

Marius Kublickas, med dr, överläkare, Centrum för fostermedicin (marius.kublickas@klinvet.ki.se)

Sven Bringman, överläkare, Centrum för kirurgisk vetenskap

Magnus Westgren, professor, sektionschef, Centrum för fostermedicin;
samtliga vid Huddinge Universitetssjukhus, Karolinska institutet, Stockholm

»Webben« ett bra nät för insamling av studie- och registerdata

Pappersbaserade lösningar snart helt »ute«

■ Användningen av Internet ökar snabbt inom många områden inom medicinen, och antalet webbsidor med medicinsk anknytning ökar ständigt. Ett viktigt område där Internet får allt större betydelse är vid insamling av data i olika studier och register. Att använda Internetbaserade lösningar har många uppenbara fördelar (se Faktaruta). Alla som hanterat data vid pappersbaserade studier och register känner till vanliga praktiska svårigheter med dessa system, såsom inkompleta och otydliga data, förvaringsproblem, dubbelarbete m m. Inte sällan tar det betydande tid att komplettera data, och ofta måste man inkludera fler patienter än vad som behövs för att kunna kompensera för ett stort bortfall. Det innebär att resultat fördröjs och att studier/register blir onödigt kostsamma.

Nya kliniska studier har visat att man kan reducera tidsåtgången med ca 30 procent om man använder ett webbaserat insamlingssystem, »web electronic data collection« [1]. Trots detta utförs fortfarande uppskattningsvis ca 90 procent av alla kliniska studier på traditionellt sätt på papper [1].

Exempel på Internetlösningar

I vår verksamhet har vi under de senaste fem åren varit involverade i en rad Internetlösningar för multicenterstudier/-register. Vi vill utifrån några av dessa beskriva våra och användarnas erfarenheter. Vidare diskuteras förutsättningar för och framtida möjligheter med denna relativt nya teknik.

Nupp-studien (www.medscinet.se/nupp) är en prospektiv randomiserad multicenterstudie av värdet av tidig respektive sen ultraljudsundersökning vid graviditet. Hittills har 50 000 patienter randomiserats och stratifierats via Internet. Alla data avseende ultraljud, graviditet och barnutfall förs in via nätet. Samtliga deltagare får kontinuerlig feedback avseende standard på ultraljudsverksamheten och rekryteringshastigheten i studien.

Internet med dess centrala databaser möjliggör att man kan hantera mycket stora mängder data på ett hanterbart och sä-

SAMMANFATTAT

Webbaserade lösningar för multicenterstudier/register medför att data och information kan göras omedelbart tillgängliga för samtliga deltagare i respektive studie.

Att registrera data i ett Internetbaserat system går betydligt snabbare och smidigare än att utföra samma procedur på papper.

