Bildgebungsevent für CT, MRT oder Ultraschall. Unterscheidung erfolgt innerhalb des Study Events bzw. CRFs.

Medical Event	Bezeichnung im TOB	Anwendung
	Biopsy (geplant / ungeplant)	Biopsie: Entnahme von Gewebeproben.
	Surgery (accident) (ungeplant)	Ungeplante Operation aufgrund eines Unfalls.
	Surgery (scheduled) (geplant)	Vorgesehene bzw. geplante Operation.
	Surgery (complication) (ungeplant)	Ungeplante Operation aufgrund von Komplikationen.
	End of Treatment (geplant / ungeplant)	Neues Medical Event als Endpunkt für den Fall, dass ein Patient aus der Studie ausscheidet.
	Follow-Up	Neues Medical Event, welches zur Nachverfolgung von Patienten nach Abschluss der Therapie oder Studie dient, um Langzeiteffekte zu beobachten.
	Report	Patiententagebuch / PRO
	SAE / SUSAR (ungeplant)	Schwerwiegendes unerwartetes Ereignis.

## 4.4 Behandlungsplan erstellen

### 4.4.1 Medical Events hinzufügen

In der ObTiMA Oberfläche werden im *TOB* Reiter die in Kapitel 4.3 vorgestellten Medical Events in einem *Event Repository* auf der linken Seite bereitgestellt (Abbildung 57). Von dort aus können die Events in beliebiger Menge und fast beliebiger Reihenfolge per Drag & Drop auf der rechten Seite im *Work Board* zu einem Behandlungsplan zusammengestellt werden. Dies ist auch per Touchsteuerung auf Smartphones und Tablets möglich.

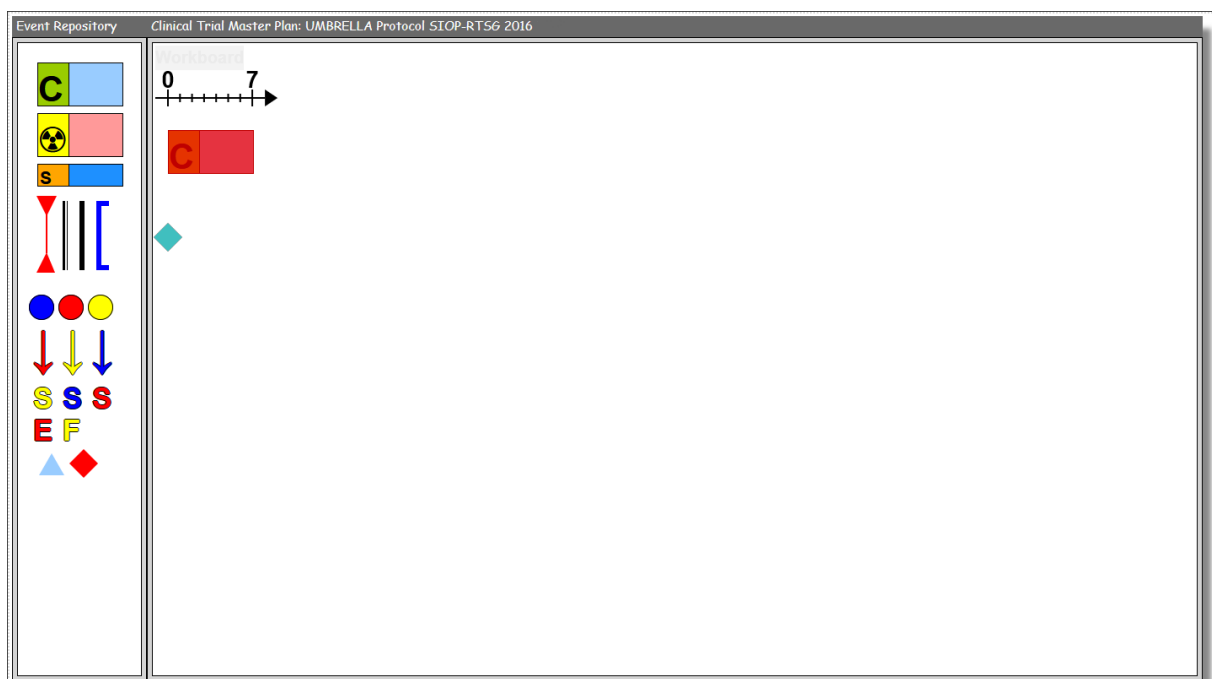


Abbildung 57: Design Modus mit Event Repository und ersten Medical Events im TOB

Nachdem ein Medical Event aus dem *Event Repository* auf das *Work Board* kopiert wurde, erhält es zunächst einen anderen Farbton. Dies dient der optischen Anzeige, dass ihm noch kein Study Event zugewiesen wurde. Rotfarbene Medical Events im Event Repository werden Cyanfarben angezeigt, während alle anderen einen roten Farbton erhalten (Abbildung 57). Von den farblichen Änderungen ausgeschlossen bleiben *Randomization*, *Stratification* und *PTC Events*, da sie keine Study Events enthalten können und ausschließlich als Steuerungselement bzw. für Verzweigungen im Behandlungsplan dienen.

Sobald mehrere Medical Events auf das Work Board kopiert wurden, lassen sich diese auf dem Behandlungsplan entweder mit gehaltener Maustaste oder per Touch in ihrer Reihenfolge verschieben. Ausnahmen hiervon bilden *Randomization*, *Stratification* und *PTC Events*, wenn auf diese mehr als ein zugewiesener Therapiearm bzw. mehrere parallele Medical Events folgen.



#### 4.4.2 Modifikationsmöglichkeiten von Medical Events

Nachdem die ersten Medical Events auf dem Work Board angelegt wurden, sind die Einstellungsmöglichkeiten für den eigenen Behandlungsplan verfügbar. Mit einem rechten Mausklick auf ein Medical Event öffnet sich das Kontextmenü (Abbildung 58) und bietet eine Reihe von Optionen an.

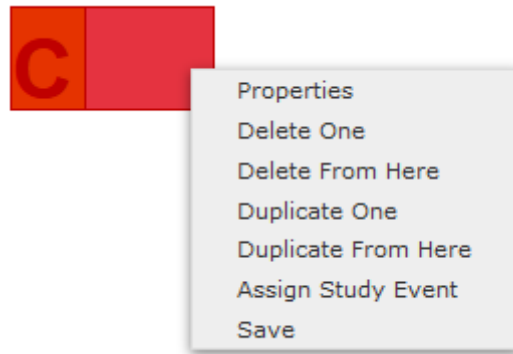


Abbildung 58: Kontextmenü eines neuen Medical Events im TOB

Für die Touchsteuerung muss das Medical Event einmal angetippt werden und es erscheinen kleine Bälle (Interaction Balls) am Rand. Mit dem gelben Ball lässt sich ebenso das Kontextmenü öffnen (Abbildung 59).



Abbildung 59: Kontextmenü (Interaction Ball)

Der wichtigste Eintrag im Kontextmenü ist *Assign Study Event*. Mit einem Linksklick darauf öffnet sich ein Popup und es kann eines der im Trial vorhandenen Study Event Templates per Radio Button ausgewählt und mit einem Klick auf *Submit* dem Medical Event zugewiesen werden (Abbildung 60).

Cancel
Submit

### Assign Study Event to Medical Event

---

- METASTASIS (CRFs)
- POSTOPERATIVE CHEMOTHERAPY (CRFs)
- RADIOTHERAPY (CRFs)**
- TOXICITY and SAE (CRFs)
- Safety Event (CRFs)
- END OF TREATMENT (CRFs)
- FOLLOWUP (CRFs)
- RELAPSE/ PROGRESSION (CRFs)

**Abbildung 60: Study Event für das Medical Event auswählen**

Jedes Study Event kann im TOB bis auf die Frageebene hinab inspiziert werden, indem auf den Link hinter dem Namen des gewünschten Study Event (CRFs) geklickt wird. Entsprechende Links werden auch für Sektionen und ihre Fragen angezeigt (Abbildung 61).

Close

### CRF(s) of Study Event: RADIOTHERAPY

---

**RADIOTHERAPY** ([Sections](#))

Close

### Section(s) of CRF: RADIOTHERAPY

---

0: RADIOTHERAPY	<a href="#">(Questions)</a>
1: GENERAL INFORMATION	<a href="#">(Questions)</a>
2: TARGET VOLUME & DOSE	<a href="#">(Questions)</a>
3: TREATMENT	<a href="#">(Questions)</a>
4: SET - UP	<a href="#">(Questions)</a>
5: TARGET VOLUME DELINEATION BASED ON:	<a href="#">(Questions)</a>
6: DOSE CALCULATION	<a href="#">(Questions)</a>
7: POSITION VERIFICATION DURING TREATMENT	<a href="#">(Questions)</a>
8: USE OF ANESTHESIA	<a href="#">(Questions)</a>
9: INTERRUPTIONS	<a href="#">(Questions)</a>
10: ACUTE TOXICITY	<a href="#">(Questions)</a>
11: DOSE TO ORGANS AT RISK (GY)	<a href="#">(Questions)</a>

Close
**Question(s) of Section: TARGET VOLUME & DOSE**

---

0: <b>Target</b>	[SELECT_ONE_MENU]
1: <b>Please specify radiation target 'lung'.</b>	[INPUT_TEXT]
2: <b>Please specify radiation target 'liver'.</b>	[INPUT_TEXT]
3: <b>Please specify radiation target 'brain'.</b>	[INPUT_TEXT]
4: <b>Please specify radiation target 'bone'.</b>	[INPUT_TEXT]
5: <b>Please specify 'other' radiation target.</b>	[INPUT_TEXT]
6: <b>Total dose</b>	[INPUT_NUMBER]
7: <b>Fraction size</b>	[INPUT_NUMBER]
8: <b>Cumulative boost dose: Total dose</b>	[INPUT_NUMBER]
9: <b>Cumulative boost dose: Fraction size</b>	[INPUT_NUMBER]
10: <b>Boost administration</b>	[SELECT_ONE_MENU]
11: <b>Boost site(s)</b>	[SELECT_ONE_MENU]
12: <b>Boost site(s)</b>	[INPUT_TEXT]

---

Abbildung 61: Popups für die Ebenen CRFs, Sektionen und Fragen

Durch das Hinzufügen eines Study Events nimmt das Medical Event seine Originalfarbe aus dem *Event Repository* an. So ist auf dem Behandlungsplan direkt ersichtlich, welches Medical Event den Mindeststandard „Hat ein Study Event“ erfüllt. Weitere Änderungen vollziehen sich im Kontextmenü (Abbildung 62), welches nun die weiteren Einträge *Assign Start Date*, *Assign End Date* (Kapitel 4.4.4) und *Micro Events* (Kapitel 4.4.5) aufweist.

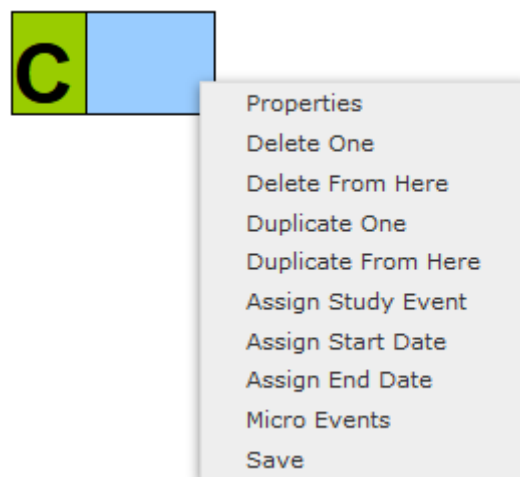
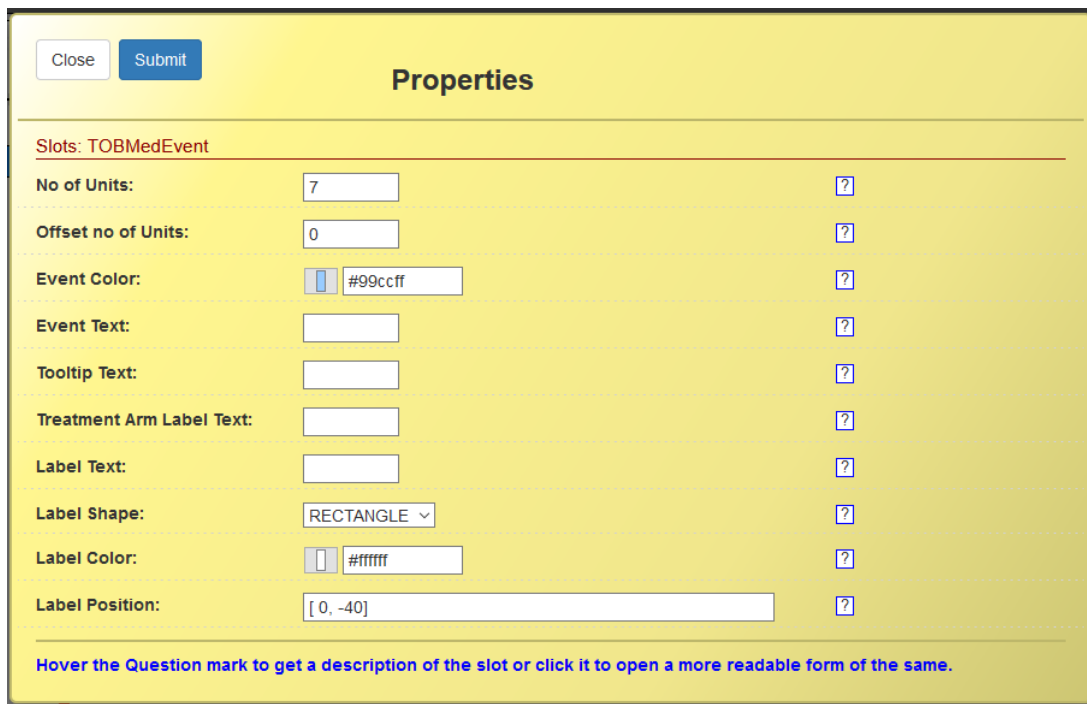


Abbildung 62: Kontextmenü nach dem Hinzufügen eines Study Events

### 4.4.3 Modifikationsmöglichkeiten von Medical Events

Jedes Medical Event verfügt über den Kontexteintrag „Properties“, mit dem sich ein neues Popup (Abbildung 63) zur optischen Manipulation des angewählten Medical Events öffnen lässt. Die einzelnen Funktionen hinter den Einträgen werden im Folgenden vorgestellt.



Properties		
Slots: TOBMedEvent		
No of Units:	<input type="text" value="7"/>	<a href="#">?</a>
Offset no of Units:	<input type="text" value="0"/>	<a href="#">?</a>
Event Color:	<input type="text" value="#99ccff"/>	<a href="#">?</a>
Event Text:	<input type="text"/>	<a href="#">?</a>
Tooltip Text:	<input type="text"/>	<a href="#">?</a>
Treatment Arm Label Text:	<input type="text"/>	<a href="#">?</a>
Label Text:	<input type="text"/>	<a href="#">?</a>
Label Shape:	<input type="text" value="RECTANGLE"/>	<a href="#">?</a>
Label Color:	<input type="text" value="ffffff"/>	<a href="#">?</a>
Label Position:	<input type="text" value="[0, -40]"/>	<a href="#">?</a>

Hover the Question mark to get a description of the slot or click it to open a more readable form of the same.

Abbildung 63: Properties Popup eines Medical Events

#### 4.4.3.1 No of Units

Die Eigenschaft *No of Units* hat für die einzelnen Typen von Medical Events verschiedene Bedeutungen. Für mehrtägige Events bedeutet dies die Behandlungsdauer in Tagen, die das Medical Event entsprechend optisch verlängert oder verkürzt. Dies führt zu einer entsprechenden Verschiebung der nachfolgenden Medical Events sowie einer Anpassung der Timeline. Die Medical Events in der Mitte von Abbildung 64 können in ihrer vertikalen Länge manipuliert werden, falls die automatische Größenanpassung zu lang oder zu kurz ausfällt. Keinen Effekt hat diese Einstellung auf Medical Events, die einen einzelnen Zeitpunkt darstellen wie dies beispielsweise bei einer Blutprobe oder Biopsie der Fall ist.

**Dauer des Events**  
(Standard: 7 Tage)



**Vertikale Länge des Events**  
(abhängig von der Anzahl paralleler Events)



**Kein Effekt**  
(Zeitpunkt: 1 Tag)

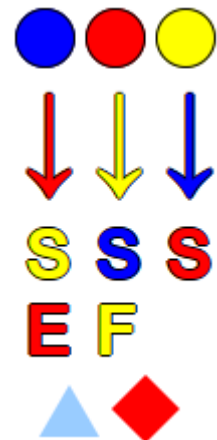


Abbildung 64: Effekte der Anpassung der Eigenschaft „No of Units“

Alternativ kann die Dauer von mehrtägigen Medical Events auch ohne das *Properties* Popup festgelegt werden. Dazu muss das Event einmal durch einen linken Mausklick bzw. per Touch markiert werden und kann am neu erschienenen rosafarbenen Interaction Ball zur gewünschten Dauer gezogen werden (Abbildung 65).

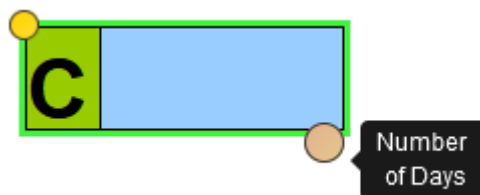


Abbildung 65: Dauer des Medical Events per Interaction Ball festlegen

#### 4.4.3.2 Offset no of Units

Die Behandlung eines Patienten erfordert es häufig, dass zwischen zwei Behandlungsabschnitten eine Pause eingelegt wird. Dies kann beispielsweise nötig sein, wenn der Patient sich körperlich von einer schweren Therapie erholen oder er auf Untersuchungsergebnisse warten muss.

Beim Hinzufügen eines neuen Medical Events auf dem Work Board wird dieses direkt an das Ende des vorangegangenen Events angehängt (Abbildung 66). Die neuen Medical Events können an beliebiger Stelle hinzugefügt werden und müssen nicht zwingend ans Ende des Behandlungsplans gesetzt werden. Der Abstand (Offset no of Units) beträgt in allen Fällen zunächst 0.

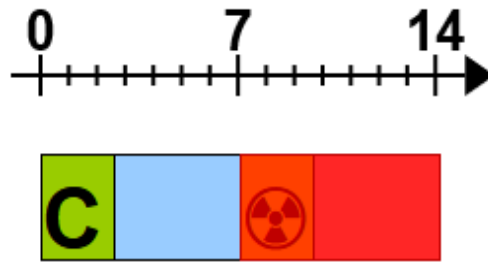


Abbildung 66: Neues Medical Event hinzugefügt

Um den zeitlichen Abstand zu vergrößern, muss der Wert in Ganzzahlen erhöht werden. Im Beispiel von Abbildung 67 wurde eine Behandlungspause von fünf Tagen zwischen dem ersten und dem zweiten Medical Event festgelegt. Nach dem Speichern dieser Einstellung wird das ausgewählte Medical Event um diesen Zeitraum nach rechts verschoben.

No of Units:	<input type="text" value="7"/>
Offset no of Units:	<input type="text" value="5"/>
Event Color:	<input type="color" value="#FF9999"/>

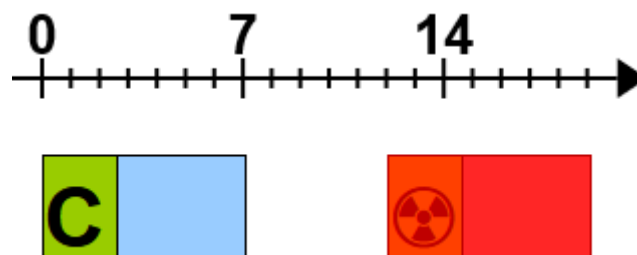


Abbildung 67: Fünftägiger Offset

#### 4.4.3.3 Event Color

Die im Event Repository vorhandenen Medical Events haben eine Standardfarbkodierung. Das schon zuvor gezeigte *Chemotherapy* Event ist normalerweise in grün und hellblau unterteilt. Sollen beispielsweise bei einer Randomisierung zwei unterschiedliche Chemotherapien miteinander verglichen werden, kann eine individuelle Farbkodierung helfen, um den Anwendern eine weitere Unterscheidungshilfe zu bieten (Abbildung 68). Hierzu kann die rechte Seite des Medical Events farblich manipuliert werden. Im Beispiel wurde zur Unterscheidung orange und hellblau gewählt, während die linke Seite mit dem „C“ für beide Events grün bleibt. Diese Funktionalität existiert für *Chemotherapie*, *Radiotherapie* und *Support Events*.

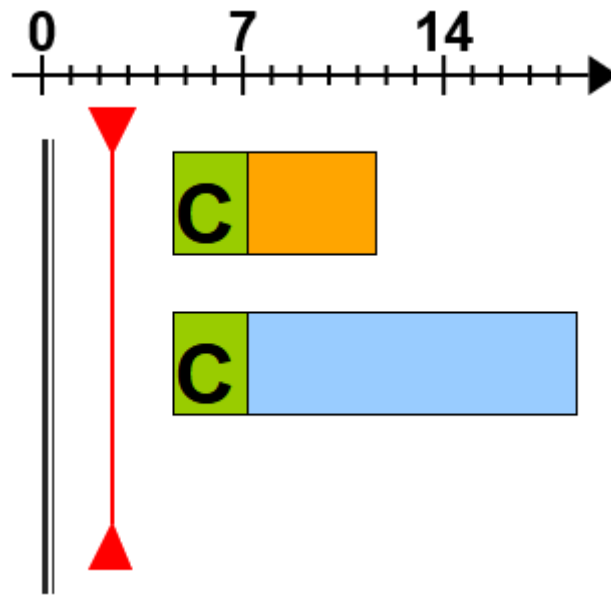


Abbildung 68: Individuelle Farbkodierung Medical Event

Die Einstellung erfolgt im *Properties* Popup über die Eigenschaft *Event Color*, welche auf drei Arten festgelegt werden kann:

- 1) Name der Farbe auf Englisch:



- 2) HTML Farbcode:



- 3) Color Picker:

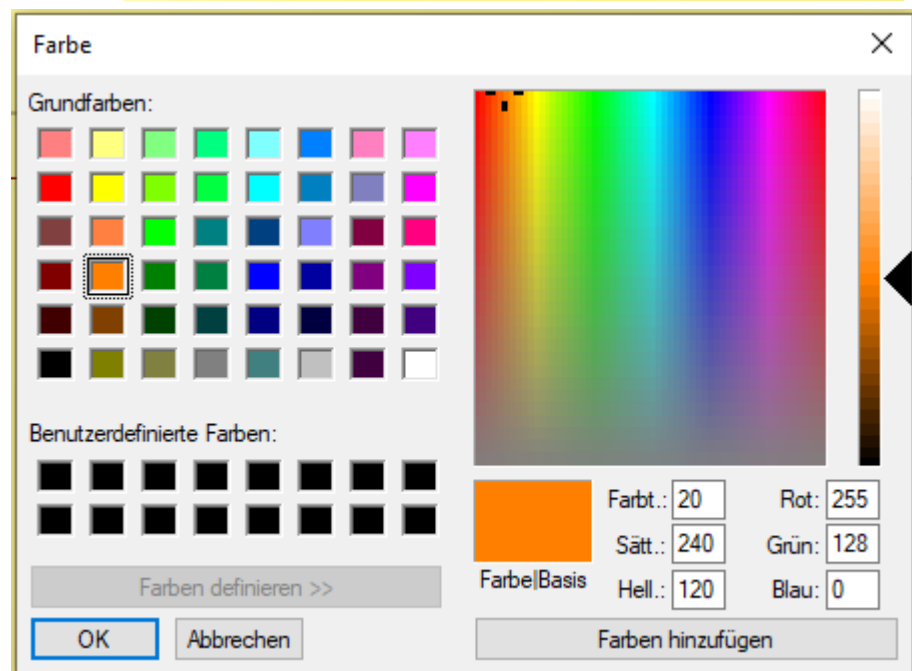


Abbildung 69: Farbauswahl für Medical Events

#### 4.4.3.4 Event Text

Der *Event Text* dient ebenso wie die *Event Color* zur Unterscheidung von gleich aussehenden Medical Events. Natürlich können auch beide Einstellungen miteinander kombiniert werden. In Abbildung 70 zeigt ein Beispiel wie zwei Chemotherapien mit dem reinen *Event Text* erweitert werden könnten.

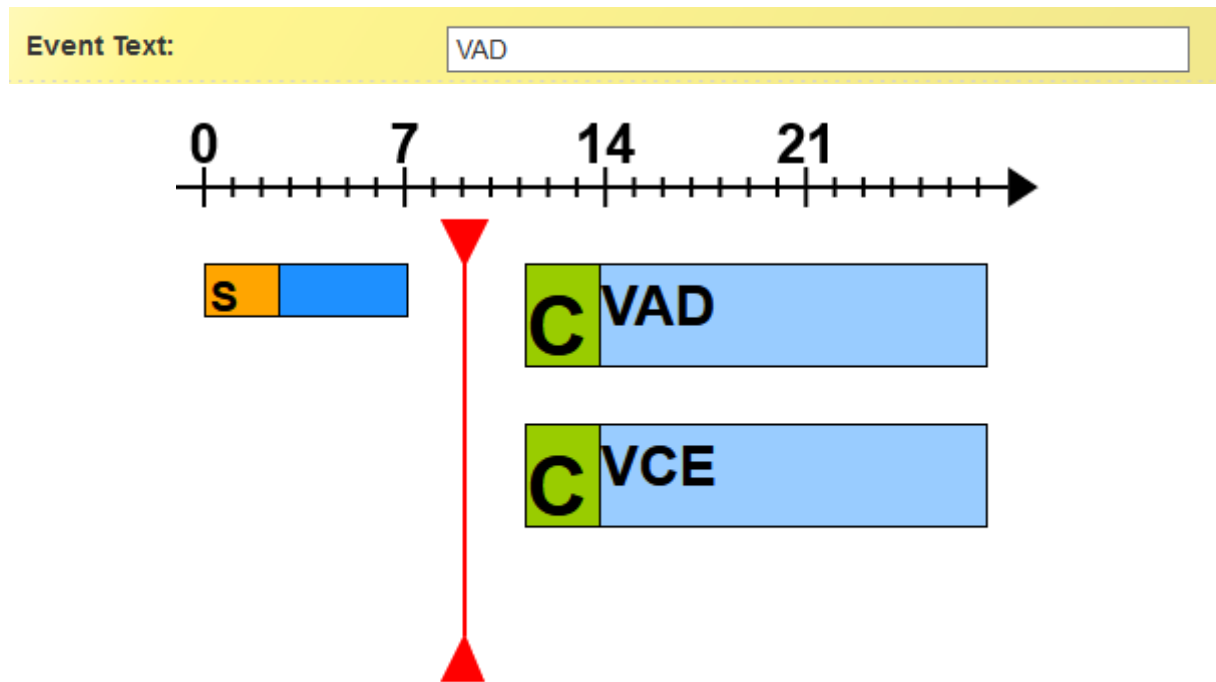


Abbildung 70: Anwendung des Event Texts als Therapieunterscheidung

#### 4.4.3.5 Tooltip Text

Der zuvor vorgestellte *Event Text* bietet die Möglichkeit mit einem kurzen Text verschiedene Therapien zu unterscheiden. Sollte die Größe des Kästchens nicht ausreichen, um den kompletten Text anzuzeigen, kann der Ersteller die Einstellung *Tooltip Text* benutzen. Der vollständige Text wird dann angezeigt, sobald der Benutzer den Mauszeiger über dem Medical Event ruhen lässt (Abbildung 71).

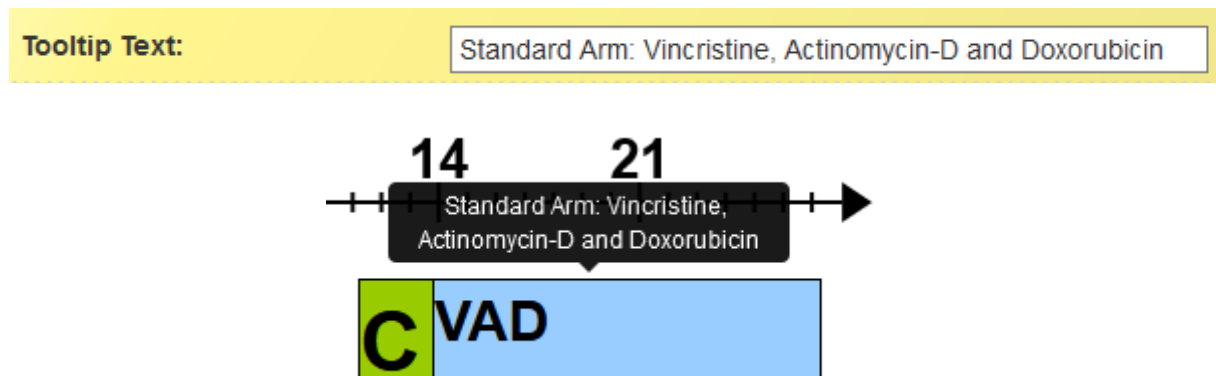


Abbildung 71: Tooltip Text bei Mouseover



#### 4.4.3.6 Treatment Arm Label Text

*Randomization* und *Stratification* Medical Events können mehrere Therapiearme (Treatment Arms) besitzen und eine Unterscheidung in der grafischen Oberfläche kann hilfreich sein. Beispielsweise sieht ein Studienprotokoll vor, zwei Therapien miteinander zu vergleichen, die als römisch 'I' und 'II' bezeichnet werden. Um dem Anwender eine bessere Orientierung zu geben, kann ein weiteres Element zur Unterscheidung hinzugefügt werden. Mit dem *Treatment Arm Label Text* wird vor dem jeweiligen Medical Event ein kleiner Kreis mit dem zuvor festgelegten Text angezeigt. Dieser sollte am besten nur ein Zeichen enthalten. Für römische Zahlen ist durchgängig eine korrekte grafische Darstellung von 'I' bis 'VI' möglich, was für die meisten Anwendungsfälle ausreichen dürfte.

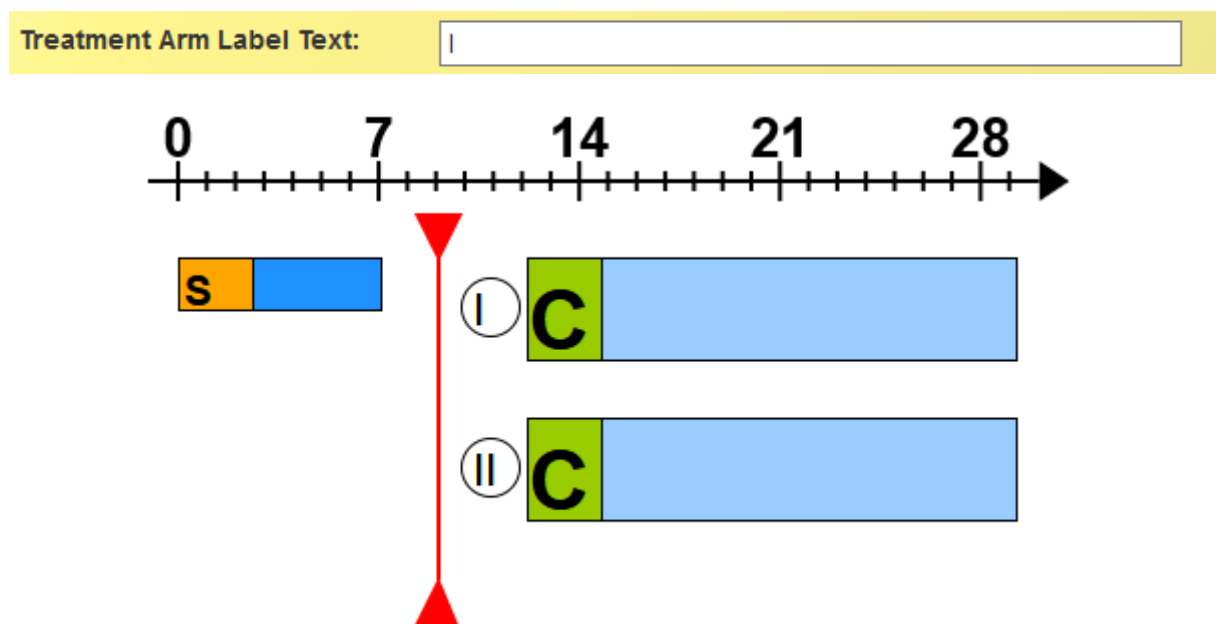


Abbildung 72: Therapiearme mit Bezeichner

Wie Abbildung 73 beispielhaft zeigt, können die zuvor vorgestellten Einstellungsmöglichkeiten *Event Color*, *Event Text*, *Tooltip Text* und *Treatment Arm Label Text* zur besseren Übersicht der Therapiearme sinnvoll miteinander kombiniert werden.

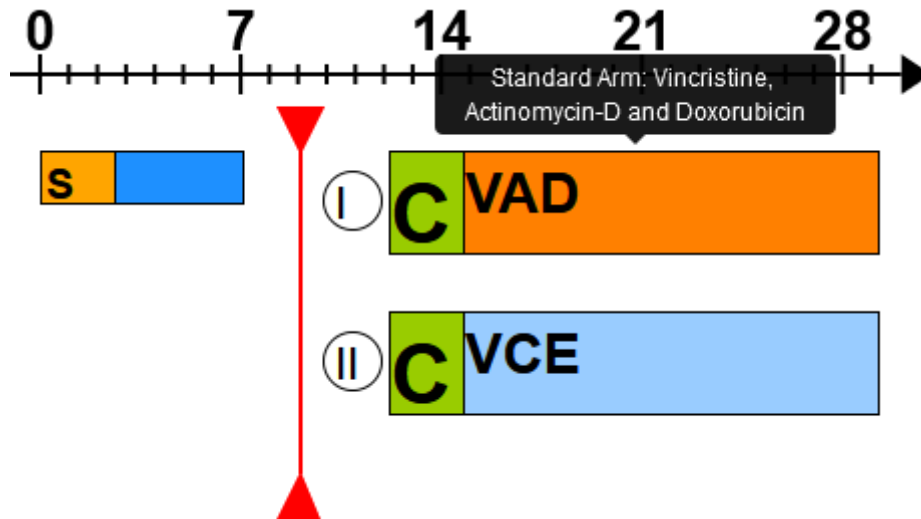


Abbildung 73: Anwendung mehrerer Properties

#### 4.4.3.7 Label

Zur genaueren Beschreibung eines längeren Behandlungsschritts bzw. für einen wichtigen Hinweis, der nicht hinter einem Tooltip versteckt sein soll, gibt es die Möglichkeit ein *Label* anzuzeigen. Jedes *Label* ist mit seinem Medical Event verknüpft, kann aber dank freier Positionswahl an jede beliebige Stelle auf dem Behandlungsplan platziert werden. Im *Properties Popup* sind *Label Shape*, *Label Color* und *Label Position* mit Standardwerten vorausgefüllt (Abbildung 74). Solange der *Label Text* leer bleibt, wird kein Label auf dem Behandlungsplan gerendert.

Label Text:	<input type="text"/>
Label Shape:	RECTANGLE ▾
Label Color:	<input type="color" value="#ffffff"/>
Label Position:	[ 0, -40]

Abbildung 74: Standardeinstellung Label

Abbildung 75 zeigt für den gesetzten Text die Standardansicht des Labels als Rechteck mit rotem Text.

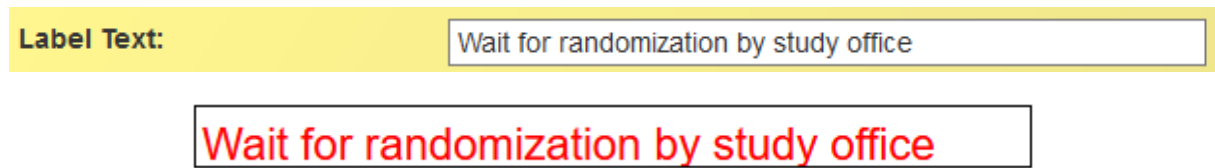


Abbildung 75: Label Text definiert mit Label Shape Rectangle

Die Form des Labels wird mit *Label Shape* festgelegt, welches die Werte *None*, *ELLIPSE* oder *RECTANGLE* annehmen kann:

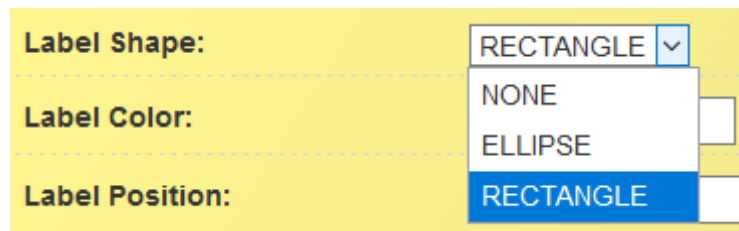


Abbildung 76: Label Shape Auswahl

*ELLIPSE* bietet ausschließlich für sehr kurze Informationen mit maximal zwei Zeichen ausreichend Platz (Abbildung 77), während sich die beiden anderen Optionen auch für längere Texte eignen. Allerdings sollte dieses Stilmittel mit Bedacht eingesetzt werden, da der Platz auf dem Behandlungsplan begrenzt ist und eine übermäßige Anwendung dem Übersichtsgedanken des TOBs zuwiderlaufen kann.

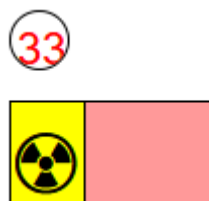


Abbildung 77: Label Shape - Ellipse

Mit dem Label Shape *NONE* kann ein längerer Text ohne sichtbare Ränder angezeigt werden. Da es keine optische Begrenzung gibt, wird diesem *Label Shape* auch keine Hintergrundfarbe zugewiesen:

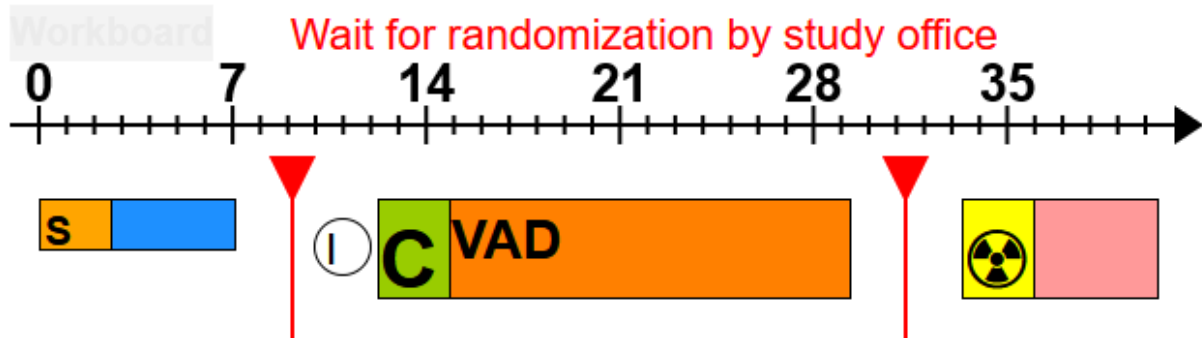


Abbildung 78: Label Shape - None

Farblich lässt sich für die anderen Label Shapes der rote Text durch einen stärkeren Kontrast mit einem gelben Hintergrund besser hervorheben. Das Label sollte vor Studienstart an eine sinnvolle Position verschoben werden und nicht wie in Abbildung 79 beispielhaft nach dem Ende der Behandlung platziert werden.

Label Color:  #ffff00

Label Position:

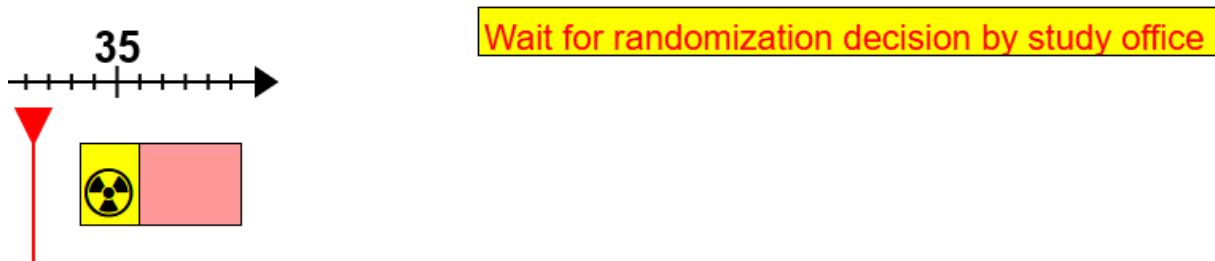


Abbildung 79: Änderung von Label Color und Position

Ein praktisches Beispiel für dieses Label wäre ein Hinweis für die klinischen Anwender, dass die Randomisierung des Patienten nach erfolgter Prüfung aller (Stratifizierungs-) Kriterien durch die Studienzentrale durchgeführt wird und erst danach die weitere Behandlung des Patienten möglich ist.

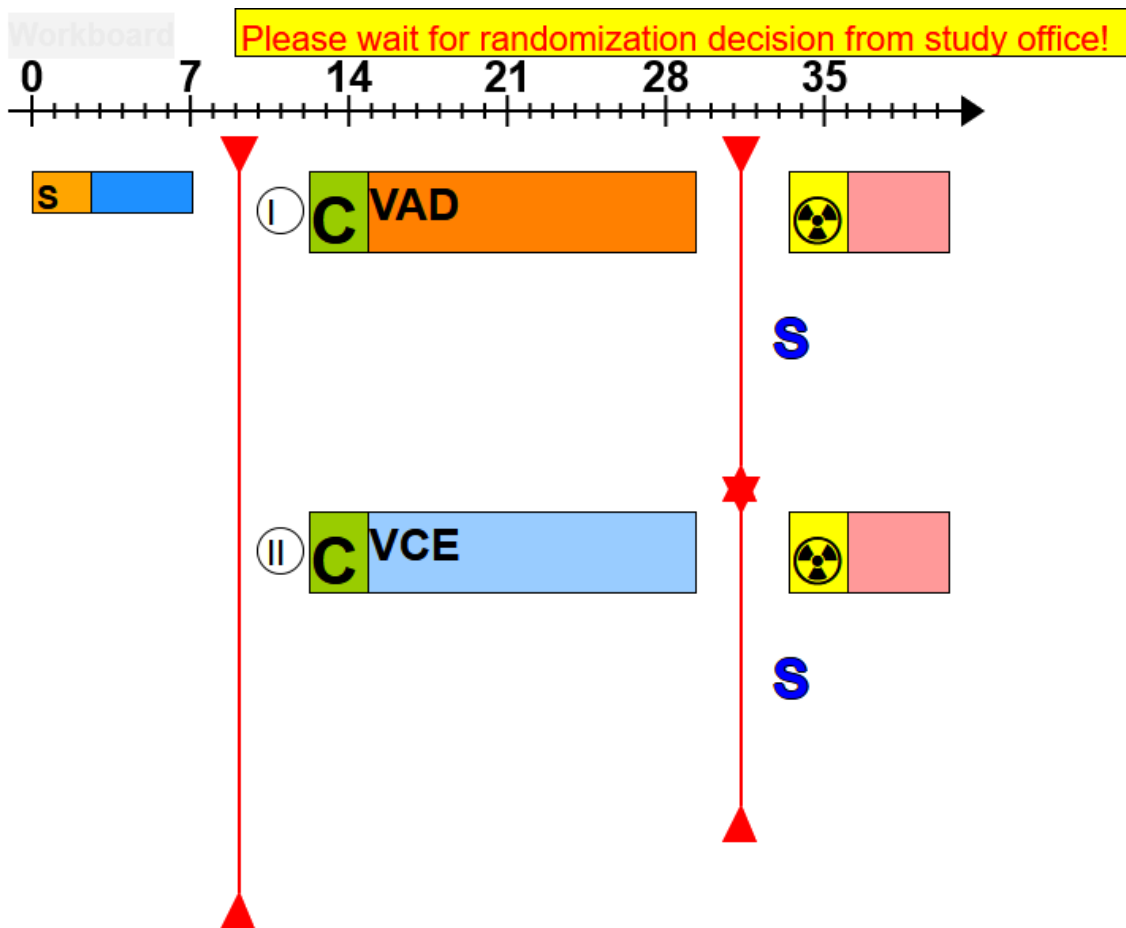


Abbildung 80: Anwendungsfall von Labels

#### 4.4.4 Start- und Enddatum

Das Template eines Studienplans stellt den Idealfall der geplanten Behandlung eines Patienten dar. Da es in der praktischen Anwendung beim Patienten immer wieder zu Abweichungen kommt, müssen diese auch für die klinischen Anwender sichtbar sein. Hierfür können jeweils Start- und Enddatum für die Medical Events *Chemotherapy*, *Radiotherapy* und *Support* definiert werden. Voraussetzung sind entsprechende Datumsfragen in einem zugewiesenen CRF, welche diese Informationen bereithalten. Diese Angaben beeinflussen neben den offensichtlichen Start- und Endpunkten auch die Dauer in Tagen (Größe des abgebildeten Medical Events) und führen somit auch zu einer Verschiebung auf dem Zeitstrahl (Abbildung 81).

