

Kompendium der Klinischen Pharmakologie

angelehnt an den Themenkatalog der Landesärztekammern

Herausgeber:
**Charlotte Herrlinger
und Willi Cawello**

Autoren:

A. Bastek
K. Breithaupt-Grögler
W. Cawello
B. Dietrich
K. M. Eckl
S. Hantel
M. Hartman
C. Herrlinger
K. Herz

B. Hughes-Formella
K.-O. Keller
U. Klotz
C. Meyerhoff
K. Mörike
B. Mühlbauer
J. H. Nagelschmitz
U. Paschen
J. Schwarz

P. Sefrin
H. W. Seyberth
M. und W. Söhngen
T. Sudhop
T. Thomsen
W. Timmer
K. von Bergmann
T. Zilker
M. Zühlsdorf

Shaker Verlag
Aachen 2002

Kapitel 15

Qualitätssicherung in der klinischen Forschung

U. Paschen und A. Bastek

15.1 Einleitung

Kann die moderne Pharmakologie über Zweifel an der Qualität ihrer Arbeit erhaben sein? Die Erfolge der Arzneimittelentwicklung des letzten Jahrhunderts lassen leicht vergessen, wie durchdrungen von Ehrgeiz, Aberglauben, Gewinnsucht die Welt der Arzneimittel ist. Die Leichtgläubigkeit bei Heilmitteln lässt die Menschen auf einfachste Täuschungen hereinfallen. Erst die Einführung der wissenschaftlichen Methode am Anfang und die Regulierung des Marktes durch Zulassungsverfahren in der Mitte unseres Jahrhunderts haben einigermaßen Klarheit geschaffen, zumindest wurde der Vorsprung der wirksamen und sicheren Produkte gesichert. Arzneimittel, die sich der rigorosen Forderung nach einem Qualitätsnachweis stellen, nennen sich stolz ethische (!) Präparate. Das macht gleichzeitig deutlich, dass längst nicht alle Heilmittel diesem Anspruch genügen. Immer noch gibt es genügend Produkte auf unserem Arzneimittelmarkt, die auf die Gutgläubigkeit der Menschen setzen.

Qualitätssicherung bei der Herstellung von Arzneimitteln reicht weit vor die Zeit der industriellen Produktion in die handwerkliche Tradition des Apothekers zurück. Zunächst standen Nachweise für die Reinheit des Arzneimittels und die verantwortungsvolle Herstellung durch den Apotheker im Vordergrund (PASCHEN 2000).

Erst in den letzten zwanzig Jahren wurde der Qualitätsgedanke auch auf die Wirksamkeit und Sicherheit des Produktes ausgedehnt. Voraussetzung dafür war die Entwicklung der experimentellen Methoden in der Pharmakologie, die eng mit dem Sieg der kritisch wissenschaftlichen Methode in der Naturwissenschaft verbunden ist.

Qualität von Arzneimitteln ist aber nicht allein ein Problem des Wissens und der akademischen Redlichkeit. Qualitätssicherung bei Arzneimitteln ist immer eine Frage der Verantwortung für das Produkt, die Produkthaftung. Immer gaben so spektakuläre Katastrophen wie z. B. die Thalidomid (Contergan®)-Affäre den Anlass, den Verbraucher vor gefährlichen und irreführenden Produktaussagen zu schützen.

zweifellos basieren nationale Zulassungsverfahren (neben protektionistischen Absichten) auf der Idee der Qualitätssicherung, die der Staat bei Arzneimitteln zu seinen Garantepflichten zählt.

Darum ist die Kernfrage keine akademisch-wissenschaftliche, sondern eine eminent wirtschaftliche: Wie kann der pharmazeutische Hersteller überzeugend (nötigenfalls vor Gericht) den Nachweis (evidence) führen, dass seine Aussagen zu seinem Arzneimittel haltbar sind? Unbestritten ist seine Verantwortung für die pharmazeutische Qualität. Die Frage der Sicherheit des Arzneimittels folgt zwangsläufig. Viel schwerer hatte es da die Wirksamkeit eines Arzneimittels. Während die FDA den Nachweis der Wirksamkeit bereits in den dreißiger Jahren erwartete, blieb diese Forderung in Deutschland bis zum Arzneimittelgesetz 1976 umstritten. Wir dürfen jedoch nicht übersehen, dass erst die Einführung der randomisierten, verblindeten klinischen Studie durch A. B. Hill und die pharmakokinetischen Erkenntnisse die methodische Basis für den Wirksamkeitsnachweis legten (ROSSER 1995).

In den Zulassungsverfahren halten sich aber hartnäckig Zweifel an der Redlichkeit vieler klinischer Forscher, die Appelle an den Ehrenkodex der Wissenschaftler nicht beseitigen konnten. Der klassische Wissenschaftsbetrieb vertraute darauf, dass Fehler, Irrtum, sogar vorsätzliche Täuschung sich irgendwann zu erkennen geben. Man erwartet, dass Experimente wiederholt und Erkenntnisse auf die Probe gestellt werden. Was nicht reproduzierbar ist und sich im Alltag nicht bewährt, werde bald zurückgezogen und vergessen (KOHN 1986)

Für Arzneimittel gilt das nur begrenzt. Fast immer ist die Wiederholung eines Experimentes nicht nur wegen des aufwendigen Prüfablaufes extrem schwierig: Meist sind die Kosten erschreckend hoch oder die Ereignisse, die untersucht wurden, sind so selten, dass niemand diesen Weg gehen wird. Bestätigende "positive" Ergebnisse

genießen viel größere Anerkennung als negative. Bei chemischen Substanzen kommt noch hinzu, dass die Prüfsubstanzen Patentschutz haben und außer dem Patentinhaber niemand Interesse an dem Stoff hat. Schon pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen werden fast nie wiederholt, nur um ein Ergebnis zu überprüfen. Noch seltener wird jemand eine klinische Prüfung wiederholen.

Studien mit Arzneimitteln müssen aus sich selbst überzeugend sein. Sie müssen selbst fehlerfrei sein, richtig und nachvollziehbar von Anfang an. Jeder Schritt muss rückverfolgbar, nicht nur wiederholbar sein.

15.2 Abgrenzung der Qualitätssicherung

Der Qualitätssicherungsgedanke in der klinischen Forschung hat seinen Ursprung in ihren grundsätzlich anderen Bedingungen. Im Sinne der modernen Qualitätssicherung verpflichtet sich der Untersucher eines Arzneimittels selbst, den Nachweis zu führen, dass seine Studie korrekt ausgeführt wurde. Gegenstand der Betrachtung ist die Qualität der klinischen Prüfung, die selbst eine Methode des Qualitätsnachweises für das Arzneimittel darstellt. Qualitätssicherung in der Forschung ist ein Qualitätsnachweis für das Prüfmittel "klinische Prüfung".

Für die Kontrolle der Arzneimittelqualität gibt es unterschiedliche Motive, Protagonisten und Methoden. Das hat zu Überschneidungen geführt, die den eigentlichen Auftrag der Qualitätssicherung und das Neue daran nicht leicht erkennen lassen. Eine Abgrenzung ist nötig, um keine falschen Erwartungen zu wecken, andererseits aber auch, um den Begriff nicht bis zur Inhaltslosigkeit auszudehnen.

15.2.1 Expertenbegutachtung

Qualitätssicherung erhebt nicht den Anspruch der fachlichen Bewertung von Studien. Die Formulierung des Untersuchungszieles, Begründung, ob die Untersuchung überhaupt nötig ist, Abgleich mit den bereits vortiegenden Befunden, Beurteilung des Prüfdesigns und der daraus abgeleiteten Prüfplanung sind Fachfragen, die die Experten wie Kliniker, Pharmakologen, Biometriker und erfahrene Prüfarzte diskutieren

müssen. Hier sind andere als rein wissenschaftliche Fragen zu klären: Wo sind weiterführende Ergebnisse zu erwarten? Welche Lücken sind durch Untersuchungen zu schließen? Wie groß ist der Nutzen, den man sich vom Präparat verspricht? Wie ist das Angebot am Markt? Wie zuverlässig werden die Aussagen zu Wirksamkeit und Sicherheit ausfallen? Solche Fragen lassen sich nicht nach einem formalen Muster beantworten. Sie überhaupt zu stellen, obliegt den Experten, wenn auch ihre Antworten nachvollziehbar sein müssen. Die Angemessenheit einer Untersuchung ist mehr eine Frage der Ziele, die man mit ihr verfolgt, als eine Frage der Qualität.

