

Wissen aus erster Hand

Kursbuch für Prüfärzte (Teil 1)

Klinische Studien finden zunehmend auch in ärztlichen Praxen statt. Immer mehr forschende Pharmaunternehmen suchen für Arzneimittelstudien Prüfärzte im ambulanten Bereich. Das eröffnet qualifizierten Praxisinhabern ein interessantes Marktfeld. Die DZKF bietet Ihnen in diesem Beitrag einen umfassenden Überblick über die Voraussetzungen für die Aufnahme einer Prüfärzttätigkeit sowie praktische Beispiele, wie Sie diese erlangen können. Der zweite Teil dieses Beitrags wird in der nächsten Ausgabe der DZKF (DZKF 1/2-2002) erscheinen.

Autor: Gunnar Stierle

Prüfärzte werden gesucht

Mit wachsender Tendenz suchen Arzneimittelhersteller und Auftragsforschungsinstitute (CRO) Prüfärzte im Internet. So ist zum Beispiel unter www.gesundheitswesen.de zu lesen:

GlaxoWellcome führt in verschiedenen Indikationen klinische Prüfungen durch. Für diese Studien werden Patienten als Studienteilnehmer oder Ärzte als Prüfärzte gesucht. Beachten Sie bitte, dass die derzeit zur Teilnahme angebotenen klinischen Prüfungen nur eine Auswahl darstellen und wir diese Indikationenliste in Zukunft erweitern werden.

Was Sie beachten müssen:

- Interessantes Marktfeld für Niedergelassene
- Auch künftig bleibt Bedarf an Arzneimittelprüfungen
- Zweijährige Erfahrung mit klinischer Prüfung nötig



Indikationen/Therapiegebiete, zu denen klinische Studien durchgeführt und Teilnehmer gesucht werden:

- Atemwege: Asthma, Chronische Bronchitis
- Magen-Darm
- Zentrales Nervensystem: Epilepsie

GlaxoSmithKline ist nur ein Beispiel. Viele der forschenden Arzneimittelhersteller kommen je nach Indikation und Studienzweck als Sponsor für Arzneimittelstudien in Frage.

Nebenstehend finden Sie eine zufällige Auswahl von Arzneimittelherstellern für eine Kontaktaufnahme.

Der Zeitpunkt ist günstig

Das Interesse an niedergelassenen Prüfärzten hat einen besonderen Grund: Ein großer Teil der wichtigen klinischen Studien wandert in das Ausland, weil dort die Durchführung einfacher ist. Daher ist der Zeitpunkt für interessierte Ärzte aus Deutschland durchaus günstig.

Die Teilnahme an klinischen Studien ist allerdings nicht nur eine lukrative Einnahmequelle, sie ist auch zeitaufwendig und erfordert zudem eine Reihe von Voraussetzungen, deren Erfüllung gerade zu Beginn zeitlich zu Buche schlagen und Behandlungszeit limitieren.

Wer dies aus einer langfristigen Perspektive heraus nicht scheut, wird gerade im Internet immer mehr Ansprechpartner finden. So beabsichtigt das Bundesforschungsministerium, bis Jahresmitte ein Online-Register für klinische Studien ins Internet zu stellen, in das sich auch Pharmaunternehmen und Auftragsforscher eintragen könnten.

Unter welcher Adresse dieser neue Service hinterlegt werden soll, steht allerdings noch nicht fest.

Fragen Sie bei Interesse an der Prüfärzttätigkeit auch Ihre Pharmavertreter oder surfen Sie einmal zu

Zufällig ausgewählte Arzneimittelhersteller zur Kontaktaufnahme

AstraZeneca GmbH

Tinsdaler Weg 183,
22880 Wedel,
Tel.: 04103 / 708-0

Aventis Pharma AG

Theodor-Heuss-Allee 2,
60486 Frankfurt,
Tel.: 069 / 305-15080

Bayer AG

Bayerwerk,
51368 Leverkusen,
Tel.: 0214 / 30-1

Essex Pharma GmbH

Thomas-Dehler-Str. 27,
81737 München, Tel.: 089 /
62731-0

Glaxo Wellcome GmbH & Co.

Alsterufer 1,
20354 Hamburg,
Tel.: 040 / 41523-0

Janssen Cilag GmbH

Raiffeisenstr. 8,
41470 Neuss,
Tel.: 02137 / 955-0

Merck KGaA

64271 Darmstadt,
Tel.: 06151 / 720

Novartis Pharma GmbH

Roonstr. 25,
90429 Nürnberg,
Tel.: 0911 / 273-0

Pfizer GmbH

Pfizerstr. 1,
76139 Karlsruhe,
Tel.: 0721 / 6101-01

Sanofi-Synthelabo GmbH

Potsdamer Str. 8,
10785 Berlin,
Tel.: 030 / 2575-2000

Schering AG

13342 Berlin,
Tel.: 030 / 468-15305

Schwarz Pharma AG

Alfred-Nobel-Str. 10,
40789 Monheim,
Tel.: 02173 / 48-0

den Internetadressen der (zufällig ausgesuchten) Auftragsforschungsinstitute.