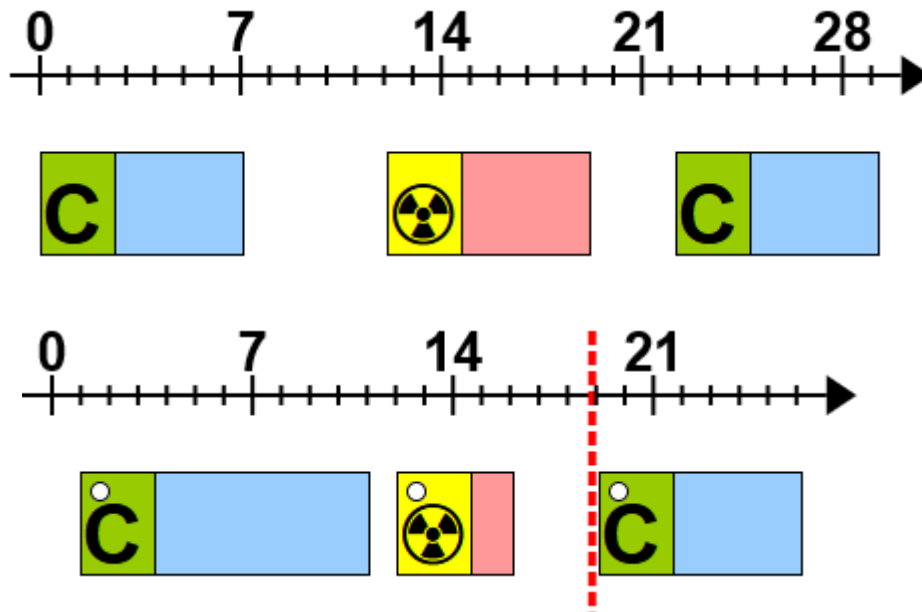


Abbildung 81: Vergleich zwischen geplantem und tatsächlichem Behandlungsplan

Andere Medical Events, die einen Zeitpunkt abbilden, können hingegen nur ein Fragenfeld für das Startdatum definieren. Davon ausgenommen sind Randomization, Stratification sowie Parallel Treatment Container Events, da diese Events andere Aufgaben übernehmen und keine eigenen Study Events mit CRFs enthalten. Sollte kein Startdatum definiert sein, ergeben sich in der Patientensicht zwei Möglichkeiten für die Positionierung auf dem *Patient Board*:

### 1. Geplante Medical Events

Position ergibt sich aus der Reihenfolge der Medical Event Templates und aus den möglichen Abweichungen der vorherigen Medical Event in der Patientenansicht.

### 2. Ungeplante Medical Events

Die Position berechnet sich aus der Differenz zwischen dem Startdatum der ersten Behandlung und dem aktuellen Behandlungstag als Ganzzahl. Im Fall mehrerer ungeplanter Medical Events (Exceptional) am gleichen Behandlungstag werden diese vertikal unterhalb der geplanten Events angezeigt (Abbildung 82). Die rote gestrichelte Linie zeigt den aktuellen Behandlungstag des Patienten an und dient zur zeitlichen Orientierung des behandelnden Arztes.

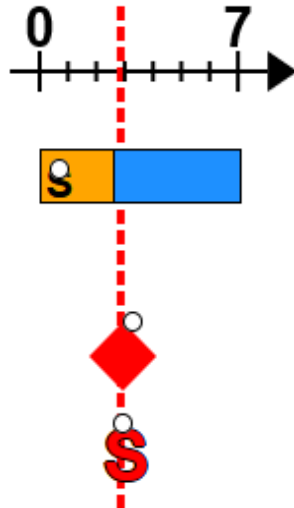


Abbildung 82: Mehrere *Exceptional Medical Events* (SAE und OP wegen Komplikationen) an einem Behandlungstag

Das Setzen von Start- und Enddatum für ein Medical Event ist im Design Modus des TOBs direkt nach dem Hinzufügen eines Study Events möglich. Mit einem rechten Mausklick auf das Medical Event erscheint das Kontextmenü und über *Assign Start Date* bzw. *Assign End Date* kann das jeweilige Popup geöffnet werden.

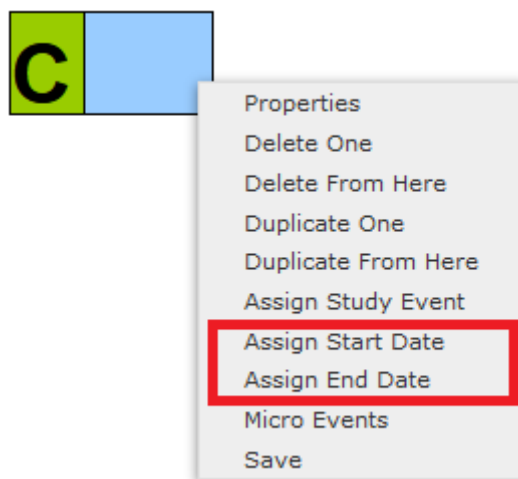


Abbildung 83: Kontextmenü Start- und Enddatum

Abbildung 84 zeigt die Festlegung des Startdatums. Nachdem Study Event, CRF und Sektion definiert wurden, muss im letzten Auswahlménü die Frage für das Startdatum ausgewählt werden. In diesem Menü werden ausschließlich Fragen des Datentyps *SELECT\_INPUT\_DATE* der aktuellen Sektion angezeigt.

Abbildung 84: Startdatum für Medical Event definieren

Das Vorgehen ist beim Festlegen des Enddatums identisch, bis auf den Umstand das ein anderes Datumsfeld ausgewählt werden muss. Soll ein Start- oder Enddatum gelöscht werden, so muss erneut das jeweilige Popup geöffnet und auf den Button *Delete (Start | End) Date and Save* geklickt werden (Abbildung 85). Aus Datenbankintegritätsgründen ist es erforderlich, dass eine Speicherung aller Änderungen des Behandlungsplans seit dem letzten Speichern vorgenommen wird! Aus diesem Grund sollte dieser Schritt nur angewendet werden, wenn auch alle vorangegangenen Änderungen gespeichert werden sollen.

Abbildung 85: Enddatum Popup

#### 4.4.5 Micro Events

Im klinischen Alltag kann es notwendig sein, dass vordefinierte CRFs während eines Medical Events an vorgegebenen Tagen wiederholt bzw. erstmalig angewendet werden müssen. Diese Fälle werden durch *Micro Events* abgebildet, welche als Punkt auf einer gestrichelten Linie unterhalb des Medical Events sichtbar sind.



Abbildung 86: Chemotherapie mit einem Micro Event an Tag 4



*Micro Events* können ausschließlich für *Medical Events* definiert werden, die einen längeren Behandlungszeitraum als einen Tag abbilden. Darunter fallen *Chemotherapy*, *Radiotherapy* und *Support Events*. Zu einem *Micro Event* kann jedes CRF bestimmt werden, welches in dem zum *Medical Event* hinzugefügten *Study Event* enthalten ist. Wiederholbare CRFs können mehr als einmal hinzugefügt werden.



Abbildung 87: Medical Event mit mehreren Micro Events

Ein praktisches Beispiel für die Anwendung von mehreren *Micro Events* ist die Chemotherapie, die aus der Kombination von mehreren Medikamenten (z.B. Vincristine, Actinomycin-D und Doxorubicin (VAD) oder Vincristine, Carboplatin and Etoposide (VCE)) zu unterschiedlichen Zeitpunkten besteht. So könnte beispielsweise vor oder nach der Behandlung der Gesundheitszustand beim Patienten dokumentiert werden.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
<b>V</b>	x															
<b>A</b>								x							x	
<b>D</b>										x						

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
<b>V</b>	x															
<b>C</b>								x							x	
<b>E</b>										x						

Abbildung 88: Zeitpläne für die Anwendung von verschiedenen Medikamenten in der Chemotherapie

Zum Anlegen dieser *Micro Events* muss über das Kontextmenü das *Micro Events* Popup aufgerufen werden.

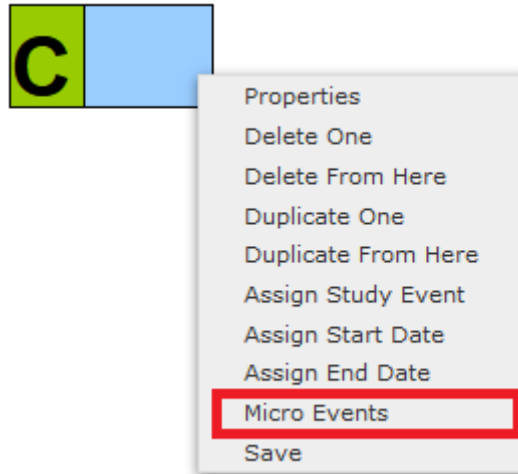


Abbildung 89: Kontextmenü Micro Events

Im Popup selbst kann für jeden Behandlungstag (Day) beginnend vom ersten Tag des Medical Events jeweils ein Micro Event definiert werden. Ein Klick auf den *Add Micro Event* Button fügt eine neue Zeile für ein weiteres Micro Event hinzu (Abbildung 90). Um sicherzugehen, dass das korrekte CRF ausgewählt wurde, kann über den *Sections* Link das CRF (ähnlich zu Abbildung 61 auf Seite 83) inspiziert werden. Soll ein Micro Event gelöscht werden, ist ein Klick auf *DELETE* notwendig. Zum Bestätigen der vorgenommenen Änderungen dient der *Submit* Button und das Verwerfen selbiger erfolgt über den *Cancel* Button.

Abbildung 90: Micro Events Popup

#### 4.4.6 Löschen von Medical Events

In der Planungsphase einer neuen Studie ist es normal, dass die Vorgehensweise noch nicht exakt festgelegt ist und somit auch Behandlungsschritte wegfallen können. Im Fall, dass nur ein Medical Event gelöscht werden soll, muss im Kontextmenü des betroffenen Events *Delete One* angeklickt werden. Die nachfolgenden Medical Events werden zeitlich nach vorne verschoben und die Timeline entsprechend verkürzt. Sollen mehrere Medical Events ab dem angeklickten Event gelöscht werden, ist die Funktion *Delete From Here* zu verwenden. Diese

Funktion kann ebenfalls für Therapiearme von *Randomization* oder *Stratification* Medical Events genutzt werden.

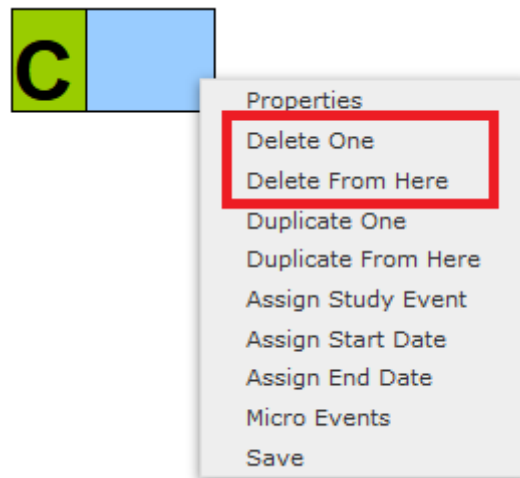


Abbildung 91: Medical Events löschen

#### 4.4.7 Duplizieren von Medical Events

Wurde ein Medical Event mit den eigenen Einstellungen fertiggestellt und soll als Vorlage für ein weiteres dienen, kann eine Kopie über den Kontexteintrag *Duplicate One* angelegt werden. Im Anschluss kann die Kopie an die gewünschte Stelle verschoben werden.

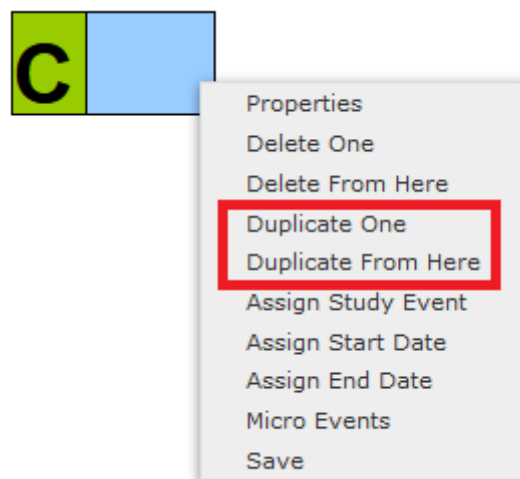


Abbildung 92: Medical Events duplizieren

Die Funktion *Duplicate from Here* wird für das Kopieren eines kompletten Therapiearms von *Stratification* und *Randomization* Medical Events verwendet und als unterster Arm hinzugefügt. Dadurch lässt sich der Arbeitsaufwand für gleichartige Therapien reduzieren und es sind nur die jeweils notwendigen Anpassungen durchzuführen.

#### 4.4.8 Speicherung des Behandlungsplans

Im Design Modus ist die Speicherung des kompletten Behandlungsplans über das Kontextmenü jedes Medical Events möglich. Bei jedem Speichervorgang wird der komplette Behandlungsplan als JSON Objekt an ObTiMA gesendet. Alle Änderungen wie das Hinzufügen neuer Medical Events, dem Löschen schon gespeicherter Medical Events sowie geänderte Einstellungen bestehender Medical Events werden von der Speicherfunktion in ObTiMA geprüft und im Anschluss in der Datenbank gespeichert.

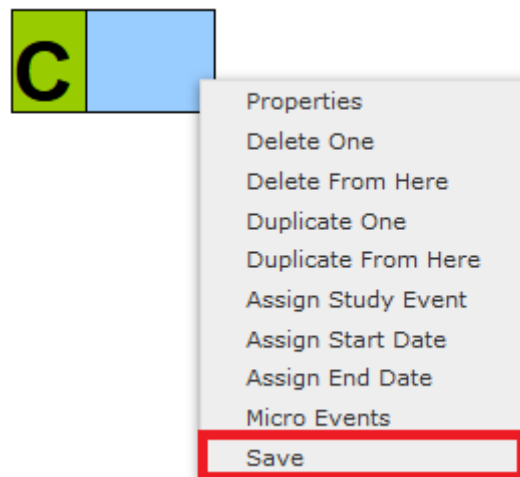


Abbildung 93: Behandlungsplan speichern

#### 4.4.9 Änderungen am Behandlungsplan verwerfen

Für den Fall, dass Änderungen am Behandlungsplan vorgenommen wurden, die nicht gespeichert werden sollen, steht in ObTiMA der *Reload TOB* Button bereit. Mit diesem wird der TOB erneut mit den zuletzt in der Datenbank gespeicherten Events geladen. Alle seitdem getätigten Änderungen gehen damit verloren.

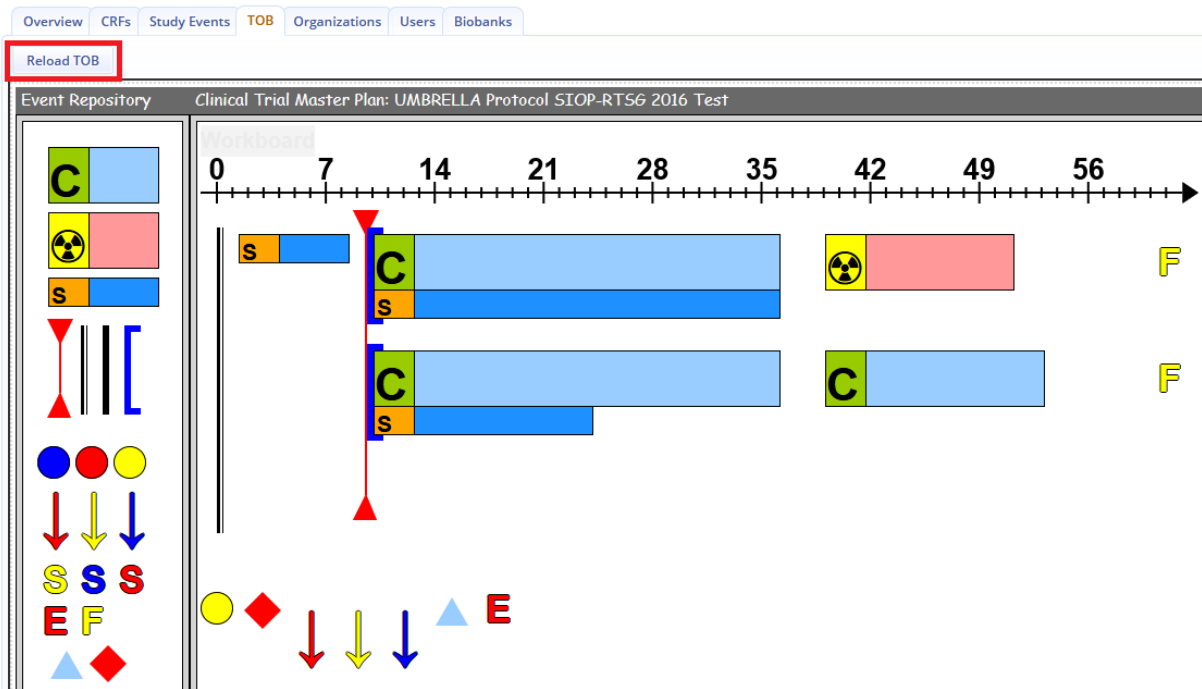


Abbildung 94: Änderungen im TOB verwerfen

Sollte der TOB Server erreichbar sein und trotzdem beim erstmaligen Anwählen des *TOB* Reiters in ObTiMA nicht geladen werden, so schafft dieser Button in der Regel ebenso Abhilfe.

## 4.5 Randomisierung

### 4.5.1 Übersicht Randomisierungsverfahren

*Randomized controlled Trials* (RCT) gelten als der Gold-Standard [97] für prospektive Interventions- bzw. Arzneimittelstudien. Die Randomisierung soll dabei helfen, eine Vergleichbarkeit zwischen mindestens einer neuen Therapie / Medikation und der Standardtherapie zu ermöglichen. Die Standardtherapie dient als Kontrollgruppe, um die Wirksamkeit sowie Nebenwirkungen mit den neuen Therapien vergleichen zu können. Für neue Anwendungsfelder wie beispielsweise ein Medikament, welches gegen Akne helfen soll, ist auch eine Kontrollgruppe mit Placebos denkbar.

Um die Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen herzustellen, müssen alle Patienten annähernd gleich über alle Therapiemöglichkeiten verteilt werden. In der Anwendung der Randomisierung ist eine wichtige Grundlage, dass der Anwender nicht erraten kann welchem Therapiearm der Patient höchstwahrscheinlich zugeteilt wird. Anderenfalls könnte der behandelnde Arzt aufgrund seiner Erfahrung mit dem Randomisationssystem einen besonders gut passenden Patienten in einen von ihm oder dem Patienten favorisierten Therapiearm mit hoher Wahrscheinlichkeit aufnehmen. Dies läuft dem Gedanken einer unvoreingenommenen Behandlung zuwider und schmälert die Vergleichbarkeit der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten. Um eine solche Verzerrung (engl. Bias) durch die Anwenderseite zu verhindern, wurden im Laufe der letzten Jahrzehnte verschiedene Randomisierungsmethoden zur Verblindung entwickelt:

	Simple randomization	Blocked randomization	Stratified randomization	Minimization
Advantages	Simple to use Unpredictable	Equal size trial arms at all times	Equal size trial arms if combined with blocking Assure balance on outcome predictors, especially in small trials	Equal size trial arms Assure balance on outcome predictors, especially in small trials
Disadvantages	Not equal size trial arms at all times Cannot assure balance on outcome predictors, especially in small trials	Assignment may be predicted if small size blocks that do not vary are used, especially if blinding cannot be implemented Cannot assure balance on outcome predictors, especially in small trials	Danger for overstratification and imbalances due to incomplete blocks Prediction of allocation when small size blocks in unblind trial is possible Requires identification of participants before group assignment	Complicated especially when several predictors are considered Requires knowledge of details of previous allocations Not strictly random but a random element may be included

**Tabelle 4: Überblick gängiger Randomisierungsmethoden [98]**

Neben den in Tabelle 4 genannten Randomisierungsmethoden existieren noch weitere Varianten wie beispielsweise *Play-The-Winner* [99] bei der immer ein Wechsel stattfindet, wenn eine Therapie nicht erfolgreich war. Allerdings gehören die genannten mit zu den am häufigsten genutzten Varianten. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit der im TOB

integrierten Minimisationsmethode. Diese verwendet Stratifizierungsfaktoren, die dabei helfen sollen Behandlungen besser unterteilen und vergleichen zu können. Hierzu kommen individuelle Merkmale des Patienten in Frage, die entweder schon allgemein / wissenschaftlich akzeptiert sind oder ebenso als Untersuchungsgegenstand genutzt werden sollen. So können die Lokalisation und die Größe von Metastasen solche Faktoren sein, da sie zu unterschiedlichen Prognosen im weiteren Behandlungsverlauf führen. Allerdings sollte die Anzahl der Stratifizierungsfaktoren nicht zu hoch ausfallen, da ansonsten die einzelnen Patientengruppen kleiner als gewünscht ausfallen können und dies insbesondere in Studien mit geringer Patientenzahl die Aussagekraft verschlechtern kann und stellt daher stets einen Trade-off dar.

#### **4.5.2 Stratifizierte Randomisierung (Minimisationsmethode)**

Im Rahmen dieser Dissertation wurde die Minimisationrandomisierung nach Pocock und Simon [96] softwaretechnisch allgemeingültig umgesetzt, damit klinische Studien in ObTiMA auf dieser Methode aufbauen können. Die vorgenommene Implementierung erlaubt trotz dieses Fokus das spätere Hinzufügen weiterer Randomisierungsverfahren.

Für die Nutzung der Randomisierung, sowohl in der Planungs- als auch in der Ausführungsphase beim Patienten, bilden ObTiMA und der TOB eine Symbiose und spielen ihre jeweiligen Stärken in der Bedienungsfreundlichkeit aus. In der grafischen Oberfläche des TOBs werden die zuvor in ObTiMA erstellten Fragen und möglichen Antworten als Stratifizierungsfaktoren definiert. ObTiMA hingegen übernimmt die später beim Patienten notwendigen Berechnungen zur Randomisierung, die anschließende Freischaltung des zugewiesenen Therapiearms sowie das Hinzufügen der Medical Events und der darin enthaltenen Study Events.

Im weiteren Verlauf dieses Kapitels werden die einzelnen Schritte zur Erstellung einer stratifizierten Randomisierung und deren theoretischen Hintergründe anhand eines praktischen Beispiels näher beleuchtet. Hierbei dienen fünf Regionen (Standorte der behandelnden Kliniken), Lokalisation der Metastasen (Lunge und keine Lunge) sowie die größte Metastase ( $\leq 5$  mm und  $> 5$  mm) als Stratifizierungsfaktoren, während die beiden Chemotherapien VAD und VCE die möglichen Randomisationsergebnisse darstellen (Abbildung 95).

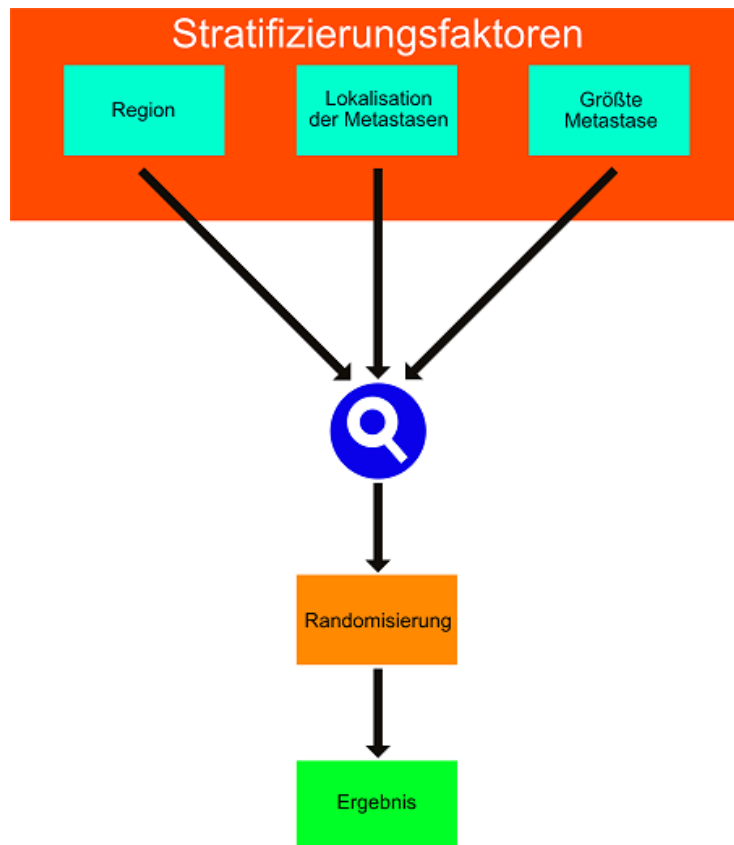


Abbildung 95: Beispiel einer Randomisierung mit drei Stratifizierungsfaktoren (erstellt mit [100])

Aus diesen Vorgaben ergeben sich für die Beispielstudie insgesamt 40 Kombinationsmöglichkeiten (Tabelle 5). Um dies für die eigene Studie zu berechnen, hilft die Formel:

$$Combinations = No. of Treatments * \prod_{i=1}^{No. of Factors} No. of Levels_i$$

Formel 1: Anzahl der Kombinationen für stratifizierte Randomisierung

Tabelle 5 zeigt mit den relativ wenigen festgelegten Stratifizierungs- und Behandlungsmöglichkeiten auf, wie schnell die Komplexität für eine gleichmäßige Verteilung der Behandlungen über alle Patienten hinweg ansteigt. Dies war neben der erschwerten Vorhersagbarkeit durch die Anwender einer der Hauptgründe, weshalb die Minimisationsmethode entwickelt wurde und bis heute angewendet wird. Auch ohne die Hilfe eines Computers kann mit ihr auf einer DIN A4 Seite die Gesamtübersicht erhalten bleiben (Tabelle 6).



<b>Kombination</b>	<b>Region</b>	<b>Größe Metastase</b>	<b>Lokalisation der Metastasen</b>	<b>Behandlung</b>	<b>Patientenanzahl</b>
1	1	<= 5 mm	Lunge	VAD	0
2	1	<= 5 mm	Lunge	VCE	0
3	1	<= 5 mm	andere	VAD	0
4	1	<= 5 mm	andere	VCE	0
5	1	> 5 mm	Lunge	VAD	0
6	1	> 5 mm	Lunge	VCE	0
7	1	> 5 mm	andere	VAD	0
8	1	> 5 mm	andere	VCE	0
9	2	<= 5 mm	Lunge	VAD	0
10	2	<= 5 mm	Lunge	VCE	0
11	2	<= 5 mm	andere	VAD	0
12	2	<= 5 mm	andere	VCE	0
13	2	> 5 mm	Lunge	VAD	0
14	2	> 5 mm	Lunge	VCE	0
15	2	> 5 mm	andere	VAD	0
16	2	> 5 mm	andere	VCE	0
17	3	<= 5 mm	Lunge	VAD	0
18	3	<= 5 mm	Lunge	VCE	0
19	3	<= 5 mm	andere	VAD	0
20	3	<= 5 mm	andere	VCE	0
21	3	> 5 mm	Lunge	VAD	0
22	3	> 5 mm	Lunge	VCE	0
23	3	> 5 mm	andere	VAD	0
24	3	> 5 mm	andere	VCE	0
25	4	<= 5 mm	Lunge	VAD	0
26	4	<= 5 mm	Lunge	VCE	0
27	4	<= 5 mm	andere	VAD	0
28	4	<= 5 mm	andere	VCE	0
29	4	> 5 mm	Lunge	VAD	0
30	4	> 5 mm	Lunge	VCE	0
31	4	> 5 mm	andere	VAD	0
32	4	> 5 mm	andere	VCE	0
33	5	<= 5 mm	Lunge	VAD	0
34	5	<= 5 mm	Lunge	VCE	0
35	5	<= 5 mm	andere	VAD	0
36	5	<= 5 mm	andere	VCE	0
37	5	> 5 mm	Lunge	VAD	0
38	5	> 5 mm	Lunge	VCE	0
39	5	> 5 mm	andere	VAD	0
40	5	> 5 mm	andere	VCE	0

**Tabelle 5: Alle Kombinationsmöglichkeiten der Beispielstudie**

Factor	Region					Größte Metastase		Loaklisation der Metastase		Total
	Level	1	2	3	4	5	<= 5 mm	> 5 mm	Lunge	
<b>Treatment</b>										
1) VAD		0	0	0	0	0	0	0	0	0
2) VCE		0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>		0	0	0	0	0	0	0	0	0

**Tabelle 6: Minimisation Tabelle**

Durch die Anwendung der Minimisationmethode reduzieren sich die zu Anfang bestehenden 40 Kombinationsmöglichkeiten auf 18 (Tabelle 7). Dadurch wird die Komplexität für eine gleichmäßige Verteilung reduziert, da die einzelnen Kombinationen einfacher zu berechnen sind.

Kombination	Faktor	Level	Behandlung	Patientenanzahl
1	Region	1	VAD	0
2	Region	1	VCE	0
3	Region	2	VAD	0
4	Region	2	VCE	0
5	Region	3	VAD	0
6	Region	3	VCE	0
7	Region	4	VAD	0
8	Region	4	VCE	0
9	Region	5	VAD	0
10	Region	5	VCE	0
11	Größte Metastase	<= 5 mm	VAD	0
12	Größte Metastase	<= 5 mm	VCE	0
13	Größte Metastase	> 5 mm	VAD	0
14	Größte Metastase	> 5 mm	VCE	0
15	Lokalis. Metastase	Lunge	VAD	0
16	Lokalis. Metastase	Lunge	VCE	0
17	Lokalis. Metastase	andere	VAD	0
18	Lokalis. Metastase	andere	VCE	0

**Tabelle 7: Minimisation in ObTiMA**

In ObTiMA werden trotzdem beide Tabellen in einer komplexen Datenbankstruktur vorgehalten (Kapitel 6.7.2.2). Die Minimisationsmethode hat ihre Vorteile durch einfachere Berechenbarkeit und Darstellungsmöglichkeit der Kombinationen. Allerdings gehen für Zwischen- und Endberichte interessante Informationen und dadurch mögliche Analysen verloren, da es weiterhin bei den 40 Kombinationsmöglichkeiten bleibt, die eventuell für eine genauere Betrachtung herangezogen werden sollen. Beispiel: Für jeden Stratifizierungsfaktor und seinen einzelnen Level (Antwortmöglichkeiten) ist bekannt, wie viele Patienten die jeweilige Behandlung

erhalten haben. Die einzelnen Beziehungen zwischen den Stratifizierungsfaktoren gehen hingegen in der Minimisationstabelle verloren. So ist beispielsweise ersichtlich, wie viele Patienten eine Metastase  $\leq 5$  mm oder  $> 5$  mm zum Behandlungszeitpunkt hatten, aber nicht mehr die kombinierte Information in welcher Region sowie Lokalisation diese Metastasen auftraten. Die Information darüber, dass es beispielsweise regionale Häufungen einer Kombination gibt, wäre beim reinen Vorhalten der Daten nach der Minimisationsmethode ausschließlich in den ausgefüllten Patienten CRFs vorhanden bzw. mit der Region verknüpft. Diese Daten müssten bei Nichtvorhalten erneut aufwendig in separaten statistischen Analysen kombiniert werden. Aus diesem Grund werden zur späteren Zeitersparnis diese Informationen in einer eigenen Tabelle zusammengetragen und können zu einem späteren Zeitpunkt aus der Studiendatenbank extrahiert werden.

### 4.5.3 Randomisierung mit dem TOB designen

Zur Illustration der Designphase einer neuen Randomisierung wurde ein kurzer Behandlungsplan angelegt. In diesem wird davon ausgegangen, dass sich nur die angewendeten Medikamente der Chemotherapie unterscheiden und die weitergehenden Fragen und Therapien gleichbleiben. Daher ergibt sich die Möglichkeit die Randomisierung optisch mit nur einem einzigen Therapiearm darzustellen (Abbildung 96).

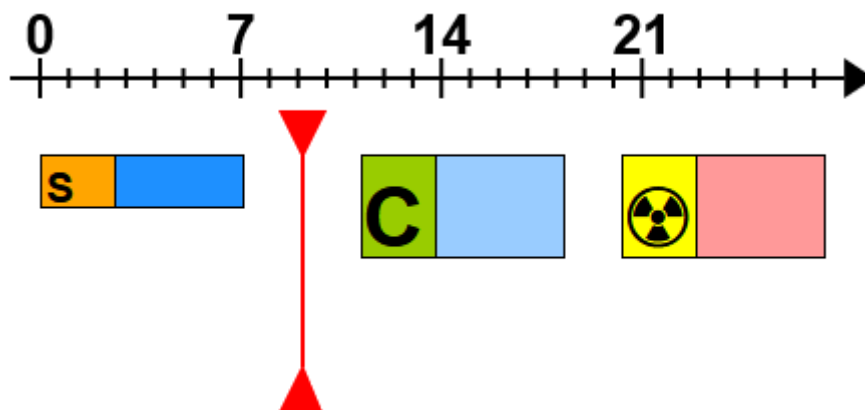


Abbildung 96: Behandlungsplan mit einem sichtbaren Therapiearm

Unter dieser Annahme lässt sich die Randomisierung wie folgt anlegen: Mit einem rechten Mausklick auf das *Randomization* Medical Event öffnet sich das Kontextmenü mit dem exklusiven Eintrag *Randomization*.

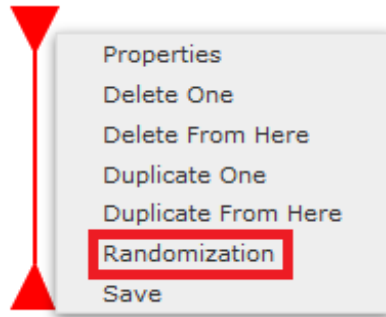


Abbildung 97: Kontextmenü des Randomization Medical Events

Mit einem linken Mausklick auf *Randomization* erscheint ein Popup, in dem die Einstellungen für die Minimisationmethode eingetragen werden können (Abbildung 98). Dieses ist so aufgebaut, dass auch andere Randomisierungsmethoden zu einem späteren Zeitpunkt implementiert werden können.

A screenshot of a 'Randomization' settings popup. It features a 'Cancel' button and a blue 'Submit' button. Below the title 'Randomization', there is a checkbox for 'Stratified'. Under the heading 'Randomization Treatment Arms', there are two dropdown menus: 'Randomization Type' set to 'Minimization' and 'Treatment Path Type' set to 'Treatment Arm Only'. Below these, there is a 'Probability Formula' dropdown set to 'Normal Distribution' and an unchecked checkbox for 'Automatic Probability'.

Abbildung 98: Neues Randomisierungs Popup

Damit die Stratifizierungsfaktoren für dieses Randomization Event ausgewählt werden können, ist ein Klick auf die Checkbox vor *Stratified* notwendig. Ist dies erfolgt, werden die weiteren Optionen zur Stratifizierung angezeigt. So erscheint u.a. neben der *Stratified* Checkbox eine weitere Checkbox für *Stratify All Regions* (Abbildung 99).

Cancel Submit **Randomization**

Stratified  **Stratify All Regions**

**Stratification Fields**

Add Stratification

**Randomization Treatment Arms**

Randomization Type:  Treatment Path Type:

Probability Formula:   Automatic Probability

Abbildung 99: Alle Regionen stratifizieren

Mit der Aktivierung dieser Checkbox können Regionen als erstes Stratifizierungskriterium verwendet werden. Die Regionen legen fest, wo ein Krankenhaus bzw. eine Klinik beheimatet ist und sollen dabei helfen beispielsweise unterschiedliche Gesundheitssysteme in Länder(gruppen) unterteilen bzw. vergleichbare Systeme zusammenfassen zu können. Um diese Funktionalität für die Randomisierung nutzen zu können, sind zunächst einige Einstellungen in ObTiMA vorzunehmen. Im ersten Schritt müssen *Randomisierung* und *Stratifizierung* studienspezifisch per Checkbox in der ObTiMA GUI unter *Trial* → *Manage* aktiviert werden (Abbildung 100).

The screenshot shows the 'Manage Trial' interface for 'Randomet2017'. The 'General' tab is selected, and the 'Randomized' and 'Stratified' checkboxes are checked and highlighted with a red box. The trial status is 'Under Development'. The 'Chairmen' section lists 'Stefan' and 'Theobald'. The 'Description' field is empty. The 'Runtime' section shows start and end dates. The 'Recruitment' section shows start and end dates. The 'Sample Size' section shows minimum and maximum values. The 'Identifiers' section shows 'No identifiers available'. The 'Pseudonym' section shows 'Patient pseudonym only' set to 'No', 'Generate pseudonym automatically' set to 'Yes', 'Pseudomization Method' set to 'Organization based', and 'Patient No. length (pseudonym part)' set to '3'. The 'Trial Outline Builder' section shows 'TOB' set to 'Yes' and 'Event Activation' set to 'Activation by User'. The 'Available Ontologies' section shows 'No records found'. The 'Tags' section is empty. The 'Save', 'Reset', and 'Release' buttons are at the bottom.

**Abbildung 100: Aktivierung von Stratifizierung und Randomisierung in ObTIMA**

Nachdem diese Änderungen mit einem Klick auf den Save Button gespeichert wurden, erscheint der *Stratification* Reiter, in welchem die Regionen angelegt werden können. Nach der Aktivierung der Checkbox *Region for stratification* ist es möglich die einzelnen Regionen anzulegen.

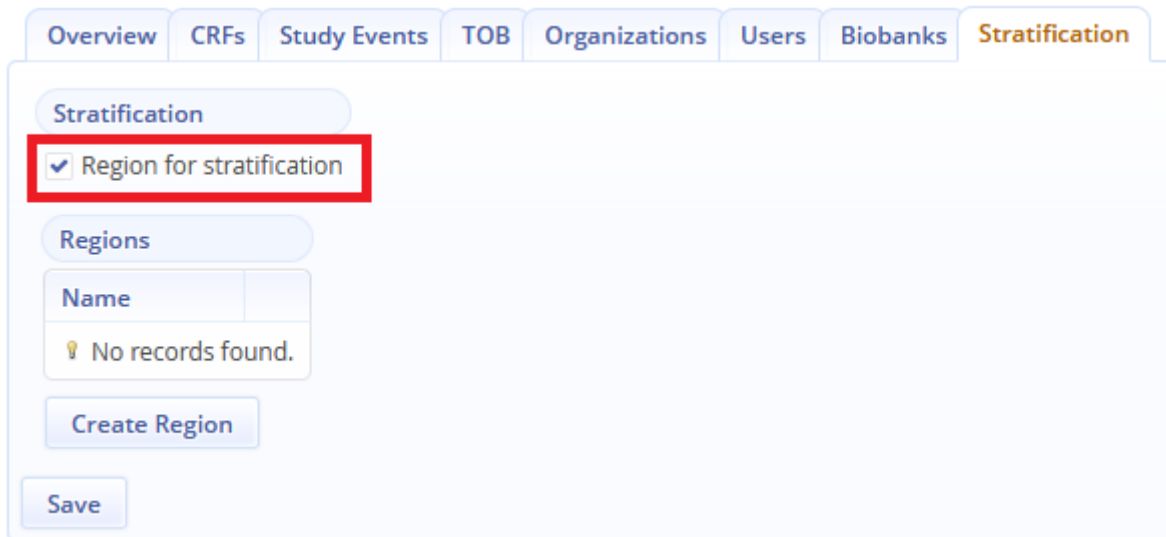


Abbildung 101: Beispiel für die Auswahl der Regionen zur Stratifizierung in ObTiMA

Über den *Create Region* Button öffnet sich ein Popup, um eine neue Region zu erstellen.

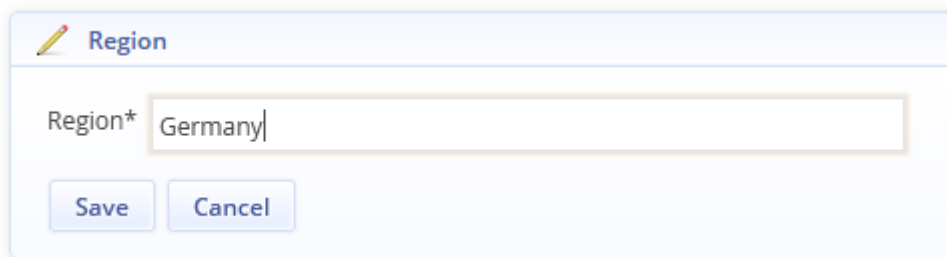


Abbildung 102: Region Popup in ObTiMA

Für die Beispielstudie werden insgesamt fünf Regionen als Stratifizierungslevel angelegt (Abbildung 103). Sie werden in der *Regions* Liste automatisch in alphabetischer Reihenfolge sortiert und lassen sich editieren bzw. löschen solange die klinische Studie noch nicht gestartet wurde. Ein nachträgliches Löschen oder Hinzufügen von Regionen zu einer laufenden Studie ist nicht möglich, da die Regionen eine Grundlage für die spätere Randomisierung sind. Es werden bei Studienstart die in Tabelle 5 und Tabelle 7 aufgezeigten Verknüpfungen automatisch erstellt und auf Basis von Tabelle 7 erfolgt die Entscheidung über die Therapiezuweisung für den jeweiligen Patienten. Aus diesem Grund muss die Randomisierung vor Studienstart mit großer Sorgfalt geplant werden!

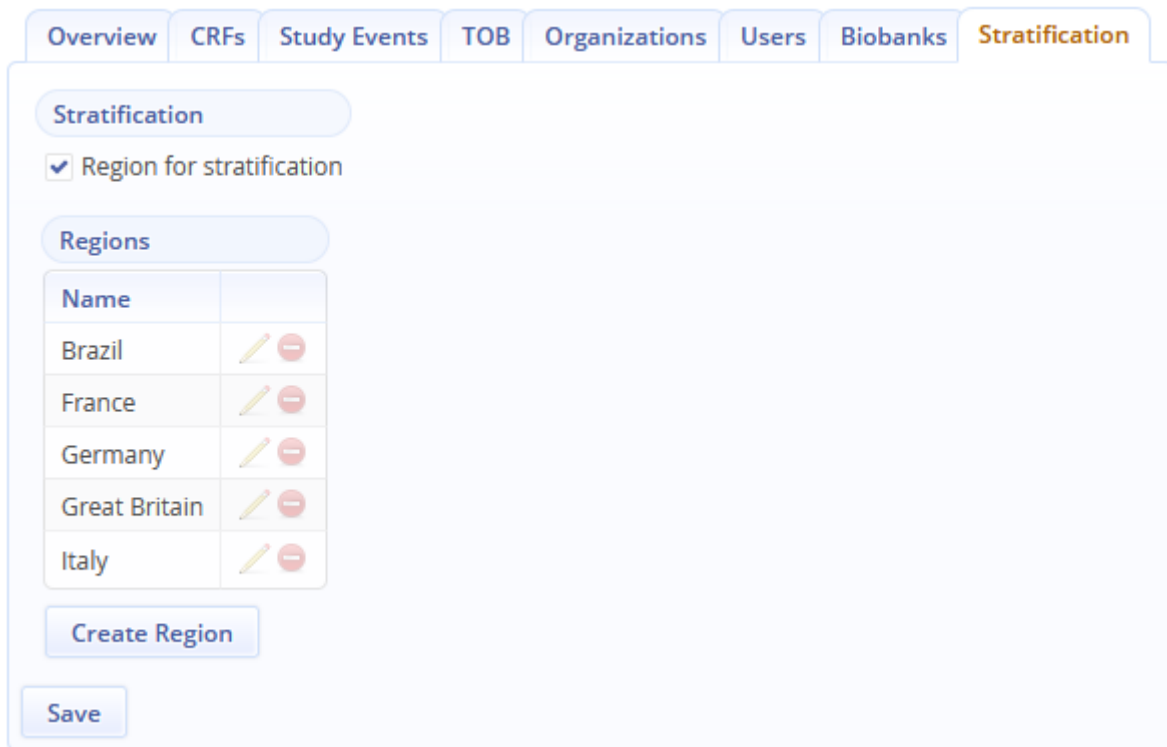


Abbildung 103: Beispiel für angelegte Regionen als Stratifizierungslevel in ObTiMA

In Kapitel 3.2.2.1 wurde die Organisationssicht von ObTiMA kurz vorgestellt. Diese wird automatisch ab der ersten angelegten *Region* um den neuen Bereich *Stratification* erweitert (Abbildung 104). Dort lässt sich eine einzelne Region für die klinische Abteilung als Stratifizierungslevel in der aktuellen Studie setzen. Deshalb muss sich kein Anwender nach Studienstart um diesen Stratifizierungsfaktor Gedanken machen und das Setzen einer falschen Antwort wird aktiv verhindert. Natürlich kann immer noch eine falsche Region gesetzt sein, aber dies liegt dann in der Verantwortung des Studienmanagements.



Name\* Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

**Address**

Street

Building Gebäude 9

Postcode 66421

Place/City Homburg

Country Germany

**Sub-Organizations** +

**Organization** ↕

No records found.

**Note**

**Contact**

Phone

Mobile

E-Mail

Homepage http://www.uks.eu/kinderonkologie

**Head**

Title Prof. Dr.

First Name Norbert

Last Name Graf

**Pseudonym**

Country Code

Site Code

Patient No.

**Stratification**

Region

- 
- Brazil
- France
- Germany
- Great Britain
- Italy

Save Remove Cancel

Abbildung 104: Beispiel für die Zuweisung einer Klinik zu einer Region in ObTiMA

Für den zweiten Teil der Definition der Stratifizierungsfaktoren sind Fragen bzw. Unterscheidungsmerkmale notwendig, die sich zur Stratifizierung eignen. Darunter fallen alle Fragen mit exklusiver Auswahl von vorgegebenen Antwortmöglichkeiten, wie dies bei *Radio Buttons* oder *Drop Down Menus* der Fall ist. Somit kann für die Randomisierung ein simpler Vergleich zwischen den beim Patienten gegebenen Antworten und den Stratifizierungsfaktoren durchgeführt werden. Daneben eignen sich Fragen mit numerischen Antworten, um daraus Teilbereiche abzubilden wie „Muss größer sein als“, „Muss kleiner sein als“, „Wert liegt zwischen x und y“, etc. Für die Beispielrandomisierung wurde ein CRF mit zwei Radio Button Fragen erstellt, die die beiden verbliebenen Stratifizierungsfaktoren abfragen: Lokalisation und größte Metastase (Abbildung 105).

**Abbildung 105: Stratifikationsfragen in ObTiMA**

Im Trial Outline Builder sind die CRFs mit diesen Fragen immer vor der Nutzung des *Randomization* Medical Events hinzuzufügen. Study Events und ihre CRFs, die erst nach diesem Event beantwortet werden sollen, fallen aus der Auswahl heraus. Dadurch ergibt sich eine automatische Fehlerkontrolle durch den Anwender, ob der Auftrittszeitpunkt der CRFs korrekt ist. Im gewählten Beispiel sind die Fragen innerhalb des *Support* Medical Events im Stratifizierungs-CRF vorhanden. Das TOB Popup zeigt ausschließlich Fragen mit den erlaubten Antworttypen in einer Drop Down Liste an. Der Anwender kann im letzten Schritt wählen, ob nur auf einzelne Antwortmöglichkeiten (Gleich, Ungleich) oder für alle Antworten (All Answers) auf Gleichheit geprüft werden soll. Bei letzterem werden alle möglichen Gleichheitsverknüpfungen bei Start der Studie durch ObTiMA automatisch erstellt und erspart dem Benutzer viel Klickarbeit beim Anlegen im TOB.

