

Wissen aus erster Hand

Kursbuch für Prüfärzte (Teil 2)

Bereits in der DZKF 11/12 2001 wurde in Teil 1 dieser Serie ein umfassender Überblick über die Voraussetzungen für die Aufnahme einer Prüfärztztätigkeit geboten. Im Teil 2 dieser Serie werden wichtige Aspekte dargestellt, die die Durchführung klinischer Studien betreffen.

Autor: Gunnar Stierle

Sponsor und Monitor

Für den Prüfarzt hat vor allem die Gute Klinische Praxis wesentlichen Einfluss auf seine Studententätigkeit. Das sechzigseitige englisch verfasste Werk ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für die Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Prüfungen am Menschen.

Bevor die prüfärztrelevanten Inhalte vorgestellt werden, sind zum Verständnis des Textes einige Begriffe zu klären.

Wer eine klinische Arzneimittelprüfung in Auftrag gibt, wird als Sponsor bezeichnet. Üblicherweise ist dies ein Pharmaunternehmen. Es können damit aber auch Einzelpersonen, Institutionen oder Organisationen gemeint sein, die die Durchführung und Finanzierung übernehmen. In jedem Fall trägt der Sponsor die Verantwortung für Ablauf und Rechtmäßigkeit – er ist also nicht nur Financier.

Während einer klinischen Prüfung werden die Interessen des Sponsors meist von einem Auftragsforschungsinstitut (Contract Research Organisation, CRO) vertreten. Eine Fullservice-CRO kann Stu-





dien in fast allen Indikationsgebieten und Größenordnungen durchführen und nimmt dem Sponsor dabei wesentliche Aufgaben ab.

Dazu gehört unter anderem auch die Akquise von Prüfern und Patienten, der Aufbau von Prüfnetzwerken insbesondere im niedergelassenen Bereich, deren Schulung und Unterstützung, die Information von Patienten über laufende Studien und beteiligte Ärzte, die elektronische Dokumentation und Prozessabwicklung.

Praxishinweis

Die Auftragsforschungsinstitute sind also für Ärzte, die sich mit klinischen Studien befassen und künftig auch als Prüfer tätig werden wollen, ein wichtiger Ansprechpartner bezüglich Information, Schulung und Beteiligung an Studien.

Sie können sich bei Interesse direkt an Auftragsforschungsinstitute wenden. Einige Adressen haben wir bereits im ersten Teil dieser Serie angegeben (DZKF 11/12 2001), weitere finden Sie zum Beispiel beim BVMA e.V., dem Bundesverband Medizinischer Auftragsinstitute (www.bvma.de).

Viele pharmazeutische Unternehmen übertragen den CROs vor allem das Monitoring klinischer Studien, das Datenmanagement, die statistische Auswertung und das Verfassen des medizinischen Schlussberichts.

Damit haben wir schon einen weiteren Begriff: *Monitor*.

Monitore sind das Bindeglied zwischen Sponsor und Prüfer. Der Monitor besucht den Prüfer vor, während und nach Abschluss des Versuchs, um sich zu vergewissern, dass alle Daten korrekt und vollständig erfasst sind.

Monitore sind gewissermaßen Supervisoren in der Prüfpraxis.

Bei allen ihren Aufgaben besteht ein unmittelbarer Kontakt zum Prüfer:

- die Studienplanung:
 - die Erstellung eines Prüfplans
 - die Erstellung von Dokumentationsbögen „Case Report Forms (CRF)“
 - die Erstellung von Unterlagen zur Prüfsubstanz
 - die Bereitstellung der Prüfmedikation
 - die Einreichung der Unterlagen bei der Ethikkommission
 - das Anlegen von Studien-, Monitor-, Prüf- u. a. Ordnern
- die Rekrutierung und Meldung von Prüfern bei den zuständigen Behörden
- die Studieninitiierung, unter anderem mit folgenden Veranlassungen/Klärungen