Der Prüfärz

Der Prüfärz ist die Person, die für die Durchführung einer klinischen Prüfung an einem Prüfzentrum verantwortlich ist. Er wird auch als Prüfer oder Investigator bezeichnet.

Führt an einem Prüfzentrum eine Gruppe von Personen die klinische Prüfung durch, so wird der Prüfer als verantwortlicher Leiter der Gruppe auch verantwortlicher Prüfer oder Principal Investigator genannt. Die Mitglieder der Gruppe, die vom Prüfer benannt und überwacht werden sowie wesentliche prüfungsbezogene Maßnahmen durchführen bzw. prüfungsrelevante Entscheidungen treffen, wie Assistenzärzte, Ärzte in der Ausbildung oder wissenschaftliche Mitarbeiter, werden in diesem Fall als Zweitprüfer bzw. Sub-Investigator geführt.

Der Prüfärz kann, muss aber nicht auch der Leiter der klinischen Prüfung (LKP) sein. Diese Funktion ist im Arzneimittelgesetz beschrieben. Der Leiter der klinischen Prüfung trägt die Gesamtverantwortung der Studie. Er entscheidet unter anderem auch über Fortführung oder Abbruch der Studie.

Wird eine Studie an mehreren Prüfzentren (Multicenterstudie) durchgeführt, können in den verschiedenen Zentren Studienkoordinatoren bestimmt werden.

Die Ethikkommission

Alle Unterlagen, die das gesamte Prüfungsvorhaben beschreiben mit seinem Ziel, der bisherigen Datenlage, den Risiken sowie der

Durchführungs- und Auswertungsplanung, müssen der für den Leiter der klinischen Prüfung zuständigen Ethikkommission zur Begutachtung vorgelegt werden. Dazu gehören auch der Prüfplan, der Dokumentationsbogen und die Patientenaufklärung.

Die Ethikkommission ist ein vom Versuch unabhängiges, mit Medizinern und Nichtmedizinern besetztes Gremium. Sie überprüft die wissenschaftliche Qualität des klinischen Versuchs und beurteilt ihn aus ethischer Sicht.

Die Aufgaben der Ethikkommission sind unter anderem in den Verfahrensgrundsätzen der Arbeitsgemeinschaften der Ethikkommissionen in Deutschland geregelt.

Hierzu gehören zum Beispiel

- Hinweise, Empfehlungen, positive oder negative Stellungnahmen zum Studienprojekt
- die Genehmigung des Prüfplans sowie aller weiteren Prüfplanänderungen
- die Entscheidung über die Patientenaufklärung, Patienteninformationen und Patientenrekrutierung.

Der Prüfplan

Der Prüfplan ist die detaillierte Beschreibung des Ablaufes einer klinischen Prüfung. Er wird auch Study Protocol genannt. Er enthält die wissenschaftliche Begründung, die Ziele, die biometrische Planung und beschreibt die Verantwortlichkeiten bei der Studie. Weiterhin sind die verwendeten Geräte und Methoden festgehalten.

Erstellt werden die Prüfpläne von Monitoren bzw. auch von den beauftragten Auftragsforschungsinstituten, wenn sie das Monitoring direkt mit übernehmen.

Prüfpläne haben einen gewissen Aufbau. Oben befinden sich diverse Formblätter wie zum Beispiel:

- die Einverständniserklärung des Prüfarztes zur ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Studie
- die Prüfplan-Genehmigung der zuständigen Ethikkommission

Zufällig ausgewählte Auftragsforschungsinstitute

BZT - Biometrisches Zentrum für Therapiestudien GmbH

Pettenkoferstraße 35,
80336 München,
Tel.: 0 89 - 5 44 20 - 20
www.bzt-munich.de

CRO München GmbH Klinische Forschung

Altheimer Eck 6,
80331 München,
Tel.: 0 89 - 23 66 50 - 0
www.cro-munich.com

CSG

Wichmannstr. 5,
10787 Berlin
Tel.: 0 30 - 23 08 09 20
www.csg-germany.com

KFM - Klinische Forschung GmbH München

Landsberger Straße 338,
80687 München
Tel.: 0 89 - 56 00 - 0
www.kfm-cro.de

Medical Consulting Dr. Schlichtiger GmbH

Brunnstraße 5-7,
80331 München
Tel.: 0 89 - 6 73 79 16
www.medicalconsulting-muc.de

Quintiles GmbH

Schleussnerstraße 42,
63236 Neu-Isenburg
Tel.: 0 61 02 - 29 62 28
www.quintiles.de

MZD

Mühlweg 2b
82054 Sauerlach
Tel.: 0 49 - 8 10 46 63 10
www.mzd.de

- eine Vertraulichkeitsvereinbarung, dass der Prüfplan nur Personen zugänglich ist, die an der Studie oder deren ethischer Prüfung beteiligt sind.