**Abbildung 106: Randomisierungs Popup mit Antwortauswahl im TOB**

Wäre das Antwortfeld für die Frage nach der größten Metastase als Zahlenfeld definiert worden, würde dem Anwender eine Reihe weiterer Optionen angeboten werden und müsste selbst die richtigen Prüfungen definieren (Abbildung 107). In der Beispielstudie wäre dies *kleiner gleich 5 mm* und *größer 5 mm*, um alle Fälle abzudecken. Die Prüfung, dass eine Metastase nicht kleiner als null Millimeter sein darf, kann in ObTiMA auf Fragenebene definiert werden.

Section: Stratification Parameters Question: Metastasis Size Relation: <= Value 1: 5

Section: Stratification Parameters Question: Metastasis Size Relation: > Value 1: 5

Relation dropdown menu options: >, =, ≠, >, >=, <, <=, Between

Abbildung 107: Stratifizierung von Zahlenwerten

Nachdem alle notwendigen Stratifizierungen definiert wurden, geht es weiter mit den nächsten Einstellungen für die Randomisierung. Im ersten Schritt kann mit dem Randomisierungstyp zwischen den angebotenen Varianten gewählt werden. An dieser Stelle können zukünftig beliebig weitere Randomisierungsmethoden hinzugefügt werden. Dies erfordert zusätzlich eine Implementierung der jeweils neuen Randomisierungsberechnungen in ObTiMA.

**Randomization Treatment Arms**

Randomization Type: Minimization Treatment Path Type: Predefined Answer

Probability Formula: Minimization  Automatic Probability

Standard

Abbildung 108: Randomisierungstypen

Im nächsten Schritt muss die Randomisationsentscheidung entweder für einen Therapiearm oder auf die automatisierte Beantwortung einer Frage festgelegt werden. In der Beispielstudie ist letzteres der Fall und es gibt nur einen einzigen Therapiearm wie bereits Abbildung 96 zeigte.

Treatment Path Type: Predefined Answer

Treatment Arm Only

Predefined Answer

Abbildung 109: Entscheidung über Therapiearme oder vordefinierte Antworten

Sollen verschiedene Therapien wie in Abbildung 110 appliziert werden, so ist der Treatment Path Type *Treatment Arm Only* die korrekte Wahl.

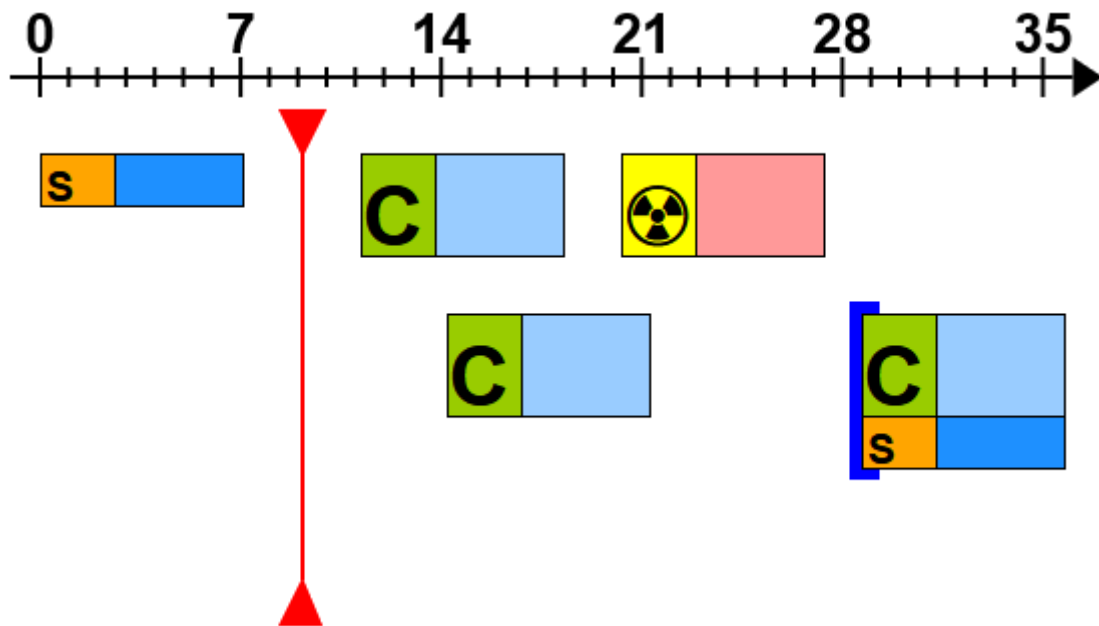


Abbildung 110: Studie mit mehreren Therapiearmen

Der dritte Schritt beinhaltet die Wahl der Formel für die Wahlwahrscheinlichkeit eines Therapiearms (Abbildung 111). Die Berechnungsformeln werden in Kapitel 4.6.3 mit der Beispielrandomisierung eines Patienten genauer erläutert.

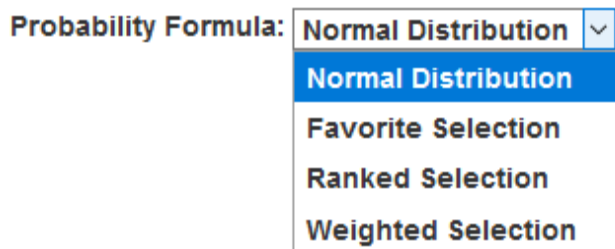


Abbildung 111: Formel zur Wahlwahrscheinlichkeit einer Therapie

Falls *Treatment Arm Only* als *Treatment Path Type* ausgewählt wurde, können alle Einstellungen im Randomization Popup mit *Submit* bestätigt werden. Der Randomisierungsalgorithmus entscheidet dann, welcher Therapiearm dem Patienten zugewiesen wird. Sollte hingegen *Predefined Answer* wie in diesem Beispiel der gewünschte Weg sein, so müssen noch die durch den Algorithmus automatisch auswählbaren Antworten definiert werden. Zur Verfügung

stehen alle Fragen mit vordefinierten Antworten vom ObTiMA Typ *Select One Radio* und *Select One Menu*, die in einem Medical Event nach dem *Randomization* Event auftreten.

Mit einem Klick auf den *Add Randomization Path* Button wird eine neue Zeile erzeugt, die nur dieser Definition entsprechende Fragetypen enthält. Aus diesen muss jede als Randomisierungsergebnis mögliche Antwort aktiv als *Randomization Path* angegeben werden. Im Beispiel sind dies VAD und VCE (Abbildung 112).

The screenshot shows the 'Randomization' configuration interface. At the top, there are 'Cancel' and 'Submit' buttons. Below, there are checkboxes for 'Stratified' and 'Stratify All Regions'. The 'Stratification Fields' section contains two rows of configuration for stratification, each with fields for Med Event, Study Event, CRF, Section, Question, Relation, and Weight. Below this is an 'Add Stratification' button. The 'Randomization Treatment Arms' section includes dropdowns for 'Randomization Type' (Minimization), 'Treatment Path Type' (Predefined Answer), and 'Probability Formula' (Normal Distribution), along with an 'Automatic Probability' checkbox. The main part of the interface is a table of randomization paths, with two rows highlighted in yellow. The first row has 'Automatic Answer' set to 'VAD', and the second row has it set to 'VCE'. Each row has a 'DELETE' button. At the bottom, there is an 'Add Randomization Path' button.

Abbildung 112: Finale Randomisierungseinstellungen im Randomization PopUp

Mit einem Klick auf den *Cancel* Button können alle neuen Eingaben rückgängig gemacht werden, während mit *Submit* die Daten für den Moment gesichert werden. Sollen die Daten dauerhaft in der Datenbank gesichert werden, ist ein Klick auf *Save* im Kontextmenü notwendig.

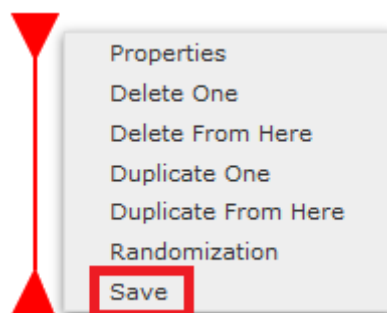


Abbildung 113: Erneutes Speichern aller Änderungen des Treatment Plans

#### 4.5.4 Sortierung der Therapiearme

Die optische Reihenfolge der Therapiearme nach dem *Randomization Medical Event* kann mit einem Klick auf den Interaction Ball *Arm Order* des ersten Medical Events jedes Therapiearms geändert werden (Abbildung 114). Mit jedem Klick verschiebt sich der komplette Arm um eine Ebene nach unten. Wird diese Funktionalität beim untersten Arm angewendet, erscheint dieser an erster Stelle.

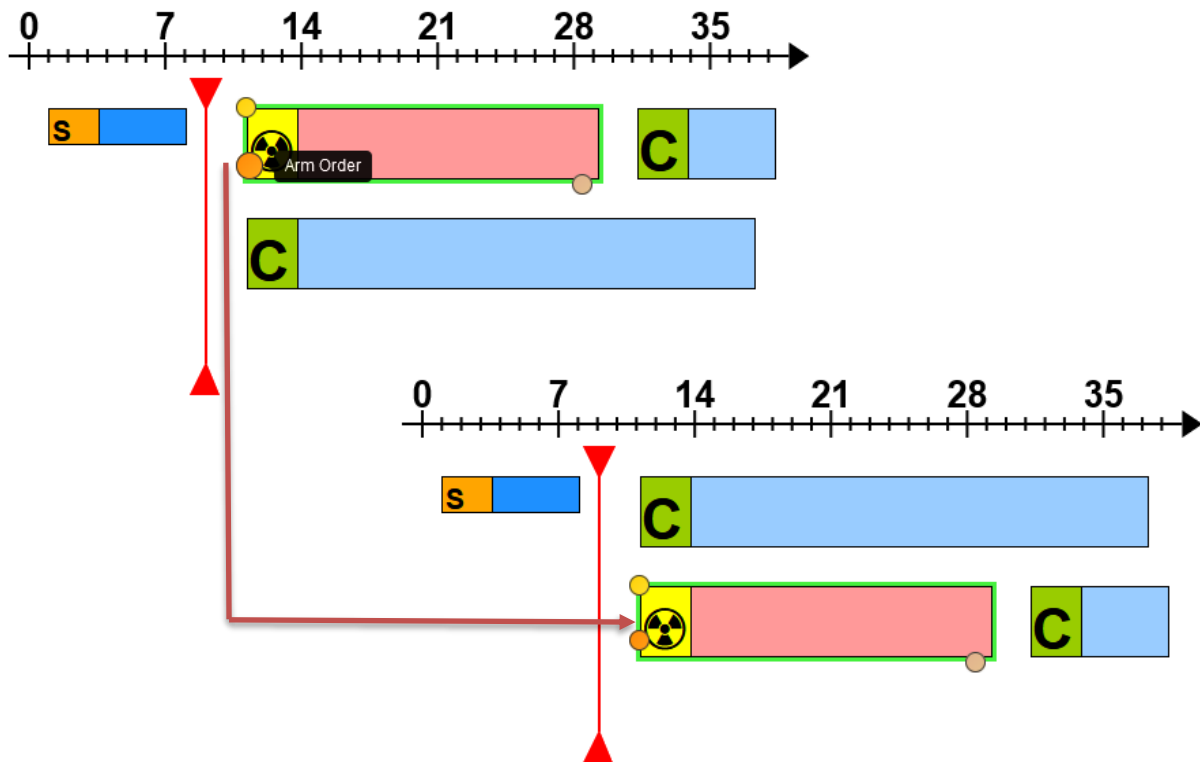


Abbildung 114: Tausch der Therapiearm-Reihenfolge im TOB

Die Durchführung der Randomisierung für einzelne Patienten sowie die Randomisierungsrechnungen durch ObTiMA werden erst in Kapitel 4.6.3 erläutert, da zuvor noch die Festlegung der Nutzungsart des TOBs in der Patientenansicht sowie der Start der klinischen Studie in ObTiMA notwendig sind.

## 4.6 Studie

### 4.6.1 Studienstart

Bevor die neu erstellte klinische Prüfung gestartet und somit Patienten aufgenommen werden können, muss diese in ObTiMA freigegeben werden. Dazu sollte das Studienmanagement nochmals alle Daten überprüfen und sich die folgenden Fragen stellen:

1. Sind alle notwendigen CRFs und Study Events angelegt worden?
2. Entspricht der TOB Behandlungsplan dem des Studienprotokolls?
3. Sind alle (zum Start) notwendigen Kliniken angelegt und in der Studie aktiviert worden?
4. Sind alle generellen Informationen zur Studie eingegeben?
5. Wurde eine EudraCT Nummer beantragt und in ObTiMA eingetragen?
6. etc.

Sind alle Bereiche überprüft, ist die Zeit gekommen die Studie in ObTiMA unter dem Menü *Trial* → *Manage* im ersten Reiter *Overview* mit einem Klick auf den *Release* Button zu starten (Abbildung 115).

The screenshot shows the 'Overview' tab of a study configuration page in ObTiMA. The study name is 'UMBRELLA' and its status is 'Under Development'. The name is 'UMBRELLA Protocol SIOP-RTSG 2016'. The trial type is 'Treatment'. The chairmen are Norbert Graf and Stefan Theobald. The EudraCT number is 2016-004180-39. The runtime starts on Dec 1, 2016 and ends on Nov 30, 2024. The recruitment starts on Dec 1, 2016 and ends on Nov 30, 2022. The sample size is currently empty. The identifiers section shows 'No identifiers available'. The pseudonym options are set to 'No' for both 'Patient pseudonym only' and 'Generate pseudonym automatically'. The 'Trial Outline Builder' section has 'TOB' set to 'Yes' and 'Event Activation' set to 'Activation by User'. The 'Available Ontologies' section shows 'No records found'. The 'Tags' section is empty. At the bottom, there are buttons for 'Save', 'Reset', and 'Release', with the 'Release' button highlighted by a red box.

Abbildung 115: Eine Studie in ObTiMA starten

Alle angelegten CRFs werden noch mal durch ObTiMA überprüft, ob in jedem CRF mindestens eine Sektion sowie in jeder Sektion mindestens eine Frage enthalten ist. Danach wird überprüft,

ob jedes angelegte Study Event ein CRF enthält und zum Schluss, ob ein oder mehrere behandelnde Organisationen der Studie zugewiesen wurden. Fällt die Prüfung negativ aus, erscheint ein Popup mit einer Fehlermeldung, an welcher Stelle etwas fehlt. Bei positiver Beurteilung wird der Trial freigegeben und die ersten Patienten können in die Studie eingeschlossen werden.

Nach Studienstart können keine Veränderungen am TOB Behandlungsplan mehr vorgenommen werden. Deshalb wird in der Trial Ansicht ab diesem Zeitpunkt das *Event Repository* des TOBs ausgeblendet. Die Einstellungen der vorhandenen Medical Events können jedoch über das jeweilige Kontextmenü (Abbildung 116) und den darüber aufrufbaren Popups angezeigt werden. Dies umfasst Study Events, Start- und Enddatum, Micro Events sowie die definierten Randomisierungskriterien.

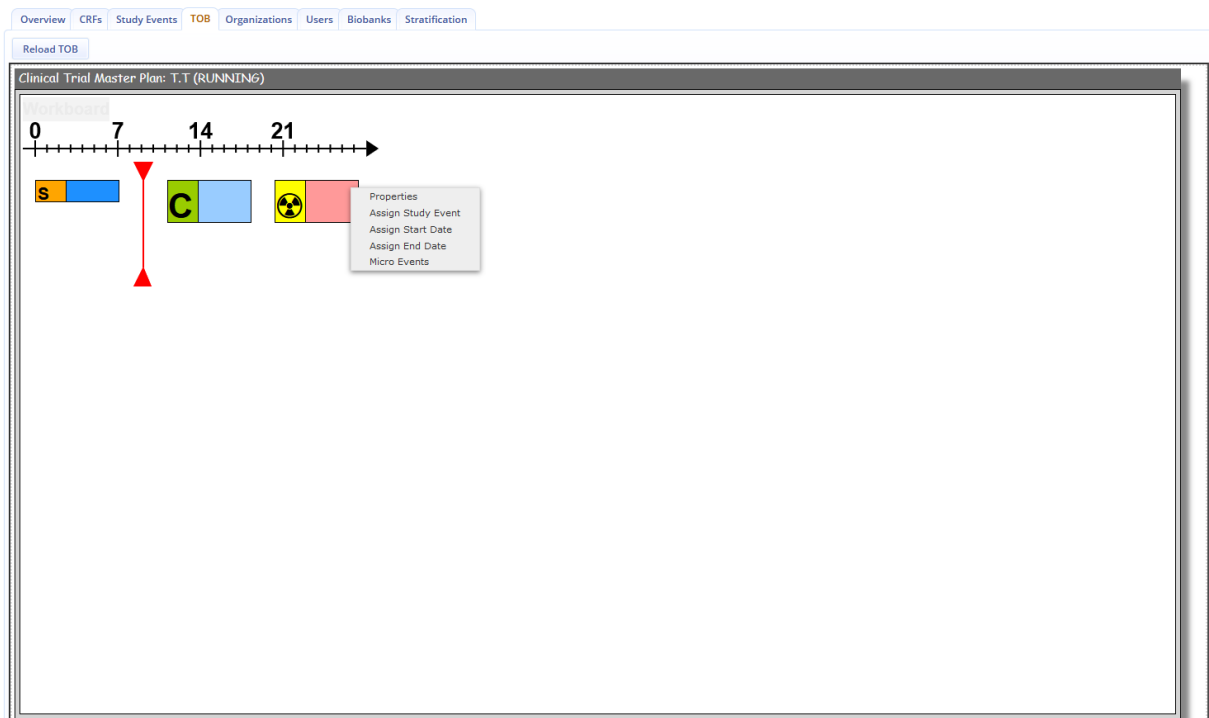


Abbildung 116: TOB Behandlungsplan für laufende Studie

In diesen Popups können zwar alle für ihren jeweiligen Verwendungszweck qualifizierten Fragen eingesehen und „ausgewählt“ werden, jedoch werden keine Datenmanipulationsbuttons wie *Save*, *Submit* oder *Delete* mehr angezeigt (Abbildung 117).



Cancel
**Randomization**

---

Stratified  Stratify All Regions

**Stratification Fields**

Med Event:	Study Event:	CRF:	Section:	Question:	Relation:	Weight:
sup	RANDOMIZATION	Randomization Request Form	Stratification Parameters	Tumor Location	All Answers	1.0
sup	RANDOMIZATION	Randomization Request Form	Stratification Parameters	Tumor Size	All Answers	1.0

**Randomization Treatment Arms**

Randomization Type:  Treatment Path Type:

Probability Formula:   Automatic Probability

Treatment Arm:	Med Event:	Study Event:	CRF:	Section:	Question:	Automatic Answer:
1	chem	RANDOMIZATION RESULT	Randomization Result	Result	Chemotherapie	VAD
1	chem	RANDOMIZATION RESULT	Randomization Result	Result	Chemotherapie	VCE

**Abbildung 117: Randomization Popup ohne Änderungsmöglichkeiten nach Studienstart**

Sollte ein Anwender wider Erwarten doch den Design Modus aufrufen können und dadurch die entsprechenden Schaltflächen sehen, ist trotzdem kein dauerhaftes Speichern in der Datenbank möglich. In ObTiMA wird vor jedem Aufruf der TOB Speicherfunktion geprüft, ob der Trial schon freigegeben wurde oder nicht. Somit wird eine absichtliche oder unabsichtliche Änderung zu diesem Zeitpunkt aktiv verhindert. Ergänzungen (engl. Amendments), die ein weiteres Medical Event erforderlich machen, sind mit diesen Restriktionen derzeit nicht möglich. Amendments von einzelnen Fragen, Sektionen oder ganzen CRFs können dahingegen in ObTiMA in die schon mit Medical Events verknüpften Study Events hinzugefügt werden.

#### 4.6.2 Patienten in ObTiMA

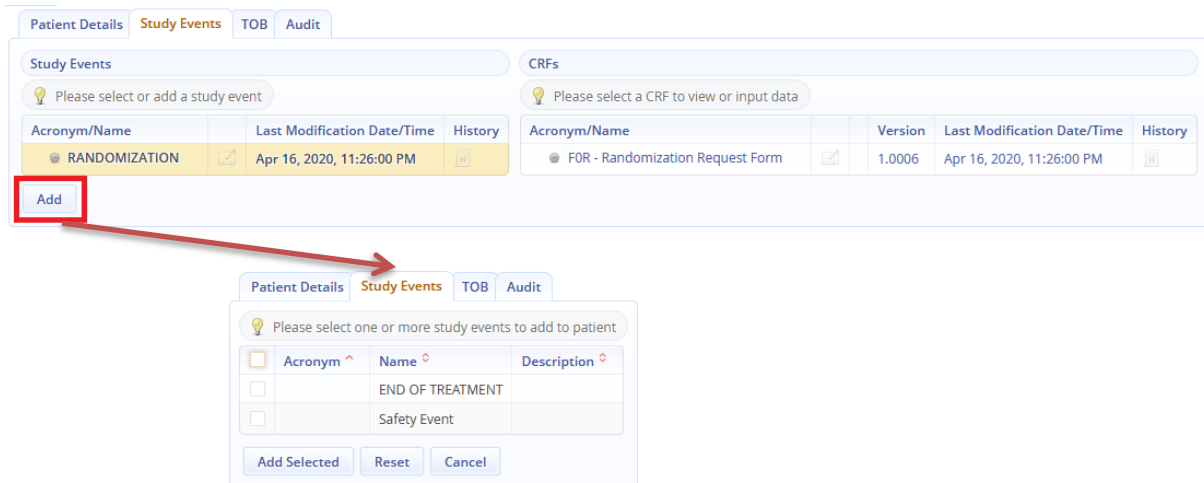
Um die zuvor erstellten CRFs mittels Study bzw. Medical Events nutzen zu können, muss als erstes ein neuer Patient angelegt werden. Dies geschieht über das ObTiMA Menü *Patients* → *Create*. Dort kann ein neuer Patient entweder mit einem automatisiert generierten oder einem selbst gewählten Pseudonym angelegt werden (Kapitel 3.2.2.4). Vor der ersten Speicherung des Patienten muss dieser mindestens einer der verschiedenen Einverständniserklärungen (*Informed Consent*) vor Behandlungsbeginn zugestimmt haben. Die Einverständniserklärungen sind für jede klinische Studie mit den Behandlungsverträgen durch die behandelnde Klinik einzuholen. In der ObTiMA Oberfläche werden lediglich die jeweiligen Zustimmungen des Patienten per Checkbox durch den lokalen behandelnden Arzt bzw. der Study Nurse bestätigt (Abbildung 118).

Abbildung 118: Neuer Patient

In Studien ohne den TOB kann in der Study Event Template Ansicht (*Trial* → *Manage* → *Tab „Study Events“* → *ein Study Event anklicken*) bestimmt werden, ob das ausgewählte Study Event einmalig wie beispielsweise ein Registrierungs-CRF ist oder ein mögliches wiederkehrendes Ereignis wie SAEs / SUSARs, Follow-Ups, etc. Darunter lässt sich einstellen, ob es sich um ein *Default Study Event* handelt. Wird dies bejaht, werden beim Anlegen eines neuen Patienten automatisch alle als Default markierten Study Events mit ihren CRFs beim Patienten direkt hinzugefügt. Dies vereinfacht die Anwendung für die Benutzer, da die minimal erwarteten Study Events direkt verfügbar sind und nicht manuell aus einer Liste hinzugefügt werden müssen. Ist der TOB aktiviert, wird die Eigenschaft *Default Study Event* ignoriert, da der TOB eigene Steuerungsmöglichkeiten zur Aktivierung von Medical Events mitbringt.

Abbildung 119: Study Event Eigenschaften

Bei deaktiviertem TOB sind alle wiederholbaren bzw. nicht als Default definierten Study Events in der Patientenansicht im Reiter *Study Event* mit einem Klick auf den *Add* Button als verfügbar. Sind sie nicht wiederholbar oder schon zum Patienten hinzugefügt, werden diese Study Events automatisch aus der Hinzufügen-Liste entfernt.



**Abbildung 120: Study Event Auswahl**

Ist der Trial Outline Builder für die Studie aktiviert, ändern sich die festgelegten Eigenschaften eines Study Events leicht. Die Aktivierung der geplanten *Scheduled* Study Events wie Registrierung, Chemotherapie, Radiotherapie, Follow Up, usw. werden nun ausschließlich über die Medical Events des TOBs gesteuert. Vor Studienstart kann ausgewählt werden, ob die Medical Events in der Patientensicht des TOBs durch die Anwender aus der behandelnden Klinik aktiviert werden können (*Activation by User*) oder ob alle geplanten Medical Events automatisch hinzugefügt werden (*Auto Activation*). Für beide Varianten gilt die Einschränkung, dass geplante Medical Events im Fall einer bevorstehenden Randomisierung nur bis zum entscheidenden Medical Event hinzugefügt werden können. Danach muss zwingend die Studienzentrale die Randomisierung durchführen.

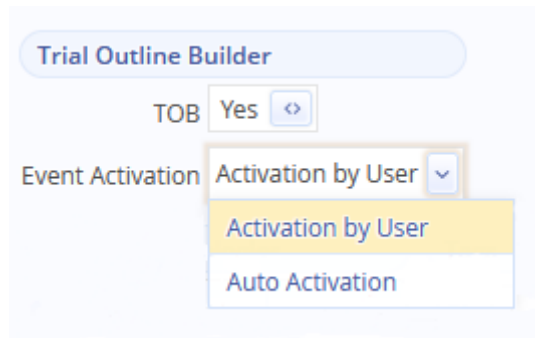


Abbildung 121: Auswahl zur Aktivierungsart von Medical Events

In Studien mit der benutzerbasierten Aktivierung müssen Medical Events in der Patientenansicht des TOBs entweder mit einem Klick auf den roten *Interaction Ball* (Abbildung 122) oder über das Kontextmenü des Medical Events mit einem Klick auf den Eintrag *Activate for Patient* (Abbildung 123) zum Patientenplan hinzugefügt werden. Es können mehrere Medical Events gleichzeitig hinzugefügt werden, indem nur das letzte erforderliche bzw. gewünschte Medical Event aktiviert wird.

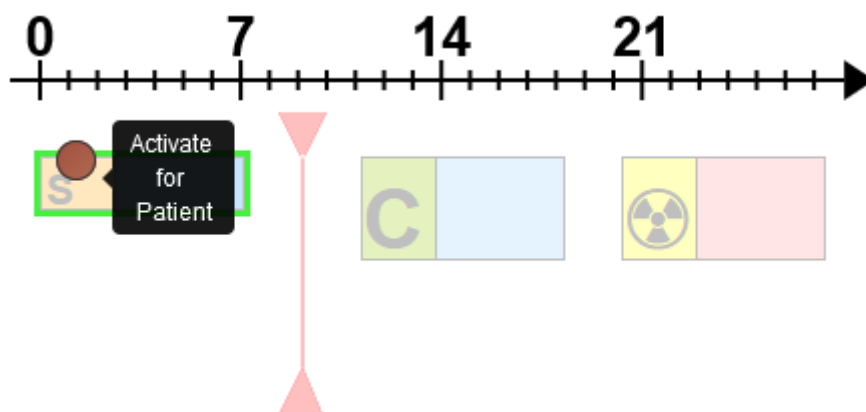


Abbildung 122: Aktivierung des Medical Events durch Interaction Ball

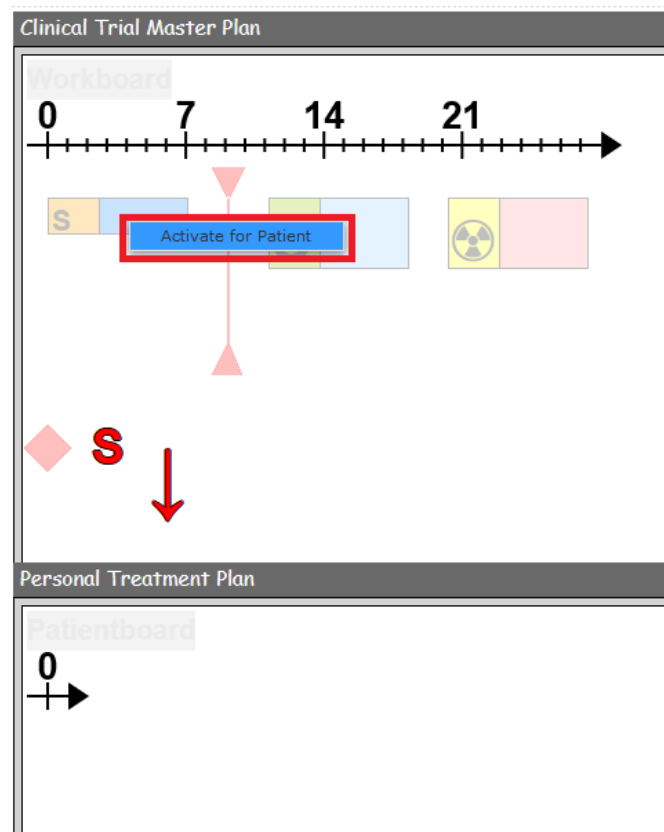


Abbildung 123: Aktivierung eines Medical Events (Activation by User)

Mit der Aktivierung des Medical Events wird ohne weitere Benutzerinteraktion das Study Event mit allen enthaltenen CRFs für den ausgewählten Patienten angelegt. Sobald dieser Vorgang abgeschlossen ist, wird das Medical Event im *Personal Treatment Plan* angezeigt (Abbildung 124).

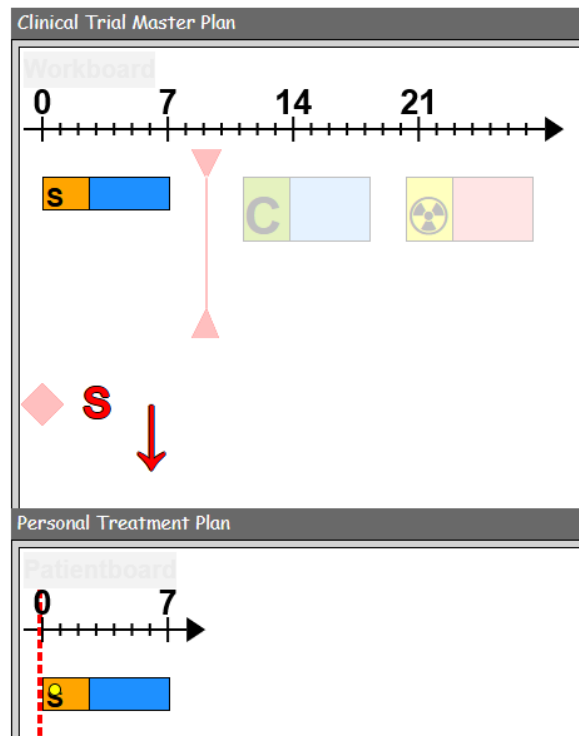


Abbildung 124: Medical Event zum Patienten hinzugefügt

Über den Kontextmenü-Eintrag *Open Study Event* (Abbildung 125) des beim Patienten angelegten Medical Events lassen sich alle beantworteten Fragen des Patienten einsehen, aber nicht verändern (Abbildung 126). Dies hat den Hintergrund, dass ObTiMA eine komplexe Auditstruktur für das Editieren und Validieren von gegebenen Antworten plus die Verknüpfung zu Queries, Rückfragen und Kommentaren abbildet. Aus diesem Grund müssten alle der genannten Funktionen nochmals im TOB integriert werden, obwohl sie direkt im Reiter daneben zur Verfügung stehen. Eine erneute Implementierung würde nur dann Sinn ergeben, sofern der TOB zu einer weitgehend eigenständigen Anwendung (*Standalone*) weiterentwickelt werden würde.

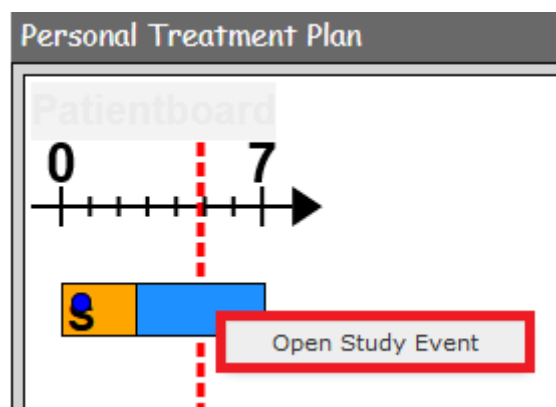


Abbildung 125: Kontextmenü zum Öffnen des Study Event Popups beim Patienten

Close
**RADIODTHERAPY**

---

1: Radiotherapy as first line or for recurrent disease  [SELECT\_ONE\_MENU]

2: Date start radiotherapy  [SELECT\_INPUT\_DATE]

3: Date end radiotherapy  [SELECT\_INPUT\_DATE]

**Abbildung 126: Darstellung der CRF Fragen und ihrer Antworten im Trial Outline Builder**

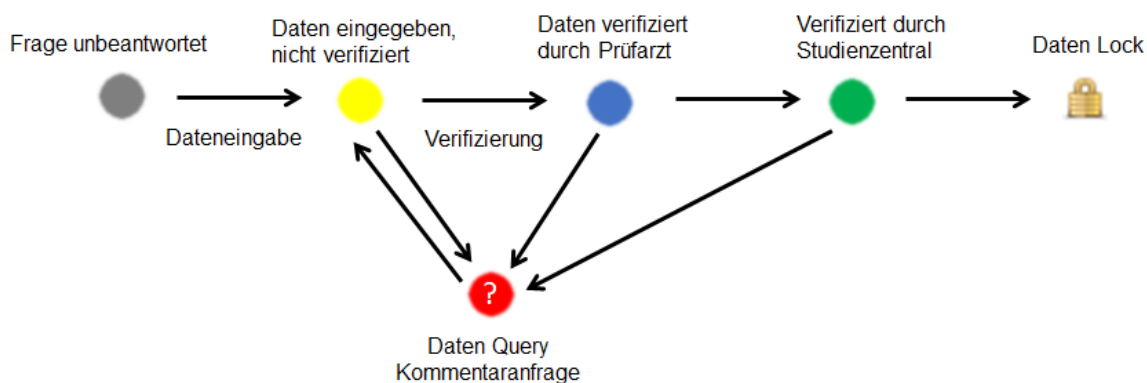
Im Gegensatz zu den geplanten Medical Events können die ungeplanten (unscheduled) Medical Events wie SAE / SUSARs, Notoperationen, zusätzliche Biopsien, etc. jederzeit zu dem Patienten hinzugefügt werden. Sie können entweder in der TOB Oberfläche oder über die Study Event Liste wie in Abbildung 120 aktiviert werden, nur mit dem Unterschied, dass diese Study Events zusätzlich eine Verknüpfung mit den Medical Events haben. Auch in der restlichen Anwendung sieht der Benutzer letztlich keinen Unterschied zwischen beiden Varianten, da beim Patienten weiterhin eine Liste von den angelegten Study Events mit ihren jeweiligen CRFs angezeigt wird (Abbildung 127). Die über die Study Event Template Liste hinzugefügten Medical Events werden zunächst zum aktuellen Behandlungstag in den Behandlungsplan integriert. Sofern für diese Medical Events Fragen für ein Startdatum definiert wurden, kann die Position des Medical Events anhand dieses Datums angepasst werden.

Study Events			CRFs				
Please select or add a study event			Please select a CRF to view or input data				
Acronym/Name	Last Modification Date/Time	History	Acronym/Name	Version	Last Modification Date/Time	History	
● RANDOMIZATION	May 28, 2020, 11:59:37 PM		● FOR - Randomization Request Form	1.0006	May 28, 2020, 11:59:37 PM		
Add							

**Abbildung 127: Study Events und CRFs eines Patienten**

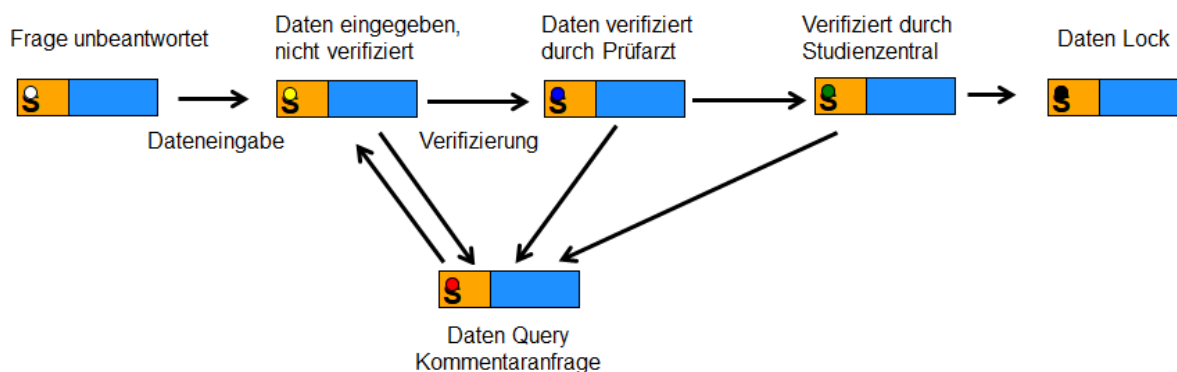
### 4.6.3 Randomisation eines Patienten

Die Randomisierung eines Patienten kann nur durch die Studienzentrale in der ObTiMA Benutzeroberfläche erfolgen. Bevor diese durchgeführt wird, sollten die dafür genutzten Stratifikationsantworten (Level) nach der erstmaligen Dateneingabe den in ObTiMA verfügbaren Validierungsprozess durchlaufen. Dies hilft fehlerhafte Eingaben und somit eine falsche Zuordnung in der Randomisierung zu vermeiden. In dem Prozess ist vorgesehen, dass zunächst die lokalen Dokumentare die erhobenen Patientendaten in ObTiMA eintragen, diese durch den lokalen Investigator verifiziert und spätestens vor der Randomisierung von der Studienzentrale überprüft werden. Für diese Schritte stehen farblich kodierte Validierungsgrade in der CRF Sicht beim Patienten zur Verfügung (Abbildung 128).



**Abbildung 128: Validierungsgrade in ObTiMA**

Sofern alle Stratifizierungsfragen in einem einzigen Study Event und somit innerhalb eines Medical Event integriert sind, kann auch der Trial Outline Builder mit dem Farbschema der Validierungsgrade Rückschluss geben, ob alle benötigten Angaben vorhanden sind (Abbildung 129). Jedes Medical Event des Patienten hat hierzu oben links einen kleinen farblichen Punkt, der den aktuellen Validierungsgrad anzeigt.



**Abbildung 129: Validierungsgrade im Trial Outline Builder**

Nach erfolgreicher Prüfung lässt sich die Randomisierung innerhalb des *TOB* Reiters beim jeweiligen Patienten mit einem Klick auf den *Randomize* Button starten (Abbildung 130). Sofern wirklich alle Stratifizierungsfragen beantwortet wurden, wird die Randomisierung automatisch durchgeführt und eine Entscheidung für den Patienten getroffen. Ist dies nicht der Fall, wird die Randomisierung abgebrochen und kann erneut ausgeführt werden, sobald alle benötigten Antworten vorliegen.



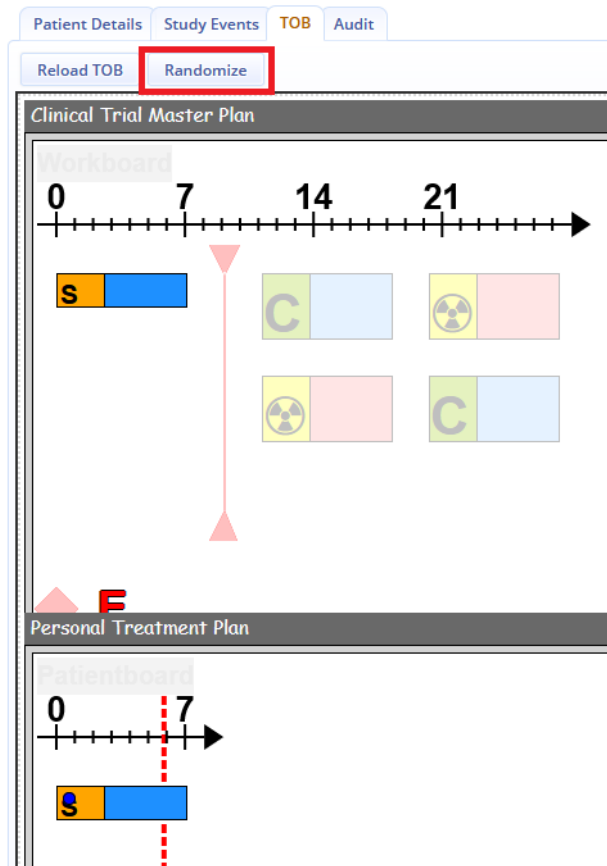


Abbildung 130: Randomisation durch die Studienzentrale

Im Fall mehrerer Therapiearme werden die nicht gewählten Arme im Template ausgegraut und je nach vorheriger *Event Activation* Wahl mindestens das erste Medical Event des Therapiearms beim Patienten aktiviert. In Abbildung 131 wurde der zweite Therapiearm als Behandlungsschema bestimmt und beim Patienten wurden dementsprechend diese Medical Events zum *Personal Treatment Plan* hinzugefügt.

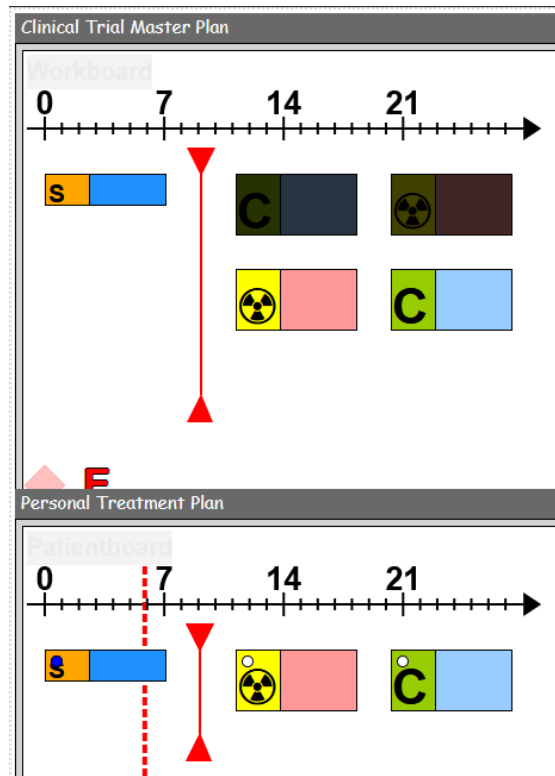


Abbildung 131: Randomisationsentscheidung für den zweiten Therapiearm

Eine weitere Möglichkeit stellt die automatische Beantwortung einer Behandlungsfrage dar. Hierbei wurde die Beispielstudie im TOB so designt, dass es optisch nur einen Therapiearm gibt und nach der Randomisierung die Frage nach der Chemotherapie entweder mit VAD oder VCE beantwortet wird. Dies kann sinnvoll sein, wenn sich die restlichen Fragen der klinischen Studie und die weitere Behandlung nicht unterscheiden. In diesem Fall ist im Behandlungsplan das gleiche Medical Event sichtbar (Abbildung 132).

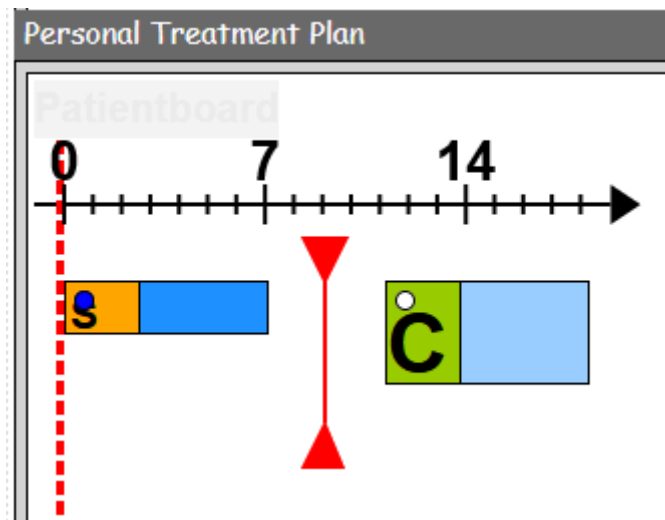


Abbildung 132: Randomisierter Patient mit individuellem Therapiearm (Ausschnitt Patientenplan)

Wie anhand des Beispiels ersichtlich ist, muss die Studienzentrale über keinerlei mathematisches Wissen verfügen um die Randomisierung eines Patienten durchzuführen. Der mathematische Hintergrund soll an dieser Stelle anhand der Beispielrandomisierung von Abbildung 95 trotzdem genauer erläutert werden. Das implementierte Verfahren der Minimisationsmethode basiert auf dem Paper von Stuart Pocock und Richard Simon. Die darin beschriebenen Methoden und Vorgehensweisen ([96], S. 105 – 108) werden im Folgenden auf die vorangegangene Beispielstudie angewendet, um anschaulich die einzelnen Schritte erläutern zu können.

Zu Beginn jeder Randomisationsstudie kommt der Zeitpunkt, an dem der erste Patient randomisiert werden soll. Da in diesem Fall noch keine Vergleiche zur Einhaltung der Gleichverteilung über die Therapiearme möglich sind, ist die Wahlwahrscheinlichkeit für jeden Therapiearm gleich hoch. In der Beispielstudie mit zwei Möglichkeiten hat also jeder Arm eine Wahrscheinlichkeit von 50%. Bei drei Armen läge sie bei 33,3%, bei vier Armen bei 25%, usw.

Die weitere Funktionsweise der Minimisationsmethode wird offensichtlich, wenn schon eine größere Menge an Patienten randomisiert wurde. Tabelle 8 zeigt die Situation mit 100 randomisierten Patienten und nun soll auf dieser Basis der 101. Patient durch die Randomisation einem Therapiearm zugeordnet werden.

