

Nichtmedikamentöse klinische Studien in der Primärversorgung

- ein Leitfaden zur Durchführung unter Berücksichtigung der Guten Klinischen
Praxis (Good Clinical Practice)

erarbeitet von:

Stefanie Joos

Jutta Bleidorn

Jörg Haasenritter

Eva Hummers-Pradier

Frank Peters-Klimm

Ildikó Gágyor

für das Netzwerk "Klinische Studien in der Allgemeinmedizin",
gefördert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

<http://leitlinien.degam.de/index.php?id=netzwerkklinischestudien0>

Inhalt

Einleitung	3
Einordnung und Design	4
Einführung in die Nomenklatur von GCP	6
Studienprotokoll	7
Genehmigung und Registrierung der Studie	8
Aufklärung/Information	9
Schulung der Studienärzte/-therapeuten	10
Intervention/Kontrolle	11
Datenmanagement.....	13
Monitoring	14
Wichtige Studiendokumente	16
Probandenversicherung.....	18
Safety	19

Einleitung

Das Regelwerk zur Guten Klinischen Praxis (ICH-GCP – Guideline E6) [1] wurde im Zusammenhang mit der klinischen Arzneimittelforschung zum Schutz der Patienten/Probanden über mehrere Dekaden entwickelt und stellt eine im Arzneimittelgesetz (AMG) verankerte gesetzliche Grundlage für die Durchführung von Arzneimittelstudien dar.

In den letzten Jahren wird von den großen öffentlichen Förderorganisationen Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) zunehmend auch für Studien, die nicht unter das AMG fallen, eine GCP- gerechte Durchführung gefordert, um auch in diesen Studien Datenqualität und Patientensicherheit nach einem einheitlichen Standard zu gewährleisten.

Bei den Nichtmedikamentösen Studien handelt es sich um eine heterogene Studiengruppe, die verschiedenste nichtmedikamentöse Interventionen und diagnostische Maßnahmen beinhaltet (s. Tab.1).

Nichtmedikamentöse Studien in der Primärversorgung	Beispiele
Prüfung von nicht-medikamentösen therapeutischen Interventionen	<ul style="list-style-type: none">• Physikalische Therapie• Akupunktur• Manuelle Medizin• Entspannungsverfahren (z.B. Autogenes Training)• Psychotherapeutische Verfahren• Medizinische Trainingstherapie
Prüfung von edukativen Maßnahmen	<ul style="list-style-type: none">• Informationen/Schulungen/Beratungen für Patienten• Trainingsmodule / Schulungen für Ärzte
Prüfung von Veränderungen von Strukturen oder Prozessen	<ul style="list-style-type: none">• Einführung eines "Case Management" Programms• Übernahme neuer Aufgaben durch Medizinische Fachangestellte
Prüfung von diagnostischen Verfahren	<ul style="list-style-type: none">• Vorhersagewert eines klinischen Scores, diagnostischer Tests, diagnostischer Algorithmen• Vorhersagewert einer Früherkennungsuntersuchung

Tab. 1: Beispiele für Nichtmedikamentöse Studien

Eine einfache Übertragung der auf Arzneimittelstudien ausgerichteten GCP-Richtlinie ist bei dieser Art von Studien nicht uneingeschränkt möglich und auch nicht immer sinnvoll. Häufig kann auf einzelne ICH-GCP-Kriterien verzichtet werden, gelegentlich bedürfen andere Parameter der Standardisierung oder Adaptation. Dies sollte bei der Planung berücksichtigt werden, wie im vorliegenden Leitfaden dargestellt. Leitfäden existieren bereits vereinzelt für nichtmedikamentöse Interventionen beispielsweise in der Chirurgie [2] oder im Zusammenhang bestimmter Therapieverfahren wie Akupunktur [3].

Auch im Bereich der Primärversorgung (z.B. in der Allgemeinmedizin) werden häufig Fragestellungen bearbeitet, in deren Folge Nichtmedikamentöse Studien durchgeführt werden. Die Anforderungen an Qualität und Patientensicherheit stellen Studienplaner in diesem Bereich vor zahlreiche (zusätzliche)

Herausforderungen. Zu nennen sind hier insbesondere die teilweise großen Unterschiede bei den teilnehmenden Ärzten/Therapeuten und deren Praxen. Diese weisen ein breit gefächertes Spektrum an praktischen Gewohnheiten, üblichen Vorgehensweisen und Strukturen auf, die es in Studien zu berücksichtigen gilt. Für die Planung und Durchführung Nichtmedikamentöser Studien in der Primärversorgung kann - wie bei den AMG-Studien - ein Koordinierungszentrum für klinische Studien (KKS) oder eine universitätsnahe klinische Forschungsorganisation zu Rate gezogen werden. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass sowohl Nomenklatur als auch Vorgehensweisen vieler KKS (noch) stark auf die Abläufe bei Arzneimittelstudien ausgerichtet sind.

Inwieweit die GCP-Richtlinie nun sinnvoll auf das Design einer klinischen Nichtmedikamentösen Studie anzuwenden ist, muss im Rahmen der Planung jeder einzelnen Studie geprüft werden. Der folgende Leitfaden ist hierfür als Hilfestellung für forschende Kollegen ohne Anspruch auf Vollständigkeit gedacht. Aufgrund der Heterogenität der Gruppe der Nichtmedikamentösen Studien sind generelle Empfehlungen und Definitionen nur begrenzt möglich, sondern müssen im Einzelfall studien(typ)spezifisch erarbeitet bzw. angepasst werden.

Diese Checkliste dient als Unterstützung bei der:

1. Einordnung der geplanten Studie
2. Zuordnung von Rollen und Verantwortlichkeiten innerhalb der Studie
3. Erstellung studienspezifischer Dokumente (z.B. Studienprotokoll, Patienteninformation)
4. Planung der Intervention und Kontrolle unter Berücksichtigung des Settings
5. Planung der Qualitätssicherung
6. Planung von Maßnahmen zur Sicherheit der teilnehmenden Patienten


Einordnung und Design

Ein Merkmal der hier betrachteten Studien ist, dass die Intervention im Setting der Primärversorgung unter wenig standardisierten Bedingungen nah am Versorgungsalltag stattfindet. Für diese Art von Forschung hat sich im angelsächsischen Raum in den letzten Jahren der Begriff "comparative effectiveness studies" im Unterschied zu "efficacy studies" etabliert. Während bei letzteren die Wirksamkeit der Intervention unter Idealbedingungen im Vergleich zu Placebo geprüft wird (klassische klinische Studie), interessieren bei den Effectiveness-Studien Nutzen und Risiko der Intervention unter Alltagsbedingungen im Vergleich zu etablierten Therapieverfahren bzw. zur Routineversorgung [5].

Diese Unterscheidung sollte den an der Studienplanung Beteiligten bekannt sein, da hiermit wichtige Fragen der Studienplanung und -durchführung verknüpft sind, die berücksichtigt werden müssen. Nichtmedikamentöse Studien in der Primärversorgung lassen sich nicht per se einem der beiden Studientypen zuordnen, weisen jedoch schon bedingt durch das Setting ein wichtiges Kriterium von Effectiveness-Studien auf.

Hilfreich für die Planungsphase ist das "PRECIS-wheel" von Thorpe und Co-Autoren [6], welches anhand von 10 Kriterien eine Einordnung der Studie im *Efficacy-Effectiveness*-Kontinuum erlaubt. Die 10 Kriterien des „PRECIS-wheel“ sind in der folgenden Tabelle 2 dargestellt.