Der Prüfplan beginnt mit einer Zusammenfassung der Studie. Hieraus kann ein Überblick gewonnen werden über

- das Studiendesign
- das einzuschließende Patientenkollektiv
- die Gesamtpatientenzahl
- das Dosisregime
- die Untersuchungen
- die Diagnosen
- die Zielkriterien
- die Phase der klinischen Prüfung
- primäre und sekundäre Endpunkte
- die Sicherheitsvorkehrungen.

Als eine Art Arbeitsanweisung zeigt ein Flow Chart den Ablauf der Studie schematisch auf. Weiterhin werden theoretische und klinische Hintergründe und Fragestellungen dargelegt. Ebenso wird das Prüfmedikament mit seinen präklinischen und klinischen Ergebnissen vorgestellt, ggf. erfolgt auch ein Vergleich zu Medikamenten gleicher oder ähnlicher Indikation.

In einem weiteren Kapitel werden die Ziele der Studie dargelegt. Es folgen Ausführungen zu regulatorischen und ethischen Aspekten wie die Meldung der Studie an die zuständige Bundesoberbehörde. Meist nimmt das Auftragsforschungsinstitut diese Meldung vor. Weitere Kapitel befassen sich mit dem Studiendesign und dem Patientenkollektiv.

Für den Prüfarzt wesentlich sind die Kapitel zur Studienmedikation und begleitenden Behandlung sowie zum Ablauf der klinischen Prüfung. Hier wird detailliert vorgeschrieben, wann welche Patientenbesuche und Untersuchungen sowie die Datenaufzeichnung während der Studie vorzunehmen sind.

In weiteren Kapiteln folgen Aussagen zu

- den anzuwendenden statistischen Methoden
- den Verantwortlichkeiten während der Studie





- den Verpflichtungen der an der Studie beteiligten Personen
- den behördlichen Maßnahmen
- Empfang, Lagerung und Aufzeichnung der Prüfmedikation
- der Veröffentlichung von Daten aus der Studie
- studienrelevanten Aufzeichnungen und Dokumenten, die vom Prüfarzt zur Verfügung zu stellen und aufzubewahren sind
- der Patientenversicherung.

Eine klinische Prüfung sollte in Übereinstimmung mit dem Prüfplan durchgeführt werden. Alle klinischen Prüfungsdaten sind so aufzuzeichnen und aufzubewahren, dass eine korrekte Berichterstattung, Interpretation und Überprüfung möglich ist.

Die Grundsätze der Guten Klinischen Praxis

Zu den wesentlichen Grundsätzen der Guten Klinischen Praxis gehört, dass klinische Prüfungen entsprechend den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt werden und die geltenden rechtlichen Bestimmungen erfüllen. Eine klinische Prüfung sollte nur begonnen werden,

wenn die zu erwartenden Vorteile die Risiken rechtfertigen. Dabei gehen die Rechte und Sicherheit der Probanden vor die Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft.

Grundsätzlich hat ein Arzt die medizinische Versorgung der Probanden und die in ihrem Namen getroffenen Entscheidungen zu verantworten. Jeder Proband ist vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung aufzuklären. Dies ist in einer freiwillig abgegebenen Einwilligungserklärung von ihm zu bestätigen. Alle Aufzeichnungen, die eine Identifizierung der Probanden ermöglichen, sind vertraulich zu behandeln.

Die Prüfpräparate sind entsprechend der Vorgaben in der Guten Herstellungspraxis herzustellen, zu lagern und zu handhaben sowie nach dem genehmigten Prüfplan anzuwenden. Zudem sollten Systeme eingeführt werden, die die Qualität jedes Aspektes der klinischen Prüfung gewährleisten.

Die Voraussetzungen beim Prüfarzt

Zur Durchführung der klinischen Studie benötigt der Prüfer

- eine mindestens zweijährige Erfahrung mit klinischen Prüfungen

- genügend Zeit für die Vorbereitung und Beschäftigung mit der Prüfdokumentation (Prüfplan, -bogen, Prüferinformation usw.)
- eine ausreichende Zahl qualifizierter Mitarbeiter, die über den Prüfplan, das Prüfpräparat und die prüfungsrelevanten Aufgaben, Pflichten und Rechte informiert sind
- geeignete Räumlichkeiten, Einrichtungen, Geräte und andere Sachmittel.