- Durchführung der Studie
- Unterstützung beim Prüfmanagement
- Verantwortlichkeiten
- Prüfplan
- Dokumentationsbögen
- Honorar
- GCP
- Medikation
- Meldung unerwünschter Ereignisse
- das Monitoring, der persönliche und telefonische Kontakt zur
 - Überprüfung der Einverständniserklärung des Patienten auf Unterschrift und Datum
 - Überprüfung der Dokumentationsbögen auf Vollständigkeit, Richtigkeit und Plausibilität sowie
 - Abklärung der daraus entstehenden Fragen
 - Abklärung von Datenmängeln
 - Datenverifizierung
 - Datenschutz
 - Meldung von unerwünschten Ereignissen
 - Überprüfung der Studienmedikation
 - Erstellung von Monitoring-Reports
 - Beachtung von Referenzbereichen und Normwerten
 - Übersicht über den Studienstand
 - Medikamentenbuchführung
 - Honorierung der Prüfer
 - Beendigung der Studie
 - Abklärung der Verwendung der Restmedikation
 - Abklärung des Umgangs mit Notfallcodes

Die Honorierung des Prüfers

Die Vereinbarung des Honorars zwischen Sponsor/CRO und dem Prüfer erfolgt ebenfalls im Vorfeld der Studie. Grundsätzlich sind Leistungen, die nicht zur Behandlung, sondern ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke erbracht werden, nicht gegenüber den Kostenträgern der Versorgung abzurechnen. Diese Leistungen werden vom Sponsor vergütet. Eine Doppelabrechnung ist strafbar.

Ergebnisse, die aus der laufenden Behandlung von Patienten vorliegen, können für die Studie verwendet werden. Die Leistungen hierfür, sofern sie zur laufenden Behandlung gehören, werden entsprechend den kassenärztlichen Vorgaben mit dem Kostenträger abgerechnet.

Als Vergütungsgrundlage zwischen Sponsor und Prüfer kann die GOÄ genommen werden. Hiermit ist der Prüfer vertraut, sie stellt eine legitime Abrechnungsgrundlage dar. Zu klären sind die anfallenden Leistungen, die entsprechende (ggf.



analoge Position in der Gebührenordnung), der Steigerungsfaktor und der Zahlungsmodus. Gezahlt werden sollte nach Studienfortschritt. Hier kann auch die monatliche oder vierteljährliche Abrechnung vereinbart werden.

Die Honorarvereinbarung zwischen Sponsor und Prüfarzt sollte konkret und fair erfolgen, damit nicht bereits mit der ersten Studie Verärgerung und Demotivation das Verhältnis belasten. Zu niedrige Vergütungen führen letztlich zu minderwertigen Leistungen und erhöhen den Nacharbeitungsaufwand, wenn es überhaupt noch möglich ist. Bei zu hohen Vergütungen wird zunächst das Prüfenzentrum, dann ggf. der Standort Deutschland für die Sponsoren immer uninteressanter.

Im Rahmen der Vergütung sind auch steuerliche und rechtliche Faktoren zu berücksichtigen. Natürlich ist das Studienhonorar eine Einnahme, die ebenso wie die dagegen stehenden Praxisausgaben zu Einkünften führen, die steuerlich deklariert werden müssen. Davon sind Einkommensteuer und ggf. Umsatzsteuer abzuführen.

Verschleierte Vorteilsgewährungen und -annahmen sind strafbar. Im Zuge des Antikorruptionsgesetzes wird stärker denn je sowohl bei Sponsoren als auch bei Ärzten nach entsprechenden Zahlungen gefahndet. Dies wäre dann der Fall, wenn ein Arzt zum Beispiel Zahlungen eines Pharmaunternehmens für das Ausfüllen von Fragebögen erhält, die vordergründig Anwendungsbeobachtungen dienen, tatsächlich jedoch nur eine „Belohnung“ für die

Die GOÄ als Honorargrundlage

- **Leistung des Prüfarztes**
=> GOÄ-Position / DM-(EUR-)Satz einfach
- **Screening, „dummy run“**
=> 75 Befundbericht / 14,82 (7,58)
- **Prüfung Ein- / Ausschlusskriterien**
=> 75 Befundbericht / 14,82 (7,58)
- **Patientenaufklärung**
=> 34 Erörterung / 34,20 (17,49)
- **Ausf. Erhebung der Vorgeschichte**
=> 860 Anamnese / 104,88 (53,62)
- **Abgabe der Studienmedikation an Patienten mit Einnahmehinweisen**
 - einfach
=> 2 kurze Information / 3,42 (1,75)
 - kompliziert
=> 4 Unterweisung / 25,08 (12,82)
- **Zwischenvisite mit Befragung auf unerwünschte Ereignisse**
 - einfach
=> 3 Eingehende Beratung / 17,10 (8,74)
 - komplex
=> 34 Erörterung / 34,20 (17,49)
- **Abgabe bzw. Prüfen eines Patientenfragebogens** (umfangreich)
=> 33 Patientenschulung / 34,20 (17,49)
- **Monitoring-Besuch**
 - => 60 Konsilium / 13,68 (6,99)
 - ausführlich
=> Pauschale / 80,00 (40,90)