Verknüpft mit der Ausrichtung im *Efficacy-Effectiveness*-Kontinuum ist auch die Auswahl der Zielparame-ter. Während bei *Efficacy-Studien* üblicherweise objektivierbare Parameter (z.B. Laborparameter, Anzahl der Krankenhauseinweisungen) als Hauptzielgrößen gewählt werden, sind es bei *Effectiveness-Studien* eher patientenorientierte Outcomes wie Lebensqualität oder Schmerz. Immer wichtiger werden im *Effectiveness*-Bereich außerdem gesundheitsökonomische Begleitana-lysen, die auch für die Primäversorgung eine große Rolle spielen und bei der Studienplanung mit berücksich-tigt werden sollten.

Efficacy („Explanatory“) Studie		Effectiveness („Pragmatic“) Studie
Enge Ein-/Ausschlusskriterien		Weite Ein-/Ausschlusskriterien
Intervention standardisiert		Intervention flexibel
Kontrolle standardisiert		Kontrolle flexibel
Arzt/Therapeut hat Erfahrung bezgl. Intervention		Arzt/Therapeut hat <u>keine</u> Erfahrung bezgl. Intervention
Arzt/Therapeut hat Erfahrung bzgl. Kontrolle		Arzt/Therapeut hat <u>keine</u> Erfahrung bzgl. Kontrolle
Formale Nachbeobachtung		<u>Keine</u> formale Nachbeobachtung
Objektivierbare Zielparame-ter (z.B. Blutwert, Lungenfunktion); auch Surrogatparameter		Subjektive, patientenorientierte Zielparame-ter (z.B. Schmerz mittels VAS, Lebensqualität)
Patienten-Adhärenz wird überprüft		Patienten-Adhärenz wird <u>nicht</u> überprüft
Arzt/Therapeuten-Adhärenz bezgl. des Studienprotokolls wird überprüft		Arzt/Therapeuten-Adhärenz bezgl. des Studienprotokolls wird <u>nicht</u> überprüft
Intention to treat-Analyse		Intention to treat-Analyse wird ergänzt durch weitere Analysen (z.B. per-protocol)

Tab. 2: Kriterien für die Einordnung als Efficacy- und Effectiveness-Studie nach Thorpe et al. [6]

Idealerweise schließt die Vorbereitung einer Interventionsstudie eine (möglichst genaue) Literaturübersicht (z.B. systematisches Review) ein bzw. bezieht sich darauf. Es hat sich gezeigt, dass hierbei der Einsatz eines modifizierten „PRECIS-wheel“ („PRECIS-Review-tool“) hilfreich sein kann für die Einordnung des Reviews (und der einzelnen Studien) im Hinblick auf methodische Aspekte und Übertragbarkeit in die tägliche Praxis [7].

Auch diagnostische Verfahren lassen sich in ein Efficacy-Effectiveness-Kontinuum einordnen, jedoch lassen sich hier nicht alle oben genannten Kriterien anwenden. Die wichtigsten Unterscheidungsmerkmale einer „pragmatisch - diagnostischen Studie“ im Vergleich zu einer „explanatory

- diagnostischen Studie“ sind die Studienpopulation bzw. Prüfarzte. Diese sind bei einem pragmatischen Ansatz möglichst ähnlich (idealerweise repräsentativ) für den Patienten bzw. den Arzt, die den Test im Alltag anwenden [8].

Unabhängig von der Einordnung der Studie auf dem Efficacy- Effectiveness-Kontinuum ist die Festlegung, ob eine Prüfung der Überlegenheit oder Nichtunterlegenheit (non-inferiority) der Interventionen stattfinden soll. In der Primärversorgung kann ein Nichtunterlegenheitsdesign von besonderem Interesse sein, werden doch häufig Diagnose- bzw. Therapiestrategien geprüft, die im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren beispielsweise eine nebenwirkungsärmere, besser akzeptierte oder kostengünstigere Alternative darstellen können.

Für diese Fragestellungen wie auch die biometrische Planung der Fallzahl und der Auswertungsstrategie sollte frühzeitig ein Biometriker in die Planung der Studie miteinbezogen werden.

Einführung in die Nomenklatur von GCP

In der GCP-Richtlinie werden Verantwortlichkeiten und Funktionen der Beteiligten genau definiert [1]. Bei der Übernahme dieser Begriffe für Nichtmedikamentöse Studien ist zu beachten, dass bestimmte Qualifikationen mit einem Begriff assoziiert werden. Beispielsweise ist ein *Prüfarzt* ein Arzt, der durch eine *Prüfarztschulung* nach ICH-GCP zur Durchführung von AMG-Studien qualifiziert ist. Verwendet man den Begriff auch für die möglicherweise nicht-GCP-geschulten Ärzte oder bezeichnet man eine Studienschulung, die nicht nach ICH-GCP läuft, einfach als *Prüfarztschulung*, kann es zu Missverständnissen kommen.

Ähnlich verhält es sich mit der Bezeichnung „Sponsor“. In einer AMG - Studie ist der „Sponsor“ diejenige Person oder Instanz, die letztendlich (auch versicherungstechnisch) die Verantwortung für die GCP-gerechte Studiendurchführung trägt – unabhängig von der Finanzierung. Dies wird in der sog. „Sponsorerklärung“ festgehalten. Im allgemeinen Sprachgebrauch wird mit Sponsor jedoch zunächst die finanzielle Dimension assoziiert und häufig irreführend der Förderer als Sponsor einer Studie bezeichnet.

Ein weiterer Unterschied ist die in AMG-Studien übliche Definition „unerwünschter Ereignisse“ (UE). Diese ist auf nicht-medikamentöse Interventionen nicht ohne weiteres übertragbar (s. Kapitel Safety).

Studienmitarbeitern ist zu empfehlen, sich mit diesen Begrifflichkeiten und den möglicherweise daraus entstehenden Missverständnissen und Problemen auseinanderzusetzen und insbesondere im Umgang mit KKS, Förderorganisation, Ethikkommission etc. eindeutige Begriffe bzw. Erklärungen zu verwenden.

Studienprotokoll

Hintergrund und Begriffe

Das Studienprotokoll ist ein verbindliches Studiendokument für Ethikkommission, Prüfarzte und Studienmitarbeiter, das eine Reihe definierter Punkte beinhalten muss. Die Inhalte des Protokolls müssen dem prüfenden Arzt bekannt sein. Eine Studie muss grundsätzlich protokollgerecht durchgeführt werden. Protokollverletzungen können zum Abbruch der Studie führen. Bei klinischen Arzneimittelstudien müssen nachträgliche Änderungen des Studienprotokolls durch die Ethikkommission als sog. „Amendment“ genehmigt werden.