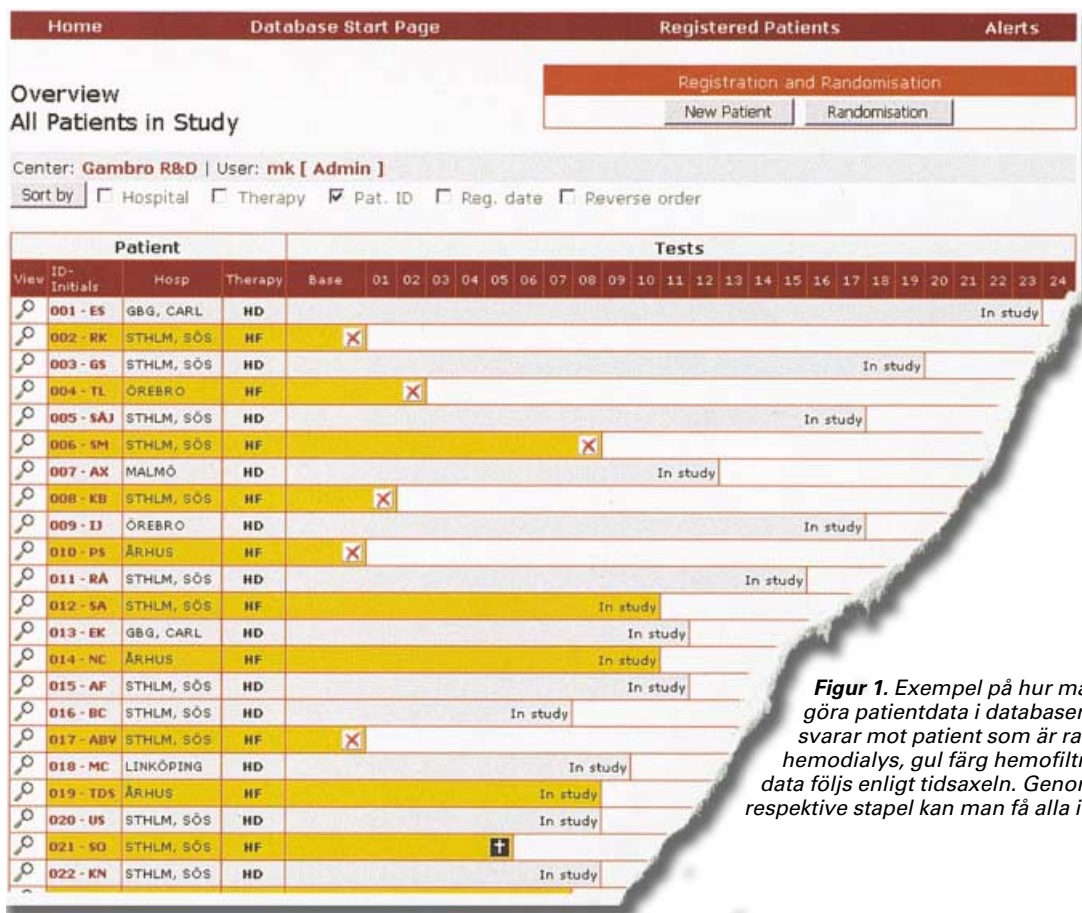
Det går att administrera stora multicenterstudier oberoende av deltagande centras geografiska lokalisation.

Konceptet möjliggör att patienten själv skulle kunna rapportera biverkningar etc direkt in i databasen.

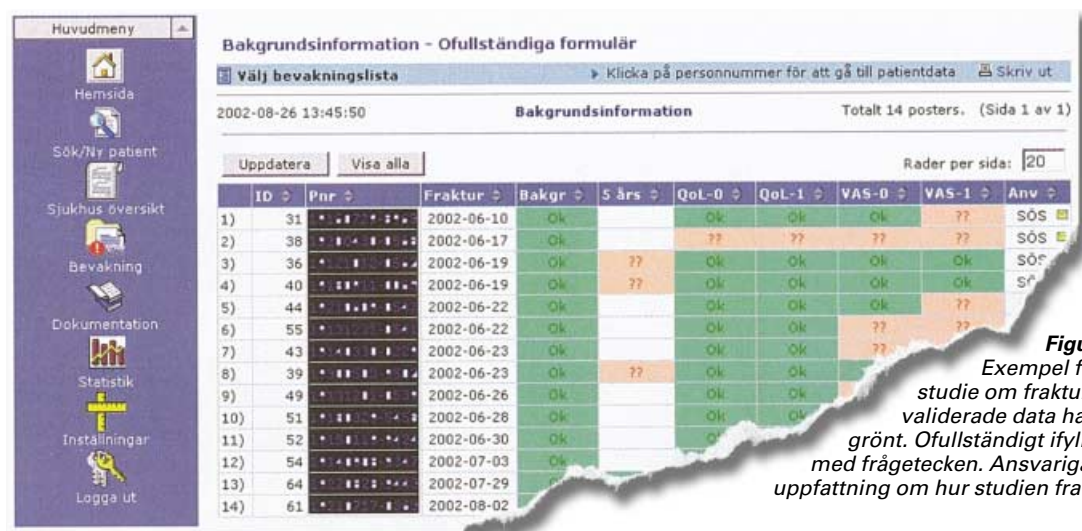
kert sätt. Omedelbart efter att studien är slutförd kan data analyseras och ingen tid förspillas med kompletteringar etc. Om det är önskvärt kan man från början bygga in möjligheter till interimsanalyser.