Abrechnungsbeispiele

- **Dokumentation im Erhebungsbogen**
 - einfach
=> 80 Gutachten / 34,20 (17,49)
 - umfangreich
=> 85 Gutachten / 57,00 (29,14)
- Untersuchungen**
- **Ausführliche körperliche Untersuchung**
=> 8 Ganzkörperstatus / 29,64 (15,15)
- **Blutdruck, Puls, Gewicht**
=> 6 Organsystem / 11,40 (5,83)
- **EKG**
=> 651 EKG mind. neun Ableitungen / 27,83 (14,23)
- **Gelenkuntersuchung**
=> 6 Organsystem / 11,40 (5,83)
- **Blutentnahme**
=> 250 Blutentnahme / 4,56 (2,33)
- **Differenzierung**
=> 3551 Leuko-Diff. / 2,28 (1,17)
- **Hämokult-Test**
=> 3650 Blut im Stuhl / 6,84 (3,50)
- **Schwangerschaftstest**
=> 3529 Schwangerschaftstest / 17,10 (8,74)

Alle Angaben ohne rechtliche Gewähr vorbehaltlich Sponsorvertrag

regelmäßige Verordnung von Medikamenten dieses Pharmaunternehmens darstellen.

Studienbeginn in der Prüfarztpraxis

Mit der Genehmigung der Arzneimittelstudie beginnt der Prüfarztalltag.

Damit dieser nicht im Fiasko endet und ggf. noch die Kassen- und Privatpraxisroutine gefährdet, sollten hierfür standardisierte Vorgehensweisen zur Durchführung der Studie bestehen. Hierzu zählen

- bei Aufnahme der Studie in der Prüfarztpraxis:
- Patientenrekrutierung
- Patienteninformation
- Patientenaufklärung
- Einholen des schriftlichen Patienteneinverständnisses
- Sicherstellung des Datenschutzes



- Patientenein- und -ausschlüsse
- Umgang mit der Prüfmedikation
- Terminierungen (Probanden/Monitor)
- Dokumentationen

Bereits zu diesem Zeitpunkt setzt beim Prüfarzt eine hohe zeitliche Belastung ein, auch wenn CRO bzw. Monitore vielfach beim Praxismanagement behilflich sind und vom Sponsor eine umfangreiche Vorarbeit bei Dokumenten und Verfahrensweisen zu erwarten ist.

Patientenrekrutierung

Ohne Probanden keine Studienergebnisse. Wie kommt der Prüfarzt an verlässliche Studienteilnehmer? Das Screening der Kartei und der „dummy run“ sowie die Analyse der aktuellen Klientel geben erste Aufschlüsse auf anzusprechende Patienten. Mit diesen muss der Prüfarzt nun Kontakt aufnehmen und sie für ein Aufklärungsgespräch einbestellen.

Weiterhin sollte der Prüfarzt in sachlicher Form mit einem Aushang in der Praxis auf die Studie und die Möglichkeit der Teilnahme verweisen.

Weitere Möglichkeiten sind Kontaktaufnahmen mit Kollegen und Selbsthilfegruppen, weiteren medizinischen Dienstleistern und ggf. Apothekern.

Sie alle kennen die Diagnosen möglicher Versuchspersonen.

Referate über die Studie, ihren Zweck und den Nutzen für Patienten, die daran teilnehmen, sind ebenfalls in sachlicher Form möglich. Der eigene Internet-Auftritt sollte natürlich weitere Informationen für interessierte Personen bereitstellen.

In Absprache mit den Landesorganisationen können auch sachliche Anzeigen bzw. Pressemitteilungen erwogen werden. Hier sollten dann weiterführende Informationen bereitgehalten werden.

Patienteninformation und Aufklärung

Die Interessenten sind anhand der Ein- und Ausschlusskriterien zu selektieren. Allerdings ist dies erst nach der Information über die Studie und die Aufklärung der Probanden sowie deren Einverständniserklärung möglich.

