

Das DKTK-Studienregister: Die zentrale Informationsplattform für Therapiestudien onkologischer Spitzenzentren der Krebsmedizin

K. Ihrig¹, P. Battke², D. Batz³, D. Beck⁴, C. Blankenstein⁵, C. Eichler⁶, M. Falk⁷, O. Grishina⁸, S. Hehn¹, D. Nasseh⁹, C. van Oordt¹⁰, S. Palm¹¹, R.F. Schlenk⁴, K. Schulze-Osthoff¹², A. Seckinger¹³, M. Wermke¹⁴, H. Serve¹⁵, N. Gökbüget¹⁵

- ¹ Universitätsklinikum Frankfurt; German Cancer Consortium (DKTK), partner site Frankfurt/Mainz; German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg
- ² Charité – Universitätsmedizin Berlin, Comprehensive Cancer Center;
- ³ German Cancer Consortium (DKTK), partner site Berlin; German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg
- ⁴ Universitätsklinikum Freiburg; German Cancer Consortium (DKTK), partner site Freiburg
- ⁵ German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg
- ⁶ Münchner Studienzentrum, School of Medicine, Technische Universität München; German Cancer Consortium (DKTK), partner Site Munich
- ⁷ Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München; Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Klinikum rechts der Isar, TUM; German Cancer Consortium (DKTK), partner site München; German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg
- ⁸ Universitätsklinikum C.-G.-Carus, Dresden; German Cancer Consortium (DKTK), partner site Dresden, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg
- ⁹ Universitätsklinikum Freiburg; German Cancer Consortium (DKTK), partner site Freiburg
- ¹⁰ Comprehensive Cancer Center München; German Cancer Consortium (DKTK), partner site München
- ¹¹ Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität Mainz; German Cancer Consortium (DKTK), partner site Frankfurt/Mainz
- ¹² Westdeutsches Tumorzentrum, Universitätsklinikum Essen; German Cancer Consortium (DKTK), partner site Essen
- ¹³ Interfakultäres Institut für Biochemie, Universität Tübingen; German Cancer Consortium (DKTK), partner site Tübingen; German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg
- ¹⁴ Südwestdeutsches Tumorzentrum – Comprehensive Cancer Center Tübingen-Stuttgart, Universitätsklinikum Tübingen
- ¹⁵ Universitätsklinikum C.-G.-Carus, Universitäts Krebszentrum, Early Clinical Trial Unit, Dresden; German Cancer Consortium (DKTK), partner site Dresden
- ¹⁵ Universitätsklinikum Frankfurt; German Cancer Consortium (DKTK), partner site Frankfurt/Mainz

Zur Entwicklung neuer Behandlungsansätze, welche die Heilungschancen von Krebspatienten verbessern, sind klinische Studien unerlässlich. Zugleich stellt die Rekrutierung von Patienten gerade für molekular stratifizierte Studien eine besondere Herausforderung dar. Die Initiierung und Durchführung speziell dieser Studien sind Kernziele des Deutschen Konsortiums translationaler Krebsforschung (DKTK). Es fehlte jedoch an übersichtlichen, übergreifenden, fokussierten qualitätsgesicherten Informationen über laufende Therapiestudien in der onkologischen Spitzenforschung, die auch einen raschen Zugriff auf spezielle molekulare Einschlusskriterien für die Teilnahme von Patienten ermöglichen. Um diese Lücke zu schließen, wurde das zentrale Studienregister des DKTK aufgebaut. Es bietet Betroffenen und behandelnden Ärzten auf einfache Art einen Überblick zu onkologischen Studien an den Standorten des DKTK und Kooperationspartnern, die momentan Patienten aufnehmen. Mithilfe einer Suchfunktion können Nutzer die für sie passenden Studien, z. B. mit einem bestimmten molekularen Marker, und den Ansprechpersonen aktiver Standorten gezielt auffinden (► Abb. 1).

Innovativ: Merkmale des DKTK-Studienregisters

Der Schwerpunkt des DKTK-Studienregisters liegt ganz grundsätzlich auf therapeutischen, onkologischen Studien, in denen neue Wirkstoffe, chirurgische oder strahlentherapeutische Verfahren geprüft werden. Hierbei erfolgt eine Konzentration auf klinische Studien der Phasen I, I-II und II. Eine Ausnahme im DKTK-Studienregister stellen klinische Stu-

dien der Thorax-Onkologie dar. Diese werden im Rahmen einer Kooperation mit dem *nNGM Lungenmedizin* (Nationales Netzwerk genomische Lungenmedizin) für alle Phasen erfasst und speziell für die Veröffentlichung im *nNGM* auf deren Webseite bereitgestellt. Ein weiterer Schwerpunkt des DKTK-Studienregisters sind akademische, sogenannte „Investigator-initiierte“ Studien (IITs), die von Fachleuten

an den Standorten geleitet werden. Für diese Studien sind ebenfalls alle Phasen der Entwicklung neuer Therapien im DKTK-Studienregister berücksichtigt. Zu den besonderen Merkmalen gehören auch eine zentrale, qualitätsgesicherte Erfassung und die harmonisierte Ergänzung der standardisierbaren Ein- und Ausschlusskriterien, wie klinische Subentitäten und molekulare Marker.