Att genomföra en studie av detta slag på traditionellt sätt är knappast genomförbart. Om det ändå gjordes skulle det kräva väsentligt större resurser. I USA pågår en liknande studie, som inkluderar 25 000 patienter och som är pappersbaserad. Budgeten för den studien är mer än tio gånger större än den svenska studiens.

Profil (www.medscinet.se/profil) är en nordisk prospektiv randomiserad studie om hemodialys och hemofiltration (Figur 1). All randomisering, stratifiering och datahantering sker via Internet. Alla data kan omedelbart valideras, och matematiska algoritmer kan byggas in som extra service. Algoritmer-



Figur 1. Exempel på hur man lätt kan åskådliggöra patientdata i databasen Profil. Grå färg svarar mot patient som är randomiserad till hemodialys, gul färg hemofiltration. Patientens data följs enligt tidsaxeln. Genom att klicka på respektive stapel kan man få alla inlagda data tillgängliga.



Figur 2. Exempel från en hälsoekonomisk studie om frakturer. I och med att validerade data har lagts in färgas fältet grönt. Ofullständigt ifyllda poster markeras med frågetecken. Ansvariga kan snabbt få en uppfattning om hur studien framskrider.

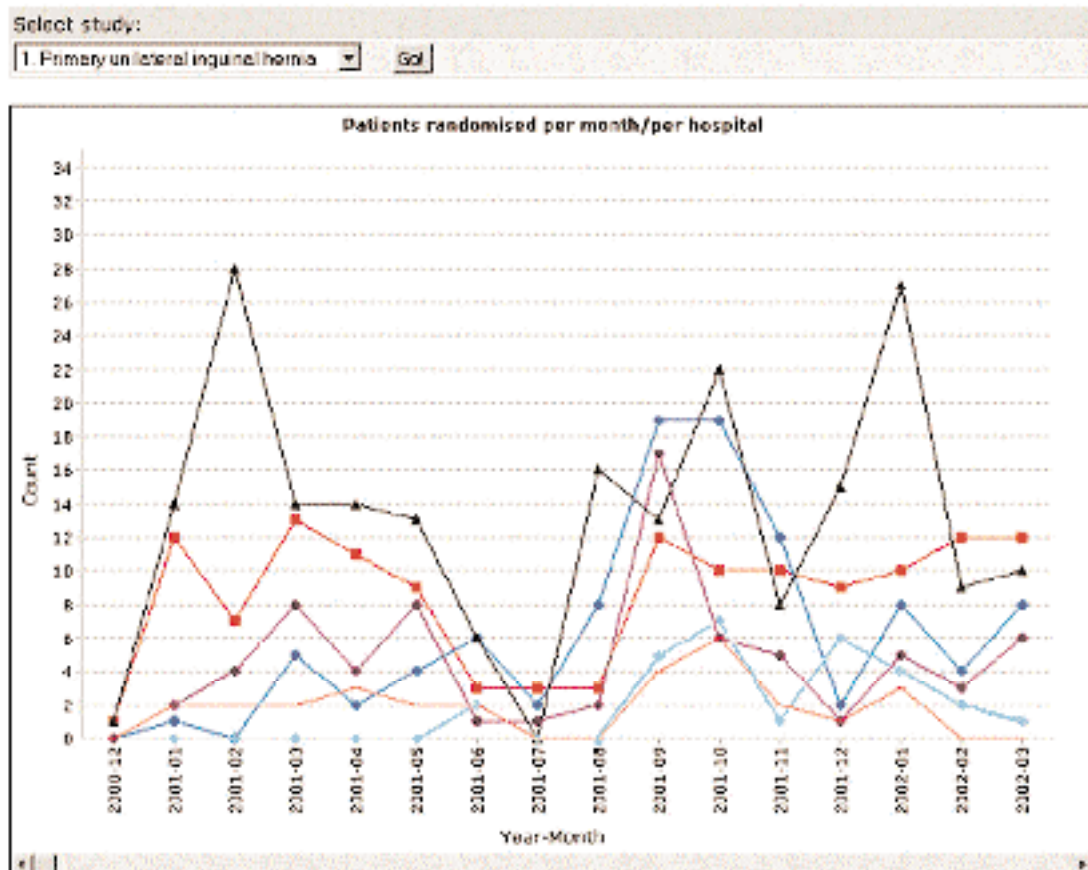
na kan anpassas för enskilda användare; t ex har Sverige och Danmark olika system för beräkning av vissa variabler. Genom att samtliga patienter som kan komma i fråga för behandling förs in i databasen definieras både de inkluderade patienterna och de som inte uppfyller inklusionskriterierna.