15.2.2 Ethik-Kommission

Die ethischen Grundsätze zur Forschung am Menschen, die weltweit Autorität erlangten (KRAUS 1974) wurden als Reaktion auf Versuche formuliert, die Jeder Wissenschaftlichkeit entbehrten. Das ohnehin tief verwurzelte Misstrauen gegen Forschung und einige spektakuläre Fälle groben Fehlverhaltens haben zu der Forderung geführt, Forschungsvorhaben nur nach einer Beratung durch eine Kommission (Institutional Review Board oder Ethik-Kommission) zuzulassen, die unabhängig von der durchführenden Institution ist.

Ethik-Kommissionen erheben nicht den Anspruch einer wissenschaftlichen Vorprüfung. Sie prüfen, ob die ethischen Grundsätze der klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen eingehalten werden. Ihre Leitlinie ist die "Empfehlung für Ärzte, die in der biomedizinischen Forschung am Menschen tätig sind" (Deklaration von Helsinki, Weltärztebund 2000). Im Vordergrund steht die Sorge um die Achtung des Selbstbestimmungsrechtes der Studienteilnehmer und um ihr Wohl, das Vorrang hat vor jedem Forschungsinteresse.

Übersehen wird oft, dass die Deklaration noch andere Forderungen für ethisch unverzichtbar hält: keine Studie ohne Prüfplan, nicht ohne fachlich qualifizierte Leitung und immer durch einen Bericht abgeschlossen. Die Einhaltung auch dieser Forderungen und der damit zusammenhängenden gesetzlichen Bestimmungen muss von der Ethik-Kommission geprüft werden. So verweigern Ethik-Kommissionen mit Recht ihr Votum, wenn Unklarheiten beim Versicherungsschutz der Probanden bestehen, wenn statt Prüfplänen nur allgemeine Absichtserklärungen eingereicht werden, oder

wenn die Aufklärung verharmlosend formuliert ist. Von berufsrechtlich großer Bedeutung sind der Umgang mit den persönlichen Daten der Studienteilnehmer und die ausdrückliche Entbindung von der Schweigepflicht gegenüber Monitoren, Auditoren und Inspektoren der Zulassungsbehörden. Die Ethik-Kommission muss nicht zu jedem Detail Sachverstand beiziehen. Sie muss aber fachlich und juristisch darüber urteilen können, ob die Begründung des Prüfplanes fachlich überzeugend dargelegt wird, ob die Untersucher integer sind und ob die Studie nach dem Stand von Wissenschaft und Technik mit Aussicht auf Erfolg durchgeführt werden kann.

Viel häufiger als heute üblich sollten sich Ethik-Kommissionen auch davon überzeugen, zu welchem Abschluss die Studien gekommen sind und ob bei der Durchführung schwerwiegende Störungen aufgetreten sind. Dafür könnten sie sich zumindest das Zertifikat einer unabhängigen Prüfung, eines Audits der Qualitätssicherung, vorlegen lassen.

Ethik-Kommissionen tragen wesentlich zur Qualität von Studien bei, sie unterliegen aber selbst der Pflicht der Qualitätsnachweisführung. Ihre Tätigkeit ist fester Bestandteil der ordnungsgemäßen Studiendurchführung. Leider sind auch Ethik-Kommissionen nicht mehr über alle Zweifel erhaben.

15.2.3 Projektmanagement

Am leichtesten fällt die Abgrenzung der Qualitätssicherung zum Projektmanagement. Große internationale Studien werden von professionellen Projektmanagern gelenkt, die sich (wenn der wissenschaftlich-methodische Teil erst einmal festgelegt ist) auf den eigentlichen Ablauf konzentrieren. Ressourceneinsatz, Zeitpläne, Koordination von Unteraufträgen wie Laboruntersuchungen, Prüfmusterherstellung sind Aufgaben der Qualitätslenkung, nicht der Qualitätssicherung.

Die Projektleitung hat Lenkungsaufgaben. Sie wird darin von angemessen ausgebildeten Personen unterstützt, die mit dem Prüfvorhaben aufs Beste vertraut sein müssen. Die grundlegenden Dokumente für die Arbeit der Monitore sind Prüfplan, Zeitplan und eigene Arbeitsanweisungen (Standard Operating Procedures = SOPs). Die prüfplankonforme, zeitgerechte und wirtschaftliche Projektsteuerung unterliegt der

Überprüfung durch Auditoren, die selbst an solchen Steuerungsaufgaben nicht beteiligt waren. Auditoren wiederholen nicht einfach die Arbeit der Monitore, als sei doppelte Kontrolle immer besser. Projektmanagement ist nicht Qualitätsmanagement - ein häufiges Missverständnis, weil kaum eine Anstrengung im Studienablauf so sehr die Qualität "sichert" wie das Projektmanagement!

15.2.4 Behördliche Inspektionen

Die Zulassungsbehörden beanspruchen das Recht, bei Zweifeln an der ordnungsgemäßen Durchführung, aber auch ohne Anlass jeden Schritt der klinischen Prüfung bis hin zur gesamten Studiendurchführung einschließlich Tätigkeit der Ethik-Kommission von außen zu prüfen. Die Zulassung eines Arzneimittels stützt sich auf die Belege, die der Antragsteller vorlegt. Das beginnt mit den pharmazeutischen, pharmakologischen und toxikologischen Daten und setzt sich dann in das klinische Dossier fort.

Die Zulassung wird nur selten mit einer oder einigen wenigen Studien beantragt. Allein wegen der Menge vorgelegter klinischer Studien kann die Behörde nicht alle Untersuchungen bis ins Detail selbst nachprüfen. Die Behörde müsste hierfür die Kosten tragen, was schwer zu vermitteln ist. In den meisten Fällen stützen sich Behörden auf die Zertifikate der vom Sponsor bezahlten Auditoren. Nur in Ausnahmen oder um einen allgemeinen Eindruck über die Qualitätssituation von großen Forschungseinrichtungen zu erhalten, werden Inspektoren Studienzentren aufsuchen und die Dokumentation vor Ort überprüfen.

Grundsätzlich wenden Inspektoren die selben Techniken an wie die Auditoren der Prüfeinrichtungen. Sie kommen jedoch erst am Ende der Studie, vielleicht sogar einige Jahre nach deren Abschluss, während die Qualitätssicherung die Studie innerhalb der Einrichtung zeitnah und bei Anlass während des Studienablaufes prüft. Wenn der Inspektor kommt, geht es ums Ganze: Fehler lassen sich nicht mehr beheben oder durch Wiederholung wettmachen.

Wegen des größeren zeitlichen Abstandes treffen behördliche Inspektoren oft nicht mehr auf die Menschen, die mit der klinischen Untersuchung beauftragt waren. Sie

müssen darauf vertrauen, dass zumindest die Qualitätssicherung den Hergang aus der Dokumentation lückenlos rekonstruieren kann. Nach einer Inspektion kann nichts mehr nachgebessert werden - es geht um Annahme oder Ablehnung, also immer um sehr viel Geld. Das können die Inspektoren nicht ändern, selbst wenn sie der Prüfeinrichtung freundlich gesonnen sind. Inspektionen werden allein deswegen ihren Schrecken nie verlieren.

15.2.5 Die Aufgabe der Qualitätssicherung

Die Beiträge der geschilderten Funktionen zur Qualität klinischer Studien sind unstrittig. Qualitätssicherung (oder moderner: Qualitätsmanagement) hat aber eine genuine, davon unterscheidbare Aufgabe. Sie dient der Überzeugung, der Schaffung von Vertrauen und der Verlässlichkeit, die anders nicht erlangt werden kann.

Überzeugt werden müssen zunächst natürlich die Zulassungsbehörden, das wird schnell anerkannt. Leider beugen sich viele Einrichtungen lediglich diesem äußeren Druck. Sie übersehen dabei den Vorteil, den sie selbst aus ihren Qualitätssicherungsmaßnahmen ziehen können: Sie selbst überzeugen sich vom ordnungsgemäßen Ablauf, vergewissern sich von der Vollständigkeit, spüren Fehler zu einem Zeitpunkt auf, zu dem sich diese noch reparieren lassen.