Die Basis: Lokale Studienregister zertifizierter onkologischer Spitzenzentren

Das DKTK-Studienregister baut auf den lokalen Informationsplattformen deutscher Comprehensive Cancer Center für die am Standort laufenden Studien auf, bündelt einen Teil dieser Angaben im DKTK-Studienregister und ergänzt um neue DKTK-spezifische Informationen. Übliche Parameter in lokalen Studienregistern, teilweise auch in übergreifenden Registern, sind ein öffentlicher, laienverständlicher Titel, der vollständige wissenschaftliche Titel, die Phase der Studie, der Status der Studie, die klinische Abteilung und die Kontaktdaten der Ärzte und des Studienpersonals vor Ort für unterschiedliche Anfragen. Lokale Register richten sich an Ärzte und Patienten, und stellen umfassend die Studienaktivität am Standort dar. Neben Therapiestudien sind auch andere Studientypen, wie Begleitstudien oder rein diagnostische Studien, Bestandteil der lokalen Register.

Starke Partner: Lokale Register stellen Daten bereit – die zentrale Arbeitseinheit übernimmt

Die zentrale Organisationseinheit für das DKTK-Studienregister (CCP-Office) fordert vierteljährlich Studienprofildaten bei den Standorten an und übernimmt die qualitätskontrollierte Erfassung (► Abb. 2). Es werden nur Studien aufgenommen, für die durch die lokalen oder globalen Register umfassende öffentlich zugängliche Informationen für Ärzte und Patienten, insbesondere die Ein- und Ausschlusskriterien, verfügbar sind. Eine erste Herausforderung in der Zusammenführung von Studieninformationen verschiedener Standorte besteht darin, identische Studien zu identifizieren. Dann werden verfügbare allgemeine Informationen, z. B. Registrierungs-Nummern, der wissen-



Abb. 1: Öffentliches Studienregister der „Klinischen Plattform“ des DKTK.

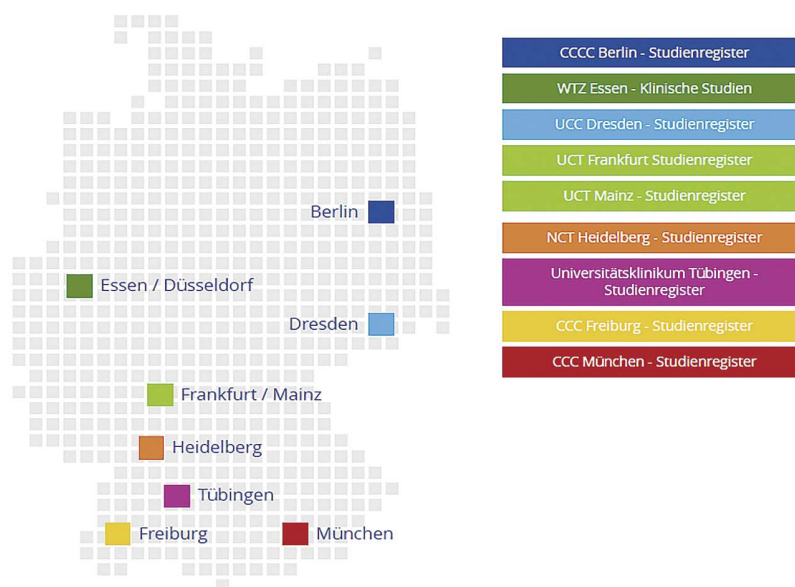


Abb. 2: Aktuell beteiligte Standorte.

schaftliche Titel und die Phase der Studie übernommen. Diese Angaben sind in der Regel in den lokalen Registern und den globalen Registern identisch. Anders verhält es sich mit Informationen, die charakteristisch für Standorte sind. Dabei handelt es sich um die lokale Ansprechperson mit E-Mail-Kontakt und um den am Standort typischerweise verwendeten sprechenden Studienkurztitel sowie den Link auf

das lokale Register. Diese lokal unterschiedlichen Ausprägungen werden ebenfalls ergänzt, so dass eine optimierte Kommunikation für die Rekrutierung möglich wird. Die dritte und wichtigste Daten-gruppe für die Suchtools, ist die Ergänzung von neuen Parametern, die eine sinnvolle und nutzerfreundliche Ordnung der Studien und die Erweiterung von Suchfunktionen ermöglicht. Dazu ist eine