Ansvarig administratör för studien kan centralt följa studiens progress och kan på detta sätt administrera studien kostnadseffektivt. Eventuella ändringar av protokoll kan göras centralt, vilket gör att samtliga deltagare alltid har den mest aktuella versionen tillgänglig. Ändringar följs och dokumenteras kontinuerligt med elektronisk loggbok.

VYPROII-studien (www.wwsurgery.net) är en prospektiv randomiserad nordisk multicenterstudie om operationsmetoder vid bräckkirurgi. Randomisering och hantering av alla data sker via Internet mot en central databas. Det är vanligt i kliniska studier att randomisering inte utförs på ett optimalt sätt [2].

Genom att alla centra online kan följa inklusionstakten uppstår inte sällan en typ av »tävlingssituation« mellan deltagarna, vilket gör att rekryteringen av nya fall går snabbare (Figur 3).

I den aktuella studien uppskattar den studieansvarige att



Figur 3. Rekryteringshastigheten för olika centra som deltar i en studie om bräckkirurgi. Inte sällan ser man ett tävlingsmoment i rekryteringen. Ansvariga kan få omedelbar information om huruvida tillräckligt antal patienter rekryteras.

tillvägagångssättet inneburit att studietiden reducerats med ca 30 procent [Bringman Sven, pers medd, 2002].

Warg (www.druggene.org) är en nationell studie av biverkningar vid Waran-medicinering som kommer att inkludera 3 000–4 000 patienter (Figur 4). Förekomst av biverkningar relateras till geninformation. Samtliga databaser avseende fenotyp, biobank och genotyp hanteras via Internet. Studien illustrerar ett vanligt problem i det att det redan finns befintliga journalsystem och att det krävs dubbelarbete med registrering dels i det vanliga journalsystemet, dels i det Internetbaserade studiesystemet. I den aktuella studien har man då valt att bygga ett relativt komplett Internetbaserat system, som inkluderar både patientdata och hantering av studievariablerna.

Det är viktigt att notera dels att systemet är framställt för studien, inte som ett komplett journalsystem, dels att det finns en skillnad mellan patientjournaler och system för datainsamling. Det är komplicerat att göra en patientjournal konform med ett system för datainsamling. Patientjournalen måste ovillkorligen innehålla detaljuppgifter om att patienten ingår i en klinisk prövning. En möjlighet som inte har utnyttjats i denna studie, men som naturligtvis kommer att användas i dylika studier i framtiden, är att patienten själv kan lägga in data avseende biverkningar etc.

PNQ (www.pnq.net) är ett nationellt kvalitetsregister över neonatal vård. Det lades upp under 2001 och har idag ca 20 procents täckning i landet. I denna typ av ambitiösa register är dubbelarbetet med både journalföring och registrering av delvis samma variabler ytterst betungande. Situationen försvåras ytterligare av att det finns ett stort antal journalsystem

i landet, ibland även inom samma landsting. Emellertid kan man med modern teknik överföra data från olika journalsystem via en speciellt designad MS BizTalk Server till registret i fråga. PNQ är det första register i landet som utrustats med denna facilitet. Systemet är flexibelt och kan appliceras även inom andra register/studier.