Factor	Region					Größte Metastase		Lokalisation der Metastasen		Total	
	Level	1	2	3	4	5	<= 5 mm	> 5 mm	Lunge		andere
<b>Treatment</b>											
1) VAD		5	4	24	11	7	17	34	47	4	51
2) VCE		7	2	23	8	9	18	31	44	5	49
<b>Total</b>		12	6	47	19	16	35	65	91	9	100

**Tabelle 8: Minimisation Tabelle mit 100 Patienten**

Der zu randomisierende Patient soll folgende Merkmale bezüglich der Stratifizierungsfaktoren aufweisen:

1. Klinikstandort ist in Region 4
2. Die größte Metastase ist kleiner 5 mm
3. Lungenmetastasen sind vorhanden

Mit diesen Stratifizierungsfaktoren und deren Leveln wird nun entschieden, ob der Patient während der Chemotherapie mit VAD oder VCE behandelt wird. Dafür werden die Antworten aus den CRFs extrahiert und jeder Faktor wird automatisch dem korrekten Level zugewiesen. Sind alle Stratifizierungsfragen beantwortet und die automatische Überprüfung in ObTiMA erfolgte ohne Fehlermeldung, kann es mit dem nächsten Schritt weitergehen.

Für jeden Therapiearm wird berechnet wie hoch das Ungleichgewicht zwischen den Armen wäre, wenn der Patient in die verschiedenen Arme aufgenommen werden würde. Dafür werden die Stratifikationsantworten (Level) herangezogen und zwischen den Armen verglichen.

Factor	Region					Größte Metastase		Lokalisation der Metastasen		Total	
	Level	1	2	3	4	5	<= 5 mm	> 5 mm	Lunge		andere
Treatment											
1) VAD		5	4	24	<b>12</b>	7	<b>18</b>	34	<b>48</b>	4	52
2) VCE		7	2	23	8	9	18	31	44	5	49
Total		12	6	47	20	16	36	65	92	9	101

Tabelle 9: Minimisation Tabelle – Wahl von VAD

Factor	Region					Größte Metastase		Lokalisation der Metastasen		Total	
	Level	1	2	3	4	5	<= 5 mm	> 5 mm	Lunge		andere
Treatment											
1) VAD		5	4	24	11	7	17	34	47	4	51
2) VCE		7	2	23	<b>9</b>	9	<b>19</b>	31	<b>45</b>	5	50
Total		12	6	47	20	16	36	65	92	9	101

Tabelle 10: Minimisation Tabelle – Wahl von VCE

In Tabelle 9 wurde die Patientenzahl um jeweils 1 für die Wahl von VAD für die gegebenen Stratifizierungslevel erhöht, während dies in Tabelle 10 für die Therapie mit VCE durchgeführt wurde. Die geänderten Zahlen sind jeweils in Rot hervorgehoben. Damit ergeben sich folgende Ungleichgewichte:

Stratifizierungsfrage	VAD	VCE
Region	$ 12 - 8  =  4  = 4$	$ 9 - 11  =  -2  = 2$
Größte Metastase	$ 18 - 18  =  0  = 0$	$ 17 - 19  =  2  = 2$
Lokalisation der Metastasen	$ 48 - 44  =  4  = 4$	$ 47 - 45  =  2  = 2$

Tabelle 11: Ungleichgewicht der Stratifizierungsfaktoren

Im Falle von drei oder mehr Therapiearmen muss zwischen allen Behandlungen und der Anzahl ihrer Patienten verglichen werden. Tabelle 12 und Tabelle 13 stellen den Fall für drei Therapiearme sowie die Aufnahme des 101. Patienten für VAD dar.

Level	1	2	3	4	5	<= 5 mm	> 5 mm	Lunge	andere	
<b>Treatment</b>										
1) VAD	5	2	14	6	5	11	21	29	3	32
2) VCE	4	2	16	5	7	12	22	30	4	34
3) 3. Therapie	3	2	16	7	6	12	22	32	2	34
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>6</b>	<b>46</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>35</b>	<b>65</b>	<b>91</b>	<b>9</b>	<b>100</b>

**Tabelle 12: Minimisation Tabelle mit 100 Patienten und drei Therapiearmen**

Level	1	2	3	4	5	<= 5 mm	> 5 mm	Lunge	andere	
<b>Treatment</b>										
1) VAD	5	2	14	<b>7</b>	5	<b>12</b>	21	<b>30</b>	3	<b>33</b>
2) VCE	4	2	16	5	7	12	22	30	4	34
3) 3. Therapie	3	2	16	7	6	12	22	32	2	34
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>6</b>	<b>46</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>35</b>	<b>65</b>	<b>91</b>	<b>9</b>	<b>101</b>

**Tabelle 13: Minimisation Tabelle – Wahl von VAD mit drei Therapiearmen**

Das Ungleichgewicht ist nun der Betrag der Differenz zwischen der kleinsten und der größten Patientenanzahl für jeden Level. Hierbei würde sich folgendes Bild ergeben:

<b>Stratifizierungsfrage</b>	<b>VAD</b>	<b>VCE</b>	<b>3. Therapie</b>
<i>Region</i>	$ \max(7, 5, 7) - \min(7, 5, 7)  =  7 - 5  = \mathbf{2}$	$ \max(6, 6, 7) - \min(6, 6, 7)  =  7 - 6  = \mathbf{1}$	$ \max(6, 5, 8) - \min(6, 5, 8)  =  8 - 5  = \mathbf{3}$
<i>Größte Metastase</i>	$ \max(12, 12, 12) - \min(12, 12, 12)  =  12 - 12  = \mathbf{0}$	$ \max(11, 13, 12) - \min(11, 13, 12)  =  13 - 11  = \mathbf{2}$	$ \max(11, 12, 13) - \min(11, 12, 13)  =  13 - 11  = \mathbf{2}$
<i>Lokalisation der Metastasen</i>	$ \max(30, 30, 32) - \min(30, 30, 32)  =  32 - 30  = \mathbf{2}$	$ \max(29, 31, 32) - \min(29, 31, 32)  =  32 - 29  = \mathbf{3}$	$ \max(29, 30, 33) - \min(29, 30, 33)  =  33 - 29  = \mathbf{4}$

**Tabelle 14: Ungleichgewicht mit drei Therapiearmen**

Im nächsten Schritt werden die jeweiligen Ergebnisse mit einem benutzerdefinierten Faktor multipliziert. Dieser Faktor spiegelt die Wichtigkeit eines Stratifizierungsfaktors in der jeweiligen Studie wider. So könnte die Frage nach der größten Metastase mit dem Faktor 2 höher gewichtet werden als die beiden anderen Fragen. In der hier durchgeführten Beispielstudie mit zwei Therapiearmen wurde keine Angabe zu dieser Gewichtung gemacht. Daher erhalten alle

Faktoren automatisch einen Gewichtungsfaktor von 1. Im aktuellen Berechnungsschritt werden alle Ungleichgewichte mit ihrem jeweiligen Faktor multipliziert und im Anschluss aufsummiert:

$$G_{VAD} = 1 \times 4 + 1 \times 0 + 1 \times 4 = \mathbf{8}$$

$$G_{VCE} = 1 \times 2 + 1 \times 2 + 1 \times 2 = \mathbf{6}$$

Hieraus ergibt sich für die Implementierung der Gewichtung in ObTiMA für jeden Therapiearm folgende Formel:

$$G_k = \sum_{n=1}^{Factor} (weight_n \times Imbalance_n)$$

**Formel 2: Gewichtung für den Therapiearm k**

Die Berechnungen des Ungleichgewichts haben für die Beispielstudie ergeben, dass die Behandlung eines Patienten mit VAD ein größeres Ungleichgewicht ergeben würde als mit VCE ( $G_{VAD} = 8$  vs.  $G_{VCE} = 6$ ). Auch aus Sicht des Gesamtergebnisses ergibt es mehr Sinn den Patienten für die Behandlung mit VCE aufzunehmen, da dadurch die Gleichverteilung über die gesamte Studie gegeben bliebe. Allerdings wird hier das Problem der Berechenbarkeit durch den behandelnden Arzt deutlich. Dieser könnte mit den vorhandenen Informationen einen seiner Meinung nach für eine Therapie besonders gut passenden Patienten zum richtigen Zeitpunkt randomisieren und ihn in den gewünschten Therapiearm einschließen. Dieser Fall könnte bei monozentrischen Studien am ehesten eintreten, da eine besonders gute Gesamtübersicht über die Randomisierung gegeben ist. Um dieser Möglichkeit eine Unsicherheit hinzuzufügen, wurden durch Pocock und Simon drei verschiedene Wahrscheinlichkeitsformeln erdacht ([96], Kapitel 3.3, S. 106f). Diese wurden im Paper in einer Aufzählung von a) bis c) aufgelistet. Da die meisten Anwender in einer Benutzeroberfläche nichts mit einer Wahrscheinlichkeitsformel A, B oder C aus einem ihnen höchstwahrscheinlich unbekanntem Paper etwas anfangen können, wurde den Formeln jeweils eine kurze und prägnante Bezeichnung in der TOB Oberfläche gegeben. Zusätzlich wurde als vierte Möglichkeit die Normalverteilung der Therapiearme integriert.

<b>Bezeichnung im TOB</b>	<b>Paper</b>	<b>Anwendung</b>
<i>Favorite Selection</i>	a)	Die Therapiearme werden anhand ihres Rankings für die jeweilige Randomisierung in absteigender Wahlreihenfolge sortiert. Die Therapie an der ersten Stelle des Rankings soll mit einer höheren Wahrscheinlichkeit gewählt werden. Die nachfolgenden Therapien haben alle die gleiche Wahrscheinlichkeit gewählt zu werden.
<i>Ranked Selection</i>	b)	Die Therapiearme werden anhand ihres Rankings für die jeweilige Randomisierung in absteigender Wahlreihenfolge sortiert. Die Wahlwahrscheinlichkeit sinkt mit jeder Position und ist für jede Position von Beginn an festgelegt.
<i>Weighted Selection</i>	c)	Die Therapiearme werden anhand ihres Rankings für die jeweilige Randomisierung in absteigender Wahlreihenfolge sortiert. Die Wahlwahrscheinlichkeit ist im Ranking bei jeder Randomisierung dynamisch, da das einzelne Ungleichgewicht der aktuell betrachteten Therapie mit dem Gesamtungleichgewicht aller Therapien in Beziehung gesetzt wird.
<i>Normal Distribution</i>		Gleichverteilung: Alle Therapien haben die gleiche Chance gewählt zu werden.

**Tabelle 15: Wahrscheinlichkeitsformeln**

Durch die in Formel 2 berechnete Gewichtung werden alle zur Auswahl stehenden Therapien in ObTiMA in einer Liste aufsteigend sortiert. D.h. die geringste Gewichtung steht an erster Stelle und die Wahlwahrscheinlichkeitsformeln bringen eine Unsicherheit in die Wahl des offensichtlichen Ergebnisses. Im Folgenden werden die Wahrscheinlichkeitsformeln genauer erläutert:

#### **a) Favorite Selection**

In der ersten Wahlwahrscheinlichkeitsformel für einen Therapiearm muss zunächst die Größe der Konstante  $p$  bestimmt werden, die größer als  $1/N$  und kleiner als 1 sein muss. Die Variable  $N$  stellt die Anzahl der Therapiearme dar. Diese Formel ist so aufgebaut, dass im Fall von mehr als zwei Therapiearmen die favorisierte Methode deutlich höher gewichtet ist und alle folgenden Arme eine gleichwertige Chance haben (Formel 3).

$$p_1 = p$$

$$p_k = \frac{(1 - p)}{(N - 1)} \text{ für } k = 2, \dots, N$$

**Formel 3: Wahrscheinlichkeit der Favorite Selection ([96], S. 106)**

$$p_1 = \frac{2}{5}$$

$$p_k = \frac{\left(1 - \frac{2}{5}\right)}{(3-1)} = \frac{3}{10} \text{ für } k = 2, 3$$

**Formel 4: Anwendung der Favorite Selection für 3 Therapierme ([96], S. 106)**

Formel 4 zeigt für drei Therapierme eine 40%ige Wahlchance für die Therapie an der ersten Stelle  $p_1$  in der sortierten Liste, während alle nachfolgenden Therapien eine 30%ige Wahrscheinlichkeit haben. Würde hingegen die Konstante  $p = 1/3$  gewichtet, hätten alle Therapien die gleiche Wahrscheinlichkeit und es würde der Normalverteilung entsprechen. Könnte  $p = 1$  festgelegt werden, so würde die Wahl direkt auf  $p_1$  fallen.

**b) Ranked Selection**

Die zweite Formel nimmt das komplette Ranking des aktuellen  $G_k$  mit auf und nutzt  $q$  als Konstante, welche einen Wert zwischen  $1/N$  und  $2/(N-1)$  aufweisen muss. Der Unsicherheitsfaktor für die Wahl des Therapierms vergrößert sich mit dem Wert von  $q$ . Bei nur zwei Therapiermen ( $N = 2$ ) ist das Ergebnis dieser Methode äquivalent zur ersten Formel *Favorite Selection*.

$$p_k = q - \frac{2(Nq - 1)}{N(N + 1)}k \text{ für } k = 1, \dots, N$$

**Formel 5: Wahrscheinlichkeit der Ranked Selection ([96], S. 107)**

Wenn beispielsweise vier Therapierme ( $N = 4$ ) in der Randomisierung vorhanden sind und  $q = 0.5$  definiert ist, dann lautet das Resultat für die Wahrscheinlichkeiten wie folgt:  $p_1 = 0.4$ ,  $p_2 = 0.3$ ,  $p_3 = 0.2$  und  $p_4 = 0.1$ . ([96], S.107)

**c) Weighted Selection**

Die letzte im Paper vorgestellte Formel nutzt die Konstante  $t$ , die eine Dezimalzahl zwischen 0 und 1 sein muss. Zusätzlich wird die Gewichtung des aktuellen Therapierms  $G_k$  sowie die Summe aller Gewichtungen mit in die Formel eingebaut.

$$p_k = \frac{1}{N - t} \left[ 1 - \frac{tG_{(k)}}{\sum G_{(k)}} \right] k \text{ für } k = 1, \dots, N$$

**Formel 6: Wahrscheinlichkeit der Weighted Selection ([96], S. 107)**



Während das Paper mit den Möglichkeiten von 1975 noch davon ausgeht, dass dies eine unnötig aufwendige Art der Bias-Generierung ist, spielt dies in der heutigen Zeit mit standardmäßiger Computerunterstützung keine Rolle mehr. Die Formeln für *Favorite Selection*, *Ranked Selection* und *Normal Distribution* bleiben über die gesamte Zeit der Studie in ihrer jeweiligen Wahlwahrscheinlichkeit in den Rankings statisch, während die *Weighted Selection* eine dynamische Anpassung anhand der aktuellen Gewichtung vornimmt. Dadurch wird die Vorhersagbarkeit durch den Benutzer noch mal verkleinert.

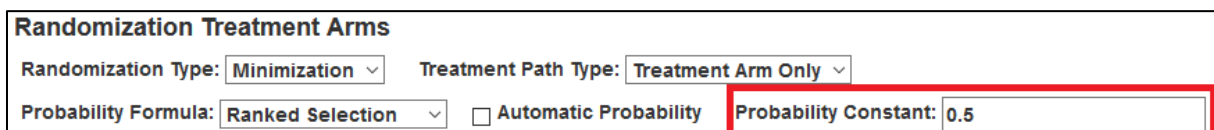
#### d) Normal Distribution

Die Normalverteilung sorgt dafür, dass jeder Therapiearm mit der gleichen Wahrscheinlichkeit gewählt wird. Diese Formel sollte allerdings nur in großen Studien mit über 1000 Patienten genutzt werden, da es ansonsten zu Ungleichverteilungen kommen kann.

$$p_k = \frac{1}{N} \text{ für } k = 1, \dots, N$$

Formel 7: Normal Distribution

Im *Randomization* Popup können erfahrene Anwender für alle Varianten außer Normal Distribution eigene Werte für die Konstanten p, q bzw. t direkt im Feld *Probability Constant* eingeben.



The screenshot shows a configuration window titled "Randomization Treatment Arms". It contains several settings: "Randomization Type" is set to "Minimization", "Treatment Path Type" is set to "Treatment Arm Only", and "Probability Formula" is set to "Ranked Selection". There is an unchecked checkbox for "Automatic Probability". The "Probability Constant" field is set to "0.5" and is highlighted with a red border.

Abbildung 133: Selbst definierte Wahrscheinlichkeitskonstante

In der Regel sollte jedoch auf die automatische Generierung der jeweiligen Konstante zurückgegriffen werden (Abbildung 134), da diese dann erst bei Freigabe der Studie zufällig in den durch die Anzahl der Therapiearme bestimmten Schranken festgelegt wird. Dadurch wird vermieden, dass eine fehlerhafte Konstante gewählt wird. Dies wäre der Fall, wenn zwischen erstmaliger Setzung und späterer Studienfreigabe sich die Anzahl der Therapiearme verändert hat und keine Anpassung vorgenommen wurde.

**Randomization Treatment Arms**

Randomization Type:  Treatment Path Type:

Probability Formula:   Automatic Probability

Abbildung 134: Automatisch festgelegte Wahrscheinlichkeitskonstante

Zusammengefasst werden nacheinander die folgenden Schritte ausgeführt: Während der Randomisation eines Patienten werden die jeweiligen Kombinationen der Stratifizierungsfaktoren und -level herangezogen, das Ungleichgewicht für jeden einzelnen Therapiearm berechnet und beginnend mit der kleinsten Ungleichgewichtssumme in eine Wahlreihenfolge gebracht. Im Anschluss wird darauf die gewählte Wahrscheinlichkeitsformel angewendet. In der Implementierung von ObTiMA wurde für diese Aufgabe die Klasse *EnumeratedDistribution* [101] mit der Funktion *sample()* aus der *Apache Commons Math Library* [102] genutzt. Als Ergebnis wird entweder der gewählte Therapiearm aktiviert oder die voreingestellte Frage automatisch beantwortet. In beiden Fällen lassen es sowohl die TOB als auch die ObTiMA GUI nicht zu, das Randomisationsergebnis im Nachhinein zu verändern.

#### 4.6.4 Mehrfach-Randomisierung

Der TOB kann mit der grafischen Darstellung des Behandlungsplans insbesondere in der Randomisierung seine Stärken ausspielen. So erlaubt er es mehrere Randomisierungen nacheinander durchzuführen. Ein denkbare Beispiel ist, dass wie in der Beispielstudie ein Standard (VAD) sowie ein experimenteller Therapiearm (VCE) vorhanden sind. Danach könnte jeweils eine weitere Randomisierung durchgeführt werden, die sich damit beschäftigt, ob eine anschließende direkte Entfernung des verkleinerten Primärtumors und der Metastasen oder zunächst eine Radiotherapie bessere Erfolgsaussichten für den Patienten haben.

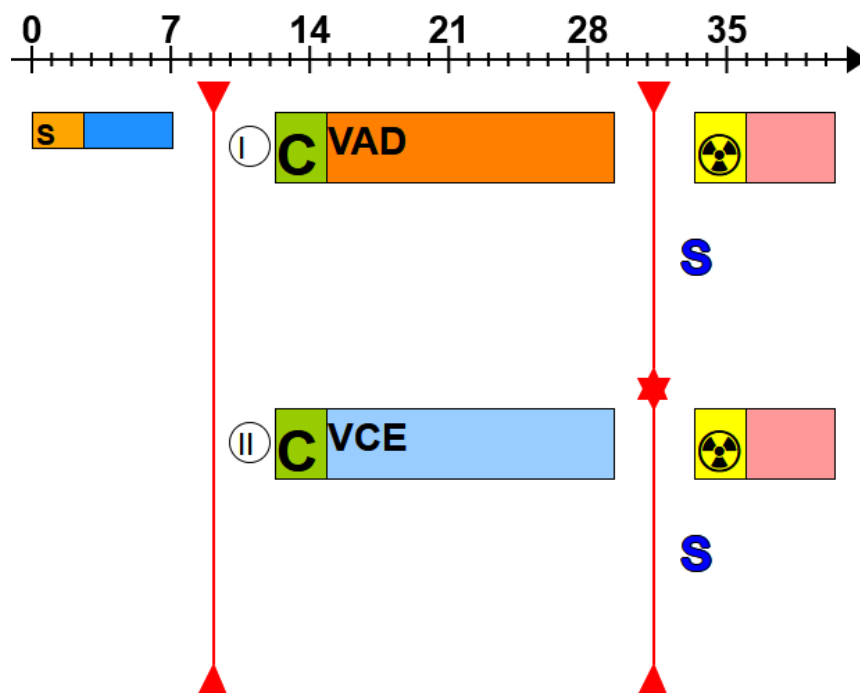


Abbildung 135: Mehrfach-Randomisierung

#### 4.6.5 Amendments

In laufenden Studien kann es vorkommen, dass einzelne Fragen bzw. neue CRFs hinzugefügt werden müssen. Hierzu hat ObTiMA eine umfangreiche Update-Infrastruktur für alle Patienten integriert, die alle betroffenen Patienten CRFs auf die neueste Version aktualisiert. Wie in den Kapiteln zuvor beschrieben, gibt es eine Reihe von CRF- und Fragenverknüpfungen im TOB durch Start- und Enddatum, Micro Events, Stratifizierungen, Randomisierungen, etc., die durch das Update für den TOB ebenso auf den aktuellen Stand gebracht werden müssen. Dies geschieht automatisch durch einen Hintergrundprozess, sobald die erneuerten CRFs durch die Studienleitung freigegeben wurden. Neue Medical Events können allerdings (noch) nicht definiert werden.

## 5 Diskussion

Wie in dieser Arbeit aufgezeigt wurde, gilt es einen erheblichen rechtlichen Rahmen in allen Phasen einer klinischen Prüfung zu beachten. So sind Mitteilungszeiträume an Behörden meist eng gesetzt und müssen zusätzlich zum klinischen Alltag bewältigt werden. Durch die direkte Verknüpfung eines digitalen grafischen Behandlungsplans in Form des TOBs mit dem Studienmanagementsystems ObTiMA wurde aufgezeigt, dass die Übersichtlichkeit für alle an der Studie involvierten Personen deutlich verbessert werden kann. In diesem Kapitel werden Vergleiche zu ähnlichen Systemen und Prototypen durchgeführt sowie am Ende ein Fazit und Ausblick gegeben.

### 5.1 Vergleich mit anderen visuellen Datenmanagement Tools

Im medizinischen Bereich finden sich insbesondere in der Bildgebung (MRT, CT) sowie in der Messtechnik eine Reihe sehr guter Visualisierungstechniken. Für andere Teilbereiche gilt dies nicht unbedingt. Während für die Auswertung von klinischen Studiendaten dank statistischen Werkzeugen und Software visuell immer ausgereifere grafische Möglichkeiten existieren und für ansprechende Veröffentlichungen dieser Daten geeignet sind, ist die Ansicht eines Behandlungsplans während einer klinischen Studie für die Anwender von Studienmanagementsystemen bisher unterrepräsentiert. So finden sich Grafiken, sofern überhaupt ganzheitlich vorhanden, meist innerhalb von Studienprotokollen wieder und nicht in der Anwendungssoftware selbst. Meist wird auf eine Baum- bzw. Listenansicht gesetzt, in welchen die einzelnen CRFs bzw. Study Events mitunter durchnummeriert sind und so ein grobes Schema vorgeben. In der generellen Anwendung hilft dies zwar die einzelnen Formulare zu finden und mit den Möglichkeiten der Datenvalidierung die Datenqualität auf einem guten Level zu halten, jedoch bleibt die Betrachtung des Behandlungsverlaufs in der Patientenansicht hinter ihren visuellen Möglichkeiten zurück. Deshalb werden in diesem Kapitel einige Ansätze besprochen, die ähnlich dem Trial Outline Builder versucht haben, eine bessere Übersichtlichkeit zu ermöglichen. Diese werden zunächst vorgestellt und abschließend ein Vergleich zum in ObTiMA integrierten TOB gezogen.

#### 5.1.1 Asbru

Im Buchkapitel *Visualization Methods to Support Guideline-Based Care Management* [103] haben Dr. Wolfgang Aigner et al. beschrieben und erkannt, dass das „Verfassen klinischer Leitlinien sowie die Beobachtung ihrer Ausführung und Pflege eine zeitaufwendige und mühsame Aufgabe“ ist [103]. Deshalb wurden darin einige Umsetzungen aufgelistet und kurz por-

trät. Die interessantesten der darin vorgestellten Lösungen basieren auf den Ideen der Autoren selbst und werden hier in den Kapiteln 5.1.1.1 bis 5.1.1.4 kurz vorgestellt. Allesamt setzen auf *Asbru*, welches „eine zeitorientierte, intentionsbasierte, skelettartige Plan-Spezifikations-Repräsentationssprache“ ist, „um klinische Richtlinien und Protokolle in XML darzustellen“ [104]. Die darauf aufbauenden Lösungen wurden zwar nicht explizit für klinische Studiensysteme entwickelt, aber zeigen teilweise zum TOB ähnliche Darstellungs- und Anwendungsmöglichkeiten auf. Da scheinbar keine Weiterentwicklung von *Asbru* und der jeweiligen grafischen Oberflächen stattfindet, ist von einer Einführung dieser Lösungen abzusehen. Nichtsdestotrotz haben alle in diesem Kapitel vorgestellten Lösungen das ein oder andere interessante Merkmal.

### 5.1.1.1 AsbruView / Asgaard

Da *Asbru*, wie die Entwickler direkt zu Beginn der Beschreibung ihres Tools einräumen, „eine sehr komplexe Sprache“ ist, „die von Ärzten, die keine oder kaum eine Ausbildung in formalen Methoden haben, nicht verstanden wird“ [105], wurde unter anderem *AsbruView* als grafische Oberfläche entwickelt. Abbildung 136 zeigt, dass sich für eine ähnliche Aufteilung wie die Patientenansicht des TOBs entschieden wurde. Im oberen Bereich ist die sogenannte *Topology View* und im unteren Bereich die *Plan Info View* [103].

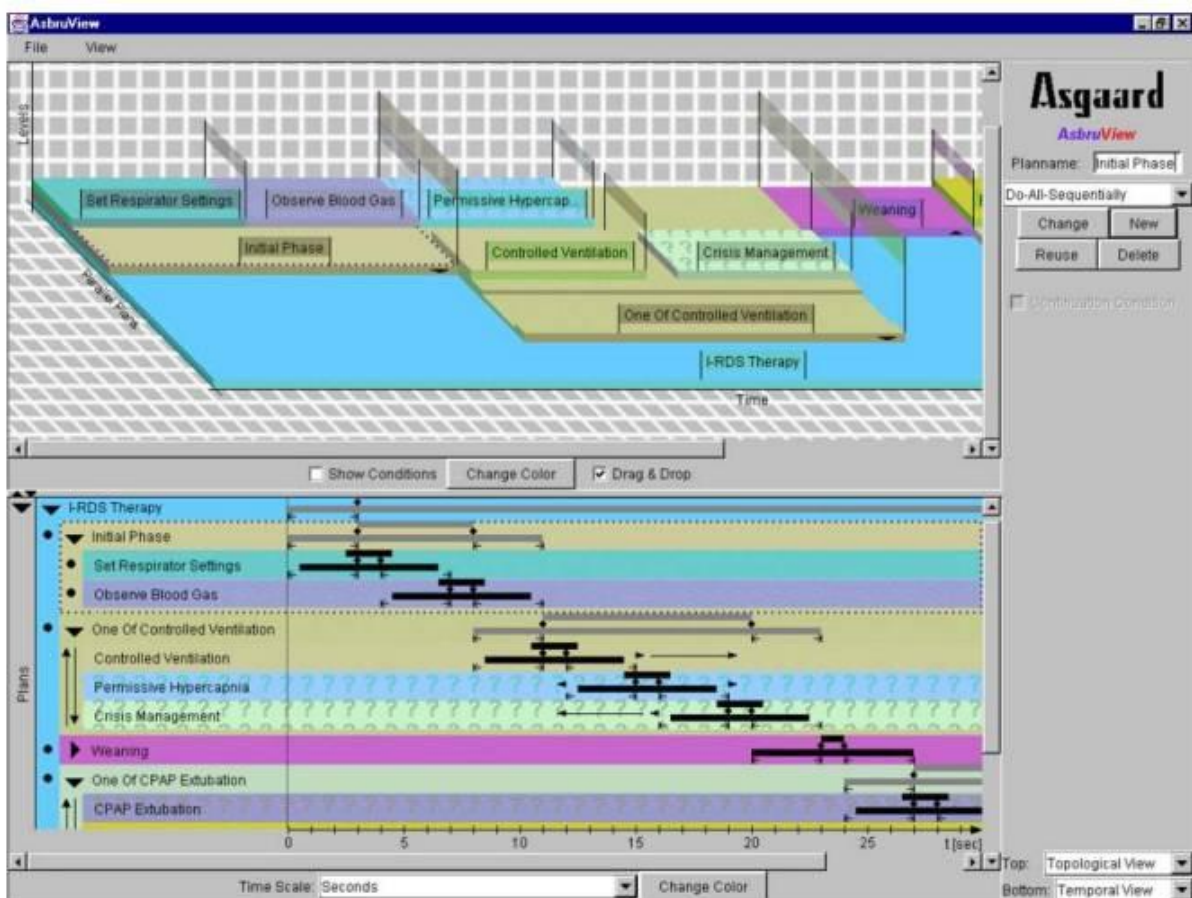
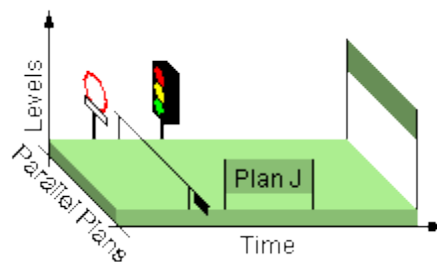


Abbildung 136: AsbruView [103]

In der *Topology View* werden die einzelnen Meilensteine einer Therapie als Laufstrecken mit Zieleinlauf (Abbildung 137) dargestellt, die nacheinander oder parallel zu weiteren Events stattfinden können. Die Projektseite [105] liefert einige Informationen zum Aufbau dieser Laufstrecken. So stellt die Streckenlänge nicht die reale Zeitdauer dar, sondern wird als Darstellungsform genutzt. Das Stoppschild ist eine zuvor definierte Startbedingung des Events und es sind keine Ausnahmen davon erlaubt. Dies könnte beispielsweise das Startdatum einer zu beginnenden Therapie sein, bevor die weiteren Datenfelder dokumentiert werden dürfen. Die Schranke stellt weitere Vorbedingungen, die durch vorherige Events / Laufstrecken erfüllt werden müssen. Ein Beispiel könnte die Auswertung einer Biopsie durch einen Pathologen sein, die erst nach der Probennahme durchgeführt werden kann. Die Ampel gibt dem Anwender weitere Bedingungen vor:

- rot: Abbruchbedingung (Wann muss der Plan als gestoppt werden oder als gescheitert angesehen werden?)
- gelb: Unterbrechungsbedingung (z.B. Notoperation)
- grün: Reaktivierungsbedingung (Wann darf ein unterbrochener Plan fortgesetzt werden?)

Die Einlaufflagge zeigt an, welche Bedingungen zum erfolgreichen Abschluss des Events erfüllt sein müssen. Jede Laufstrecke ist mit einem Medical Event des TOBs und die Parallelität mit dem *Parallel Treatment Container* (PTC) vergleichbar.



**Abbildung 137: AsbruView Plan in Topological View [105]**

Die *Plan Info View* hingegen zeigt eine Übersicht ähnlich einer Gantt Chart, um die einzelnen Behandlungsschritte in eine zeitliche Abfolge zu bringen. Das Beispiel in Abbildung 138 stellt dem Anwender einen kompletten Plan zur Verfügung und er kann auf einen Blick alle zeitlichen Informationen sehen. Mit einem Klick auf das Dreiecksymbol ▼ können Teilabschnitte des Plans zusammengeklappt und nur die gerade interessanten Therapien in einer verkleinerten Übersicht angezeigt werden. Zeilen mit dem Fragezeichensymbol sind optional und müssen nicht erfüllt werden, um den Behandlungsstrecke erfolgreich abschließen.

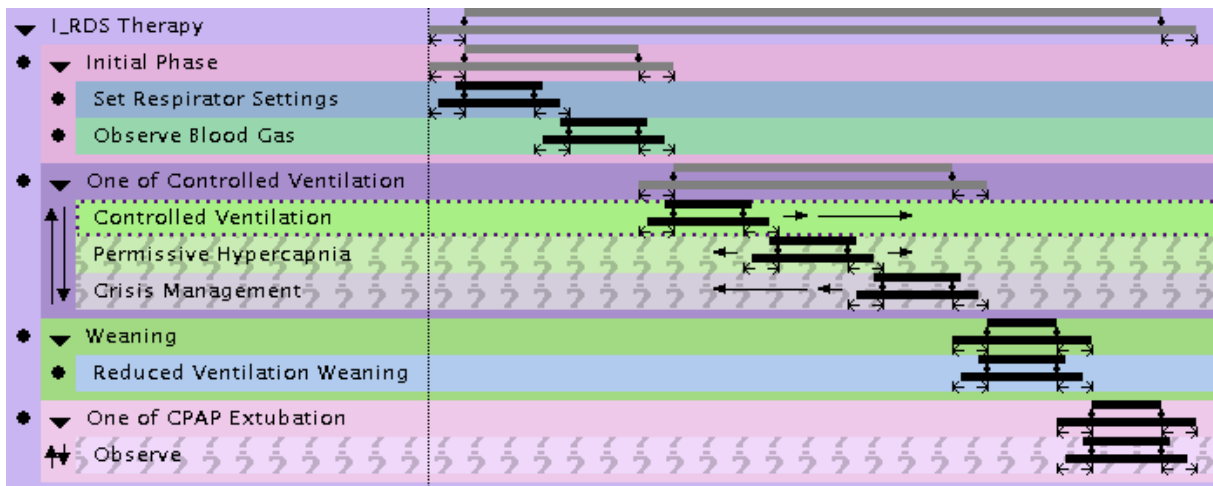


Abbildung 138: Temporal View [105] in AsbruView

Innerhalb des Plans gibt es weitere Symbole und Abkürzungen (Abbildung 139), welche weitere Informationen zu den Zeitpunkten eines Events geben [105]:

- ESS (Earliest Starting Shift): frühester Start
- LSS (Latest Starting Shift): spätestester Start
- EFS (Earliest Finishing Shift): frühestes Ende
- LFS (Latest Finishing Shift): spätestes Ende

Mit MinDu (Minimum Duration) und MaxDu (Maximum Duration) kann die Eventdauer festgelegt werden. So wurde beschrieben, dass diese durch die definierte Zeitspanne zwischen ESS und LFS beschränkt ist. Sie darf aber auch kürzer ausfallen, sodass beispielsweise durch die beiden Schranken MinDu und MaxDu ein Behandlungszeitfenster von fünf Stunden vorgegeben wird, aber die Behandlungsdauer selbst 15 Minuten nicht überschreiten darf.

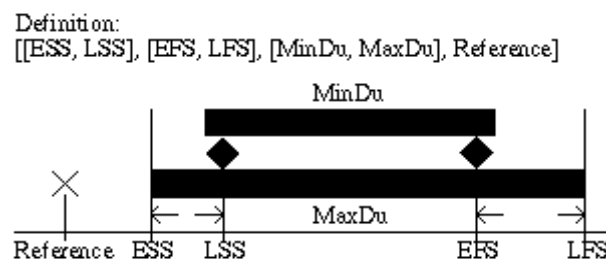


Abbildung 139: Eventdauer [105] in AsbruView

### 5.1.1.2 Guideline Overview Tool

Das *Guideline Overview Tool* wurde nur bis zum Status eines Proof-of-Concept Prototyps entwickelt, aber bietet dennoch eine sehr interessante Darstellung medizinischer Daten. Die Anwendung soll dem Arzt eine einfache und kompakte Übersicht über den Behandlungsverlauf mehrerer Patienten liefern und Abweichungen direkt ersichtlich machen.

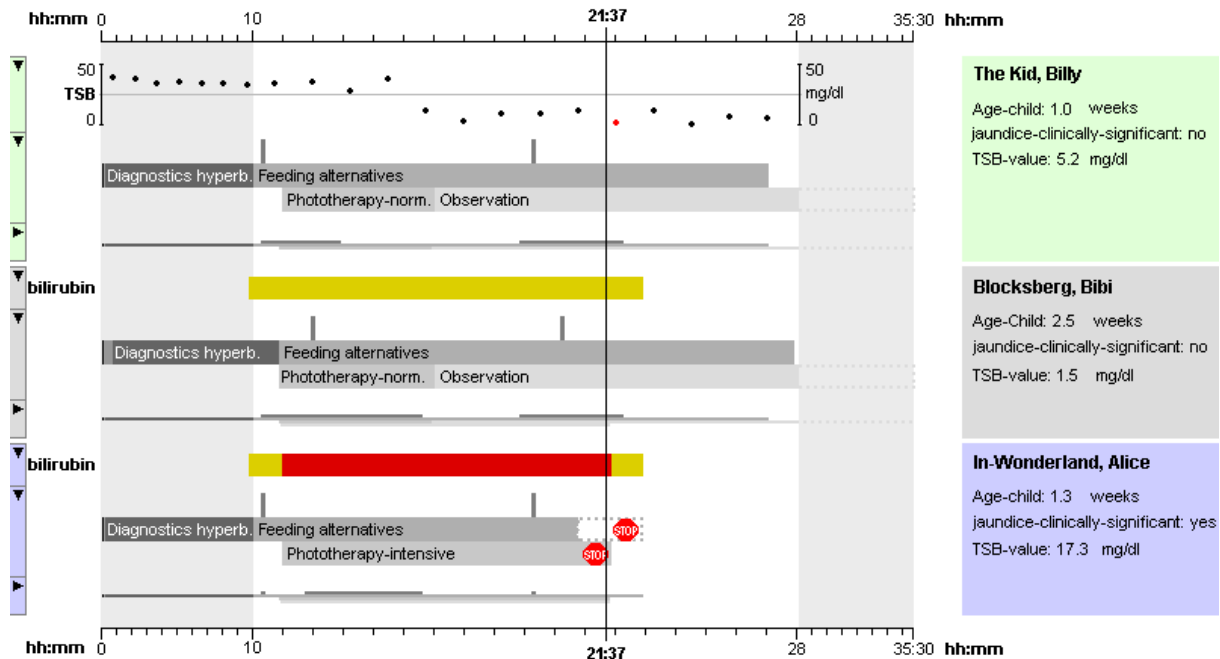


Abbildung 140: Guideline Overview Tool Mockup [106]

Im gewählten Beispiel von Abbildung 140 werden auf der rechten Seite Name, Alter, Gesamtbilirubin (TSB) des Kindes sowie das Auftreten einer Gelbsucherkrankung erfasst. Anstatt einer Fieberkurve wird über eine sog. *LifeLine* farblich deutlich gemacht, wie hoch das gemessene Fieber ist:

scale entry	color
no-fever	green
moderate-fever	orange
high-fever	red

LifeLine:



Abbildung 141: Farbcode für Fieberverlauf ([107], S. 12) im Guideline Overview Tool



Jedem Patienten wurde eine Farbe zugewiesen, welche links außen für die Steuerungselemente benutzt wurde. Mit den Pfeilsymbolen kann entschieden werden, ob die Darstellung komplett mit Text oder eher kompakt mit dünn verlaufenden Linien angezeigt werden soll. Somit ist eine Fokussierung auf die aktuell wichtigsten Werte durch den Anwender möglich. In diesem Beispiel kann verfolgt werden, dass das dritte Baby einen erhöhten TSB Wert hat und eine Gelbsucht aufgetreten ist. Des Weiteren ist für dieselbe Patientin ersichtlich, dass die *Feeding alternatives* abgebrochen wurden. Dies wird durch die weiße Fläche mit gepunktetem Rahmen und dem Stoppschildsymbol am Ende visuell deutlich gemacht. Insgesamt existieren mehrere Darstellungsformen für einen Abbruch:

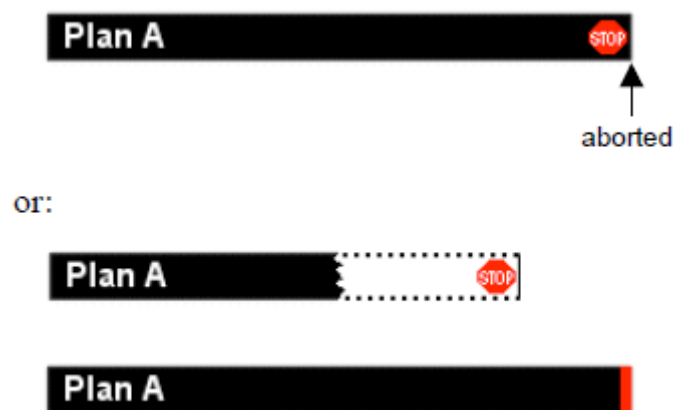


Abbildung 142: Behandlung abgebrochen ([107], S. 7) im Guideline Overview Tool

Während einer längeren Therapie kann es vorkommen, dass eine Behandlung beispielsweise für einen anderen Eingriff unterbrochen werden muss und danach wiederaufgenommen wird. Für diesen Fall gibt es auch eine visuelle Unterscheidung:

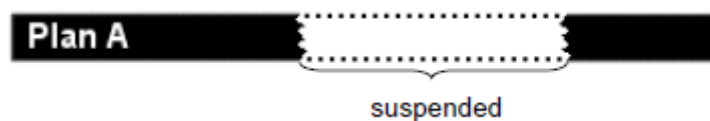


Abbildung 143: Behandlung unterbrochen ([107], S. 7) im Guideline Overview Tool

### 5.1.1.3 CareVis

Der *CareVis* Prototyp [108] bietet eine Kombination der drei Sichten *QuickView Panel* (oben), *Logical View* (links) und *Temporal View* (rechts) innerhalb einer Benutzeroberfläche (Abbildung 144). Das *QuickView Panel* soll dem behandelnden Arzt direkt die derzeit wichtigsten Patienteninformationen mit großer Wertanzeige präsentieren. Die *Logical View* illustriert die

vordefinierte Standardbehandlung und ihre möglichen Verzweigungen als Flowchart. Diese Sicht basiert auf dem an dieser Stelle nicht näher beschriebenen *AsbruFlow* [109] Prototypen.

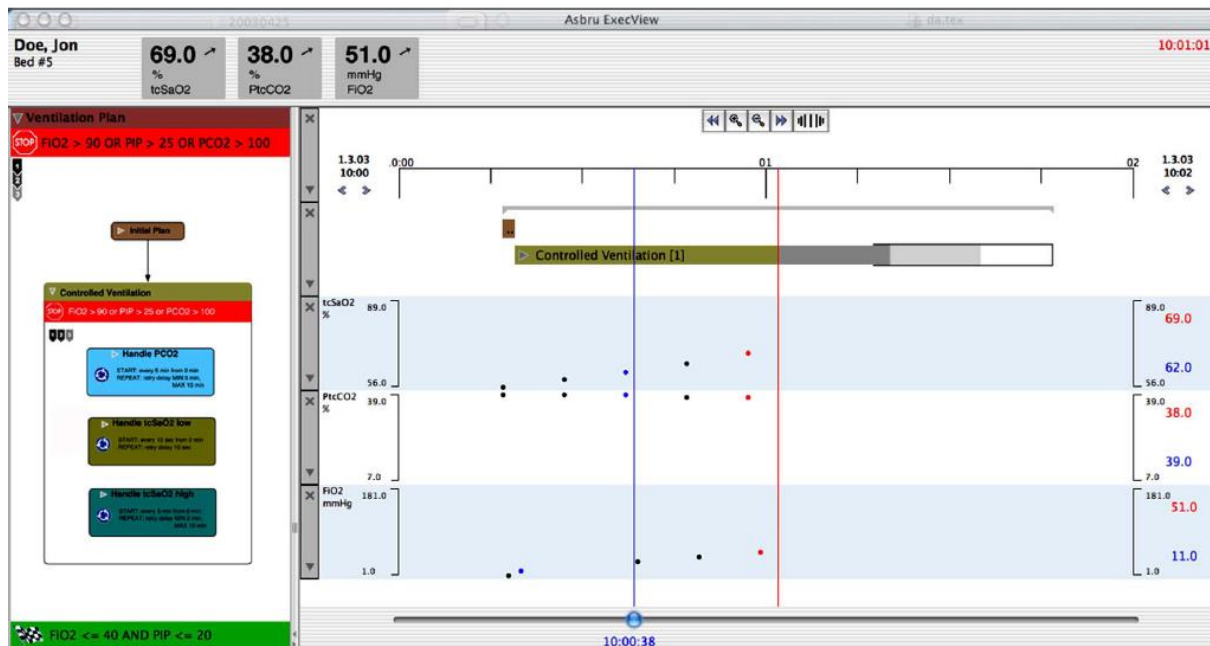


Abbildung 144: CareVis ([110], S .209)

In diesem Flowchart können Behandlungspläne mit einer Ausführungsreihenfolge angelegt werden (Abbildung 145). Dadurch wird dem Anwender visuell verdeutlicht, ob die einzelnen Schritte sequenziell, parallel, in jeglicher Reihenfolge oder ungeordnet durchgeführt werden. Wie schon mit den Laufstrecken von AsbruView / *Asgaard* lassen sich Abbruch- (rot) und Zielbedingungen (grün) des Events festlegen.