Die Europeanorm EN 540 verlangt Standardarbeitsweisen für folgende Prozesse:

- Widerruf des Patienten
- Erhalt des Einverständnisses
- Überwachung der Studie
- Datenschutz des Patienten
- Sicherheit der Case Report Forms
- Unerwünschte Ereignisse und Effekte
- Aufbewahrung der Unterlagen.

Grundkenntnisse erlangen

Für den Start in die Prüfarztstätigkeit sind dies nur die formalen Anforderungen. Als angehender Prüfarzt ohne aktuelle Erfahrungen mit klinischen Studien ist zunächst ein Gesamtverständnis erforderlich. Hierfür bieten Sponsoren und CROs, Kammern und Verbände einschlägige Bildungs- und Qualifikationsmöglichkeiten, zum Beispiel

„Prüfarzt in klinischen Studien“

Akkreditierte Fortbildungsveranstaltung bei der Ärztekammer Rheinhessen; durchgeführt vom Koordinierungszentrum für Klinische Studien des Fachbereiches Medizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz.

Um die sofortige Mitarbeit in klinischen Studien und die Bewertung anstehender Projekte zu erleichtern, soll dieser Intensivkurs den Teilnehmern die Grundbegriffe, Richtlinien, Werkzeuge und die organisatorischen Aspekte der Durchführung vermitteln.

Dabei wird ein breites Themenspektrum von den Grundlagen der Biometrie über rechtliche Aspekte, das Führen von Studiendokumenten bis hin zum Einsatz von Online- Dokumentationssoftware vorgestellt.

Zweitägiger Kurs, 550 DM,

Info: info.imsd.uni-mainz.de/kks

„Prüfarztkurs“

Zentrum für Klinische Pharmakologie Tübingen-Stuttgart mit dem Koordinierungszentrum für Klinische Studien KKS. Der Prüfarztkurs richtet sich an Ärzte, die klinische Prüfungen durchführen möch-

ten und soll den Teilnehmenden die Kenntnisse vermitteln, die zur verantwortlichen Beteiligung als Prüfarzt benötigt werden.

Abgedeckt werden:

- Gesetzliche und ethische Rahmenbedingungen
- Ethikkommission
- Klinische Prüfung von Medizinprodukten
- Strahlenschutzbestimmungen bei klinischen Prüfungen
- Biometrische Planung
- Planung der Organisation und Verantwortlichkeiten
- Praktische Durchführung und Monitoring der Prüfung
- Ergebnisbewertung, Berichterstellung, Publikation
- Anforderungen an die Studienplanung für pharmakoökonomische Aussagen

34-stündiger Kurs (5 Tage),

Info: Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Frau Bösel Tel. 0 70 71 - 2 98 59 01

Auch Mitarbeiter müssen qualifiziert werden

Um die Qualität klinischer Forschung zu verbessern und die Kompetenz im Bereich der klinischen Studien in Deutschland weiter zu entwickeln, fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung mit einer Anschubfinanzierung seit 1999 acht Zentren in

- Düsseldorf
- Freiburg
- Heidelberg
- Leipzig
- Magdeburg
- Mainz
- Marburg
- Tübingen



Diese Koordinierungszentren für klinische Studien KKS bieten sowohl für Ärzte als auch deren Mitarbeiter Qualifizierungen an. Darunter befindet sich die

„Ausbildung zum Studienassistenten“

Ebenfalls eine Zusatzqualifikation für medizinische Assistenz- und Pflegeberufe bietet der Arbeitskreis Study Nurse. Der Arbeitskreis entstammt der Arbeitsgemeinschaft für angewandte Humanpharmakologie AGAH e.V.

„Study Nurse“

Die im angelsächsischen Sprachraum als Study Nurse bezeichneten Mitarbeiter unterstützen den

Prüfarzt in der fachgerechten und qualitativ hochwertigen Durchführung klinischer Studien am Menschen. Der Beruf ist in Deutschland noch relativ unbekannt. Die Qualifikation basiert auf einer Seminarweiterbildung, einem Fernkurs und einer Hospitation mit begleitenden Hausarbeiten:

- 3-tägiges Einführungsseminar
- Selbststudium
- Hospitation
- 1-wöchiges Blockpraktikum
- Selbststudium
- Hospitation
- 4-tägiges Abschlusssseminar

Die Gesamtdauer der Weiterbildung beträgt etwa sechs Monate. Die Gesamtkosten betragen 3 900 DM.