Die folgende Tabelle gibt eine Hilfestellung für den Aufbau eines Studienprotokolls

Inhalte	Beispiele
Rationale und Zielsetzung der Studie	<ul style="list-style-type: none">• Medizinischer Hintergrund, Fragestellung, Zielkriterien
Studienbeschreibung (kurz)	<ul style="list-style-type: none">• Studientyp und -design, Teilnehmer (z.B. Praxen und Patienten)• randomisiert ja / nein• verblindet ja / nein (Patienten, ggf. Therapeut, Studienmitarbeiter)
Haupt- und Nebenzielkriterien	<ul style="list-style-type: none">• Benennung der Kriterien incl. Erhebungszeitpunkt
Zeitplan insgesamt	<ul style="list-style-type: none">• Einschluss: erster Patient/Abschluss letzter Patient ggf. Nachbeobachtungszeit
Ablauf der Studie	<ul style="list-style-type: none">• Einschluss, Intervention, Nachbeobachtung
Ein/Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">• durchführende Zentren / Therapeuten (z.B. Praxen / Ärzte)• beteiligte Patienten
Rekrutierung der Studienteilnehmer	<ul style="list-style-type: none">• Rekrutierung der durchführenden Zentren / Therapeuten (z.B. Praxen / Ärzte)• Rekrutierung der beteiligten Patienten (z.B. konsekutiv)
Intervention	<ul style="list-style-type: none">• detaillierte Beschreibung der Intervention• Standardisierung der Intervention (für detaillierte Informationen zur Evaluation "Komplexer Interventionen" siehe [9])
Kontrollgruppe	<ul style="list-style-type: none">• Begründete Auswahl und Beschreibung der Kontrollintervention• Standardisierung der Kontrollintervention
Setting	<ul style="list-style-type: none">• Einfluss des Settings, Standardisierung möglich/erforderlich
Datenerhebung	<ul style="list-style-type: none">• primäre/sekundäre Zielkriterien• Aussagen zur Sicherheit der Studienteilnehmer• verwendete Instrumente• elektronische vs. papierbasierte Erhebung
Umgang mit Störgrößen	<ul style="list-style-type: none">• Angabe der Faktoren, die das Ergebnis, z.B. den Therapieerfolg, zusätzlich beeinflussen könnten• Maßnahmen zur Kontrolle bekannter Störgrößen
Planung der Fallzahl	<ul style="list-style-type: none">• Relevante Angaben aus Literatur, Abschätzung der Effektgrößen, Poweranalyse, ggf. Intracluster-Korrelationskoeffizient
Planung der biometrischen Auswertung	<ul style="list-style-type: none">• Statistische Methode für primäres Zielkriterium und gegebenenfalls Nebenzielkriterien, Subgruppenanalysen• Mehrebenenanalysen (Arzt-, Praxis-, oder Patientenebene)
Randomisierung	<ul style="list-style-type: none">• Randomisierungsebene festlegen (Arzt-, Praxis-, oder Patientenebene)• verwendete Methode (Stratifizierung, Blockbildung,

	<ul style="list-style-type: none"> • Verblindung der Randomisierung
Beobachtungsdauer ("follow-up")	<ul style="list-style-type: none"> • Genaue Definition der Zeitpunkte
Beendigung der Studie	<ul style="list-style-type: none"> • Z.B. bei Erreichen des Rekrutierungsziels, sonstige Abbruchkriterien (z.B. Auftreten sicherheitsrelevanter Ereignisse)
Dokumentation und Datenmanagement	<ul style="list-style-type: none"> • Datenfluss und Datenmanagement (Verantwortlichkeiten)
Datenschutz	<ul style="list-style-type: none"> • Methoden zur Anonymisierung/Pseudonymisierung • Patientenaufklärung incl. Weitergabe der Daten • Angaben zur Archivierung
Maßnahmen zur Gewährleistung der Patientensicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Definition sicherheitsrelevanter Ereignisse • Maßnahmen zur Vermeidung • Dokumentation und Meldung sicherheitsrelevanter Ereignisse (ggf. Entblindung)
Entblindung	<ul style="list-style-type: none"> • Zeitpunkt und Art (regulär vs. Notfallentblindung)
Qualitätsmanagement	<ul style="list-style-type: none"> • Umfang des Monitorings festlegen (Überprüfung der korrekten Rekrutierung/Durchführung/Dokumentation)

Tab. 3 Inhalte eines Studienprotokolls für Nichtmedikamentöse Studien in der Primärversorgung

Besonderheiten Nichtmedikamentöser Studien in der Primärversorgung

Ein verbindliches Studienprotokoll erfordert eine gründliche Vorab-Planung und erleichtert damit die nachfolgende Durchführung der Studie. Es stellt auch bei Nichtmedikamentösen Studien ein Qualitätsmerkmal dar, durch das belegt werden kann, dass lege artis zentrale Punkte, wie Ein- und Ausschlusskriterien, Auswertungsregeln und Zielkriterien vorab festgelegt wurden. Ob bzw. in welchem Umfang bei nachträglichen Änderungen des Studienprotokolls eine Genehmigung durch die Ethikkommission erforderlich ist, muss mit der lokalen Ethikkommission geklärt werden. In jedem Fall sollten nachträgliche Änderungen dokumentiert und begründet werden.

Praktische Tipps zur Umsetzung

Die oben beschriebenen Begriffe in der Tabelle können als Raster für die Erarbeitung eines Studienprotokolls dienen. Hierbei sind die Vorgaben der jeweiligen Ethikkommissionen zu berücksichtigen. Begriffe, Aufgaben und Verantwortlichkeiten sollten im Kontext der geplanten Studie genau festgelegt und Studienteilnehmer präzise definiert werden. Struktur und Aufbau des Studienprotokolls können ggf. mit Unterstützung eines KKS erarbeitet werden.

Genehmigung und Registrierung der Studie

Hintergrund und Begriffe

Bisher besteht keine gesetzliche Verpflichtung zur Genehmigung Nichtmedikamentöser Studien durch eine Ethikkommission. Wohl aber müssen laut der ärztlichen Berufsordnung *„Ärzte, die sich an einem Forschungsvorhaben beteiligen, bei dem in die psychische oder körperliche Integrität eines Menschen eingegriffen oder Körpermaterialien oder Daten verwendet werden, die sich einem bestimmten Menschen*

zuordnen lassen, sicherstellen, dass vor der Durchführung des Forschungsvorhabens eine Beratung erfolgt, die auf die mit ihm verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen zielt“ [9].

Zur Vorlage des Studienprotokolls bei der zuständigen Ethikkommission wird dringend geraten. Nicht zuletzt sind die Vergabe von Fördermitteln sowie die Veröffentlichung in internationalen Zeitschriften häufig an ein positives Ethikvotum gebunden.

Außerdem besteht die Forderung, zu jeder klinischen Studie am Menschen Informationen bereits vor Beginn der Rekrutierung in allgemein zugänglichen Registern zu veröffentlichen [10]. Diese Forderung ist vor allem forschungsethisch motiviert [11]. Wenn Studien nicht publiziert werden, weil beispielsweise die Ergebnisse nicht mit den Erwartungen der Förderer, Auftraggeber oder Forscher übereinstimmen oder aber von wissenschaftlichen Zeitschriften als nicht hinreichend attraktiv erachtet werden, kann dies zu einer systematischen Verzerrung in der Bewertung der vorliegenden Evidenz und im Folgenden zu falschen Schlussfolgerungen für die klinische Versorgung führen. Studienregister sollen die hier notwendige Transparenz gewährleisten. Vor diesem Hintergrund haben sich die Herausgeber vieler medizinischer Fachzeitschriften verpflichtet, die Publikation von Originalarbeiten zu klinischen Studien nur in Betracht zu ziehen, wenn die betreffende Studie registriert wurde [12].

Besonderheiten Nichtmedikamentöser Studien in der Primärversorgung

Nichtmedikamentöse Studien sollten zur Genehmigung einer Ethikkommission vorgelegt werden und in einem von der WHO als sogenanntes Primärregister anerkanntem Studienregister registriert werden, auch wenn es hierfür bisher keine gesetzliche Verpflichtung gibt.

Praktische Tipps zur Umsetzung

Zu den sogenannten Primärregistern für klinische Studien zählen z.B. das am Institut für medizinische Biometrie und medizinische Informatik (IMBI) des Universitätsklinikums Freiburg angesiedelte Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) [13], und das vom National Institutes of Health (NIH) betriebene Studienregister ClinicalTrials.gov [14]. Einen Überblick über alle in Primärregistern registrierten Studien bietet die International Clinical Trials Registry Platform der WHO [15]. Eine Registrierung ist dort aber nicht möglich.