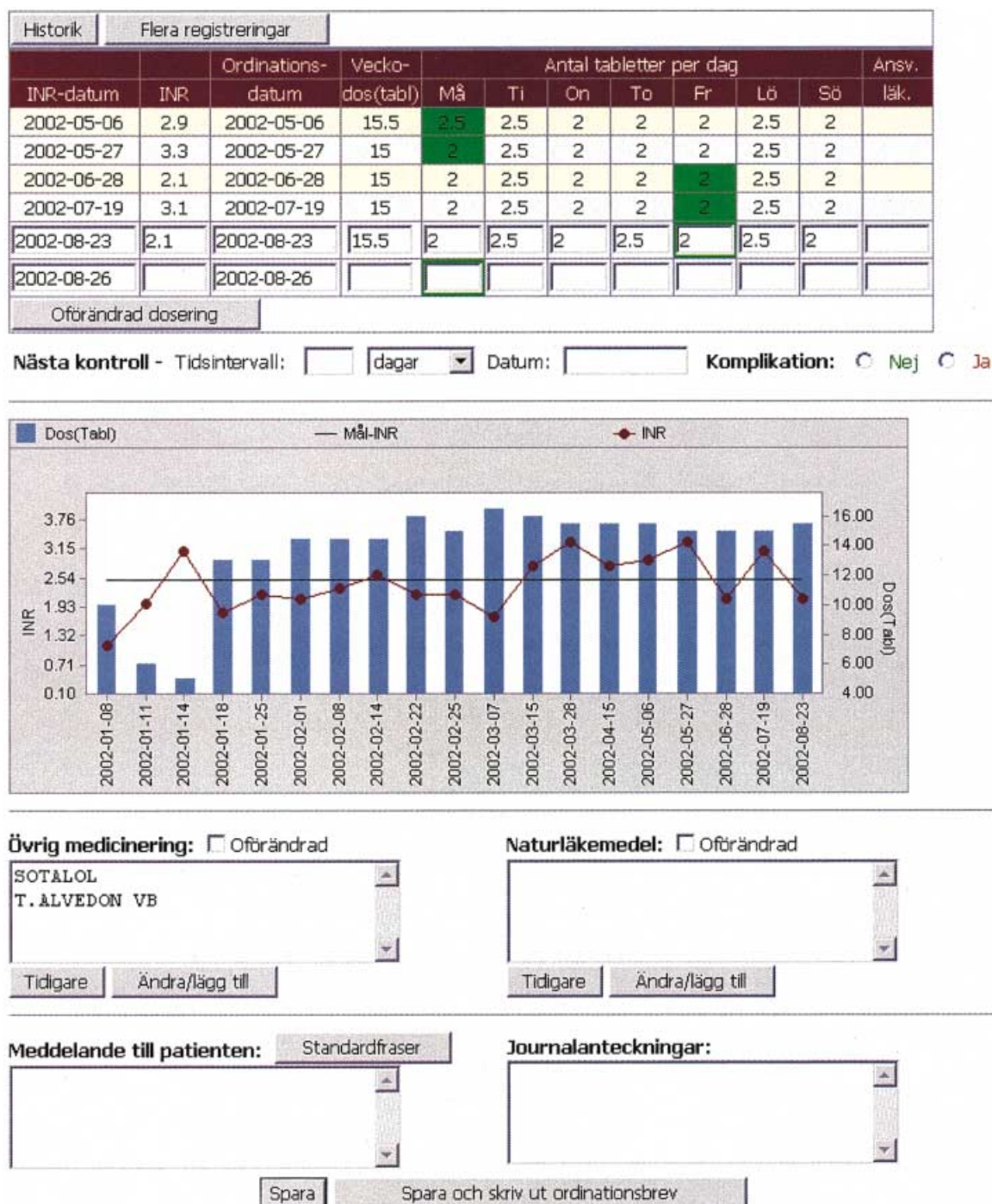
Det är viktigt att användarna av de nationella registren själva kan extrahera sina data. Register bör därför vara utrustade med enkla funktioner för export av data. Det skall vidare vara möjligt att skapa ytterligare register/studier som kommunicerar med det ursprungliga registret.