Info: Arbeitskreis Study Nurse

Tel. 0 40 - 63 85 26 99

www.studynurse.de

„Einführungskurse für Prüfarzte und Mitarbeiter“

bieten auch die CRO, zum Beispiel die Akademie der Geelen & Geelen GmbH. Hier werden Seminare zu Marketing, Kommunikation, Qualitätsmanagement und Controlling angeboten.

Info: Tel. 0 81 04 - 66 31 - 0

www.akademie-training.org

Rechtzeitig Infrastruktur schaffen

Sehr schnell wird der angehende Prüfarzt mit der Fülle an Forderungen und notwendigen Prozessen überschüttet. Hier hilft ihm neben den vorstehend dargestellten strukturellen Voraussetzungen (Mitarbeiter, Qualifikation, Raum, Gerät, Methodik etc.) nur der rechtzeitige Aufbau einer den künftigen Anforderungen entsprechenden leistungsfähigen prozessbezogenen Infrastruktur.

Wohl dem, der zu diesem Zeitpunkt bereits über ein Qualitätsmanagementsystem verfügt. Denn sicher zu stellen, dass alle Anforderungen erfüllt werden, steht der Systematik eines QM-Systems kaum nach.

Zumal werden viele Elemente eines QM-Systems nach DIN ISO 9000 bereits durch die Anforderungen an die Studientätigkeit angesprochen:

- Verantwortung des Prüfarztes/der Praxisführung
- Vertragsprüfung
- Designlenkung
- Datenlenkung
- Kennzeichnung und Rückverfolgbarkeit von Produkten / Prüfmedikation
- Prozesslenkung / Prüfplan
- Prüfungen, Prüfmittel, -status
- Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen

- Handhabung, Lagerung und Transport (der Prüfmedikation)
- Lenkung von Qualitätsaufzeichnungen
- Interne Audits (durch Monitore)
- Schulung
- Statistische Methoden

Eine prozessbezogene Organisation und Dokumentation kann sich an den Verpflichtungen und Aufgaben der Prüfarzte und den daraus entstehenden Abläufen orientieren. Dazu zählen grundsätzlich:

- Informationsbeschaffung (rechtliche Grundlagen, Methodik etc.)
- Qualifizierung (Prüfarzte und Mitarbeiter)
- Bereitstellung geeigneter Räume
- Beschaffung erforderlicher Sachmittel (u.a. zweite Kommunikationsstruktur mit Telefon, Fax etc.)
- Sicherstellung aktueller relevanter Informationen
- Beziehungspflege zu CRO / Monitoren / Sponsoren
- Patientenverfügbarkeit (Diagnosestatistik, „dummy run“)

Räumliche und technische Ausstattungen

Wer neben der Kassen- und Privatpraxis den Aufbau einer Prüfarztpraxis betreibt, muss sich bereits im Vorfeld auf einige Erfordernisse einrichten. So bedarf es eines freien Raumes, in dem der Monitor bei seinen häufigen Besuchen ungestört arbeiten und mit dem Prüfarzt und seinen Mitarbeitern Besprechungen abhalten kann.

Hier sollten auch alle Studienunterlagen gesammelt aufbewahrt sein, sodass auch der Prüfarzt und die Studienhelferin den Raum jederzeit für Studienzwecke getrennt vom üblichen Praxisablauf nutzen können. Da in der Zwischenzeit mit Monitoren kommuniziert wird und häufiger umfangreiche Case Report Forms per Fax versendet werden, sollten in diesem Raum auch separate Telefon- und Faxgeräte mit eigenen Anschlüssen vorgehalten werden.

Für die Aufnahme, Verarbeitung und Verwaltung der Studiendaten ist ein EDV-Arbeitsplatz mit entsprechenden Programmen sinnvoll.

Für medizintechnische Geräte sind Eichungen, Kalibrierungen und Standardisierungen einzuplanen, zum Beispiel, um in multicentrischen Studien eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erreichen. Die genauen Vorgaben hierzu stehen im Prüfplan.

Ohne Probanden kann der Prüfarzt nicht landen

Die Verfügbarkeit von Patienten unterliegt in der Praxis einer häufigen Fehleinschätzung. Die Anzahl



der Patienten, die in etwa für die relevante Diagnose in Frage kommen, ist keinesfalls gleich der verwendbaren Probanden. So mancher Patient sagt eine Teilnahme nach der Aufklärung ab. Die Ein- und

Ausschlusskriterien selektieren zudem einen Großteil des Potentials heraus. In der Praxis wird von einem Erfahrungswert von einem Zehntel ausgegangen, die dann wirklich an der Studie teilnehmen.