Dabei hat es sich einfach als praktisch erwiesen, dass jemand unvoreingenommen Tätigkeiten auf Vollständigkeit, Richtigkeit und dauerhafte Dokumentation prüft. Jeder kennt den Effekt, wenn man weiß, dass jemand zusieht. Der Qualitätssicherer ist vergleichbar dem Notar bei einer Beurkundung, einem Zeugen vor Gericht oder einem Makler bei einem Geschäft: Er ist nicht der Besserwisser, sondern der Unabhängige Dritte (die "Third Party"), eine Idee, auf der jede Qualitätsnachweisführung aufbaut und mit der Vieles überhaupt erst möglich wird, in dem sie das nötige Vertrauen schafft.

15.3 Qualitätssicherung im Prozess

15.3.1 Qualitätsforderungen

Wir durften in den letzten Jahrzehnten miterleben, wie man sich weltweit auf nahezu einen einzigen Standard für die Prüfung von Arzneimitteln geeinigt hat. Das konnte nur gelingen, weil die Ausgangsidee sehr einfach und pragmatisch war. Man hat nicht erforscht, wozu die vermeintlich besten Hersteller in der Lage sind oder was einige für machbar halten würden. Man hat auch kein statistisches Mittel über alle pharmazeutischen Hersteller errechnet. Der Streit, was realisiert ist und was überhaupt machbar wäre, hätte endlos gedauert. Statt dessen hat man gefragt, was ein Hersteller wohl erfüllen müsste, um ihm zu vertrauen und ihn "guf" zu nennen, unabhängig davon, ob diese Forderungen schon erfüllt werden oder nicht. Auf einen solchen Forderungskatalog konnte man sich viel schneller einigen. Ergebnis war die "Good Manufacturing Practice (GMP) Guideline" der WHO, die als "pharmazeutische Betriebsverordnung" in deutsches Recht übernommen ist (WHO 1978).

Nach einigen offensichtlichen Täuschungsversuchen und schwer nachvollziehbaren Untersuchungen der toxikologischen Forschung hatte die FDA in den siebziger Jahren dieselbe Frage an das nicht-klinische Labor gestellt: Wie sollte ein Forschungslabor organisiert sein und wie soll eine "gute" toxikologische Prüfung aussehen? Heraus kam die "Good Laboratory Guideline" (GLP) der Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD 1983), die solchen Untersuchungen weltweite Anerkennung verschaffte. Das hebt die Qualität und senkt die Kosten zugleich. Tierversuche lassen sich auf das unumgängliche Maß reduzieren.

Die Grundsätze einer Guten Laborpraxis ließen sich ohne Bruch auf die Klinik übertragen. Was für Tierversuche zutraf, musste erst recht für biomedizinische Forschung am Menschen gelten. Man kann die "Good Clinical Practice" (GCP) als Weiterentwicklung der GLP lesen. Hinzugefügt wurden die Ethik-Kommission und das Monitoring, um die Verantwortung des Sponsors stärker zu betonen. Trotzdem war der Weg zu einer international anerkannten "Guten klinischen Praxis" ungleich länger. Nach den ersten Entwürfen 1978 und verschiedenen nationalen Initiativen war die europäische GCP-Empfehlung von 1990 der erste multinationale Standard, dem 1996 die

internationale Version der International Conference on Harmonisation (ICH-GCP) folgte (EMA 1996).

Die GCP hat in der Deklaration von Helsinki ihre ethische Grundlage. Genauso stark ist aber der Entschluss, alle Forderungen an die "gute" Prüfung explizit zu formulieren. Nur so lässt sich ihre Erfüllung auch prüfen. Das hat zu einer kaum noch überschaubaren Menge von Empfehlungen, Richtlinien, Verordnungen und Gesetzen geführt, die von allgemeinen Regeln bis hin zu detaillierten Ausführungsbestimmungen in der Biometrie oder Validierung von Methoden reicht.

längst ist der klinische Forscher überfordert, wenn man ihm die Kenntnis aller Regelungen abverlangt. Inzwischen ist es eine eigene Aufgabe, Übersicht über alle Qualitätsforderungen an die klinische Prüfung zu behalten, sie systematisch zu sammeln, auszuwerten und Änderungen zu verfolgen. Kein Wunder, dass viele Qualitätssicherungsgruppen aus den Zulassungsabteilungen oder den Patentstellen der pharmazeutischen Unternehmen hervorgegangen sind: Sie haben sich schon immer durch akribische Kenntnis selbst abgelegener Spitzfindigkeiten ausgezeichnet.

Die Qualitätssicherung kann nicht bestimmen, was Qualität ist. Sie kann aber die Forderungen sammeln, die von den Zulassungsbehörden für den anerkannten Stand der Technik gehalten werden. Man beachte, dass GLP und GCP ausdrücklich erwarten, dass die Prüfungen im Einklang mit den nationalen Gesetzen durchgeführt werden. Auch sie müssen also gekannt und umgesetzt werden.

15.3.2 Qualitätsplanung

Der "Katalog der Anerkannten Regeln in der Klinischen Prüfung" ist lang, nicht immer widerspruchsfrei und für kreative Menschen nicht immer leicht verständlich. Die Forderungen sollten aber nicht mit einer fortschrittsfeindlichen Schikane verwechselt werden. Sie sind (meistens jedenfalls) schlicht Voraussetzung für überzeugende, öffentlich vertretbare klinische Forschung. Der Katalog enthält Dokumente von sehr unterschiedlicher rechtlicher Bindungskraft. Ihre Autorität erhalten alle Dokumente allein durch die Anerkennung, die ihnen die Fachleute entgegenbringen.

Jede Qualitätssicherung beginnt mit einer Qualitätsplanung. Dabei wird für alle Phasen der Studie eine Liste von Einzelforderungen aus den "Anerkannten Regeln" zusammengestellt: Wie muss ein Prüfplan aussehen? Wie soll die Fallzahl geschätzt werden? Welche Anmeldungen, Versicherungen, Voten sind einzuholen? Wie sollen die Prüfer über das Präparat informiert werden usw. ?

Hier sollen und können nicht alle Forderungen aufgezählt werden. Dieses Buch stellt selbst einen solchen Katalog dar, insbesondere die Kapitel 3 bis 6, 11 bis 13. Jede Beschreibung einer klinischen Prüfung kann nämlich auch als Antwort auf eine Forderung gelesen werden: Ja, so soll es gemacht werden!

Ideal wird eine Forderung so formuliert, dass sie mit "erfüllt" oder "nicht erfüllt" beantwortet werden kann. Das ist nicht immer möglich. Der Grad der Erfüllung bleibt oft genug unklar oder einzelne Forderungen sind einfach nicht zutreffend - wer aber entscheidet über eine solche Abweichung?

15.3.3 Qualitätslenkung

Theoretisch muss die Prüfeinrichtung vor Beginn jeder Prüftätigkeit in Verfahrensanweisungen darlegen, wie sie die Forderungen erfüllen will. Ohne Zweifel sind viele Prüfeinrichtungen entsprechend organisiert, aber sie haben ihre Prozeduren nicht schriftlich vorliegen. In Krankenhäusern, auch in Universitätseinrichtungen, wird die Kenntnis der allgemeinen und speziellen Regeln schlicht vorausgesetzt. Aus Erfahrung wissen wir, dass diese Voraussetzungen nicht immer erfüllt sind. Wie aber will man das Personal anleiten, wie Schnittstellen optimieren, wie Behandlungsabläufe nachvollziehen, wenn die nötigen Aufzeichnungen fehlen?

Zum Glück geht längst nicht alles schief. Jeder Prozess birgt an immer wieder denselben Stellen Fehlermöglichkeiten, die schwerpunktmäßig erkannt, bearbeitet und ausgeschlossen werden können. Man kann sich auf solche potenziellen Fehler konzentrieren, damit diese gar nicht erst oder zumindest seltener oder in geringem Umfang auftreten (Hazard Analysis). Hierzu zählen Studienplanung, Durchführung und Berichterstattung.

15.3.4 Qualität bei der Studienplanung

Die Qualitätssicherung auditiert üblicherweise den Prüfplan, bevor er vom Steuerungskomitee freigegeben und der Ethik-Kommission vorgelegt wird. Die ICH-Leitlinie (EMA 1996) gibt die Forderungen an den Inhalt vor, zum formalen Aufbau findet man Vorgaben in unternehmenseigenen Standardarbeitsanweisungen (SOPs).

Der Prüfplan schließt eine Reihe von Dokumenten ein, die ebenfalls auf Vollständigkeit, korrekte Wiedergabe der Prüfziele, des organisatorischen Ablaufes und der Dateneingabe im Case Report Form geprüft werden. Sind die pharmakologisch-toxikologischen Vorbefunde von Experten bewertet? Sind Fragen der Sicherheit für den Studienteilnehmer erwogen und das Vorgehen bei denkbaren Zwischenfällen beschrieben? Ist der Zeitplan realistisch? Worauf stützt sich die Fallzahlschätzung? Werden die Vorschriften für die Anmeldung, die Einholung eines Ethik-Votums und den Abschluss einer Versicherung eingehalten?