Zur Aufklärung gehören u. a.:

- Zielsetzung, Inhalt, Umfang/Dauer und Bedeutung der klinischen Studie
- Information über den Forschungsaspekt
- Darlegung der freiwilligen Teilnahme
- Darlegung der Möglichkeit zum jederzeitigen Widerruf ohne Angabe von Gründen und

ohne Nachteile

- Beschreibung zu Vorgehensweise, Untersuchungen, Behandlungen
- Erklärung zu Verwendung des Prüfmedikamentes, Plazebo, Randomisierung, Zuteilung der Probanden
- Behandlungsalternativen außerhalb der Studie
- Erläuterung des zu erwartenden Nutzens und des Nutzen-Risiko-Verhältnisses
- Offenlegung des Herstellers (Sponsors)
- Besprechung der Aufwandsentschädigung für die Teilnahme
- Mitteilung über Versicherungsabschluss und andere Pflichten
- Aufklärung über Versicherungsleistungen
- Erörterung des Datenschutzes, darunter zu
 - Aufzeichnung von Daten
 - Weitergabe von Daten an Ethikkommission, Behörden, Sponsor/ CRO/Monitor
 - Einsichtnahme in Krankenakten
 - Benennung einer Kontaktperson für weitere Fragen des Probanden
 - Einholen der Bestätigung über die erfolgte Aufklärung bzw. Einwilligung zur Teilnahme an der Studie
 - Einholen der Unterzeichnung über Vertraulichkeit/Einverständniserklärung zum Datenschutz.

In der Regel stellen Sponsor/CRO die erforderlichen Unterlagen zur Verfügung. Dennoch muss der Prüf- arzt diese eingehend mit allen Probanden besprechen und abklären. Er ist hierfür die verantwortliche Person.

Ein- und Ausschlüsse von Patienten

Mit den Ein- und Ausschlusskriterien wird das gewünschte Probandengut definiert. Einschlusskriterien bestehen im Wesentlichen zur Definition der

Beispiel: Patienteneinwilligung

Name, Vorname, Geburtsdatum

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Prüfung _____ teilzunehmen.

Ich habe die vorliegende Patientenaufklärung und -einwilligung gelesen und ihren Inhalt verstanden. Meine Fragen dazu sind beantwortet worden. Ich erkläre mich freiwillig zu einer Beteiligung an der Studie bereit. Ich erhalte eine Kopie der unterzeichneten Einverständniserklärung.

Ich bin auch damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Prüfung ermittelten Daten aufgezeichnet werden und dass meine _____-Ärzte über meine Studienteilnahme informiert werden.

Um die Richtigkeit der Datenaufzeichnung zu überprüfen, dürfen Vertreter der Ethikkommissionen, der zuständigen in- und ausländischen Behörden und beauftragte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Mitarbeiter der Firma [Sponsor] beim Prüf- arzt Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen.

Weiterhin bin ich damit einverstanden, dass meine Krankheitsdaten gemäß § 40 des Arzneimittelgesetzes zum Schutz des Menschen bei klinischen Prüfungen in anonymisierter Form an den Auftraggeber bzw. ein von ihm beauftragtes Statistikinstitut und an die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige in- und ausländische Behörde weitergeleitet werden.

Ich bin darüber informiert worden, dass beim Umgang mit den Daten die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet werden.

Weiterhin wurden folgende Fragen geklärt: _____

Datum, ggf. Uhrzeit, Unterschrift des Patienten

Datum, ggf. Uhrzeit, Unterschrift des aufklärenden Prüf- arztes

Original => Prüf- arzt / Krankenakten, Kopie => Patient



Diagnose. Da das Prüfmedikament in einem ganz bestimmten Indikationsbereich angewendet werden soll, ist hier die exakte Indikation wichtig.

Ausschlusskriterien bestehen unter anderem zur Sicherheit von Patienten. Dies können Patientinnen vor der Menopause sein, wenn keine sichere Empfängnisverhütung erfolgt. Auch Kontraindikationen von vergleichbaren Arzneimitteln gehören zu den Ausschlusskriterien.

Ausschlusskriterien bestehen auch, um die exakte Messung des Zielkriteriums zu gewährleisten. Dies kann aus medizinischen Gründen zu Ausschlüssen führen (zum Beispiel aufgrund von Begleitmedikationen bei dem Probanden) und auch bei Patienten, bei denen ein Verständnis des Fragebogens oder dessen zuverlässiges Ausfüllen nicht erwartet wird.