Aufklärung/Information

Hintergrund und Begriffe

Die Aufklärung und informierte Einwilligung der Patienten ist eine unerlässliche Voraussetzung in der Durchführung klinischer Interventionsstudien. In der GCP-Guideline sind die Inhalte der Patienteninformation genau geregelt [1]. Neben Nutzen und Risiken der zu prüfenden Maßnahme/Intervention sollten Patienten und teilnehmende Ärzte/Therapeuten auch über die verschiedenen Behandlungsarme im Rahmen der Studie informiert sein.

Besonderheiten Nichtmedikamentöser Studien in der Primärversorgung

Je nach Studientyp kann eine umfassende Aufklärung den Verlauf einer Studie beeinflussen. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn die Kontrollintervention für Patienten klar unterscheidbar ist von der zu prüfenden Intervention (z.B. kurze oder intensive Schulung; Durchstechen der Haut mit einer Akupunkturnadel oder nicht). In diesem Zusammenhang werden forschungsethische Debatten geführt, ob einzelne Studientypen Ausnahmen zulassen, d.h. ob die Patienten über die Intervention der jeweils anderen Gruppe immer umfassend informiert werden müssen [16]. Beispielsweise wird in vielen Nicht-Arzneimittelstudien in Hausarztpraxen die Randomisierung nicht individuell sondern im Cluster auf Praxisebene durchgeführt. Die Vorgehensweise in diesem Fall ist uneinheitlich: Patienten werden zwar über die Studienziele, häufig aber nicht über die Existenz eines Vergleichsclusters aufgeklärt [17]. Außerdem kann auch eine detaillierte Aufklärung der Ärzte/Therapeuten das Ergebnis beeinflussen. Es gibt auch Studien, in denen der Prüfende selbst Teil der Intervention ist. In diesem Fall kann die Kenntnis des gesamten Studienprotokolls das Studienergebnis beeinflussen, beispielsweise wenn die Ärzte der einen Gruppe eine „normale“ Konsultation und die Anderen eine besonders empathische Konsultation durchführen sollen. In diesem Beispiel kann der Arzt durch Kenntnis des Protokolls erkennen, ob er in der Interventions- oder Kontrollgruppe ist. Auch bei einer Akupunkturbehandlung, der Prüfung einer manuellen Grifftechnik oder bei einer psychotherapeutischen Intervention ist keine echte Verblindung des Therapeuten möglich. In diesem Fall kann erwogen werden, den Ärzten nicht, wie eigentlich gefordert, das komplette Protokoll zur Verfügung zu stellen, sondern nur eine Teilversion. Diese Aspekte sollten im Rahmen der Studienplanung diskutiert und sorgfältig abgewogen werden.

Praktische Tipps zur Umsetzung

Anhand der GCP-Vorgaben für die Patienteninformation muss im Einzelfall diskutiert werden, ob das Einholen einer detaillierten Einverständniserklärung („informed consent“) bzw. die genaue Kenntnis der Interventionen die Verblindung torpediert und damit eine relevante Beeinflussung des Studienergebnisses wahrscheinlich macht. Hierzu sollte möglichst frühzeitig die zuständige Ethikkommission und ggf. das KKS einbezogen werden. Alle weiteren relevanten Informationen, wie z.B. Erläuterung der Studienziele, Maßnahmen für die Patientensicherheit, erwartete Vorteile für die Patientin sowie die Wahlfreiheit und das Recht, die Studie jederzeit zu beenden müssen jedoch in der Patienteninformation berücksichtigt werden.

Schulung der Studienärzte/-therapeuten

Hintergrund und Begriffe

Um als *Prüfarzt* an einer AMG-Studie teilzunehmen, ist die Qualifizierung durch eine ICH-GCP-Fortbildung („Prüfarztkurs“) erforderlich. Der Umfang solcher Kurse schwankt je nach Bundesland bzw. Ethikkommission zwischen 4 und 16 Stunden (Tab. 4).

Inhalte	Zeitvorgaben in Stunden
---------	-------------------------

Begrüßung & Einführung in das Thema	0,5 - 1,5
Studienmethodik	2
Ethik und Recht	3,5 - 4,5
Planung und Organisation von Verantwortlichkeiten	1,5
Praktische Durchführung und Monitoring	3,5
Unerwünschte Ereignisse	2

Tab. 4: Überblick über das Kerncurriculum einer ICH-GCP-Fortbildung [18]

Besonderheiten Nichtmedikamentöser Studien in der Primärversorgung

Für Nichtmedikamentöse Studien wird eine ICH-GCP-Fortbildung als Qualifikation für die Studienärzte aktuell nicht gefordert (Stand 05/2012). Zukünftige Änderungen in den Anforderungen sind hier jedoch wahrscheinlich, im Einzelfall sollte bei der zuständigen Ethikkommission angefragt werden. Bei vielen Nichtmedikamentösen Studiendesigns ist allerdings eine vorbereitende Schulung der teilnehmenden Ärzte bzw. -je nach Intervention - anderer Therapeuten (oder auch z.B. Medizinischer Fachangestellter) notwendig, wenn eine Intervention standardisiert durchgeführt werden muss (z.B. Abgleich der Grifftechnik in der Manuellen Medizin, Einführung in eine neue Leitlinie). In diesem Kontext können studienbezogen auch ICH-GCP-Inhalte wie Dokumentation, Umgang mit sicherheitsrelevanten Ereignissen etc. vermittelt werden. Aufgrund einer festen Zuordnung von Schulungsinhalten sollte der Begriff „Prüfarztschulung“ im Zusammenhang mit einer Nichtmedikamentösen Studie jedoch nicht verwendet werden. Um Verwechslungen mit der ICH-GCP-Fortbildung für AMG-Studien zu vermeiden, empfiehlt es sich -so lange es noch keine verbindlichen Vorgaben gibt - für Nichtmedikamentöse Studien andere Begriffe zu wählen (z.B. „Studienarztschulung“).

Praktische Tipps zur Umsetzung

Relevante Inhalte aus der ICH-GCP-Fortbildung können gemeinsam mit Inhalten, die sich aus der Vorbereitung auf die konkrete Studie ableiten, zu einer studienspezifischen "Studienarztschulung" kombiniert werden. Hierbei sollte der zeitliche Aufwand der Teilnehmer für die Studienplanung und für die Kostenaufstellung berücksichtigt werden.

Intervention/Kontrolle

Hintergrund und Begriffe

Kontrollierte klinische Studien testen eine Intervention an Patienten, wobei zwei oder mehr Patientengruppen miteinander verglichen werden. Die sogenannte Verumgruppe erhält die Behandlung, die geprüft werden soll, und die Kontrollgruppe erhält eine alternative Behandlung. Bei der klassischen placebo-kontrollierten Studie nach dem AMG erhalten die Patienten der Verumgruppe das Arzneimittel (Prüfpräparat) und die der Kontrollgruppe ein Placebo, welches sich in Aussehen, Farbe, Geschmack, Geruch gegenüber dem wahren Arzneimittel nicht (oder möglichst wenig) unterscheidet.

Besonderheiten Nichtmedikamentöser Studien in der Primärversorgung

Auch in Nichtmedikamentösen Studien wird eine Verum-Intervention mit einer Kontrolle verglichen. Bei der Verum-Intervention steht man oftmals vor der Überlegung, ob die Intervention standardisiert durchgeführt werden soll oder ob der Arzt/Therapeut innerhalb der Studie die Möglichkeit haben soll, die Therapie individuell auf den Patienten zuzuschneiden. Allerdings verändert dies oft die externe Validität (z.B. eine Akupunkturtherapie, die unter Alltagsbedingungen von Sitzung zu Sitzung verändert wird, im Rahmen der Studie jedoch als „standardisiert“ durchgeführt wird).