Die Prüfplanung ist heutzutage so aufwändig, dass eine systematische Prüfung hilfreich sein kann (ebenso wie es notwendig ist, vor dem Start eines Flugzeuges alle Systeme zu checken).

15.3.5 Qualität bei der Studiendurchführung

Die meisten Aktionen einer klinischen Prüfung fallen natürlich in die Phase der klinischen Untersuchung selbst. Klar, dass hier auch die meisten Fehler gemacht werden. In dieser Phase unterstützen die Monitore und die von ihnen eingesetzten Contract Research Associates die klinischen Prüfer. Werden alle Daten erfasst? Werden sie unmissverständlich aufgezeichnet? Liegen alle Einwilligungserklärungen vor? Das sind Aufgaben der Qualitätslenkung, die die Amerikaner für uns etwas verwirrend "quality control" nennen - deshalb verwirrend, weil wir hier einen Kontrollschritt im engeren Sinn erwarten. Qualitätssicherung (oder genauer: Qualitätsprüfung) soll erst im nächsten Schritt den Nachweis dafür erbringen, dass die Daten zu jedem Zeitpunkt korrekt erhoben wurden und dass die Monitore ihren Pflichten nachgekommen sind. Qualitätssicherung weist nach, dass das Gesamtsystem der Qualitätslenkung wirksam gewesen ist.

Nicht immer werden kritische Punkte im weiteren Verlauf genügend überprüft. Erhebliche Zweifel können sich aus dem Vorgehen bei der Datenbereinigung ergeben, die nie ganz zu vermeiden ist und meistens in der Hand der medizinischen Dokumentation im Prüfzentrum liegt. Wird jede Korrektur mit den Prüfern abgestimmt (data query) und werden Änderungen autorisiert?

Weiterer Schwachpunkt ist der Datentransfer in eine EDV-lesbare Form aus den auch heute noch fast immer handschriftlichen Aufzeichnungen. Da diese Arbeit sehr mechanisch ist, wird sie meistens Personen überlassen, die für die Studie wenig Verständnis mitbringen. Hier können sich erhebliche systematische Fehler einschleichen, wie Verrutschen von Auswerteschablonen, Fehlinterpretation von Datenfeldern usw.

In die weitere Datenverarbeitung kann auch der Qualitätssicherer nicht Einblick nehmen. Er kann aber die Validierung der EDV überprüfen. Explizite Anforderungen (OECD 1995) helfen ihm dabei.

Solange die Monitore im Prüfzentrum tätig sind, werden Datenaudits in der Dokumentation oder Biometrie der Studienzentrale für wesentlich wichtiger erachtet als On-Site-Audits.

15.3.6 Qualität bei der Berichterstattung

Bevor der Studienbericht durch das Steuerungskomitee freigegeben wird, soll sich die Qualitätssicherung davon überzeugen, dass der Bericht alle Daten vollständig und wahrheitsgemäß enthält. Die Forderungen an Inhalt und Gliederung findet man wieder in den ICH-Leitlinien, Vorgaben für die äußere Gestaltung in den hausinternen SOPs. Übersichtlichkeit der Tabellen, sinnvolle graphische Darstellung, Vollständigkeit der Anlagen usw. machen die Prüfung des Abschlussberichtes zu einer zeitraubenden Aktion. Grobe Fehler aus der Prüfplanung oder Durchführung sollten hier aber nicht mehr auffallen - es wäre zu spät und ein Hinweis darauf, dass die Qualitätssicherung bereits weiter oben im Prozess versagt hat.

15.3.7 Validierung der Methoden

Es kann nicht die Aufgabe der Qualitätssicherung sein, darüber zu befinden, ob die während der Prüfung angewandten Methoden richtig oder falsch sind. Sie kann aber nachprüfen, ob für die Methoden Nachweise vorliegen, die nachvollziehbar Auskunft geben über Genauigkeit, Präzision, Sensitivität und Spezifität insbesondere der Labormethoden und der pharmakologischen Prüfmethode. Am sichersten ist die Verwendung etablierter Methoden, für die z. B. von Fachgesellschaften oder in Normen konsenterte Beschreibungen vorliegen. Werden hausinterne Standards verwendet, müssen dazu Validierungsdokumente vorgelegt werden können. Das gilt auch für die Validierung von statistischen Methoden und der dabei eingesetzten Software.

15.4 Audit und Inspektion

15.4.1 Idee und Methodik

Das Audit ist eine in vielen Ländern geläufige Bezeichnung für die Buchprüfung, die nicht in Aufzeichnungen blickt, sondern dem Vortrag des Verwalters zuhört (von *audire* = hören). Der Vorgang und die Bezeichnung sind in die Qualitätssicherung übernommen worden, für viele aber noch ungewohnt (STELZER 2000). Die Idee der Inspektion dagegen ist jedem geläufig. Letztere Bezeichnung wird zukünftig den "offiziellen behördlichen Überprüfungen der Dokumente, Einrichtungen, Aufzeichnungen und aller anderen Ressourcen" vorbehalten bleiben, die "die zuständigen Behörden als mit der klinischen Prüfung im Zusammenhang stehend erachten und die sich im Prüfzentrum, in den Einrichtungen des Sponsors und / oder des Auftragsforschungsinstituts oder in anderen Einrichtungen befinden" (CHASE 2000a und 2000b).

Das Audit dagegen ist die "systematische und unabhängige Überprüfung der mit der klinischen Prüfung im Zusammenhang stehenden Aktivitäten und Dokumente, um festzustellen, ob die überprüften studienbezogenen Aktivitäten gemäß Prüfplan, den Standardarbeitsanweisungen des Auftragsgebers, der Guten Klinischen Praxis sowie den geltenden gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt wurden, und ob die Daten gemäß den Anforderungen dokumentiert, ausgewertet und korrekt berichtet wurden"

(ICH- GCP). Audits gehören zu den Maßnahmen, mit denen die Studienbeteiligten sich selbst von der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung überzeugen. Der Auditor ist nicht auf der Suche nach Fehlern, sondern will glaubwürdiger Zeuge sein für eine korrekte Ausführung. So wie der Wirtschaftsprüfer die ordentliche Führung der Bücher bestätigt und nicht darüber befindet, ob die Geschäftsführung gut war.

Je nach Zeitpunkt und Gegenstand des Audits unterscheidet man Vor-, Studien-, und Abschluss-Audit, Prüfplan-, Prozess- oder System (On-Site)-Audit. Jede Teiltätigkeit und jedes Teilsystem können auditiert werden. Audits sollten deswegen nach ihrem Gegenstand benannt werden. Eine solche Systematik ist den wild wuchernden "Audit-Typen" vorzuziehen. Wo es sinnvoll ist, kann der Zeitpunkt hinzugesetzt werden, um mehrere Audits für denselben Gegenstand im Verlauf unterscheiden zu können.

Audits unterscheiden sich ganz klar von Begutachtungen oder Evaluationen. Sie prüfen immer nach expliziten Kriterien. Die Fragen sollen im Idealfall mit "erfüllt / nicht erfüllt" beantwortet werden können. Ein "nicht zutreffend" sollte die Ausnahme sein, weil dies eine ungenaue Vorbereitung des Audits anzeigen kann. Der Auditor prüft die Übereinstimmung mit den Forderungen (Compliance, Konformität), über die Forderungen selbst hat er nicht mehr zu urteilen.

Auditoren müssen deswegen auch nicht die Fähigkeiten mitbringen, die üblicherweise von einem Fachgutachter erwartet werden. Ein gesunder Menschenverstand, Vertrautheit mit der Methode der klinischen Prüfung und Erfahrung mit der psychologischen Situation einer Revision sollten fast ausreichen. fachliche Nähe kann den Auditor sogar bei seiner Aufgabe behindern, weil er sich zu oft kommentierend einmischt. Trotzdem erleichtern Fachkenntnisse seine Arbeit erheblich und verleihen seinen Beobachtungen mehr Autorität.