Damit ein Prüfarzt überhaupt auf der Liste der in Frage kommenden Prüfzentren landet und nicht unnötig ein hoher Aufwand ohne Erfolg betrieben wird, findet in der Planungsphase der Studie bereits ein Screening der Patientenunterlagen (retrospektiv) und aktuell erscheinenden Patienten

(prospektiv) statt. In der EDV wird mit einem „dummy run“ geprüft, welche Patienten für die Studie geeignet wären.

Erst nach dem Einverständnis ausgewählter Patienten ist dann durch studienspezifische Maßnah-

men wie Labortests oder Röntgenuntersuchungen prüfbar, wer auch tatsächlich in die klinische Prüfung einbezogen werden kann.

Der Count-down läuft

Nach diesen grundsätzlichen zu beachtenden Verpflichtungen, Aufgaben und Abläufen sollte der Prüfarzt standardisierte Vorgehensweisen für die ersten praktischen Schritte einer Studientätigkeit entwickeln. Dazu zählen im Vorfeld einer Studie:

- Verhandlungen mit Sponsor / CRO / Monitorgesellschaft
- Einsicht in Prüfunterlagen: Prüferinformation, Prüfplan, Prüfbogen
- Befassen mit der Prüfmedikation
- Besprechen des Prüfarztordners
- Definition der Verantwortlichkeiten
- Klärung der Publikationsrechte
- Vereinbarung des Honorars
- Abschluss des Leistungsvertrages mit dem Sponsor
- Unterzeichnung des Prüfplans
- Klärung der Verfahrensweise mit / bei der Ethikkommission
- Meldung der Prüfung bei der Landesbehörde



- Vorbereitung der erforderlichen Dokumente für den Sponsor / die Ethikkommission (Prüfplan, Vitae, Einwilligung, Vertraulichkeitsabkommen etc.)

Studium der Studienunterlagen

Haben Prüfarzt und Sponsor / CRO grundsätzlich Interesse an einer konkreten Zusammenarbeit und ermöglicht dies die Eignung des Prüfarztes, seiner Praxis und der möglichen Probanden, so muss sich der Prüfarzt zunächst eingehend mit den vom Sponsor bereitgestellten Prüfunterlagen und dem Prüfmedikament befassen.

Der Zeitaufwand hierfür ist beträchtlich, zumal, wenn dieses Studium der umfangreichen Unterlagen noch parallel zur Kassen- und Privatpraxis betrieben werden muss. Kalkulieren Sie hierfür durchaus einen Zeitraum von einem Monat ein.

Prüferinformation und Prüfplan geben bereits detailliert Auskunft über den zu erwartenden Studienablauf. Der Prüfarztordner ist einer von zwei Studienordnern. Der andere ist der des Sponsors bzw. seiner CRO.

Die Ordner werden nach SOP-Vorgaben vom Monitor erstellt. Der Prüfarztordner, als Investigator's File bezeichnet, wird dem Prüfarzt beim Initiierungsbesuch zum Studienbeginn ausgehändigt. Die Ordner ermöglichen einen schnellen Zugang zu wichtigen Studienunterlagen und dienen zur Archivierung nach Beendigung der Studie.

Beide Ordner sind ähnlich aufgebaut:

- Studiendokumente
- Prüfplan
- Patienteninformation
- Patienteneinverständniserklärung
- Case Report Forms
- Investigator's Brochure
- Notfallkuverts
- Behördliche Kontakte
- Voten der Ethikkommission
- Korrespondenz, Kontakte
- Monitoring-Berichte
- Verträge, Vereinbarungen
- Prüfmedikation
- Dokumentation schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
- Auswertung, Bericht