Je nachdem, ob es sich eher um eine *Efficacy*- oder eine *Effectiveness*-Studie handelt (vgl. Kapitel Einordnung der Studie), muss im Hinblick auf die Intervention und Kontrolle Folgendes beachtet werden:

- *Efficacy-Studie*: Insbesondere für nicht-medikamentöse Therapien ist die Auswahl einer geeigneten Kontrollintervention oftmals schwierig (z.B. für Manuelle Medizin, Wärme-Kälte-Anwendungen, edukative Maßnahmen, Psychotherapie). Einerseits soll die Kontrollintervention der „Verum“-Intervention möglichst ähnlich und damit „glaubwürdig“ sein, andererseits soll sie selbst aber keine therapeutischen Effekte entfalten bzw. diese Effekte sollten in ihrem Ausmaß einschätzbar sein.
- *Effectiveness-Studie*: Hier kann auf eine Ähnlichkeit mit der Verum-Intervention verzichtet werden. Als Kontrollgruppe kann eine bereits in der Praxis etablierte Therapie ("Routineversorgung") gewählt werden. Allerdings muss dann reflektiert werden, ob nachgewiesene Effekte wirklich durch die (spezifische) Intervention erzielt wurden und nicht etwa unspezifisch, z.B. durch mehr Zuwendung

Unabhängig davon, ob es sich bei einer Nichtmedikamentösen Studie eher um eine *Efficacy*- oder *Effectiveness*-Studie handelt, sollte die Kontrollgruppe, soweit möglich, auf Störgrößen überprüft werden. Hierzu zählen z.B. Kontaminationseffekte (zwischen den Patienten innerhalb einer Praxis), Selektionsbias (insbesondere bei edukativen Interventionen, die sich weder für Praxen noch für Patienten verblinden lassen) oder Allocation bias (Selektion von besonders motivierten Praxen in den Interventionsarm). Einige Störfaktoren können durch ein Cluster(Gruppen)-design (Randomisierung auf Praxisebene nach Rekrutierung der Praxen) behoben oder zumindest minimiert werden [17]. All diese Punkte sollten frühzeitig und auch aus biometrischer Sicht betrachtet werden, da sich hieraus die Berechnung der Fallzahl und die Auswertungsstrategie ableiten.

Ein Cluster-Design sollte gut begründet sein, da es die Fallzahl und damit Aufwand und Kosten erhöht [17]. Für bestimmte Zielkriterien wie z.B. gesundheitsbezogene Lebensqualität haben sich vermutete Clustereffekte empirisch nicht bestätigt [19]. Da die Teilnahmemotivation von Hausärzten durch das Interesse an der Intervention (z.B. neuartige Therapiestrategie, neues Versorgungsmodell) mitbedingt sein kann, kann sich ein Cluster- Design (mit 50% Chance auf Zuteilung in die Kontrollgruppe) sogar negativ auf die Rekrutierung und damit auf den Erfolg der Studie auswirken. Dem kann man begegnen, indem Teilnehmern der Kontrollgruppe die Intervention nach Ende der Studie anbietet. Aus diesen Besonderheiten ergeben sich ethische Probleme, die bei klassischen randomisierten klinischen Studien

nicht auftreten [20]. Typischerweise willigt in eine Cluster-randomisierte Studie im hausärztlichen Kontext zunächst die Praxis ein. Patienten werden erst nach Beginn der Studie informiert und um Einwilligung gebeten. Eine hilfreiche Unterstützung bei der Auseinandersetzung mit ethischen Fragen bei der Planung Cluster-randomisierter Studien bietet das „Ottawa Statement“ [20].

Praktische Tipps zur Umsetzung

Zunächst sollte eine Einordnung der Studie im *Efficacy-Effectiveness*-Kontinuum vorgenommen werden (vgl. Einführungskapitel und [3,4,5]). Im Falle einer (überwiegenden) *Efficacy*-Studie sollte bei stark anwenderabhängigen Therapieverfahren (z.B. Manuelle Medizin) eine gemeinsame Schulung der Behandler vor Beginn der Studie durchgeführt werden, um die Intervention zu standardisieren. Aus der Literatur ist bekannt, dass „unspezifische Faktoren“ einen großen Einfluss auf die therapeutischen Effekte einer Intervention haben. Es sollte daher bei *Efficacy*-Studien darauf geachtet werden, dass die Begleitfaktoren der Intervention möglichst vergleichbar sind (z.B. Konsultations- bzw. Interventionsdauer, Präsenz Arzt, Umgang mit Patientennachfragen etc.). Bei *Effectiveness*-Studien müssen diese Kriterien nicht standardisiert sein. Sie sollten jedoch für die spätere Auswertung sorgfältig dokumentiert werden. Bei der Auswertung sollten Cluster- bzw. Multilevel- Analysen bedacht werden, da Praxis- oder Therapeuteneffekte oft eine erhebliche Rolle spielen.

Datenmanagement

Hintergrund und Begriffe

Ebenfalls in die Phase der Studienvorbereitung gehören Überlegungen zur Form der Datenerhebung und zum Datenmanagement. Die Daten können entweder auf Papier oder elektronisch erhoben werden. In klinischen Arzneimittelstudien hat sich zunehmend die elektronische Datenerhebung etabliert, da die Daten in diesem Fall direkt in eine spezielle elektronische Datenbank eingegeben werden können (e-Case Report Form, e-CRF). In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl an elektronischen Datenbanken mit Online-Zugang für klinische Arzneimittelstudien entwickelt. Es handelt sich hierbei um Basisprogramme, die an die Anforderungen der jeweiligen Studie angepasst werden müssen. Noch vor der Rekrutierung sollte festgelegt werden, welche Personen, (z.B. Prüfungsarzt, medizinische Fachangestellte, Studienassistentin) die Daten erheben bzw. in die Datenbank eingeben werden.

Besonderheiten Nichtmedikamentöser Studien in der Primärversorgung

Die Anwendung einer elektronischen Datenbank wie in klinischen Arzneimittelstudien ist wünschenswert, jedoch in nichtmedikamentösen Studien nicht ohne weiteres umsetzbar, da bisher keine einheitlichen Datenbankformate existieren.

Praktische Tipps zur Umsetzung

Die Entscheidung über das Datenmanagement sollte in erster Linie unter dem Aspekt der Machbarkeit getroffen werden. Das Datenmanagement sowie die Erstellung der Datenbank erfordern spezifische

Kompetenzen. Daher ist es sinnvoll, diese Aufgaben an eine Institution mit der erforderlichen Expertise zu delegieren; dies muss allerdings im Kosten- und Studienplan berücksichtigt werden.

Monitoring

Hintergrund und Begriffe

Monitoring bei AMG-Studien bedeutet, dass die GCP-gerechte Durchführung der Studie durch Besuche in den Prüfzentren gewährleistet bzw. kontrolliert wird. Zentrales Ziel ist eine maximale Patientensicherheit und Datenqualität. Im KKS-Sprachgebrauch werden auch Studienbesuche wie die *Pre-Study-Visits* oder *Initiierungsvisiten* zum Monitoring gerechnet.

Bei *Pre-Study-Visits* überzeugt sich der Monitor vor Ort, ob das Prüfzentrum wirklich geeignet ist, z.B. ob die erforderlichen Räumlichkeiten und technischen Geräte vorhanden sind, und ob ausreichend Patienten mit dem studienrelevanten Krankheitsbild zu erwarten sind. Auch eine Prüfung, ob die Intervention oder Kontroll-Intervention beherrscht wird (z.B. eine manualmedizinische Behandlung mit bestimmten diagnostisch-therapeutischen Grifftechniken) kann Gegenstand von *Pre-Study-Visits* sein.