Auditoren sollen vom Auftraggeber des Audits und von der Audit-Organisation unabhängig und ihnen gegenüber gleichermaßen loyal sein. Darin sind sie einem Wirtschaftsprüfer oder Notar nicht unähnlich. Sie sollen verschwiegen sein und alle Beob-

achtungen streng vertraulich behandeln. Natürlich müssen sie unvoreingenommen und unbestechlich sein. Sie müssen sich suggestiven Darstellungen und Schmeicheleien entziehen können. Amerikanische Auditoren sind hierbei besonders vorsichtig - sie bringen zum Audit sogar ihre eigenen Getränke mit.

Der Auditor soll Zeuge für eine gelungene Prüfung sein und führt keine staatsanwaltlichen Ermittlungen. Deswegen erfolgen Audits immer vorbereitet, nie unangemeldet. Die auditierte Organisation erhält genügend Gelegenheit, sich vorzubereiten und die Nachweisdokumente bereitzustellen. Gegenstand, Ablauf und Methode des Audits sind im Auditplan festgelegt, der vorher mit der auditierten Organisation abgestimmt wird.

Über das Audit wird ein Audit-Bericht erstellt, der alle Beobachtungen und Ergebnisse und eine Bewertung enthält. Der Bericht soll den Auditierten zur Stellungnahme zugeleitet werden. Missverständnisse können geklärt oder fehlende Nachweise nachgereicht werden. In der Regel werden die Berichte vertraulich behandelt und nicht weiter gereicht. Als Beleg für das Audit wird ein Zertifikat ausgestellt, das den Gegenstand, den Zeitpunkt, die beteiligten Personen und den Bericht nennt. Erst bei erheblichen Zweifeln kann oder muss der Audit-Bericht selbst aufgedeckt werden (gegenüber der Behörde, bei einem Rechtsstreit oder strafrechtlichen Vorwurf).

15.4.2 Stichprobenprüfung von Daten

Nur bei kleinen Studien können alle Daten nachgeprüft werden (100 % Prüfung). Bei riesigen Datenmengen (oft fallen bei klinischen Studien einige hunderttausend Dateneinträge an) ist das jedoch nicht möglich. Prüfungen einer Stichprobe führt man am besten als "Annahmeprüfung nach qualitativen Merkmalen" (DIN 1993) durch. Man fordert eine "Annehmbare Qualitätslage" (AOL), z. B. nicht mehr als 5 % fehlende oder falsche Einträge. Das Kundenrisiko wird auf 2 % festgelegt (irrtümliche Annahme des Datensatzes, obwohl die Fehlerrate höher ist als 5 %). Das Lieferantenrisiko kann bei ca. 20 % liegen. Aus Tabellen kann man für jede Losgröße die festzulegenden Parameter, Stichprobengröße und Annahmezahl ablesen. Die Annahmezahl ist die Zahl der zulässigen Fehler. Wird die Annahmezahl überschritten, wird das gesamte Datenlos zurückgewiesen. Bei sehr großen Datensätzen sinkt die Stichpro-

bengröße unter 3 % der Losgröße, ohne an Zuverlässigkeit einzubüßen. Größere Stichproben verursachen nur unnötige Kosten.

15.4.3 Auditmittel Checkliste

Auch Qualitätssicherer können nicht an alles denken. Sie fertigen sich deswegen für jeden Bereich, der einer Prüfung unterzogen werden soll, Listen an, die alle zu überprüfenden Punkte im Detail enthalten. Bei solchen Bereichen handelt es sich z.B. um Prüfpläne, In-Prozess-Audits, Site-Audits oder Studienberichte. Die Checklisten sind für fast alle Studien gleich - nur ein geringer Anteil ist studienspezifisch.

Checklisten müssen einen Kompromiss darstellen. Man kann Checklisten mit wenigen allgemeinen Fragen formulieren, die dann aber Raum für Interpretation lassen. Oder man teilt jedes Kriterium so weit in Einzelfragen auf, bis diese sich klar und eindeutig mit „ja“ oder „nein“ beantworten lassen. Das spezifisch fachliche Können des Qualitätssicherers beinhaltet dabei: unterscheiden zu können zwischen solchen Punkten, die einer vertiefenden Analyse zugänglich sind; solchen, die sich mit übergreifenden Beurteilungen „abhaken“ lassen; und solchen, die nicht einfach mit ja / nein zu beantworten sind (Beispiele in der Anlage).

Der bestätigende Haken im Antwortfeld ist das Erkennungszeichen der Auditoren: die Checklisten sind ihr eigentümliches Arbeitsmittel. Man muss das wissen, weil auch Audits „gut“ oder „schlecht“ sein können: sie können oberflächlich sein, quälend formalistisch, zeitraubend und zerstörerisch. Mancher Sponsor und Prüfer wird heilfroh darüber sein, dass er sich seinen Auditor frei wählen kann und ihm nicht ein Inspektor aufgezwungen wird.

Nur eins sollte der Auditor nie tun: Etwas bestätigen, wovon er sich nicht selbst überzeugt hat. Er stellt am Ende mit dem Zertifikat eine Urkunde aus. Auf Falschbeurkundung steht Strafe - bis zu zwei Jahren Gefängnis.

Checkliste für On-Site-Audit Im Prüfzentrum (GCP)

IQ-Proj.-Nr.

1. Sponsor
2. Bezeichnung der Prüfung
3. Auditorenteam
4. Genaue Bezeichnung der Einrichtung (mit Anschrift, Tel.)
5. Leiter der Einrichtung
6. Weitere beteiligte Personen
Leiter der klinischen Prüfung
Weitere Prüffärzte
Monitor

(in Tabelle eintragen)

Titel	Name	Vorname	Funktion	Beruf	Alter	w/m

6. Art der Einrichtung (Krankenhaus, Praxis mit Fachrichtung)
(evtl. Hausprospekt aushändigen lassen)
7. Gesellschaftsform, Alter der Einrichtung
8. Behandlungsschwerpunkte, -besonderheiten
9. Größe (Bettenzahl, Scheinzahl)
10. Erfahrungen mit Audits? Wenn ja, mit wem bei welchem Anlass?
11. OS-System vorhanden?
12. Für Inspektionen offen
(direkter Einblick mit Patienteneinverständnis, indirektes Interview)?
13. Ort des Audits
14. Datum, Uhrzeit des Audits
15. Teilnehmer des Audits

Bitte die Kästchen mit einem Haken markieren

Studienordner

Der Studienordner ist vollständig mit:

- Name, Bezeichnung der Prüfeinrichtung.
Wenn zutreffend, Eingliederung in übergeordnete Einheiten Ja Nein Kommentar:.....
- Inhaltsverzeichnis Ja Nein Kommentar:.....
- Vertrag Sponsor/ Prüfer Ja Nein Kommentar:.....
- Leiter klinischer Prüfung (LKP, Principal Investigator) Ja Nein Kommentar:.....
- Weitere Prüfarzte Ja Nein Kommentar:.....
- Weitere Beteiligte aus dem Assistenzbereich Ja Nein Kommentar:.....
- Dokumentation der Eignung des Prüfzentrums für die Prüfung Ja Nein Kommentar:.....
- Angaben zum Klinischen Labor
insbesondere zu Methoden, Normal- und Referenzwerten Ja Nein Kommentar:.....
- Gesammelte Korrespondenz
(einschließlich persönlicher und Telefonnotizen)
mit Sponsor, Ethik, Monitor usw. Ja Nein Kommentar:.....
- Anmeldung der Studie bei der Überwachungsbehörde Ja Nein Kommentar:.....
- Prüfplan einschließlich Amendments (wenn zutreffend) Ja Nein Kommentar:.....
- CRF (Muster) Ja Nein Kommentar:.....
- Patienteninformation und Einverständniserklärung (Muster) Ja Nein Kommentar:.....
- Formular zur Meldung schwerwiegender UEs Ja Nein Kommentar:.....
- Police der Probandenversicherung (Kopie) Ja Nein Kommentar:.....
- Lebensläufe der beteiligten Wissenschaftler Ja Nein Kommentar:.....
- Informationen für den Prüfer (Investigator Brochure) Ja Nein Kommentar:.....
- Informationen, die im Studienverlauf zugefügt wurden
(wenn zutreffend) Ja Nein Kommentar:.....
- Umschläge mit Patienten-Codes Ja Nein Kommentar:.....
- Besuchstermine/Berichte des Monitors Ja Nein Kommentar:.....