Wichtige Begriffe und Abkürzungen

- AMG:** Arzneimittelgesetz
- Audit:** systematische und unabhängige Überprüfung
- BfArM:** Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
- BVMA e.V.:** Bundesverband Medizinischer Auftragsinstitute
- DIN:** Deutsches Institut für Normung
- Directive:** Richtlinie, bindendes EU-Recht, Mitgliedsstaaten bleibt Mittelwahl bei der Umsetzung
- CRF Case report form:** Prüfbogen, in dem die Prüfdaten protokolliert werden
- CRO Contract Research Organisation:** Auftragsforschungsinstitut, das während der Studie die Interessen des Sponsors vertritt
- Drug Accountability:** Medikamentenliste
- GCP Good Clinical Practice:** Gute Klinische Praxis, internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard
- GLP Good Laboratory Practice:** Gute Laborpraxis, internationaler Standard, in Deutschland seit 1983
- GMP Good Manufacturing Practice:** Gute Herstellungspraxis, internationaler Standard
- ICH:** International Conference of Harmonisation
- Investigator:** Prüfarzt, Prüfer, verantwortlich für die Durchführung einer klinischen Studie
- Investigator's Brochure:** Prüfarztinformation
- Investigator's File:** Studienorder des Prüfarztes / Prüfarztordner
- ISO:** Industrial Standard Organisation
- KKS Koordinierungszentrum für Klinische Studien:** eingerichtet vom Bundesministerium für Bildung und Forschung
- LKP:** Leiter der klinischen Prüfung (muss nicht Prüfarzt sein)
- Monitor:** Projektleiter, Studienbetreuer, Bindeglied zwischen Sponsor / CRO und Prüfarzt
- Monitoring Visit:** periodische Besuche des Monitors während der Studie
- Monitoring Visit Report:** Formblätter für die Dokumentation der Monitorberichte aus Besuchen und Kontakten mit dem Prüfarzt
- Note of Guidance:** Leitlinie, Empfehlung auf dem Stand des Wissens
- Pre-Study Contact:** telefonische oder schriftliche Kontaktaufnahme vor dem Besuch (Pre-Study Visit) beim Prüfarzt
- Pre-Study Visit:** Besuch des Monitors vor der Studie, um die Eignung des Prüfarztes / -zentrums festzustellen
- Principal Investigator:** verantwortlicher Prüfer
- QM:** Qualitätsmanagement
- QMS:** Qualitätsmanagementsystem
- QS:** Qualitätssicherung
- Regulation:** Verordnung, bindendes EU-Recht
- SOP Standard Operating Procedure:** schriftliche Arbeitsanweisung zur Regelung einheitlicher standardisierter Prozesse
- Sponsor:** Auftraggeber einer Studie
- UE / AE:** unerwünschtes Ereignis
- Source Data Verification:** Datenverifizierung, Originaldatenkontrolle
- SUE / SAE:** schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
- Study Coordinator:** Studienkoordinator, meist bei multicentrischen Studien
- Study Initiation Visit:** Initiierungsbesuch des Sponsors / der CRO beim Prüfarzt vor dem praktischen Beginn der Studie
- Study Protocol:** Prüfplan
- Study Nurse:** ärztliche Assistenz, zum Beispiel qualifizierte Arzthelferin
- Study Termination Visit:** Abschlussbesuch, wenn der letzte Patient die Studienphase abgeschlossen hat
- Subinvestigator:** Zweitprüfer



Mit den Unterschriften unter dem Leistungsvertrag mit dem Sponsor und den Prüfplan sowie die Bereitstellung aller erforderlichen Unterlagen für die Beratung und den Antrag bei der Ethikkommission sowie der Meldung an die Landesbehörde ist der Startschuss für die klinische Prüfung gefallen.



Ob es weitergeht, hängt nun vom Ethik-Votum ab. Für den Prüfarzt besteht eine Verpflichtung zur Beratung durch die Ethikkommission. Die zu erwartende Vorgehensweise wird nachstehend am Beispiel der Ärztekammer Nordrhein dargestellt.

Weitere Informationen finden Sie unter: www.aekno.de/htmljava/a/kommissionen/Ethik2.htm

Der Antrag, der Prüfplan, die Patienteninformation und die Einverständniserklärung müssen grundsätzlich in deutscher Sprache verfasst sein. Bei internationalen Studien in englischer Sprache kann in Ausnahmefällen eine deutsche Zusammenfassung des Prüfplanes ausreichen. Der Ethikkommission müssen über die Verpflichtung auch die Voten anderer Ethikkommissionen und die in

diesem Zusammenhang geführte Korrespondenz mitgeteilt werden.

Daraus sollte erkennbar sein, welche Änderungen gefordert und wie darauf reagiert wurde. Die Ethikkommission kann somit frühere Voten anderer Kommissionen übernehmen bzw. vermeidbare Widersprüche zu Vorvoten ausschließen.

Auftraggeber, Personen des Monitoring und Auditing, zuständige Mitarbeiter der CRO, der Leiter der klinischen Prüfung und die Prüfarzte sollen der Ethikkommission benannt und ihre Verantwortungsbereiche dargestellt werden. Zudem ist eine Erklärung abzugeben, dass die öffentlichen Kassen und sonstigen Leistungsträger nicht mit den Kosten der Studie und deren unmittelbaren Folgen belastet werden.