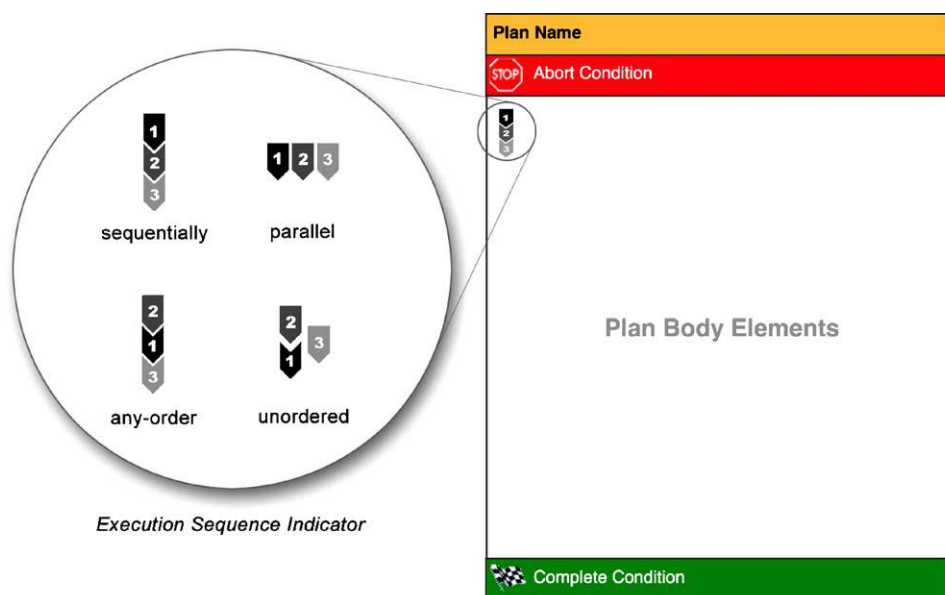


Abbildung 145: Basisstruktur mit Symbolen der Ausführungssequenzen ([110], S. 210) in CareVis

Die nutzbaren Flowchart Elementen bieten einzelne Ausführungs- und Wiederholungsschritte, Abfragen nach Parametern, Variablenzuweisungen sowie einfache Verzweigungen nach dem Wenn-Dann-Sonst (If-Then-Else) Prinzip.

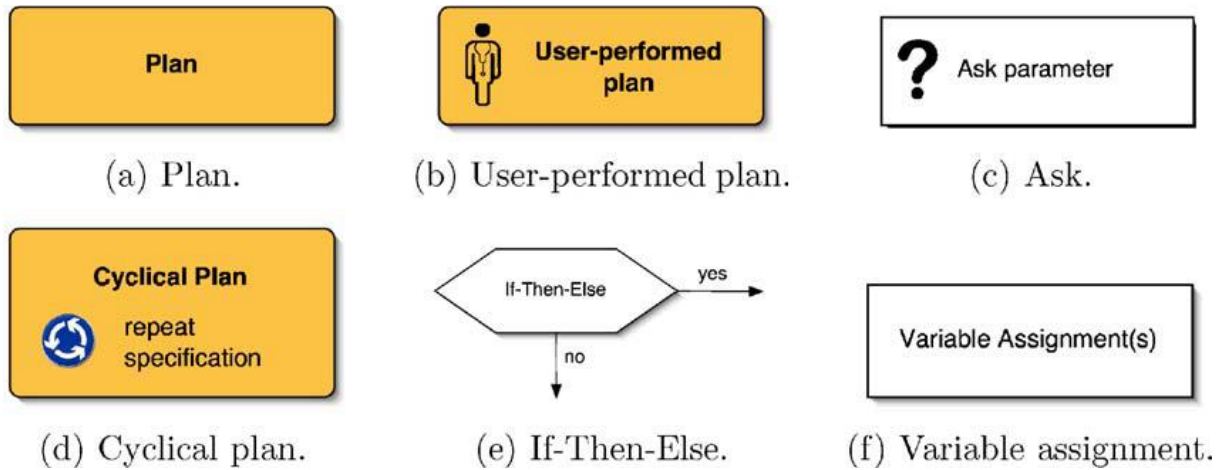


Abbildung 146: Elemente für einzelne Planungsschritte ([110], S. 210) in CareVis

In der *Temporal View* werden die Events des ausgewählten Patienten in einer zeitlichen Abfolge dargestellt. Für das einzelne Event kommt eine grafische Mischung aus den Lösungsansätzen von *Asgard* und dem *Guideline Overview Tool* zum Einsatz. Der Behandlungszeitraum wird als ein farblich kodiertes Rechteck dargestellt. Durch einen jeweils am Anfang und am Ende eines Events nutzbaren schwarzen Rahmens (Abbildung 147), ist visuell der frühestmögliche Beginn (ESS) und das spätmöglichste Ende (LFS) einer geplanten Behandlung sichtbar. Die offenen Seiten am Ende bzw. Anfang des Rahmens illustrieren den spätestmöglichen Beginn (LSS) bzw. das früheste Ende (EFS) des Events. Die beiden Farben der sog. *PlanningLine* zeigen hingegen die Mindest- und Maximaldauer der jeweiligen Behandlung an.

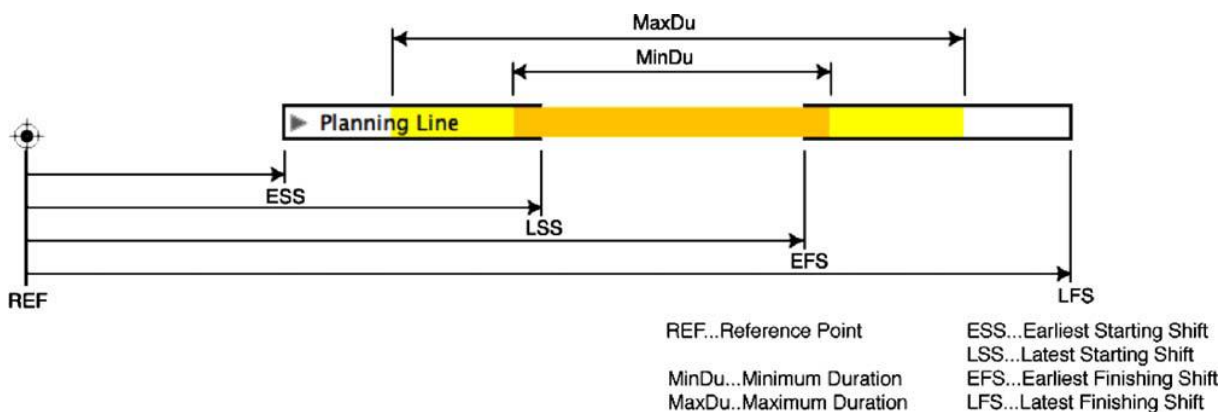


Abbildung 147: PlanningLine ([110], S. 213) in CareVis

Durch die gewählte Kombination dieser drei *Views* wurde versucht, dem medizinischen Anwender einen Mehrwert durch eine verbesserte Übersichtlichkeit zu liefern und die bestehenden Konzepte aus früheren Prototypen weiterzuentwickeln. Für den TOB wäre zumindest die Umsetzung der *PlanningLine* als weitere grafische Darstellungsform von *Medical Events* denkbar.

#### **5.1.1.4 Midgaard**

Das letzte hier vorgestellte Projekt der Asbru Entwickler war eine ihrer ambitioniertesten Ansätze in diesem Bereich gewesen. Mit *Midgaard* [111] wurde eine grafische Oberfläche für die Intensivmedizin geschaffen, die verschiedene Zeitebenen abbildet. Dies ist notwendig, da Patientendaten in unterschiedlicher Frequenz erhoben werden. Während beispielsweise die Herzfrequenz und Blutdruck dauerhaft erfasst werden können, werden Blutproben nur punktuell abgenommen und die Analyseergebnisse sind wiederum zu einem späteren Zeitpunkt verfügbar. Abbildung 148 zeigt die erfassten Ereignisse des Patienten, der mit einer Lungenembolie das Krankenhaus aufgesucht hat. Ebenso ist erkennbar, dass die jeweiligen behandelnden Ärzte einen eigenen Reiter mit Informationen haben und darunter für alle Ärzte der aktuelle Gesundheitsstatus des Patienten angezeigt wird. Rechts oben wird die Auswahl der Sichten *Physician*, *Nursing Staff* und *Patient* angezeigt, allerdings existieren hierzu keine Screenshots oder Beschreibungen. Aber laut einem Satz in der Dissertation von Theresia Gschwandtner ([112], S. 56) ist anzunehmen, dass diese Sichten existieren.

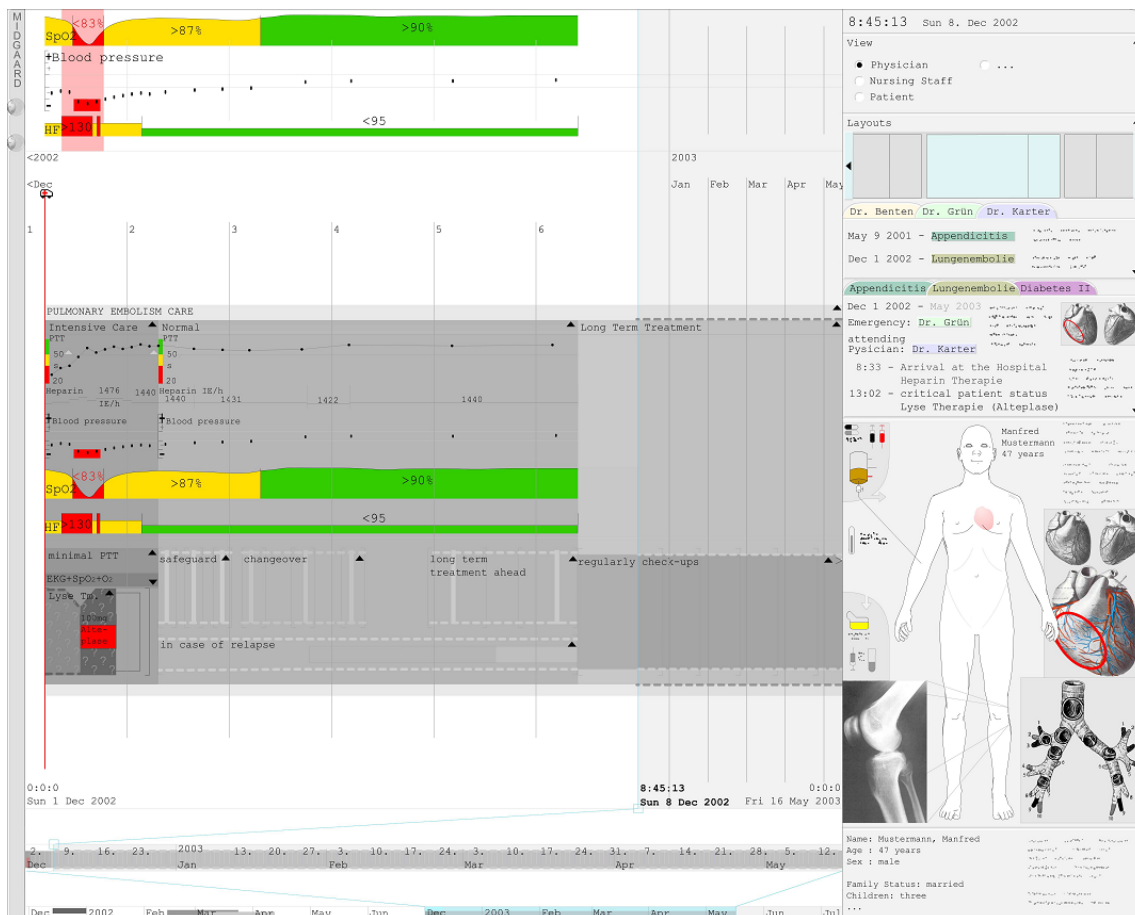


Abbildung 148: Midgaard ([111], S. 9)

Der (dauerhaft) erfasste Blutdruck eines Patienten kann zum jeweiligen Behandlungszeitpunkt eine unterschiedlich hohe Gewichtung in der Übersicht haben. Aus diesem Grund lässt sich die Größe der Anzeige skalieren und die Darstellung den visuellen Wünschen des Anwenders anpassen (Abbildung 149). Der Blutdruck wird farblich in grün, gelb und rot bewertet und die graue Fläche zeigt das Fehlen einer Datenerfassung an. Im TOB könnte hieraus eine zusätzliche farbliche Markierung auf das Ansprechen einer Therapie auf Tagesbasis hinzugefügt werden (z.B. die Anzahl von Leukozyten nach einer Stammzelltransplantation).

Werden die Daten eines Patienten häufiger über einen längeren Zeitraum erfasst, können einzelne Zeiträume interessanter als andere sein. Die Datenvorauswahl der obersten Timeline kann wie Abbildung 150 zeigt, über zwei weitere Timelines darunter begrenzt werden. Zusätzlich lässt sich der Zeitraum für die oberste Timeline durch das Verschieben der blauen Linien manipulieren. Für den TOB bzw. ObTiMA könnte eine solche Darstellung in der Nachsorge interessant sein, wenn Daten über mehrere Jahre erfasst und verglichen werden sollen.

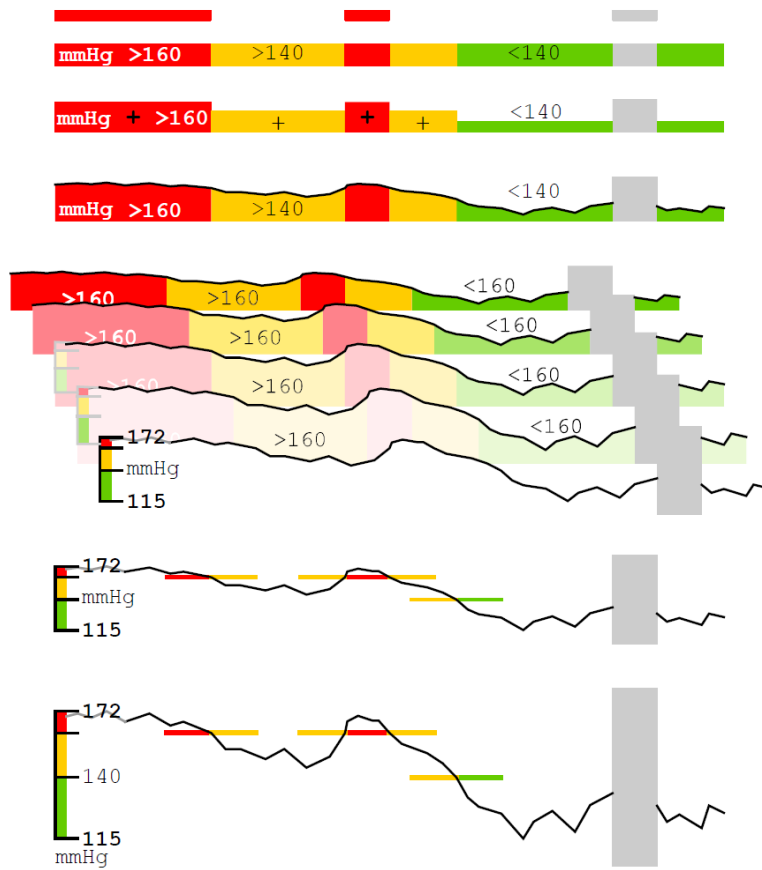


Abbildung 149: Größenanpassung ([111], S. 6)

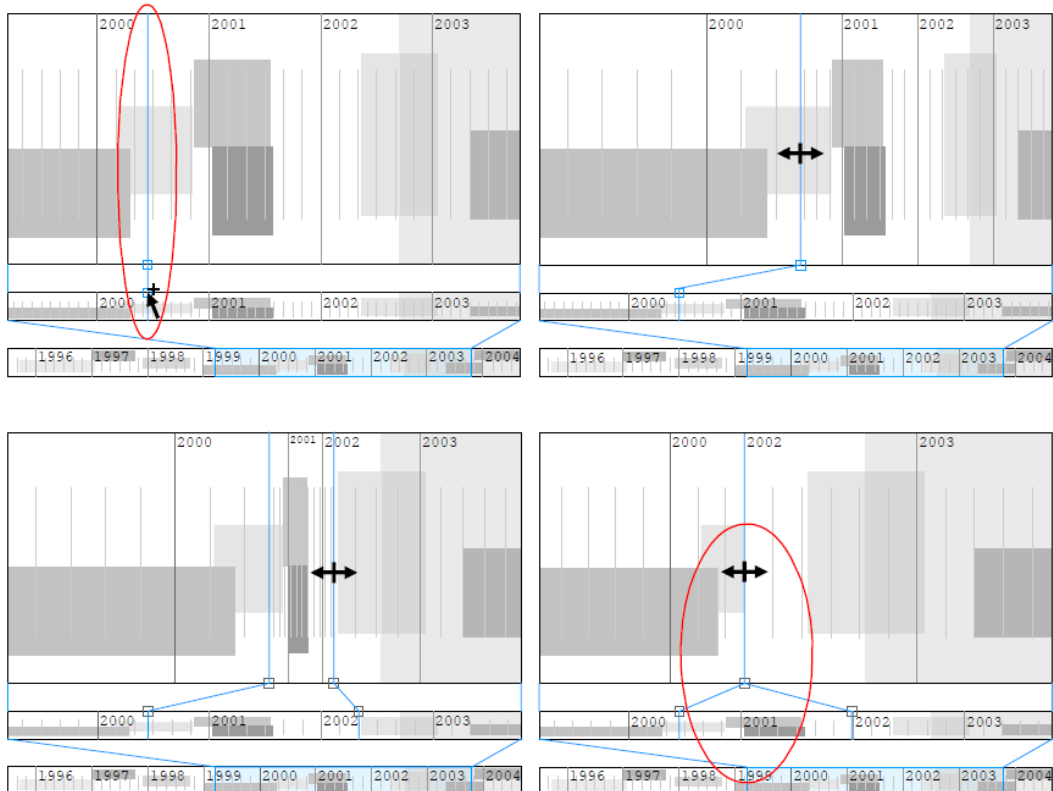


Abbildung 150: Interaktive Timeline ([111], S. 7)

### 5.1.2 IBM Watson

IBMs künstliche Intelligenz *Watson* wurde 2011 durch ihren Einsatz in der US-amerikanischen Ausgabe der TV Spielsehow *Jeopardy!* weltberühmt, bei der es darum geht auf eine gegebene Antwort die richtige Frage zu stellen [113]. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde von den meisten Menschen erwartet, dass Computer in dieser Aufgabe dem Menschen noch unterlegen sind – und wurden widerlegt. Mit diesem Erfolg kam großes Interesse auf, diese Technologie auch für den medizinischen Bereich zu nutzen. Ein Feld davon ist die Onkologie und für diese wurde eine eigene Softwareversion namens *Watson for Oncology* erstellt. Die Watson KI baut hauptsächlich auf *Natural Language Processing* (NLP) auf, die ihr Können in der Onkologie allerdings nur anhand von strukturierten Labordaten zeigen konnte. Die aus ärztlicher Sicht weitaus interessanteren Informationen für neue Therapieansätze liegen hingegen in 80% der Fälle nur als beschreibender Text in Journals, Papers, etc. vor. Von den anwendenden Ärzten wurde beispielsweise kritisiert, dass neue Veröffentlichungen und Erkenntnisse mit wenigen Patienten von Watson zu wenig beachtet würden. Insbesondere im onkologischen Bereich können diese aber den Ausschlag für eine erfolgreiche personalisierte Behandlung geben. Diese und weitere Probleme wurden im Paper von Eliza Strickland [113] bzw. durch Nathan Levitan in der *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) [114] beschrieben. Ende 2020 wurden sowohl *Watson for Oncology* als auch *Watson for Genomics* eingestellt [115]. Erschwerend kommt hinzu, dass *Watson Health* insgesamt einen schweren Stand innerhalb von IBM hat und über einen Verkauf der Sparte nachgedacht wird [116]. Dahingegen findet laut dem Artikel die Watson Technologie im Business Umfeld insbesondere für die Bereiche „Buchhaltung, Zahlungsverkehr, Technologiebetrieb, Marketing und Kundendienst“ [115] immer mehr Kunden.

Trotz der Einstellung ist *Watson for Oncology* für eine nähere Betrachtung interessant, da neben NLP eine umfangreiche Benutzeroberfläche geboten wurde, die mit vorgeschlagenen Behandlungsplänen versuchte die behandelnden Ärzte zu unterstützen. So zeigt die Patientenansicht *Patient Info* von *Watson for Oncology* ähnlich zu dem *CareVis QuickView Panel* (Kapitel 5.1.1.3 - Abbildung 144) die wichtigsten Informationen des aktuell ausgewählten Patienten in einer Reihe an. Unterhalb dieses Panels sind die klinischen Informationen in *Summary*, *All Attributes* und *Clinical Notes* abrufbar. Eine direkte Sicht auf die CRFs von klinischen Studien wurde auf der Webseite nicht beworben.

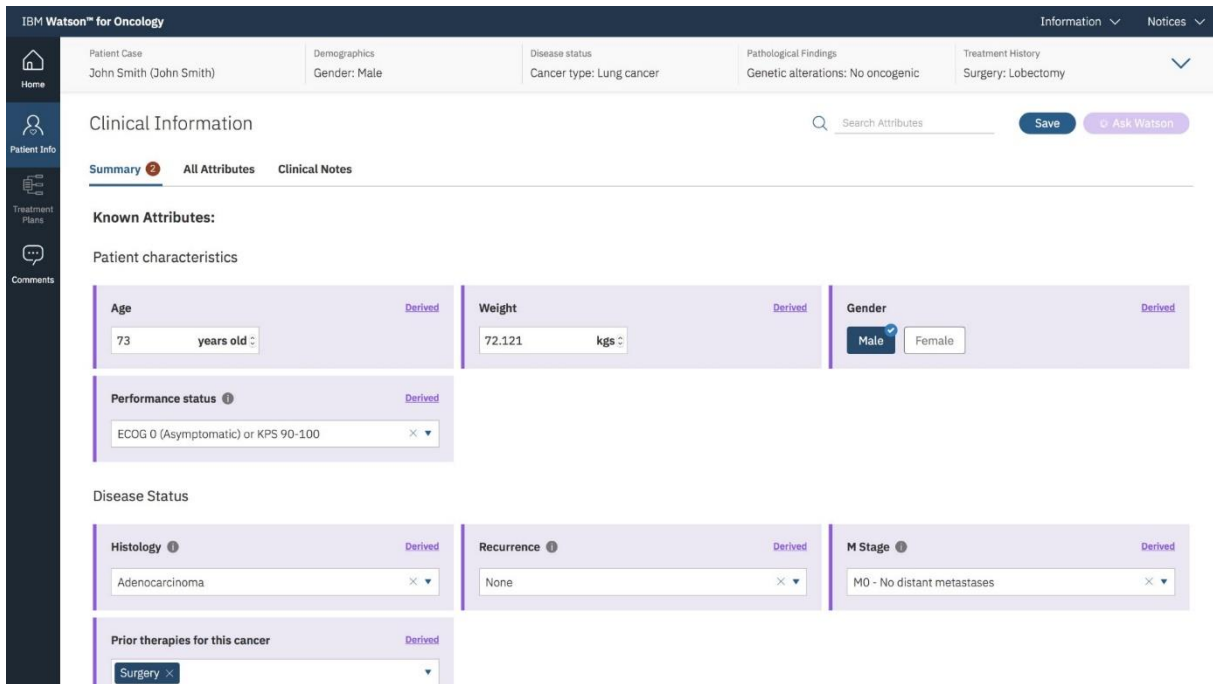


Abbildung 151: IBM Watson for Oncology - Patient Information [117]

Unter dem Punkt *Treatment Plans* wurden empfohlene Behandlungspläne auf Basis der dem System vorliegenden medizinischen Daten des Patienten angezeigt. Innerhalb der Behandlungspläne gab es stark vereinfachte Timelines sowie Informationen über die Behandlung. Die Seiten konnten auch für den Patienten ausgedruckt werden.

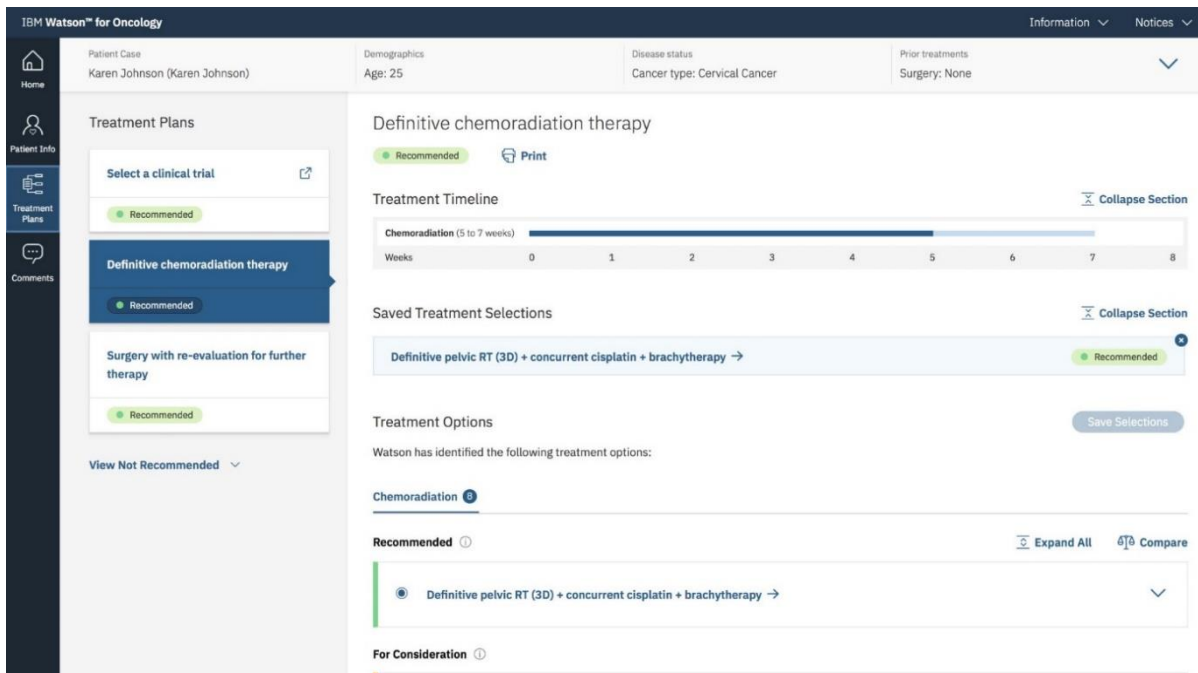
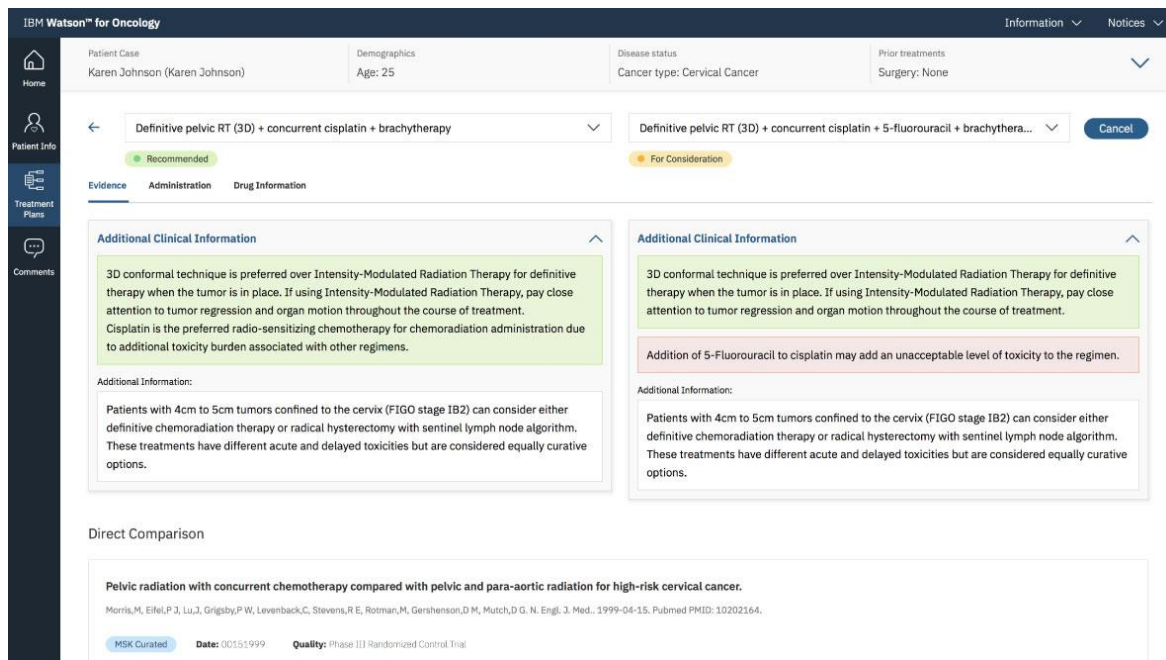


Abbildung 152: IBM Watson for Oncology - Treatment Plans [117]



Relevante Informationen in Form von Papers und Büchern waren in Watson abrufbar hinterlegt (Abbildung 153) und die behandelnden Ärzte konnten Feedback zu diesen Informationen geben ([118], Zeitcode 3:58 min). Auf welche Art dieses Feedback funktionierte, wurde nicht weiter erläutert und so bleibt unklar, ob Watson ausschließlich positives und negatives Feedback in einer Bewertung angenommen hatte oder ob an dieser Stelle Ärzte miteinander diskutieren konnten.



**Abbildung 153: IBM Watson for Oncology - Literature [117]**

Es wurde in einem Showcase [119] gezeigt, dass Watson Behandlungsvorschläge auf Basis eingegebener Patienteninformationen liefern konnte. Die Behandlung selbst wurde in einer Timeline zusammengefasst, in der auch parallele Ereignisse stattfinden konnten (Abbildung 154). Für Einzelereignisse wurden wie im TOB Symbole entsprechende Symbole verwendet.

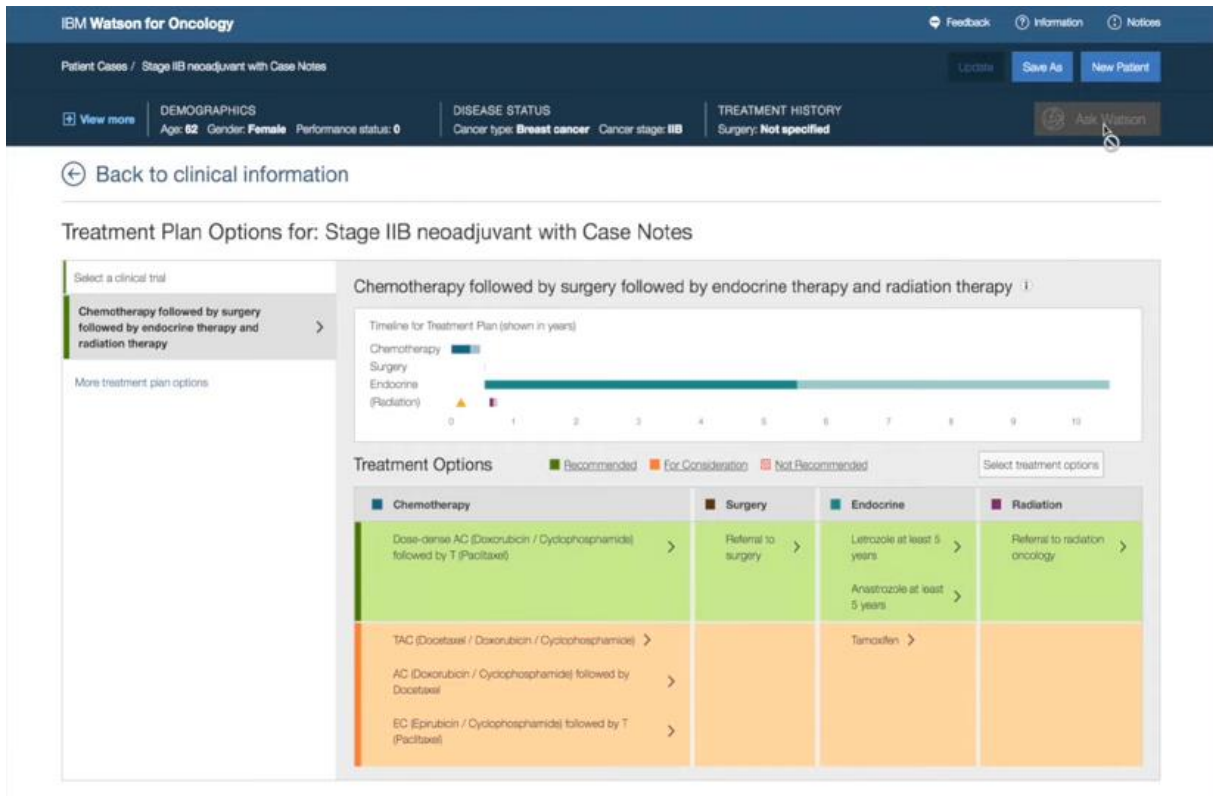


Abbildung 154: IBM Watson for Oncology - Timeline ([119], Zeitcode 2:59 min)

Eine umfangreiche Ansicht mit Verzweigungen in Behandlungsplänen wurde für *Watson for Oncology* nicht beworben, allerdings hat die Watson Version für *Customer Engagement* [120] eine eigene Prozessautomatisierungssicht. Denkbar ist, dass eine ähnliche Version auch für Behandlungspläne hätte erstellt werden können.

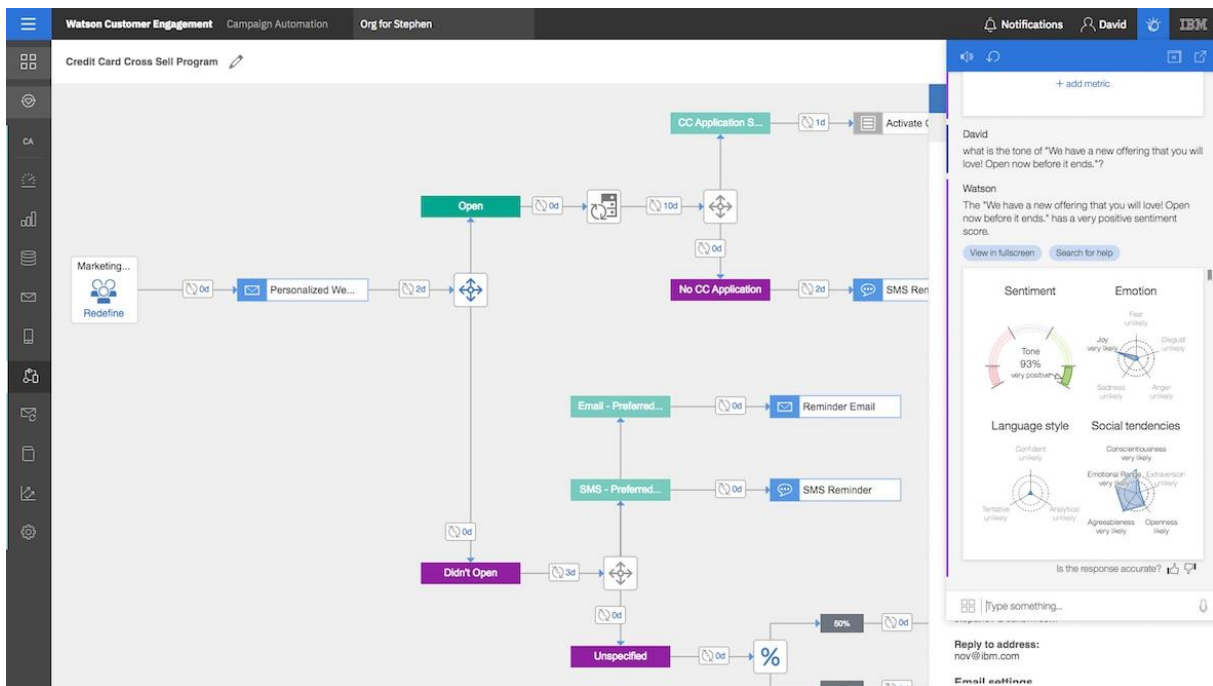


Abbildung 155: IBM Watson Customer Engagement - Plan [120]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass IBM mit *Watson for Oncology* versuchte, eine möglichst ganzheitliche Sicht für die relevanten Informationen zur personalisierten Patientenbehandlung zu ermöglichen. Die Problematik mit falsch vorgeschlagenen Behandlungen wird sich auch in Zukunft vermutlich nicht ganz lösen lassen, da sich die KI sowie die Therapiemöglichkeiten stetig weiterentwickeln und es immer zu (technischen) Fehlentscheidungen kommen kann.

### 5.1.3 IBM Clinical Development

Neben der Watson Technologie hat IBM das Online Studienmanagementsystem *Clinical Development* [121] entwickelt, welches wie ObTiMA einen ganzheitlichen Ansatz zur Bereitstellung aller studienrelevanten Abschnitte (siehe Kapitel 2.1.3) verfolgt. Eine Verknüpfung zu *Watson Health* für eine automatische Ausfüllhilfe zur medizinischen Codierung [122] mittels Ontologien ist verfügbar.

Clinical Development wird relativ oberflächlich in einem Produktvideo [123] vorgestellt, aber in einer auf Anfrage erhaltenen Präsentation sind etwas genauere Informationen enthalten. Erklärtes Ziel IBMs sei die einfache Erstellung von klinischen Prüfungen, die für die Umsetzung nur wenige Programmierkenntnisse voraussetzen soll. Dem Anwender werden hierfür grafische Tools zum Designen von CRFs sowie ein *Expression Editor* bereitgestellt. Mit diesem Editor sind unterschiedliche Verzweigungen möglich, in dem diese abhängig von gegebenen Antworten verknüpft werden können (Abbildung 157).

The screenshot displays the IBM Clinical Development interface for Study ABC, Subject 101-103. The user is Jane Doe. The interface features a top navigation bar with options like Home, Subject List, Reports, Site Documents, Cohorts, Rand, Disp/Shipments, Lab Normals, EAM, Medical Coding, Monitoring, Imports/API, Sites/Users, Trainings, and Designer. Below this is a secondary navigation bar with Subject 101-103, Reports, Queries (0), Links/Attachments (0), SDV, DM Review, Statuses, Information, ePRO / Patient Diary (0), and PDF. The main content area shows the current visit as 'Screening-1' with a status of 'No Data' and an 'Update' button. On the left, there is a sidebar with 'Visit Pages' (EAM #3, Informed Consent, Demographics, Vital Signs, Labs, Medical History (0), Additional Documents (0), Coordinator Review, Adjudication Form (0), Outcome Form) and 'Queries' (0). The main form area is divided into sections: 'Vital Signs' (Vitals Not Done, Date of Birth, Date of Collection, Time of Collection, Weight, Height, BMI), 'BLOOD PRESSURE' (Systolic, Diastolic, Position), and 'ADDITIONAL INFORMATION' (Is there additional information to share?).

Abbildung 156: Clinical Development - CRF [124]

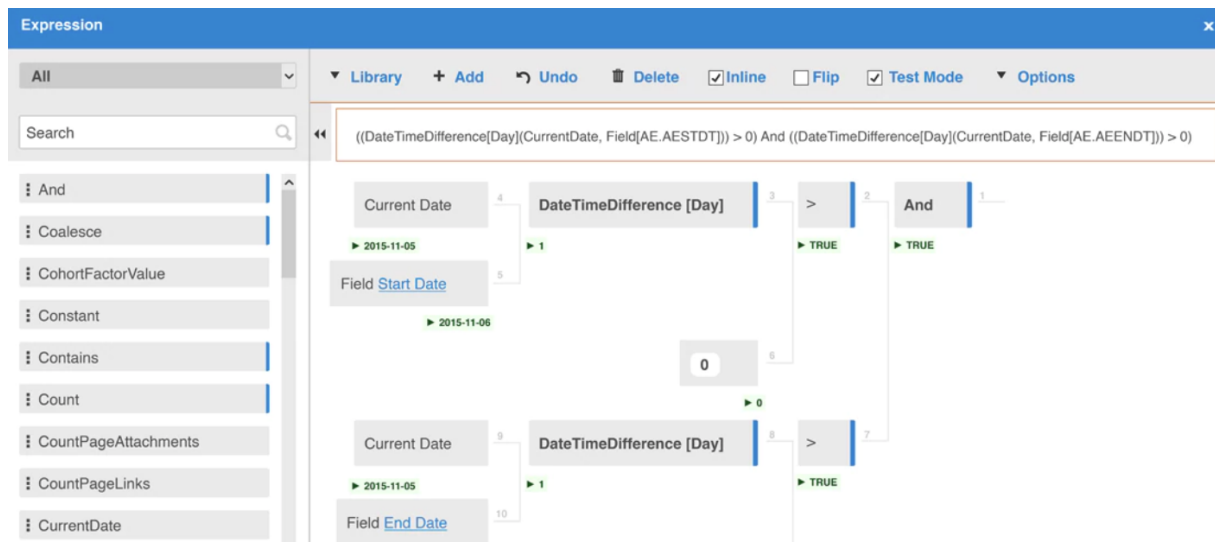


Abbildung 157: IBM Clinical Development - Expression [124]

Die Randomisierung wird als festintegrierter Bestandteil beschrieben und es sollen in einer Studie mehrere Randomisierungen ähnlich dem TOB (Kapitel 4.6.4) nacheinander durchgeführt werden können. Unterstützt werden ebenso Stratifizierungen über Datenpunkte, Standorte (Klinik), etc. und die Randomisierungen erfolgen entweder über statische oder dynamische Listen.

Im Rahmen von Patiententagebüchern wird ähnlich zu ePRO-basierten Konzepten neben beschreibendem Text auch auf Emojis zurückgegriffen, wodurch Patienten ihre eigene Gefühlslage eventuell besser ausdrücken können. Grafische Darstellungen wie die Region des Kopfschmerzes (Abbildung 158) sollen den Patienten beim Ausfüllen helfen, da sie nicht durch Text beschrieben werden müssen. Durch diese Maßnahmen dürfte sich die Antwortrate von Nichtmuttersprachlern, Legasthenikern, kleinen Kindern sowie Menschen in schlechter gesundheitlicher Verfassung erhöhen, da das Ausfüllen des Fragebogens erleichtert wird. Zusätzlich vereinfacht sich die spätere statistische Auswertung und medizinische Einschätzung durch die vorgegebenen Kategorien.

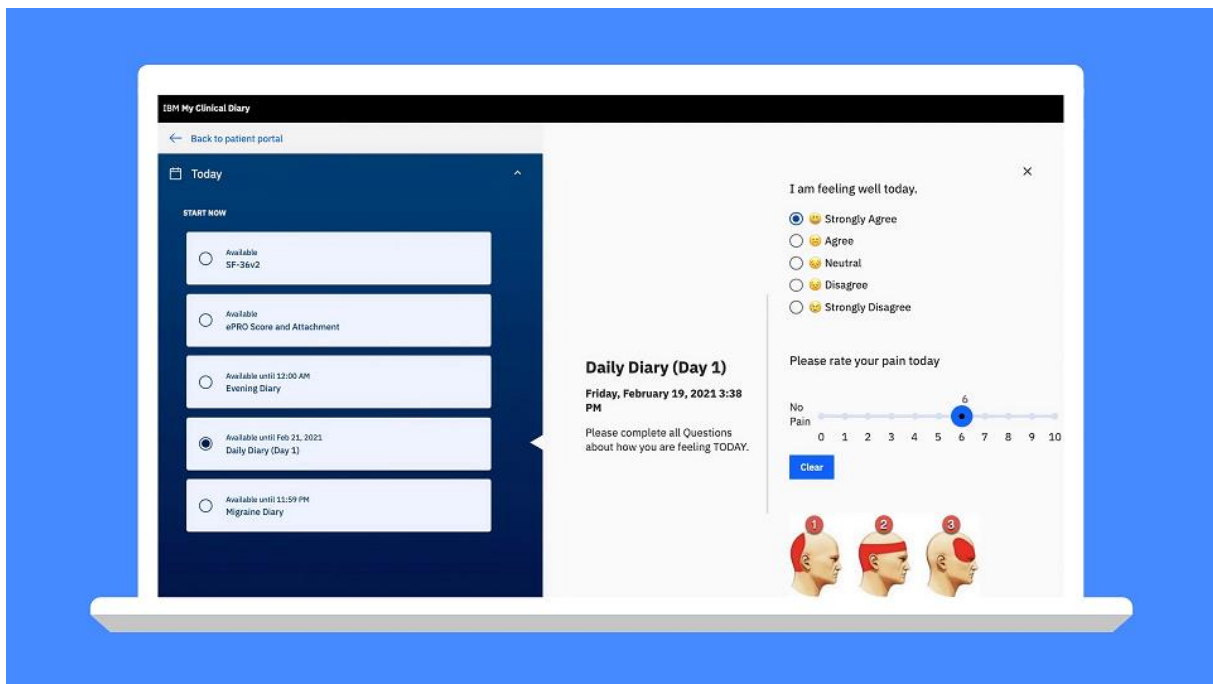
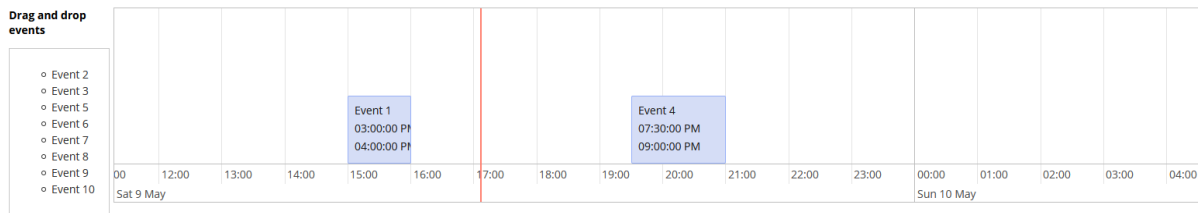


Abbildung 158: Clinical Development – My Clinical Diary ([123], Zeitcode: 2:14 min)

Optisch setzt das Studienmanagementsystem generell auf leicht verständliche grafische Oberflächen, aber es wird keine Behandlungsplanansicht beworben. Auf Nachfrage wurde aber bestätigt, dass eine Darstellung der Daten als Timeline zu definierten Zeitpunkten möglich wäre.