Wenn nicht im Prüfplan ausführlich beschrieben, liegen Beschreibungen (SOPs) vor für:

- Applikation der Studienmedikation Ja Nein Kommentar:.....
- Lagerung, Nachweis des Verbleibs von Medikamenten Ja Nein Kommentar:.....
- Brechen der Behandlungskodierung Ja Nein Kommentar:.....
- Berichten von unerwünschten Ereignissen Ja Nein Kommentar:.....
- Umgang mit Daten
(Rohdaten, Eintragungen und Korrekturen in CRF,
Beglaubigung von Kopien) Ja Nein Kommentar:.....

Die nachfolgenden Fragen sollen durch Schilderung des mit der Studie befassten Prüfärztes, durch Dokumentenprüfung und, soweit möglich, durch Prüfung vor Ort verifiziert werden:

Allgemeines

- Welche Teile der Prüfung wurden durch den LKP, welche Teile durch andere Prüfärzte, welche Teile durch Assistenzpersonal übernommen (Namen und Arbeitsanteile notieren). Kommentar:.....
- Wie wurde das beteiligte Personal in die Tätigkeit für die Studie eingewiesen und über die Studie informiert? Kommentar:.....
- Bei englischsprachiger Dokumentation:
Ist sichergestellt, dass die Beteiligten den Prüfplan verstanden haben und das Ausfüllen des CRF beherrschen? Ja Nein
In welcher Sprache werden die Einträge ausgeführt? Kommentar:.....
- Wurde eine Liste der wichtigsten Begriffe/Nokabeln erstellt? Ja Nein Kommentar:.....
- Gibt es eine Liste mit Unterschriften- und Handzeichenproben der beteiligten Mitarbeiter? Ja Nein Kommentar:.....
- Gab es während der Studienlaufzeit Personalwechsel? Ja Nein Kommentar:.....
- War weiteres Krankenhauspersonal beteiligt und wie wurde es über die Studienteilnahme des Patienten informiert? Ja Nein Kommentar:.....
- Wurden weitere Studien während der Laufzeit der auditierten Studie durchgeführt? Ja Nein
Wenn ja, in welchem Indikationsgebiet? Kommentar:.....
- Ist die Studienteilnahme in den Krankenakten der Studienteilnehmer vermerkt (Name des LKP, Wirkstoffname, Sponsor, Bezeichnung oder Code der Prüfung, Dauer)? Ja Nein Kommentar:.....
- Was wird üblicherweise in den Krankenakten dokumentiert? Kommentar:.....
- Liegen Gerätebücher mit aktuellem Stand für die bei der Studie benutzten Geräte vor? Ja Nein Kommentar:.....
- Ist das Prüfzentrum für Notfallmaßnahmen, besonders im Zusammenhang mit der Studie, gerüstet? Ja Nein Kommentar:.....
- Werden Notfallkoffer, Beatmungsgerät usw. regelmäßig auf Funktion und Vollständigkeit überprüft? Ja Nein Kommentar:.....
- Wird das Verhalten im Notfall und der Umgang mit den Geräten regelmäßig trainiert? Ja Nein Kommentar:.....

Labor, Untersuchungsmethoden

(Dieser Abschnitt muss an die Prüfung angepasst werden.)

- Wie wird üblicherweise bei Blutentnahme, Zentrifugation, Transport, Lagerung von Blutproben vorgegangen? Kommentar:.....*.*.*....
- Dokumentation der angewandten Labor- und Untersuchungsmethoden liegt vor (eventuell muss dort auditiert werden, gesonderte Checklisten) Ja Nein Kommentar:.....
- Dokumentation der Labor- und Untersuchungsergebnisse Ja Nein Kommentar:.....

Rekrutierung

- Können die in den Ein/Ausschlusskriterien geforderten Merkmale in der Voruntersuchung durch das Prüfzentrum festgestellt/ausgeschlossen werden? Ja Nein Kommentar:.....
- Wurde die vereinbarte Rekrutierungsgeschwindigkeit eingehalten? Ja Nein Kommentar:.....
- Wie wurden die Patienten für die Studie rekrutiert (z. B. Teilnehmer aus früheren Studien in gleichem Indikationsgebiet, Empfehlung von ärztlichem Kollegen, Annonce)? Kommentar:.....
- Erhielten die Teilnehmer eine Aufwandsentschädigung (z.B. Fahrgeld, Zeit)? Ja Nein Kommentar:.....
- Gibt es eine Liste zur Identifikation der Studienteilnehmer? Ja Nein Kommentar:.....
- Gibt es eine Liste von Teilnehmern, die gescreent, aber nicht in die Studie eingeschlossen wurden (Intent-To-Treat-Liste)? Ja Nein Kommentar:.....
- Wie, wann und von wem wurde das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung eingeholt? Kommentar:.....
- Wurden die Studienteilnehmer über das Auditing aufgeklärt (Befreiung von der ärztlichen Schweigepflicht)? Ja Nein Kommentar:.....
- Wer traf die endgültige Entscheidung über die Studienteilnahme? Kommentar:.....
- Gibt es Einwilligungserklärungen von Patienten, die gescreent, aber nicht in die Studie aufgenommen wurden? Ja Nein Kommentar:.....
- Gab es zurückgezogene Einwilligungserklärungen und wie wurde damit umgegangen? Ja Nein Kommentar:.....
- Wie lief ein typischer Einschlussbesuch ab (Bitte schildern lassen)? Kommentar:.....

- Wie lief eine typischer Studienbesuch ab
(Bitte schildern lassen)? Kommentar:.....
- Wer führte den CRF? Kommentar:.....
- Waren die Fragestellungen im CRF eindeutig?
Wenn nein, welche Probleme gab es? Ja Nein Kommentar:.....
- Wie wurden Termine für Studienbesuche vereinbart? Kommentar:.....
- Gibt es ein Bestellbuch? Wurden die Patienten für die
Studienbesuche dort eingetragen?
(Einblick nehmen) Ja Nein Kommentar:.....
- War der Arzt-Patienten-Kontakt außerhalb der Dienstzeiten,
im Urlaub geregelt? Ja Nein Kommentar:.....
- Wurden mitbehandelnde Ärzte über die Studienteilnahme
der Patienten unterrichtet? Ja Nein Kommentar:.....

Unerwünschte Ereignisse, Abbruch Im Einzelfall

- Was ist nach Meinung des LKP
ein unerwünschtes Ereignis,
ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis? Kommentar:.....*
- Sind die möglichen UEs den Beteiligten bekannt? Ja Nein Kommentar:.....*
- Wurden die UE-Befragungen regelmäßig durchgeführt? Ja Nein Kommentar:.....
- Gab es unerwünschte und/oder schwerwiegende
unerwünschte Ereignisse? Wenn ja, welche? Ja Nein Kommentar:.....
- Wo im CRF wurden diese eingetragen? Kommentar:.....
- Wurden zusätzliche Aktionen in Gang gesetzt
(z.B. schriftliche Meldung an Sponsor,
Bericht bei folgendem Monitorbesuch?) Ja Nein Kommentar:.....
- Gibt es eine Liste unerwünschter Ereignisse? Ja Nein Kommentar:.....*
- Mussten Studienteilnehmer wegen unerwünschter Ereignisse
die Studie vorzeitig beenden? Ja Nein Kommentar:.....
- Gab es Studienabbrecher aus anderen Gründen? Ja Nein Kommentar:.....
- Wie wurde mit Studienabbrechern umgegangen
(Vorgehen dazu schildern lassen)? Kommentar:.....
- Gibt es eine vollständige Liste der Studienabbrecher? Ja Nein Kommentar:.....

Prüfmuster

- Wo (und wie) werden die Prüfmuster gelagert? Kommentar:.....
- Ist der Zugang geregelt? Ja Nein Kommentar:.....
- Wer gab die Prüfmuster aus und nahm sie ggf. zurück? Ja Nein Kommentar:.....