Absichtliche Nichtbeachtungen eines Ein- oder Ausschlusskriteriums, so genannte „waiver“, sind

Checkliste: Praxismanagement**Zielsetzung und deren Erreichbarkeit für die eigene Praxis prüfen:**

- Trifft eine Prüfartzttätigkeit mein (ärztliches) Interesse?
- Habe ich dafür die erforderliche Qualifikation?
- Habe ich dafür die erforderlichen Ressourcen?
- Zeit zum Aufbau der Prüfartztpaxis
- Zeit für den Betrieb der Prüfartztpaxis neben der Kassen- und Privatpraxis
- Investitionskapital
- Betriebsmittel für die Anlaufzeit
- Räume
- Sachmittel
- Mitarbeiter
- Know-how
- aktuelle und fortlaufende Informationen zu rechtlichen, finanziellen, organisatorischen Voraussetzungen
- (QM-) System
- Klientel
- Beziehungen?

Planung des Aufbaus einer Prüfartztpaxis:

- Beschaffung erforderlicher Ressourcen bzw. Qualifikationen, unter anderem
- Buchung/Besuch von Qualifikationsveranstaltungen
- Aufbau eines QM-Systems mit Einführung, Dokumentation und Schulung mindestens der in der vorstehenden Zusammenfassung aufgeführten Standardprozesse
- Integration der Kassen- und Privatpraxis in das QM-System für die Prüfartztpaxis
- Erstellung von Patienteninformationen für die Organisation und das eigene Marketing als Printmedien (Brief, Broschüre, Wartezimmerausgang) und für den eigenen Internet-Auftritt
- Information aller in Frage kommenden Personen/Institutionen über den beabsichtigten Aufbau einer Prüfartztpaxis, insbesondere im Hinblick auf die Rekrutierung erforderlicher Patienten/Probanden
- Organisatorische Termin- und Ablaufvorplanung, Integration in die laufende Kassen- und Privatpraxis
- Festlegung von Zuständigkeiten in der Praxis

Verletzungen des Prüfplans und gefährden den Abschluss bzw. den Erfolg der Studie.

Umgang mit der Prüfmedikation

Der Monitor übergibt dem Prüfarzt noch vor dem Beginn der Studie die Studiendokumentation und

die Prüfmedikation. Der Prüfarzt bestätigt den Empfang des Prüfpräparates und hat für dessen vorschriftsmäßige Lagerung und Handhabung zu sorgen. Auch muss er darauf achten, dass nur autorisierte Mitarbeiter Zugang zu dem Prüfpräparat haben.

Er ist damit für das Medikament verantwortlich, kann dies aber auch auf einen Apotheker oder Zweitprüfer übertragen. Eine Abgabe des Prüfpräparates an einen Probanden darf er erst dann vornehmen oder bewirken, wenn er dessen schriftliche Einwilligung erhalten hat.

Über die Abgabe und ggf. Rücknahme oder einen Verlust ist vom Prüfer genau Buch zu führen. Dafür erhält der Prüfer vom Monitor entsprechende Formulare (Drug Disposition Sheet, Drug Return Sheet usw.). Auch der Monitor selbst kontrolliert bei seinen Besuchen noch einmal den Prüfmittelbestand.



Bei Abschluss der Studie erfolgt eine Medikamentenzählung, die Medikamentenliste (drug accountability) ist zu vervollständigen, das Prüfmedikament und alle Packungen werden an den Sponsor zurückgegeben.

Studiendurchführung

Mit der praktischen Aufnahme der Studie beginnt ein enger Kontakt mit der CRO bzw. dem Monitor. Der Prüfarzt rekrutiert und behandelt, prüft und dokumentiert nach dem vereinbarten Prüfplan, der Monitor überwacht die Studiendurchführung in vorher genau abgestimmten Besuchen und Kontakten.

Auch für den reibungslosen Ablauf der Studiendurchführung selbst sollten in der Prüfpraxis standardisierte Vorgehensweisen erstellt werden. Hierzu zählen mindestens für die Durchführung der Studie

- Zusammenarbeit mit dem Monitor
- Organisation der Prüfartztpaxis:
 - Patiententerminierung
 - Behandlungsablauf
 - Dokumentation
 - Kommunikation
 - etc.

Die Zusammenarbeit mit dem Monitor ist zum Teil im Prüfplan und in den Standardarbeitsanweisungen SOP des Sponsors/der CRO vorgegeben. Umfang und Art des Monitorings können auch in Form eines Monitoring-Manuals festgelegt sein, in dem studi-

enspezifische Belange erläutert und Monitoringaktivitäten über Formblätter beschrieben werden.