Initiierungsvisiten sind Besuche, bei denen die Studienunterlagen persönlich übergeben und alle Abläufe sowie Dokumentations- und Meldepflichten abschließend durchgesprochen werden. Danach beginnt die Rekrutierung.

Monitoringvisiten werden während laufender Studien an den Orten der Datenerhebung (Praxen und/oder Studienzentren) zur Überprüfung einer GCP-konformen Umsetzung des Studienprotokolls durchgeführt. Während der *Monitoringvisiten* wird zur Gewährleistung der Patientensicherheit anhand der Ein- und Ausschlusskriterien und der Patientenakte überprüft, ob das Zentrum auch wirklich nur passende Patienten eingeschlossen hat. Das Vorhandensein von Einwilligungserklärungen wird ebenso überprüft wie die korrekte Dokumentation und Meldung von unerwünschten Ereignissen. Die im Prüfzentrum erhobenen Daten werden auf Lesbarkeit und Vollständigkeit überprüft und mit den Quelldaten, also den Einträgen in der Patientenakte, abgeglichen. Dadurch soll eine hohe Datenqualität erreicht werden, um die Aussagekraft der Studie zu erhöhen. Gegenstand von *Monitoringvisiten* kann auch die Überprüfung der studienprotokollkonformen Durchführung von Intervention bzw. Kontrolle sein. Dies ist insbesondere bei der Evaluation komplexer Interventionen und/oder multizentrischer Studien wichtig.

Unabhängiges Monitoring bedeutet, dass das Monitoring nicht durch Mitarbeiter der Studienleitung durchgeführt wird, sondern durch eine geschulte Person einer externen Organisation, z.B. eines KKS. Dadurch wird dem Risiko einer „Fälschung“ der Daten durch eindeutige Interessen des Sponsors begegnet. Für ein externes Monitoring sind bereits bei Antragstellung aufwandsabhängig erhebliche Kosten einzuplanen, die sich aus den wiederholten mehrstündigen Besuchen in den Prüfzentren incl. Reisekosten ergeben.

Je nachdem, mit welchem Risiko eine Arzneimittelprüfung einhergeht, kann ein *adaptiertes Monitoring* [21] durchgeführt werden. Dabei werden zentrale Elemente, wie das Vorliegen von

Einverständniserklärungen, bei allen Studienteilnehmern überprüft, der Quelldatenabgleich aber nur in einem vorher festgelegten Prozentsatz, z.B. bei 10% der eingeschlossenen Patienten.

Besonderheiten Nichtmedikamentöser Studien in der Primärversorgung

Die Ziele des Monitoring (Gewährleistung einer hohe Datenqualität und Patientensicherheit) spielen auch bei Nichtmedikamentösen Studien eine große Rolle. Eine gesetzliche Verpflichtung zum Monitoring besteht bei Nichtmedikamentösen Studien bisher jedoch nicht.

Praktische Tipps zur Umsetzung

Es sollte überlegt werden, in wieweit bei der jeweiligen Studie die einzelnen Elemente des Monitoring sinnvoll und notwendig sind. Dies sollte auch im Studienprotokoll dokumentiert werden. Folgende Fragen/ Überlegungen können dabei hilfreich sein:

Pre-Study-Visits:

- Scheint es wichtig für das Gelingen der Studie (Aufwand/ Nutzen abwägen)?
- Gibt es räumliche/technische Voraussetzungen, die vorab geklärt werden müssen?
- Was bedeutet „Praxiseignung“ im Kontext der Studie?
- Wird die Intervention beherrscht? Wird sie routinemäßig angewendet?
- Passt das Patientenkontext?
- Ist ein Info-Besuch vor Ort hilfreich, um alle Beteiligten (Prüfärzte, Praxisteam) persönlich kennenzulernen?
- Werden pre-study visits ggf. von der Fördereinrichtung erwartet?

Initiierungsvisiten

- Können Initiierungsvisiten ggf. mit Pre-Study-Visits zusammengefasst werden?

Monitoring-Visiten:

- Wie ist die Nutzen/Risiko-Abwägung in der Studie? Wie groß ist das Risiko für Patienten bei der jeweiligen Intervention?
- Was sind die zentralen Bereiche der Studie, in denen eine Überprüfung notwendig ist?
- Welche Bedeutung hat das Einhalten bestimmter Vorgehensweisen für die Aussagekraft der Studie? Beispielsweise ist eine konsekutive (lückenlose) Rekrutierung von Patienten in Diagnosestudien von großer Bedeutung für die interne Validität. Bei komplexen Interventionen kann das standardisierte Vorgehen bei der Intervention (z.B. manuelle Grifftechnik) eine große Rolle spielen und sollte ggf. überprüft werden.
- Ist ein externes Monitoring erforderlich? Alternativ können ausgebildete Studienassistentinnen bzw. Personen, die ansonsten nicht mit der Studie zu tun haben und dadurch unabhängiger sind, das Monitoring durchführen.

Ein Stufenplan für das Monitoring ist in Tabelle 5 skizziert:

Stufe 1:	<i>keine Besuche in der Praxis erforderlich</i>
	<ul style="list-style-type: none">• Erhobene Daten werden im Studienzentrum auf Vollständigkeit geprüft und bei Ergänzungsbedarf an die Prüfpraxis zurückgeleitet.

Stufe 2	<i>Besuche vor Ort erforderlich</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • wie Stufe 1 • zusätzlich wird das Vorhandensein von Einwilligungserklärungen überprüft.
Stufe 3	<i>Besuche vor Ort erforderlich</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • wie Stufe 2 • zusätzlich werden vor Ort studienspezifische Besonderheiten überprüft, z.B.: <ul style="list-style-type: none"> ○ Konsekutive Rekrutierung anhand der Routinedaten ○ Korrekte Durchführung der Intervention
Stufe 4	<i>Besuche vor Ort erforderlich</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • wie Stufe 3 • Vor Ort werden studienspezifische Besonderheiten überprüft, z.B.: <ul style="list-style-type: none"> ○ Konsekutive Rekrutierung anhand der Routinedaten ○ Korrekte Durchführung einer Intervention ○ zusätzlich Überprüfung der Quelldaten (Abgleich der Daten in der Studiendokumentation mit Routinedaten)

Tab. 5: Stufenplan für das Monitoring

Wichtige Studiendokumente

Hintergrund und Begriffe

Bei der Durchführung von AMG-Studien sind neben Studienprotokoll und Aufklärungs- bzw. Teilnahmebögen weitere Dokumente unentbehrlich, deren Verwendung auch in Nichtmedikamentösen Studien sinnvoll sein kann. Hierzu gehören:

- **Autorisierungsliste:** In dieser Liste wird tabellarisch festgehalten und durch Unterschrift bestätigt, welcher Mitarbeiter in der Praxis für welche Aufgaben vom Studienarzt (z.B. Praxisinhaber) autorisiert wird.
- **Screening-Liste:** Alle angesprochenen Patienten, die dem Erstscreening genügen, werden zumindest mit Initialen oder Geburtsjahr notiert. Dazu wird angegeben, ob Einschluss in die Studie erfolgte bzw. die Teilnahm abgelehnt wurde oder wegen Ausschlusskriterien nicht möglich war.
- **Identifikationsliste:** Da die Angaben zu teilnehmenden Patienten pseudonymisiert werden, ist das Führen einer Liste, nach der Patienten wieder identifiziert werden können, durchaus sinnvoll. Aus Datenschutzgründen sollte diese Liste in der Praxis verbleiben und archiviert werden.
- **Praxis - Studienordner:** Alle derartigen Dokumente werden in einem Ordner in der Praxis abgelegt. Für AMG-Studien ist der Inhalt dieser sog. „Prüfarztordner“ in der GCP-Guideline verbindlich festgelegt.