- Ist eine Prüfmusteridentifikation möglich (z.B. Analysenprotokolle, bestätigte Lieferscheine)? Ja D Nein D Kommentar:
- Können Protokolle der Prüfmusterverwaltung vorgelegt werden? Ja D Nein D Kommentar:
- Ist die Buchführung über Annahme, Ausgabe, Rücknahme, Rückgabe stimmig? Ja D Nein D Kommentar:
- Ist die Prüfmusterdokumentation für jeden Patienten nachvollziehbar (stichprobenartig prüfen)? Ja D Nein D Kommentar:

Monitoring

- Wurden die Monitorbesuche zu den vereinbarten Zeitpunkten durchgeführt? Ja D Nein D Kommentar:
- Wurde das Monitoring über die gesamte Studienlaufzeit von der selben Person durchgeführt? Ja D Nein D Kommentar:
- Konnte der Prüfer den Monitor jederzeit erreichen und waren auf Verlangen des Prüfers Monitorbesuche außer der Reihe nötig und möglich? Ja D Nein D Kommentar:
- Konnte der Monitor dem Prüfer bei Problemlösungen behilflich sein? Ja D Nein D Kommentar:
- Welcher Art waren die Probleme? Wurden die Maßnahmen dokumentiert? Ja D Nein D Kommentar:
- Liegt die Dokumentation des Monitorings vollständig in Kopie im Prüfzentrum vor? Ja D Nein D Kommentar:
- Wurden Audits vor und/oder während der Studienlaufzeit durchgeführt? Ja D Nein D Kommentar:

Archivierung

- Werden die Studienunterlagen nach Studienabschluss sicher aufbewahrt (Ort, Dauer, Zugang, Schutz vor Licht, Feuer, Feuchtigkeit etc.)? Ja D Nein D Kommentar:
- Befindet sich das Krankenarchiv an einem geeigneten Ort (Ort, Zugang, Schutz vor Licht, Feuer, Feuchtigkeit etc.)? Ja D Nein D Kommentar:
- Hat das Krankenarchiv ein nachvollziehbares Ordnungs-, Entnahme- und Rücknahmesystem? Ja D Nein D Kommentar:
- Ist das System dokumentiert? Ja D Nein D Kommentar:
- Zu welchem Zeitpunkt werden die Krankenakten in das Archiv überführt? Kommentar: ...*.....*.*.

Fragenpool (Belsplele)

Zusätzliche Anforderungen aus dem Prüfplan an das Prüfzentrum

- Prüfzentrum rekrutiert ca. 1 Patienten pro Monat
- Nachweis über Arzneimittelübergabe an den Patienten
- Kontakt mit evtl. mitbehandelndem Arzt
- Terminplanung für die Untersuchungszelpunkte
- Versand von Biopsie-Material
- Erhebung der Symptome, die zu einer Therapieunterbrechung führen
- Sind die erwarteten unerwünschten Ereignisse den Beteiligten bekannt und werden sie regelmäßig erhoben?
- Sind die Wechselwirkungen bekannt und werden sie bei der Therapie festgelegt?
- Blutdruckmessung (bezogen auf Applikation: wie oft, wie lange?)
- Verweis in der Krankenakte über die Teilnahme des Patienten an der klinischen Prüfung
- Einholen von Laboruntersuchungen
- Archivierung der Krankenunterlagen 30 Jahre über die letzte Behandlung hinaus
- Wie wurde die Randomisierung gehandhabt?
- Rückgabe der Prüfmedikation

155 Stellung der Qualitätssicherung im Unternehmen

155.1 Projektorganisation und Qualitätsmanagement-System

Klinische Prüfungen sind als Projekte organisiert. Sie haben ein definiertes Ziel und ein festes Budget. Ebenso sind Anfang und Ende definiert. Das Vorhaben hat eine Projektheitung auf Zeit. Die Mitarbeiter gehen oft nach Abschluss ihres Projektes auseinander. Verantwortlich für die Qualitätssicherung ist deswegen immer der Sponsor der Studie, nicht der Leiter der klinischen Prüfung. Die GCP-ICH-Leitlinie (EMEA 1996) unterscheidet "Quality assurance" von einem "Quality control system", ohne näher auszuführen, was darunter zu verstehen ist. Man kann aber unterstellen, dass

ein institutionell etabliertes QM-System erwartet wird. Wie die Studiendokumente im Archiv müssen die Qualitätssicherungsmaßnahmen das Projekt einer Klinischen Prüfung überdauern.

15.5.2 Interne QAU beim Sponsor

Der Sponsor kann das QM-System bei sich selbst einrichten. Wenn er nach 5.2.1 der GCP-Leitlinie alle seine Pflichten und Aufgaben an ein Auftragsforschungsinstitut (CRO) überträgt, muss dort ein QM-System eingerichtet sein. Weitere formale Vorgaben für das QM-System werden nicht gemacht.

Meistens ist die Qualitätssicherung ähnlich institutionell verankert wie bei der Guten Laborpraxis oder den international normierten QM-Systemen. Man schafft eigene Gruppen als "Quality assurance unit (QAU)", die von Aufgaben in der Linie freigestellt sind. Sie berichten der Geschäftsleitung direkt. Man erwartet von der Qualitätssicherung die für ihre Aufgabe nötige Unabhängigkeit und Bewahrung der kritischen Urteilskraft. In manchen Einheiten ist nur eine einzelne Person tätig, in große Unternehmen sind unter hochkarätiger Leitung mehrere QM-Fachleute mit den Aufgaben betraut. Sie haben Einblick in alle Studienunterlagen, geben an vorbestimmten Projektabschnitten Freigabeerklärungen ab und stellen über ihre Tätigkeit Zertifikate aus.

Die QAU verwaltet die Verfahrensanweisungen und Methodenvorschriften des Unternehmens, die sinnvoll in einem QM-Handbuch zusammengefasst werden (DIN 10012, 1996). Die QAU soll - wie alle anderen auch - nach dokumentierten Anweisungen arbeiten.

15.5.3 Externe QAU

Unternehmen, die nur gelegentlich Studien durchführen, übertragen die Aufgaben der Qualitätssicherung externen Unternehmen. Mit einer größeren Unabhängigkeit und Fachlichkeit der Auditoren ist aber das Risiko einer nicht stabilen Verfügbarkeit der Audit-Daten verbunden. Man hatte zunächst erwartet, dass sich Auditoren wie Wirtschaftsprüfer unabhängig etablieren würden. Die Entwicklung ist jedoch einen anderen Weg gegangen.

15.5.4 Qualitätssicherung der Partner

Führt man den Gedanken der Qualitätssicherung konsequent weiter, müssen alle Partnern der klinischen Prüfung ebenfalls den Nachweis für die Qualität ihrer Arbeit führen. Das gilt insbesondere für alle Laborleistungen, die in die Studie eingebunden sind. Laboratorien müssen nach DIN 17025 (2000a) oder nach der bisher nur im Entwurf vorliegenden Norm DIN 15189 E (1999) oder GLP akkreditiert sein. Für seine Prüfmuster braucht der Sponsor ein GMP-Zertifikat. Nachweise für alle Geräte, Materialien, Räume, Personal und Validierung der Methoden müssen vorgelegt werden können.

15.6 Aufdeckung von Fehlverhalten und Betrug

Qualitätssicherung hat nicht die Aufgabe, staatsanwaltschaftliche Ermittlungen vorwegzunehmen. Sie soll Zeuge sein für eine ordnungsgemäße Durchführung - nicht mehr und nicht weniger. Trotzdem muss der Auditor immer wieder damit rechnen, auf handfesten Betrug zu stoßen. Manchmal ist er die letzte Stelle, die trotz aller Sicherungsmaßnahmen auf grobes Fehlverhalten stößt. Selten ist die Verstrickung in der Situation einfach aufzulösen. Man kann nicht alle zu Mittätern oder zumindest Mitwissern erklären. Das Interesse der Prüfer und ihrer Helfer am Gelingen der Prüfung ist meist so groß, dass manchmal ihre Wahrnehmung getrübt wird. Wenn (wie oft in klinischen Prüfungen) die Leistungen pro Anzahl der eingeschlossenen Patienten vergütet werden, können finanzielle Interessen überwiegen. Häufiger noch spielt der persönliche Ehrgeiz eine große Rolle: Hat ein Prüfzentrum bei multizentrischen Studien seine Fallzahl hoch eingeschätzt, will es sein ehrgeiziges Ziel, diese Patienten einzuschließen, auch erreichen. Von missgünstigen Mitbewerbern werden Prüfer des Betrugs verdächtigt, Unterlagen sogar gestohlen oder handfest gefälscht. Betrug ist in den meisten Fällen eine menschliche und berufliche Tragödie. Die Folgen für die Beteiligten sind einschneidend.

15.6.1 Erfinden von Daten

Jedem Zweifel ist nachzugehen. In einer gut geplanten und dokumentierten Studie bereitet es Immerhin einige Mühe, Daten zu fälschen und setzt ein hohes Maß an

Durchtriebenheit voraus. Auditoren haben es mit intelligenten Menschen zu tun, die auch hierbei zu großen Leistungen fähig sind. Künstlich gealtertes Papier, absichtlich gewechselte Handschriften und Schreibgeräte sind vorgekommen. Auditoren müssen manchmal mit kriminalistischem Sehtsinn Daten vergleichen und rückverfolgen. Dabei hilft es ihnen, in der Dokumentation Inkonsistenzen aufzudecken. Finden sich Laborergebnisse auch im Laborjournal? Stehen in den Krankengeschichten dieselben Befunde? Stimmen die Tagesdaten, die Urlaubspläne, die Terminkalender mit den Eintragungen in den Berichtsbögen überein?