Beratung durch die Ethikkommission Beispiel: Ärztekammer Nordrhein

Nach § 15 Abs. 1 der Berufsordnung (BO) für die nordrheinischen Ärztinnen und Ärzte vom 14.11.1998 (Rheinisches Ärzteblatt vom 26.02.1999, Heft 3, Seite 66), die wiederum in den §§ 29 bis 32 des HeilBerG NW ihre Grundlage hat, müssen sich Ärztinnen und Ärzte „vor der Durch-

führung biomedizinischer Forschung am Menschen – ausgenommen bei ausschließlich retrospektiven epidemiologischen Forschungsvorhaben – durch eine bei der Ärztekammer oder bei einer Medizinischen Fakultät gebildeten Ethikkommission über die mit ihrem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten lassen. Dasselbe gilt vor der Durchführung gesetzlich zugelassener Forschung mit vitalen menschlichen Gameten und lebendem embryonalen Gewebe.“

Ebenso fordert § 40 Abs. 1 Satz 2 Arzneimittelgesetz (AMG), dass die klinische Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen grundsätzlich nur begonnen werden darf, wenn diese zuvor von einer

nach Landesrecht gebildeten Ethikkommission zustimmend bewertet worden ist.

Dies gilt auch bei multicentrischen Studien, da die Forderung des Bundesgesetzgebers, die Arzneimittelprüfung am Menschen nicht ohne ein Votum einer Ethikkommission zu beginnen, selbständig neben dem berufsrechtlichen Gebot steht, das sich an alle Mitglieder der Ärztekammer Nordrhein richtet, keine klinische Prüfung am Menschen ohne ein Votum der Ethikkommission ihrer

Kammer oder Fakultät zu betreiben. Der einzelne Prüfarzt muss daher beachten, dass er sich zusätzlich durch die für ihn zuständige Ethikkommission beraten lassen muss (Berufspflicht).

Nach § 17 Abs. 6 Medizinproduktegesetz (MPG) ist bei MP-Studien eine zustimmende Stellungnahme einer Ethikkommission zu dem Prüfplan erforderlich.

Nach § 2 Abs. 1 der Satzung der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein wird die Kommission auf schriftlichen Antrag eines Kammermitglieds tätig. Das Votum nach § 40 Abs. 1 AMG wird eingeholt, indem es ein an der Prüfung beteiligter Arzt bzw. eine Ärztin als Kammermitglied beantragt. Sofern ein Sponsor den Antrag stellt, wird dies als stellvertretend für einen im Kammerbezirk zugelassenen Arzt bzw. mehrere Ärzte aufgefasst, wenn die betreffenden Ärzte namentlich benannt sind. Sind

mehrere Ärzte im Kammerbezirk an der Studie beteiligt, sollte der Sponsor den Antrag für alle Ärzte gemeinsam einreichen.

Der Prüfarzt muss nach § 2 Abs. 5 der Satzung dem Antrag eine Erklärung beifügen, in der er sich verpflichtet, Änderungen des Forschungsvorhabens oder Prüfplanes sowie schwerwiegende oder unerwartete unerwünschte Ereignisse, die während der Studie auftreten, sowie sonstige, nach Antragstellung bekannt werdende Tatsachen, die für die Bewertung entscheidend sein können, der Ethikkommission unverzüglich anzuzeigen.

Die Sitzungen der Ethikkommission finden nach § 5 Abs. 1 der Satzung in der Regel einmal im Monat, ggf. in Abständen von zwei bis drei Wochen statt. Die vollständigen Unterlagen müssen spätestens 14 Tage vor der Sitzung eingereicht werden:

- Anschreiben mit der Erklärung, dass die Beratung durch die Ethikkommission beantragt wird
- Liste der Prüfarzte, für die der Antrag gestellt wird (neu hinzugekommene Prüfarzte müssen nachgemeldet werden)
- Nachweis der Qualifikation der antragstellenden Prüfarzte, wobei der Qualifikationsnachweis durch ein Curriculum vitae erbracht werden kann
- Erklärung zu Personal und Einrichtung nach GCP
- Nachweis der Qualifikation des Leiters der klinischen Prüfung (zweijährige Erfahrung)
- Prüfplan
- Investigator's Brochure
- Ergebnisse klinischer Prüfungen und Erfahrungen, soweit das Medikament in anderen Ländern bereits geprüft oder zugelassen ist
- schriftliche Probanden-/Patienten- Information
- schriftliche Probanden-/Patienten- Einverständniserklärung
- Kopie der Probandenversicherung und der Versicherungsbedingungen
- Erklärung nach § 2 Abs. 4 der Satzung, ob und gegebenenfalls wo bereits früher oder gleichzeitig Anträge gleichen Inhalts bei anderen Ethikkommissionen gestellt worden sind
- Erklärung nach § 2 Abs. 5 der Satzung über die Verpflichtung zur Mitteilung über Änderungen oder unerwünschte Ereignisse usw.
- Erklärung nach ICH-GCP über das Ausmaß, in welchem die Teilnahme der Prüfer und Patienten/Probanden entgolten wird. ■

Aus: Das neue Praxishandbuch für Ärzte von A-Z
Mit freundlicher Genehmigung der Redaktion des
Deutschen Ärzteverlages, Köln