Scope (www.medscinet.se) är en internationell studie omfattande 40 000 gravida kvinnor som studeras avseende prediktiva faktorer för preeklampsi, tillväxthämning och prematurbörd. Den är ett samarbetsprojekt mellan Auckland, Melbourne, San Francisco, Memphis, Leeds, London, München och Stockholm, där man gemensamt skapar databaser med en rad genetiska och kemiska markörer i kombination med en komplett uppföljning av samtliga inkluderade gravida och deras barn. All datahantering avseende klinik, biologiskt prov, provtagning, förvaring, patientnummer och löpnummer sker via Internet mot en gemensam central databas.

Studien visar att det med denna teknik är möjligt att göra mycket stora multicenterstudier oavsett geografisk lokalisering. Vidare knyts samtliga deltagare i studien samman via Internetbaserade kommunikationssystem.

Framtida utveckling

Behovet av datalösningar för register och studier kommer att ständigt öka. Det finns ett flertal publikationer i vilka förfat-



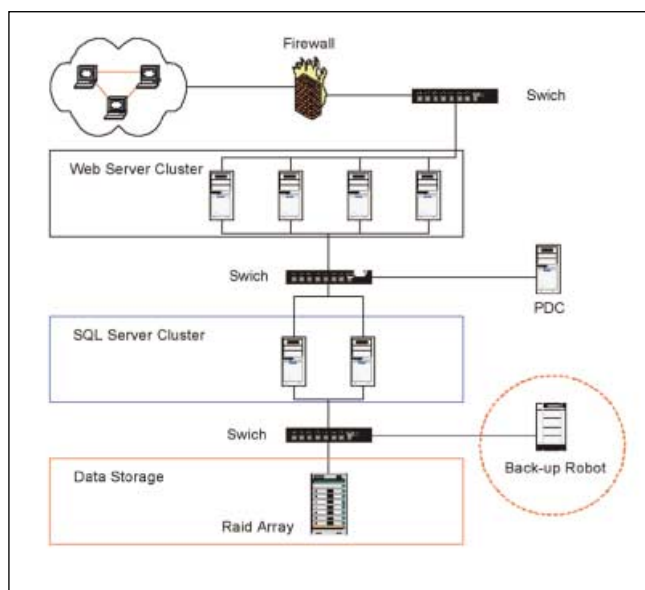
Figur 4. Exempel på en mer komplicerad datalösning, WARG-studien av biverkningar vid Waran-medicinering samt jämförelse med genotyp. Användare kan lägga in dosering och protrombinkomplex(INR)-värden samt utföra enklare journalanteckningar. Data läggs in efter patientens medgivande, men systemet ersätter för närvarande inte konventionella journalsystem.

tarna rapporterar om sina positiva erfarenheter, och få kan tänka sig att återvända till traditionella pappersbaserade studier/register efter att ha arbetat med webbaserad elektronisk datainsamling [3-9]. Det är ett krav och en förutsättning att datalösningarna är kompatibla med nationell och internationell lagstiftning (www.datainspektionen.se). Med dagens teknologi går det att göra mycket säkra lösningar avseende inloggning, kommunikation och lagring. Enligt vår mening bör denna typ av databaser köras på grupper av lastbalanserade servrar, som medför att data alltid är tillgängliga. Samtidigt lagras data på flera ställen genom ett automatiserat robotsy-

stem. Vidare görs kontinuerliga kopior, som förvaras i annan lokal. Exempel på serversystem för register/studier framgår av Figur 5.

En ökad flexibilitet kan medföra förbättrade system för kommunikation mellan befintliga datajournalsystem och studier/register. Det beskrivna systemet för kommunikation mellan journalsystem och register/studier (se PNQ ovan) innebär att man ur journalsystem automatiskt extraherar en predefinierad XML-sträng, »extensible markup language«. Denna förs över krypterad till en BizTalk Server, som dirigerar data till respektive register/studie. Systemet möjliggör ett

ANNONS



Figur 5. Exempel på ett lastbalanserat serversystem med automatisk backupfunktion.

obegränsat antal transaktioner. I och med detta kan onödigt dubbelarbete reduceras. Denna utveckling kan bli ett mycket väsentligt tillskott till den patientnära forskningen.