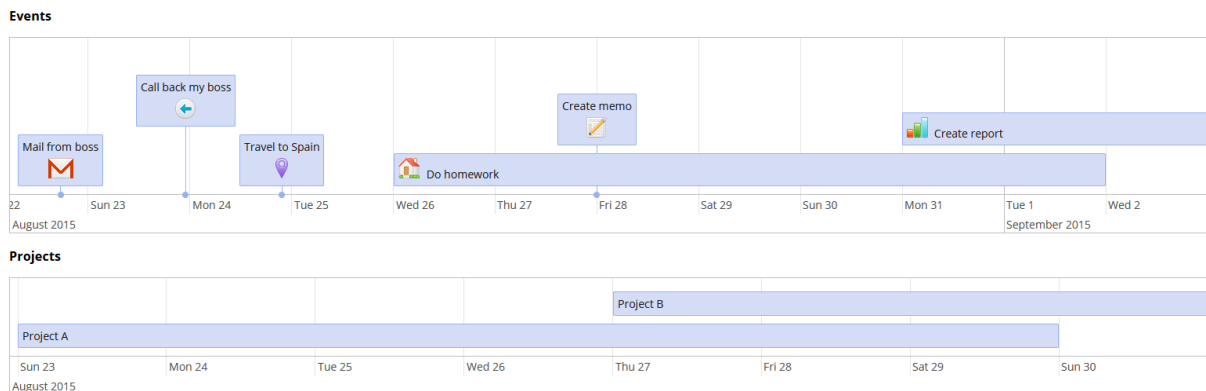
#### 5.1.4 PrimeFaces Timeline

ObTiMA setzt für die Generierung der Benutzeroberfläche auf PrimeFaces, welches auch eine einfach zu integrierende JavaScript Timeline bietet. Deshalb lohnt sich eine nähere Betrachtung für mögliche Umsetzungen mit dieser Technologie. Während der TOB einen statischen Blick auf einen Zeitstrahl bietet, zeigt die Timeline nur einen Ausschnitt der vorhandenen Daten an. Zum Navigieren muss der Anwender seine Maus auf die Timeline bewegen und kann mit gedrückter linker Maustaste das angezeigte Zeitfenster nach links oder rechts verschieben. Ein Vorteil ist, dass Daten aus sehr langen Zeiträumen verfügbar und erreichbar sind. Zugleich kann dies ein Nachteil sein, da bei vielen Daten aktiv nach Einträgen gesucht werden muss. Die erste mögliche Kombination ist eine Timeline mit *Drag and Drop Events*, mit der die Events auf der Timeline abgelegt und aus der Auswahlliste automatisch entfernt werden können (Abbildung 159). Mit einer verbesserten Darstellung der Drag and Drop Liste und eigenen Icons ließe sich ein vereinfachter TOB *Design Modus* umsetzen.



**Abbildung 159: PrimeFaces - Drag and Drop Timeline [108]**

Abbildung 160 zeigt die Verknüpfung zweier Timelines, die auf die Bewegung der jeweils anderen Timeline reagiert. Hierdurch könnte oben der Standardbehandlungsplan abgebildet werden, während im unteren Teil die reale Ausführung beim Patienten dargestellt wird. Mehrere parallel stattfindende Medical Events könnten ebenso dargestellt werden. Somit könnte das Äquivalent zum TOB Patienten Modus umgesetzt werden.



**Abbildung 160: PrimeFaces - Linked Timelines [126]**

Im Ergebnis bleibt die Nutzung der Timeline Kombinationen hinter der Übersichtlichkeit des Trial Outline Builders zurück, auch wenn ansonsten ein Teil seiner Funktionalität abgebildet werden könnte. Die Randomisierungsverzweigungen mit mehreren Therapiearmen ließen sich nicht vergleichbar zum TOB umsetzen. Datenschutztechnisch wäre mit einer solchen Umsetzung ein höheres Niveau erreichbar, da der Datenaustausch via REST und JSON entfielen.

### 5.1.5 Preceden

Zu Beginn der Planungsphase einer klinischen Studie wird sich noch nicht notwendigerweise Gedanken um das einzusetzende Studienmanagementsystem gemacht. Für Studienleiter wäre es dennoch praktisch eine digital schnell änderbare Diskussionsgrundlage zu haben, die auch während Videokonferenzen genutzt werden kann. Eine dieser Möglichkeiten ist die Webanwendung *Preceden* [127], mit der sich Zeitpläne ähnlich zu Gantt-Diagrammen erstellen

lassen. Bislang wurden noch keine Beispiele für den medizinischen Bereich bereitgestellt, allerdings ist in Abbildung 161 schon erkennbar, dass zwischen einzelnen Anwendungsgebieten Interaktionen abgebildet werden können. Diese könnten beispielsweise die medizinischen Fachbereiche darstellen.

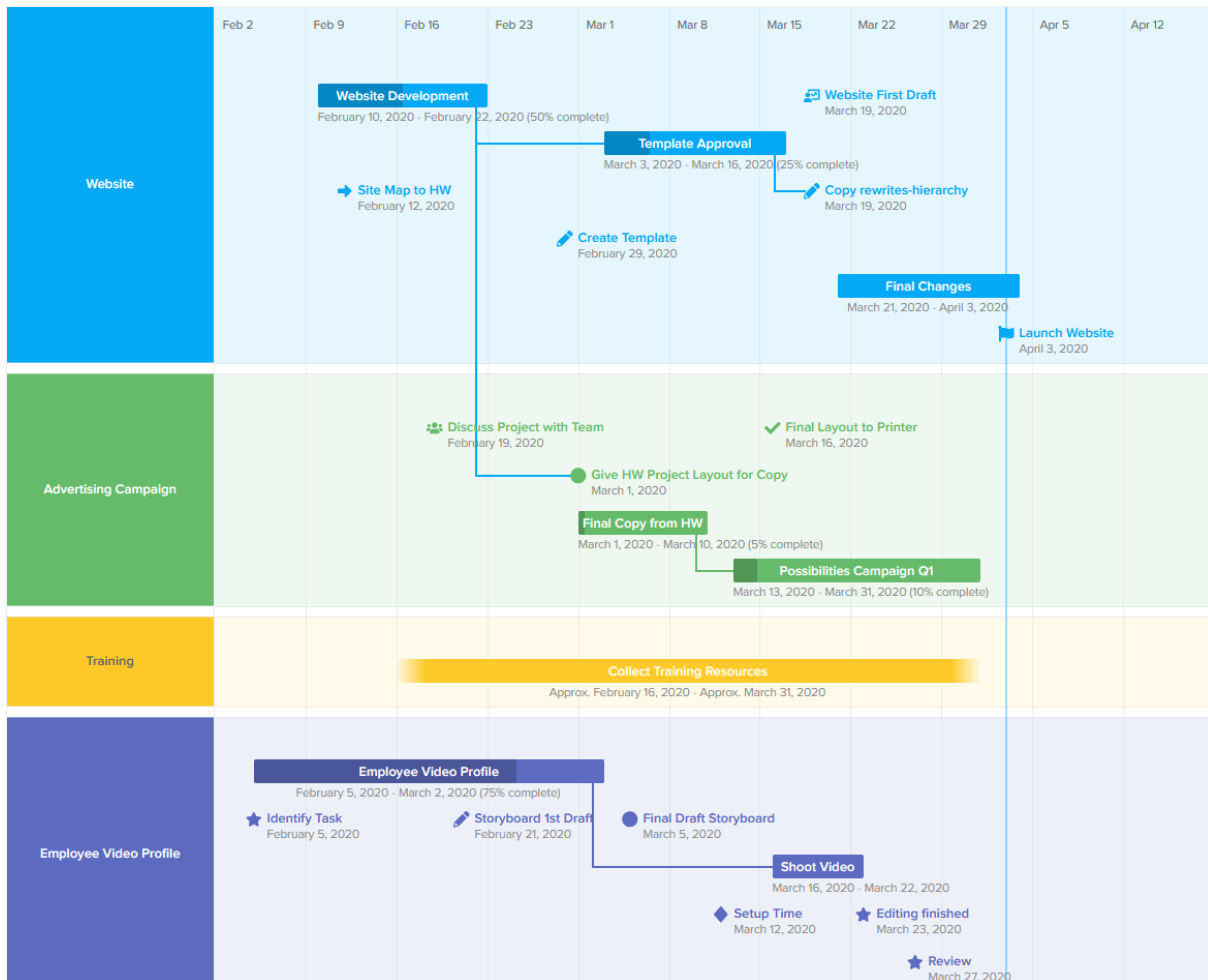


Abbildung 161: Preceden Timeline [127]

Für die einzelnen Tasks existieren grafische Fortschrittsanzeigen, die mit Farbverläufen und Prozentanzeigen einen verbesserten Überblick bieten (Abbildung 162). Dies könnte ähnlich zum TOB Patienten Modus für den Verlauf von Chemotherapien, Radiotherapien und Support Events genutzt werden. Abbildung 161 zeigt auch einzelne Events, die mit Symbolen wie Sterne, Rauten, etc. dargestellt werden. Diese könnten für Einzelereignisse wie Biopsien, Blutproben, SAEs, etc. zum Einsatz kommen.

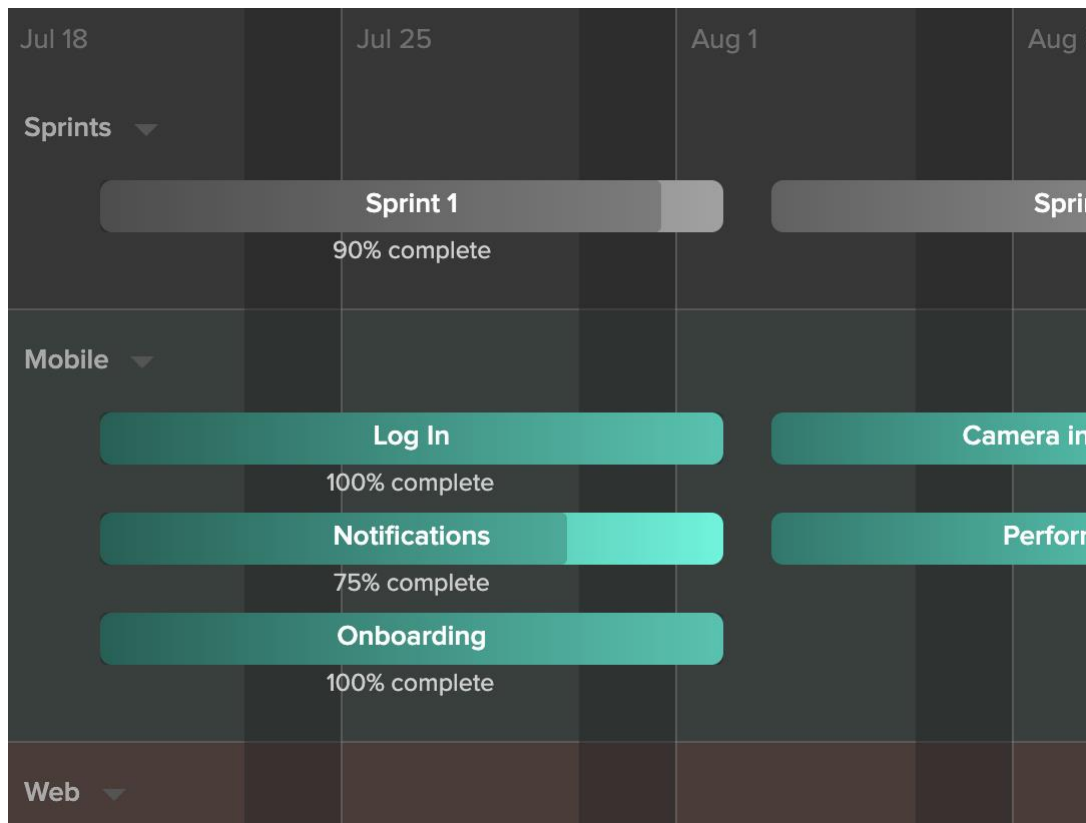


Abbildung 162: Fortschrittsanzeige in Preceden [128]

Ein Nachteil von Preceden ist, dass es ausschließlich als Webdienst verfügbar ist und somit wären bei Diensteneinstellung keine Änderungen mehr in der gleichen grafischen Darstellung möglich. Neben dem Download der generierten Grafik, kann die Timeline als CSV bzw. Excel Sheet exportiert und zu einem späteren Zeitpunkt wieder importiert werden. Derzeit wird noch keine direkte Verknüpfung mit anderer Software über eine API angeboten, und somit gibt es keine Möglichkeit automatisiert eine Patientenansicht zu generieren. Dadurch lässt sich Preceden nur als Planungstool verwenden.

### 5.1.6 OpenClinica

Mit dem Studienmanagementsystem *OpenClinica* [129] lassen sich wie mit ObTiMA klinische Studien aufsetzen und betreiben. Das System wird als Open Source Software stetig weiterentwickelt und zusätzlich als Dienstleistung monetarisiert. Allerdings bewegt sich OpenClinica (OC) in neueren Versionen mehr in Richtung Cloudsoftware mit zusätzlichen Diensten anstatt eines monolithischen Systems, welches direkt in Kliniken installiert werden kann. Dies betrifft laut GitHub Projektseite [130] alle OC Versionen ab 4.0, da zum Teil auf nicht frei verfügbare Softwarelösungen gesetzt und somit absehbar mehr für Cloudlösungen optimiert werden wird.



**Subject Matrix for NIC5-15 in Subjects with AD (Alzheimer's Disease)**

Study Subject ID	First Visit	1-Week F/U	2-Week F/U	Monthly F/U	EOS or LF/U	Logs	AE	registration visit	Actions
012	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Search] [X] [Refresh]
TS10_101_10	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon] x2	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Search] [X]
TS10_102_10	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon] x2	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Search] [X]
TS10_103_10	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon] x2	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Search] [X]
TS10_104_10	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon] x2	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Search] [X]
TS10_105_10	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Search] [X] [Refresh]
TS11_104_11	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Search] [X] [Refresh]
TS11_105_11	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Search] [X] [Refresh]
TS12_104_12	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Search] [X] [Refresh]
TS12_105_12	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Search] [X] [Refresh]
TS13_105_13	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon] x2	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Search] [X]
TS1_101_01	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Search] [X] [Refresh]
TS1_102_01	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon] x2	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Search] [X] [Refresh]
TS1_103_01	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Search] [X] [Refresh]
TS1_104_01	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Search] [X] [Refresh]

Results 1 - 15 of 56.

Abbildung 163: OpenClinica 3 [130]

OpenClinica hat bisher keinen mit dem TOB vergleichbaren Behandlungsplan, sondern bietet eine grafische Übersicht über alle in der Studie vorhandenen Patienten. Diese Sicht zeigt den aktuellen Status der jeweils vorhandenen Study Events (Abbildung 163) und daraus lässt sich bei guter Benennungsweise selbiger zumindest der Behandlungsfortschritt ablesen. Im Gegensatz zu der fehlenden Lösung eines grafischen Behandlungsplans existiert eine integrierte Umsetzung für die Randomisierung von Patienten. Diese wurde mit OpenClinica 3.9 ausschließlich für Enterprise Kunden eingeführt und für die Nutzung muss das *Sales and Support Team* kontaktiert werden [131]. Dieses erstellt auf Basis der gewünschten Stratifizierungsfaktoren und dem Randomisationsverfahren (Block, zufällig permutierte Blöcke und Minimisation) die Randomisierung in OpenClinica.

▼ CRF Header Info

The screenshot shows a web interface for patient stratification. At the top, there are navigation tabs: 'Stratif...(3/3)', 'Confirm...(0/1)', and 'Randomi...(0/1)', along with a dropdown menu labeled '-- Select to Jump --'. The main form is titled 'Title: Stratification Factors'. It includes a 'Page:' section with 'Save' and 'Exit' buttons. Below this, there are three rows of data: 'Age: Less Than 18', 'Gender: Male', and 'BMI: 28-35'. Each row has a small 'Go' icon to its right. At the bottom of the form, there is a 'Return to top' link and another set of 'Save' and 'Exit' buttons.

Abbildung 164: OpenClinica - Patienten Stratifizierung [131]

In einer laufenden Studie erhalten die klinischen Anwender nach erfolgreicher Beantwortung der Stratifizierungsfragen eines Patienten (Abbildung 164) und anschließender Bestätigung der eingegebenen Daten automatisiert das Randomisierungsergebnis in einem unveränderlichen Datenfeld (Abbildung 165).

▼ CRF Header Info

The screenshot shows the 'Randomization Code' form. It features navigation tabs: 'Stratif...(3/3)', 'Confirm...(0/1)', and 'Randomi...(0/1)', and a dropdown menu labeled '-- Select to Jump --'. The form title is 'Title: Randomization Code'. It includes a 'Page:' section with a 'Mark CRF Complete' checkbox and 'Save' and 'Exit' buttons. Below this, there is a section titled 'Stratification Factors:' which lists the patient's data: 'Age: Less + Than + 18', 'Gender: Male', and 'BMI: 28-35'. At the bottom, there is a field for 'Randomized Group Assignment:' containing the value 'JA946', which is highlighted with a red box. To the right of this field is a note: 'If you see a value here, randomization is complete!'. At the very bottom, there is a 'Return to top' link and another set of 'Mark CRF Complete', 'Save', and 'Exit' buttons.

Abbildung 165: OpenClinica - Randomisierter Patient [131]

## 5.1.7 Marvin (XClinical / EvidentIQ)

Marvin [115] ist ein weiteres Studienmanagementsystem, welches für Arzneimittelstudien der Phasen I bis IV, nichtinterventionelle Studien, Registerstudien, Medizingeräte, IITs, etc. eingesetzt wird ([116], S. 19). Um dieses weite Feld abzubilden, werden die üblichen Standards wie die CRF Erstellung (Abbildung 166), Ontologien, Benutzermanagement mit Rollen und Rechten, usw. in der Software abgebildet.

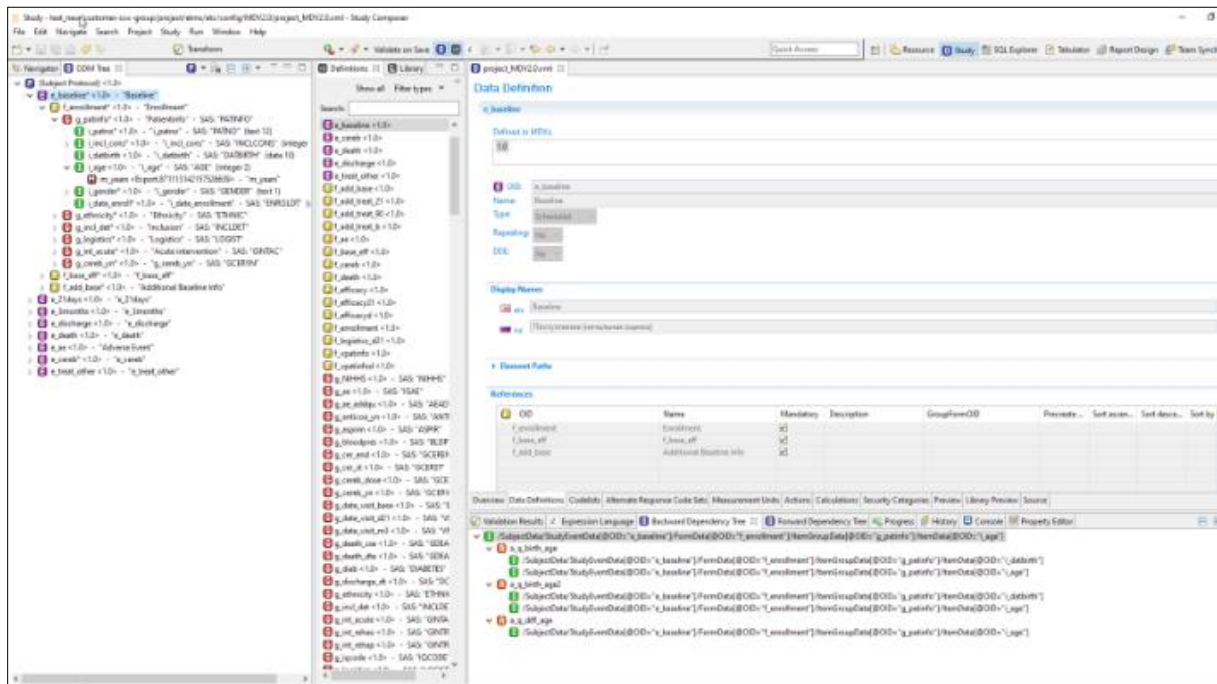


Abbildung 166: XClinical Marvin - Composer (eCRF Design) [134]

Daneben existiert ein *Reporting System* mit der Möglichkeit Standardberichte oder selbst definierte Berichte zu erstellen und zu veröffentlichen. In diesen können alle bis zu diesem Zeitpunkt erfassten Patientendaten als Diagramme miteinfließen ([134], Reporter). Dadurch können die automatisch erstellten Berichte auf die Studiendaten zugreifen und bieten dem Anwender eine gewisse Freiheit bei der Wahl der visuellen Darstellung der aktuellen Studienlage. Dies kann als weiterer Aspekt des visuellen Studienmanagements betrachtet werden und wie in Kapitel 2.1.3 erläutert, den langen Lebenszyklus von Veröffentlichungen vereinfachen.

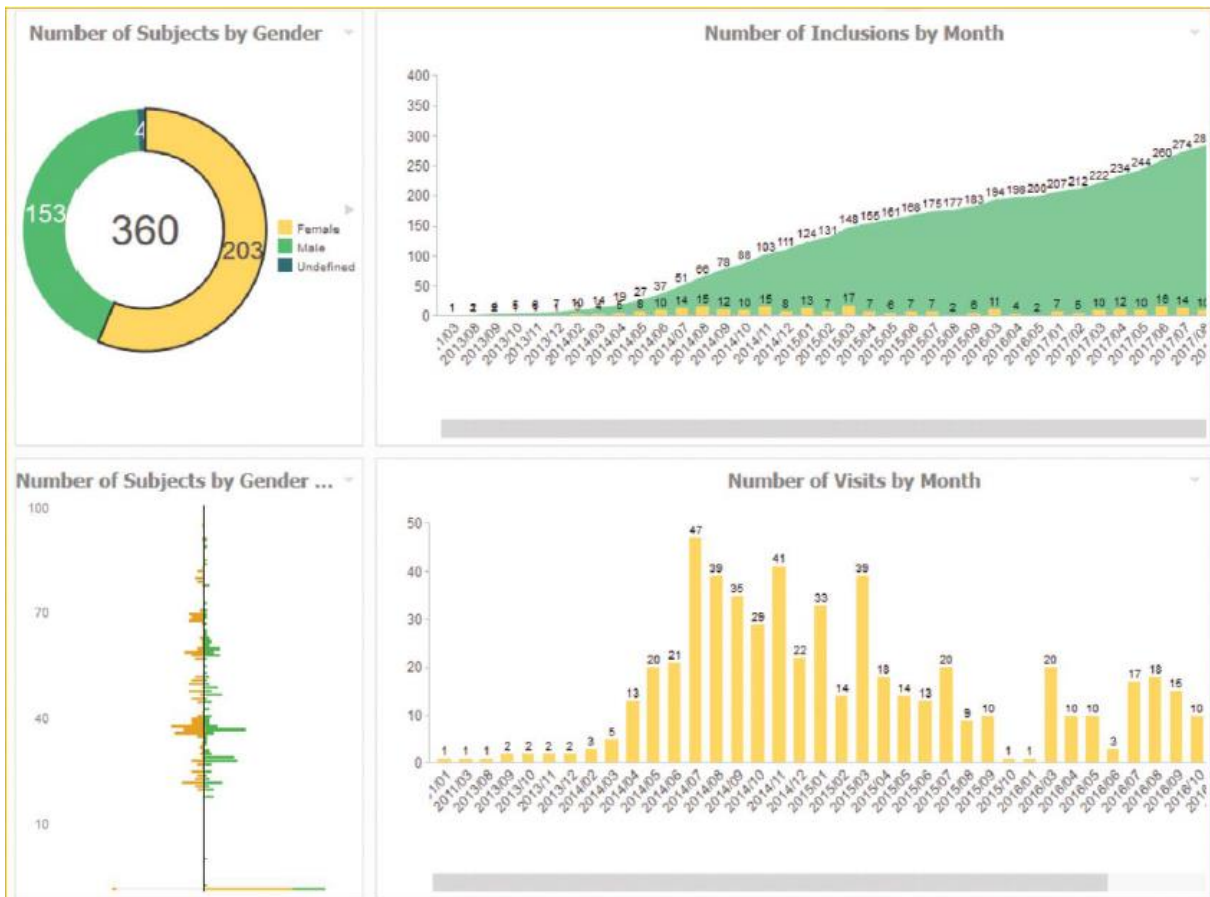


Abbildung 167: XClinical - Reporter ([133], S. 8)

Marvin bietet wie viele andere CTMS mehrere Randomisierungsarten wie Blocklisten oder die Minimisationsmethode an ([133], S. 4). Für den Anwender ist dies in die normale Benutzeroberfläche integriert und er kann bestimmen, ob ein Patient randomisiert werden soll (Abbildung 168). Eine Timeline oder ein Behandlungsplan ähnlich dem TOB findet sich auf keinem der Werbematerialien und die Existenz einer solchen Umsetzung wurde auf Nachfrage nicht bestätigt.

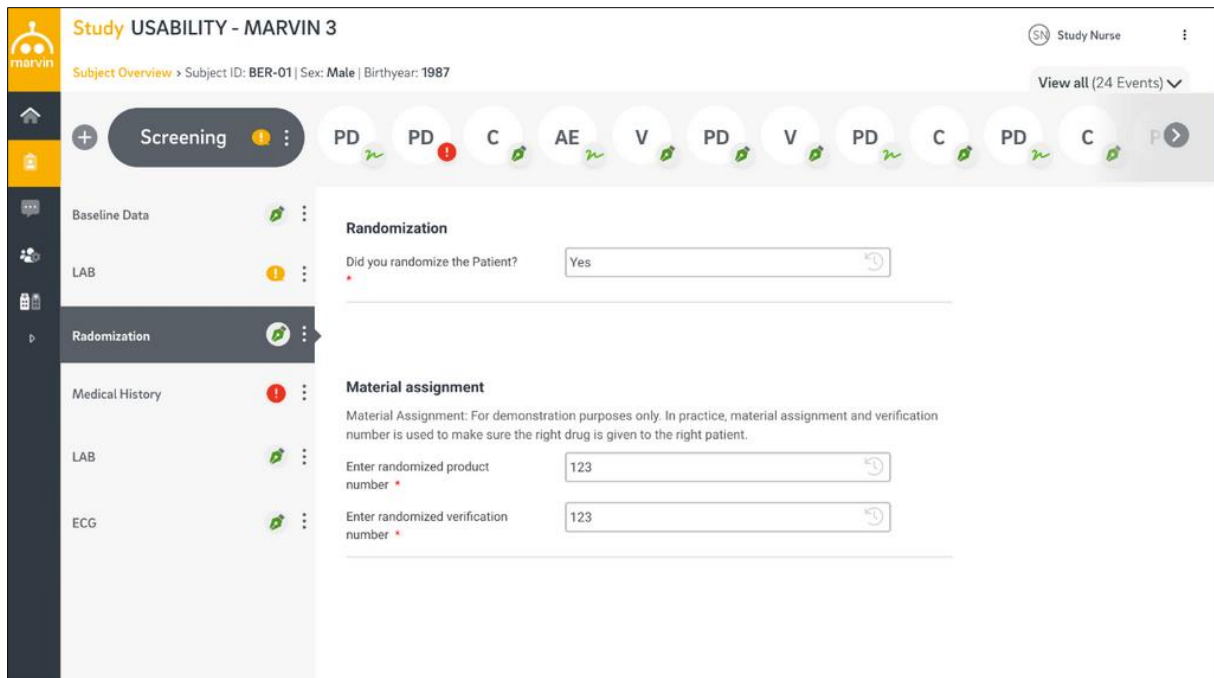


Abbildung 168: XClinical Marvin - Randomization CRF [134]

## 5.1.8 ALEA

Das letzte vorgestellte Studienmanagementsystem heißt ALEA [135] und wird in den Niederlanden entwickelt. Wie die anderen Tools kann es im Webbrowser aufgerufen werden und bietet die Möglichkeiten zur CRF Erstellung, ePRO, Randomisierung, etc. Für die Randomisierung stehen (zufällige) Blockrandomisierung, Minimisation und Randomisierung nach Normalverteilung zur Verfügung [136].

Dem klinischen Anwender wird eine Baumstruktur für die auszufüllenden CRFs bereitgestellt (Abbildung 169). Die Verständlichkeit dieser groben Aufteilung für den Anwender ist, wie in anderen Systemen auch, von der Qualität des Studiendesigns abhängig. In der Abbildung ist ebenso ersichtlich, dass mehrere Datenfelder als eine Tabelle arrangiert werden können. Die CRFs werden jeweils mit einem Klick auf den *Open* Button geöffnet und innerhalb des CRFs werden die Eingaben direkt auf die Einhaltung von Vorgaben geprüft. Eine Studienplanansicht ähnlich dem TOB wird nicht erwähnt.

The screenshot displays the ALEA - CRF interface for a patient dossier. On the left, a tree view shows the following sections:

- Baseline
  - Registration form (open)
  - On study (open)
  - Baseline medical history (open)
  - Baseline comed and/or supp. care (open)
- Induction cycle I (selected)
  - Induction treatment cycle 1 (open)
  - Response evaluation form (open)
  - Induction comed and/or supp. care (open)
- Induction cycle II
  - Induction treatment form cycle 2-8 (open)
  - Response evaluation form (open)
  - Induction comed and/or supp. care (open)
- Induction cycle III
  - Induction treatment form cycle 2-8 (open)
  - Response evaluation form (open)
  - Induction comed and/or supp. care (open)
- Induction cycle IV
  - Induction treatment form cycle 2-8 (open)
  - Response evaluation form (open)
  - Induction comed and/or supp. care (open)
- H-D Cyclophosphamide and mobilization
  - H-D Cyclophosphamide mobilization (open)
  - Response evaluation form (open)
- H-D Melphalan and reinfusion
  - HDM & Stem cell reinfusion (open)
  - Response evaluation form (open)
- Consolidation cycle I
  - Consolidation treatment cycle 1-4 (open)
  - Response evaluation form (open)

The right panel shows the 'Induction treatment form Cycle 1' form:

**Induction treatment form Cycle 1**

Cycle:

**PATIENT CHARACTERISTICS**

Weight [kg]:

Body Surface Area [m2]:

**ADMINISTRATION OF TREATMENT**

Date start of this cycle [DD-MM-YYYY]:

Date last chemotherapy given [DD-MM-YYYY]:

**THEORETICAL FULL DOSE**

Carfilzomib (20mg/m2) i.v.	Total daily dose given	Reason
<input type="text"/>	<input type="text"/> [mg] day 1	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/> [mg] day 2	<input type="text"/>

Specify dose modification and reason (if applicable):

Carfilzomib (27 mg/m2) i.v.	Total daily dose given	Reason
<input type="text"/>	<input type="text"/> [mg] day 8	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/> [mg] day 9	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/> [mg] day 15	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/> [mg] day 16	<input type="text"/>

Specify dose modification and reason (if applicable):

Thalidomide (200 mg po days 1 - 28)	Total daily dose given	Reason
<input type="text"/>	<input type="text"/> [mg]	<input type="text"/>

Specify dose modification and reason (if applicable):

Dexamethasone (20 mg po days 1,2,8,9,15,16)	Total daily dose given	Reason
<input type="text"/>	<input type="text"/> [mg] day 1	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/> [mg] day 2	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/> [mg] day 8	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/> [mg] day 9	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/> [mg] day 15	<input type="text"/>

patient/Dossier - options Legend

Abbildung 169: ALEA - CRF Ansicht für einen Patienten [136]

Der integrierte *DICOM Viewer* erlaubt es direkt die vorhandenen CT und DICOM Bilder von Patienten per Drag & Drop hochzuladen. Abbildung 170 zeigt ein Beispiel eines hochgeladenen Scans, in dem der Patient anonymisiert wurde. Ob eine automatische Anonymisierung des Scans direkt beim Upload durch ALEA stattfindet, wird nicht beschrieben. Im klinischen Alltag wäre dies jedenfalls eine wünschenswerte Funktionalität.

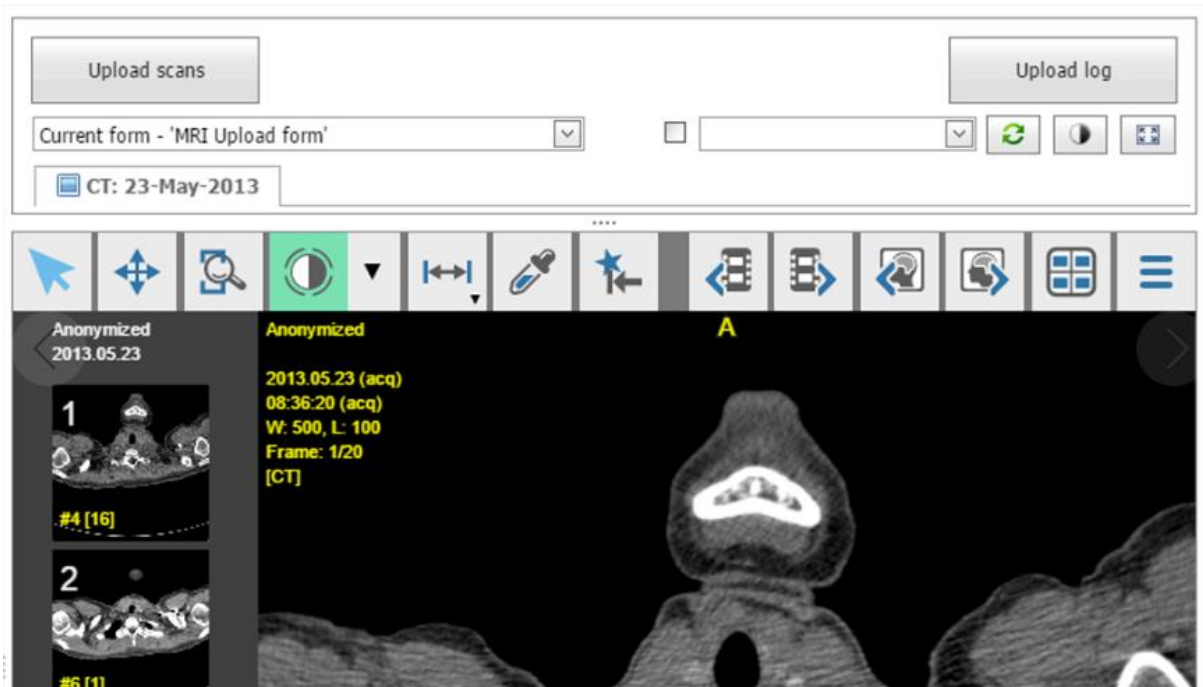


Abbildung 170: ALEA DICOM [136]

### 5.1.9 Vergleichsfazit

Die grundsätzliche Idee einen digitalen Behandlungsplan zu entwickeln ist nicht neu, aber wie beispielsweise die vorgestellten Asbru Tools leider eindrucksvoll zeigen, sind viele interessante Konzepte nicht über den Prototypenstatus hinausgekommen und hätten eine vollwertige Integration in das jeweilige klinische Umfeld benötigt.

In der weiteren Recherche wurde kein Tool gefunden, welches eine Verbindung zwischen einem Studienmanagementsystem und einem Behandlungsplantooll in der vorgestellten Art und Weise des Trial Outline Builders ermöglicht. Aus den vorgestellten Anwendungen können jedoch Einzelaspekte herausgezogen werden, die für spätere Verbesserungen am TOB genutzt werden könnten. Ein Beispiel wäre die zusätzliche Darstellung von unterbrochenen und im Anschluss wieder aufgenommenen Therapien, indem für diese Zeiträume eine andere Farbkodierung verwendet wird (siehe Kapitel 5.1.1.2 Guideline Overview Tool). Unter ([106], Use of color) wurde ebenso auf den Aspekt der unterschiedlichen Bedeutung von Farben in anderen Kulturen eingegangen. So wird beispielsweise in China die Farbe Grün für negative und Rot für positive Zahlen verwendet. Dadurch kann sich die Notwendigkeit ergeben, dass insbesondere Signalfarben in der grafischen Darstellung länderspezifisch angepasst werden müssten. Für das *Guideline Overview Tool* wurde zur Umgehung dieses Problems ein graues Farbschema verwendet. Ein weiterer interessanter Aspekt ist das Hervorheben der wichtigsten Patientendaten zum Behandlungszeitpunkt, wie dies die *QuickView* des *CareVis Tools* anbietet.

FH-Prof. Dr. Wolfgang Aigner (Asbru Tools) ist inzwischen Leiter des Instituts für Creative\Media/Technologies an der FH St. Pölten [120] und erforscht mit seinem Team Datenanalyse und -visualisierungsmöglichkeiten. Hierbei gibt es Kooperationen mit Prof. Dr.-Ing. Christian Tominski von der Universität Rostock [121] sowie dem Visual Data Science Lab der Johannes Kepler Universität Linz [139]. Die Veröffentlichungen und Webseiten zeigen die zeitorientierten visuellen Darstellungsmöglichkeiten [121] in verschiedenen Domänen auf. Die neuesten Entwicklungen haben allerdings keinen speziellen medizinischen Fokus, sondern betrachten aktuell Datenjournalismus [122], Workflow Visualisierungen [123], Dashboard Onboarding [124], visuelle Darstellung von Veränderungen in Tabellen über die Zeit [125], Fuzzy Spreadsheet [126], etc. Trotzdem können daraus noch weiterführende Ideen zu zukünftigen Visualisierungen in Studienmanagementsystemen gezogen werden. Für die nähere Zukunft ist vorstellbar, dass ähnlich wie die Ursprünge von IBMs *Watson for Oncology* Lösungen aus anderen Fachgebieten angepasst und dem medizinischen Bereich zur Verfügung gestellt werden. So stellen Business Planungstools den aktuellen oder den geplanten Zustand von Abläufen dar und wären damit ein denkbarer Startpunkt für die Entwicklung eines dynamischen Behandlungsplans. Dennoch besteht hier die Gefahr, dass solche Lösungen zu sehr in ihrem ursprünglichen Anwendungsgebiet verhaften bleiben und sich nicht auf den Kontext klinischer Studienplanung übertragen lassen.

Datenschutztechnisch können die vorgestellten Prototypen nicht mit integrierten Lösungen mithalten, da ihr Fokus auf mögliche Datenvisualisierungen liegt und selbst weiterentwickelt werden müssten. Vom Einsatz in den USA gehosteter Softwarelösungen müssen nach aktueller Rechtslage die in Kapitel 2.2.1 beschriebenen SCCs beachtet werden.

Tabelle 16 vergleicht die vorgestellten Softwarelösungen in alphabetischer Reihenfolge mit ObTiMA und dem TOB in ihren generellen Aspekten.



Produkt	Entwicklungsstatus	CTMS	Randomisierung	Datenschutz	Timeline	Behandlungsplan
ALEA	verfügbares Produkt	x	x	DSGVO konform		
Asgaard	Prototyp				x	x
CareVis	Prototyp				x	x
Clinical Development	verfügbares Produkt	x	x	SCC		
Guideline Overview Tool	Prototyp				x	x
Marvin	verfügbares Produkt	x	x	DSGVO konform		
Midgaard	Prototyp				x	x
ObTIMA / TOB	verfügbares Produkt	x	x	DSGVO konform	x	x
OpenClinica	verfügbares Produkt	x	x	DSGVO konform		
Preceden	verfügbares Produkt				x	
Watson for Oncology	Produkt eingestellt	(x)		(SCC)	x	(x)

Tabelle 16: Produktvergleich

## 5.2 Fazit und Ausblick

### 5.2.1 Lösung

Das erklärte Ziel dieser Dissertation war es, die schon lange vorhandene Idee eines digitalen Behandlungsplans in Form des Trial Builder Builders innerhalb des Studienmanagementsystems ObTiMA von der Stufe eines Prototyps zu einer voll integrierten Anwendung für klinische Studien zu entwickeln und mit weiteren sinnvollen sowie notwendigen Funktionen auszustatten. Dabei zeigte sich, dass die ursprünglich nicht vorhandenen Study Events und die geplanten Medical Events zum Teil die gleiche Aufgabe übernehmen, indem sie mehrere CRFs (fachlich) zusammenfassen. Medical Events sind dank ihrer Zusatzinformationen ein weiterer Container, der die Study Events mit grafischen Aspekten und Zeitabläufen erweitert. Bei anderen Medical Events zeigte sich, dass diese rein zur Steuerung des Behandlungsplans dienen und deshalb kein Study Event benötigen.

Generell verwundert, dass es bislang keinen ganzheitlichen Ansatz einer solchen Lösung wie dem TOB am Markt existiert, da hierdurch die begrenzte Zeit von Ärzten und Dokumentaren in Kliniken besser für andere Aufgaben genutzt werden kann.

### 5.2.2 Vorteile

Im Rahmen von klinischen Studien bietet der Trial Outline Builder durch die Abstimmung auf das Studienmanagementsystem ObTiMA eine Reihe von Vorteilen, die andere ähnliche Systeme in dieser Art noch nicht bieten:

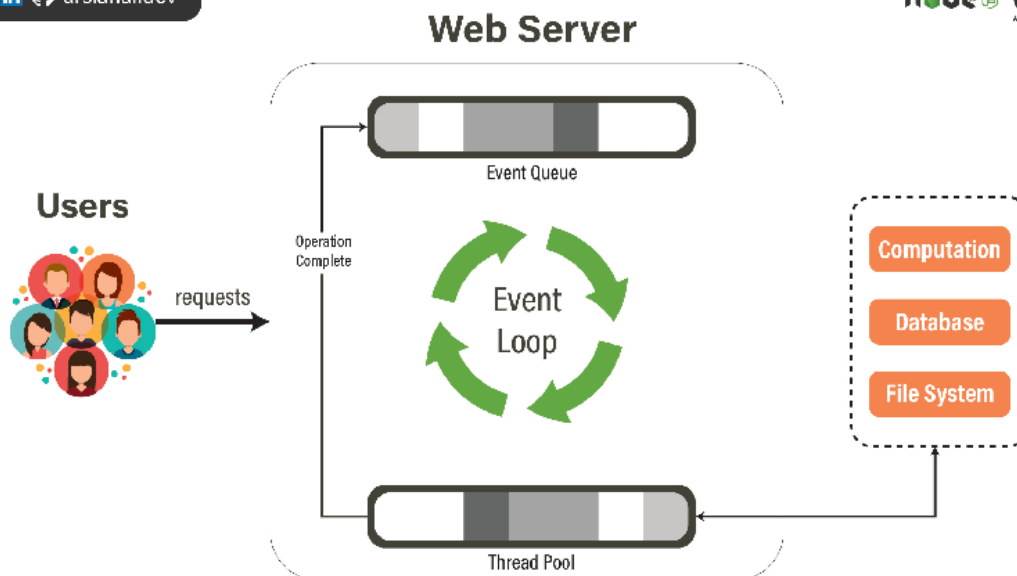
- Schnelle Planung und Änderbarkeit von digitalen Behandlungsplänen vor Studienstart im Studienmanagementsystem.
- Visueller Behandlungsplan ist direkt mit den CRFs verknüpfbar und muss dadurch nicht mehrfach erstellt werden.
- Anzeige von ePROs kann direkt im Studiendesign bzw. im Behandlungsplan vorgesehen werden.
- Hohe Datensicherheit über die zentralisierte Zugriffskontrolle von ObTiMA über Rollen- und Rechtemanagement sowie Organisationseinheiten.
- Direkt ersichtliche Abweichungen der Patientenbehandlung im Vergleich zum vorgesehenen Behandlungsplan.
- Hohe Zeitersparnis im klinischen Alltag möglich, da auch neues Studienpersonal eine schnelle Übersicht über den Behandlungsverlauf eines Patienten erhält
- Das Studienprotokoll muss nicht separat geöffnet werden, um den Behandlungsplan einsehen zu können.
- Eignet sich zu jedem Behandlungszeitpunkt als mögliche Diskussionsgrundlage mit Patienten.

### 5.2.3 Limitierungen

Die aktuelle technische Umsetzung erlaubt dem Trial Outline Builder durch ObTiMA bereitgestellte Study Events, CRFs und Patientendaten zu verarbeiten und im Anschluss als Behandlungsplan darzustellen. Grundsätzlich ist der TOB dank Webble World 3 und der losen Kopplung durch REST Schnittstellen eine Software, die mittels JSON Behandlungspläne und Patientendaten auch von anderen Studienmanagementsystemen verarbeiten könnte. Auf der anderen Seite muss allerdings die eigene Infrastruktur zur Verarbeitung und dauerhaften Speicherung der Behandlungspläne angepasst werden. Ebenso muss die Datenzugriffskontrolle durch das genutzte CTMS durchgeführt werden. Dies hat den Vorteil, dass keine größeren Anpassungen am eigenen Rechtemanagementsystem erforderlich sind.

Das Popup für die Randomisierungsbedingungen wurde auf die Umsetzung in ObTiMA zugeschnitten. Dies kann weitere Anpassungen entweder am TOB oder an der eigenen Randomisierungslösung notwendig machen, damit die Definitionen als JSON gesendet und empfangen werden können.

Unvermeidbar sind variierende Ladezeiten des TOBs beim jeweiligen Anwender, da diese durch mehrere Randbedingungen beeinflusst werden. Serverseitig benötigt ObTiMA zur Aufbereitung je nach Menge der angeforderten Daten mehr oder weniger Zeit, um diese aus der Datenbank zu lesen und als JSON bereitzustellen. Für den Design Modus müssen alle Study Events und CRFs komplett mit allen Fragen und den vorgegebenen Antwortmöglichkeiten bereitgestellt werden, während im TOB Patienten Modus viele Daten erst beim direkten Aufruf angefordert werden und somit die initiale Ladezeit deutlich kürzer ist. Zusätzlich kann die jeweilige Auslastung des ObTiMA Servers und die der Datenbank für unterschiedliche Bereitstellungszeiten sorgen. Dies ist eine studienabhängige Situation, da es durch die Fragenanzahl und die Anzahl der laufenden Benutzersessions beeinflusst wird. Durch Verteilung und Mehrfachbereitstellung der einzelnen Komponenten (Datenbanken, ObTiMA, TOB) auf verschiedenen Server, lassen sich Lastspitzen von technischer Seite reduzieren. Webble World und somit der TOB haben durch NodeJS eine zusätzliche Einschränkung, da Anfragen wie das Laden des TOBs sequentiell durch den Server beantwortet werden. D.h. wenn mehrere Benutzer gleichzeitig auf den TOB Server zugreifen, müssen sie die Abarbeitung aller vorangegangenen Anfragen abwarten und werden in eine Warteschlange (Queue) gesetzt. Um diesen Effekt abzumildern, können mehrere Webble World Instanzen betrieben werden. Hierbei nimmt ein Server alle Anfragen an und verteilt diese auf die ihm bekannten weiteren Serverknoten.