Monitoring

Die Haupttätigkeit des Monitors in der Prüfartzpraxis ist der Vergleich von Eintragungen in den Datenerhebungsbögen mit den Originaldaten in der Krankenakte. Voraussetzung hierfür sind sowohl das Einverständnis des Probanden als auch des Prüfartztes.

Die regelmäßigen Monitoringbesuche sollen darüber hinaus sicher stellen, dass die Prüfung GCP-konform verläuft, also unter anderem der Schutz des Menschen sowie die Datenintegrität gewährleistet sind.

Nach der Überprüfung der Eignung des Prüfartztes (Pre-Study-Visit) und nach dem Studieninitiierungsbesuch (Study-Initiation-Visit) erfolgt der erste routinemäßige Besuch in der Regel kurz nach der Aufnahme eines oder mehrerer Patienten in der Prüfpraxis.

Am Anfang wird der Monitor eher in kürzeren Abständen kommen, um anfängliche Probleme im Studienzentrum erkennen und rechtzeitig lösen zu können.

Meist werden die Besuchstermine vorher telefonisch abgeklärt (Telephone Contact) und dann schriftlich bestätigt. Bei den Besuchen erhält der Prüfartz auch weiterhin aktuelle Dokumente und Materialien, z. B. weitere Prüfmedikation.

Formulare: Reports, Files, Lists ...

Alle Kontakte zwischen Prüfartz und Monitor werden durch so genannte Reports dokumentiert. Hierin sind alle Inhalte festgelegt, die bei den regelmäßigen Monitoringkontakten beachtet und dokumentiert werden müssen. Somit sind Reports Gedächtnisstütze und Dokumentation zugleich. Aus den Monitoring-Reports sind später der Fortschritt der Studie und aufgetretene Schwierigkeiten wie eine verweigerte Einsichtnahme erkennbar.

Bei den Besuchen sprechen Monitor und Prüfartz über alle wesentlichen Aspekte, die für die Qualität der Studie relevant sind. Dies ist mit einem ziemlichen Zeitaufwand verbunden! Der Monitor prüft zudem die Dokumentationsbögen (CRF) auf Richtigkeit, Vollständigkeit und Konsistenz der Daten (Plausibilität).

Weiterhin nimmt der Monitor einen Abgleich der Prüfbögen (CRF) mit den Originalunterlagen (Source data verification) vor. Zur Einsicht in Patientenakte, EKG, Laborausdrucke usw. ist der Monitor unter Berücksichtigung des Datenschutzgesetzes befugt. Hauptsächlich werden Patientennummer und -Initialen, der Eintrag in die Patien-

Zusammenfassung: Vorbereitung auf die prüfartzliche Praxis

grundsätzlich:

- Informationsbeschaffung (rechtliche Grundlagen, Methodik etc.)
- Qualifizierung (Prüfartzte 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“)

im Vorfeld einer Studie:

- Verhandlungen mit Sponsor/CRO/Monitorgesellschaft
- Einsicht in Prüfunterlagen: Prüferinformation, Prüfplan, Prüfbogen
- Befassen mit der Prüfmedikation
- Besprechen des Prüfartzordners
- 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.)

bei Aufnahme der Studie in der Prüfartzpraxis:

- Patientenrekrutierung
- Patienteninformation
- Patientenaufklärung
- Einholen des schriftlichen Patienteneinverständnisses
- Sicherstellung des Datenschutzes
- Patientenein- und -ausschlüsse
- Umgang mit der Prüfmedikation
- Terminierungen (Probanden/Monitor)
- Dokumentationen

für die Durchführung der Studie

- Zusammenarbeit mit dem Monitor
- Organisation der Prüfartzpraxis



ten-Identifikationsliste, das Vorliegen der unterschriebenen Einverständniserklärung und die Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft.

Aber auch die Ausgabe der Prüfpräparate und unerwünschte Ereignisse gehören zum Überwachungsspektrum. Diese Source Data Verification wird ebenso dokumentiert.