Lokal, bereitgestellte Daten	Zentral ergänzte Daten & Beispiele
1) Studientitel 2) EudraCT-Nr. und/oder NCT-Nr. und/oder DRKS-Nr. 3) Standort 4) Standort Kurztitel 5) Nachname Kontakt 6) E-Mail Kontakt 7) Weiterführende Informationen (Link auf ausführliche Informationen)	1) Erkrankung/Klinisch relevante Gruppe – Diagnose & Morphologie-Code: Adenokarzinom des Magens, gastrointestinales Plattenepithelkarzinom 2) Altersgruppe: Kinder unter 18 Jahren, Erwachsene 3) Therapielinie (Erkrankungsphase): Erstlinie, Zweitlinie, unspezifisch 4) Molekulare Stratifizierungsmerkmale: ALK, BRAF, EGFR, FLT3-IDT, IDH1, KIT, KRAS, MET, RAS, Triple- (HER2/ER/PR-), etc.

Tab. 1: Sparsam & effizient, der Studienprofil-Datensatz.

DKTK-Studienregister

- » Neuroonkologie
- » Kopf-, Hals-Tumoren
- » Thoraxonkologie
- » Gastrointestinale Onkologie
 - » Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)
 - » Kolorektale Lebermetastasen
 - » Kolorektales Karzinom
 - » Leber/Galle
 - » Magen-/Ösophaguskarzinom
 - » Neuroendokrine Tumore
 - » Pankreaskarzinom
 - » Rektumkarzinom
- » Gynäkologische Onkologie
- » Urogenitale Tumoren
- » Dermatologische Onkologie
- » Hämatologische Neoplasien
- » Sarkome
- » Blastome
- » Solide Tumore und Neoplasien
- » Sonstige

DKTK-Studienregister
 Dr. N. Gökbüget, Dipl.-Biol. K. Ithig | Ohne Gewähr für Richtigkeit oder Vollständigkeit | oop@dkfz.de

Abb. 3: Anwenderorientierte Suchoptionen.

fachliche Bearbeitung der Studien erforderlich. Zu den Überarbeitungen gehört zunächst die genaue Identifikation der Krankheitsbilder. Dies ist die Voraussetzung für eine sinnvolle Suchfunktion. Gerade bei der zunehmenden Zahl von Basket-Studien ist die Identifikation der Subentitäten sehr wichtig. Dazu kommt die Zuordnung der Studien zu einer bestimmten Therapielinie, die eine Sortierung der Studien auf

der Webseite ermöglicht und den Bedürfnissen der behandelnden Ärzte entgegenkommt. Ein ganz spezielles Feature des DKTK-Studienregisters ist die Bereitstellung von Informationen zu molekularen Markern oder Oberflächenmarkern, die als Zielstrukturen für die Therapie oder als Einschlusskriterien definiert sind. Für die zunehmende Zahl von molekular zielgerichteten Therapien ist es so möglich, gezielt nach

Studien für bestimmte genetische Veränderungen zu suchen. Für viele Studien wird so eine Suche nach genetischen Mutationen im Sinne von „wildtyp“ oder „mutiert“ möglich. Seltener sind die Vorgaben der Studie auch granularer und ermöglichen eine Suche nach einer bestimmten Varianz (BRAFv600). Eine zentrale Erfassung von Detailinformationen, z. B. vollständige Ein- und Ausschlusskriterien ist nicht erforderlich, da diese über einen Link zu den weiterführenden Registern zugänglich sind. Eine Doppelerfassung von Informationen wird so weitestgehend vermieden (► Tab. 1: Datensatz mit Beispielen). Die genannten Ergänzungen werden somit ressourcenschonend für alle Standorte zusammen vorgenommen. Dies erfordert Fachkompetenz und eine zum Teil tiefgehende Recherche und Rücksprachen mit beteiligten Wissenschaftlern.