Besonderheiten Nichtmedikamentöser Studien in der Primärversorgung

Auch wenn keine Verpflichtung besteht, sollte bei Studienplanung überlegt werden, inwiefern die Verwendung dieser oder ähnlicher Dokumente sinnvoll ist.

- **Autorisierungsliste:** Sind neben dem Praxisinhaber weitere Ärzte bzw. MFAs in die Studie involviert, kann eine Zuordnung und ggf. Abgrenzung studienbezogener Tätigkeiten hilfreich sein.
- **Screening-Liste:** Vor allem bei Studien, in denen die Gesamtheit der angesprochenen Patienten von Interesse ist und/oder eine konsekutive Rekrutierungsstrategie verfolgt wird, ist eine Screening-Liste sinnvoll.
- **Identifikationsliste:** Diese Liste ist in jeder Studie sinnvoll, um eine nachträgliche Identifizierung von Studienpatienten zu ermöglichen. Aus Datenschutzgründen sollte diese Liste in der Praxis verbleiben und archiviert werden.
- **Studienordner Praxis:** In jeder Studie empfiehlt es sich, einen zentralen Ordner in der Praxis führen zu lassen, in dem zentrale Dokumente, Manuale, Informationen zu finden sind und studienbezogene Unterlagen abzulegen sind. Vor Studienbeginn sollte definiert werden, welche Dokumente das im Einzelnen sind.

Praktische Tipps zur Umsetzung

Im Folgenden sind beispielhaft die unterschiedlichen Listen dargestellt, die für die jeweilige Studie angepasst werden können.

- **Autorisierungsliste:** Beispiel:

Name	Kürzel	Funktion (Arzt/MFA)	Aufgaben in der Studie	Evtl. autorisiert durch (Praxisinhaber)	Datum	Unterschrift
------	--------	---------------------	------------------------	-----------------------------------------	-------	--------------

Beispiele für Studienaufgaben: A: Ansprache der Patienten; B: Einholen der Einwilligung; C: Medizinische Behandlung; D: Dokumentation von Studiendaten

- **Screening-Liste:** Beispiel:

Initialen	Nimmt teil	Lehnt ab	Ausschlussgrund
-----------	------------	----------	-----------------

- **Identifikationsliste:** Beispiel:

Name	Geburtsdatum	Code Studie	Einschluss am
------	--------------	-------------	---------------

- **Studienordner Praxis:** Beispiele für Inhalte:
 - Studienprotokoll
 - Anleitungen (z.B. zum Durchführen einer Intervention)
 - Listen (s.o.)
 - Patientenbezogene Unterlagen
 - Kommunikation
 - Verträge
 - Versicherungskonditionen
 - Vorgehen bei sicherheitsrelevanten Ereignissen

Probandenversicherung

Hintergrund und Begriffe

Eine Probandenversicherung deckt Schäden ab, die dem Probanden durch die Studienteilnahme entstehen können. Gesetzlich vorgeschrieben ist eine Probandenversicherung in Studien, die dem Arzneimittelgesetz (AMG) bzw. dem Medizinproduktegesetz (MPG) unterliegen [22]. Die Prämien werden aufgrund der jeweiligen Risiken berechnet und liegen im Durchschnitt zwischen 25 bis 180 Euro pro Proband [23].

Besonderheiten Nichtmedikamentöser Studien in der Primärversorgung

Für Nichtmedikamentöse Studien sind bisher keine Probandenversicherungen vorgeschrieben. Nach einem Beschluss des Arbeitskreises medizinischer Ethikkommissionen soll die zuständige Ethikkommission für Forschungsvorhaben, die weder dem AMG noch dem MPG oder vergleichbaren Rechtsvorschriften unterliegen, in ihrem Votum den Abschluss einer Probandenversicherung empfehlen, wenn die „studienbedingte Anwendung invasiver oder anderer belastender Verfahren mit nicht geringen Risiken für den Probanden/Patienten verbunden“ ist [24].

Außerdem empfiehlt der Arbeitskreis bei „studienbedingten Wegen der Patienten/ Probanden zum Studienort unabhängig von dem Erfordernis einer Probandenversicherung den Abschluss einer Unfallversicherung bzw. Wegeversicherung“ [24].

Seit 2004 existiert ein Versicherungsmodell für nicht-versicherungspflichtige klinische Studien (AVB ProbV-NV). Ähnlich wie die Probandenversicherung für versicherungspflichtige Studien ist sie eine verschuldensunabhängige Versicherung, die auch dann in Kraft tritt, wenn ein Anspruch gegen den Prüfarzt nicht besteht. Während es zunächst nur auf Prüfvorhaben mit einem Pharmakabezug beschränkt war, sind mittlerweile auch reine Verfahrensstudien (also Nichtmedikamentöse Studien) eingeschlossen [22,23]. In diesen Modellen existieren aber weiterhin Schutzlücken. Ausgeschlossen sind in dem entsprechenden Muster für Allgemeine Versicherungsbedingungen des Gesamtverbandes der Deutschen Versicherungswirtschaft (AVB ProbV-NV) beispielsweise die Deckung materieller Schäden (Schmerzensgeld) bzw. Gesundheitsschäden, die in der Aufklärung als möglich angegeben wurden und nicht über ein „vertretbares Maß“ hinausgehen [22].

Praktische Tipps zur Umsetzung

Verantwortliche einer Nichtmedikamentösen Studie sollten immer überlegen, ob durch die Studie für die Probanden besondere Risiken entstehen. Es wird empfohlen, bei der zuständigen Ethikkommission anzufragen, ob sie im konkreten Fall den Abschluss einer Probandenversicherung empfiehlt. Falls der Abschluss einer Probandenversicherung erwogen wird, sollte sorgfältig geprüft werden, ob die Probandenversicherung tatsächlich auch die möglichen Risiken berücksichtigt.

Entstehen studienbedingt Wege für die Probanden, sollte neben der Probandenversicherung eine Unfall- bzw. Wegeversicherung abgeschlossen werden.

Safety

Hintergrund und Begriffe

Ein vorrangiges Ziel der GCP-Guideline ist die maximale Sicherheit der Studienteilnehmer. Um diese zu gewährleisten, werden für die Dauer der Studie alle gesundheitlichen Beeinträchtigungen der Studienteilnehmer (in AMG-Studien als „unerwünschte Ereignisse bezeichnet“) erhoben, dokumentiert und ggf. an Behörden gemeldet, auch dann, wenn nur ein zeitlicher (und wahrscheinlich kein ursächlicher) Zusammenhang mit der Studie besteht.

Definitionen unerwünschter Ereignisse nach dem AMG:

Alle während der Studie auftretenden

- interkurrenten Erkrankungen/Unfälle,
- Verschlechterungen bestehender Erkrankungen,
- Nebenwirkungen der Prüfmedikation (auch Verdachtsfälle),
- erneuten Krankheitszeichen nach symptomfreiem Intervall,

gelten als **unerwünschte Ereignisse (UE)**, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Prüfmedikation bzw. mit der Indexerkrankung besteht oder nicht.

Keine unerwünschten Ereignisse sind:

- Vorbestehende Erkrankungen, deren Schweregrad während der Studiendauer nicht zunimmt,
- Vorsorgeuntersuchungen, andere geplante gesundheitliche Maßnahmen,
- Geplante stationäre Aufnahmen während der klinischen Prüfung (Elektiveingriffe, Diagnostik).