Wie schon erwähnt, wird für jeden Probanden eine Liste über Ausgabe und Rücknahme der Studienmedikation geführt. Der genaue Verbleib der Studienmedikation wird ebenfalls dokumentiert und muss jederzeit nachvollziehbar sein. Diese Dokumentation verbleibt beim Prüfarzt. Der Monitor nimmt auch darin Einsicht und kontrolliert diese Auflistung auf Richtigkeit und Vollständigkeit, z. B. durch Nachzählen der Restmedikation. Er aktualisiert seine eigene Liste, um für sich bzw. seinen Auftraggeber den Verbleib an Prüfmedikation während der Studie festzuhalten. Nach Beendigung der Dokumentation des Patienten wird diese Liste vom Prüfarzt abgezeichnet und archiviert. Die vom Monitor geführte Übersichtsliste wird im Dokumentationszentrum archiviert.

Für alle Veränderungen von Originalaufzeichnungen gibt es Anweisungen. Ist zum Beispiel eine Korrektur des Originals erforderlich, wird der falsche Wert mit einem Querstrich durchgestrichen und der richtige Wert daneben eingetragen. Diese Änderung muss durch den Prüfarzt abgezeichnet und mit dem Datum der Korrektur versehen werden.

Studienabschluss in der Prüfarztpraxis

Meist werden vollständig ausgefüllte und überprüfte Dokumentationsbögen bereits während der Monitoringvisiten eingesammelt und an das Datamanagement zur Eingabe weitergeleitet. Ein Durchschlag verbleibt zu Dokumentationszwecken beim Prüfarzt und wird von diesem archiviert. Je nach Design der Studie können auch unvollständige Dokumentationsbögen eingesammelt werden. Die fehlenden Daten werden in geeigneter Weise nachgetragen.

Sind beim letzten Studienteilnehmer die Nachuntersuchungen abgeschlossen, ist die Studie für die Prüfarztpraxis beendet. Nun sind die Datenverifizierung abzuschließen, die Medikamentenliste zu vervollständigen und alle Unterschriften auf den Formblättern zu leisten. Der Monitor sammelt alle CRF, die restliche Medikation und leere Packungen ein.

Mit Beendigung der Studie werden Dokumente, die den Ablauf der Studie dokumentieren, im Dokumentationszentrum archiviert. Auch der Prüfarzt muss die ihm verbleibenden Dokumentationsbögen

und Studienunterlagen aufbewahren. Die Archivierungszeit beträgt mindestens 15 Jahre.

Die Organisation der Prüfarztpraxis

Kaum ein Kassen- oder Privatarzt, der noch keine klinischen Prüfungen in seiner Praxis durchgeführt hat, beherrscht die Gute Klinische Praxis oder verfügt über eine Organisation, die diese unterstützt. Der Prüfarzt wird also von (ihm anfangs noch unbe-

kannten) Forderungen überschüttet. Diese zu kennen, heißt noch lange nicht, sie zu erfüllen. Und selbst dann reicht das meist nicht aus, um erfolgreich eine Prüfarztpraxis aufzubauen. Denn Sponsoren stehen unter einem gewaltigen zeitlichen und finanziellen Druck, ihre Investitionen innerhalb kürzester Zeiten, die ihnen während des Patent-

schutzes bleiben, zu amortisieren. Dieses geben sie an CRO und Monitore weiter und alles, was gegen die optimale Zeitnutzung verstößt, ist ein Minuspunkt für die weitere Zusammenarbeit.

Für den Prüfarzt sind diese Anforderungen nur durch hohe Professionalität zu erfüllen. Dazu gehören auch eine reibungslose, qualitätsorientierte Praxisorganisation, beginnend von der Prüfung aller Vertragsbeziehungen über die Bereitstellung aller erforderlichen Ressourcen bis zum Termin- und Ablaufmanagement, der Probandengewinnung und -kommunikation sowie dem Einsatz elektronischer und Onlinemedien.

Einsatz von Online-Medien in der Prüfarztpraxis

Statt viele Formulare auszufüllen, geben immer mehr Ärzte Daten online ein. Damit kann die Qualität der Ergebnisse verbessert werden, unter anderem auch durch integrierte Qualitätsüberprüfungen der Daten. Das gilt für die Dokumentation der Behandlung eines Diabetikers über ein EDV-Formular bei einem Teilnehmer an einem Diabetes-Strukturvertrag ebenso wie für die Eintragung von Daten aus Online-Studien in den PC.

Mit dem Einsatz der Online-Medien entfallen viele Fehlerquellen. Vergisst ein Arzt unter Zeitdruck, ein wichtiges Feld der Dokumentation auszufüllen, zum Beispiel Begleiterkrankungen und deren Therapie, so warnt ein programmierter Plau-



sibilitäts-Check bei einer Online-Erfassung vor dem Wegschicken der Daten und der Prüfarzt kann die Eintragung sofort nachholen.