Output des DKTK-Studienregisters

Die Studien werden für jede onkologische Entität als Webseite in komfortabel durchsuchbarer Form dargestellt. Innerhalb jeder Entität erfolgen weitere Untergliederungen in klinisch-relevante Gruppen. Aktuell beinhaltet die Datenbank über 500 Studien, ca. 50 % der Studien werden für Patienten als erste Behandlungsoption (Erstlinie) bzw. anschließende Behandlungsoptionen (Zweitlinie) angeboten. Über 80 verschiedene molekulare Marker sind erfasst und 30 % der Studien sind hierüber in der Detailsuche aufzufinden. Zu jeder Studie lassen sich die Details und somit auch die aktiven Links auf weiterführende Informationen in anderen Registern sowie Kontaktinformationen in einem Datenblatt als pdf herunterladen, speichern oder ausdrucken. Es kann nach allen Standorten, einzelnen DKTK-Standorten und Kooperationspartnern gesucht werden (► Abb. 3).

Fachübergreifende Zielgruppen

Das DKTK-Studienregister richtet sich an alle Fachkreise, die sich relevante Informationen über aktive onkologische Studien im translationalen Kontext der patientenorientierten Forschung beschaffen wollen. Es kann im Rahmen von Tumorboards eingesetzt werden, wenn erste Empfehlungen für Studienzuweisungen diskutiert werden. Es richtet sich aber auch an die Fachgruppe der Molekularpathologen, die im Falle des Vorliegens molekularer Marker erste Vorschläge für Studienoptionen, z. B. eine übersichtliche Liste von Studien mit ausgewiesenen molekularen Markern als aktive Links in den Befund integrieren wollen. Dies wäre eine wünschenswerte Vorabinformation für den Prüfer, der anhand der weiteren Studieneinschlusskriterien genauer prüft, ob der Patient eingeschlossen werden kann.

Perspektiven

Aktuell werden die Daten vierteljährlich durch die Standorte bereitgestellt und zentral erfasst. Es ist perspektivisch ohne größeren Aufwand möglich, eine schnellere Taktung einzuführen, da es sich um eine zeitliche Veränderung gleichbleibender, mittlerweile etablierter, Arbeitsschritte handelt.

Der Vorteil einer zentralen Datenbank zeigt sich auch im Umgang mit zu erwartenden, technischen Anpassungen. Anstatt mehrere Re-

gister gleichermaßen weiterzuentwickeln, können gezielte Modifikationen im translationalen Kontext rasch und ressourcenschonend an einer Stelle vorgenommen werden. Ein Beispiel wäre die inhaltliche Ergänzung um Kategorien für molekulare Marker, um die Suche zu erleichtern und die Art der genetischen Mutation (Amplifikation, somatische Mutation, Alteration, etc.) oder auch Synonyme von Markern zu berücksichtigen. Grundsätzlich ist es auch denkbar, die Datenbank für ein übergreifendes Rekrutierungstool einzusetzen um z. B. über Klinikinformationssysteme geeignete Patienten für klinische Studien zu identifizieren. Solche „Matches“ sind bereits jetzt für Patienten mit bestimmten ICD-10-Diagnose-Codes und ICD-O-3-Morphologie-Codes, der entsprechenden Altersgruppe und diagnostizierten bzw. dokumentierten molekularen Markern denkbar. Die Bereitstellung der essentiellen „Werte-Paar-Partner“ für den Abgleich in verschiedenen Systemen ist hiermit gegeben und dies stellt einen wichtigen Baustein im Kontext technisierter Rekrutierungstools dar. Über die benannte Person für die Rekrutierung und das Vorliegen der E-Mail ist eine automatisierte Meldung geeigneter Patienten standortintern, aber auch prinzipiell standortübergreifend, möglich. Letzteres mag interessant für die Prüfarzte sein, die auch die Funktion eines Leiters der gesamten klinischen Studie übernehmen und

anonymisierte Meldungen über potentiell geeignete Kandidaten erhalten könnten. Durch die Integration des lokalen Studienkurztitels in die Datenbank ist auch für eine klare, standortspezifische Kommunikation gesorgt. Die Daten können in Form einer XML-Datei den Standorten wieder zu ihrer Verwendung zurückgespielt werden.

Seit 2016 beteiligen sich 10 DKTK-Standorte und ihre angegliederten Partner am DKTK-Studienregister (<https://dktk.dkfz.de/de/klinische-plattformen/studienregister>). Im Rahmen von Kooperationen wird die Plattform in diesem Jahr ausgebaut und neue studienaktive Kooperationspartner angebunden. Die Beteiligung am DKTK-Studienregister ist auch für weitere Standorte bei Interesse grundsätzlich möglich.

Korrespondenzadresse:

Dipl.-Biol. Kristina Ihrig
Universitätsklinikum Frankfurt
Medizinische Klinik II, Hämatologie
und Onkologie
Office der Clinical Communication
Plattform (CCP-Office) des DKTK
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Kristina Ihrig