## Node JS Architecture

Abbildung 171: NodeJS Architektur [127]

Aufseiten des Anwenders kann das Benutzererlebnis durch die Internetgeschwindigkeit, die Browserwahl und die PC-Verarbeitungsgeschwindigkeit beeinflusst werden. Da in Krankenhausumgebungen zum Teil alte Hardware verwendet wird, ist dies ein nicht zu unterschätzender Faktor.

Für das TOB Statistiktool würden sich die genannten möglichen Flaschenhalse zu einer Geduldssprobe für den Anwender kulminieren. Zunächst müsste der Anwender die zu betrachtenden Fragen definieren und anschließend aus der ObTiMA Datenbank exportieren lassen. Die Erfahrung mit der ObTiMA Exportfunktion zeigt an der Stelle schon auf, dass es je nach abgefragter Fragenmenge zwischen wenigen Sekunden und deutlich über 10 Minuten dauern kann bis die Daten vorliegen. Danach wäre die Verarbeitungsdauer für statistische Analysen von der Browser- und der Rechnergeschwindigkeit des jeweiligen Anwenders abhängig.

Das gemeinsame Bearbeiten eines Behandlungsplans in Echtzeit durch mehrere Personen, wie beispielsweise aus Microsoft Word oder Google Docs bekannt, ist nicht möglich. Hierfür müsste eine Updateinfrastruktur für den TOB geschaffen werden, damit der Behandlungsplan bei allen Anwendern automatisch aktualisiert wird. Das zeitversetzte Bearbeiten eines Behandlungsplans oder das Aktivieren von Medical Events durch mehrere Benutzer ist aber möglich.

In der aktuellen Version des TOBs können Behandlungspläne noch nicht versioniert und nicht während einer laufenden klinischen Prüfung angepasst werden. Hierfür muss zunächst ausgiebig geprüft werden, bis zu welchem Grad diese Funktionalität sinnvoll durchführbar ist. Eine Neustrukturierung kann ab einem bestimmten Punkt einer neuen Studie entsprechen und schon erfasste Patientendaten könnten mit einem geänderten Behandlungsablauf unbrauchbar werden. Die schon vorhandene Änderbarkeit von CRFs und Study Events bleibt davon unberührt.

Die Übersichtlichkeit des TOBs könnten im direkten Patientenkontakt aber auch Schattenseiten zu Tage treten lassen. Denn ob diese Klarheit über geplante Behandlungsschritte und deren Dauer psychologisch vorteilhaft sind oder nicht, müsste prospektiv untersucht werden. In dieser Betrachtung darf nicht außer Acht gelassen werden, dass neben Patienten auch Angehörige wie beispielsweise Eltern von erkrankten Kindern die Zielgruppe sein können und mit einer besser überschaubaren Situation konfrontiert würden.

Es wurde zwar darauf geachtet, dass der TOB weitgehend selbsterklärend ist, aber insbesondere für die Designphase eines Behandlungsplans ist eine kurze Schulung neuer Anwender sinnvoll. Der Patientenmodus mit den verwendeten Medical Events und ihrer Bedeutung kann für Dokumentare bzw. Ärzte im Rahmen einer ObTiMA Schulung beispielsweise zu Beginn einer neuen Studie erläutert werden.

#### **5.2.4 Ausblick**

Der TOB hat mit der Abgabe dieser Arbeit erstmalig den Zustand einer vollen Integration in ObTiMA erreicht und kann in der vorgestellten Art und Weise in klinischen Prüfungen verwendet werden. Ebenso kann nun über weitere technische Möglichkeiten zur Verbesserung von Datenvisualisierungen und künftige Datenquellen nachgedacht werden. Interessante Bereiche wären beispielsweise digitale Fieberkurven, Medikationen und Bildgebungsdaten, welche direkt über den TOB aufrufbar sein könnten. In den nächsten Jahren ist beispielsweise von einer größeren Verfügbarkeit von Primärdaten aus *Patient Devices* zur automatischen Erfassung von Vitaldaten auszugehen. Wenn diese Geräte als Medizinprodukte zertifiziert sind, könnten diese auch für eher selten auftretende Patientenbeschwerden eine Datenbasis liefern und *Patient Related Outcomes* erweitern. Da Patiententagebücher / PROs in Zukunft verstärkt über mobile Plattformen gepflegt werden, ist eine Integration dieser Datenpunkte als eigene Medical Events mit neuen Symbolen in der weiteren Entwicklung des TOBs denkbar.

## 6 Anhang

### 6.1 Abkürzungsverzeichnis

ACGT	Advanced Clinico Genomic Trials on Cancer
AE	Adverse Event
AMG	Arzneimittelgesetz
API	Application Programming Interface
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSON	Binary JavaScript Object Notation
CDISC ODM	Clinical Data Interchange Standards Consortium Operational Data Model
CDMS	Clinical Data Management System
CORBA	Common Object Request Broker Architecture
CORS	Cross-Origin Resource Sharing
CRF	Case Report Form
CRUD	Create, Read, Update, Delete
CSR	Clinical Study Report
CSV	Comma-separated Values
CT	Computertomographie
CTD	Clinical Trials Directive
CTR	Clinical Trial Regulation
CTIS	Clinical Trials Information System
CTMS	Clinical Trial Management System
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DSFA	Datenschutzfolgeabschätzung
DSGVO	Datenschutzgrundverordnung

eCRF	electronic Case Report Form
EFS	Earliest Finishing Shift
EMA	European Medicines Agency
ESS	Earliest Starting Shift
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
GCP	Good Clinical Practice
GUI	Graphical User Interface
HIPAA	Health Insurance Portability and Accountability Act
HTML	Hypertext Markup Language
HTTP	Hypertext Transfer Protocol
HTTPS	Hypertext Transfer Protocol Secure
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
iFrame	inline Frame
IIT	Investigator Initiated Trial
JDK	Java Development Kit
JPA	Jakarta Persistence API
JSF	Jakarta Server Faces
JSON	JavaScript Object Notation
KI	Künstliche Intelligenz
LFS	Latest Finishing Shift
LKP	Leiter der klinischen Prüfung
LoL	Length of Life
LSS	Latest Starting Shift
MaxDu	Maximum Duration

MinDu	Minimum Duration
MRT	Magnetresonanztomografie
MVC	Model View Controller
NLP	Natural Language Processing
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor Kinase
ObTiMA	Ontology-based Trial Management Application
OC	OpenClinica
PEI	Paul Ehrlich Institut
PTC	Parallel Treatment Container
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
REST	REpresentational State Transfer
SAE	Serious Adverse Event
SCC	Standard Contractual Clauses
SOAP	Simple Object Access Protocol
SOP	Standard Operation Procedure
SQL	Structured Query Language
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TOB	Trial Outline Builder
TOM	Technisch Organisatorische Maßnahmen
TSB	Total Serum Bilirubin
UML	Unified Modeling Language
VAD	Vincristine, Actinomycin-D and Doxorubicin
VCE	Vincristine, Carboplatin and Etoposide
XHTML	Extensible Hypertext Markup Language



## 6.2 Literaturverzeichnis

- [1] Europäische Patientenakademie (EUPATI), “Klinische Studienergebnisse: Veröffentlichung.” [Online]. Available: <https://www.eupati.eu/de/klinische-entwicklung-und-studien/klinische-studienergebnisse-veroeffentlichung-und-anwendung>. [Accessed: May 18, 2020]
- [2] A. Glatz, “Utilization of IT for Clinical Study Master-Protocol generation : Umsetzung eines Masterprotokolls für Klinische Studien in einer IT-Software,” 2016.
- [3] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, “Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln.” [Online]. Available: [http://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976](http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976). [Accessed: May 17, 2020]
- [4] Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte, “Fachgruppe Klinische Prüfung.” [Online]. Available: [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Klinische-Pruefung/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Klinische-Pruefung/_node.html). [Accessed: Dec. 31, 2021]
- [5] Paul Ehrlich Institut, “Aufgaben.” [Online]. Available: <https://www.pei.de/DE/institut/aufgaben/aufgaben-node.html>. [Accessed: Jun. 18, 2021]
- [6] EudraCT, “European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database.” [Online]. Available: <https://eudract.ema.europa.eu>. [Accessed: May 17, 2020]
- [7] H. (Jack) West, “Novel Precision Medicine Trial Designs: Umbrellas and Baskets,” *JAMA Oncology*, vol. 3, no. 3, p. 423, Mar. 2017, doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5299. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5299>
- [8] Dr. I. V. Maucher, “Neueinführung VITRAKVI (Larotrectinib),” *Gelbe Liste*, Oct. 09, 2019 [Online]. Available: <https://www.gelbe-liste.de/neue-medikamente/vitrakvi-larotrectinib>. [Accessed: May 20, 2020]
- [9] Food and Drug Administration, “FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions,” Dec. 14, 2018. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrk-gene-fusions-0>. [Accessed: May 18, 2020]
- [10] C. Karamanidou *et al.*, “Electronic Patient-Reported Outcome–Based Interventions for Palliative Cancer Care: A Systematic and Mapping Review,” *JCO Clinical Cancer Informatics*, no. 4, pp. 647–656, Jul. 2020, doi: 10.1200/CCI.20.00015. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1200/CCI.20.00015>

- [11] D. Mahdavian and A. Wong, "Patient Reported Toxicities," *Equicare Health*, Apr. 06, 2018 [Online]. Available: <https://equicarehealth.com/patient-reported-toxicities/>. [Accessed: Jul. 28, 2021]
- [12] A. Shrestha, C. Martin, M. Burton, S. Walters, K. Collins, and L. Wyld, "Quality of life versus length of life considerations in cancer patients: A systematic literature review," *Psycho-oncology*, vol. 28, no. 7, pp. 1367–1380, Jul. 2019, doi: 10.1002/pon.5054. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30838697>
- [13] K. D. Miller *et al.*, "Cancer treatment and survivorship statistics, 2019," *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 69, no. 5, pp. 363–385, Sep. 2019, doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21565>. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3322/caac.21565>
- [14] National Institute of Health Research, "CT Toolkit Routemap." [Online]. Available: <http://www.ct-toolkit.ac.uk/routemap>. [Accessed: May 04, 2020]
- [15] NHS - Health Research Authority, "Step by step guide to using IRAS for combined review." [Online]. Available: <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/policies-standards-legislation/clinical-trials-investigational-medicinal-products-ctimps/combined-ways-working-pilot/step-step-guide-using-iras-combined-ways-working-cwow>. [Accessed: Aug. 30, 2021]
- [16] Institute of Medicine (U.S.). Committee on Strategies for Responsible Sharing of Clinical Trial Data, *Sharing clinical trial data : maximizing benefits, minimizing risk*. [Online]. Available: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269030/pdf/Bookshelf\\_NBK269030.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269030/pdf/Bookshelf_NBK269030.pdf). [Accessed: May 04, 2020]
- [17] Committee on Strategies for Responsible Sharing of Clinical Trial Data, Board on Health Sciences Policy, and Institute of Medicine, "The Clinical Trial Life Cycle and When to Share Data," *Sharing Clinical Trial Data: Maximizing Benefits, Minimizing Risk*, Apr. 20, 2015. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK286004>. [Accessed: Oct. 10, 2021]
- [18] European Commission, "Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG (Datenschutz-Grundverordnung) (Text von Bedeutung für den EWR)," 2016. [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj>. [Accessed: Feb. 18, 2022]

- [19] DSGVO-Portal, "Geldbußen für DSGVO-Verstöße." [Online]. Available: <https://www.dsgvo-portal.de/dsgvo-bussgeld-datenbank.php>. [Accessed: May 15, 2020]
- [20] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, "Bundesdatenschutzgesetz." [Online]. Available: [http://www.gesetze-im-internet.de/bdsg\\_2018](http://www.gesetze-im-internet.de/bdsg_2018). [Accessed: May 15, 2020]
- [21] European Commission, "Standard Contractual Clauses (SCC): Standard contractual clauses for data transfers between EU and non-EU countries.," Jun. 04, 2021. [Online]. Available: [https://ec.europa.eu/info/law/law-topic/data-protection/international-dimension-data-protection/standard-contractual-clauses-scc\\_en](https://ec.europa.eu/info/law/law-topic/data-protection/international-dimension-data-protection/standard-contractual-clauses-scc_en). [Accessed: Dec. 23, 2021]
- [22] European Commission, "Standard contractual clauses for international transfers," Jun. 04, 2021. [Online]. Available: [https://ec.europa.eu/info/law/law-topic/data-protection/international-dimension-data-protection/standard-contractual-clauses-scc/standard-contractual-clauses-international-transfers\\_en](https://ec.europa.eu/info/law/law-topic/data-protection/international-dimension-data-protection/standard-contractual-clauses-scc/standard-contractual-clauses-international-transfers_en). [Accessed: Dec. 23, 2021]
- [23] Europäische Kommission, "2000/520/EG (Safe Harbour)." Jul. 26, 2000 [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32000D0520>. [Accessed: Dec. 23, 2021]
- [24] European Commission, "DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS (EU) 2016/1250 DER KOMMISSION (EU-US Datenschutzschild)." Jul. 12, 2016 [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX:32016D1250>. [Accessed: Dec. 23, 2021]
- [25] Gerichtshof der Europäischen Union, "PRESSEMITTEILUNG Nr. 117/15: Der Gerichtshof erklärt die Entscheidung der Kommission, in der festgestellt wird, dass die Vereinigten Staaten von Amerika ein angemessenes Schutzniveau übermittelter personenbezogener Daten gewährleisten, für ungültig." Oct. 06, 2015 [Online]. Available: [curia.europa.eu/jcms/upload/docs/application/pdf/2015-10/cp150117de.pdf](https://curia.europa.eu/jcms/upload/docs/application/pdf/2015-10/cp150117de.pdf). [Accessed: Dec. 22, 2021]
- [26] Gerichtshof der Europäischen Union, "PRESSEMITTEILUNG Nr. 91/20: Der Gerichtshof erklärt den Beschluss 2016/1250 über die Angemessenheit des vom EU-US-Datenschutzschild gebotenen Schutzes für ungültig." Jul. 16, 2020 [Online]. Available: <https://curia.europa.eu/jcms/upload/docs/application/pdf/2020-07/cp200091de.pdf>. [Accessed: Dec. 23, 2021]

- [27] Universitätsmedizin Mainz, "Die Mainzelliste - Pseudonymisierung und Identitätsmanagement." [Online]. Available: <https://www.unimedizin-mainz.de/imbei/informatik/ag-verbundforschung/mainzelliste.html>. [Accessed: Aug. 23, 2021]
- [28] ARX Data Anonymisation Tool, "Projektseite von ARX." [Online]. Available: <https://arx.deidentifier.org>. [Accessed: May 15, 2020]
- [29] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, "Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-V)." [Online]. Available: <https://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/index.html>. [Accessed: May 15, 2020]
- [30] G. B. Ottawa, "GCP Refresher." 2015 [Online]. Available: [https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/kks/Seminarreihe/20150129\\_GCP\\_Refresher\\_Seminarreihe.pdf](https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/kks/Seminarreihe/20150129_GCP_Refresher_Seminarreihe.pdf). [Accessed: May 19, 2020]
- [31] Clinical Data Interchange Standards Consortium, "ODM-XML." [Online]. Available: <https://www.cdisc.org/standards/data-exchange/odm>. [Accessed: May 15, 2020]
- [32] European Medicines Agency, "Good Clinical Practice." [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice>. [Accessed: Dec. 27, 2021]
- [33] ICH, "E6(R2) Good Clinical Practice (GCP)." [Online]. Available: <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines#6-1>. [Accessed: Dec. 27, 2021]
- [34] Bundesamt für Justiz, "Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen." [Online]. Available: <https://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/index.html>. [Accessed: Dec. 27, 2021]
- [35] "Viertes Gesetz zur Änderung arzneirechtlicher und anderer Vorschriften," *Bundesanzeiger*, vol. 63. Bundesanzeiger Verlag, Dec. 23, 2016 [Online]. Available: [http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger\\_BGBl&jumpTo=bgbl116s3048.pdf](http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl116s3048.pdf). [Accessed: Dec. 27, 2021]
- [36] European Commission, "VERORDNUNG (EU) Nr. 536/2014 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES," Apr. 16, 2014. [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>. [Accessed: Dec. 20, 2021]

- [37] A. Mende, M. Frech, and C. Riedel, "Grundzüge der EU-Verordnung 536/2014: Was wird sich ändern?," *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, vol. 60, Jul. 2017, doi: 10.1007/s00103-017-2575-0.
- [38] European Medical Agency, "Clinical Trials Regulation." [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation>. [Accessed: Dec. 20, 2021]
- [39] European Medicines Agency, "European Union Clinical Trials Information System CTIS: Go-live Planning." Oct. 07, 2021.
- [40] European Commission, "BESCHLUSS (EU) 2021/1240 DER KOMMISSION." Jul. 31, 2021 [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ:L:2021:275:TOC>. [Accessed: Dec. 20, 2021]
- [41] K. Bonnarens, "Clinical Trial Regulation 536/2014: Objectives, key changes and transitional arrangements." European Commission, Nov. 29, 2021 [Online]. Available: [https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-clinical-trial-regulation-536/2014-objectives-key-changes-transitional-arrangements-kristof-bonnarens\\_.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-clinical-trial-regulation-536/2014-objectives-key-changes-transitional-arrangements-kristof-bonnarens_.pdf). [Accessed: Dec. 23, 2021]
- [42] European Medicines Agency, *Clinical Trials Information System (CTIS): Virtual information day*. youtube.com, (Dec. 08, 2021) [Online]. Available: <https://www.youtube.com/watch?v=gNjqv7IJuJA>. [Accessed: Dec. 23, 2021]
- [43] European Medicine Agency, *CTIS - M04 How to manage the workload in CTIS - Timetable*. youtube.com, (Mar. 04, 2021) [Online]. Available: <https://www.youtube.com/watch?v=HN7zcQW81P0>. [Accessed: Dec. 23, 2021]
- [44] Europäisches Parlament und Rat, "Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (Text von Bedeutung für den EWR)," *EUR-Lex*. pp. 1–76, May 27, 2014 [Online]. Available: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/2014-05-27>. [Accessed: Jul. 30, 2021]
- [45] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs)." [Online]. Available: [https://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/KlinischePruefung/SAE/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/KlinischePruefung/SAE/_node.html). [Accessed: May 27, 2020]
- [46] ObTiMA, "Produktseite von ObTiMA." [Online]. Available: <https://obtima.org>. [Accessed: Dec. 21, 2021]

- [47] Advanced Clinico Genomic Trials on Cancer, "Projektseite des EU-Projektes ACGT." [Online]. Available: <http://acgt.ercim.eu>. [Accessed: May 06, 2020]
- [48] p-medicine, "Projektseite des EU-Projektes p-medicine," Mar. 18, 2020. [Online]. Available: <http://p-medicine.eu/>. [Accessed: Mar. 18, 2020]
- [49] PrimeTek Informatics, "Projektseite der Bibliothek PrimeFaces." [Online]. Available: <http://www.primefaces.org>. [Accessed: May 02, 2020]
- [50] Mojarra JakartaServer Faces, "Mojarra JakartaServer Faces - Open source implementation of the JSF standard." [Online]. Available: <https://github.com/jakartaee/faces>. [Accessed: Dec. 21, 2021]
- [51] Apache Tomcat, "Webserver für Java Server Pages." [Online]. Available: <https://tomcat.apache.org>. [Accessed: May 09, 2020]
- [52] H. Stenzhorn *et al.*, "The ObTiMA system - Ontology-based managing of clinical trials," in *Studies in Health Technology and Informatics*, 2010, vol. 160, no. PART 1, pp. 1090–1094, doi: 10.3233/978-1-60750-588-4-1090.
- [53] Microsoft, "Silverlight." Microsoft [Online]. Available: <https://www.microsoft.com/silverlight/>. [Accessed: Dec. 22, 2021]
- [54] Microsoft, ""Lebenszyklus für Produkt" Silverlight," Mar. 17, 2020. [Online]. Available: <https://support.microsoft.com/de-de/lifecycle/search/12905>. [Accessed: Mar. 17, 2020]
- [55] Node.js, "Projektseite der JavaScript Runtime Node.js." [Online]. Available: <https://nodejs.org/en/>. [Accessed: May 01, 2020]
- [56] AngularJS, "Projektseite der JavaScript Bibliothek." [Online]. Available: <https://angularjs.org>. [Accessed: May 01, 2020]
- [57] M. N. Kuwahara, "GitHub Seite des Projektes „Webble World 3“," Mar. 18, 2020. [Online]. Available: <https://github.com/truemrwalker/wblwrl3>. [Accessed: Mar. 18, 2020]
- [58] Fraunhofer IBMT, "Webauftritt des Fraunhofer-Instituts für Biomedizinische Technik." [Online]. Available: <https://www.ibmt.fraunhofer.de>. [Accessed: Dec. 09, 2021]
- [59] M. Kuwahara, *The Power of Webble World and How to Utilize It*, vol. 372. 2013.
- [60] M. Kuwahara, "Basic Webble Template API," *README.md*. Jul. 27, 2020 [Online]. Available: <https://github.com/truemrwalker/wblwrl3/blob/master/app/data/WebbleDevPack/README.md>. [Accessed: Dec. 12, 2021]

- [61] J. Sjöbergh, M. N. Kuwahara, and Y. Tanaka, "Using web-based Meme Media technologies to create an integrated visual environment for clinical trials," in *IET Conference Publications*, 2010, vol. 2010, no. 568 CP, pp. 366–371, doi: 10.1049/cp.2010.0589.
- [62] R Project, "The R Project for Statistical Computing." [Online]. Available: <https://www.r-project.org>. [Accessed: May 23, 2020]
- [63] RStudio Software, "RStudio." [Online]. Available: <https://rstudio.com/products/rstudio>. [Accessed: May 23, 2020]
- [64] Y. Tanaka, "Extending TOB with Visual Analytics," *p-medicine*. Meme Media Laboratory, Hokkaido University, St. Augustine.
- [65] R. T. Fielding, "Architectural Styles and the Design of Network-based Software Architectures," 2000 [Online]. Available: [https://www.ics.uci.edu/~fielding/pubs/dissertation/fielding\\_dissertation.pdf](https://www.ics.uci.edu/~fielding/pubs/dissertation/fielding_dissertation.pdf). [Accessed: May 05, 2020]
- [66] World Wide Web Consortium, "XML Protocol Working Group (e.g. for SOAP)." [Online]. Available: <https://www.w3.org/2000/xp/Group/>. [Accessed: Nov. 29, 2021]
- [67] CORBA, "Projektseite der Middleware CORBA." [Online]. Available: <https://www.corba.org>. [Accessed: May 05, 2020]
- [68] T. Fredrich, "RESTful Service Best Practices," 2013. [Online]. Available: <https://www.restapitutorial.com/resources.html>. [Accessed: May 12, 2020]
- [69] REST API Tutorial, "Using HTTP Methods for RESTful Services." [Online]. Available: <http://www.restapitutorial.com/lessons/httpmethods.html>. [Accessed: May 05, 2020]
- [70] GraphQL Foundation, "Projekthauptseite von GraphQL." [Online]. Available: <https://graphql.org>. [Accessed: May 05, 2020]
- [71] The Linux Foundation, "The Linux Foundation Announces Intent to Form New Foundation to Support GraphQL." [Online]. Available: [https://www.linuxfoundation.org/press-release/2018/11/intent\\_to\\_form\\_graphql](https://www.linuxfoundation.org/press-release/2018/11/intent_to_form_graphql). [Accessed: May 05, 2020]
- [72] JSON.org, "Introducing JSON." [Online]. Available: <https://www.json.org/json-de.html>. [Accessed: May 12, 2020]
- [73] D. Crockford, "The application/json Media Type for JavaScript Object Notation (JSON) (RFC 4627)." Jul. 2006 [Online]. Available: <https://data-tracker.ietf.org/doc/html/rfc4627>. [Accessed: Dec. 22, 2021]

- [74] “The JSON Data Interchange Format (ECMA-404),” *Standard*. Oct. 2013 [Online]. Available: <https://www.ecma-international.org/publications-and-standards/standards/ecma-404/>. [Accessed: Dec. 22, 2021]
- [75] “The JavaScript Object Notation (JSON) Data Interchange Format (RFC 8259),” *IETF*. Dec. 2017 [Online]. Available: <https://datatracker.ietf.org/doc/html/rfc8259>. [Accessed: Dec. 22, 2021]
- [76] JetBrains s.r.o., “IntelliJ IDEA.” JetBrains s.r.o. [Online]. Available: <https://www.jetbrains.com/de-de/idea>. [Accessed: May 27, 2020]
- [77] JetBrains s.r.o., “WebStorm.” JetBrains s.r.o. [Online]. Available: <https://www.jetbrains.com/de-de/webstorm>. [Accessed: May 27, 2020]
- [78] GitLab Inc., “GitLab Versionsmanagementsystem.” GitLab Inc. [Online]. Available: <https://www.gitlab.com>. [Accessed: May 27, 2020]
- [79] Apache, “Apache2 HTTP Server.” Apache [Online]. Available: <https://httpd.apache.org/>. [Accessed: Nov. 22, 2021]
- [80] nodeJS, “nodeJS About.” [Online]. Available: <https://nodejs.org/en/about/>. [Accessed: Nov. 22, 2021]
- [81] MongoDB Inc., “MongoDB.” MongoDB Inc. [Online]. Available: <https://www.mongodb.com/de>. [Accessed: Feb. 27, 2020]
- [82] mongoDB, “JSON and BSON.” [Online]. Available: <https://www.mongodb.com/json-and-bson>. [Accessed: Dec. 14, 2021]
- [83] M. Kuwahara and Y. Tanaka, “Webble World 3.0 In the Borderland between Being a User or a Developer.” Meme Media Laboratory, Hokkaido University, Sapporo, Japan, Apr. 16, 2015 [Online]. Available: <https://github.com/truemrwalker/wblwrld3/wiki/Webble-World-3.0---In-the-Borderland-between-Being-a-User-or-a-Developer>. [Accessed: Nov. 15, 2021]
- [84] The PostgreSQL Global Development Group, “PostgreSQL.” The PostgreSQL Global Development Group [Online]. Available: <https://www.postgresql.org>. [Accessed: Feb. 27, 2020]
- [85] Hibernate.org, “Hibernate Java Library.” [Online]. Available: <https://hibernate.org/>. [Accessed: Nov. 29, 2021]



- [86] "Jakarta Persistence API." [Online]. Available: <https://jcp.org/aboutJava/communityprocess/final/jsr220/index.html>. [Accessed: Dec. 13, 2021]
- [87] Red Hat Inc. and JBoss, "Native SQL." [Online]. Available: <https://docs.jboss.org/hibernate/orm/3.5/reference/de-DE/html/queriesql.html>. [Accessed: Dec. 10, 2021]
- [88] Keycloak.org, "Keycloak." Keycloak.org [Online]. Available: <https://www.keycloak.org>. [Accessed: Oct. 15, 2021]
- [89] keycloak.org, "Keycloak Spring Security Adapter (Java Library)." [Online]. Available: <https://mvnrepository.com/artifact/org.keycloak/keycloak-spring-security-adapter>. [Accessed: Nov. 29, 2021]
- [90] VMware Inc. and Spring, "Spring Security (Java Library)." [Online]. Available: <https://spring.io/projects/spring-security>. [Accessed: Dec. 14, 2021]
- [91] AngularJS.org, "Conceptual Overview." [Online]. Available: <https://docs.angularjs.org/guide/concepts>. [Accessed: Nov. 24, 2021]
- [92] FasterXML Project, "Jackson FasterXML (Github)." [Online]. Available: <https://github.com/FasterXML/jackson>. [Accessed: Nov. 30, 2021]
- [93] Spring and VMware Inc., "Spring Web MVC framework." [Online]. Available: <https://docs.spring.io/spring-framework/docs/3.2.x/spring-framework-reference/html/mvc.html>. [Accessed: Nov. 30, 2021]
- [94] Apache Tomcat, "Apache Tomcat 9 Configuration Reference - CORS-Filter - Initialisation parameters." [Online]. Available: <https://tomcat.apache.org/tomcat-9.0-doc/config/filter.html>. [Accessed: Aug. 23, 2021]
- [95] Mozilla Developer Network, "Cross-Origin Resource Sharing (CORS)." [Online]. Available: <https://developer.mozilla.org/en-US/docs/Web/HTTP/CORS>. [Accessed: Oct. 18, 2018]
- [96] S. J. Pocock and R. Simon, "Sequential Treatment Assignment with Balancing for Prognostic Factors in the Controlled," 1975 [Online]. Available: <https://www.jstor.org/stable/2529712>
- [97] E. Hariton and J. J. Locascio, "Randomised controlled trials – the gold standard for effectiveness research," *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, vol. 125, no. 13, p. 1716, Dec. 2018, doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15199>. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15199>

- [98] N. Pandis, A. Polychronopoulou, and T. Eliades, “Randomization in clinical trials in orthodontics: Its significance in research design and methods to achieve it,” *European journal of orthodontics*, vol. 33, pp. 684–690, Feb. 2011, doi: 10.1093/ejo/cjq141.
- [99] L. J. Wei and S. Durham, “The Randomized Play-the-Winner Rule in Medical Trials,” *Journal of the American Statistical Association*, vol. 73, no. 364, pp. 840–843, 1978, doi: 10.2307/2286290. [Online]. Available: <http://www.jstor.org/stable/2286290>
- [100] Serif (Europe) Ltd, “Affinity Designer.” [Online]. Available: <https://affinity.serif.com/de/designer>. [Accessed: May 20, 2020]
- [101] Apache Commons Math, “Apache Commons Math.” Apache [Online]. Available: <http://commons.apache.org/proper/commons-math/>. [Accessed: Apr. 27, 2020]
- [102] Apache Commons Math, “JavaDoc Webseite der EnumeratedDistribution Klasse.” [Online]. Available: <https://commons.apache.org/proper/commons-math/javadocs/api-3.3/org/apache/commons/math3/distribution/EnumeratedDistribution.html>. [Accessed: Apr. 27, 2020]
- [103] W. Aigner, K. Kaiser, and S. Miksch, “Visualization methods to support guideline-based care management,” *Studies in health technology and informatics*, vol. 139, pp. 140–159, 2008 [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18806325>
- [104] Technische Universität Wien, “Project Asgaard: The Asbru Language.” [Online]. Available: [http://www.asgaard.tuwien.ac.at/plan\\_representation/asbru\\_doc.html](http://www.asgaard.tuwien.ac.at/plan_representation/asbru_doc.html). [Accessed: May 07, 2020]
- [105] Technische Universität Wien, “Project Asgaard: AsbruView.” [Online]. Available: <http://www.asgaard.tuwien.ac.at/asbruvew/index.html>. [Accessed: May 07, 2020]
- [106] Technische Universität Wien, “Project Asgaard: Guideline Overview Tool.” [Online]. Available: <http://www.asgaard.tuwien.ac.at/got/got.html>. [Accessed: May 07, 2020]
- [107] W. Aigner, “Guideline Overview Tool,” *Informatikpraktikum 2*. Jun. 08, 2001 [Online]. Available: <http://www.asgaard.tuwien.ac.at/techreports/Asgaard-TR-2001-4.pdf>. [Accessed: Dec. 19, 2021]
- [108] Technische Universität Wien, “Interactive Visualization Methods to Support Protocol-Based Care: CareVis.” [Online]. Available: <http://ieg.ifs.tuwien.ac.at/projects/carevis>. [Accessed: May 07, 2020]

- [109] Technische Universität Wien, "The AsbruFlow/CareVis Project." [Online]. Available: <http://ieg.ifs.tuwien.ac.at/projects/AsbruFlow>. [Accessed: May 08, 2020]
- [110] W. Aigner and S. Miksch, "CareVis: Integrated visualization of computerized protocols and temporal patient data," *Artificial intelligence in medicine*, vol. 37, pp. 203–218, Aug. 2006, doi: 10.1016/j.artmed.2006.04.002.
- [111] R. Bade, S. Schlechtweg, and S. Miksch, *Connecting Time-Oriented Data and Information to a Coherent Interactive Visualization*. 2004.
- [112] T. Gschwandtner, "Interactive visualization of effects of medical treatment on a patients condition," Wien, Techn. Univ., Diss., 2012, 2012 [Online]. Available: <https://permalink.catalogplus.tuwien.at/AC07814632>
- [113] E. Strickland, "IBM Watson, heal thyself: How IBM overpromised and underdelivered on AI health care," *IEEE Spectrum*, vol. 56, pp. 24–31, Apr. 2019, doi: 10.1109/MSPEC.2019.8678513.
- [114] J. Cavallo, "Confronting the Criticisms Facing Watson for Oncology - A Conversation With Nathan Levitan, MD, MBA," *The ASCO Post*, Sep. 10, 2019 [Online]. Available: <https://www.ascopost.com/issues/september-10-2019/confronting-the-criticisms-facing-watson-for-oncology>. [Accessed: May 12, 2020]
- [115] S. Lohr, "What Ever Happened to IBM's Watson?," *New York Times*, Jul. 16, 2021 [Online]. Available: <https://www.nytimes.com/2021/07/16/technology/what-happened-ibm-watson.html>. [Accessed: Nov. 17, 2021]
- [116] L. Cooper and C. Lombardo, "IBM Explores Sale of IBM Watson Health," *The Wall Street Journal*, Feb. 18, 2021 [Online]. Available: <https://www.wsj.com/articles/ibm-explores-sale-of-ibm-watson-health-11613696770>. [Accessed: Nov. 17, 2021]
- [117] IBM, "Watson for Oncology." [Online]. Available: <https://www.ibm.com/de-de/marketplace/clinical-decision-support-oncology>. [Accessed: May 10, 2020]
- [118] IBM, *Watson for Oncology Produktvideo vom 30.05.2017*. [Online]. Available: [https://www.youtube.com/watch?v=8\\_bi-S0XNPI](https://www.youtube.com/watch?v=8_bi-S0XNPI). [Accessed: May 10, 2020]
- [119] IBM Watson for Oncology, *Introducing IBM Watson For Oncology - Cancer Treatment in India | Manipal Hospitals*. YouTube.com, (Jul. 22, 2016) [Online]. Available: <https://www.youtube.com/watch?v=qG6jfHI4ucw>. [Accessed: Nov. 17, 2021]

- [120] IBM, "Watson Customer Engagement." [Online]. Available: <https://web.archive.org/web/20190827191105/https://www.ibm.com/us-en/marketplace/digital-marketing-and-lead-management>. [Accessed: May 10, 2020]
- [121] IBM, "IBM Clinical Development." [Online]. Available: <https://www.ibm.com/de-de/products/clinical-development>. [Accessed: Nov. 30, 2021]
- [122] IBM, *Medical Coding with Watson Health*. [Online]. Available: [https://mediacenter.ibm.com/id/1\\_mk7a73ik](https://mediacenter.ibm.com/id/1_mk7a73ik). [Accessed: Nov. 18, 2021]
- [123] IBM, *IBM Clinical Development Demo*. [Online]. Available: [https://mediacenter.ibm.com/id/1\\_xbh2u49n](https://mediacenter.ibm.com/id/1_xbh2u49n). [Accessed: Nov. 18, 2021]
- [124] sourceforge.net, "IBM Clinical Development Comparison Chart." [Online]. Available: <https://sourceforge.net/software/compare/IBM-Clinical-Development/>. [Accessed: Dec. 18, 2021]
- [125] PrimeTek Informatics, "PrimeFaces DragDrop Timeline Showcase." [Online]. Available: <https://www.primefaces.org/showcase/ui/data/timeline/dragdrop.xhtml>. [Accessed: May 09, 2020]
- [126] PrimeTek Informatics, "PrimeFaces Linked Timelines Showcase." [Online]. Available: <https://www.primefaces.org/showcase/ui/data/timeline/linked.xhtml>. [Accessed: May 09, 2020]
- [127] Preceden, "Unternehmenswebseite der Firma Preceden." [Online]. Available: <https://www.preceden.com>. [Accessed: May 06, 2020]
- [128] Preceden, "Features." [Online]. Available: <https://www.preceden.com/features>. [Accessed: Dec. 10, 2021]
- [129] OpenClinica, "Projektseite des Studienmanagementsystems OpenClinica." [Online]. Available: <https://www.openclinica.com>. [Accessed: May 03, 2020]
- [130] OpenClinica, "OpenClinica auf GitHub." [Online]. Available: <https://github.com/OpenClinica/OpenClinica>. [Accessed: May 10, 2020]
- [131] OpenClinica, "OpenClinica Randomize." [Online]. Available: <https://docs.openclinica.com/node/2048>. [Accessed: May 10, 2020]
- [132] XClinical, "marvin." [Online]. Available: <https://xclinical.com/>. [Accessed: Dec. 05, 2021]

- [133] XClinical, "XClinical Factsheets." Nov. 2021 [Online]. Available: <https://xclinical.com/see-factsheet-cdm/>. [Accessed: Nov. 22, 2021]
- [134] XClinical, "Clinical Data Management." [Online]. Available: <https://xclinical.com/clinical-data-management/>. [Accessed: Nov. 22, 2021]
- [135] ALEA Clinical, "ALEA." [Online]. Available: <https://www.aleaclinical.eu>. [Accessed: Dec. 02, 2021]
- [136] ALEA Clinical, "ALEA Products." [Online]. Available: <https://www.aleaclinical.eu/products/>. [Accessed: Dec. 02, 2021]
- [137] W. Aigner, "FH St. Pölten Institut für Creative\Media\Technologies." [Online]. Available: <https://icmt.fhstp.ac.at/team/wolfgang-aigner>. [Accessed: Dec. 15, 2021]
- [138] Christian Tominski, "Uni Rostock - Institute for Visual & Analytic Computing." [Online]. Available: <https://vcg.informatik.uni-rostock.de/~ct/>. [Accessed: Dec. 15, 2021]
- [139] Johannes Kepler Universität Linz, "Visual Data Science Lab." [Online]. Available: <https://jku-vds-lab.at/>. [Accessed: Dec. 15, 2021]
- [140] C. Tominski and W. Aigner, "The TimeViz Browser: A Visual Survey of Visualization Techniques for Time-Oriented Data." [Online]. Available: <https://vcg.informatik.uni-rostock.de/~ct/timeviz/timeviz.html?> [Accessed: Dec. 15, 2021]
- [141] st. Pölten University of Applied Sciences, "VALiD - Visual Analytics in Data-Driven Journalism." [Online]. Available: <http://www.validproject.at/>. [Accessed: Dec. 15, 2021]
- [142] H. Stitz, S. Luger, M. Streit, and N. Gehlenborg, "AVOCADO: Visualization of Workflow-Derived Data Provenance for Reproducible Biomedical Research." [Online]. Available: [https://jku-vds-lab.at/publications/2016\\_eurovis\\_avocado/](https://jku-vds-lab.at/publications/2016_eurovis_avocado/). [Accessed: Dec. 15, 2021]
- [143] V. Dhanoa, C. Walchshofer, A. Hinterreiter, H. Stitz, E. Groeller, and M. Streit, "A Process Model for Dashboard Onboarding," *OSF Preprint*, 2021 [Online]. Available: [https://jku-vds-lab.at/publications/2021\\_preprint\\_dashboard\\_onboarding/](https://jku-vds-lab.at/publications/2021_preprint_dashboard_onboarding/). [Accessed: Dec. 15, 2021]
- [144] C. Niederer, H. Stitz, R. Hourieh, F. Grassinger, W. Aigner, and M. Streit, "TACO: Visualizing Changes in Tables Over Time," *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics (InfoVis '17)*, vol. 24, no. 1, pp. 677–686, 2018, doi:

- 10.1109/TVCG.2017.2745298. [Online]. Available: [https://jku-vds-lab.at/publications/2017\\_infovis\\_taco/](https://jku-vds-lab.at/publications/2017_infovis_taco/). [Accessed: Dec. 16, 2021]
- [145] V. Dhanoa, C. Walchshofer, A. Hinterreiter, E. Groeller, and M. Streit, "Fuzzy Spreadsheet: Understanding and Exploring Uncertainties in Tabular Calculations," *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics (Early Access)*, 2021, doi: 10.1109/TVCG.2021.3119212. [Online]. Available: [https://jku-vds-lab.at/publications/2021\\_tvvg\\_fuzzy-spreadsheets/](https://jku-vds-lab.at/publications/2021_tvvg_fuzzy-spreadsheets/). [Accessed: Dec. 17, 2021]
- [146] A. Ali, "NodeJS Web Server architecture," *medium.com*, May 19, 2021. [Online]. Available: <https://medium.com/nerd-for-tech/nodejs-web-server-architecture-a21d02a33bad>. [Accessed: Nov. 12, 2021]
- [147] Visual Paradigm, "Projektseite der UML Software." Visual Paradigm International [Online]. Available: <https://www.visual-paradigm.com>. [Accessed: May 01, 2020]
- [148] draw.io, "Projektseite von draw.io UML." [Online]. Available: <https://app.diagrams.net>. [Accessed: May 19, 2020]
- [149] M. Hossain, "Using CORS." [Online]. Available: <https://www.html5rocks.com/en/tutorials/cors>. [Accessed: Oct. 18, 2018]

## 6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Evidenzlevel [1].....	8
Abbildung 2: Umbrella Trial vs. Basket Trial [7] .....	10
Abbildung 3: Patient Reported Outcomes [11].....	12
Abbildung 4: Clinical Trial Toolkit [14].....	13
Abbildung 5: Lebenszyklus klinischer Studien ([17], Fig. 4-1) .....	14
Abbildung 6: Zeitpunkte zur Datenbereitstellung ([17], Fig. 4-2) .....	15
Abbildung 7: Aufbewahrungspflichten im Überblick ([30], Folie 97).....	18
Abbildung 8: Anwendung von 536/2014 ([37], S. 2).....	20
Abbildung 9: Clinical Trials Information System Übersicht ([39], S. 5).....	21
Abbildung 10: Einreichungsprozess und -dauer ([41], Folie 10).....	22
Abbildung 11: Zusammenfassung der Antwortzeiten ([42], Zeitcode 27:40 min).....	23
Abbildung 12: CTIS Timetable ([43], Zeitcode 1:56 min).....	23
Abbildung 13: „Trial under Development“-Ansicht in ObTiMA.....	30
Abbildung 14: Auflistung aller CRFs einer Studie in ObTiMA.....	31
Abbildung 15: CRF Sektionen mit angewählter Sektion (gelb) in ObTiMA .....	31
Abbildung 16: Question Popup mit verfügbaren Antworttypen in ObTiMA .....	33
Abbildung 17: Zusatzinformationen wie Bilder zwischen den Fragen in ObTiMA .....	33
Abbildung 18: Liste aller Study Events einer Studie in ObTiMA .....	34
Abbildung 19: Study Event mit hinzugefügten CRFs in ObTiMA.....	35
Abbildung 20: Einstellungsmöglichkeiten des Study Events in ObTiMA.....	36
Abbildung 21: Dem Benutzer zugewiesene Organisationen in ObTiMA.....	37
Abbildung 22: Organisationsseite in ObTiMA .....	38
Abbildung 23: Verfügbare Organisationen in ObTiMA .....	39
Abbildung 24: Dem Benutzer zugewiesene Rolle in ObTiMA.....	40
Abbildung 25: CRF Category in ObTiMA .....	41
Abbildung 26: CRF Kategorie mit ObTiMA Rolle verknüpfen.....	42
Abbildung 27: Rollenabhängige Anzeige der Sektion in ObTiMA.....	43
Abbildung 28: Auswahlmenü der verfügbaren Pseudonymisierungsverfahren in ObTiMA ....	44
Abbildung 29: Maximale Patienten je Klinik in ObTiMA.....	44
Abbildung 30: Erweiterte Organisationsansicht für Pseudonymgenerierung in ObTiMA .....	45
Abbildung 31: Automatisch erzeugtes Pseudonym in ObTiMA .....	46
Abbildung 32: Mainzelle Weboberfläche zur Pseudonymerstellung in ObTiMA.....	47
Abbildung 33: Druckoptionen für Labels (links) und PDF-Ausdruck (rechts) in ObTiMA .....	48
Abbildung 34: Druckoptionen in ObTiMA.....	48
Abbildung 35: Ausdruck eines Patienten CRFs als PDF.....	49

Abbildung 36: Webble World 3 mit gedrehtem Fundamental Webble und vier Custom Interaction Objects .....	51
Abbildung 37: Interner Aufbau eines Webbles ([59], Fig. 2) .....	52
Abbildung 38: Schematische Webble Verknüpfungen über Slots ([59], Fig. 1) .....	53
Abbildung 39: Custom Interaction Objects Popup.....	54
Abbildung 40: Kontextmenü von Webbles .....	54
Abbildung 41: Ursprünglich geplanter Aufbau des Trial Outline Builders ([61], S. 4).....	55
Abbildung 42: Design Modus (TOB) .....	56
Abbildung 43: Patienten Modus (TOB) .....	57
Abbildung 44: Behandlungsplantemplate (TOB).....	57
Abbildung 45: Statistical Analysis Board des Trial Outline Builders ([64], Folie 10).....	58
Abbildung 46: Vergleich JSON vs. XML [73].....	60
Abbildung 47: IntelliJ IDEA Ultimate Entwicklungsumgebung .....	61
Abbildung 48: WebStorm Entwicklungsumgebung .....	61
Abbildung 49: Architektur und verwendete Software .....	62
Abbildung 50: AngularJS Aufbau [91].....	65
Abbildung 51: Kommunikation und Zusammenspiel zwischen ObTiMA und dem TOB.....	69
Abbildung 52: Cross-Origin Request [38].....	70
Abbildung 53: Beispiel für ein Preflight Request [95] .....	72
Abbildung 54: Aktivierung des TOBs in ObTiMA.....	75
Abbildung 55: Auswahl zur Aktivierung von Medical Events in ObTiMA .....	75
Abbildung 56: ObTiMA TOB Reiter mit Event Repository .....	76
Abbildung 57: Design Modus mit Event Repository und ersten Medical Events im TOB.....	80
Abbildung 58: Kontextmenü eines neuen Medical Events im TOB.....	81
Abbildung 59: Kontextmenü (Interaction Ball) .....	81
Abbildung 60: Study Event für das Medical Event auswählen.....	82
Abbildung 61: Popups für die Ebenen CRFs, Sektionen und Fragen.....	83
Abbildung 62: Kontextmenü nach dem Hinzufügen eines Study Events .....	83
Abbildung 63: Properties Popup eines Medical Events.....	84
Abbildung 64: Effekte der Anpassung der Eigenschaft „No of Units“ .....	85
Abbildung 65: Dauer des Medical Events per Interaction Ball festlegen .....	85
Abbildung 66: Neues Medical Event hinzugefügt.....	86
Abbildung 67: Fünftägiger Offset .....	86
Abbildung 68: Individuelle Farbkodierung Medical Event.....	87
Abbildung 69: Farbauswahl für Medical Events .....	87
Abbildung 70: Anwendung des Event Texts als Therapieunterscheidung .....	88
Abbildung 71: Tooltip Text bei Mouseover.....	88