En återhållande faktor för införandet av webbaserade datalösningar är att priset har varit relativt högt för specialdesigade lösningar för enskilda studier/register. Ett intressant utvecklingsarbete pågår som kommer att innebära stora pris-sänkningar. Det finns ett uppenbart behov av hälso-/forskningsekonomiska studier avseende införandet av denna teknik. Förutom att effektivisera hela logistiken kring studier och register medför webbaserade lösningar att man kan göra helt nya typer av studier. Exempel på sådana är multicenterstudier med mycket stora material där patienten själv bereds möjlighet att rapportera direkt in i studien/registret.

Slutligen kan ett webbgränssnitt vid olika typer av studier och register medföra förbättrade möjligheter till information och kommunikation med allmänheten.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Marius Kublickas och Magnus Westgren är aktieinnehavare i ett företag som tillhandahåller Internetlösningar för register/studier. Företaget har levererat några av de datalösningar som beskrivs i artikeln.

Referenser

1. Smith N. New ways of thinking about drug development. *Scrip Magazine* 2002;3:15-8.
2. Schulz KF, Grimes D. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet* 2002;359:515-9.
3. Keim E, Sippel H, Eich HP, Ohmann T. Collection of data in clinical studies via Internet. *Study of Health Technology Information* 1997;43:57-60.
4. Santoro E, Nicolis E, Franzosi MG, Tognoni G. Control clinical trials: past, present and future. *Control Clin Trials* 1999;20:194-201.
5. Pepine CJ, Handberg-Thurmond E, Marks RG, Conlon M, Cooper-DeHoff R, Volkens P, et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril study: an Internet based randomised trial in coronary artery disease patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1228-37.
6. Hollingsworth RA, Hay C, Richards B. An internet implementation of an international clinical study. *Study of Health Technology Information* 1999;68:528-31.
7. Dorman K, Saade G, Smith H, Moise K. Use of the world wide web

II Fakta

Fördelar med Internetbaserade studie-/registerlösningar

Data kan valideras online (Figur 2). Predefinierade valideringsrutiner byggs in i datalösningen, vilket innebär att »felaktiga» eller inkompleta data inte kan sparas.

Antal fel samt behov av komplettering och samkörning mot andra databaser efter det att studien slutförts reduceras, vilket både höjer kvaliteten och sparar tid.

Det finns inga geografiska begränsningar.

Samtliga deltagare kan följa studiens framåtskridande. Studieansvariga kan i detalj följa samtliga moment, vilket underlättar arbetet för och minskar behovet av »monitörer».

Uppdatering och ändringar görs tillgängliga för samtliga deltagare. Alla ändringar kan följas via elektronisk loggbok.

Funktionalitet för interimanalyser kan byggas in från början. När studien är slutförd kan data omedelbart analyseras.

in research: randomization in a multicenter clinical trial of treatment for twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 2000;96:636-9.

8. Westgren M, Kublickas M. To use Internet in collaborative studies and registers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:329-33.

9. Petersson K, Bremme K, Bottinga R, Hofsjö A, Hulthen-Varli I, Kublickas M, et al. Diagnostic evaluation of intrauterine fetal deaths in Stockholm 1989-1999. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:284-92.

SUMMARY

The Internet a good web for gathering data for clinical trials and registers
Traditional paper data forms are soon completely »out«

Marius Kublickas, Sven Bringman, Magnus Westgren

Läkartidningen 2003;322-7

With the development of the Internet technology, clinicians have got a valuable tool for solving some of the logistic problems affecting multicenter studies and registers. Web based solutions enhance efficiency and quality of multicenter studies. Data can be entered continuously without any time and geographical limitations. On-line connection to a central database improves involvement of participants, and information and alterations can easily be disseminated. The central database enables optimal randomization and stratification. Furthermore, web based IT solutions for studies and registers enable the patients to report their data directly into the database. Until now web based IT solutions have been rather expensive but may gradually come down in price.

Correspondence: Marius Kublickas, Center for Fetal Medicine, Huddinge Universitetssjukhus, SE-141 86 Huddinge, Sweden (marius.kublickas@obgyn.hs.sll.se)