Intensität eines UEs

- **leicht:** gewöhnlich vorübergehend und im Allgemeinen normale Aktivitäten des täglichen Lebens nicht beeinträchtigend
- **mittel:** normale Aktivitäten des täglichen Lebens werden störend beeinträchtigt
- **stark:** führt zu ausgeprägten Symptomen und verhindert Aktivitäten des täglichen Lebens

Als **schwerwiegendes UE** ist jedes Ereignis zu werten, dass

- zu einer stationären Aufnahme führt,
- zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung führt,
- eine kongenitale Anomalie zur Folge hat,
- zum Tod führt,

unabhängig davon, ob es mit der Prüfmedikation in Zusammenhang steht oder nicht.

Ein **Kausalzusammenhang** liegt vor, wenn

- andere Ursachen für das Ereignis, z.B. Symptome der zu untersuchenden Krankheit, eine Begleiterkrankung etc. ausgeschlossen werden können,
- Besserung des Ereignisses nach Absetzen der Prüfmedikation auftritt,
- Reexposition zum erneuten Auftreten führt (z.B. bei Unverträglichkeit),
- Pharmakologische Plausibilität besteht (z.B. bei bekannter Nebenwirkung).

Um die Sicherheit der Patienten auch bei nichtmedikamentösen Interventionen zu gewährleisten, sollten mögliche Ereignisse vorab definiert werden. Hierbei kann man sich an den oben aufgelisteten Definitionen unerwünschter Ereignisse bei AMG-Studien orientieren.

Besonderheiten Nichtmedikamentöser Studien in der Primärversorgung

In Nichtmedikamentösen Studien sind gesundheitsrelevante Ereignisse nicht auf Nebenwirkungen einer Medikation zurückzuführen, sondern auf nicht-medikamentöse Interventionsverfahren (z.B. manuelle Therapie, Akupunktur), Strukturänderung oder im Falle diagnostischer Studien sowie auf Auftreten falsch-positiver oder falsch-negativer Befunde.

Praktische Tipps zur Umsetzung

Mögliche Risiken und deren Kommunikation sollten in der Planung berücksichtigt werden. Als Hilfe können die Definitionen für AMG-Studien und folgende Fragen dienen:

- Welche potentiellen gesundheitlichen Risiken sind durch die Intervention bzw. durch einen falsch-positiven/falsch-negativen Befund möglich?
- Wie und durch wen wird erfragt, ob derartige Ereignisse eingetreten sind?
- Welche Definition soll für zu dokumentierende Ereignisse verwendet werden?
- Gibt es Ereignisse, von denen die Studienleitung unverzüglich erfahren sollte? Wenn ja, welche sind das?
- Gibt es Sicherheitsrisiken, bei deren Auftreten die Studie gestoppt werden sollte? Wenn ja, welche sind das?
- Woher weiß der teilnehmende Arzt, was und wie er dokumentieren bzw. melden muss?

Außerdem sollte auf eine Verletzung des Datenschutzes geachtet werden und ein Procedere definiert werden, wie damit umgegangen wird. Bei pseudonymisierten Daten ist zu klären und zu dokumentieren, wer Zugriff auf die Verschlüsselung hat.

Literatur

- [1] ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice.
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf. Accessed November, 2012.
- [2] Witt CM, Aickin M, Baca T, Cherkin D, Haan MN, et al. Effectiveness guidance document (EGD) for acupuncture research - a consensus document for conducting trials. *BMC Complement Altern Med*. 2012;12:148.
- [3] McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, Flum DR, Glasziou P et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *Lancet*. 2009 Sep 26;374(9695):1105-12
- [4] Helfand M, Tunis S, Whitlock EP et al.: A CTSA agenda to advance methods for comparative effectiveness research. *Clin Transl Sci* 2011; 4: 188–98
- [5] Witt C, Treszl A, Wegscheider K. Comparative Effectiveness Research: Externer Validität auf der Spur *Dtsch Arztebl* 2011; 108(46): A-2468 / B-2074 / C-2046
- [6] Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, Treweek S, Furberg CD, Altman DG, Tunis S, Bergel E, Harvey I, Magid DJ, Chalkidou K. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. *CMAJ*. 2009 May 12;180(10):E47-57. Epub 2009 Apr 16.
- [7] Koppelaar T, Linmans J, Knottnerus JA, Spigt M. Pragmatic vs. explanatory: An adaptation of the PRECIS tool helps to judge the applicability of systematic reviews for daily practice. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64(10):1095-101
- [8] Haynes RB, You J. The architecture of diagnostic research. In: Knottnerus JA, editor. *The evidence base of clinical diagnosis: Theory and methods of diagnostic research*. 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009. p. 20–41.
- [9] Complex interventions guidance. MRC 2008.
<http://www.mrc.ac.uk/Utilities/Documentrecord/index.htm?d=MRC004871>. Accessed November, 2012.
- [10] Tonks A. A clinical trials register for Europe. *BMJ*. 2002;325(7376):1314-1315.
- [11] Victor N. Klinische Studien: Notwendigkeit der Registrierung aus Sicht der Ethikkommissionen. *Dtsch Arztebl International*. 2004;101(30):A-2111.
- [12] International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication.
http://www.icmje.org/urm_full.pdf. Accessed November, 2012.
- [13] Internetportal des Deutschen Registers Klinischer Studien (DRKS)
https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/setLocale_DE.do, Accessed November, 2012
- [14] ClinicalTrials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health,
<http://www.clinicaltrials.gov/> Accessed November, 2012
- [15] International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
<http://www.who.int/ictrp/en/>, Accessed November, 2012
- [16] Faessler, M; Biller-Andorno, N (2010). Informed Consent - Balance zwischen Patientenschutz und Forschungsinteressen. *Schweizerische Ärztezeitung*, 91(12):499-503.
- [17] Chenot JF: Cluster-randomisierte Studien: eine wichtige Methode in der allgemeinmedizinischen Forschung. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2009, 103(7):475-480.
- [18] Koordinierungszentren für Klinische Studien Netzwerk
http://www.kks-netzwerk.de/uploads/download/KKSN_2011_08_30_Curriculum_Pruefarzt.pdf. Accessed November, 2012.
- [19] Peters-Klimm F, Campbell S, Müller-Tasch T, Schellberg D, Gelbrich G, Herzog W, Szecsenyi J: Primary care-based multifaceted, interdisciplinary medical educational intervention for patients with systolic heart failure: lessons learned from a cluster randomised controlled trial. *Trials* 2009, 10(1):68

[20] Weijer C, Grimshaw JM, Eccles MP, McRae AD, White A et al. The Ottawa statement on the ethical design and conduct of cluster randomized trials. PLoS Med. 2012;9(11):e1001346.

[21] ADAMON: Adaptiertes Monitoring
<http://www.adamon.de/ADAMON/Home.aspx> Accessed November, 2012.

[22] Rittner C, Taupitz J, Walter-Sack I, Wessler.I. Die neuen Musterbedingungen für die Probandenversicherung als Pflichtversicherung (AVB-Prob/AMG-JV) und für die nicht der Versicherungspflicht unterliegende klinische Prüfung (AVB-Prob/NV-Objekt) - ein Fortschritt für die Versicherten. VersR. 2008:158-63.

[23] Godt C, Engelke E. Probandenschutz und moderne medizinische Forschung. WissR. 2010;43:2-26.

[24] Beschlüsse des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen Deutschlands; Verfügbar unter <http://ak-med-ethik-komm.de/beschluesse.html>. Accessed November, 2012.