15.6.2 Erfinden von Patienten.

Die schwersten Auswirkungen auf eine Studie haben ertundene Patienten. Ob alle Patienten überhaupt existieren und behandelt wurden, ist nur durch ihre persönliche Identifikation nachweisbar. Die Krankenakte, eine Einwilligungserklärung und vielleicht persönliche Befragung können das belegen. In der Vergangenheit wurde gerade zu diesem Punkt die ärztliche Schweigepflicht bemüht. Prüfer verweigerten den Auditoren jeden Einblick in Krankenunterlagen. Darum verlangen GCP-ICH und Arzneimittelgesetz (AMG § 40) eine Erklärung des Studienteilnehmers, die den Arzt gegenüber Auditoren, Monitoren und Inspektoren von der Schweigepflicht entbindet.

Selbst gefälschte Unterschriften unter der Einwilligungserklärung sind vorgekommen. Erst ein Vergleich mit anderen Patientenregistern (z.B. Krebsregister) deckt dann auf, dass Behandlungsfälle manchmal eine wundersame Vermehrung erlahren.

15.6.3 Auslassen von Daten oder Patienten

Viel schwieriger ist es, die Vollständigkeit von Daten nachzuweisen. Besonders bei Unerwünschten Ereignissen wirkt sich das "Übersehen" bereits weniger Befunde auf das Ergebnis erheblich aus. Manchmal braucht man nur zwei oder drei Patienten von der Auswertung auszuschließen, um dem Ergebnis die gewünschte Aussage abzugewinnen. Oder Patienten, bei denen man das Versagen der innovativen Behandlung vermutete, wurden gar nicht erst in die Prüfung aufgenommen. Solche Fehldaten müssen nicht erst gefälscht werden - die Verfälschung beruht auf der Auslassung. Solche Täuschungen lassen sich nur aufdecken, wenn eine Liste aller mit der

untersuchten Krankheit im Krankenhaus aufgenommenen Patienten geführt wird (intention to treat).

15.7 **Umfassende Qualitätsmanagement-Systeme**

Klinische Prüfungen werden als Projekte durchgeführt. Verantwortlichkeiten, die Gruppe der Untersucher, Prüfplan usw. sind alle auf Zeit angelegt. Wenn die Aufgabe gelöst ist, wenden sie sich - wie bei einer Filmproduktion - neuen Projekten zu. Wollte man für klinische Prüfungen mehr verlangen, würde das über das Ziel hinausgehen. Qualitätssicherung nach GCP ist nicht als umfassendes Qualitätsmanagement (QM)-System angelegt.

Trotzdem erleichtern sich Einrichtungen, die immer wieder Studien durchführen, wie F&E-Abteilungen, Auftragsforschungsinstitute, Universitäten oder Krankenhäuser, den Qualitätsnachweis erheblich, wenn sie über alle QM-Elemente eines umfassenden QM-Systems verfügen. Das gilt zumindest für alle klinisch-chemischen Laborkontrollen und Prüflaborkontrollen, die mikrobiologische oder histopathologische Untersuchungen beisteuern. Sie sollten über eine Akkreditierung nach DIN ISO 17025 oder zukünftig DIN ISO 15189 verfügen.

Die Forderungen der GCP können in QM-Systeme wie die DIN ISO 9001: 2000 (DIN 2000b) integriert werden. Die Erkenntnis, dass alle Methoden und Systeme der Qualitätssicherung im Grunde verwandt sind - auch wenn sie sich ganz unabhängig voneinander entwickelt haben -, hat zu einer Vereinfachung und zu größerer Klarheit geführt (PASCHEN 1992). Die Berücksichtigung der allgemeinen Lehre des Qualitätsmanagements hilft dabei, Einzelfragen und Probleme des Qualitätsnachweises zu beantworten und zu lösen, damit Aussagen von klinischen Prüfungen heutzutage auch dann definitiv sind, wenn sie niemand jemals wiederholen wird.

Literatur

1. Chase D, Schmidt HJ (2000):
Audit 2000, III. Sponsor-Audits bei Contract Research Organisations (CROs) -
Beschreibung aus der Sicht von CROs Teil 1.
In: Pharm. Ind. , 62. Jg. H. 9, S. 662-665.
2. Chase D, Schmidt HJ (2000):
Audit 2000, III. Sponsor-Audits bei Contract Research Organisations (CROs) -
Beschreibung aus der Sicht von CROs Teil 2.
In: Pharm. Ind. , 62. Jg. (2000), H. 10, S. 744-748.
3. Deutsche Forschungsgemeinschaft (1999):
Empfehlungen der Kommission „Selbstkontrolle der Wissenschaft“: Vorschläge
zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis.
4. Deutsches Institut für Normung e.V. (1993):
Annahmestichprobenprüfung anhand der Anzahl fehlerhafter Einheiten oder
Fehler (Attributprüfung)(DIN 2859 Teil 1).
Beuth-Verlag, Berlin.
5. Deutsches Institut für Normung e.V. (1996):
Leitfaden für das Erstellen von Qualitätsmanagement-Handbüchern (DIN ISO
10013). Beuth-Verlag, Berlin.
6. Deutsches Institut für Normung e.V.(1999):
Qualitätsmanagement im medizinischen Laboratorium (DIN 15189 E).
Beuth-Verlag, Berlin.
7. Deutsches Institut für Normung e.V. (2000a):
Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratori-
en. (DIN 17025). Beuth-Verlag, Berlin.
8. Deutsches Institut für Normung e.V. (2000b):
Qualitätsmanagementsysteme: Anforderungen (DIN ISO 9001 :2000)
Beuth-Verlag, Berlin.
9. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines
Evaluation Unit: Note for Guidance on Good Clinical Practice
CPMP/ICH/135/95. Final Approval 17 July 1996, including Step 4 Errata
10. Kohn, Alexander (1986):
False Prophets. Fraud and Error in Science and Medicine.
Basil Blackwell, Oxford.
11. Kraus, P (Hrsg.) (1974):
Medizinischer Fortschritt und ärztliche Ethik. Darin abgedruckt: Code of Nurem-
berg. Regeln über Versuche am Menschen.
C.H. Beck, München.

12. Krempien, Wolfgang (2000):
Audit 2000: II. Audit von Prüfplan, Patienteninformation/Einwilligungserklärung und Prüfbogen.
In: Pharm. Ind. , 62. Jg., H. 8, S. 561-568.
13. Organisation for Economic Cooperation and Development: Grundsätze der Guten Laborpraxis, zuerst 12. Mai 1981 In: BANz, Jg. 1983.
14. Organisation for Economic Cooperation and Development: Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring No. 1Q The application of the Principles of GLP to Computerised Systems. Environment Monograph No. 116, Paris 1995.
15. Paschen U, Bührens K, Hemker K (1992):
Qualitätssicherung wissenschaftlicher Daten im Zulassungsverfahren von Arzneimitteln. Pharm Ind 54, 744-748.
16. Paschen U,
Vom Privileg zur Zertifizierung. In: Thomsen M (Hrsg.) (2000):
Qualitätsmanagement in Apotheken. Implementierung und Zertifizierung. Govi Verlag, Eschborn.
17. Paschen U, Bastek A (2000):
Zur Anwendung anerkannter Leitlinien.
In: Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 60. Jg. S. M73-75.
18. Rosser MJ (1995):
Quantification and the Quest for Medical Certainty.
Princeton University Press, Princeton, New Jersey.
19. Stelzer, HG (2000):
Audit 2000: Qualitätssicherung in der klinischen Forschung - eine Standortbestimmung.
In: Pharm. Ind. , 62. Jg., H. 7, S. 485-491.
20. Weltärztebund: Empfehlung für Ärzte, die in der biomedizinischen Forschung am Menschen tätig sind (Deklaration von Helsinki), letzte Revision durch die 52. Generalversammlung In Edinburgh 2000.
21. Weltgesundheitsorganisation: Grundregeln für die Herstellung von Arzneimitteln und die Sicherung ihrer Qualität (Good Manufacturing Practice), zuerst Technical Reports Series 1966, hier revidierte Fassung. In: BANz, Jg. 1978.