Auf diese Weise können alle Angaben im Formular ohne Zeitverlust auf ihre Konsistenz hin überprüft werden, Fehler bei der Übertragung von Papier in die EDV werden vermieden, der Korrekturaufwand sinkt, die Daten sind nach ihrer Erhebung in der Praxis oder Klinik schneller für die Auswertung der Studie aufbereitet.



Noch sind die Kosten für Online-Studien etwa 15 % höher, allerdings: Je mehr Internet-Anschlüsse vorhanden sind, desto geringer wird der Aufwand, eine solche Studie zu organisieren. Das wollen Pharmafirmen wie Novartis Pharma, Wyeth Pharma, Angela Liedler

und der Internet-Dienstleister DocCheck Medical Service mit der Gründung des Arbeitskreises Online-Studien (AKOS) erreichen. Er soll Standards für die Erfassung und elektronische Verarbeitung von Daten aus Anwendungsbeobachtungen entwickeln. Damit soll die Erfassung der Daten auf Papier künftig vollständig entfallen.

und der Internet-Dienstleister DocCheck Medical Service mit der Gründung des Arbeitskreises Online-Studien (AKOS) erreichen. Er soll Standards für die Erfassung und elektronische Verarbeitung von Daten aus Anwendungsbeobachtungen entwickeln. Damit soll die Erfassung der Daten auf Papier künftig vollständig entfallen.

Die Zielentscheidung

Die Aufnahme einer prüfärztlichen Tätigkeit ist eine echte Alternative zu IGeLn & Co. Sie verbindet sich mit der Entwicklung der Kassen- und Prüfarztpraxis und fördert sie gleichzeitig, wenn beide Standbeine geschickt aufeinander eingestimmt werden. Aber sie erfordert auch einen bestimmten ärztlichen Typus: Grundsätzliche Verweigerer von Selbst- und Fremdisziplin können sich mit Qualitätsmanagement und peniblen Vorgaben der klinischen Prüfung wohl schlecht anfreunden. ■

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

Quellen und weitere Informationen:

M. Stapff: Arzneimittelstudien
Zuckschwerdt Verl., M., 2001,
2., überarb. und erw. Aufl.
ISBN 3-88603-728-2

P. Odenthal: GCP für Prüfarzte
A&M Management, 2000
ISBN 3-934811-00-0

GlaxoWellcome: Planung, Durchführung und
Auswertung Klinischer Prüfungen
www.gesundheitswesen.de

G. Stierle: Prüfarzt-Marketing
Deutsche Zeitschrift für klinische Forschung
3/4-2001, www.dzkgf.de

G. Stierle: Prüfarzt-Patienten-Beziehung
Deutsche Zeitschrift für klinische Forschung
5/6-2001, www.dzkgf.de

G. Stierle: Prüfarzt-Personalentwicklung
Deutsche Zeitschrift für klinische Forschung
7/8-2001, www.dzkgf.de

G. Stierle: Kluge Investition mit doppeltem Nutzen
Medical Tribune 26 vom 29.6.2001
www.medical-tribune.de

G. Stierle: Auf dem Weg zur Wertpraxis
Medical Tribune 27 vom 6.7.2001
www.medical-tribune.de

G. Stierle: Wert um 130.000 DM gesteigert
Medical Tribune 29 vom 20.7.2001
www.medical-tribune.de

Curriculum Prüfarzt/-ärztin
www.medizin.uni-tuebingen.de

Koordinierungszentrum Klinische Studien am
Universitätsklinikum Tübingen
www.kks-ukt.de/arzt.html

Koordinierungszentrum für Klinische Studien
am Fachbereich Medizin der Universität Mainz
info.imsd.uni-mainz.de/kks/

Qualifizierung Studienassistent/-in im Prüfzentrum
Koordinierungszentren für Klinische Studien an
den Fachbereichen Medizin der Universitäten
Marburg und Mainz
www.kks-mr.de

Checklisten für AMG/MPG-Studien
Landesärztekammer Baden-Württemberg
www.aerztekammer-bw.de

Checkliste/Antragsformular für Forschungsanträge
Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät
der RWTH Aachen
www.klinikum.rwth-aachen.de/webpages/Rechtsmed/ethikkommission_checkliste.html