Abbildung 72: Therapiearme mit Bezeichner .....	89
Abbildung 73: Anwendung mehrerer Properties .....	90
Abbildung 74: Standardeinstellung Label.....	90
Abbildung 75: Label Text definiert mit Label Shape Rectangle .....	91
Abbildung 76: Label Shape Auswahl .....	91
Abbildung 77: Label Shape - Ellipse .....	91
Abbildung 78: Label Shape - None .....	92
Abbildung 79: Änderung von Label Color und Position .....	92
Abbildung 80: Anwendungsfall von Labels .....	93
Abbildung 81: Vergleich zwischen geplantem und tatsächlichem Behandlungsplan .....	94
Abbildung 82: Mehrere <i>Exceptional Medical Events</i> (SAE und OP wegen Komplikationen) an einem Behandlungstag.....	95
Abbildung 83: Kontextmenü Start- und Enddatum .....	95
Abbildung 84: Startdatum für Medical Event definieren .....	96
Abbildung 85: Enddatum Popup .....	96
Abbildung 86: Chemotherapie mit einem Micro Event an Tag 4 .....	96
Abbildung 87: Medical Event mit mehreren Micro Events .....	97
Abbildung 88: Zeitpläne für die Anwendung von verschiedenen Medikamenten in der Chemotherapie.....	97
Abbildung 89: Kontextmenü Micro Events .....	98
Abbildung 90: Micro Events Popup.....	98
Abbildung 91: Medical Events löschen .....	99
Abbildung 92: Medical Events duplizieren .....	99
Abbildung 93: Behandlungsplan speichern.....	100
Abbildung 94: Änderungen im TOB verwerfen.....	101
Abbildung 95: Beispiel einer Randomisierung mit drei Stratifizierungsfaktoren (erstellt mit [100]) .....	104
Abbildung 96: Behandlungsplan mit einem sichtbaren Therapiearm.....	107
Abbildung 97: Kontextmenü des Randomization Medical Events .....	108
Abbildung 98: Neues Randomisierungs Popup .....	108
Abbildung 99: Alle Regionen stratifizieren .....	109
Abbildung 100: Aktivierung von Stratifizierung und Randomisierung in ObTiMA .....	110
Abbildung 101: Beispiel für die Auswahl der Regionen zur Stratifizierung in ObTiMA.....	111
Abbildung 102: Region Popup in ObTiMA .....	111
Abbildung 103: Beispiel für angelegte Regionen als Stratifizierungslevel in ObTiMA.....	112
Abbildung 104: Beispiel für die Zuweisung einer Klinik zu einer Region in ObTiMA.....	113
Abbildung 105: Stratifikationsfragen in ObTiMA.....	114

Abbildung 106: Randomisierungs Popup mit Antwortauswahl im TOB .....	114
Abbildung 107: Stratifizierung von Zahlenwerten.....	115
Abbildung 108: Randomisierungstypen .....	115
Abbildung 109: Entscheidung über Therapiearme oder vordefinierte Antworten.....	115
Abbildung 110: Studie mit mehreren Therapiearmen.....	116
Abbildung 111: Formel zur Wahlwahrscheinlichkeit einer Therapie .....	116
Abbildung 112: Finale Randomisationseinstellungen im Randomization Popup .....	117
Abbildung 113: Erneutes Speichern aller Änderungen des Treatment Plans .....	117
Abbildung 114: Tausch der Therapiearm-Reihenfolge im TOB.....	118
Abbildung 115: Eine Studie in ObTiMA starten .....	119
Abbildung 116: TOB Behandlungsplan für laufende Studie .....	120
Abbildung 117: Randomization Popup ohne Änderungsmöglichkeiten nach Studienstart...	121
Abbildung 118: Neuer Patient.....	122
Abbildung 119: Study Event Eigenschaften .....	122
Abbildung 120: Study Event Auswahl .....	123
Abbildung 121: Auswahl zur Aktivierungsart von Medical Events .....	124
Abbildung 122: Aktivierung des Medical Events durch Interaction Ball .....	124
Abbildung 123: Aktivierung eines Medical Events (Activation by User).....	125
Abbildung 124: Medical Event zum Patienten hinzugefügt .....	126
Abbildung 125: Kontextmenü zum Öffnen des Study Event Popups beim Patienten .....	126
Abbildung 126: Darstellung der CRF Fragen und ihrer Antworten im Trial Outline Builder..	127
Abbildung 127: Study Events und CRFs eines Patienten .....	127
Abbildung 128: Validierungsgrade in ObTiMA .....	128
Abbildung 129: Validierungsgrade im Trial Outline Builder .....	128
Abbildung 130: Randomisation durch die Studienzentrale.....	129
Abbildung 131: Randomisationsentscheidung für den zweiten Therapiearm .....	130
Abbildung 132: Randomisierter Patient mit individuellem Therapiearm (Ausschnitt Patientenplan) .....	130
Abbildung 133: Selbst definierte Wahrscheinlichkeitskonstante.....	137
Abbildung 134: Automatisch festgelegte Wahrscheinlichkeitskonstante .....	138
Abbildung 135: Mehrfach-Randomisierung.....	139
Abbildung 136: AsbruView [103].....	141
Abbildung 137: AsbruView Plan in Topological View [105] .....	142
Abbildung 138: Temporal View [105] in AsbruView .....	143
Abbildung 139: Eventdauer [105] in AsbruView .....	143
Abbildung 140: Guideline Overview Tool Mockup [106].....	144
Abbildung 141: Farbcode für Fieberverlauf ([107], S. 12) im Guideline Overview Tool .....	144

Abbildung 142: Behandlung abgebrochen ([107], S. 7) im Guideline Overview Tool .....	145
Abbildung 143: Behandlung unterbrochen ([107], S. 7) im Guideline Overview Tool .....	145
Abbildung 144: CareVis ([110], S. 209) .....	146
Abbildung 145: Basisstruktur mit Symbolen der Ausführungssequenzen ([110], S. 210) in CareVis .....	146
Abbildung 146: Elemente für einzelne Planungsschritte ([110], S. 210) in CareVis.....	147
Abbildung 147: PlanningLine ([110], S. 213) in CareVis .....	147
Abbildung 148: Midgaard ([111], S. 9) .....	149
Abbildung 149: Größenanpassung ([111], S. 6).....	150
Abbildung 150: Interaktive Timeline ([111], S. 7) .....	150
Abbildung 151: IBM Watson for Oncology - Patient Information [117].....	152
Abbildung 152: IBM Watson for Oncology - Treatment Plans [117] .....	152
Abbildung 153: IBM Watson for Oncology - Literature [117] .....	153
Abbildung 154: IBM Watson for Oncology - Timeline ([119], Zeitcode 2:59 min).....	154
Abbildung 155: IBM Watson Customer Engagement - Plan [120].....	154
Abbildung 156: Clinical Development - CRF [124] .....	155
Abbildung 157: IBM Clinical Development - Expression [124].....	156
Abbildung 158: Clinical Development – My Clinical Diary ([123], Zeitcode: 2:14 min).....	157
Abbildung 159: PrimeFaces - Drag and Drop Timeline [108] .....	158
Abbildung 160: PrimeFaces - Linked Timelines [126] .....	158
Abbildung 161: Preceden Timeline [127] .....	159
Abbildung 162: Fortschrittsanzeige in Preceden [128].....	160
Abbildung 163: OpenClinica 3 [130] .....	161
Abbildung 164: OpenClinica - Patienten Stratifizierung [131].....	162
Abbildung 165: OpenClinica - Randomisierter Patient [131] .....	162
Abbildung 166: XClinical Marvin - Composer (eCRF Design) [134] .....	163
Abbildung 167: XClinical - Reporter ([133], S. 8) .....	164
Abbildung 168: XClinical Marvin - Randomization CRF [134] .....	165
Abbildung 169: ALEA - CRF Ansicht für einen Patienten [136].....	166
Abbildung 170: ALEA DICOM [136].....	167
Abbildung 171: NodeJS Architektur [127] .....	172
Abbildung 172: Trial Outline Builder Klassen in ObTiMA (erstellt mit Visual Paradigm [147]) .....	198
Abbildung 173: Sequenzdiagramm für erstmaligen Aufruf des TOBs in ObTiMA (erstellt mit draw.io [148]) .....	199
Abbildung 174: Sequenzdiagramm für Speicherung des Behandlungsplans (erstellt mit draw.io [148]) .....	200

Abbildung 175: Sequenzdiagramm für Aktivierung von Patienten Medical Events (erstellt mit draw.io [148]) .....	201
Abbildung 176: Randomisierung Klassen in ObTiMA (erstellt mit Visual Paradigm [147])...	202
Abbildung 177: Notwendige Klassen für die Stratifizierungskombination (erstellt mit Visual Paradigm [147]).....	203
Abbildung 178: Sequenzdiagramm zur Randomisierung eines Patienten (erstellt mit draw.io [148]) .....	204
Abbildung 179: CORS FlowChart [149] .....	205

## 6.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: HTTP Methoden in Kombination mit Ressourcen URIs [69].....	59
Tabelle 2: JSON vs. BSON [82].....	63
Tabelle 3: Verwendete Software und ihre Lizenzen.....	67
Tabelle 4: Überblick gängiger Randomisierungsmethoden [98].....	102
Tabelle 5: Alle Kombinationsmöglichkeiten der Beispielstudie.....	105
Tabelle 6: Minimisation Tabelle.....	106
Tabelle 7: Minimisation in ObTiMA.....	106
Tabelle 8: Minimisation Tabelle mit 100 Patienten.....	131
Tabelle 9: Minimisation Tabelle – Wahl von VAD.....	132
Tabelle 10: Minimisation Tabelle – Wahl von VCE.....	132
Tabelle 11: Ungleichgewicht der Stratifizierungsfaktoren.....	132
Tabelle 12: Minimisation Tabelle mit 100 Patienten und drei Therapiearmen.....	133
Tabelle 13: Minimisation Tabelle – Wahl von VAD mit drei Therapiearmen.....	133
Tabelle 14: Ungleichgewicht mit drei Therapiearmen.....	133
Tabelle 15: Wahrscheinlichkeitsformeln.....	135
Tabelle 16: Produktvergleich.....	169

## 6.5 Formelverzeichnis

Formel 1: Anzahl der Kombinationen für stratifizierte Randomisierung.....	104
Formel 2: Gewichtung für den Therapiearm k.....	134
Formel 3: Wahrscheinlichkeit der Favorite Selection ([96], S. 106).....	135
Formel 4: Anwendung der Favorite Selection für 3 Therapiearme ([96], S. 106).....	136
Formel 5: Wahrscheinlichkeit der Ranked Selection ([96], S. 107).....	136
Formel 6: Wahrscheinlichkeit der Weighted Selection ([96], S. 107).....	136
Formel 7: Normal Distribution.....	137

## 6.6 Quellcodeverzeichnis

Quellcode 1: Cross Origin Regeln in ObTiMA.....	71
Quellcode 2: Design Modus - Behandlungsplan in JSON (grafische Darstellung des WebStorm Editors [77]).....	208

## 6.7 Materialien

### 6.7.1 Diagramme Trial Outline Builder

#### 6.7.1.1 Klassendiagramm der ObTiMA Klassen für den TOB

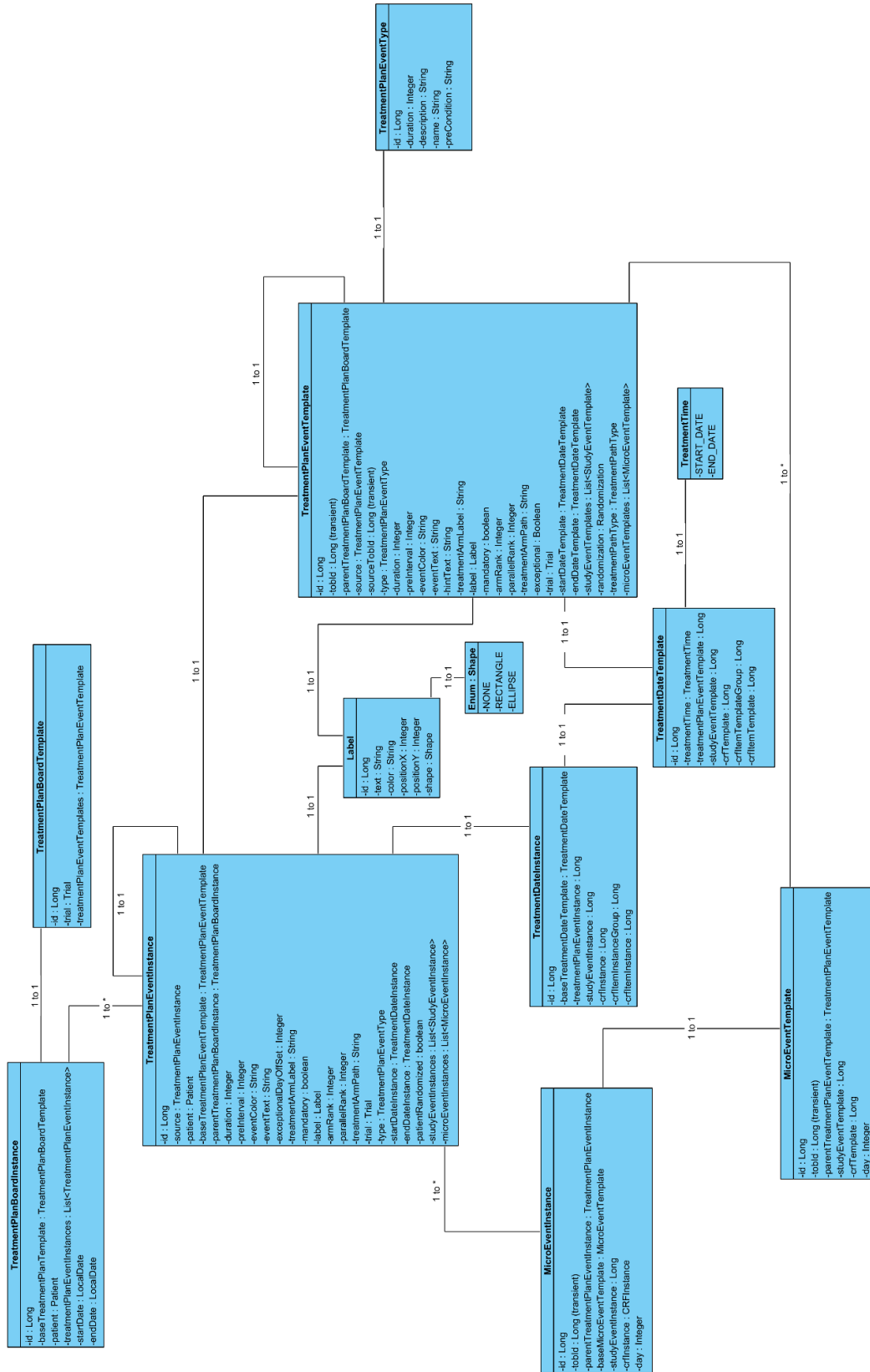


Abbildung 172: Trial Outline Builder Klassen in ObTiMA (erstellt mit Visual Paradigm [147])

### 6.7.1.2 Trial Outline Builder Laden (Sequenzdiagramm)

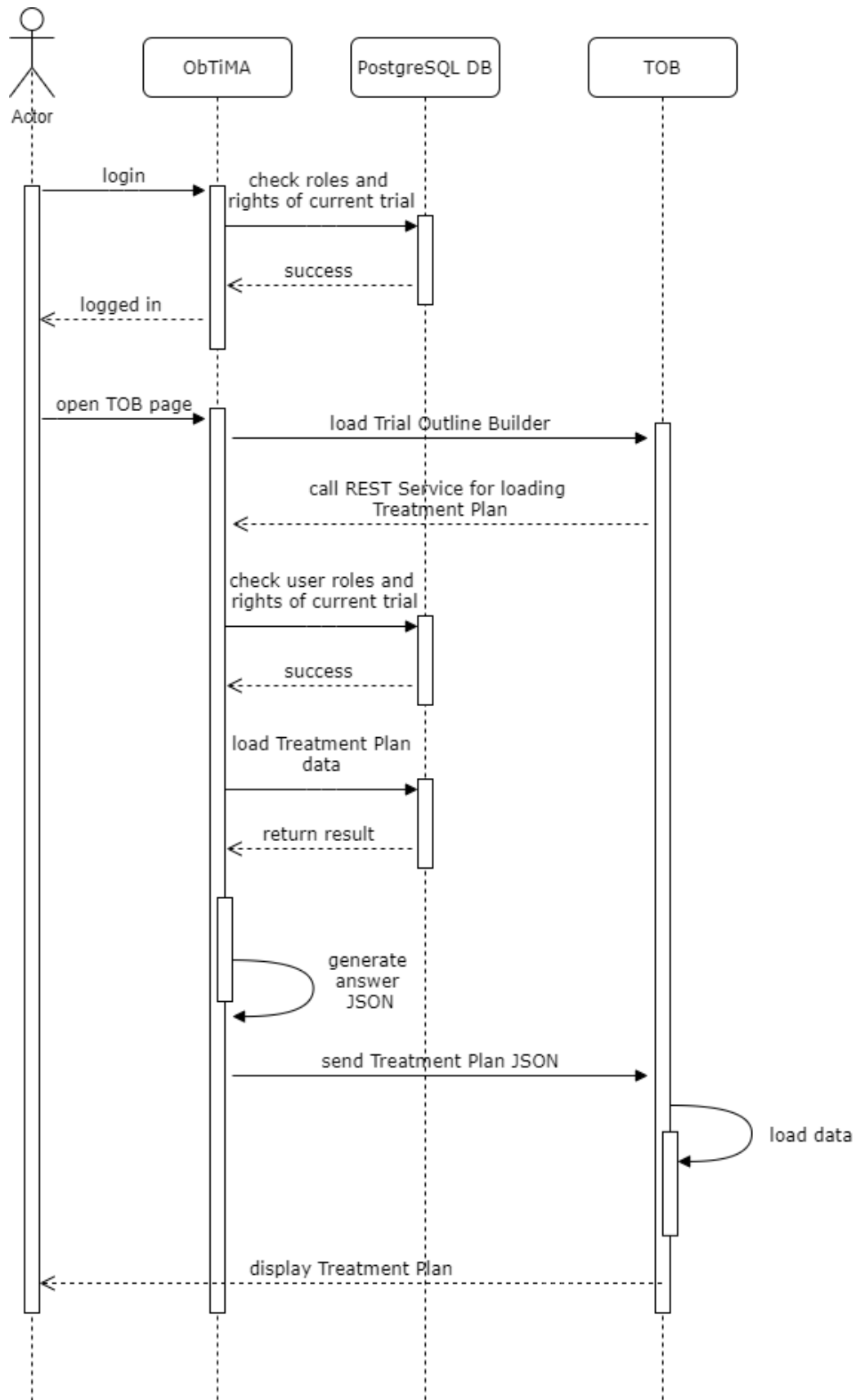


Abbildung 173: Sequenzdiagramm für erstmaligen Aufruf des TOBs in ObTiMA (erstellt mit draw.io [148])

### 6.7.1.3 TOB Design Modus - Editieren und Speichern

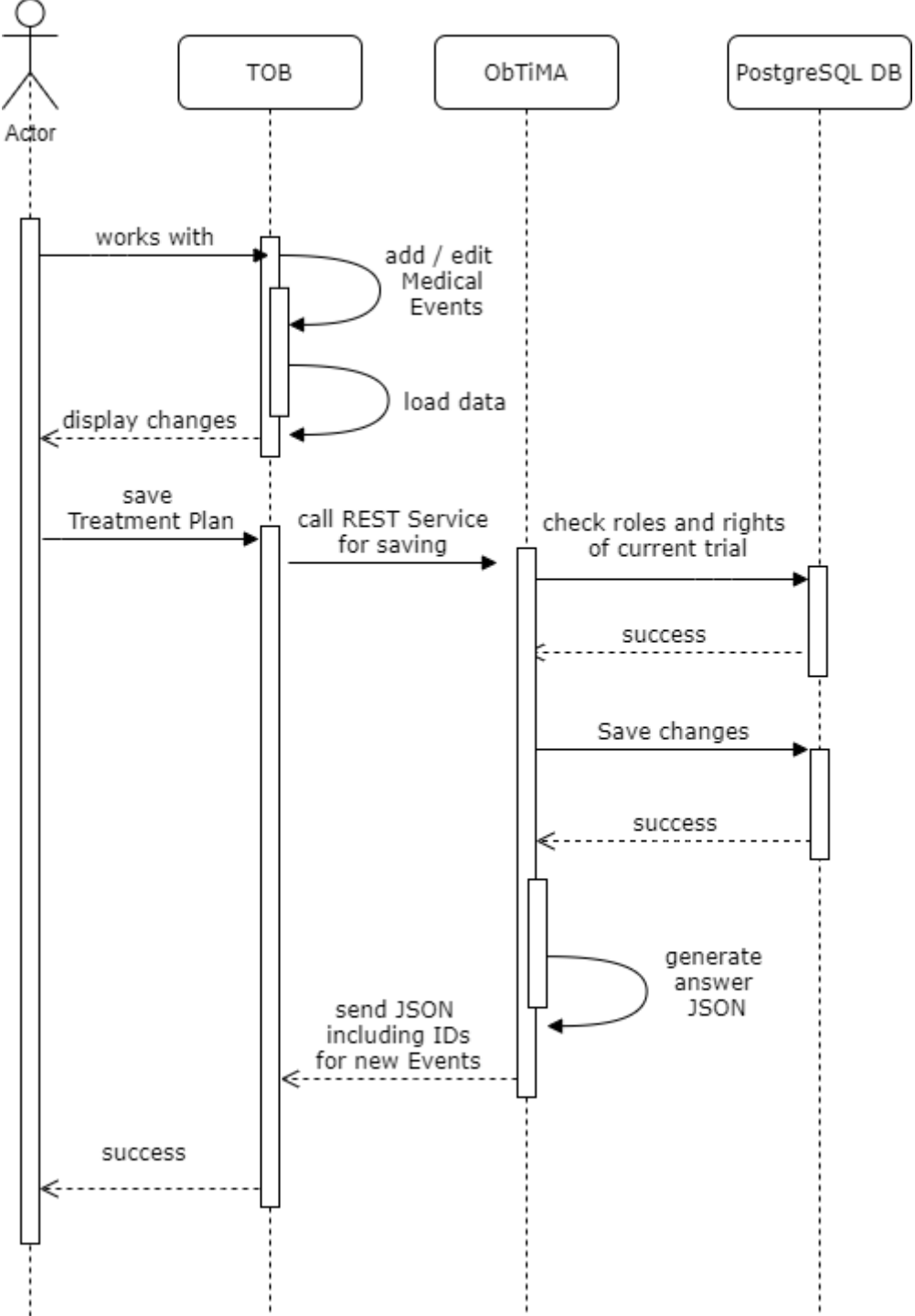


Abbildung 174: Sequenzdiagramm für Speicherung des Behandlungsplans (erstellt mit draw.io [148])



### 6.7.1.4 TOB Patienten Modus - Editieren und Speichern

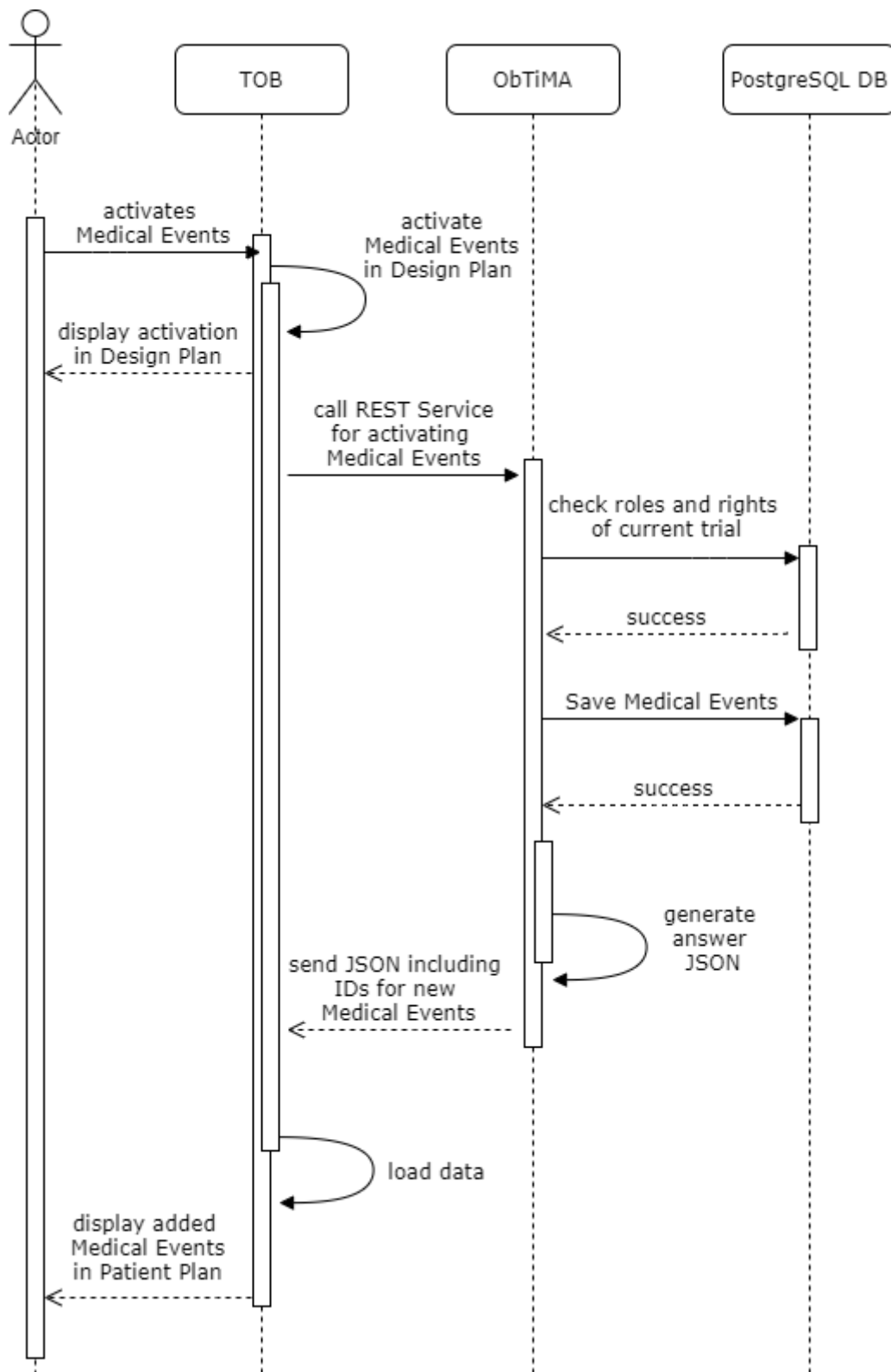


Abbildung 175: Sequenzdiagramm für Aktivierung von Patienten Medical Events (erstellt mit draw.io[148])

## 6.7.2 Randomisierung

### 6.7.2.1 UML Klassendiagramm der Randomisierung

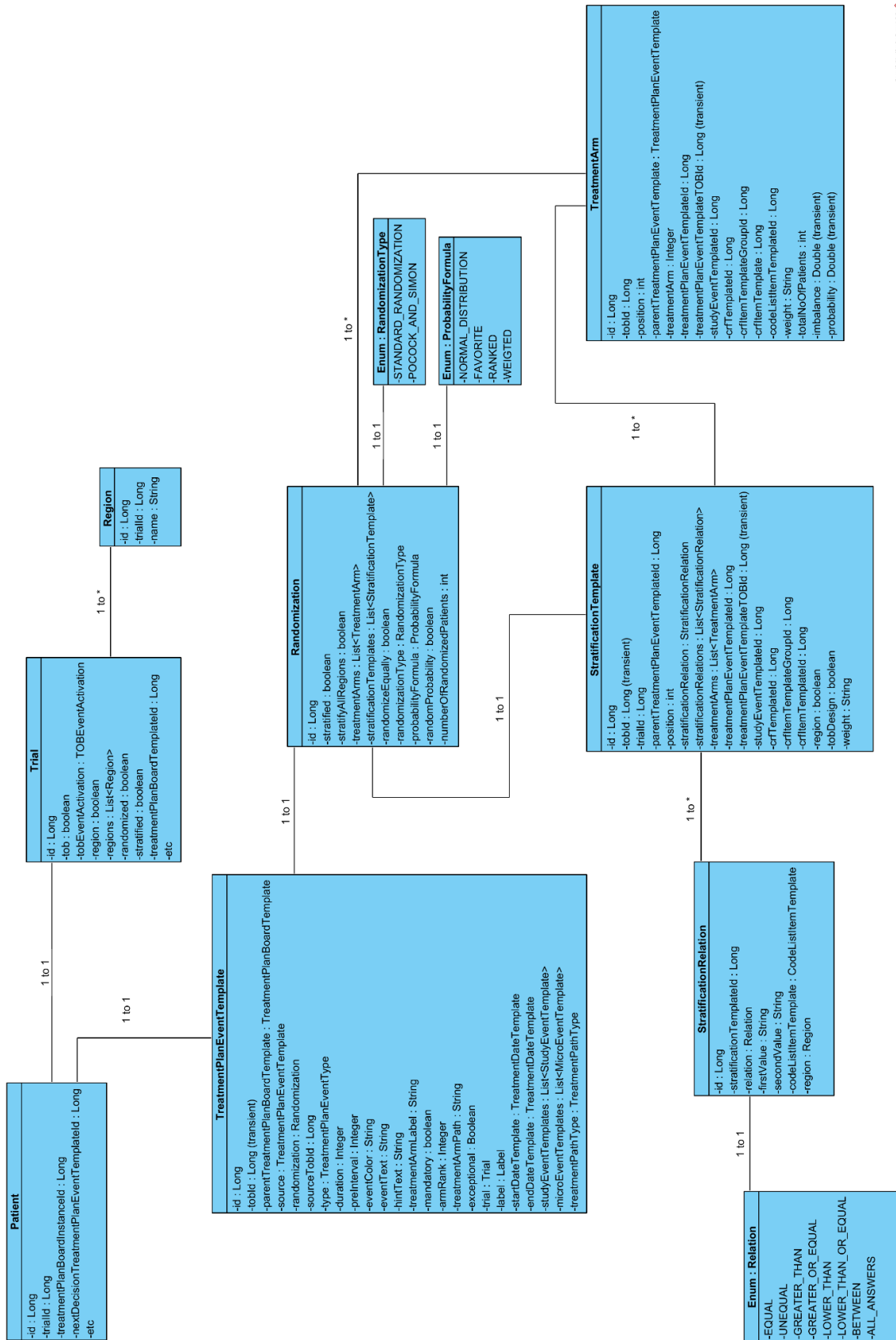


Abbildung 176: Randomisierung Klassen in ObTiMA (erstellt mit Visual Paradigm [147])

## 6.7.2.2 UML Klassendiagramm der Stratifizierungskombinationen

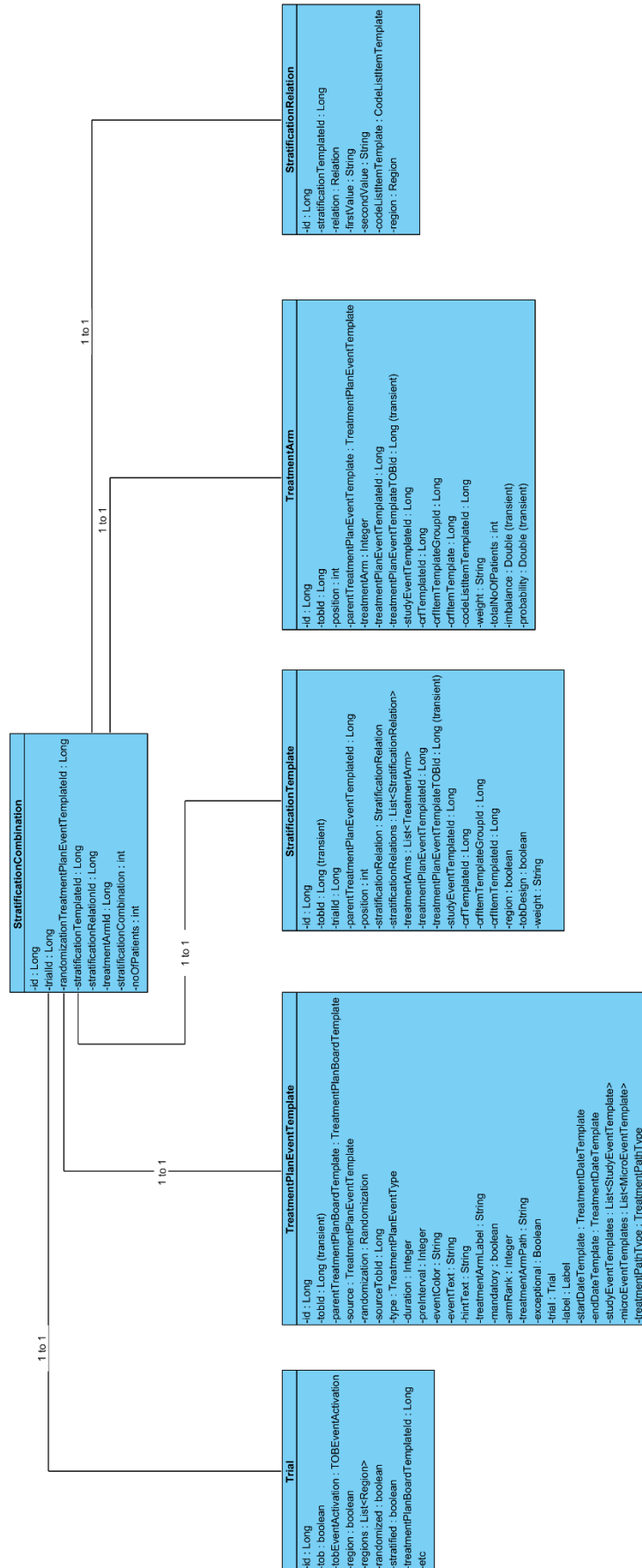


Abbildung 177: Notwendige Klassen für die Stratifizierungskombination (erstellt mit Visual Paradigm[147])

### 6.7.2.3 Randomisierung

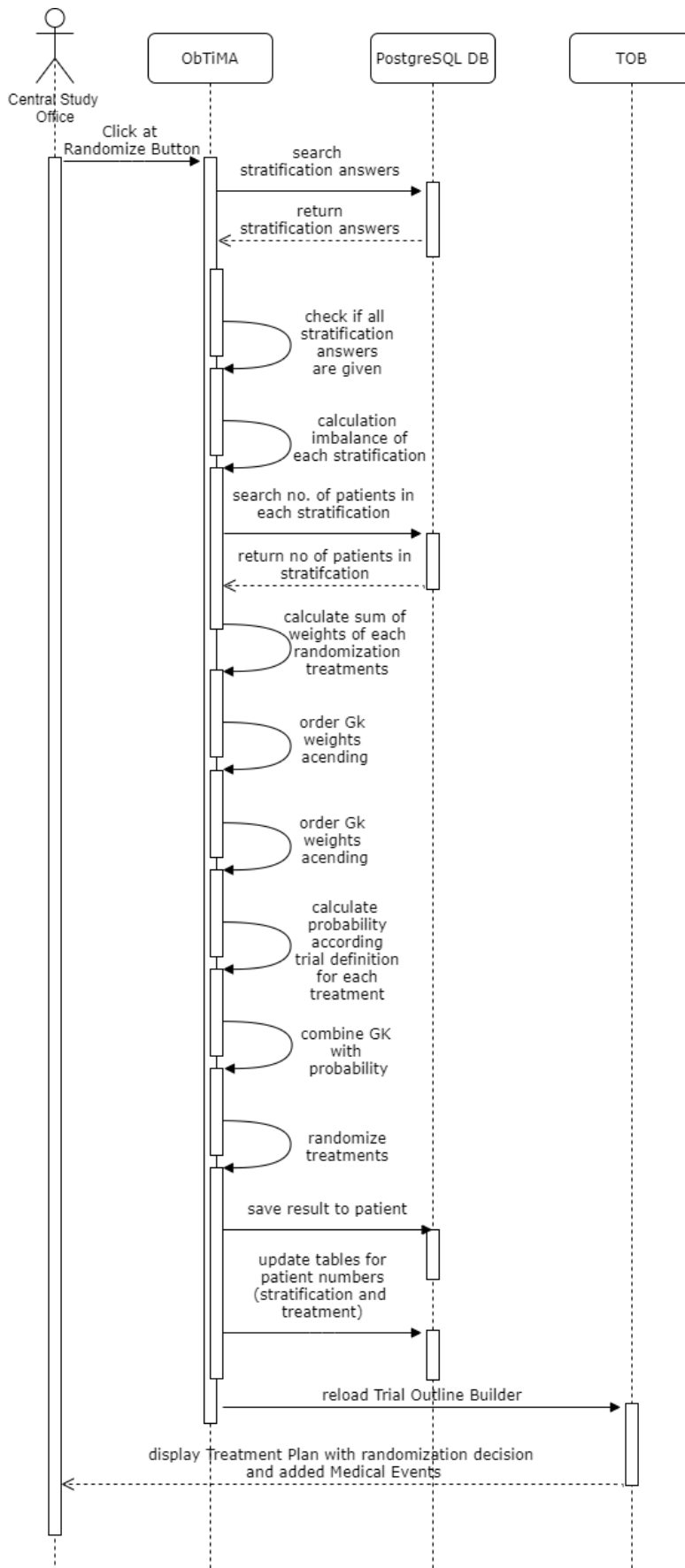


Abbildung 178: Sequenzdiagramm zur Randomisierung eines Patienten (erstellt mit draw.io [148])

### 6.7.3 CORS FlowChart

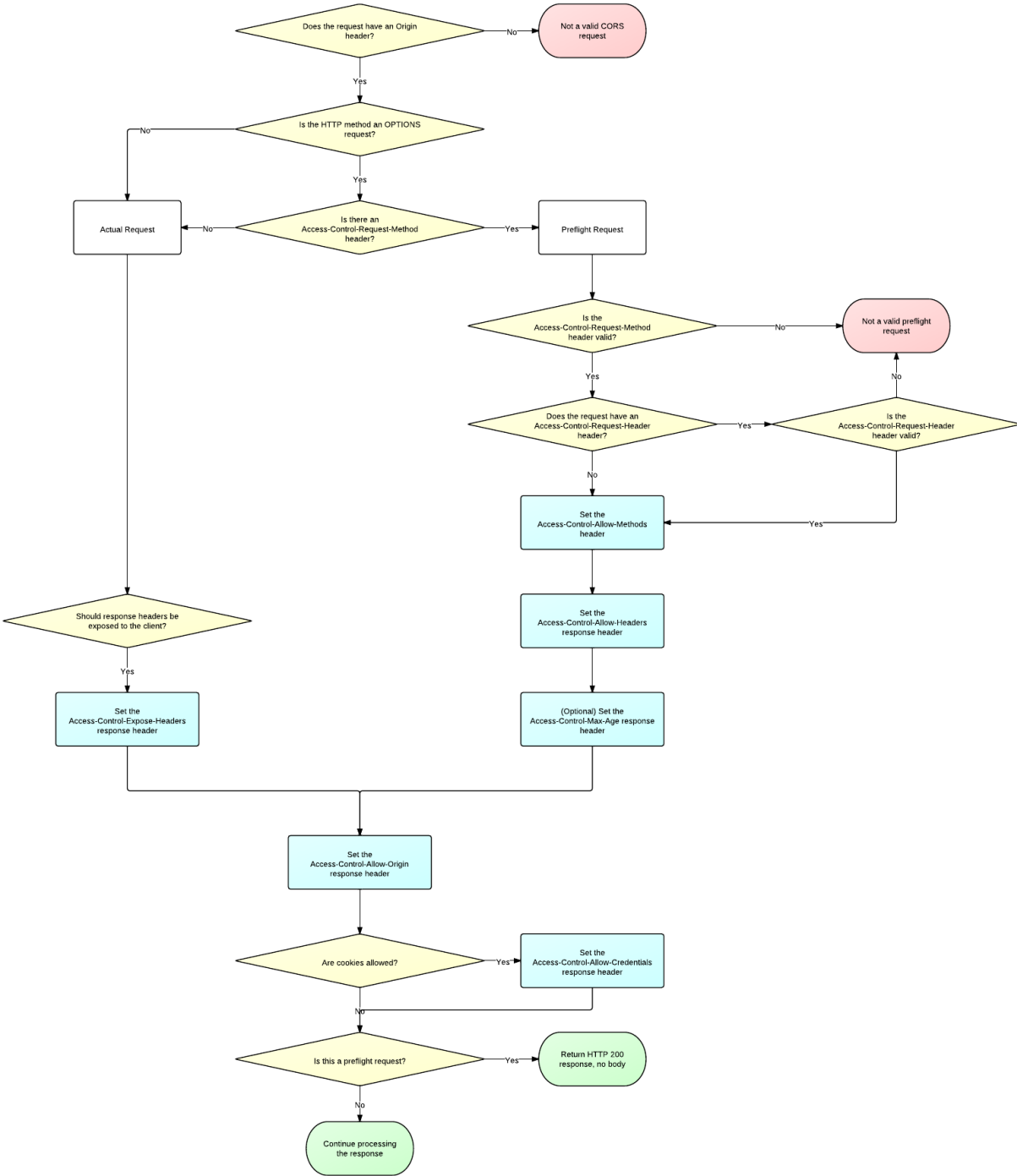


Abbildung 179: CORS FlowChart [149]

## 6.7.4 JSON – TOB Design Modus

```
1  {
2  "tobBoardTemplate": {
3    "id": 3,
4    "trial": {
5      "id": 5,
6      "name": "Randomization Trial",
7      "status": "UNDER_DEVELOPMENT"
8    },
9    "studyEventTemplates": [
10   {
11     "id": 22,
12     "name": "Randomization",
13     "description": "",
14     "defaultStudyEvent": false,
15     "type": "SCHEDULED",
16     "repeating": false,
17     "crfTemplates": [
18       {
19         "id": 76,
20         "name": "Randomization",
21         "description": "",
22         "repeating": false,
23         "crfItemTemplateGroups": [
24           {
25             "id": 259,
26             "position": 0,
27             "name": "Stratification",
28             "description": "",
29             "repeating": false,
30             "sheet": false,
31             "crfItemTemplates": [
32               {
33                 "id": 3124,
34                 "position": 0,
35                 "name": "",
36                 "description": "",
37                 "question": "Location of Metastasis",
38                 "type": "SELECT_ONE_RADIO",
39                 "codeListTemplate": {
40                   "id": 5559914,
41                   "codeListItemTemplates": [
42                     {
43                       "id": 7628,
44                       "value": "Only lung"
45                     },
46                     {
47                       "id": 7629,
48                       "value": "other"
49                     }
45                   ]
46                 }
47               }
48             ]
49           }
50         ]
51       }
52     ]
53   }
54 ]
55 }
```

```

50     ]
51   }
52 },
53 {
54   "id": 3125,
55   "position": 1,
56   "name": "",
57   "description": "",
58   "question": "Size of Metastasis",
59   "type": "INPUT_NUMBER"
60 }
61 ]
62 }
63 ]
64 }
65 ]
66 }
67 ],
68 "treatmentPlanEventTemplates": [
69   {
70     "id": 33,
71     "duration": 7,
72     "preInterval": 0,
73     "eventColor": "DodgerBlue",
74     "eventText": "",
75     "hintText": "",
76     "treatmentArmLabel": "",
77     "mandatory": true,
78     "armRank": 0,
79     "parallelRank": 0,
80     "treatmentArmPath": "",
81     "exceptional": false,
82     "trial": {
83       "id": 5
84     },
85     "type": {
86       "id": 13,
87       "name": "sup",
88       "duration": 7,
89       "description": "Supportive Therapy Med Event",
90       "preCondition": ""
91     },
92     "source": {
93       "id": ""
94     },
95     "label": {},
96     "studyEventTemplates": [
97       {
98         "id": 22

```

```
99 | }
100 | },
101 | "microEventTemplates": []
102 | }
103 | ]
104 | }
105 | }
106 |
```

Quellcode 2: Design Modus - Behandlungsplan in JSON (grafische Darstellung des WebStorm Editors [77])



## 7 Danksagung

An dieser Stelle möchte mich bei allen bedanken, die mich während der Anfertigung der vorliegenden Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Norbert Graf, der mir das Thema der personalisierten Medizin und ihre Ausprägungen in der Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter nähergebracht und damit diese Arbeit erst ermöglicht hat.

Ebenso möchte ich mich bei meinen Wegbegleitern Dr. rer.-nat. Yvonne Braun, Thomas Hemprich und Holger Stenzhorn aus dem ObTiMA Team bedanken, mit denen ich gemeinsam das Studienmanagementsystem ObTiMA in der heutigen Fassung mit aufgebaut habe. Ohne diese grundlegende Arbeit wäre die Verbindung zum Trial Outline Builder in dieser Form nicht möglich gewesen.

Weiterer Dank geht an Prof. Dr. Yuzuru Tanaka und seinem Team mit Dr. Jonas Sjöberg und Micke Kuwahara aus Sapporo (Japan), welche Webble World 3 und darauf aufbauend den ursprünglichen Trial Outline Builder erstellt haben. Durch den gemeinsamen Austausch über die Anwendung der Technologie konnten beide Anwendungen verbessert werden und nun in der vorgesehen Weise miteinander kommunizieren.

## **8 Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 29. Juli 2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Norbert Graf

Univ.-Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil