

**Jalid Sehouli (Hrsg.)**

## **Handbuch**

## **Klinische Studien**

**Ein Ratgeber für Ärztinnen,  
Ärzte und Studienpersonal**

**3. Auflage**

**Mit Beiträgen von**

**E. I. Braicu, C. Bühner, R. Chekerov, F. Chen,  
E. Heidrich-Lorsbach, A. Grüters-Kieslich, C. Klapp,  
M. Mangold, G. Oskay-Özcelik, A. Pilger, R. Richter,  
I. Santjer-Schnabel, J. Sehouli, I. Yalcinkaya**

**Mit 8 Abbildungen und 12 Tabellen**

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Jalid Sehoui

Klinik für Gynäkologie, Europäisches Kompetenzzentrum für Eierstockkrebs,  
Campus Virchow-Klinikum, Charité Comprehensive Cancer Center,  
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e. V.

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum,  
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Hinweis zur geschlechterneutralen Schreibweise:

Die gesellschaftliche Forderung nach einer geschlechtergerechten Sprache wird ausdrücklich unterstützt. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit haben wir jedoch öfter darauf verzichtet und stellvertretend für beide Geschlechtsformen jeweils die kürzere männliche Schreibweise verwendet. Es sei hier ausdrücklich darauf hingewiesen, dass damit auch das weibliche Geschlecht gleichwertig angesprochen ist.

Bibliographische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet dieser Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Dieses Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Vervielfältigung, der Übersetzung, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Veröffentlichung sowie der Speicherung und Verarbeitung durch Datenverarbeitungsanlagen bleiben vorbehalten. Sie bedürfen des schriftlichen Einverständnisses des Verlages. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

### Gestaltung

**bb** gestaltung, Berlin und Hamburg

### Lektorat

Martina Kunze

© akademos Wissenschaftsverlag, Op'n Kamp 30, 22587 Hamburg, [www.akademos.de](http://www.akademos.de)

3. Auflage 2014

ISBN 978-3-86748-017-8

## Autorenverzeichnis

Dr. med. Elena Ioana Braicu  
Klinik für Gynäkologie  
Europäisches Kompetenzzentrum für Eierstockkrebs  
Charité Campus Virchow-Klinikum  
Charité Comprehensive Cancer Center  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

Prof. Dr. Christoph Bühner  
Klinik für Neonatologie  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
13353 Berlin

Dr. med. Radoslav Chekerov  
Klinik für Gynäkologie  
Europäisches Kompetenzzentrum für Eierstockkrebs  
Charité Campus Virchow-Klinikum  
Charité Comprehensive Cancer Center  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

Dr. med. Frank Chen  
Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum  
Rubensstraße 125  
12157 Berlin

Univ.-Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin

Dr. Elke Heidrich-Lorsbach  
Alcedis GmbH  
Winchesterstraße 3  
35394 Gießen

Dr. med. Christine Klapp  
Klinik für Geburtsmedizin  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Virchow-Klinikum  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

Dr. Marina Mangold  
Alcedis GmbH  
Winchesterstraße 3  
35394 Gießen

Priv.-Doz. Dr. med. Gülten Oskay-Özcelik  
Praxisklinik Krebsheilkunde für Frauen  
Standort Spandau  
Pichelsdorfer Straße 105  
13595 Berlin

Dr. med. Adak Pilger  
Abteilung Psychosomatik und Psychotherapie  
Kliniken im Theodor-Wenzel-Werk  
Potsdamer Chaussee 69  
14129 Berlin (Nikolassee)

Dr. rer. medic. Rolf Richter MPH  
Klinik für Gynäkologie  
Europäisches Kompetenzzentrum für Eierstockkrebs  
Charité Campus Virchow-Klinikum  
Charité Comprehensive Cancer Center  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

Dr. Ina Santjer-Schnabel  
Alcedis GmbH  
Winchesterstraße 3  
35394 Gießen

Prof. Dr. med. Jalid Sehouli  
Klinik für Gynäkologie  
Europäisches Kompetenzzentrum für Eierstockkrebs  
Charité Campus Virchow-Klinikum  
Charité Comprehensive Cancer Center  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

Isil Yalcinkaya  
Klinik für Gynäkologie  
Europäisches Kompetenzzentrum für Eierstockkrebs  
Charité Campus Virchow-Klinikum  
Charité Comprehensive Cancer Center  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin



<b>1</b>	<b>Einführung</b>	<b>15</b>
	J. Sehouli	
1.2	Das Aufklärungsgespräch	18
<b>2</b>	<b>Die klinische Studie</b>	<b>21</b>
	E. Heidrich-Lorsbach, I. Santjer-Schnabel, J. Sehouli	
2.1	Definitionen	22
2.1.1	Klinische Prüfung	22
2.1.2	Nicht interventionelle Prüfung	27
2.1.3	Anwendungsbeobachtung	28
2.1.4	Good Clinical Practice	29
2.1.5	Prüfer	30
2.1.6	Pseudonymisierung	33
2.1.7	Anonymisierung	33
2.2	Durchführung von translationalen Studien	33
<b>3</b>	<b>Wichtige Gesetze und Richtlinien</b>	<b>37</b>
	E. I. Braicu, E. Heidrich-Lorsbach, I. Santjer-Schnabel, J. Sehouli	
3.1	Arzneimittelgesetz	39
3.2	GCP-Verordnung	39
3.3	Bekanntmachungen und Verwaltungs- vorschriften der Bundesoberbehörde	40
3.4	Deklaration von Helsinki	40
3.5	Berufsordnung für deutsche Ärzte	41
3.6	Datenschutzgesetz und Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht	41
3.7	Strafgesetzbuch	42
3.8	Grundgesetz	42
<b>4</b>	<b>Behördliche Erfordernisse</b>	<b>43</b>
	E. Heidrich-Lorsbach, I. Santjer-Schnabel, J. Sehouli	
4.1	Antragsverfahren bei der Ethikkom- mission und der Bundesoberbehörde	44
4.2	Anrufung einer Ethikkommission	45
4.3	Einzureichende Unterlagen vor Beginn der Studie	48

4.4	Vorlage von Unterlagen bei der Bundesoberbehörde	49
4.5	Anzeige der Prüfung bei Überwachungsbehörden	51
<b>5</b>	<b>Studiendokumente</b> E. Heidrich-Lorsbach, I. Santjer-Schnabel	<b>53</b>
5.1	Standard Operating Procedures	54
5.2	Prüfplan	54
5.3	Trial Master File	55
5.3.1	Pflege des TMF	56
5.4	Investigator Site File	57
5.4.1	Erstellung des ISF	58
5.4.2	Aushändigung des ISF	58
5.4.3	Pflege des ISF	59
<b>6</b>	<b>Aufgaben, Melde- und Berichtspflichten des Prüfers und des Sponsors</b> E. Heidrich-Lorsbach, I. Santjer-Schnabel, J. Sehouli	<b>61</b>
6.1	Aufklärung, Einverständniserklärung	62
6.1.1	Aufklärungsgespräch	62
6.1.2	Rücknahme der Einwilligung – Was tun?	64
6.1.3	Meldepflicht SAEs	64
6.1.4	Meldepflicht bei Beendigung und Abbruch	65
6.2	Aufgaben und Pflichten des Sponsors	65
6.2.1	Weiterleitung von AEs, SAEs, SUSARs	65
6.2.2	Jährlicher Sicherheitsbericht (Development Safety Update Report, DSUR)	65
6.2.3	Pflichten des Sponsors nach Beendigung der Prüfung	66
6.2.4	Zusammenfassung der Meldepflichten für SAEs und SUSARs	66
<b>7</b>	<b>Qualitätssicherung in klinischen Studien</b> E. Heidrich-Lorsbach, I. Santjer-Schnabel, J. Sehouli	<b>69</b>



7.1	Zentrumsinitiierung	71
7.1.1	Pre-Study Visit – Pre-Study Contact	71
7.1.2	Initiierungsbesuch	72
7.2	Monitoring Visit	73
7.2.1	Was bedeutet »Monitoring«?	73
7.2.2	Quelldatenvergleich	77
7.2.3	Umgang mit Rückfragen	78
7.2.4	Was bedeutet Drug Accountability?	79
7.3	Abschlussbesuch	80
7.4	Archivierung	80
7.5	Inspektionen und Audits	81
<b>8</b>	<b>Pharmakovigilanz</b>	<b>85</b>
	E. Heidrich-Lorsbach, I. Santjer-Schnabel, J. Sehouli	
8.1	Verantwortlichkeiten	87
8.2	Definitionen	87
8.3	Meldung unerwünschter Ereignisse	89
8.3.1	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	89
8.3.2	Unerwartete unerwünschte Ereignisse	89
8.3.3	Unerwünschte Ereignisse	89
8.4	Weiterleitung von AEs, SAEs und SUSARs	89
<b>9</b>	<b>Studiendokumentation</b>	<b>91</b>
	E. Heidrich-Lorsbach, M. Mangold	
9.1	Papierdokumentation	94
9.2	Elektronische Dokumentation	95
9.2.1	Anforderungen an ein elektronisches Dokumentationssystem	97
<b>10</b>	<b>Arzt-Patienten-Kommunikation</b>	<b>101</b>
	J. Sehouli	
10.1	Allgemeines zum Arzt-Patienten-Verhältnis	102
10.1.1	Angst vor den Worten »Krebs« und »Studie«	102
10.1.2	Wahrhaftigkeit am Krankenbett	106
10.1.3	Bedeutung von Studien für Patienten	107

10.2	Psychologische Aspekte der therapeutischen Maßnahmen	108
10.2.1	Chirurgie	109
10.2.2	Strahlen- und Chemotherapie	110
10.3	Subjektive Krankheitstheorien	111
<b>11</b>	<b>Arzt-Patienten-Gespräch</b> C. Bühner, F. Chen, C. Klapp, A. Pilger, J. Sehouli	117
11.1	Prinzipielle Aspekte	118
11.1.1	Allgemeine Grundsätze	118
11.1.2	Gesprächsführung	118
11.2	Checkliste für das Aufklärungsgespräch	121
11.3	Aufklärung und Studieneinschluss der älteren Patientin	121
11.4	Studien bei Kindern	124
11.5	Aufklärung und Studieneinschluss von Migrantinnen und Migranten	126
11.6	Wie motiviere ich Patienten zur Teilnahme an klinischen Studien?	129
11.7	Gründe für eine Nichtteilnahme an Studien und einen Studienabbruch aus Sicht des Patienten	133
11.7.1	Krankheit	135
11.7.2	Therapieschema	136
11.7.3	Interaktionen Arzt – Patient, Arzt – Arzt	137
11.7.4	Patient	139
11.8	Gründe der Nichtteilnahme an Studien aus Sicht des Krankenhauses	142
11.9	Wie erkläre ich »Randomisierung«?	143
11.10	Psychosomatische Aspekte bei Karzinompatienten	148
11.10.1	Hemmung und Förderung guter Kommunikation	149
11.10.2	Kommunikation lehren und lernen	151
11.10.3	Aufbau eines tragfähigen Arbeitsbündnisses	152
11.10.4	Zehn praktische Regeln für effektive Kommunikation im Aufklärungsgespräch	153

11.10.5	Fazit	157
11.11	Aufklärungsstrategien in der Literatur	158
<b>12</b>	<b>Anhang</b> E. Heidrich-Lorsbach, G. Oskay-Özcelik, R. Richter, I. Santjer-Schnabel, J. Sehouli, I. Yalcinkaya	165
12.1	Tipps für den Prüfer zur Optimierung des Studienmanagements	166
12.1.1	Vor Beginn der Studie	166
12.1.2	Während der Studie	169
12.1.3	Nach der Studie	173
12.1.4	Checklisten	174
12.2	Fallzahlplanung	175
12.3	Rolle der Study Nurse (Studienschwester)	177
12.3.1	Qualifizierung zur Study Nurse im Prüfzentrum	180
12.4	Studienbegleitende Untersuchungen – Übersicht	186
12.5	Checkliste Patienteninformation	189
12.6	Checkliste Einwilligungserklärung	193
12.6.1	Allgemeine Hinweise zum erforderlichen Inhalt der Einwilligungserklärung	193
12.6.2	Muster für eine Einwilligung in die Datenverarbeitung	195
12.7	Archivierung von Unterlagen aus klini- schen Prüfungen von Arzneimitteln	197
12.7.1	Informationen für den Prüfer	197
12.7.2	Übersicht: Archivierungspflichten	198
12.7.3	Internationale Guidelines	202
12.8	Kosten einer klinischen Studie	203
<b>13</b>	<b>Fragen und Antworten</b> E. Heidrich-Lorsbach, G. Oskay-Özcelik, I. Santjer-Schnabel, J. Sehouli	205
	<b>Literatur</b>	215
	<b>Glossar und Abkürzungsverzeichnis</b>	225
	<b>Register</b>	243

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

für mich stellt das vorliegende Handbuch zur Durchführung klinischer Studien der Kliniken für Gynäkologie, Geburtsmedizin und Neonatologie einen wesentlichen Beitrag für die klinische Forschung der Charité dar. Die Charité hat sich zum Ziel gesetzt, zu einer Verbesserung der Diagnostik und Therapie beizutragen. Eine Grundvoraussetzung hierfür sind klinische Studien, die qualitätsgesichert und standardisiert durchgeführt werden und den derzeitigen Regularien entsprechen. Dieses Handbuch für Ärztinnen, Ärzte und Studienpersonal führt in die notwendigen Kenntnisse und Bedingungen in prägnanter und anschaulicher Form ein.

Darüber hinaus weisen die Kapitel zur Gesprächsführung mit Patientinnen und Patienten, insbesondere auch mit Migrationshintergrund, darauf hin, dass mehr als ein standardisiertes Vorgehen notwendig ist. Eine ausgewogene und »gerechte« Kohorte, die die Diversität in der Population widerspiegelt, ist ebenfalls eine wichtige Voraussetzung für reliable und valide Studienergebnisse, die dann das medizinische Handeln verbessern können. Um alle Patientinnen und Patienten gleichermaßen für die Teilnahme an klinischen Studien zu motivieren, brauchen wir Empathie und Einfühlungsvermögen in die jeweils individuelle, besondere Lebenssituation der Betroffenen. Das Handbuch kann hierfür ebenfalls als Grundlage dienen.

Ich wünsche den Autorinnen und Autoren für die weitere Forschungstätigkeit viel Erfolg und werde dieses Handbuch gerne weiterempfehlen.

Berlin, im Dezember 2013

Annette Grüters-Kieslich  
Dekanin der Charité

Studien sind die Grundvoraussetzung für medizinischen Fortschritt. Ohne wissenschaftliche Untersuchungen kann es keine Verbesserung der Behandlungsergebnisse geben. Es gilt aber auch, auf die Qualität der Untersuchungen zu achten, um die Aussagefähigkeit der Ergebnisse sicherzustellen.

Außerdem kann ein Missmanagement im Rahmen einer Studie erhebliche zusätzliche personelle und monetäre Ressourcen beanspruchen und damit die gesamte Studie gefährden.

Das vorliegende Handbuch setzt genau hier an: Es beschreibt zum einen komprimiert die gesetzlichen Bestimmungen und diskutiert zum anderen praxisrelevante Erfahrungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von klinischen Studien. Diese Fusion ist absolut notwendig, um nachhaltige klinische Forschung durchzuführen.

2013 trat nun die neueste gesetzliche Änderung der ICH-GCP, der harmonisierten Leitlinie für die Europäische Union, Japan und die USA, in Kraft, die wir zum Anlass für die nunmehr 3. Auflage unseres erfolgreichen Studienhandbuchs nahmen. Neben der detaillierten Einarbeitung der neuen AMG-Novelle wurden alle Kapitel unter Berücksichtigung der aktuellsten Literatur und unserer praktischen Erfahrung komplett überarbeitet.

Neu aufgenommen wurden nun ein Kapitel zu den gesetzlichen Anforderungen der aktuellen AMG-Novelle und ein weiteres zu den besonderen Aspekten bei der Aufklärung von Migrantinnen und älteren Patientinnen. Zudem wurde ein Kapitel zu Studien bei Kindern ergänzt. Das Kapitel zur Übermittlung schlechter Nachrichten («Breaking Bad News») wurde intensiv überarbeitet und erweitert. Im Anhang des Buchs befindet sich eine Fragensammlung aus eigenen Zertifizierungskursen für ärztliche Studien-

koordinatoren und Studienschwestern, die als Lernkontrolle genutzt werden kann.

Über das sehr große Echo zur 1. und 2. Auflage haben wir uns sehr gefreut und hoffen, mit der 3. Auflage erneut einen wichtigen Beitrag zur Optimierung von klinischen Studien in Deutschland leisten zu können. Denn nur durch die Förderung hochqualitativer Studien lassen sich für unsere Patientinnen weitere Fortschritte in Diagnostik, Behandlung und Nachsorge der Krankheiten erreichen. Daher ist unsere Gesellschaft ganz besonders gefragt, die hierfür notwendigen Rahmenbedingungen zu verbessern.

Für Kommentare und Anregungen zur neuen Auflage sind wir sehr dankbar!

Berlin, im Dezember 2013

[Jalid Sehouli](#)

## 1 Einführung

---

---

Nahezu alle Bereiche der Medizin erfahren in den letzten Jahren eine rasante Entwicklung neuer multimodaler Therapiekonzepte, die sich auf der Basis von klinischen Studien etablieren konnten. Die Argumente für die Förderung von klinischen Studien sind vielfältig und gehen weit darüber hinaus, diese nur auf monetäre Aspekte zu reduzieren. Die Behandlung von Patienten in klinischen Studien führt nicht nur zu einer größeren Transparenz und einer notwendigen Qualitätssicherung von Therapiekonzepten, sondern auch zu einer Verlängerung der Lebenszeit, wie die Arbeitsgruppe um M. Gnant an Frauen mit Brustkrebs nachweisen konnte (Abb. 1) (ABC-SG-Austria, Gnant 2000).

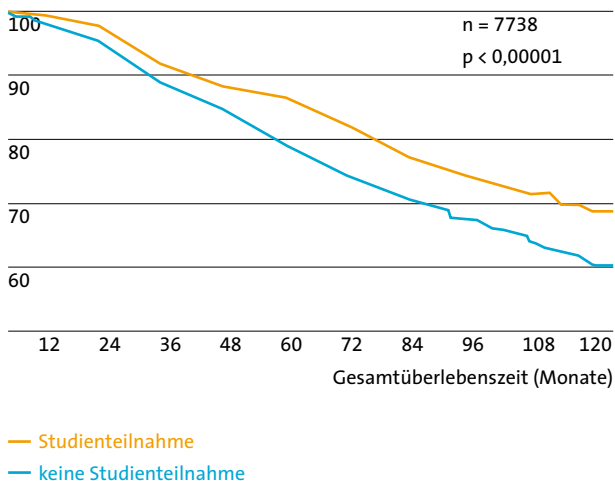


Abb. 1: Einfluss der Teilnahme an randomisierten klinischen Studien auf die Überlebenswahrscheinlichkeit von Frauen mit Mammakarzinom im Frühstadium (T 1 und T II) – eine Auswertung von 7985 Patientinnen (modifiziert nach Gnant 2000)

Gnant und Mitarbeiter verglichen hierbei in einer systematischen Analyse insgesamt 5773 Patientinnen mit Mammakarzinom, die innerhalb von klinischen Studien behandelt



wurden, mit 1965 Patientinnen mit der gleichen Erkrankung, die außerhalb von Studien, aber nach den damaligen Standardempfehlungen therapiert wurden. Die Verteilung der bekannten Risiko- und Prognosefaktoren war in beiden Gruppen ähnlich. Von den Patientinnen, die innerhalb klinischer Studien betreut wurden, überlebten 84 % mehr als 5 Jahre, von den Frauen, die nach allgemeinen Standards außerhalb von klinischen Studien behandelt wurden, waren es hingegen nur 78 %. Auch nach 10 Jahren waren die Überlebensraten derjenigen Patientinnen, die an Studien teilnahmen, deutlich besser.

Auch du Bois und Koautoren (2001) unterstreichen den Vorteil für Patienten, die im Rahmen von Studien behandelt werden. Nach deren Analyse zur Behandlung des primären Ovarialkarzinoms hatten Patientinnen, die in einer Klinik, die an Studien teilnimmt, behandelt wurden, eine signifikant höhere Chance auf eine – sowohl operative als auch zytostatische – optimale Therapie. Diejenigen Patientinnen, die in einer Klinik behandelt wurden, die nicht an Studien teilnahm, erhielten dagegen nur in 58 % eine Chemotherapie gemäß den derzeitigen Leitlinien. Somit beschreibt die Teilnahme an Studien auch die Qualität der medizinischen Versorgung einer medizinischen Einrichtung.

**Nur im Rahmen kontrollierter wissenschaftlicher Untersuchungen ist es möglich, neue Therapiekonzepte zu entwickeln. Studien stellen außerdem ein ideales Instrument zur Qualitätssicherung dar.**



Patienten und Selbsthilfegruppen erkennen ebenfalls zunehmend den Vorteil einer Behandlung im Rahmen von klinischen Studien. So fragen immer mehr Patienten ihren behandelnden Arzt nach einer Teilnahme an solchen Studien. Diesen Trend müssen Ärzte in ihrer klinischen Arbeit mit berücksichtigen. Dabei geht es den Patienten nicht nur darum, Zugang zu einer modernen Krebstherapie zu erhalten, sondern auch einen (Eigen-)Beitrag für die

Weiterentwicklung der Krebstherapie leisten zu können, von dem zukünftig andere Patienten profitieren können.

Die Studienteilnahme erweitert das Therapiespektrum, denn sie ermöglicht z. B. den Zugang zu Medikamenten oder medizinischen Verfahren, die dem Patienten sonst meist nicht zur Verfügung stehen würden. Studienteilnahme bedeutet somit auch ein Stück Zukunft für die Gegenwart.

Obwohl die individuelle Behandlung im Rahmen einer Studie nicht immer ein positives Ergebnis nach Abschluss der Studie erbringt, sind die Ergebnisse für Patienten in Studienkliniken besser als für Patienten, die nicht in Studienkliniken behandelt wurden. Dies konnte in einer Studie der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) an Patientinnen mit Eierstockkrebs eindeutig gezeigt werden (du Bois et al. 2001).

## 1.2 Das Aufklärungsgespräch

Das Aufklärungsgespräch ist von zentraler Bedeutung für das Arzt-Patienten-Verhältnis und ist eine ärztliche Kernaufgabe. Das ärztliche Aufklärungsgespräch kann nicht an andere Berufsgruppen delegiert werden.

Direkte und indirekte Einflüsse auf die Compliance und die Zufriedenheit der Patienten sind komplex und weitreichend. Zwar unterscheiden sich die verschiedenen Einflüsse und Grundprinzipien bei Studienpatienten und Nichtstudienpatienten an sich nicht sehr, doch gibt es neben Gemeinsamkeiten auch Besonderheiten in der klinischen Forschung. Auf diese Aspekte wird in den folgenden Kapiteln eingegangen.

Die Aufklärung des Patienten in Bezug auf eine Teilnahme an klinischen Studien ist wie jede Aufklärung zu Diagnose, Therapie oder Prognose alleinige Aufgabe des Arztes.

In den Informations- und Aufklärungsprozess kann zwar das gesamte medizinische Personal eingebunden sein, die Aufklärung muss aber letztendlich von ärztlicher Seite koordiniert und durchgeführt werden. Dieser Verantwortung muss sich der Arzt nicht nur aufgrund der juristischen Dimension bewusst sein.

Der Arzt muss zwischen Informationsvermittlung und eigentlicher Aufklärung unterscheiden, auch wenn die Übergänge oft fließend sind. In die Aufklärung der Patienten vor jeglicher operativer oder medikamentöser Intervention muss der aktuelle Wissensstand einbezogen werden. Dabei ist auch die individuelle Situation der Patienten zu berücksichtigen. Die Aufklärung hat bezüglich Zeitpunkt, Form und Inhalt so zu erfolgen, dass der Patient die Möglichkeit hat, seine Entscheidung über die beabsichtigte medizinische Intervention nach ausreichender Bedenkzeit, auf Wunsch auch nach zusätzlicher Beratung mit anderen Ärzten oder Angehörigen bzw. Freunden und frei von jeglichem Druck selbst zu treffen. Dies gilt für Studienpatienten genauso wie für Nichtstudienpatienten. Obwohl die Aufklärung zu den wichtigsten Aufgaben des Arztes im klinischen Alltag gehört, wird dieses Thema leider in der medizinischen Ausbildung immer noch trotz einiger sehr guter Ansätze unzureichend berücksichtigt – und zwar nicht nur während des Hochschulstudiums, sondern auch während der gesamten ärztlichen Ausbildungszeit (Facharztausbildung). Auch die Forschung beschäftigt sich bisher nur marginal mit der systematischen Bearbeitung dieses komplexen Themas.

Das vorliegende Buch wurde 2002 auf der Basis eines Workshops der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) zum Thema »Wie motiviere ich Patienten zur Teilnahme an klinischen Studien?« konzipiert. An diesem Workshop nahmen Angehörige verschiedener medizinischer Disziplinen (Gynäkologie, Innere Medizin, Psychosomatik) sowie eine Krebspatientin als Vertreterin einer Selbsthilfeorganisation teil.

Ziel des Buchs ist es, für die Besonderheiten des Aufklärungsgesprächs zu sensibilisieren und die einzelnen Abläufe im Umgang mit klinischen Studien klarer und bewusster zu machen. Es will und kann nicht als starres Schema verstanden werden, sondern soll vielmehr ein Leitfaden, eine Diskussionsgrundlage und eine Orientierungshilfe für das gesamte Studienteam sein.

Eine Umfrage an deutschen Kliniken, warum diese nicht an Studien der AGO und der NOGGO zum Ovarialkarzinom teilnehmen, hat ergeben, dass vor allem die nötige Infrastruktur (z. B. zu wenig Zeit für zusätzliche Aufklärung und Dokumentation), aber auch fehlendes »Know-how« als Hauptgründe für eine Nichtteilnahme angegeben wurden. Hier setzt das vorliegende Buch an und möchte seinen Beitrag zur Verbesserung leisten.

Über Kommentare und Anregungen zu unserer 3. Auflage freuen wir uns sehr.

## 2 Die klinische Studie

---

---

In der Werbung ist täglich von »klinisch geprüften« Produkten die Rede, die uns darauf vertrauen lassen, dass die Industrie erhebliche Zeit und Mühe investiert, um sicherzustellen, dass die Produkte, die wir täglich benutzen, ausreichend getestet wurden. Diese sind, wenn überhaupt, auf ihre Sicherheit bzw. Stabilität hin untersucht worden, jedoch so gut wie nie hinsichtlich ihres Nutzen bzw. ihrer Wirkung.

Geht es allerdings um die Medizin, nehmen viele von uns die klinische Forschung gar nicht wahr. Wir denken nicht viel darüber nach, welchen Weg Medikamente gehen, angefangen bei der Kopfschmerztablette bis hin zur Chemotherapie, bevor sie uns zur Verfügung gestellt werden können. Bevor eine medizinische Behandlung genehmigt wird, muss sie geprüft werden und bevor eine Behandlung am Menschen geprüft wird, muss sie umfangreiche Laboruntersuchungen durchlaufen.

Es handelt sich um einen der am stärksten regulierten Bereiche. Erst nachdem die Genehmigung durch die zuständigen Behörden eingeholt wurde, kann eine klinische Prüfung durchgeführt werden. Die rechtlichen Voraussetzungen für die Durchführung einer klinischen Prüfung in Deutschland finden sich im Arzneimittelgesetz.

In dem nachfolgenden Kapitel werden die wichtigsten Begriffe aus dem Bereich der klinischen Prüfung definiert, dies ist Voraussetzung für eine differenzierte Betrachtungsweise.

## 2.1 Definitionen

### 2.1.1 Klinische Prüfung



»Eine Klinische Prüfung bei Menschen ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von

**Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen (...) mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen.« (§ 4 (23) Satz 1 AMG)**

Eine Klinische Prüfung dient der Beantwortung einer wissenschaftlichen Fragestellung, die bisher nicht oder nur unzureichend beantwortet werden konnte.

Das Studienprotokoll (Prüfplan) ist das Herzstück und das zentrale Dokument einer Studie. Es beschreibt und systematisiert dabei detailliert die wissenschaftliche Rationale, die Prüfsubstanz (Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil) und deren Applikation sowie die Ein- und Ausschlusskriterien. Eine separate Probandenversicherung wird für die Studie abgeschlossen. Das Studienprotokoll, mit einem Muster für eine Patienteninformation und eine Einwilligungserklärung, wird vor Beginn der Studie der zuständigen Ethikkommission sowie der zuständigen Bundesoberbehörde zur Begutachtung und Genehmigung vorgelegt. Der Beginn der Studie und der Prüfer sowie sein Stellvertreter werden separat der zuständigen Landesbehörde gemeldet. Die Durchführung einer Studie erfolgt in Zentren, die eine entsprechende Qualifikation erworben haben und bestimmte gesetzliche Voraussetzungen erfüllen (vgl. Kap. 7.1). In der Klinischen Prüfung wird zwischen einer interventionellen und nicht interventionellen Prüfung unterschieden (Abb. 2). Interventionelle Studien werden in verschiedene Phasen eingeteilt:

**Phase I:** Hierbei steht die Frage nach der prinzipiellen Machbarkeit (Feasibility) im Vordergrund. Neben Daten zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wird in den meisten Phase-I-Studien die Dosisfindung (Bestimmung der maximal tolerablen Dosis) vorgenommen: »Geht die Substanz überhaupt?« Hierbei geht es also nicht primär um die Wirkung (z. B. Tumorsprechen), sondern um die Verträglichkeit (Nebenwirkungen).

**Phase II:** Hier werden erste Ergebnisse zur Wirksamkeit erhoben: »Gibt es Hinweise auf eine Wirkung?«

**Phase III:** In der Phase III wird der Nutzen von neuen Medikamenten bestimmt. Außerdem werden meist Spättoxizitäten und Langzeitergebnisse untersucht. In der Regel wird der Vergleich in Form eines randomisierten Studiendesigns (Standardbehandlung vs. Studientherapie) durchgeführt: »Wie wirkt das Medikament? Wie verträglich ist es? Ist die Studientherapie besser als die bisherige Standardtherapie?« In dieser Phase ist aber auch die primäre Fragestellung der vergleichenden Studie wichtig, da je nach Fragestellung (Gleichwertigkeits- oder Überlegenheitsstudie) unterschiedliche statistische Hypothesen und Grundlagen definiert werden.

**Phase IV:** Dies ist im Allgemeinen eine Phase der Therapieoptimierung nach Zulassung der Substanz für die beantragte Indikation: »Kann die Behandlung noch verbessert werden (z. B. durch Änderung des Behandlungsregimes)?« In der Phase IV werden meist auch neue (sehr seltene), bisher noch nicht beobachtete Nebenwirkungen beschrieben.

Im wissenschaftlichen Alltag werden diese Abgrenzungen der einzelnen Studienphasen I bis IV häufig unscharf und unterschiedlich deklariert. Daher sollten stets die Methodik und die Fragestellung einer Studie zur Charakterisierung in den Vordergrund gestellt werden. Dies ist besonders wichtig, um die Schlussfolgerungen der Autoren besser einordnen zu können.



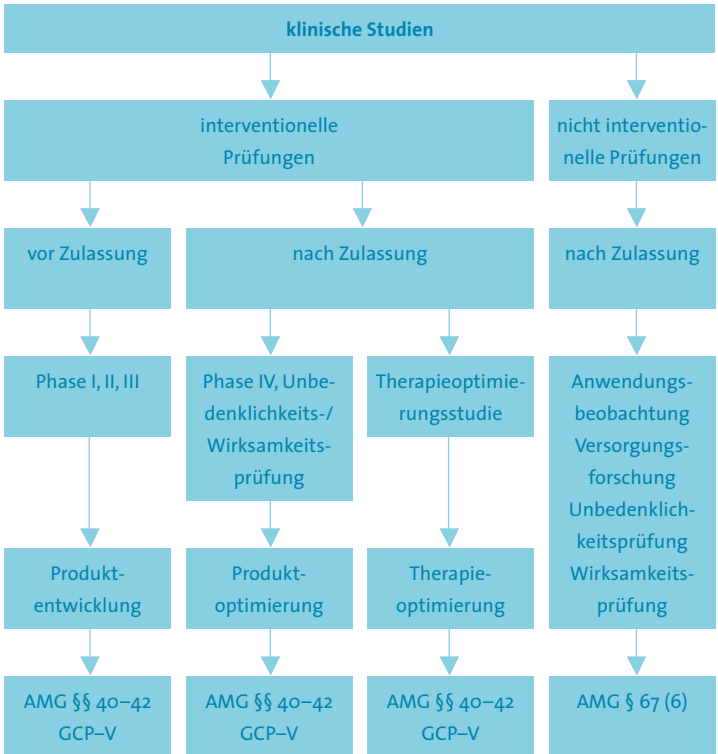


Abb. 2: Ablauf klinischer Studien

## Grundbegriffe Studiendesign

**Prospektiv:** kollektiv beobachtet während eines vorgegebenen Zeitraums (Verlaufsdokumentation)

**Retrospektiv:** kollektiv rückwirkend auf bestimmte Faktoren hin untersucht (Krankenakten, Interviews)

**Kontrolliert:** mit Vergleichsgruppe

**Nichtkontrolliert:** ohne Vergleichsgruppe

**Zwei-/mehrarmige Studien:** Studienbeginn mit Randomisierung in zwei oder mehrere Gruppen

**Parallel:** eigene Gruppe pro Studientherapie, alle Gruppen zeitgleich beobachtet

**Cross over:** Dieselben Patienten erhalten nacheinander zwei oder mehrere Therapien, und zwar erhält ein Teil zunächst Therapie A und dann Therapie B, beim anderen Teil ist es umgekehrt.

**Sequenziell:** Dieselben Patienten erhalten nacheinander verschiedene Therapien.

**Verblindet:**

- **Doppelblind:** Weder Arzt noch Patient kennen die Identität der Studienbehandlung.
- **Einfachblind:** Entweder Arzt oder Patient kennt die Identität der Studienbehandlung.
- **Offen:** Arzt und Patient kennen die Identität der Studienbehandlung.
- **Methoden:**
  - **Placebo mit dem Prüfpräparat identisch**
  - **Double-Dummy-Methode:** Um Arzneimittel mit sehr unterschiedlichem Erscheinungsbild, wie z. B. unterschiedlicher Darreichungsform zu vergleichen, bedient man sich der Double-Dummy-Technik. Dazu müssen den Probanden zwei Arzneimittel verabreicht werden, von denen jeweils eines ein Placebo ist. Beispiel: Eine Tablette soll beispielsweise mit einem Saft verglichen werden. Die Patienten einer Gruppe erhalten die Tablette mit Wirkstoff und einen Placebo-Saft, die Vergleichsgruppe erhält eine Placebo-Tablette und einen Saft mit Wirkstoff.

**Randomisiert:** Patienten werden nach dem Zufallsprinzip den Behandlungsgruppen zugeteilt.

**Stratifiziert:** gleichmäßige Verteilung bereits bekannter (ergebnisrelevanter) Einflussfaktoren auf die Behandlungsgruppen mit eigener Randomisierungsliste pro Ausprägung der Einflussgröße

### 2.1.2 Nicht interventionelle Prüfung

»Eine nicht interventionelle Prüfung ist eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis (...) gemäß den in der Zulassung oder der Genehmigung festgelegten Angaben für seine Anwendung.« (§ 4 (23) Satz 3 AMG)

i

Im Gegensatz zu klinischen Prüfungen betreffen nicht interventionelle Studien (NIS) in der Regel bereits zugelassene Arzneimittel und folgen meist einem sogenannten Beobachtungsplan, der u. a. die zu beobachtende Fallzahl (Wie viele Patienten sollen beobachtet werden?), die Auswertungsmethoden und die Beobachtungsfragen festlegt. Vorgaben für die Behandlung der Patienten im Rahmen einer NIS werden dabei aber nicht gemacht: Die Patienten werden unter normalen Praxisbedingungen behandelt. Dies ist von besonderer Bedeutung, weil viele Faktoren, die in der ärztlichen Praxis eine Rolle spielen (z. B. parallele Einnahme weiterer Arzneimittel, Einnahmetreue [Compliance] der Patienten etc.), in klinischen Studien aufgrund der Auswahlkriterien und der engen wissenschaftlichen Rahmenbedingungen nicht oder nur in engen Grenzen beobachtet werden können. NIS verfolgen daher das Ziel, eine möglichst große Anzahl von Patienten bei einer Arzneimittelanwendung zu beobachten, zu dokumentieren und auszuwerten. Hierfür sind der Beobachtungs- und der

Auswertungsplan von entscheidender Bedeutung. Gemäß dem Prinzip der Nichtintervention werden in eine NIS »ganz normale« Patienten eingeschlossen, wobei im Laufe der vorgesehenen Beobachtungszeit die Befunderhebung/ Dokumentation durch den Arzt nach einheitlichen und üblichen Standards erfolgen muss. Spezielle Therapie- oder Diagnoseverfahren bzw. zusätzliche Untersuchungen dürfen nicht rein studienbedingt vorgegeben werden, da es sich sonst um eine klinische Prüfung handeln würde. Weil die Behandlung in einer NIS in den Bahnen zugelassener Anwendungsgebiete eines Medikaments verläuft, benötigt man keine zusätzliche Versicherung für die Patienten; vielmehr kommt, wie im therapeutischen Alltag, die Produkthaftungspflicht des Arzneimittelherstellers zur Anwendung.

Tab. 1: Gegenüberstellung Phase-IV-Studien – nicht interventionelle Prüfungen

Phase-IV-Studien	Nicht interventionelle Prüfungen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• innerhalb der Zulassungsbedingungen</li> <li>• Methodik der klinischen Prüfung</li> <li>• Intervention</li> <li>• Behandlung/Diagnostik anhand eines vorab festgelegten Plans</li> <li>• Anzeige gem. § 67(1) AMG</li> <li>• Verfahren gem. §§ 40–42 AMG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• innerhalb der Zulassungsbedingungen</li> <li>• rein epidemiologische Methodik</li> <li>• keine Intervention</li> <li>• Behandlung/Diagnostik/Überwachung folgen ausschließlich in der Praxis</li> <li>• Anzeige gem. § 67(6) AMG</li> </ul>

### 2.1.3 Anwendungsbeobachtung

Nicht interventionelle Prüfungen können wichtige Informationen liefern, z. B. zu seltenen Nebenwirkungen, die in den Studien noch nicht beobachtet wurden, und zur Umsetzung der auf der Zulassung basierenden Therapieempfehlungen im klinischen Alltag.

Wer Untersuchungen durchführt, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln, hat dies der zuständigen Bundesoberbehörde, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und dem Verband der Privaten Krankenversicherung e. V. unverzüglich anzuzeigen.

» ...Dabei sind Ort, Zeit, Ziel und Beobachtungsplan der Anwendungsbeobachtung anzugeben sowie gegenüber der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen die beteiligten Ärzte namentlich mit Angabe der lebenslangen Arztnummer zu benennen.« (§ 67 AMG)

### 2.1.4 Good Clinical Practice

**Good Clinical Practice (GCP) ist ein international etabliertes Qualitätsverfahren für die Durchführung klinischer Studien und dient dem Schutz der Patienten und Probanden.**

i

Ferner werden damit Transparenz und Reproduzierbarkeit und somit die Validität einer Studie sichergestellt. Die Kenntnis der GCP-Leitlinien ist eine Grundvoraussetzung für die Durchführung einer klinischen Studie.

Die GCP-Leitlinien liefern Verhaltensmaßnahmen für alle an der Studie beteiligten Personen und beinhalten unter anderem folgende Themen: Planung, Durchführung, Monitoring, Audit, Dokumentation und Auswertung. Besonders wird auf die Pflichten des Prüfers sowie die Rechte der Patienten und Probanden eingegangen. Betont wird die strikte Einhaltung ethischer Prinzipien, z. B. Freiwilligkeit, die auf der Deklaration von Helsinki beruhen.

Die Durchführung klinischer Studien nach den GCP-Leitlinien ist in vielen Ländern gesetzlich vorgeschrieben. Seit 1996 liegt eine international anerkannte Version der

Internationalen Kommission für Harmonisierung (ICH) zu den GCP-Leitlinien vor (ICH 1997). Seit 2004 ist die GCP-Leitlinie durch die GCP-Verordnung im deutschen AMG verankert.

### 2.1.5 Prüfer

**i** »Prüfer ist in der Regel ein für die Durchführung der klinischen Prüfung bei Menschen in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt oder in begründeten Ausnahmefällen eine andere Person, deren Beruf (...) auf Grund seiner wissenschaftlichen Anforderungen und der seine Ausübung voraussetzenden Erfahrungen in der Patientenbetreuung (...) für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert.« (§ 4 (25) AMG)

Wird eine klinische Prüfung in einer Prüfstelle von einer Gruppe von Personen durchgeführt, so ist der Prüfer der für die Durchführung verantwortliche Leiter dieser Gruppe.

#### **Verantwortung des einzigen Prüfers (§ 40 (1) AMG)**

- Der Prüfer bestimmt angemessen qualifizierte Mitglieder der Prüfgruppe.
- Er hat sie anzuleiten und zu überwachen sowie ihnen die für ihre Tätigkeit im Rahmen der Durchführung der klinischen Prüfung erforderlichen Informationen, insbesondere den Prüfplan und die Prüferinformation, zur Verfügung zu stellen.
- Der Prüfer hat mindestens einen Stellvertreter mit vergleichbarer Qualifikation zu benennen.

#### **Stellvertreter des Prüfers**

»Der Prüfer hat mindestens einen Stellvertreter mit vergleichbarer Qualifikation zu benennen.«

Achtung:

- »vergleichbare«, nicht identische Qualifikation
- Stellvertreter muss nicht in derselben Prüfstelle tätig sein. (§ 40 Abs. 1a Satz 3 AMG)

### Prüfgruppe

Der Prüfer bestimmt angemessen qualifizierte Mitglieder der Prüfgruppe. Zur Prüfgruppe können sowohl Ärzte als auch nichtärztliches Personal, z. B. Study Nurses, gehören. Alle typischen Prüferpflichten, einschließlich der Patientenaufklärung, können durch ein Mitglied der Prüfgruppe vorgenommen werden, sofern dieses Prüfgruppenmitglied ein Arzt ist. Diese weiteren Ärzte der Prüfgruppe sind aber selbst nicht »Prüfer«.

### Sponsor

»Der Sponsor ist eine natürliche oder juristische Person, der die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen übernimmt.« (§ 4 (24) AMG)

Die rechtliche Verantwortung für eine klinische Prüfung liegt ausschließlich beim Sponsor.

**Zu beachten: Jede klinische Prüfung benötigt einen Sponsor!**



### Leiter der klinischen Prüfung

**Wird eine Prüfung in mehreren Prüfstellen (multizentrisch) durchgeführt, wird vom Sponsor ein Prüfer als Leiter der klinischen Prüfung (LKP) benannt.**



Die medizinische und verfahrenstechnische Aufsicht für die klinische Prüfung liegt beim LKP (jedoch nicht die Rechtsverantwortung). Die federführende Ethikkommission ist die des LKP. Seine Qualifikation (mindestens zweijährige Studienerfahrung) muss schriftlich belegt sein.

Eine weitere Grundvoraussetzung ist die genaue Kenntnis des Prüfplans und der Prüfsubstanz(en).

### **Study Nurse – Studienkoordinatorin**

Die Study Nurse (Studienschwester) ist eine Fachkraft, die im Umgang mit Regularien und gesetzlichen Bestimmungen des klinischen Prüfungsalltags vertraut ist und den Prüfer in der fachgerechten und qualitativ hochwertigen Durchführung von Studien vor Ort zur Seite steht. Besonders im Hinblick auf die Betreuung von Studienpatienten (Terminvereinbarungen mit dem Patienten, Medikationsanforderung, Planung notwendiger Untersuchungen etc.) ist die Study Nurse eine wichtige Hilfe für den Prüfer (s. auch Kap. 12.3).

### **Prüfpräparate**

Laut GCP-V § 3 (3) sind Prüfpräparate Darreichungsformen von Wirkstoffen oder Placebos, die in einer klinischen Prüfung am Menschen getestet oder als Vergleichspräparate verwendet oder zum Erzeugen bestimmter Reaktionen am Menschen eingesetzt werden. Hierzu gehören Arzneimittel, die nicht zugelassen sind, und zugelassene Arzneimittel, wenn diese im Rahmen einer klinischen Prüfung am Menschen in einer anderen als der zugelassenen Darreichungsform oder für ein nicht zugelassenes Anwendungsgebiet oder zum Erhalt zusätzlicher Informationen über das zugelassene Arzneimittel eingesetzt werden.

Der Sponsor stellt sicher, dass die Prüfer/Prüfungsteilnehmer mit den in einer klinischen Prüfung eingesetzten Prüfpräparaten versorgt werden. Er ist verantwortlich dafür, dass die Prüfpräparate, deren Herstellung und der Umgang mit ihnen den gesetzlichen Anforderungen entsprechen. Die Vorgaben auf europäischer Ebene sind im Annex 13 des Leitfadens der Guten Herstellungspraxis sowie in der Richtlinie 2005/28/EG, in Deutschland im Arzneimittelgesetz (AMG) und der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis (GCP-V) enthalten.



GCP-V § 5 regelt die Kennzeichnung von Prüfpräparaten, in § 7 Abs. 4 bis 7 wird geregelt, welche Unterlagen bezüglich der Prüfpräparate für einen Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung bei der Bundesoberbehörde vorliegen müssen.

### 2.1.6 Pseudonymisierung

»Pseudonymisieren ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Bestimmung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.« (§ 3 (6a) BDSG)

### 2.1.7 Anonymisierung

»Anonymisieren ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmbaren natürlichen Person zugeordnet werden können.« (§ 3 (6) BDSG)

## 2.2 Durchführung von translationalen Studien

Translationale Studien stellen ein Bindeglied zwischen präklinischen und klinischen Studien dar. Die präklinische Forschung mit ihren Möglichkeiten der modernen Molekularbiologie und dem rasant wachsenden Verständnis der (molekularen) Pathomechanismen birgt die Chance, maßgeschneiderte Therapieansätze entwickeln zu können. Die Erkenntnisse, die aus der Grundlagenforschung gewonnen werden, können als translationale Fragestellungen in Phase-I-, -II- und -III-Studien einfließen, um so den Grundstein für eine personalisierte Medizin zu legen. Das Ziel translationaler Studien ist vor allem, prädiktive Faktoren (z. B. Biomarker) zu identifizieren, die am Ende

der Studie helfen sollen, diejenigen Patientinnen zu charakterisieren, die von der zielgerichteten Therapie am meisten profitieren.

Inzwischen fordern auch die europäischen Zulassungsbehörden zunehmend von der forschenden Pharmaindustrie die Durchführung translationaler Studien im Zusammenhang mit der Einführung innovativer (zielgerichteter) Medikamente.

Da translationale Studien immer eine Zusammenarbeit verschiedener Abteilungen, Institute und Fachbereiche voraussetzen, sollten jeweils separate Verträge mit den jeweiligen Abteilungen bzw. Instituten abgeschlossen werden. Diese sollten klar formulieren, wer für welche Aufgaben zuständig ist und wie der teilweise erhebliche infrastrukturelle Aufwand adäquat – auch finanziell – bewältigt werden kann.

Grundsätzlich müssen Patientinnen, die an translationalen Studien teilnehmen, über die Durchführung und Maßnahmen im Rahmen von klinischen Studien informiert und aufgeklärt werden. Dazu werden im Allgemeinen separate Dokumente, die nicht Teil der Dokumente zur klinischen Fragestellung der Studie sind, verwendet.

Untersuchungsmaterial für die Suche nach prädiktiven Faktoren kann Tumorgewebe, Blut oder Urin sein, aber auch andere biologische Kompartimente einschließen. Bei pathologischen Gewebeproben ist zu berücksichtigen, ob es sich um Biopsiegewebe, um paraffineingebettete Gewebeschnitte oder um intraoperativ gewonnenes Frischgewebe handelt, da sich hier die diagnostische Vorgehensweise und aufzuwendende Logistik erheblich unterscheiden.

Im Studienprotokoll wird fixiert, ob die translationalen Untersuchungen optional oder obligat sind. Zudem muss mit der zuständigen Ethikkommission geklärt werden, ob

- alle geplanten spezifischen Untersuchungen in das Studienprotokoll aufgenommen werden müssen,
- eine Einverständniserklärung zu formulieren ist, oder – was langfristig noch zielführender wäre –
- auch ein gewisser Spielraum für weitere im Studienprotokoll (noch) nicht festgehaltene Projekte möglich ist, da nicht selten nach Jahren, während oder sogar erst nach Abschluss der Studie weitere translationale Fragestellungen aufkommen.

Das Aufklärungsgespräch über translationale Studien stellt besondere Anforderungen an den beratenden Arzt. Meist interessieren sich die Patienten vor allem dafür, welches Gewebe entnommen und untersucht wird und welche Nachteile bzw. Risiken (z. B. Blutungskomplikationen bei Biopsien) und Belastungen (längere Operationsdauer?) die Entnahmemethode mit sich bringt. Außerdem sollte der Arzt darauf hinweisen, dass die Patientinnen in der Regel keine Ergebnisse der translationalen Untersuchungen erfahren werden, da diese erst viel später, meist erst nachdem die primär klinische Fragestellung feststeht, analysiert werden.

Translationale Studien müssen vor Beginn stets das Votum der Ethik- und Datenschutzkommission erhalten. Der eingereichte Ethikantrag sollte die geplanten Untersuchungen möglichst genau beschreiben. Ferner müssen Ort und Dauer der Probenlagerung präzisiert werden. Da auch die Teilnahme an translationalen Studien freiwillig ist, müssen im Falle eines Widerrufs durch die Patientin alle ihre Proben, die noch nicht analysiert wurden, vernichtet werden.



## 3 Wichtige Gesetze und Richtlinien

Damit die an einer klinischen Studie teilnehmenden Personen (Patienten, Probanden) nicht unnötigen Risiken ausgesetzt sind, müssen bei der Durchführung von klinischen Prüfungen ethische und rechtliche Bestimmungen eingehalten werden.

Detaillierte Vorgaben wurden 1987 als »Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln« (Good Clinical Practice) erlassen. Diese Grundsätze enthalten eine Anleitung für die Planung und Durchführung von klinischen Prüfungen sowie für die Auswertung und Dokumentation ihrer Ergebnisse.

Im Rahmen der Globalisierung wurden von der Internationalen Conference on Harmonisation (ICH), unter Beteiligung von Behördenvertretern sowie Experten der pharmazeutischen Industrie aus der EU, USA und Japan, gemeinsame internationale Standards in Form einer Reihe von Leitlinien entwickelt, die jedoch keinen Gesetzescharakter haben. Ziel dieser Leitlinien war die gegenseitige Anerkennung klinischer Daten zu Zulassungszwecken. Auf diese Weise wurden 1996 die regionalen GCP-Leitlinien (ICH-GCP) harmonisiert.

Die 2001 verabschiedete EU-Direktive (EU-DIR) zu klinischen Prüfungen führte dann zu einer gesetzlichen Verankerung der in den ICH-GCP definierten Standards. Darüber hinaus wird damit das Ziel verfolgt, einen optimalen Gesundheitsschutz speziell bei nicht einwilligungsfähigen Patienten, eine Förderung von klinischen Studien bei Kindern (s. Kap. 11.4) und eine Harmonisierung innerhalb der EU sicherzustellen.

Folgende Gesetze und Richtlinien sind für klinische Prüfungen wichtig:

1. Arzneimittelgesetz (AMG)
2. GCP-Verordnung (Good Clinical Practice)
3. Bekanntmachungen und Verwaltungsvorschriften der Bundesoberbehörde
4. Deklaration von Helsinki

5. Berufsordnung für deutsche Ärzte
6. Datenschutzgesetz
7. Strafgesetzbuch
8. Grundgesetz

#### 3.1 Arzneimittelgesetz

Das AMG (»16. AMG-Novelle«, Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln 2012) gibt den gesetzlichen Rahmen und die Zielrichtung für den Verkehr mit Arzneimitteln in Deutschland vor ([www.juris.de](http://www.juris.de)).

Im AMG werden in den Paragraphen §§ 40–42 die grundlegenden Voraussetzungen festgelegt, unter denen eine klinische Prüfung durchgeführt werden darf.

Die wesentlichen Aspekte der §§ 40–42 sind:

- § 40: Allgemeine Voraussetzungen der klinischen Prüfung (Existenz eines Sponsors, Einwilligung des Probanden, notwendige Probandenschutzversicherung, Vorgaben zum Umgang mit Daten, ...)
- § 41: Besondere Voraussetzungen der klinischen Prüfung (u. a. Minderjährige)
- § 42: Verfahren bei der Ethikkommission, Genehmigungsverfahren bei der Bundesoberbehörde
- § 42a: Rücknahme, Widerruf und Ruhen der Genehmigung
- § 42b: Veröffentlichung der Ergebnisse klinischer Prüfungen (Berichterstattung an die zuständige Bundesoberbehörde)
- In § 67 Abs. 1 und 3 ist festgehalten, dass die Meldung der Tätigkeit als Prüfer bei der zuständigen Behörde vor Studienbeginn erfolgen muss.

#### 3.2 GCP-Verordnung

Durch die GCP-Verordnung werden die Regelungen des Arzneimittelgesetzes präzisiert und ausgefüllt ([www.juris.de](http://www.juris.de)).

Die Verordnung soll die Einhaltung der »Guten Klinischen Praxis« bei der Planung, Durchführung und Dokumentation klinischer Prüfungen sicherstellen. Sie legt Details zum AMG fest. Die GCP-Verordnung regelt Aufgaben, Verantwortungsbereiche und Verfahren hinsichtlich der Planung, Genehmigung, Durchführung und Überwachung von klinischen Prüfungen am Menschen.

### 3.3 Bekanntmachungen und Verwaltungsvorschriften der Bundesoberbehörde

Konkretisiert werden die Durchführung und Handhabung von Arzneimittelgesetz und GCP-Verordnung letztlich durch die Bekanntmachungen und Verwaltungsvorschriften der zuständigen Bundesoberbehörde, z. B. durch die 3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen (vom 10.08.2006; [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) oder [www.pei.de](http://www.pei.de)).

### 3.4 Deklaration von Helsinki

Die Deklaration von Helsinki ([www.bundesaerztekammer.de](http://www.bundesaerztekammer.de)) des Weltärztebundes gilt als wichtigstes Dokument ärztlicher Standesauffassung zur medizinischen Forschung am Menschen. Obwohl es sich nicht um einen völkerrechtlichen Rechtsakt handelt, ist ihr Einfluss auf die ärztliche Ethik und auf nationale Regelungen zur medizinischen Forschung am Menschen unbestritten. Sie wurde von der 18. Generalversammlung des Weltärztebundes in Helsinki im Juni 1964 verabschiedet und seitdem mehrfach revidiert. Da sie in unterschiedlichen Fassungen existiert, ist immer darauf zu achten, welche Fassung in einer klinischen Prüfung verwendet wird.

Die Deklaration von Helsinki wird neben den wichtigsten Auszügen aus dem Arzneimittelgesetz im Investigator Site File (IFS) abgeheftet.



**Die Deklaration, die regelmäßig überarbeitet wird, ist die ethische Grundlage zur Durchführung klinischer Prüfungen und richtet sich weltweit an alle Ärzte. Die EU-Direktive 2005/28/EG bezieht sich auf die Deklaration von Helsinki von 1996. Daher wird diese Fassung in Klinischen Studien verwendet.**



#### 3.5 Berufsordnung für deutsche Ärzte

Auch die Berufsordnung für deutsche Ärzte beinhaltet Aspekte, die die Teilnahme des Arztes an einer klinischen Studie bzw. Anwendungsbeobachtung betreffen ([www.bundesaerztekammer.de](http://www.bundesaerztekammer.de)).

Am wichtigsten ist hier der § 15:

Nach § 15 ist jeder Arzt verpflichtet, sich vor der Durchführung biomedizinischer Forschung am Menschen durch eine bei der jeweils zuständigen Kammer oder bei der medizinischen Fakultät gebildeten Ethikkommission über die mit seinem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten zu lassen.

#### 3.6 Datenschutzgesetz und Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht

Das Datenschutzrecht und die ärztliche Schweigepflicht sind parallel laufende Regelungsbereiche, die für die klinische Prüfung nebeneinander zu beachten sind ([www.juris.de](http://www.juris.de)).

Der Arzt darf Patientendaten nur in pseudonymisierter Form weitergeben. Dabei ist zu beachten, dass durch die Pseudonymisierung ein Rückschluss auf einen bestimmten Patienten ausgeschlossen oder wesentlich erschwert ist (vgl. § 3 (6a) BDSG).

Weiterhin muss der Patient schriftlich mit besonders hervorgehobenem Text erklären, dass er mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten und ihrer Weitergabe zur Überprüfung an den Auftraggeber, an die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde und, soweit es sich um personenbezogene Daten handelt, mit deren Einsichtnahme durch Beauftragte des Auftraggebers oder der Behörden einverstanden ist.

Auch die Unterrichtung des Hausarztes über die Durchführung der klinischen Prüfung bedarf der ausdrücklichen Einwilligung des Patienten.

### 3.7 Strafgesetzbuch

Im Strafgesetzbuch wird z. B. Körperverletzung unter Strafe gestellt, damit tritt auch im medizinischen Bereich das Strafgesetzbuch in Kraft. Denn jede noch so kleine Tätigkeit (z. B. Blutentnahme) am Menschen ohne dessen Einverständnis kann den Straftatbestand der Körperverletzung erfüllen.

Nur mit dem Einverständnis des Patienten können Ärzte, Helferinnen o. a. Personal vor dem Rechtsbruch geschützt werden. Allerdings muss der Patient auch genau über evtl. Risiken aufgeklärt und informiert werden, um zu wissen, in was er genau einwilligt.

### 3.8 Grundgesetz

Das Grundgesetz garantiert die Menschenrechte, die körperliche Unversehrtheit und das Selbstbestimmungsrecht. Basierend auf den im Grundgesetz festgelegten Menschenrechten zieht sich diese zentrale Anforderung durch alle Regularien, welche sich mit Arzneimittelstudien befassen.

## 4 Behördliche Erfordernisse

---

---

## 4.1 Antragsverfahren bei der Ethikkommission und der Bundesoberbehörde

Laut § 40 (1) des Arzneimittelgesetzes darf die klinische Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen vom Sponsor nur begonnen werden, wenn die zuständige Ethikkommission diese zustimmend bewertet und die zuständige Bundesoberbehörde ihre Genehmigung explizit erteilt hat.

In Deutschland gibt es zwei Bundesoberbehörden. Zuständige Bundesoberbehörde für die Genehmigung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Ausnahmen bilden Prüfungen mit Sera, Impfstoffen, Blutzubereitungen, monoklonalen Antikörpern, Testallergenen, Testsera und Testantigenen, für die das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zuständig ist.

Die Antragstellung auf zustimmende Bewertung der klinischen Prüfung wird durch § 7 (1), (2), (3) der GCP-Verordnung (GCP-V) geregelt.

Die erforderliche zustimmende Bewertung der Ethikkommission ist vom Sponsor bei der für den Prüfer zuständigen Ethikkommission zu beantragen (§ 42 (1) AMG).

Bei multizentrischen klinischen Prüfungen ist der Antrag auf zustimmende Bewertung bei der für den Leiter der klinischen Prüfung zuständigen Ethikkommission durch den Sponsor zu stellen (§ 42 (1) AMG; § 7 (1) GCP-V). Diese Ethikkommission gilt als federführende Ethikkommission für die Bearbeitung des Antrags.

Jede weitere für einen Prüfer beteiligte Ethikkommission erhält zeitgleich eine Kopie des Antrags und der Unterlagen (§ 7 (1) GCP-V).

Die federführende Ethikkommission gibt in Zusammenarbeit mit den beteiligten Ethikkommissionen eine

Stellungnahme ab. Dabei prüfen die beteiligten Ethikkommissionen insbesondere die Angaben des Antrags, die im Zusammenhang mit den örtlichen Gegebenheiten der Prüfstelle stehen. Die beteiligten Ethikkommissionen übermitteln der federführenden Kommission ihre Vorschläge für die Formulierung der Stellungnahme innerhalb von höchstens 30 Tagen nach Eingang des vollständigen Antrags.

Weiterhin ist die Genehmigung bei der zuständigen Bundesoberbehörde einzuholen.

### 4.2 Anrufung einer Ethikkommission

Die nach § 40 Abs. 1 Satz 2 AMG erforderliche zustimmende Bewertung der Ethikkommission ist vom Sponsor bei der nach Landesrecht für den Prüfer zuständigen, unabhängigen, interdisziplinär besetzten Ethikkommission zu beantragen. Wird die klinische Prüfung von mehreren Prüfern durchgeführt, so ist der Antrag bei der für den Leiter der klinischen Prüfung zuständigen unabhängigen Ethikkommission zu stellen. Das Nähere zur Bildung, Zusammensetzung und Finanzierung der Ethikkommission wird durch Landesrecht bestimmt. Der Sponsor hat der Ethikkommission alle Angaben und Unterlagen vorzulegen, die diese zur Bewertung benötigt. Zur Bewertung der Unterlagen kann die Ethikkommission eigene wissenschaftliche Erkenntnisse verwerten, Sachverständige beiziehen oder Gutachten anfordern. Sie hat Sachverständige beizuziehen oder Gutachten anzufordern, wenn es sich um eine klinische Prüfung bei Minderjährigen handelt und sie nicht über eigene Fachkenntnisse auf dem Gebiet der Kinderheilkunde, einschließlich ethischer und psychosozialer Fragen der Kinderheilkunde, verfügt oder wenn es sich um eine klinische Prüfung von xenogenen Zelltherapeutika oder Gentransfer-Arzneimitteln handelt.

Vorrangiges Ziel der Ethikkommission ist der Schutz der Studienteilnehmer und Patienten, die von der klinischen Prüfung betroffen sind. Um dies zu gewährleisten, prüfen die Kommissionsmitglieder die eingereichten Unterlagen eingehend, bevor sie in einer Sitzung beraten werden.

Ein Ethikkommissionsausschuss besteht z. B. aus folgenden Mitgliedern:

- zwei Ärztinnen/Ärzte mit mehrjähriger Berufserfahrung als Fachärztin/Facharzt
- eine auf dem Gebiet der Arzneimittelwirkungen sachkundige Ärztin/Wissenschaftlerin oder ein entsprechender Arzt/Wissenschaftler
- eine auf dem Gebiet der medizinischen Biostatistik und Biometrie sachkundige Ärztin/Wissenschaftlerin oder ein entsprechender Arzt/Wissenschaftler
- eine Juristin/ein Jurist mit der Befähigung zum Richteramt
- eine Apothekerin/ein Apotheker
- Laien

Eine Beratung durch die Ethikkommission beinhaltet eine Prüfung des Forschungsansatzes (Ist dieser plausibel?) und des Risikos für den Studienteilnehmer und dessen Aufklärung. Jeder, der an einer klinischen Prüfung teilnimmt, muss dafür seine »informierte Zustimmung« geben. Das heißt, er muss verständlich und detailliert über das Wesen der klinischen Prüfung und mögliche Risiken aufgeklärt werden, bevor er rechtswirksam in die Studienteilnahme einwilligen kann. Damit kommt der schriftlichen Patienteninformation herausragende Bedeutung zu, so dass diese besonders kritisch geprüft wird. Das Laienmitglied hat vor allem die Verantwortung, die Verständlichkeit des Textes zu beurteilen. Für Teilnehmer einer Studie müssen, sofern nicht eine Ausnahme von der Versicherungspflicht besteht, Versicherungen abgeschlossen werden, die einen Schadensersatz leisten, falls es zu Personenschäden kommt. Die Ethikkommission hat auch nach dem Beginn einer klinischen Prüfung die Aufgabe,

angesichts sich ändernder Umstände, insbesondere solcher, die die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer betreffen, zu prüfen, ob die zustimmende Bewertung weiterhin aufrechterhalten werden kann.

Die zustimmende Bewertung darf nur versagt werden, wenn

- die vorgelegten Unterlagen auch nach Ablauf einer dem Sponsor gesetzten angemessenen Frist zur Ergänzung unvollständig sind,
- die vorgelegten Unterlagen, einschließlich des Prüfplans, der Prüferinformation und der Modalitäten für die Auswahl der Prüfungsteilnehmer, nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen, insbesondere die klinische Prüfung ungeeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit eines Arzneimittels, einschließlich einer unterschiedlichen Wirkungsweise bei Frauen und Männern zu erbringen, oder
- die in § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 2 bis 9, Abs. 4 und § 41 geregelten Anforderungen nicht erfüllt sind.

Zur Ethikkommissionssitzung wird meist der Studienleiter eingeladen, der grundsätzlich von einer weiteren Person (z. B. Studienkoordinator oder zuständiger Mitarbeiter des Pharmaunternehmens der zu untersuchenden Substanz) begleitet werden kann.

Der Studienleiter bzw. sein Vertreter sollten sehr gut auf die Sitzung und Diskussionen vorbereitet sein. Meist wird besonderes Augenmerk auf die Fragestellung, die Methodik (Statistik) und die Patientinneninformation und -aufklärung gelegt. Auch die individuelle Belastung bzw. das Risiko für die Patientin werden häufig diskutiert. Hier ist es wichtig, die Empfehlungen und die Kritik der Kommissionsmitglieder ernst zu nehmen und, wenn möglich, in das Studienprotokoll aufzunehmen.

### 4.3 Einzureichende Unterlagen vor Beginn der Studie

Eine Checkliste der erforderlichen Antragsunterlagen findet sich z. B. auf der Homepage des Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin ([www.lageso.berlin.de](http://www.lageso.berlin.de)). Die Stellungnahme der Ethikkommission hat bei multi-zentrischen klinischen Prüfungen in der Regel innerhalb von 60 Tagen zu erfolgen, bei monozentrischen klinischen Prüfungen innerhalb von 30 Tagen (Abb. 3).

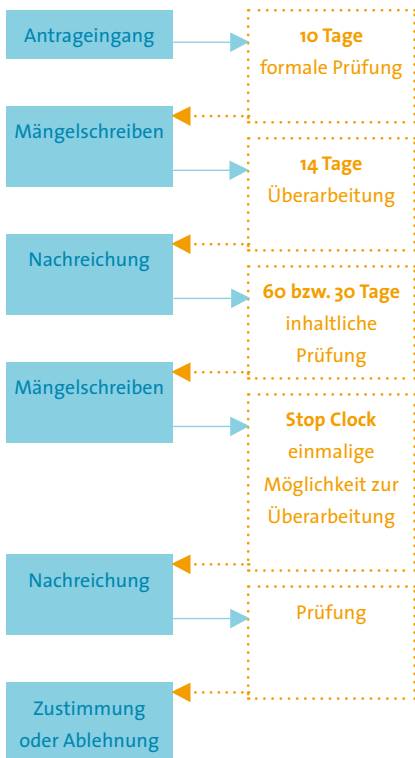


Abb. 3: Bewertungsverfahren Ethikkommission



#### 4.4 Vorlage von Unterlagen bei der Bundesoberbehörde

Eine klinische Prüfung darf nur begonnen werden, wenn eine Ethikkommission sie zustimmend bewertet hat und die zuständige Bundesoberbehörde (BOB) sie genehmigt hat. Der Sponsor hat dabei alle Angaben und Unterlagen vorzulegen, die diese zur Bewertung benötigt, insbesondere das Dossier zum Prüfpräparat mit folgendem Inhalt:

- Unterlagen zu Qualität und Herstellung
- Herstellungserlaubnis
- Ergebnisse der analytischen und pharmakologisch-toxikologischen Prüfung

Darüber hinaus:

- Prüfplan
- klinische Angaben zum Prüfpräparat, einschließlich der Prüferinformation

Abweichend kann statt des Dossiers die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) vorgelegt werden, wenn es sich bei dem Prüfpräparat um ein Arzneimittel handelt, das innerhalb der EU zugelassen ist und das SmPC je nach Anwendung entsprechend ergänzt wird. Darüber hinaus kann auf eine besondere Kennzeichnung der Prüfmedikation bei verkehrsfähigen (zugelassenen) Medikamenten verzichtet werden, soweit es das Konzept der klinischen Prüfung erlaubt.

Während die Ethikkommission das Augenmerk auf die Nutzen-Risiko-Relation und die Relevanz der Studie legt, konzentriert sich die Bundesoberbehörde auf die Studierendurchführung und die Prüfpräparate.

Nach Eingang der Antragsunterlagen prüft die Bundesoberbehörde innerhalb von 10 Tagen auf formale Vollständigkeit. Bei unvollständigen Unterlagen erhält man im Allgemeinen ein Mängelschreiben und der Antragsteller hat 14 Tage Zeit, die fehlenden Unterlagen nachzureichen. Bei Eingang der vollständigen Antragsunterlagen

hat die Bundesoberbehörde 30 Tage Zeit für die inhaltliche Prüfung.

Die Genehmigung gilt als erteilt, wenn die zuständige Bundesoberbehörde die klinische Prüfung schriftlich genehmigt oder dem Sponsor innerhalb von 30 Tagen nach Eingang der Antragsunterlagen keine mit Gründen versehenen Einwände übermittelt hat (implizite Genehmigung). Teilt die Bundesoberbehörde dem Antragsteller Einwände mit, hat dieser einmalig 90 Tage Zeit zur Überarbeitung. Falls nach 90 Tagen keine Stellungnahme des Antragstellers eingegangen ist, gilt die Studie als abgelehnt. Wenn der Antragsteller Stellung bezieht, muss die Bundesoberbehörde innerhalb von 15 Tagen den Bescheid erteilen (Abb. 4).

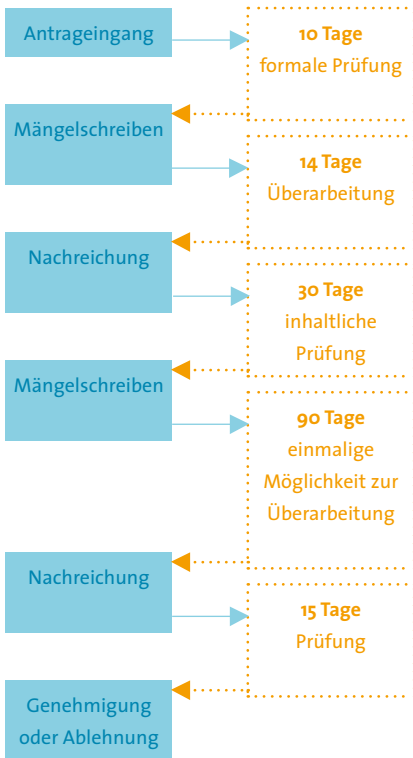


Abb. 4: Genehmigungsverfahren Bundesoberbehörde

#### 4.5 Anzeige der Prüfung bei Überwachungsbehörden

Nach § 67 AMG muss die Meldung der Tätigkeit als Prüfer bzw. Stellvertreter bei der zuständigen Überwachungsbehörde vor Studienbeginn erfolgen. Das Formular für die Anzeige einer klinischen Prüfung gemäß § 67 Abs. 1 und 3 AMG und § 12 Abs. 1–3 GCP-V bei der zuständigen Landesbehörde ist zu finden auf der Homepage der Zentrale der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten ([www.zlg.de](http://www.zlg.de)).

Die für den Sponsor zuständige Überwachungsbehörde muss über Beginn, Prüfplanänderungen (Amendments), Ende der klinischen Prüfung sowie über Adressänderungen der Zentren unterrichtet werden.

In klinischen Prüfungen, in denen Studienware rekonstituiert (zubereitet) wird, ist bei der Meldung an die lokale Überwachungsbehörde der Name, die Berufsbezeichnung und Anschrift der für die Rekonstitution verantwortlichen Person anzugeben.

## 5 Studiendokumente

---

---

## 5.1 Standard Operating Procedures

Standard Operating Procedures (SOPs) sind standardisierte Arbeitsanweisungen eines Unternehmens oder des die Prüfung durchführenden Auftragsforschungsunternehmens für alle Aktivitäten und Arbeitsprozesse, die im Zusammenhang mit klinischen Studien eingehalten werden müssen. Durch die definierten SOPs soll gewährleistet und dokumentiert werden, dass die klinische Prüfung nur nach besten Qualitätsstandards durchgeführt wird. In ihnen wird die Vorgehensweise während der klinischen Prüfung geregelt. Das Ziel der SOPs ist es, Arbeitsabläufe zu standardisieren, zu vereinfachen und transparent zu machen.

SOPs befassen sich z. B. mit folgenden Themen:

- Vorbereitung einer klinischen Studie (Erstellung des Prüfplans und der Studiendokumentation)
- Probanden- bzw. Patientenaufklärung
- Monitoring
- Medikamentenausgabe und -rücknahme bzw. -verabreichung
- Datenmanagement
- Sicherheitsaspekte
- Studienabschluss
- Qualitätssicherung und -kontrolle

Alle mit der Studie betrauten Personen müssen die für sie relevanten SOPs kennen und danach handeln.

## 5.2 Prüfplan

Der Prüfplan ist eine Grundlage für die ordnungsgemäße Durchführung einer klinischen Prüfung in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Bestimmungen, den ICH-Leitlinien (z. B. ICH-GCP E6, s. Kap. 3) sowie der Deklaration von Helsinki (WMA-Generalversammlung in Somerset West 1996) (s. Kap. 3.4).

Der Prüfplan beschreibt Rationale, Zielsetzung, Design, Studienteilnehmer-Kollektiv sowie Ablauf (vorgesehene Behandlungen, Datenerhebung, Dokumentation) und Auswertung, (Datenverarbeitung und biometrische/wissenschaftliche Auswertung) der klinischen Prüfung (siehe auch Definition in der GCP-Verordnung: GCP-V § 3 Abs. 2) für klinische Prüfungen, die nach dem AMG durchgeführt werden. Er legt außerdem die Verantwortlichkeiten der an der Studiendurchführung Beteiligten fest. Adressaten des Prüfplans sind die Prüfer, alle weiteren studiendurchführenden Personen, Gremien (z. B. Data Monitoring Committee) und Institutionen (Kliniken, Apotheken, Zentrallabor etc.).

Der Prüfplan bildet außerdem die Entscheidungsgrundlage für die Bewertung bzw. die Genehmigung der Prüfung durch die Ethikkommission und die Behörden.

### 5.3 Trial Master File

Bei der Planung, Durchführung und Auswertung von klinischen Prüfungen sind verschiedene Unterlagen, die eine Dokumentation und Bewertung der klinischen Prüfung sowie die Sicherstellung der Qualität der erhobenen Daten ermöglichen. Anhand dieser Unterlagen lässt sich die Einhaltung von ICH-GCP und allen geltenden gesetzlichen Grundlagen belegen.

Diese Unterlagen werden ggf. auch von unabhängigen Auditoren und von Inspektoren der zuständigen Behörden überprüft.

Der Sponsor der klinischen Prüfung ist verantwortlich für die Vollständigkeit, die Verfügbarkeit und die Archivierung der Studiendokumente im Trial Master File (TMF). Der TMF enthält, im Unterschied zum Investigator Site File (ISF), keine personenbezogenen Daten und keine unterschriebenen Einverständniserklärungen der Studienteilnehmer.

Vor Erstellung des TMF muss festgelegt werden, welche Dokumente (Kopie/Original) im TMF benötigt werden und welche Dokumente anderweitig abzulegen sind. Dies muss mit dem Sponsor abgesprochen werden.

### 5.3.1 Pflege des TMF

Die relevanten Studiendokumente werden in den entsprechenden Teilen des TMF abgelegt. Die Ablage der zentrumspezifischen Unterlagen erfolgt in der Regel nach Zentrum sortiert. Auf zweiter Ebene soll nach Person/Zentrumsmitarbeiter sortiert werden. Korrespondenz (z. B. E-Mails, Faxe, Telefonnotizen, Briefe) wird grundsätzlich chronologisch abgelegt.

#### Elektronische Dokumente

Elektronisch erstellte Dokumente werden ausgedruckt und im entsprechenden TMF-Teil abgelegt.

Umfangreiche elektronische Dokumente (wie z. B. Datenbank(en), Programme, Validierungen im Bereich Biometrie und Datenmanagement) können in Absprache mit dem Projektleiter nur als elektronische Version gespeichert/archiviert werden. Im entsprechenden TMF-Teil wird vermerkt, wo das elektronische Dokument zu finden ist.

#### Befristete Entnahme von studienrelevanten Dokumenten

Grundsätzlich sollen die Dokumente im TMF verbleiben und nicht entfernt werden.

Bei notwendiger befristeter Entnahme einzelner Dokumente wird an der entsprechenden Stelle im TMF-Teil vermerkt, wer das Dokument wann entnommen hat und wo es sich befindet. Nach Rückführung der Dokumente wird der Vermerk entfernt und vernichtet.



Alternativ können einzelne Arbeitskopien angefertigt werden. Diese werden entsprechend gekennzeichnet (z. B. Stempel »Kopie«/»Arbeitskopie« oder entsprechender handschriftlicher Vermerk auf dem Dokument). Nach Gebrauch werden diese Arbeitskopien vernichtet.

### **Aufbewahrung des TMF während des Studienverlaufs**

Die einzelnen TMF-Teile werden so aufbewahrt, dass keine fremden Personen Zugang zu den Unterlagen haben. In- und externen Auditoren und Behördenvertretern ist stets Zugang zu den Unterlagen zu gewähren.

### **Rückgabe der studienrelevanten Dokumentation**

Mit dem Sponsor wird festgelegt, welche Dokumentation nach Beendigung der Studie an den Sponsor zurückgeführt wird.

## **5.4 Investigator Site File**

Bei der Planung, Durchführung und Auswertung von klinischen Prüfungen sind verschiedene Unterlagen notwendig, die eine Dokumentation und Bewertung der klinischen Prüfung sowie die Qualität der erhobenen Daten ermöglichen. Anhand dieser Unterlagen lässt sich die Einhaltung von ICH-GCP und allen geltenden gesetzlichen Grundlagen belegen.

Die Verfügbarkeit der Dokumente beim Prüfer dient der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung. Dabei enthält der Investigator Site File (ISF) alle Dokumente, die während des Verlaufs der klinischen Prüfung beim verantwortlichen Prüfer im Prüfzentrum eingehen, erstellt und ergänzt werden.

Diese Unterlagen können auch von unabhängigen Auditoren auditiert und von Inspektoren der zuständigen Behörden inspiziert werden.

Die beteiligten Prüfzentren sind jeweils für die Verfügbarkeit und, wo zutreffend, für die Aktualisierung/Vollständigkeit sowie für die Archivierung der Studiendokumente vor Ort zuständig.

#### 5.4.1 Erstellung des ISF

Der ISF wird vor Beginn der klinischen Prüfung erstellt.

Für jedes Prüfzentrum wird ein ISF vorbereitet. Dieser kann bei Bedarf auch aus mehreren Teilen bestehen.

Jeder ISF hat einen einheitlichen Aufbau und eine einheitliche studienspezifische Beschriftung:

- Das Inhaltsverzeichnis des ISF wird unter Berücksichtigung der lokalen Gegebenheiten und anhand des Prüfplans erstellt.
- Wenn ein Abschnitt im Inhaltsverzeichnis des ISF nicht benötigt wird (z. B. Notfallumschläge bei einer offenen Studie) und alle Unterpunkte dieses Abschnitts in der Checkliste als »nicht benötigt« markiert sind, kann dieser Abschnitt im Inhaltsverzeichnis gelöscht werden.

#### 5.4.2 Aushändigung des ISF

Der ISF wird in der Regel beim Initiierungsbesuch dem Prüfzentrum ausgehändigt – vorausgesetzt, dass alle Voraussetzungen für eine Zentrumsöffnung vorliegen (d. h. Ethikvotum, Genehmigung der Bundesoberbehörde [BOB], lokale Behördenmeldung und komplett unterschriebener Prüfervertrag liegen für das zu öffnende Zentrum vor).

Der ISF kann auch während eines Prüfertreffens ausgehändigt oder per Post verschickt werden.

### 5.4.3 Pflege des ISF

Die Pflege, Aufbewahrung und – soweit zutreffend – die Aktualisierung des ISF obliegt dem jeweiligen Studienteam im Prüfzentrum, wobei der Monitor die Vollständigkeit/Aktualität und Aufbewahrung des ISF, wie im Monitoringplan festgelegt, überprüft.

#### **Aufbewahrung**

Der ISF muss geschützt vor dem Zugriff von Dritten aufbewahrt werden. Studienpersonal sowie Auditoren und Inspektoren ist stets Zugang zu gewähren.

#### **Korrespondenz**

- wird grundsätzlich chronologisch abgelegt
- Ablage möglichst nach Sachbezug

#### **Elektronische Dokumente**

In der Regel werden elektronisch erstellte Dokumente (z. B. E-Mails) ausgedruckt und im ISF entsprechend abgelegt.

#### **Archivierung**

Die Archivierung des ISF erfolgt in der Regel im Prüfzentrum, wobei der Hauptprüfer auf die Länge des Aufbewahrungszeitraums während des Abschlussbesuchs durch den Monitor hinzuweisen ist.



## **6 Aufgaben und Pflichten von Prüfer und Sponsor**

---

---

Der Prüfer zeigt die Durchführung der klinischen Prüfung unter Angaben folgender Punkte der zuständigen Landesbehörde an (§ 67 (1) AMG):

- Name, Anschrift und Berufsbezeichnung des zur Anzeige verpflichteten Prüfers (soweit erforderlich auch mit Angabe der Stellung als LKP) und seines Stellvertreters
- Datum der Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde sowie Daten von Genehmigungen etwaiger Änderungen
- zuständige Ethikkommission sowie Datum der zustimmenden Bewertung
- EudraCT-Nummer
- Name und Anschrift des Sponsors, sofern vorhanden seines Vertreters
- Name und Anschrift des LKP
- vollständiger Titel des Prüfplans, einschließlich Prüfcodes und Zielsetzung der Studie
- das zu prüfende Anwendungsgebiet
- Art der klinischen Prüfung, Angabe besonderer Merkmale betroffener Personen (z. B. Minderjährige, die an einer Krankheit leiden)
- geplanter Beginn und Dauer der Studie
- Angaben zur Rekonstitution etc.



**Der Prüfer kann die Durchführung der Anzeige auf den Sponsor übertragen. Dies ist vom Prüfer zu dokumentieren.**



**Empfehlung: Schriftform im Prüfervertrag**

## 6.1 Aufklärung, Einverständniserklärung

### 6.1.1 Aufklärungsgespräch

Die zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung vorgesehenen Patienten sind in einem persönlichen Gespräch und schriftlich vom Prüfer oder einem ärztlichen Mitglied der Prüfgruppe mithilfe der Patienteninformation über die

Ziele, den erwarteten Nutzen, die damit verbundenen Risiken sowie über den genauen Ablauf einer klinischen Prüfung aufzuklären. Weiterhin ist der Patient auch über eventuell bestehende Alternativen zu informieren. Darüber hinaus wird darüber informiert, dass die Teilnahme freiwillig ist und der Patient die Teilnahme an der Studie ablehnen oder jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden kann, ohne dass Nachteile für die weitere Behandlung zu befürchten sind.

Der Arzt ist allein verantwortlich für die Aufklärung des Patienten.

Die Aufklärung des Patienten beinhaltet neben allen oben genannten Informationen eine Fülle an weiteren Punkten, die nachfolgend aufgelistet sind:

- Zweck, Umfang der Erhebung, Verwendung persönlicher Daten
  - Bereithaltung für Audits durch Behörden und Sponsor-Vertreter
  - Weitergabe an Sponsor für wissenschaftliche Auswertung
  - Weitergabe bei Zulassung an Antragsteller und Behörde
  - Weitergabe bei AEs an Sponsor, BOB und Eudravigilance
  - Einwilligung unwiderruflich bei Daten für diesen Zweck
  - Daten werden 10 Jahre gespeichert
  - Kontaktstelle beim BfArM/PEI für weitere Informationen über klinische Prüfungen
- seit 15. AMG-Novelle
  - Möglichkeit der mündlichen Einwilligung vor Zeugen bei Schreibunfähigkeit

Neben der Einverständniserklärung muss der Patient auch immer eine Datenschutzerklärung unterschreiben. Die Datenschutzerklärung ist entweder in optisch hervorgehobener Form in die Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme zu integrieren oder getrennt davon zusätzlich von den Studienteilnehmern und/oder gesetzlichen Vertretern zu unterschreiben.

Mit der Datenschutzerklärung willigt der Studienteilnehmer in die Weitergabe seiner studienspezifischen Daten an Dritte ein.



**Der Nachweis einer ordnungsgemäß erfolgten Aufklärung obliegt dem aufklärenden Arzt. Er sollte deshalb die Aufklärung und Einwilligung bei klinischen Prüfungen in der Krankenakte dokumentieren. Der Arzt kann die Aufklärung nicht an Dritte delegieren.**

### 6.1.2 Rücknahme der Einwilligung – Was tun?

Widerruft ein Studienteilnehmer in einer klinischen Prüfung seine Einwilligung, dürfen die gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden, falls dies erforderlich ist, um

- die Wirkung des geprüften Arzneimittels festzustellen,
- sicherzustellen, dass die Interessen der Studienteilnehmer nicht beeinträchtigt werden,
- der Vorlagepflicht zu genügen.

Im Falle eines Widerrufs der Einwilligung haben die verantwortlichen Stellen unverzüglich zu prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die oben genannten Zwecke noch erforderlich sein müssen. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

### 6.1.3 Meldepflicht SAEs

Der Prüfer hat den Sponsor unverzüglich (d. h. innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden) über jedes Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zu unterrichten und anschließend einen ausführlichen Bericht zu erstellen (nur pseudonymisierte Daten).

Der Prüfer erteilt der Bundesoberbehörde und Ethikkommission(en) Auskunft, sobald ein Prüfungsteilnehmer an einem unerwünschten Ereignis verstirbt.



### 6.1.4 Meldepflicht bei Beendigung und Abbruch

Die Beendigung der klinischen Prüfung hat der Prüfer der zuständigen Behörde innerhalb von 90 Tagen mitzuteilen. Den Abbruch der Prüfung durch den Sponsor muss der Prüfer innerhalb von 15 Tagen unter Angabe von Gründen melden.

## 6.2 Aufgaben und Pflichten des Sponsors

### 6.2.1 Weiterleitung von AEs, SAEs, SUSARs

Der Sponsor unterrichtet die zuständige Bundesoberbehörde, die Ethikkommission und die beteiligten Prüfer unverzüglich – Höchstfrist 15 Tage – über jeden Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (SUSAR).

Der Sponsor unterrichtet die zuständige Bundesoberbehörde, die Ethikkommission und die beteiligten Prüfer unverzüglich – Höchstfrist 7 Tage – über jeden Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung, die zu einem Todesfall geführt hat oder lebensbedrohlich ist. Die Mitteilung der eingeleiteten Maßnahmen hat innerhalb von weiteren 8 Tagen zu erfolgen.

Meldepflicht besteht grundsätzlich für »durch in dieser oder einer anderen klinischen Prüfung des Sponsors verwendete und denselben Wirkstoff enthaltende Prüfpräparate« verursachten SUSARs.

### 6.2.2 Jährlicher Sicherheitsbericht (Development Safety Update Report, DSUR)

Der Sponsor hat der zuständigen Ethikkommission, der zuständigen Bundesoberbehörde und den zuständigen Behörden anderer EU-Mitgliedstaaten während der Dauer

der Prüfung einmal jährlich oder auf Verlangen eine Liste aller während der Prüfung aufgetretenen

- Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen sowie
- einen Bericht über die Sicherheit vorzulegen.

### 6.2.3 Pflichten des Sponsors nach Beendigung der Prüfung

Der Sponsor unterrichtet innerhalb von 90 Tagen über die Beendigung einer Prüfung an die Bundesoberbehörde und die Ethikkommission (Abbruch durch den Sponsor = Meldung innerhalb von 15 Tagen unter Angaben von Gründen).

Der Sponsor übermittelt der zuständigen Bundesoberbehörde und der zuständigen Ethikkommission innerhalb eines Jahres nach Beendigung der klinischen Prüfung eine Zusammenfassung des Berichts über die klinische Prüfung, der alle wesentlichen Ergebnisse der klinischen Prüfung abdeckt (GCP-V § 13 Abs. 9).

Der Sponsor ist verantwortlich, dass alle wesentlichen Unterlagen einschließlich Prüfbögen entsprechend der gesetzlichen Vorgaben (mindestens jedoch 10 Jahre) nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung aufbewahrt werden.

### 6.2.4 Zusammenfassung der Meldepflichten für SAEs und SUSARs

Abbildung 5 fasst die Meldepflichten für SAEs und SUSARs zusammen.

## 6 Aufgaben und Pflichten von Prüfer und Sponsor

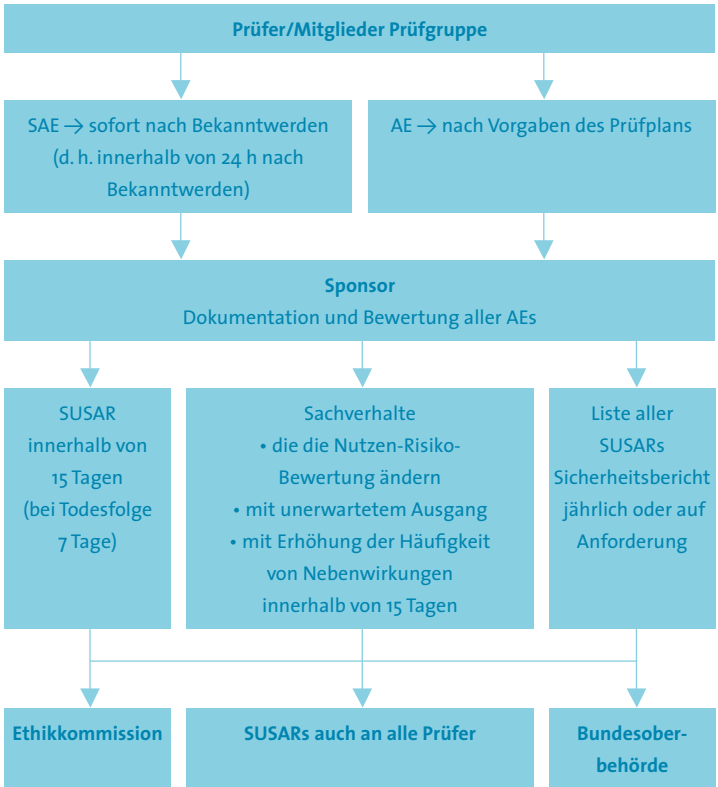


Abb. 5: Zusammenfassung der Meldepflichten für SAEs und SUSARs



## 7 Qualitätssicherung in klinischen Studien

---

---

Die Leitlinie zur Good Clinical Practice (GCP) formuliert für die Qualitätssicherung in klinischen Prüfungen folgende Ziele:

1. Schutz der Sicherheit, Rechte, Integrität sowie der Vertraulichkeit der Identität der Prüfungsteilnehmer,
2. Glaubwürdigkeit und Korrektheit der Daten und Ergebnisse.

Der Begriff »Risiko« wird dabei ausschließlich bezogen auf eine etwaige Gefahr einer Verletzung der in GCP formulierten Ziele. Die Einhaltung der GCP-Ziele erfordert eine studienspezifische Analyse der möglichen Risiken. Diese sollte so früh wie möglich im Zuge der Studienplanung und -vorbereitung erfolgen.

Die Risikoanalyse sollte in die Planung eines Gesamtpakets von qualitätssichernden Maßnahmen für die klinische Prüfung münden. Zu diesen Maßnahmen gehört auch das Monitoring vor Ort. Es handelt sich hierbei um eine notwendige, aber keinesfalls hinreichende Maßnahme, um die Qualität einer klinischen Prüfung zu gewährleisten. Monitoring vor Ort allein kann niemals eine Garantie für gute Qualität einer klinischen Prüfung sein. Monitoring vor Ort muss eingebettet werden in ein Gesamt-Qualitätssicherungskonzept. Dessen weitere Komponenten sind:

- die zentrale Überwachung des Studienverlaufs (Rekrutierungsverlauf, prüfplankonforme Durchführung, Sicherheitsaspekte, Proben- und Materiallogistik, ununterbrochene Kommunikationswege zwischen allen Studienbeteiligten, Einhaltung der gesetzlichen Meldepflichtungen etc.),
- das zeitnahe aktive Datenmanagement (schnelle Datenerfassung, automatische Prüfung der Daten auf Vollständigkeit, Konsistenz und Plausibilität mit zeitnahem Querymanagement, ggf. Mahnwesen für ausstehende CRFs etc.),
- studienspezifische Schulungen (z. B. zur standardisierten Durchführung von Untersuchungen oder Erhebungen,

zu speziellen logistischen Aspekten, zu weiteren inhaltlichen Aspekten der Studie),

- Einbeziehung von Referenzeinrichtungen und -gremien (z. B. Labor, Pathologie, Auswertung der diagnostischen Bilder, Endpunkt-Komitee zur standardisierten Bestimmung der Zielparameter),
- Einbeziehung eines Data Monitoring Committee,
- Audits in den Prüfzentren und/oder in der Studienzentrale.

Im Hinblick auf eine hohe Effizienz sollten die Aufgaben des Monitorings vor Ort fokussiert werden auf diejenigen Aspekte,

- die kritisch sind im Sinne einer Gefährdung der Patientensicherheit, der Patientenrechte bzw. der Validität der Daten,
- durch Monitoring vor Ort beeinflussbar sind,
- nicht oder nur durch erhöhte Kosten durch andere qualitätssichernde Maßnahmen beeinflusst werden können.

Essenziell für ein wirkungsvolles Monitoring vor Ort ist eine gezielte Schulung der Monitore im Hinblick auf die besonderen studienspezifischen Risiken und Gefährdungspotenziale.

### 7.1 Zentrumsinitiierung

Möchte ein Arzt an einer klinischen Prüfung teilnehmen, muss vorab geklärt werden, welche Aufgaben auf ihn und das Prüfzentrum zukommen und ob die fachlichen, personellen und infrastrukturellen Voraussetzungen im Prüfzentrum realistisch gegeben sind.

#### 7.1.1 Pre-Study Visit – Pre-Study Contact

Der Prüfer ist für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Studie gemäß den gesetzlichen Bestimmungen

und Richtlinien verantwortlich. Über die Eignung eines Arztes, die Funktion eines Prüfers zu übernehmen, entscheidet im Wesentlichen der Sponsor durch einen Qualifizierungsbesuch (Pre-Study Visit) oder einen schriftlichen bzw. telefonischen Kontakt (Pre-Study Contact). Folgende Fragen helfen, den Prüfer und dessen Institution einzuschätzen:

- Hat der Arzt Studienerfahrung?
- Wie viele Studien (des Zentrums) wurden wann und wie abgeschlossen?
- Gibt es konkurrierende Studien in der zu prüfenden Indikation?
- Ist die erforderliche Patientenzahl vorhanden?  
Die Erfahrung hat gezeigt, dass es meistens eher zu einer Über- als zu einer Unterschätzung der Patientenzahl kommt. Es empfiehlt sich, anhand der Ein- und Ausschlusskriterien die Patienten des letzten Jahres dahingehend zu überprüfen, ob sie in die Studie gepasst hätten.
- Hat der Prüfer genügend Zeit zur Durchführung der klinischen Prüfung?
- Ist die personelle und apparative Ausstattung ausreichend?
- Kann die Studienmedikation adäquat gelagert werden?
- Sind dem Prüfer die gesetzlichen Bestimmungen und Richtlinien bekannt?

### 7.1.2 Initiierungsbesuch

Sind nach der Prüferauswahl die erforderlichen Voraussetzungen für den Beginn einer klinischen Prüfung erfüllt und liegen Ethikvotum und Genehmigung der Bundesoberbehörde vor, kann der Monitor den Initiierungsbesuch beim Prüfer durchführen.

Beim Initiierungsbesuch bespricht der Monitor mit dem Prüfer und den weiteren an der Prüfung beteiligten Mitarbeitern den Studienablauf, die durchzuführenden Unter-



suchungen und Dokumentationen. Weiterhin werden Häufigkeit, Umfang und Zeitbedarf des Monitorings sowie die Möglichkeit der Durchführung von Audits und Inspektionen besprochen. Im Anschluss daran erhält der Prüfer den Investigator Site File, die notwendigen Dokumentationsunterlagen (CRFs) und gegebenenfalls weitere Materialien.

Anstelle des Initiierungsbesuchs vor Ort ist es auch möglich, dass die Initiierung online, mittels Webinar, erfolgt. Dabei wählen sich die Prüfer und Mitglieder der Prüfgruppe verschiedener Zentren zeitgleich in eine Konferenz ein, bei der die Inhalte der Studie anhand einer Präsentation bzw. eine elektronische Dokumentation mittels einer Demoversion vorgestellt und diskutiert werden.

### 7.2 Monitoring Visit

#### 7.2.1 Was bedeutet »Monitoring«?

Gemäß der Good Clinical Practice stellt das kontinuierliche Monitoring ein unverzichtbares Instrument der Qualitätssicherung in klinischen Prüfungen dar.

Die regelmäßigen Besuche im Prüfzentrum sowie die telefonischen und schriftlichen Kontakte mit den Mitarbeitern des Prüfzentrums sollen eine prüfplan- und GCP-konforme Arbeitsweise, eine angemessene, anhand von Quelldaten verifizierbare Dokumentation der Studiendaten, die Einhaltung der geltenden gesetzlichen Bestimmungen und vor allem die Wahrung der Sicherheit und der Rechte der Studienteilnehmer sicherstellen. Zentrumsspezifische Probleme können frühzeitig erkannt und behoben werden.

Ein wesentliches Qualitätsmerkmal einer Studie ist es, ob ein sogenannter Monitor an der Erhebung der Daten in einer Studie beteiligt war (s. auch Kap. 7.2.2). Der Monitor einer Studie ist eine vom Studienleiter oder Sponsor

beauftragte Person (selten mehrere Personen), die das Studienzentrum regelmäßig telefonisch und persönlich kontaktiert und zusätzlich sicherstellen soll, dass alle Formalien nach GCP-Leitlinien ordnungsgemäß eingehalten werden.

Der Monitor führt den Quelldatenvergleich (Source Data Verification) durch. Hierunter wird der systematische Vergleich der Originaldaten (z. B. Befunde von Labor- und Ultraschalluntersuchungen) im Krankenblatt mit dem sogenannten CRF, der Studiendokumentation (Case Report Form, Prüfbogen), verstanden.

Das Studienzentrum und der Prüfer haben zu verstehen, dass die Überprüfung ihrer Dokumentation nicht zur Kontrolle und Fehlersuche ihrer persönlichen Arbeit dient, sondern die exakte Erhebung valider Studienergebnisse sicherstellen soll.

Da der Monitor in der Regel mehrere Studienzentren gleichzeitig betreut, kann er den Prüfer mit den gesammelten Erfahrungen unterstützen. So lassen sich oftmals im Vorfeld Fehler und Probleme vermeiden. Die häufigsten Fehler betreffen in der Regel die Dokumentation, wobei fehlende Angaben überwiegen, die als nicht durchgeführte Untersuchungen klassifiziert werden. Hiervon betroffen sind meist Untersuchungen, die in der Routine, also außerhalb von Studien, nicht durchgeführt werden. Ist beispielsweise eine Untersuchung auf Proteine im Urin bei einer Studie alle 4 Wochen gefordert, ist das Risiko hoch, dass diese Untersuchung routinemäßig nicht durchgeführt wird und als »Missing Data« klassifiziert werden muss. Daher sollte insbesondere die erste Studienpatientin bzw. der erste -patient intensiv und engmaschig überwacht und begleitet werden.

Der Monitor ist für den Prüfer der wichtigste Ansprechpartner während der gesamten Studie. Er ist nicht nur für das Monitoring zuständig, sondern wird dem Prüfer

mit Rat und Tat zur Seite stehen, soweit es ihm möglich ist. Dies betrifft nicht nur die Unterstützung der Studierendurchführung vor Ort, sondern auch die Hilfestellung bei den rechtlichen Anforderungen an eine Studie oder bei einem Audit in der Klinik selber. Wichtig hierfür ist eine gute Kommunikation zwischen dem Prüfer, den Mitarbeitern der Prüfgruppe und dem Monitor.

Das Monitoring ist ein wesentliches Qualitätsmerkmal einer Studie. Ein Ziel des Monitorings ist, eine fehlerfreie Übertragung der Patientendaten in die Erhebungsbögen sicherzustellen. Daneben ist der Monitor für die Überprüfung der Einhaltung des Prüfplans und der gesetzlichen Bestimmungen zuständig und weist die an der Prüfung beteiligten Personen auf Unstimmigkeiten hin.

Im Verlauf der Studie erfolgen neben den telefonischen Kontakten persönliche Kontakte im Rahmen der periodischen Monitoringbesuche zwischen Monitor und Prüfer und den an der Studie beteiligten Mitarbeitern. Dabei werden folgende Punkte besprochen und in Form eines Monitorberichts, welcher ein vorgegebenes Format hat, dokumentiert:

- Erfassung des Patientenstatus
- Anzahl der vorgesehenen, voruntersuchten, randomisierten, vorzeitig ausgeschiedenen und in der Studie befindlichen Patienten sowie abgeschlossene Patientenbehandlungen
- Vergleich aktuelle Patientenaufnahme mit der Planung
- ggf. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse seit dem letzten Monitoringbesuch; Prüfung der ordnungsgemäßen Meldung und Dokumentation
- Quelldatenvergleich (s. Kap. 7.2.2)
- Kontrolle des Umgangs mit der Prüfmedikation
- Überprüfung des prüfplangemäßen Studienablaufs
- Kontrolle über korrekte Patientenaufklärung und Einholen der Patienteneinverständniserklärung
- Überprüfung des Investigator Site File auf Vollständigkeit und Aktualität

Um den Besuch des Monitors im Prüfzentrum so effektiv wie möglich zu gestalten und die Zusammenarbeit zwischen Prüfer, weiteren Zentrumsmitarbeitern und Monitor zu verbessern, ist es notwendig, dass zum Monitorbesuch alle notwendigen Krankenakten vorliegen, einschließlich auswärtiger Befunde, die CRFs alle korrekt und vollständig ausgefüllt sind und ebenfalls für den Monitor bereitliegen, sowie der Investigator Site File vollständig und aktuell ist. Der Monitor ist an einer guten Zusammenarbeit interessiert und wird versuchen, den Prüfer und die Zentrumsmitarbeiter bei ihren Aufgaben, soweit es geht, zu unterstützen.

Der Monitor sollte zudem vorher festlegen, welche Daten unbedingt zu erheben sind und gemonitort werden sollten. Dabei sind alle Variablen zu definieren, die zu einem für die Beschreibung des Patientenkollektivs (z. B. Alter, Tumorstadium) und zum anderen für die Auswertung der primären und sekundären Zielkriterien unverzichtbar sind (z. B. Grad der Nebenwirkungen, Zeitpunkt des Rezidivs, Sterbedaten).

Die Monitorbesuche bilden einen erheblichen Kostenfaktor der Studie (vgl. Kap. 12.8). Wenn der Monitor aufgrund schlechter Vorbereitung des Studienzentrums seine Aufgaben nicht erfüllen kann, steigen die Kosten drastisch und können den Fortgang der gesamten Studie gefährden. Außerdem können Mängel im Studienzentrum erhebliche Konsequenzen bei der Vergabe zukünftiger Studien haben. Um den Zeitaufwand beim Monitoring so gering wie möglich zu halten, sind eine gute Vorbereitung und die Anwesenheit des Prüfer und/oder eines ärztlichen Mitglieds der Prüfgruppe unverzichtbar. Die meisten Unklarheiten lassen sich durch eine kurze Rücksprache zwischen Monitor und Prüfer leicht beheben.

## 7.2.2 Quelldatenvergleich

Ziel einer klinischen Prüfung ist es z. B., eine Aussage über die Wirkung und/oder die Verträglichkeit eines Produkts zu erhalten. Insofern müssen die Daten, auf denen diese Aussage beruht, einer kontinuierlichen Qualitätskontrolle unterzogen werden. Folgerichtig nimmt die Quelldatenkontrolle beim Monitoring vor Ort die meiste Zeit in Anspruch. Ziel ist es, die fehlerfreie Übertragung der Patientendaten in die CRFs sicherzustellen. Anhand der Patientenakte überprüft der Monitor die folgenden Daten:

- Vorliegen einer vom Patienten persönlich unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung
- demografische Daten wie Geburtsjahr oder Geschlecht
- Vorerkrankungen, Diagnosen und Begleitmedikamente
- Laborwerte
- unerwünschte Ereignisse
- eventuell aufgetretene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- prüfplangemäße Verabreichung der Therapie

Alle für die klinische Prüfung relevanten Angaben in den Originalunterlagen müssen an passender Stelle in den CRFs zu finden sein, umgekehrt müssen für die Eintragungen im CRF Quelldokumente zu finden sein. Hier gilt die Aussage:

**»Was nicht dokumentiert ist, wurde nicht durchgeführt«.** 

Je nach Studienphase, Fragestellung oder Art der Erkrankung kann das Monitoring einer Studie sehr unterschiedlich aussehen. Man spricht von einem risikoadaptierten Monitoring (ADAMON-Projekt). Hierfür sollte möglichst früh im Verlauf der Studienvorbereitung eine Risikoanalyse erfolgen, damit Probleme rechtzeitig erkannt werden und qualitätssichernde Maßnahmen adäquat geplant und implementiert werden können. Die Risikoanalyse bezieht sich dabei immer auf den Vergleich mit der »Standard-Versorgung«. Die Risikoanalyse sollte die Einhaltung der

GCP-Ziele Patientensicherheit, Patientenrecht sowie Validität der Daten und Ergebnisse im Blick haben. Je nach Ergebnis der Risikoanalyse erfolgt ein engeres oder weiträumigeres Monitoring.

Beim Monitoring unterscheidet man inhaltlich verschiedene Arten von Quelldatenvergleich. Der Unterschied liegt in der Anzahl der zu kontrollierenden Parameter. Der 100%-Check umfasst alle Parameter der Dokumentationsbögen, die durch die Patientenakte verifiziert werden können. Die Eckdatenkontrolle prüft dagegen ausgewählte Parameter, die für die Studie von besonderer Bedeutung sind. Welche Art von Quelldatenvergleich in einer Studie vorgenommen wird, wird vor Studienbeginn im Monitoringplan festgehalten.

Der Nachweis, für welche Patienten ein 100%iger Datenabgleich oder eine Verifizierung der Eckdaten durchgeführt wurde, erfolgt im Monitorbericht.

### 7.2.3 Umgang mit Rückfragen

Wo immer Menschen tätig sind, können Irrtümer und Fehler geschehen. Hierbei gilt es, eine positive Fehlerkultur zu vertreten, denn Fehler dürfen und werden auftreten. Aber sie sollten erkannt werden, damit man Strategien zu ihrer Vermeidung entwickeln kann. Doch sind nicht nur menschliche Schwächen allein Ursache von Datenänderungen, auch bei absolut fehlerfreier Eintragung in die Erhebungsbögen kann noch eine Überarbeitung notwendig sein.

Fehlerhafte oder unklare Einträge, die erst durch das Datenmanagement identifiziert wurden, werden durch das Datenmanagement aufgelistet (Rückfrage/Query) und zu den regelmäßigen Monitorbesuchen mitgenommen oder direkt an das Prüfzentrum übermittelt. Bei der Verwendung einer Papierdokumentation erfolgt die

schriftliche Beantwortung durch den Prüfer oder autorisierte Mitarbeiter. Beantwortete Querys werden im Original zurück zum Datenmanagement geschickt. Eine Kopie der beantworteten und unterschriebenen Rückfragen verbleibt beim Prüfer und ist Bestandteil des CRFs.

Bei Einsatz eines eCRF werden die Querys, solange die Datenbank noch nicht geschlossen ist, direkt im entsprechenden Formular des eCRFs vom Monitor oder Datenmanager gestellt und vom Prüfer gelöst.

### 7.2.4 Was bedeutet Drug Accountability?

Stellt ein Sponsor während einer Studie Studienmedikation zur Verfügung, ist es erforderlich, dass die Lieferung, die Ausgabe an den Patienten und die Rücknahme der Medikamente genau dokumentiert wird. Studienmedikation ist nur für Studienpatienten gedacht. Es versteht sich von selbst, dass deshalb mit Medikationen für klinische Prüfungen sehr sorgfältig umgegangen werden muss. Sie müssen separat von anderen Medikamenten gelagert werden, der Zugriff sollte kontrolliert sein – bestenfalls in einem verschließbaren Raum, der nur autorisiertem Personal zugänglich ist.

Für jeden Patienten wird eine Liste über die Ausgabe geführt, unter Angabe von Datum, Patientennummer und Menge sowie Rücknahme der Studienmedikation. Der genaue Verbleib der Studienmedikation muss dokumentiert und stets nachvollziehbar sein. Die Dokumentation übernimmt entweder der Prüfer, autorisierte Mitarbeiter oder der Apotheker. Der Monitor nimmt Einsicht und kontrolliert die Auflistungen auf Richtigkeit und Vollständigkeit (z. B. Nachzählen der Restmedikation).

### 7.3 Abschlussbesuch

Der Abschlussbesuch findet in der Regel statt, nachdem alle in einem Zentrum eingeschlossenen Patienten die Abschlussuntersuchung absolviert haben (last patient, last visit). Zum Abschlussbesuch sollten noch offene Querys beantwortet/geklärt werden.

Aufgrund besonderer Umstände kann ein Prüfzentrum in Absprache mit dem Sponsor und dem Leiter der Klinischen Prüfung (LKP) vorzeitig geschlossen werden. Gründe können ungenügende Rekrutierung, gravierende Protokollverstöße oder mangelhafte Dokumentation sein.

### 7.4 Archivierung

Die wesentlichen Dokumente aus klinischen Prüfungen müssen über einen ausreichenden Zeitraum aufbewahrt werden, damit sie für Audits (interne Audits oder Audits durch Externe) und Inspektionen durch die Behörden verfügbar sind.

Archivierungspflichten für die Unterlagen aus klinischen Prüfungen von Arzneimitteln sind in der ICH-GCP-Guideline, im Arzneimittelgesetz (AMG), der GCP-Verordnung und der Arzneimittelprüfrichtlinie festgelegt. Sie betreffen den Prüfer, den Sponsor bzw. denjenigen, der Inhaber einer Zulassung ist oder eine Zulassung anstrebt.

Vorschriften zu den Archivierungspflichten in klinischen Prüfungen von Medizinprodukten finden sich im Medizinproduktegesetz und in der Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten (MPKPV).

Zusätzliche Archivierungspflichten bei Anwendung von ionisierender Strahlung und Röntgenstrahlung sind in der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) und der Röntgenverordnung (RöV) beschrieben. Die Aufstellung im Anhang



(Kap. 12.7) gibt eine Übersicht über die geltenden Bestimmungen zur Mindestarchivierungsdauer. Bei gleicher Relevanz unterschiedlicher Fristen gilt stets die längste Aufbewahrungsfrist.

### 7.5 Inspektionen und Audits

Ein Sponsor ist gemäß ICH-GCP-Richtlinie für die Einrichtung und Aufrechterhaltung von Systemen zur Qualitätssicherung und -kontrolle verantwortlich (vgl. Kap. 6.2). Zu den wichtigsten qualitätssichernden Maßnahmen durch den Sponsor gehört die Durchführung von Audits. Durch ein Audit wird überprüft, ob studienbezogene Aktivitäten gemäß dem Prüfplan, den geltenden SOPs, der Guten Klinischen Praxis (GCP) und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt und ob die Daten gemäß den Anforderungen dokumentiert, ausgewertet und berichtet werden.

Gemäß § 64 (1) AMG unterliegen Betriebe und Einrichtungen, die Arzneimittel entwickeln und klinisch prüfen, der Überwachung durch die zuständige Behörde. Im Rahmen der Überwachung führen diese Behörden Inspektionen laufender oder bereits abgeschlossener klinischer Prüfungen durch. Inspektionen zur Überprüfung der Unterlagen zur Antragstellung, zu nachträglichen Änderungen oder zu Zulassungsunterlagen werden durch die zuständige Bundesoberbehörde (BOB) durchgeführt. Eine Inspektion durch die zuständige Behörde bzw. BOB dient dem Ziel, die Einhaltung der Regeln der Guten Klinischen Praxis (GCP), der Guten Herstellungspraxis (GMP) oder die Übereinstimmung mit den Angaben der Antragsunterlagen zu kontrollieren.

Für eine Inspektion gilt:

- Den mit der Überwachung beauftragten Personen der Behörde(n) ist freier Zugang und Einsichtnahme in die Unterlagen einer klinischen Prüfung zu gewähren.

- Soweit es sich nicht um personenbezogene Daten von Patienten handelt, haben sie zudem das Recht, Abschriften oder Ablichtungen bzw. Ausdrucke oder Kopien von Datenträgern, auf denen Unterlagen gespeichert sind, anzufertigen oder zu verlangen.
- Außerdem sind diesen Personen alle erforderlichen Auskünfte über die klinische Prüfung zu erteilen (§ 64 (4) AMG).

In der Regel werden Inspektionen angekündigt. Daher muss gewährleistet sein, dass alle notwendigen Unterlagen zur Überprüfung vorbereitet werden und für die Arbeit der Beteiligten ein separater Raum vorhanden ist. Der Prüfer muss jederzeit zur Beantwortung anfallender Fragen zur Verfügung stehen.



**Nehmen Sie mit dem Sponsor bzw. der zuständigen CRO (Clinical Research Organization) Kontakt auf, sobald bei Ihnen eine Inspektion oder ein Audit angekündigt wird. Somit besteht gemeinsam die Möglichkeit, den Termin vorzubereiten und alle notwendigen Dokumente und Unterlagen auf den aktuellen Stand zu bringen.**

Bei einer Inspektion der Studie im Prüfzentrum durch die zuständige Behörde steht besonders die Wahrung der Patientenrechte und -sicherheit im Vordergrund. Daneben geht es um die Überprüfung der Quelldatenaufzeichnung und die Einhaltung der Formalitäten, d. h., das besondere Augenmerk liegt auf folgenden Bereichen:

- Patientenrechte
  - Wurden die Patienten im Rahmen der Studie aufgeklärt und wurde die Einverständniserklärung vor der Teilnahme an der Studie vom Patienten und vom aufklären den Arzt eigenhändig datiert und unterschrieben?
- Patientensicherheit
  - Wurde der Prüfplan befolgt und wurden alle vorgesehenen Untersuchungen durchgeführt?
  - Wurden die Einschluss- und Ausschlusskriterien eingehalten?

- Wurden alle unerwünschten Ereignisse zeitnah erfasst und dokumentiert?
- Wurden alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeitnah erfasst und dokumentiert und innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden an den Sponsor weitergeleitet?
- Quelldatenaufzeichnungen
  - Lassen sich die Eintragungen im CRF mit der Krankenakte belegen? Sind alle unerwünschten Ereignisse oder auch der Allgemeinzustand der Patienten in der Krankenakte nachvollziehbar?
- Formalitäten
  - Wurden die Patienten von Prüfern, die bei den Behörden gemeldet und genehmigt wurden, oder von autorisierten ärztlichen Mitgliedern der Prüfgruppe aufgeklärt?

Die Ergebnisse der Inspektion oder des Audits werden in einem Bericht zusammengefasst. Dabei werden alle gefundenen Abweichungen von den gesetzlichen Vorgaben, den Richtlinien oder vom Prüfplan einzeln aufgeführt und entsprechend der nachfolgenden Tabelle 2 klassifiziert.

Tab. 2: Klassifizierung der aufgetretenen Mängel bei einer Inspektion bzw. einem Audit

Minor Observations (kleine Inspektion)	Major Observations (große Inspektion)	Critical Observations (kritische Inspektion)
Abweichungen von anerkannten Verfahren/Bestimmungen, die keine negativen Auswirkungen auf Studienteilnehmer/Daten haben, aber angemessen zu korrigieren sind.	Die Qualität von Daten oder die Rechte und die Sicherheit von Studienteilnehmern könnten gefährdet werden, wenn diese Praktiken fortgesetzt werden.	Die Qualität von Daten oder die Rechte und die Sicherheit von Studienteilnehmern sind gefährdet.

Der Inspektionsbericht geht an den Prüfer im Zentrum und an den Sponsor. Dabei wird eine Frist genannt, in der eine Stellungnahme zur Verfügung gestellt werden muss, die beinhaltet, wie mit den »Findings« umgegangen wird und welche Maßnahmen ergriffen wurden bzw. geplant sind, um diese zukünftig zu vermeiden.

Die Inspektionsbehörde bestätigt den Eingang der Stellungnahme und beurteilt, ob die ergriffenen Maßnahmen angemessen sind. Gegebenenfalls kann die Behörde eine erneute Inspektion durchführen, um zu prüfen, ob die ergriffenen und geplanten Maßnahmen tatsächlich umgesetzt wurden.

## 8 Pharmakovigilanz

---

---

Pharmakovigilanz bedeutet die laufende und systematische Überwachung der Sicherheit eines Fertigarzneimittels für Mensch oder Tier mit dem Ziel, dessen unerwünschte Wirkungen zu entdecken, zu beurteilen und zu verstehen, um entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung ergreifen zu können. Nachfolgend wird im Wesentlichen auf die Pharmakovigilanz in der Humanmedizin eingegangen.

Wenngleich bereits die gesamte klinische Entwicklung eines Arzneimittels neben der Untersuchung der erwünschten Wirkungen auch schon die Sammlung und Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW, Nebenwirkungen) beinhaltet, ist dennoch die Überwachung eines Arzneimittels ab dem Zeitpunkt seiner Marktzulassung von besonderer Bedeutung.

Zum Zeitpunkt der ersten Zulassung sind die Kenntnisse über die Sicherheit eines Arzneimittels naturgemäß nicht vollständig. Bis dahin wurde das Arzneimittel an einer vergleichsweise geringen Patientenzahl klinisch erprobt. Auch sind die Patienten unter speziellen Kriterien für die klinische Prüfung ausgesucht worden und nicht repräsentativ für die erkrankte Bevölkerung. Seltene oder sehr seltene unerwünschte Wirkungen sowie Wechselwirkungen im Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung können in klinischen Studien üblicherweise nicht erkannt werden. Sie sind für die Gesamtbewertung eines neuen Arzneimittels aber von großer Bedeutung. Neue Erkenntnisse über die Sicherheit von Arzneimitteln können sich noch lange Zeit nach ihrer Zulassung ergeben, nicht zuletzt durch die ständige Weiterentwicklung in der medizinischen Wissenschaft.

Sämtliche unerwünschten Ereignisse bzw. Begleiterscheinungen, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sowie Fälle von Arzneimittelmissbrauch müssen schnell ermittelt, in geeigneter Weise dokumentiert und gemäß den gesetzlichen Bestimmungen angezeigt werden.

## 8.1 Verantwortlichkeiten

Jedem Hinweis auf ein unerwünschtes Ereignis bzw. eine Nebenwirkung ist nachzugehen. Möglichst detaillierte Informationen darüber sind in Erfahrung zu bringen. Diese sind zu dokumentieren (bzw. vom Arzt dokumentieren zu lassen) und weiterzuleiten. Im Rahmen von klinischen Prüfungen sollte insbesondere der klinische Monitor bei seinen Monitorbesuchen die Prüfbögen und Krankenakten hinsichtlich unerwünschter Ereignisse prüfen und den Prüfer gezielt nach unerwünschten Ereignissen fragen, auch wenn sich aus den Prüfbögen keine Hinweise ergeben haben sollten.

Der Prüfer, Monitor und jede weitere an der Prüfung beteiligte Person sind verpflichtet, dem Sponsor unverzüglich diejenigen Umstände mitzuteilen, die eine rasche Entscheidung über den Abbruch oder die Unterbrechung der klinischen Prüfung erforderlich machen könnten. Hierunter sind insbesondere alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zu verstehen.

## 8.2 Definitionen

**Unerwünschtes Ereignis (UE; engl. Adverse Event, AE):** jedes nachteilige Vorkommnis, das einer mit einem Prüfpräparat behandelten Person widerfährt – ein Zusammenhang zwischen Prüfpräparat und Ereignis ist nicht erforderlich (§ 3 (6) GCP-Verordnung).

**Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE; engl. Serious Adverse Event, SAE):** jedes unerwünschte Ereignis, das tödlich, lebensbedrohlich, einen stationären Aufenthalt verursachend bzw. verlängernd oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat – ein Zusammenhang zwischen Prüfpräparat und Ereignis ist nicht erforderlich (§ 3 (8) GCP-Verordnung).

**Nebenwirkung (Adverse Drug Reaction, ADR):** jede schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat unabhängig von dessen Dosierung (§ 3 (7) GCP-Verordnung).

**Schwerwiegende Nebenwirkung (Serious Adverse Drug Reaction, SAR):** jede tödliche, lebensbedrohliche, einen stationären Aufenthalt verursachende bzw. verlängernde oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führende oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge habende Reaktion auf ein Prüfpräparat (§ 3 (8) GCP-Verordnung).

**Unerwartete Nebenwirkung:** jede Nebenwirkung, die nach Art oder Schweregrad nicht mit der vorliegenden Information über das Prüfpräparat übereinstimmt (§ 3 (9) GCP-Verordnung).

- a. Fachinformation (bei zugelassenen Arzneimitteln)
- b. Prüferbroschüre (bei nicht zugelassenen Arzneimitteln)

**Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR):**

- **Suspected Reaction (vermutete Reaktion):** kausaler Zusammenhang mit Prüfmedikation nicht auszuschließen
- **Unexpected (unerwartet):** nicht aufgeführt in der Referenzliste im Prüfplan/SmPC
- **Serious (schwerwiegend):** tödlich, lebensbedrohlich, stationäre Behandlung oder deren Verlängerung, bleibende oder schwerwiegende Behinderungen oder Invalidität, kongenitale Anomalie, Geburtsfehler (§ 3 GCP-Verordnung)



## 8.3 Meldung unerwünschter Ereignisse

### 8.3.1 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, ob unerwartet oder bekannt, müssen unverzüglich (d. h. innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden) auf dem entsprechenden SAE-Formblatt an den Sponsor gemeldet werden, der die vorgeschriebenen Maßnahmen ergreift.

### 8.3.2 Unerwartete unerwünschte Ereignisse

Unerwartete unerwünschte Ereignisse müssen unverzüglich an den Sponsor gemeldet werden. Zur Dokumentation genügt eine Kopie der Seite »Unerwünschte Ereignisse« des Prüfbogens.

### 8.3.3 Unerwünschte Ereignisse

Sofern vereinbart, werden bekannte, nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Rahmen der Studiendokumentation erfasst und nach Studienende in tabellarischer Form dem Sponsor zur Verfügung gestellt.

## 8.4 Weiterleitung von AEs, SAEs und SUSARs

Der Sponsor unterrichtet die zuständige Bundesoberbehörde, die Ethikkommission und die beteiligten Prüfer unverzüglich – Höchstfrist 15 Tage – über jeden Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung. Der Sponsor unterrichtet die zuständige Bundesoberbehörde, die Ethikkommission und die beteiligten Prüfer unverzüglich – Höchstfrist 7 Tage – über jeden Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung, die zu einem Todesfall geführt hat oder lebensbedrohlich ist – Mitteilung der eingeleiteten Maßnahmen innerhalb weiterer 8 Tage.

Meldepflicht besteht für »durch in dieser oder einer anderen klinischen Prüfung des Sponsors verwendete und denselben Wirkstoff enthaltende Prüfpräparate« verursachten SUSARs.

## 9 Studiendokumentation

---

---

Eine klinische Studie dient der Gewinnung von Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit eines neuen Wirkstoffs, eines Therapieschemas oder einer diagnostischen Methode. Die Daten fließen am Ende der Studie in die statistische Analyse, deren Ergebnis zur Zulassung führen kann.

Die im Rahmen einer klinischen Studie gewonnenen Daten entscheiden somit darüber, ob ein Medikament in den Handel kommt oder für eine weitere Indikation verwendet werden darf.

Die Datenerhebung ist daher von großer Bedeutung. Alle zur Auswertung der, im Prüfplan definierten, Studienziele erforderlichen Daten müssen dort auch beschrieben werden. Daten, welche im Prüfplan nicht aufgeführt werden, dürfen nicht erhoben werden. Die erforderlichen Daten müssen widerspruchsfrei und vollständig erhoben werden.

Eine falsche Datenerhebung könnte zur Zulassung eines wirkungslosen oder sogar bedenklichen Medikaments führen und damit Patienten in ihrer Gesundheit beeinträchtigen oder gefährden. Daher sind die Qualitätsanforderungen nachvollziehbar hoch.

Die Erfassung der Daten erfolgt in sogenannten Case Report Forms (CRF, Prüfbögen). Die Daten können auf Papierbögen (pCRF) oder auch elektronisch (eCRF) erfasst werden. Die Prüfzentren müssen die Daten ihrer Studienpatienten dokumentieren und bestätigen, dass diese konsistent und richtig sind, d. h. den Quelldaten, welche u. a. in der Krankenakte zu finden sind, entsprechen.

Zu den grundsätzlichen Inhalten einer Dokumentation gehören:

- vor oder zum Einschluss des Patienten in die Studie:
  - Einschluss- und Ausschlusskriterien
  - Demografie, Risikofaktoren, Anamnese
  - ggf. Abfrage nach der Einhaltung der Kontrazeption/

### Durchführung eines Schwangerschaftstests

- Diagnose/Begleitdiagnose
- Vortherapie(n)

Mit diesen Parametern werden die in die Studie einzuschließenden Patienten definiert.

- während der Studiendurchführung/Therapie/  
Nachbeobachtung:
  - Studientherapie
  - Laborwerte
  - UEs (unerwünschte Ereignisse [= Adverse Events, AEs])
  - SUEs (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [Serious Adverse Events, SAEs])
  - Ende der Therapie/Therapieabbruch
  - Nachbeobachtung (z. B. Wiederauftreten der Erkrankung, Überlebensdaten)
  - Studienabschluss (Patientenstatus, ggf. Grund des Studienabschlusses bei vorzeitiger Beendigung)
  - Studienmedikationsverbrauchs- und Verbleibdokumentation
  - Erfassung der einzelnen Studienmedikationsausgaben und Medikationsrücknahmen

Es sollte darauf geachtet werden, dass nur wirklich erforderliche Daten erhoben werden. Alle erhobenen Daten müssen gemäß GCP auch statistisch ausgewertet werden. Redundante Abfragen müssen vermieden werden. Diese führen häufig zu Rückfragen. Zur Erleichterung der Auswertung sollte Freitext vermieden und, wenn möglich, standardisierte Auswahlmöglichkeiten angeboten werden. Wenn nach vorgegebenen Katalogen, z. B. ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), dokumentiert wird, muss die Version angegeben werden.

Zusammengefasst muss der CRF selbsterklärend, übersichtlich und konsistent mit dem Prüf- oder Beobachtungsplan sein.

## 9.1 Papierdokumentation

Bei der Papierdokumentation werden die zu erhebenden Daten in einen Papierfragebogen (pCRF) mit Durchschlag eingetragen. Es ist zu beachten, dass alle Felder des pCRF mit gut lesbarer Schrift und Kugelschreiber ausgefüllt werden. Eine sorgfältige Dokumentation reduziert die Rückfragen. Durchgeführte Änderungen müssen datiert und abgezeichnet werden, gestrichene Einträge müssen noch lesbar sein. Es darf kein »Tipp-Ex« verwendet werden.

Die vollständig ausgefüllten Originalbögen werden monitort, vom Monitor eingesammelt oder vom Zentrum selbst an den Sponsor oder das Auftragsforschungsinstitut verschickt. Der jeweilige Durchschlag verbleibt am Zentrum.

Die Daten werden beim Sponsor oder einem Auftragsforschungsinstitut in eine Datenbank eingegeben. Um Übertragungsfehler zu vermeiden und detektieren zu können, beinhaltet die Datenverarbeitung eine doppelte Eingabe, welche durch zwei unabhängige Personen erfolgen muss. Anschließend werden die Einträge abgeglichen und voneinander abweichende Eingaben auf Grundlage des pCRF korrigiert.

Auf der Basis der zuvor im Datenvalidierungsplan (DVP) festgelegten Plausibilitätsprüfungen erfolgt durch das Datenmanagement eine Prüfung der Daten auf Richtigkeit und Vollständigkeit. Die Zentren erhalten die Rückfragen auf sogenannten »Data clarification sheets«. Nach Bearbeitung im Zentrum gehen diese Formulare zurück ans Datenmanagement und werden nach Prüfung der Korrekturen in die Datenbank eingegeben. Das Zentrum behält eine Kopie des Data clarification sheet. Nach Beendigung der Studie wird der pCRF zusammen mit dem Investigator Site File im Zentrum archiviert.

Viele dieser Arbeitsschritte entfallen bei der elektronischen Dokumentation (eCRF) oder können effizienter gelöst werden, z. B. über die Anzeige von Warnmeldungen bei unvollständigen oder nicht plausiblen Eingaben.

## 9.2 Elektronische Dokumentation

Heutiger Stand der Technik ist die Erfassung der Daten in klinischen Studien über elektronische Dokumentationssysteme. Die Erfassung erfolgt in der Regel webbasiert, d. h. über einen Browser via Internet, in eine zentrale Datenbank. Dieses Verfahren hat gegenüber der Papierdokumentation große Vorteile.

Abbildung 6 (s. unten) zeigt den Fluss der Daten in einer klinischen Studie. Innerhalb einer Studie gibt es verschiedene Rollen (Investigator, Clinical Monitor, Data Manager, Pharmacovigilance, Project Management etc.), die unterschiedliche Rechte am System haben.

Die Eingabe der Daten am Zentrum erfolgt durch den Investigator oder eine von diesem beauftragte Person. Auf Fehleingaben und Implausibilitäten wird direkt bei der Eingabe aufmerksam gemacht. Es handelt sich hierbei um elektronische Validierungen (e-Checks) welche im Vorfeld mit dem Sponsor festgelegt wurden und im Datenvalidierungsplan (DVP) zu finden sind. Neben den e-Checks können von verschiedenen Rollen (Clinical Monitor, Data Management, Pharmacovigilance) manuelle Rückfragen (m-Checks) ins System gestellt und vom Zentrum direkt im System gelöst werden.

Bei einem eCRF können in der Regel ca. zwei Drittel aller Checks programmiert werden, so dass gegenüber der Verwendung eines pCRFs nur noch ein Drittel der Checks im Datenmanagement manuell bearbeitet werden muss. Dies reduziert den Aufwand für den Prüfer und das Datenmanagement erheblich.

Die webbasierte Dokumentation bietet zusammengefasst folgende Vorteile:

- Beschleunigung des Studienverlaufs
- Datenerfassung ohne den Umweg über Papierdokumentation (CRF-Druck und -Versand entfallen)
- klassische erste und zweite Dateneingabe und Datenbankabgleich entfallen
- automatische Datenüberprüfung auf Vollständigkeit und Plausibilität erfolgt bereits beim Speichern der Daten
- Verbesserung der Studienqualität
- durch zeitnahes Remote Monitoring frühe Fehlererkennung und -korrektur
- zeitnahe Identifikation von Schwachstellen im Studienablauf durch frühzeitiges Datenmanagement
- zeitnahes Erkennen von erhöhten Toxizitäten (Patientensicherheit)
- Verbesserung der Datenqualität
- schon bei der Dokumentation über Warnmeldungen bzw. Zurückweisungen werden Fehleinträge vermieden
- weniger Fehleinschlüsse durch gezielte Validierung der Ein- und Ausschlusskriterien bei der Patientenregistrierung/Randomisierung
- zeitnahe Verfügbarkeit der Daten für Interimanalysen und Projektmanagement
- sofortige Verfügbarkeit der Daten in einer zentralen Datenbank
- aktueller Überblick über Patienteneinschluss und Dokumentationsstand
- Kostenersparnis durch effizientes Studienmanagement
- weniger Monitorbesuche erforderlich, da das System auf leere Felder und Unstimmigkeiten hinweist. Die Bearbeitung kann unabhängig vom Monitor erfolgen. Der Monitor kann sich auf den Quelldatenvergleich und das Zentrumsmanagement konzentrieren.
- Der Monitor kann vorab entscheiden, ob ein Präsenstermin vor Ort sinnvoll ist oder besser ein anderer Monitorbesuch vereinbart werden sollte.
- Workflow der verschiedenen Rollen wird im System



abgebildet (z. B. Monitorberichtserstellung sowie Freigabe, Erstellung und automatischer Versand von To-do-Listen an die Zentren, automatische Medikationsbestellung, Pharmakovigilanztätigkeiten wie Erstellung von Narratives und Export des E2B-Datensatzes)

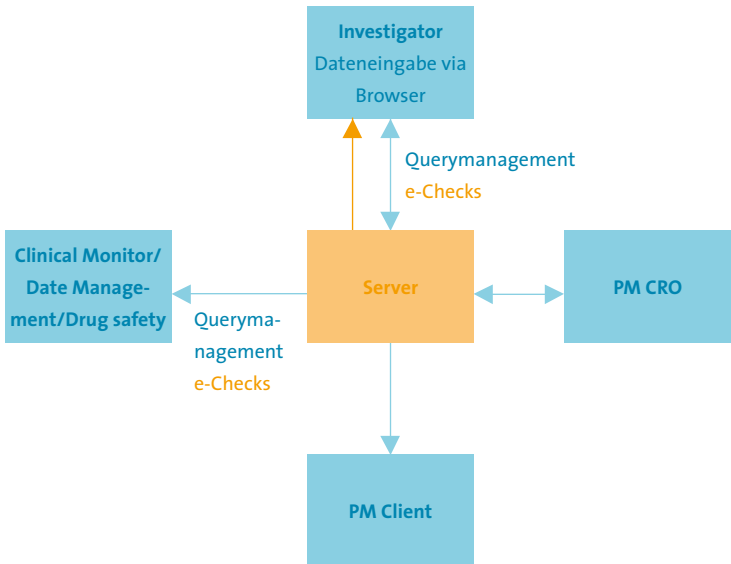


Abb. 6: Datenfluss, inklusive Querymanagement: webbasiert, zentrale Datenbank und Programme, Rollen-Rechtesystem

### 9.2.1 Anforderungen an ein elektronisches Dokumentationssystem

Die Anforderungen an ein elektronisches Dokumentationssystem ergeben sich aus dem Protokoll und aus den individuellen studienspezifischen Abläufen. Es ist anzustreben, alle Aufgaben in der Studiensoftware abzubilden. Eine gute Studiensoftware sollte folgende Merkmale aufweisen:

- Kombination von studienspezifischem eCRF mit bestehenden Standardfunktionalitäten (z. B. Monitor-, Pharmakovigilanz-, Labormodul etc.)
- Entwicklungsumgebung nach Baukastensystem
- Online-Erreichbarkeit, keine Softwareinstallation, Single Sign-on
- Sprachumschaltung
- sehr gute Praktikabilität
- Vermeidung einer Dokumentation von redundanten Informationen
- automatische Datenvalidierung bei der Eingabe und sicheres Meldeverfahren für UEs/SUEs
- elektronische Unterschrift
- Reports und Datenexporte per Klick auf dem aktuellen Datenbestand
- zentrales Clinical Trial Management System (CTMS) zur Studienadministration

Für die Erstellung von Softwaresystemen haben sich diverse nationale und internationale Standards etabliert. Darüber hinaus gibt es spezielle Anforderungen für Softwaresysteme, die im GxP-Bereich (GxP: Good Practice, siehe Glossar) eingesetzt werden.

Die Einhaltung dieser Standards und einschlägiger Regelwerke ist durch den Anbieter nachzuweisen.

Zum Beispiel muss laut ICH E6 5.5.3 sichergestellt und dokumentiert sein, dass alle elektronischen Systeme den vom Sponsor gestellten Anforderungen nach »completeness (Vollständigkeit), accuracy (Genauigkeit), reliability (Zuverlässigkeit), and consistent intended performance (gleichbleibende Leistung)« genügen.

Alle Systeme, die GxP-relevante Daten erfassen und verarbeiten, müssen validiert werden.

Die Validierung kann nach GAMP 5 (Good Automated Manufacturing Practice), dem Leitfaden zur Validierung

computerisierter Systeme, erfolgen. Dieser Leitfaden ist internationaler Industriestandard und für alle GxP-Bereiche gültig und akzeptiert. Die Systeme müssen zudem FDA 21 CFR part 11 compliant sein.

Basis für die Validierung sind eine qualifizierte Infrastruktur (Rechenzentrum, Netzwerk), qualifizierte Mitarbeiter sowie eine vollständige Dokumentation über den Lebenszyklus der Systeme.

Alle Änderungen an den Systemen müssen über ein kontrolliertes Change Management erfolgen, so dass die Systeme über den gesamten Lebenszyklus valide gehalten werden.



## 10 Arzt-Patienten-Kommunikation

---

---

Viele Patienten fühlen sich geradezu psychisch und physisch »gelähmt«, wenn sie mit der Diagnose Krebs konfrontiert werden. Die Diagnose Krebs wird wie kaum eine andere Krankheit häufig mit einem Todesurteil gleichgesetzt und verursacht, sowohl bei dem Patienten und seinen Angehörigen als auch beim medizinischen Personal, häufig Angst. Viele rationale und irrationale Fragen stellen sich dem Patienten immer wieder nahezu zwanghaft neu, nur die wenigsten werden aber in Gesprächen aus- und angesprochen. Die Krankheitsbewältigung scheint häufig für den Betroffenen zu Anfang nach Mitteilung der Diagnose nicht möglich. Fragen über Fragen stellen sich dem Patienten und seinen Angehörigen, hinzu kommen starke Angstgefühle. Der Arzt erfährt in der Regel nie alle Fragen, viele werden aus Scheu und Angst nicht gestellt, viele wegen »Zeitnot« des Arztes nicht gestellt oder nur unbefriedigend beantwortet.

Der Dialog zwischen Arzt und Patient, der Aufbau von Vertrauen, stellt eine große Herausforderung dar und ist die Basis für jedes Aufklärungsgespräch zu klinischen Studien. Dabei sind die Erwartungen und Ängste des Patienten besonders zu berücksichtigen. Viele Patienten wünschen sich, bei der Behandlung ihrer Krebserkrankung einen Eigenbeitrag zu leisten. So fordern, nach einer Arbeit von Wallberg und Mitarbeiter, 87 % der befragten Patientinnen mit Brustkrebs, eine aktive Rolle bei der Therapieentscheidung einzunehmen (Wallberg et al. 2000). Der Patient will demzufolge »Handelnder« und nicht ausschließlich »Behandelter« sein. Die aktive Suche nach »lebensqualitätsunterstützenden« Therapien ist prinzipiell von allen Institutionen im Gesundheitssystem zu fördern, zumal Patienten mit »aktiver« Krankheitsbewältigung eine bessere Prognose und Lebensqualität zu haben scheinen als diejenigen mit »passiver« Krankheitsbewältigung. Erkennt

der Arzt nicht, dass der Krebspatient grundsätzlich den Wunsch nach mehr Autonomie beansprucht, kann es zur Aufkündigung des Arzt-Patienten-Verhältnisses kommen.

Detmar und Mitarbeiter befragten dazu im Rahmen ihrer Studie 273 Patienten, die eine symptomorientierte Chemotherapie erhielten, und zehn Ärzte. Die meisten Patienten gaben an, sowohl über Symptome und körperliche Belange als auch über emotionale Aspekte und andere Bereiche der Lebensqualität mit dem behandelnden Arzt sprechen zu wollen. Frauen hatten im Vergleich zu Männern einen größeren Bedarf an Gesprächen. Ärzte hingegen sahen ihre Hauptaufgabe darin, die körperlichen Symptome ihrer Patienten abzufragen und vermieden meist Fragen zu anderen Lebensbereichen oder verwiesen an andere Institutionen (Detmar et al. 2000). Der Krebspatient in seiner Extremsituation will aber in der Regel nicht an verschiedene Personen und Institutionen verwiesen werden. Die Aufteilung »zu vieler« Kompetenzen verhindert langfristig die positive Krankheitsbewältigung des Patienten und lässt das wichtige Patient-Arzt-Vertrauen nicht entstehen. Dabei ist die Teamarbeit aller beteiligten Disziplinen und Berufsgruppen von entscheidender Bedeutung für die Zufriedenheit des Patienten.

In eigenen Studien an Patientinnen mit Brust- und Eierstockkrebs wurde mehrheitlich gefordert, dass der Arzt sich mehr Zeit für Erklärungen nehmen sollten und dass Patientinnen über Studien informiert werden möchten (Oskay-Özcelik et al. 2007).

Der Zuwachs an ständig neuen Informationen in der Medizin ist so umfangreich geworden, dass es nahezu unmöglich ist, diese auch nur zu sichten. Sowohl der Arzt als auch der Patient begegnen dieser Informationsflut über alte und neue Medien, z. B. Internet. So ergab eine Suchanfrage im Juli 2013 ([www.google.de](http://www.google.de)) unter dem Stichwort »Breast Cancer« insgesamt 199.000.000 Treffer zu diesem Thema. Zunehmend wird der Patient sogar

noch vor dem Arzt mit medizinischen Neuigkeiten konfrontiert, da sich vermeintliche Positivnachrichten zu neuen erfolgreichen »Super-Medikamenten« in der Laienpresse sehr gut vermarkten lassen. Bevor aber »neue« Ergebnisse in den klinischen Alltag implementiert werden können, müssen diese nach den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin interpretiert werden. Hierzu bilden Studien die Grundvoraussetzung. Klinische Studien sind unabdingbar, um Fortschritte in der Krebsbehandlung erreichen und für Patienten die besten und effektivsten Therapiestrategien entwickeln zu können. Der dadurch vermehrte Bedarf an Kommunikation und Diskussion steht in Kontrast zu »weniger Zeit« und »weniger Personal« seitens des unter ökonomischen Druck stehenden Gesundheitssystems.

Nach einer Untersuchung der Brendan-Schmittmann-Stiftung (Waltz 1993) gilt der Arzt in 78 % als bevorzugter Ansprechpartner von Krebspatienten. Darüber hinaus kommt dem Erfahrungsaustausch mit anderen Krebspatienten eine herausragende Rolle zu, in 56 % wurden diese noch vor Angehörigen und Freunden (36 %) genannt. Zum einen sind demnach engagierte Krebspatienten, z. B. aus Selbsthilfeinitiativen, in die Gespräche zu Therapie und Nachsorge mit einzubeziehen, zum anderen ist das soziale Umfeld (Familie, enge Freunde) in die (peri)therapeutische Planung unbedingt zu integrieren. Informationsabende und Informationsmaterial (z. B. Broschüren, Videos), Selbsthilfeinitiativen und die stärkere Einbeziehung aller Mitarbeiter, die gemeinsam von verschiedenen Institutionen getragen und mit Personal versorgt werden, können wirksame und hilfreiche Instrumente für Patient, Angehörige und Arzt sein.

Auch eigene Studien an Frauen mit Brust- oder Eierstockkrebs unterstreichen die herausragende Rolle des Arztes als wichtigste Informations- und Aufklärungsquelle (Oskay-Özcelik et al. 2007, 2010).



Das Wort »Studie« ruft bei einigen Patienten Angst und Unsicherheit hervor. Vor allem das Gefühl, ein »Versuchskaninchen« zu sein, steht bei vielen im Vordergrund. Deshalb sollte der Arzt die Bedeutung, den Ablauf und die Vor- und Nachteile einer Studie ausführlich erklären (s. Kap. 11.1 und 11.2). Bewährt hat sich auch, zu Beginn des Gesprächs das Wort »Studie« als »wissenschaftliche Untersuchung« zu erläutern.

Im Laufe seines Berufslebens führt der onkologisch tätige Arzt ca. 200.000 Gespräche mit Patienten und deren Angehörigen. Das Gespräch zwischen Arzt und Patient muss daher systematisch bereits im Medizinstudium trainiert werden und sollte sich nicht auf die Aneignung von Gesprächstechniken beschränken. Hier existieren große Defizite in der medizinischen Aus- und Fortbildung. Der Arzt, aber auch jede andere Person, die mit Patienten im Rahmen ihrer medizinischen Profession spricht, muss sich dabei der nonverbalen Kommunikation bewusst sein, z. B. Lächeln, Augenkontakt, Handschlag. Ethische und philosophische Aspekte müssen ebenfalls in das Gesprächstraining einbezogen werden. Watzlawick, ein bekannter Psychotherapeut und Philosoph, formulierte es sehr treffend: »Man kann nicht nicht kommunizieren.«

Nach einer Untersuchung der Arbeitsgruppe um Brown bewerteten Krebspatienten sogar die emotionale Unterstützung durch den behandelnden Arzt (74,3 %) als wichtiger als seine Informationen (47,6 %) (Brown et al. 1997).

Die Anforderungen an ein »gutes Gespräch« im Rahmen einer klinischen Studie unterscheiden sich an sich nicht wesentlich von einem Informations- und Aufklärungsgespräch außerhalb von klinischen Studien, werden aber deutlich häufiger vom Monitor oder Auditor kontrolliert. Dies sollte aber nicht der alleinige Grund für eine nachvollziehbare Dokumentation von erfolgter Aufklärung und Information von Studienpatienten sein.

## 10.1.2 Wahrhaftigkeit am Krankenbett

Auch hier hat sich ein deutlicher Wandel in der Gesellschaft vollzogen: War es früher akzeptiert, dem Krebspatienten durch Schweigen und Ignorieren Aussagen zur infausten Prognose zu vermitteln, so ist es heute angebracht, dem Patienten die »Wahrheit« mitzuteilen.

Nach einer eigenen Untersuchung fürchten aber viele Patientinnen, dass der Arzt Ihnen bei schweren Erkrankungen nicht die ganze Wahrheit mitteilt (Oskay-Özcelik et al. 2007), so dass das gesamte medizinische Personal an der Atmosphäre der Transparenz und des Vertrauens arbeiten sollten. Daher ist gerade bei der Betreuung des Patienten durch verschiedene Teamkollegen darauf zu achten, dass zum einen eine gemeinsame Haltung (»Philosophie«) und zum anderen eine abgestimmte Informations- und Aufklärungsstrategie vertreten wird. Widersprüchliche Informationen und Therapieempfehlungen verunsichern meist die Patienten und verursachen häufig Frust auch beim medizinischen Personal.

Oken untersuchte 1961 in den USA das ärztliche Verhalten im Umgang mit Patienten und konnte zeigen, dass nur 10 % der Ärzte ihre Patienten darüber aufklärten, dass sie an Krebs erkrankt waren (Oken 1961). Heute werden in der Regel in den westlichen Industriestaaten nahezu alle Patienten über ihre Krebsdiagnose informiert (Carnes u. Brownlee 1996). Der »passive«, »unmündige« und »unwissende« Patient ist durch den »aktiven«, »mündigen« und »kompetenten« Fachpatienten abgelöst worden. In Entwicklungsländern, aber auch Japan ist diese Situation allerdings noch anders.

»Gute« Nachrichten zu verkünden, ist an sich keine komplexe medizinische Herausforderung; aber dem Patienten »schlechte« Nachrichten mitzuteilen, ohne ihn in ein tiefes Loch zu stürzen – das ist ärztliche Kunst. Auch in einer nach Aktenlage »hoffnungslosen« Situation kann man

positive Aspekte für den weiteren Verlauf finden und diese kommunizieren, ohne »Unwahrheiten« zu versprechen.

### 10.1.3 Bedeutung von Studien für Patienten

Um den weiteren notwendigen medizinischen Fortschritt erzielen zu können, ist die konsequente Durchführung von kontrollierten Studien nach den Regeln der Good Clinical Practice (GCP) Grundvoraussetzung. Ohne Forschung kann und wird es keinen Fortschritt geben. Es geht nicht nur um die Entwicklung neuer operativer oder medikamentöser Therapiemöglichkeiten, sondern auch um die Überprüfung klassischer und traditioneller medizinischer Maßnahmen. Dabei gilt es, die Rahmenbedingungen für die Studienaktivitäten zu optimieren, die nur durch gemeinsame Anstrengungen mit der Industrie, den Kostenträgern, den Verantwortlichen des Gesundheitswesens, den Politikern, aber auch den Ärzten und den Patienten zu verbessern sind.

In klinischen Studien sind Patienten unter »besonderer Betreuung«, sie erhalten in der Regel innovative Therapiekonzepte, deren Überprüfung nur im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen für die Patienten möglich ist. Je nach Studientyp können zwischen der Überprüfung und der Zulassung einer Substanz 10 bis 20 Jahre liegen. Gerade für Krankheitssituationen ohne Heilungschance und mit hoher Rezidivgefahr stellt die Studienbehandlung meist eine zusätzliche Therapieoption dar.

Auf dem weltweit größten Krebskongress in New Orleans 2000 konnte die österreichische Arbeitsgruppe um M. Gnant zeigen, dass Patientinnen mit Brustkrebs innerhalb von klinischen Studien im Vergleich zu Patientinnen außerhalb von Studien deutlich länger lebten. Auch für Eierstockkrebs liegen für Deutschland Daten vor, die einen Überlebensvorteil für diejenigen Patientinnen beschreiben, die sich in Studienzentren behandeln lassen.

Patienten sollten grundsätzlich stärker an der Studienplanung beteiligt werden. In den USA z. B. spielen Patienten bei der Konzeption von Studien eine sehr wichtige Rolle, selbst bei der Zulassung von neuen Medikamenten durch die Food and Drug Administration (FDA). Patienten erleben oftmals die Aufklärung als unverständlich und fordern verständliche Erklärungen sowie schriftliche Informationen. Daher sollten die Informations- und Aufklärungsblätter für Patienten nicht ausschließlich auf juristische Belange überprüft werden, sondern insbesondere auch hinsichtlich Lesbarkeit und Verständlichkeit. Diesbezüglich können Patienten und Patientenorganisationen sinnvoll und effektiv mitarbeiten. Patienten sollten daher frühzeitig in die wissenschaftlichen Konzepte einbezogen werden, um unter anderem gemeinsam mit den Medizinern patientenorientierte Ziele für wissenschaftliche Untersuchungen zu definieren.

## 10.2 Psychologische Aspekte der therapeutischen Maßnahmen

Die Angst vor »aggressiven« Therapien und schweren, unkontrollierten Nebenwirkungen steht für den Patienten sowie seinen Angehörigen und engen Bekannten im Vordergrund und beeinflusst ihr Verhalten maßgeblich. Gerade Behandlungsformen wie Strahlen- und Chemotherapie sind sehr negativ besetzt. Auch hier beeinflussen vor allem das Vertrauen in den Arzt bzw. in die medizinische Institution, die erhaltenen Informationen und die erlebte Aufklärung wesentlich die Bewältigungsstrategien des Patienten (s. auch Kap. 10.1.1).

Neben der dosierten und verständlichen Vermittlung von Informationen zu möglichen Risiken und Nebenwirkungen der jeweiligen Therapie ist besonders auf den Umgang mit Risiken und Nebenwirkungen einzugehen (z. B. Gabe von Wachstumsfaktoren bei Leukozytopenie). Besondere Bedeutung für die Patienten haben der mögliche Einfluss

und die Auswirkung der einzelnen Interventionen auf den Alltag und die Beantwortung der Frage »Was tun, wenn diese Komplikationen auftreten?«. Gerade dieser Aspekt sollte im Arzt-Patienten-Gespräch besonders intensiv diskutiert werden. Erfahrungen im Umgang mit Komplikationen beruhigen eher als die Aussage »Das kann nie passieren, das habe ich noch nie erlebt«. Angaben zu Häufigkeiten unterstützen aber grundsätzlich das vertrauensfördernde Gespräch.

Informationsbroschüren, wie z. B. die Broschüre »Medikamente gegen Eierstock-, Eileiter- und Bauchfellkrebs: Wirkungen und Nebenwirkungen« (Sehouli 2011), können die Gespräche (und deren Nachbereitung) sinnvoll unterstützen.

**Auch wenn es aus organisatorischen und logistischen Gründen unumgänglich ist, dass verschiedene Ärzte in die Betreuung des Patienten involviert sind, sollte eine motivierte und kompetente Person Hauptansprechpartner für den Studienpatienten sein.**



### 10.2.1 Chirurgie

Wenn der operative Eingriff mit dem Verlust von Körperteilen oder Organen verbunden ist, sollte neben der resultierenden Einschränkung oder dem Verlust bestimmter Körperfunktionen grundsätzlich auf die psychischen Aspekte eingegangen werden. In der Gynäkologie z. B. werden ausnahmslos die Intimsphäre und die körperliche und psychische Integrität beeinflusst. Unmittelbar, aber in vielen Fällen auch erst mit einer Latenz von vielen Wochen bis Monaten oder Jahren (z. B. nach einer Ablatio mammae) können schwere depressive Reaktionen eintreten, auf die der Patient bewusst hingewiesen werden sollte, damit er bereits frühzeitig geeignete unterstützende Maßnahmen in Anspruch nehmen kann.

Hierbei sollte eine professionelle Mitbetreuung durch Psychologen oder Psychoonkologen grundsätzlich angesprochen werden.

## 10.2.2 Strahlen- und Chemotherapie

Häufig empfinden die Patienten eine Strahlen- und Chemotherapie negativer und noch »unheimlicher« als eine Operation.

Bereits die Indikation zu einer Krebstherapie mit Medikamenten oder Strahlen verursacht meist Ängste, da der Patient das Gefühl hat, dass eine eventuell vorangegangene Operation unvollständig war und die Erkrankung doch schon weit fortgeschritten sein könnte. Heute wird insgesamt die Indikation zu einer adjuvanten Behandlung (z. B. Mamma-, Ovarial- und Zervixkarzinom) aufgrund von eindrucksvollen Studienergebnissen großzügig gestellt. Deshalb ist bereits bei der Aufklärung zur Operation auf die mögliche (wahrscheinliche) Anschlussbehandlung einzugehen, ohne aber den Patienten durch Details zu sehr zusätzlich zu belasten.

Außerdem ist auf die Wirkungsweise einer Chemo- oder Strahlentherapie (z. B. Hemmung der Zellteilung) und auf den Grund für die Indikationsstellung (z. B. Nennung der Risikofaktoren für ein Wiederauftreten der Krebserkrankung) detailliert einzugehen. Das »Warum« (Rationale für die Therapie) sollte dem Patienten klar werden. Auf die möglichen Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Anämie), deren Auswirkungen und mögliche Vorbeugung sowie Behandlung sollte der Patient vorbereitet und dahingehend ermutigt werden, bei Auftreten von Nebenwirkungen umgehend den Arzt zu informieren. Wichtig ist, hierbei zwischen temporären und anhaltenden unerwünschten Ereignissen zu unterscheiden. Außerdem sollte kurz auf das Nebenwirkungsmanagement sowie die Möglichkeiten der Diagnosestellung und der

Supportivtherapie eingegangen werden. Der Patient und sein soziales Umfeld müssen die Möglichkeit erhalten, sich mit der Therapie zu identifizieren.

In einem Workshop der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e. V. und dem Onkologischen Patientenseminar Berlin-Brandenburg e. V. gaben die Patienten an, dass sie besonders das Warten auf den Arzt (»An- und Abhängen« der Chemotherapie) und die Strahlentherapie an sich (»zu technisch«) psychisch belastet hatten. Das lange Warten auf die Krebstherapie in einer fremden Umgebung empfinden die Patienten als sehr belastend.

Während der Chemo- und Strahlentherapie sollte mit dem Patienten empathisch und kontinuierlich kommuniziert werden. Wichtig erscheinen besonders die Erfahrungen mit der ersten Gabe oder Applikation. Deshalb sollte zu Beginn der Therapie auf Ruhe und eine ausreichende Betreuung geachtet werden. Nach einer Studie an der Frauenklinik der Charité empfinden die Patienten »Musikhören« während einer Chemotherapie als sehr positiv. Weitere Angebote wie psychosomatische Mitbetreuung, Maltherapie und physiotherapeutische Maßnahmen (z. B. Massage, Krankengymnastik) verbessern häufig das Wohlbefinden und sollten großzügig angeboten werden (Robinson 2009; Weblus 2010).

### 10.3 Subjektive Krankheitstheorien

Unter subjektiven Krankheitstheorien werden Erklärungsmodelle für die Entstehung von verschiedenen Krankheiten aus Sicht des Patienten verstanden. Der Terminus Laienhypothese (health belief model) wird häufig als Synonym verwendet.

Die Diskrepanz zwischen den Erklärungstheorien des Arztes und des Patienten wird als eine Hauptursache von

Non-Compliance angesehen. Um auch mögliche Vorurteile und Bedenken gegen bestimmte Therapien besser verstehen zu können, ist die Kenntnis von subjektiven Krankheitstheorien hilfreich. Patienten entwickeln diese Laitheorien im Rahmen ihrer Krankheitsbewältigung. Diese existieren häufig völlig unabhängig von korrekten Zusammenhängen, sind aber aus Sicht des Patienten durchaus »rational«.

In einer der ersten Studien in der Ovar-Sprechstunde der Frauenklinik an der Charité in Berlin wurden insgesamt 53 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom mittels eines semistrukturierten Fragebogens nach ihren subjektiven Theorien zur Entstehung ihrer Erkrankung interviewt (Katsares et al. 2004). Als Gründe gaben diese privaten Stress (58,5 %), Genetik (32,1 %), beruflichen Stress (30,2 %), Ernährung (15,1 %), Virusinfektionen (9,4 %), Umweltverschmutzung (7,5 %) und Nikotin (5,7 %) an. 15 Frauen hatten Hormone über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr eingenommen. 73,3 % dieser Frauen maßten den Hormonen einen Einfluss auf die Karzinomentstehung bei. Andere genannte Gründe waren »Radioaktivität«, »Vergewaltigung«, »vergiftete Lebensmittel«, »Leistenoperation« und »Heimweh«. Drei Patientinnen gaben an, dass sie sich die Frage nach den Ursachen nie gestellt hätten.

Eine ähnliche Studie, die Patientinnen mit Mammakarzinom untersuchte, zeigt vergleichbare Ergebnisse. Besonders interessant war hierbei die Tatsache, dass sich die Gründe von Patientinnen in der adjuvanten (kurativen) Situation nicht von denen von Patientinnen in der metastasierten (palliativen) Situation unterschieden (Oskay-Özcelik et al. 2010).

Die subjektive Krankheitstheorie ist keine unbeeinflussbare Konstante, auch wenn sie im Einzelfall über viele Jahre unverändert bleibt. Wenn erhebliche Gegensätze zwischen den Erklärungstheorien des Patienten und des Arztes aufgedeckt werden, kann nur durch verständliche,



sachliche und mehrzeitige Information und Aufklärung die »Laienhypothese« verändert werden. Dies kann eine Voraussetzung für eine positive Einstellung zur Krankheit und (Studien)Behandlung sein.

### Fallbeispiel

Zu dieser Thematik möchte ich folgendes Fallbeispiel aus meiner klinischen Praxis erzählen:

Ich wollte einer etwa 45-jährigen Patientin zur Teilnahme an eine klinische Studie ermutigen. Bei der Patientin wurde die Diagnose Eierstockkrebs gestellt, die Operation war gut verlaufen. Nun sollte, um das Rückfallrisiko zu verringern, eine Chemotherapie besprochen werden.

Das zu diskutierende Studienkonzept umfasste drei verschiedene Behandlungsregime:

1. Infusion mit Medikament A und Infusion mit Medikament B
2. Infusion mit Medikament A und Infusion mit Medikament C
3. Infusion mit Medikament A und Tablette mit Medikament D

Bei diesem Konzept handelt es sich bei dem Medikament A um das Standardtherapeutikum für diese Krebsituation, die anderen Medikamente waren grundsätzlich auch wirksam bei Eierstockkrebs, neu war aber die Überprüfung der Kombination dieser Medikamente.

Ich erklärte der Patientin detailliert alle potenziellen Wirkungen und Nebenwirkungen wie Haarausfall, Abfall der weißen und roten Blutkörperchen und der Blutplättchen und viele andere mehr.

Der Mann der Patientin machte jedes Mal, wenn eine der Komplikationen genannt wurde, von neuem große Augen, ohne auch nur ein Wort zu sagen. Nach etwa 20 Minuten meiner Erläuterungen stellte mir die Patientin eine Frage.

»Kann ich mir denn nicht eines der Behandlungsregime aussuchen?«. Ich erklärte ihr, dass dies bei einer randomisierten Studie letztendlich zufällig entschieden wird und man die zugeloste Behandlung durchführt, also entweder Behandlungsregime 1, 2 oder 3, und dass ich das auch als Arzt nicht beeinflussen könne und dürfe. »Das ist aber schade«, antwortete sie enttäuscht, »die Behandlungen Nummer 1 und 2 würde ich akzeptieren, aber nicht das Behandlungsregime Nummer 3. Dann kann ich leider an ihrer Studie nicht teilnehmen!«.

Ich konnte es nicht fassen, sie lehnte die Studie ab – und dies trotz meiner so großen Euphorie für diese Studie der Charité. Ich war etwas enttäuscht, respektierte aber natürlich die Entscheidung der Patientin, verstand aber nicht ihre ablehnende Haltung, weshalb ich nachhakte: »Warum können Sie denn die Behandlungsregime 1 und 2, aber nicht 3 akzeptieren? Alle Chemotherapieprotokolle enthalten doch als Grundlage das klassische Standardmedikament.« »Ganz einfach«, erwiderte sie prompt: »Vor etwa 4 Wochen war ich auf einer Städtereise in Istanbul und habe mir dort einen sehr schweren Magen-Darm-Infekt auf einer öffentlichen Toilette eingeholt. Und wenige Tage später wurde bei mir ja dann die Diagnose Eierstockkrebs gestellt, und neben dem Bauchfell waren auch Teile des Darms beteiligt, so dass bei der jetzigen Operation auch am Darm operiert werden musste«. »Und was hat dies mit der Studie zu tun?«, fragte ich skeptisch. »Na verstehen Sie nicht, Herr Doktor, die Darminfektion hat meinen Krebs ausgelöst und alles was meinen Magen-Darm-Trakt belastet, kann für meine Genesung nicht gut sein, daher habe ich beschlossen, keine Tabletten mehr einzunehmen und daher kann ich den Behandlungsarm mit den Tabletten auf keinen Fall wahrnehmen«. Ich versuchte ihr zu erklären, dass dieser Zusammenhang wissenschaftlich mehr als unwahrscheinlich ist, akzeptierte aber ihre Entscheidung.

Es ist nicht ratsam, diese individuellen Erklärungsversuche, die Laienhypothesen, als »völligen Quatsch« abzutun, dies kann zu einem Vertrauensbruch zwischen Arzt und Patient führen und hemmt den Patienten, Ängste und Gedanken dem Arzt mitzuteilen. Vor allem wenn sich Patienten durch die von ihnen aufgestellten Hypothesen selbst die Schuld an der Krebserkrankung geben, ist ihnen zusätzliche professionelle psychotherapeutische Hilfe anzubieten. Ärzte sollten die Patienten aktiv nach den Laienvorstellungen befragen, um auf die teilweise falschen Theorien eingehen zu können und somit eine bessere Compliance zu ermöglichen. Da unvollständige Information und Aufklärung als eine der Hauptursachen für Non-Compliance angesehen wird, ist das Arzt-Patienten-Gespräch noch intensiver zu gestalten. Ansonsten hat der Patient keine Möglichkeit, die verschiedenen Krankheitstheorien abzuwägen und eine positive Krankheitsbewältigung zu erfahren.



## 11 Arzt-Patienten-Gespräch

---

---

## 11.1 Prinzipielle Aspekte

### 11.1.1 Allgemeine Grundsätze

- Das Aufklärungsgespräch sollte systematisch vorbereitet werden.
- Der aufklärende Arzt sollte dem Patienten vorher bekannt sein.
- Der Patient sollte durch Vorgespräche informiert werden, damit er sich auf das Gespräch vorbereiten kann, z. B. Fragen formulieren oder Angehörige verständigen und in das Gespräch einbinden.
- Die Aufklärung muss grundsätzlich schrittweise erfolgen; der Patient muss Gelegenheit haben, Vertrauen aufzubauen.
- Am Anfang sollte immer das gesprochene Wort stehen, erst später Dokumente ausgeben.
- Schriftliche Informationen sollten dem Patienten grundsätzlich erst nach einem Vorgespräch ausgehändigt werden, sie können als Grundlage für das eigentliche Gespräch zur Studie dienen.
- Ort, Zeitpunkt und Zeitrahmen des Gesprächs müssen geplant werden.
- Aufklärung ist einer der zentralsten ärztlichen Aufgaben und kann nicht delegiert werden, der Arzt sollte und muss die Person sein, die den Patienten zuerst informiert. Kommt beispielsweise die Studienschwester zu einem Patienten, ohne dass der Arzt (Prüfer) den Patienten vorab persönlich über die geplante Studie informiert hat, kann dies zu einem Vertrauensbruch führen und sich somit negativ auf den Einschluss in die Studie auswirken.

### 11.1.2 Gesprächsführung

- Der Arzt sollte dem Patienten vorab die Ziele, die wesentlichen Inhalte des Gesprächs, aber auch die voraussichtliche Gesprächsdauer mitteilen.

- Der Arzt sollte sich insbesondere bei »schwierigen Gesprächen« sowohl mental als auch bezüglich der Rahmenbedingungen vorbereiten.
- Der Patient sollte durch die Gesprächsführung nicht das Gefühl haben, man wolle ihn zu etwas überreden.
- Dem Patienten stets Raum und Zeit geben, die Informationen zu verdauen und die eigenen Erwartungen und Präferenzen einfließen zu lassen.
- Das Gespräch sollte stets mit Respekt gegenüber den Gedanken und Gefühlen des Patienten erfolgen.
- Kein Mensch möchte das Gefühl haben, er sei nur eine »Karteinummer«, daher auf individuelle Aspekte der Patienten (Bildung, Persönlichkeit, soziale Strukturen) Rücksicht nehmen.
- Es ist darauf zu achten, dass die nonverbale (Körpersprache) mit der verbalen Kommunikation übereinstimmt.
- Blickkontakt unterstützt meist die Vertrauensbildung.
- Die Sprache sollte verständlich sein (Fachausdrücke vermeiden), damit der Patient auch nachvollziehen kann, worum es geht. Das Gespräch ist kein wissenschaftlicher Vortrag zum Thema!
- Das Gespräch sollte ruhig und ohne Hektik (Zeitdruck) geführt werden.
- Der Patient sollte grundsätzlich die Möglichkeit haben, ausreden zu dürfen. Der Arzt sollte die Ängste des Patienten erkennen, ihn zu Fragen motivieren und diese auch beantworten. Ist die Zeit des Arztes begrenzt, sollte er bei Bedarf einen verbindlichen weiteren Termin vereinbaren.
- Organisatorische Fragen für den Patienten sollten unbedingt mit in das Gespräch eingebunden werden: Wann findet die Therapie statt? Welche organisatorischen Hilfestellungen gibt es? Welche Belastungen kommen auf den Patienten zu, wie wird sein Alltag durch die Behandlung beeinflusst?
- Das praktische Vorgehen muss erläutert werden: Wie wird die Therapie appliziert? Welche Nebenwirkungen sind zu erwarten? Was kann man dagegen tun? Wann

müssen welche Untersuchungen durchgeführt werden?

- Wichtig ist zu betonen, dass bei Auftreten von Nebenwirkungen oder sonstigen Problemen stets geholfen wird: z. B. durch die grundsätzliche Möglichkeit einer stationären Aufnahme, durch Einbinden des Hausarztes in die Therapie und den 24-Stunden-Bereitschaftsdienst der Rettungsstelle des Krankenhauses.
- Familie oder Bekannte können in das Gespräch eingebunden werden, vorausgesetzt der Patient wünscht dies (aktiv danach fragen!). Den Angehörigen wird damit die Möglichkeit gegeben, die Therapieentscheidung im Rahmen einer Studie zu verstehen, um so den Patienten besser unterstützen zu können. Aber es geht stets primär um den Patienten.

### Fallbeispiel

Dass eine verständliche Sprache entscheidend für eine gute Kommunikation zwischen Arzt und Patient ist, verdeutlicht die folgende Geschichte, die sich tatsächlich so ereignete:

Als junger Arzt klärte ich eine junge Patientin mit fortgeschrittenem Brustkrebs auf. Der Krebs hatte bereits mehrere der entfernten Lymphknoten befallen. Aufgrund des hohen Rückfallrisikos ihrer Krebserkrankung sollte eine Chemotherapie angeschlossen werden. Sie war zur Teilnahme an einer Studie geeignet, da sie deren Einschlusskriterien erfüllte. Bei diesem Konzept wurden zwei Therapiearme miteinander verglichen: a) eine klassische Behandlung mit einer Chemotherapie im dreiwöchentlichen Rhythmus und b) ein sogenannter dosisintensivierter Behandlungsarm mit wöchentlich applizierter Chemotherapie. Ich gab mir alle Mühe, der jungen Frau und Mutter von zwei kleinen Kindern die Chancen und Risiken des Studienkonzepts zu erklären und ihr Mut zuzusprechen. Obwohl ich noch so viel in der Klinik zu erledigen hatte, nahm ich mir alle Zeit der Welt für dieses so wichtige Gespräch. Es fiel mir bei diesem Schicksal auch



nicht leicht, meine Gefühle im Griff zu behalten. Nach fast einer Stunde Erklärungen, die mir nicht so leicht fielen, willigte die Patientin in die Studie ein. Ich freute mich, der Patientin dieses Angebot gemacht zu haben. Sie schien zufrieden, ich war es nun auch. Auf dem Weg zur Tür des Krankenzimmers bat sie mich aber noch um eine Antwort ihrer wirklich allerletzten Frage: »Lieber Herr Doktor, ich finde dieses Konzept wirklich toll, aber meinen Sie nicht, dass eine Chemotherapie über zwei Arme zu viel ist?«. Mir blieb vorerst der Atem weg, hatte ich doch gedacht, alles Unklare detailliert erklärt zu haben. Ich lief zurück, setzte mich noch einmal hin und erläuterte ihr den Unterschied von Behandlungsarmen im Rahmen einer Studie und echten Menschenarmen. Wir lachten und lachten über dieses Missverständnis und vergaßen darüber sogar einen Moment lang das an sich so ernste Thema.

### 11.2 Checkliste für das Aufklärungsgespräch

Folgende Aspekte sollten individuell an den jeweiligen Patienten angepasst werden (Einzelheiten s. Kap. 11.10):

- Vorinformationen
- Vorbereitung des Aufklärungsgesprächs
- Gesprächstechnik

### 11.3 Aufklärung und Studieneinschluss der älteren Patientin

Bei der Aufklärung der älteren Patientin sollten ihre Besonderheiten bedacht werden. Ältere Patientinnen sind in klinischen Studien weit unterrepräsentiert. Daher ist es nicht zuletzt aus wissenschaftlicher und klinischer Sicht absolut sinnvoll, darauf zu achten, dass ältere Patientinnen leitliniengerecht und in Studien behandelt werden. Prinzipiell spricht nämlich das Alter an sich weder gegen eine spezielle Krebstherapie noch gegen eine Studienteilnahme. Auch eine hochbetagte Patientin eignet sich für

eine systemische Behandlung, wenn sie sich körperlich und funktionell in einem guten Zustand befindet, wenn also insbesondere keine oder wenig Komorbiditäten vorhanden sind. Um dies zu prüfen, ist es angemessen, im Vorfeld einer solchen Behandlung ein einfaches geriatrisches Assessment durchzuführen, d. h. die Komorbiditäten sorgfältig zu eruieren, sämtliche Komedikationen zu erfragen und ggf. die Notwendigkeit der Einnahme zu prüfen sowie die körperliche Leistungsfähigkeit, z. B. durch den Timed-up-and-go-Test, und die kognitiven Funktionen durch den Uhrenzeigentest zu beurteilen. Bei älteren Patientinnen gibt es häufiger Bedenken bezüglich des Sinns und der Nebenwirkungen einer Chemotherapie. An dieser Stelle des Aufklärungsgesprächs kann darauf verwiesen werden, dass die Lebensqualität bei Nicht- oder unzureichender Behandlung infolge einer fortschreitenden Tumorerkrankung ebenso oder noch stärker beeinträchtigt sein kann als durch die etwaige Chemotherapie. Außerdem können manche Toxizitäten wie Nausea und Emesis im Alter sogar seltener auftreten. Andere Toxizitäten wie die Hämatotoxizität können durch geeignete prophylaktische Maßnahmen wie die großzügige Gabe von G-CSF (Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor, engl. Granulocyte-Colony Stimulating Factor) und Erythropoetin ein ebenso geringes Risiko erreicht werden wie bei der jüngeren Patientin.

Natürlich sollte der Prüfer selbst auch vom Studienein-  
schluss überzeugt sein und diese Überzeugung gegenüber  
der Patientin und ggf. auch ihren Angehörigen vertreten,  
um die bei älteren Patienten geringere Compliance zu  
verbessern. Gerade die in klinischen Studien häufiger  
gewährleistete Kontinuität der behandelnden Ärzte und  
des Pflegepersonals durch Study Nurses und Prüfer und  
die nicht selten engmaschigere Überwachung mittels La-  
borkontrollen und bildgebender Diagnostik in klinischen  
Studien stellt dabei ein weiteres Argument für die ältere  
Patientin dar, sich überhaupt einer systemischen Therapie  
zu unterziehen.

Für das Aufklärungsgespräch der älteren Patientin bzw. des älteren Patienten sind folgende Besonderheiten zu beachten:

- Das Gesprächstempo sollte im Vergleich zu jüngeren Patienten im Allgemeinen etwas niedriger sein, zumal vorher geklärt werden muss, ob die Patientin durch Sehstörungen (Glaukom, Katarakt) und/oder Schwerhörigkeit zusätzlich beeinträchtigt ist.
- Gerade bei der älteren Patientin sollten die sozialen Umstände berücksichtigt und gleichzeitig enge Verwandte und Bekannte in die Planung von medizinischen Interventionen eingebunden werden.
- Da ältere Patientinnen und Patienten häufig mehrere Komorbiditäten aufweisen, ist Polypharmazie häufig, so dass häufiger mit Wechselwirkungen zu rechnen ist. Daher sollte die Komplikation vor Studien- bzw. Krebstherapie klinisch auf ihre Notwendigkeit im interdisziplinären Konsens geprüft werden und, wenn möglich, die Tablettenzahl reduziert werden.

Zum Abschluss dieses Kapitels noch eine kleine, amüsante Geschichte, die mir vor Kurzem der berühmte Schriftsteller, Drehbuchautor und Regisseur Wolfgang Kohlhaase nach einem gemeinsamen Abendessen erzählte. Sein Vater, um die 80 Jahre alt und in der ehemaligen DDR lebend, musste seine Herzmedikamente einnehmen, vergaß diese aber häufig. Wolfgang Kohlhaase, besorgt um die Gesundheit seines Vaters, bat ihn, doch an sie zu denken. Sein Vater vergaß aber weiterhin, seine Tabletten einzunehmen. Daraufhin stellte Wolfgang Kohlhaase 7 Whisky-Gläser auf den Tisch und legte jeweils eine Herztablette dazu. Ganz stolz auf seine Idee, stellte er seinem Vater die Motivationshilfe für die tägliche Tabletteneinnahme vor. Auch der Vater war ganz angetan von der Idee seines Sohnes. Nach einer Woche und ganz gespannt, ob sein Vater diesmal die Tabletten eingenommen hatte, lief Wolfgang Kohlhaase schnellen Schrittes zur Wohnung seines Vaters. Als die Tür aufging, rannte er direkt zum Tisch mit den 7 Whisky-Gläsern – und ja – alle Tabletten waren weg. Er hatte es

geschafft und freute sich sehr über ihren gemeinsamen Erfolg. Einige Stunden später erzählte der Vater jedoch, dass er die Tabletten leider erneut vergessen hätte und er aus Angst, seinen Sohn zu enttäuschen, kurz vor dem Besuch alle sieben Tabletten auf einmal eingenommen hätte. »Was? Das kannst du doch nicht machen, das sind doch Herzmedikamente, eine Überdosis kann dein Leben gefährden!«, sagte der Sohn. Doch der Vater lächelte nur und antwortete selbstbewusst: »Mein Sohn, habe keine Angst, auf der Packung mit 50 Tabletten hing noch das Preisschild, 3 Mark 50, da kann doch nichts drin sein«.

#### 11.4 Studien bei Kindern

Kinder sind keine kleinen Erwachsenen, und Neugeborene sind keine kleinen Kinder – sie haben es mit anderen Krankheiten zu tun, sie reagieren anders auf Medikamente und verstoffwechseln sie anders als Erwachsene. Ergebnisse aus Studien mit Erwachsenen lassen sich deshalb nicht unbedingt auf Kinder übertragen. Bei Arzneimittelzulassungen werden kleine Kinder häufig, Schwangere und stillende Mütter praktisch immer ausgelassen. Dieser Umstand führt zu einem hohen Maß an »Off-Label-Use« von Medikamenten bei Kindern, vor allem Neugeborenen. Andererseits werden mehr als 90 % der Kinder mit malignen Erkrankungen im Rahmen multizentrischer, meist stratifizierter und randomisierter Therapiestudien behandelt, die mit einer Qualitätssicherung auf hohem Niveau einhergehen.

- Die besonderen Bedingungen der Teilnahme von Kindern an klinischen Studien werden durch die EU-Richtlinie 2001/20/EG zur guten klinischen Praxis (GCP) und durch das Arzneimittelgesetz (AMG) rechtsverbindlich festgelegt.
- Bei Kindern handelt es sich um nicht oder nur bedingt einwilligungsfähige Patienten. Zur Teilnahme an der Studie ist zunächst die Einwilligung der ärztlich aufge-

klären gesetzlichen Vertreter – in der Regel der beiden Eltern – einzuholen. Die Teilnahme muss zudem dem (mutmaßlichen) Willen des Kindes entsprechen. Die Einwilligung des Kindes ist zusätzlich einzuholen, sobald das Kind eine altersgerecht formulierte pädiatrische Aufklärung erfassen kann, was spätestens mit der Schulreife der Fall ist. Die Teilnahme kann jederzeit von den gesetzlichen Vertretern oder vom Kind widerrufen werden.

- Studien an Kindern dürfen keine Anreize oder finanziellen Vergünstigungen enthalten, die über eine Aufwandsentschädigung hinausgehen.
- Studien an Kindern sind nur zulässig, wenn sie mit einem Nutzen für das betroffene Kind oder für die Gruppe der Kinder mit der zu behandelnden Krankheit verbunden sind. Damit entfallen Studien, die nur auf die Erforschung der Pharmakokinetik oder der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln abzielen.
- Bei Kindern sind im Studienprotokoll Maßnahmen zur Schmerzminderung (Festlegung maximal erlaubter Anzahl von Venenpunktionsversuchen) und zur Minimierung des entnommenen Blutvolumens anzugeben.

Aus dem vorher Gesagten ergibt sich, dass klinische Studien bei Kindern aufwendiger und somit teurer sind als bei Erwachsenen. Schwerwiegende Krankheiten bei Kindern sind andererseits selten und stellen deshalb in der Regel kein lukratives Indikationsgebiet für pharmazeutische Neuentwicklungen dar. Die EU-Kinderarzneimittelverordnung verpflichtet deshalb Arzneimittelhersteller, bei der Einreichung eines Zulassungsantrags für ein neues Medikament ein vom Pädiatrieausschuss (PDCO) akzeptiertes und der Europäischen Arzneimittelagentur in London gutgeheißenes pädiatrisches Prüfkonzept (Pediatric Investigation Plan, PIP) vorzulegen. Als Anreiz zur Erprobung neuer Arzneimittel auch bei Kindern winkt eine Verlängerung des Patentschutzes um sechs Monate oder eine zehnjährige Schutzfrist für eine genehmigte pädiatrische Verwendung.

Die formale Zulassung eines Medikaments besagt nicht, dass es damit besonders gut oder sicher sei. Beispielsweise war jahrzehntelang Koffein nicht als Medikament zugelassen, wurde aber mit wesentlich weniger Nebenwirkungen zur Therapie und Prophylaxe von Frühgeborenen-Apnoen eingesetzt als das als Medikament erhältliche chemisch verwandte Methylxanthin Theophyllin. Die Zulassung von Koffein als Medikament erfolgte erst, nachdem eine weltweite, aus kanadischen und australischen Steuermitteln finanzierte Multicenterstudie gezeigt hatte, dass sich mit dem Einsatz von Koffein die Rate chronischer Lungenerkrankungen und Zerebralpareesen signifikant verringern ließ. Die nachfolgende Zulassung von Koffein als Medikament erhöhte drastisch den Preis, ohne dass damit ein Sicherheitsgewinn verbunden gewesen wäre. Andererseits führen primär von klinisch tätigen Ärzten durchgeführte Studien (Investigator Initiated Trials) an Kindern mit Medikamenten, deren Patentschutz abgelaufen ist, fast nie zu einer Indikationsausweitung auf die untersuchte Patientengruppe, weil die damit verbundenen administrativen Kosten sich für die beantragende Firma nicht amortisieren.

## 11.5 Aufklärung und Studieneinschluss von Migrantinnen und Migranten

Aufgrund der gesellschaftlichen Veränderungen gehören erfreulicherweise Migrantinnen und Migranten auch zum medizinischen Alltag. Zudem suchen immer mehr Menschen der Nachbarstaaten, aber auch anderer Kontinente das deutsche Gesundheitssystem für die Diagnostik und Behandlung ihrer komplexen Krankheiten auf.

Studien belegen, dass 90 % der niedergelassenen Kinder- und Frauenärzte ausländische Patienten betreuen (Yilderim-Fahlbusch 2003).

Das Thema Migration in der Medizin und Studienbehandlung ist bisher noch sehr unzureichend untersucht. Eine Theorie beschreibt die Migration als ein Trauma (Kohtemeyer 1994). Der Begriff Migrant ist vielschichtig. Häufig werden die verschiedenen Aspekte der Migrantinnen und Migranten (z. B. Herkunft, Religion, Bildungsstatus, Dauer des Aufenthalts, Motivation der Migration) kaum berücksichtigt. Eine oberflächliche Betrachtung dieser komplexen Thematik behindert aber eine ergebnisorientierte Diskussion.

Es lassen sich Menschen mit einer Zuwanderungsgeschichte unterscheiden, die mit dem Gedanken an die Rückkehr in ihre primäre Heimat migrieren und solche, für die die physische Migration ihrer selbst und der anderer Familienmitglieder eher endgültig ist. Die Gründe für die Migration sind ebenfalls sehr wichtig: Es ist ein Unterschied, ob die Menschen selbst entschieden haben, zu migrieren oder ob sie diese Entscheidungsfreiheit nicht hatten, ob sie bei ihrer Ankunft willkommen waren oder abgelehnt wurden (Llorca Diaz 2013). Die unterschiedlichen soziokulturellen Erfahrungen können zu Disharmonien und Missverständnissen in der Arzt-Patienten-Kommunikation führen. Die Sprachschwierigkeiten, insbesondere von Menschen mit Zuwanderungsgeschichte der ersten Generation, können die Kommunikation erheblich beeinträchtigen, hier ist die Einbindung von Landessprachlern unbedingt notwendig.

Im Allgemeinen sind Migranten stärker familiär eingebunden, wobei häufig die Kinder der zweiten Generation als primäre Ansprechpersonen für die erste Generation (die Eltern) fungieren möchten. So sollte frühzeitig angesprochen und definiert werden, welcher Angehörige der direkte Ansprechpartner ist. Dies darf aber nur nach Rücksprache der Patientin bzw. des Patienten erfolgen. Auch hier gilt: Es geht primär um den Patienten!

Die Einbindung von Familienangehörigen (z. B. Sohn, Tochter) kann zum einen positiv sein, zum anderen aber auch weitere Kommunikationsprobleme verursachen, wenn aus Scham, Angst oder falsch verstandenem Respekt oder Unsicherheit wesentliche Elemente der Gespräche an die Mutter oder den Vater nicht weiterkommuniziert werden. Dies trifft auch auf die im Klinikalltag häufig praktizierten Improvisationen mit zufälligen ausländischen Dolmetschern wie Bettenachbarn oder nichtmedizinischem Personal zu. Dass Übersetzungen dieses Personenkreises grundsätzlich keine Erfolg versprechende Grundlage für eine adäquate Arzt-Patienten-Kommunikation darstellen, ist leicht vorstellbar.

Trotz der Tatsache, dass Migrantinnen und Migranten bei allen Krankheitsbildern stark vertreten sind, scheint ihre Einbindung in klinische Studien in Deutschland unterrepräsentiert zu sein. Die Gründe hierfür sind bisher nur unzureichend wissenschaftlich bearbeitet. Diskutiert wird u. a., dass Migrantinnen weniger Studien angeboten bekommen und zum anderen häufiger ablehnen, da sie darin keine Vorteile für ihre Behandlung sehen. Anzunehmen ist aber, dass diese nach verständlicher Information und Aufklärung grundsätzlich genauso häufig ihre Studienteilnahme geben würden wie Patientinnen und Patienten ohne Zuwanderungsgeschichte. So liegen interessanterweise nur für die wenigsten Studien von der Ethikkommission genehmigte Informations- und Aufklärungsbögen in türkischer oder anderer Sprache vor. Dieser Zustand sollte in zukünftigen Studien unbedingt verändert werden. Liegt eine Einverständniserklärung nur in deutscher Sprache vor, sollte mit der zuständigen Ethikkommission Rücksprache gehalten und das Vorgehen abgesprochen werden. Indem der Arzt sich eine adäquate Auseinandersetzung mit seinem vermeintlich »Fremden, Anderen oder doch auch Vertrauten« vorstellen kann, öffnet er die Tür für den Patienten.



**Die eigene Schwächen nicht in das Fremde zu projizieren, darin liegt die eigentliche Stärke und die Herausforderung (Erdheim 2000).** !

Der Arzt muss grundsätzlich im Rahmen seiner Aufklärungspflicht sicherstellen, dass die Patientin bzw. der Patient die Aufklärung zu der medizinischen Maßnahme inhaltlich verstanden hat. Die alleinige Unterschrift eines ausländischen Patienten hat keine ausreichende Beweiskraft dafür, dass er den Text inhaltlich verstanden hat. Die Unterschrift der dolmetschenden Person (dritte Person) ist auch aus beweisrechtlichen Gründen geboten.

Informations- und Aufklärungsmaterialien sollten für verschiedene Sprachen weiterentwickelt werden.

### 11.6 Wie motiviere ich Patienten zur Teilnahme an klinischen Studien?

**Erfolgreiche Medizin, mit der Patient und Arzt gleichermaßen zufrieden sind, ist ohne Motivation nicht möglich. Dabei ist das Arzt-Patienten-Gespräch das Motivationsinstrument überhaupt.** !

Unter Motivation wird der Vorgang verstanden, in dem ein Motiv aktiviert und eine Handlung oder ein Denken in Gang gesetzt wird. Damit ist nicht Manipulation des Patienten gemeint! Manipulation bedeutet, dem Patienten mit unfairen Techniken zu begegnen.

Analog den vier Grundregeln von Geisler (1992) sollten folgende Fragen vor dem Aufklärungsgespräch gestellt werden:

- Ist der Patient überhaupt motivierbar? Zeigt er Interesse?
- Wie wichtig ist das Ziel der Motivation? Hiermit ist gemeint, dass die Gründe für die Studientherapiewahl für den Patienten erkennbar und verständlich sein

müssen. Wichtig ist zudem, dass der Patient die Rationale, die Notwendigkeit der Studie verstehen kann.

- Wo liegen die größten Widerstände?
- Bin ich als Arzt selbst genügend motiviert? Der Motivationserfolg in Bezug auf den Patienten ist sehr eng mit der Einstellung des aufklärenden Arztes verbunden. Der Arzt ist somit wichtigster Motivations- und Demotivationsfaktor.

Motivation wird von allgemeinen Bedürfnissen beeinflusst (Corell 1997). Psychologische Grundbedürfnisse sind:

- Unabhängigkeit
- Selbstachtung
- Vertrauen und Zuneigung
- Sicherheit und Geborgenheit
- soziale Anerkennung

Es ist möglich, andere Menschen zu motivieren, wenn man ihre Bedürfnisse kennt. So können z. B. kognitive Bedürfnisse von Patienten befriedigt werden, indem Wissen und neueste Erkenntnisse, z. B. zu den Studienmedikamenten, vermittelt werden. Sicherheitsbedürfnissen, die Ursache für Ängste und Unsicherheiten sein können, kann begegnet werden, indem die Studie transparent vorgestellt wird, die Untersuchungsmethoden und -zeiträume detailliert erläutert und dem Patienten in schriftlicher Form ausgehändigt werden.

Die allgemeinen Aspekte zur Teilnahme an klinischen Studien, wie sie in den Abschnitten 11.8 (»Gründe der Nichtteilnahme und des Studienabbruchs aus Sicht des Patienten«) und 11.9 (»Wie erkläre ich Randomisierung?«) beschrieben sind, haben ebenfalls einen wichtigen Einfluss auf die Motivation.

Dabei sollte der Arzt gegenüber dem Patienten die wichtigsten Vorteile einer Studienteilnahme besonders hervorheben:

- potenzieller Zugang zu modernen Therapien, die außer

- halb von Studienbehandlungen nicht verfügbar sind
- eine zusätzliche Behandlungsoption, was besonders bei seltenen Krankheiten von Vorteil ist, da hier die Therapieoptionen meist grundsätzlich sehr limitiert sind
  - Durch die Studienteilnahme kann der Patient einen wichtigen (Selbst)Beitrag für die Weiterentwicklung der Therapie und die Forschung in der Medizin leisten, von denen andere Patienten in Zukunft profitieren können.
  - eine besonders sorgfältige Beobachtung (z. B. Prüfung seiner Akten von mehreren Personen wie Arzt, Monitor etc.)
  - wichtige Qualitätskontrolle

In einer Promotionsarbeit an der Frauenklinik der Charité untersuchte Dörte Schmieta (Betreuer: Dr. S. Paepke, Prof. Dr. J. Sehouli) die psychosoziale Befindlichkeit von Patientinnen mit malignen Erkrankungen, die sich einer Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie unterziehen (Schmieta 2010). Nur 13 % der Patientinnen hatten bei dieser Untersuchung das Gefühl, ein »Versuchsobjekt« zu sein. 87 % der befragten Frauen hatten den Eindruck, dass der aufklärende Arzt selbst vom Vorteil der Behandlung überzeugt war. Der größte Anteil (87 %) der Patientinnen hatte »volles Vertrauen« in den aufklärenden Arzt.

### Häufige Kommentare sind:

»Wenn meine Teilnahme an der Studie zur Verbesserung von Krebstherapien führen kann, so hat sich meine Einwilligung schon deshalb gelohnt.«

»Ich glaube, dass man als Studienteilnehmerin mehr Aufmerksamkeit und Beobachtung seitens der Ärzte bekommt als Patientinnen in Standardtherapien.«

In dieser Arbeit wurde auch die Frage gestellt, welche Vorteile die Patientinnen von der Teilnahme an einer Studie erwarten. Tabelle 3 zeigt eine Rangliste der häufigsten Angaben.

Tab. 3: Vorteile einer Studienteilnahme aus Patientensicht

Teilnahmegrund	Anzahl	Prozent
bessere Wirkung, bessere Überlebenschancen	27/51	52,9
Brusterhalt, organschonende Operation* weniger Komplikationen, geringere Nebenwirkungen	25/31	80,6*
Heilung	17/51	33,3
bessere Betreuung, genauere Beobachtung	16/51	31,4
Altruismus	14/51	27,5
individuellere, optimale Dosierung	7/51	13,7
höhere Lebensqualität	5/51	9,8
keine Aussage aufgrund mangelnder Vergleichsmöglichkeit	4/51	7,8
	1/51	2,0

\* Patientinnen, die an einer neoadjuvanten Therapiestudie  
(GeparDuo, GeparTrio) teilnahmen

Nachfolgende Tabelle 4 fasst noch einmal die Vor- und Nachteile von Studien zusammen und liefert darüber hinaus auch Argumente für die Teilnahme an einer Studie.

Tab. 4: Vor- und Nachteile einer Studienteilnahme sowie Argumente zur Studienmotivation

Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapieoptimierung nur über Studien möglich</li> <li>• hohe Transparenz</li> <li>• moderne Behandlung</li> <li>• systematische Erfassung der Wirkung und Nebenwirkung</li> <li>• vorliegendes Gesamtkonzept</li> <li>• meist Kostenersparnis (z. B. durch Studienware)</li> <li>• Qualitätsmerkmal</li> <li>• Selbstbeitrag des Patienten</li> </ul>
Nachteile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nur wenige, die die Vorteile nicht überwiegen:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• insgesamt weniger Erfahrung als bei Standardtherapie (abhängig vom Typ der Studie, z. B. Phase I)</li> <li>• ggf. größerer Aufwand für Patient (z. B. Lebensqualitätsbögen) und Arzt (Dokumentation)</li> </ul> </li> </ul>
Studienmotivation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aura schaffen (für Patienten und Personal)             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studien sind positiv!</li> <li>• Studien sind wichtig!</li> <li>• Studien sind selbstverständlich!</li> </ul> </li> <li>• Konzeptschutz (Compliance-Verteidigung)             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angehörige/Freunde einbinden!</li> <li>• Hausärzte/niedergelassene Ärzte einbinden!</li> </ul> </li> </ul>

### 11.7 Gründe für eine Nichtteilnahme an Studien und einen Studienabbruch aus Sicht des Patienten

Die Gründe für eine Nichtteilnahme oder einen Ausstieg sind vielfältig und werden von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst. Hierzu gehören sowohl prinzipielle Vorbehalte gegenüber Studien als auch individuelle Gründe, z. B. fehlendes Vertrauen, Angst vor Nebenwirkungen, Angst davor, ein »Versuchskaninchen« zu sein.

Da die einzelnen Gründe einer Nichtteilnahme nicht unkritisch auf alle Kliniken und Praxen zu übertragen sind, sollte das »Ärzteteam« eine individuelle Bestandsaufnahme anstreben und versuchen, die Gründe der einzelnen Patienten individuell zu erörtern. So kann es gelingen, Gemeinsamkeiten zu identifizieren und das Aufklärungsverhalten zu optimieren. Die Nichtteilnahme an Studien und der vorzeitige Abbruch auf Wunsch des Patienten gehören in das komplexe Gebiet der Compliance und Non-Compliance.

Unter Compliance wird die Bereitschaft des Patienten verstanden, eine medizinische Empfehlung zu befolgen. Im Allgemeinen ist die Einnahme bestimmter Arzneien gemeint, die Compliance ist aber ebenso wichtig in der Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Auch bei der Frage der Studienteilnahme spielt Compliance eine herausragende Rolle.

Non-Compliance kann das Ergebnis eines Motivationsmisserfolgs sein. In der Psychologie wird das Phänomen der Non-Compliance als Theorie der kognitiven Dissonanz beschrieben.

Im Allgemeinen glaubt der Arzt, über das Phänomen der Non-Compliance Bescheid zu wissen, in der Regel überschätzt er aber die Compliance seiner Patienten und ist nicht selten der Letzte in der Informationskette, der von einer Non-Compliance erfährt (Sackett u. Snow 1979).

Es gibt den Versuch, Compliance in der Arzneimittelbehandlung zu quantifizieren über die Formel (Heuer et al. 1999):

**i**

**Compliance (%) = applizierte Menge an Arzneimittel x  
100/verordnete Menge an Arzneimittel**

Analog kann eine Einschlussrate für einzelne Ärzte oder Ärzteteams berechnet werden:

**Einschlussrate (%) = Anzahl eingeschlossene Patienten x 100/Patienten, denen Studienbehandlung empfohlen wurde**

**i**

Diese Formel besitzt selbstredend keine Allgemeingültigkeit und berücksichtigt nicht die Zahl der Studienabbrecher oder groben Protokollverletzungen, die ebenfalls Formen der Non-Compliance darstellen. Als Orientierung sollte aber die Rate mindestens 80 % betragen. Höhere Einbußen der Einschlussrate können Hinweise für Defizite im Studienprotokoll oder in der Arzt-Patienten-Kommunikation sein und bedürfen einer detaillierten Analyse.

Ursachen einer Non-Compliance oder Nichtteilnahme an klinischen Studien können prinzipiell verschiedenen Bereichen zugeordnet werden:

- Krankheit
- Therapieschema
- Interaktion Arzt – Patient, Arzt – Arzt
- Patient und seinem (familiären) Umfeld

### 11.7.1 Krankheit

Hierunter sind Auswirkungen der Erkrankung selbst gemeint, wobei die Art der Erkrankung, ihr Schweregrad (Symptome) und die Krankheitsdauer Einfluss haben (Whitney et al. 1993). So können besonders psychiatrische Erkrankungen wie Demenz oder Schizophrenie die Kommunikation erschweren. Häufig werden deshalb diese Patienten in Studienprotokollen generell ausgeschlossen (Ausschlusskriterien). Ferner scheinen Patienten mit chronischen Erkrankungen oder sehr langen Erkrankungsverläufen eher häufiger ihre Zusage zur Teilnahme an einer Studie zu versagen.

Die Schwere der Erkrankung definiert der Patient im Allgemeinen über die Symptomatik, welche sein Verhalten erheblich beeinflusst. Fehlen Symptome der Erkrankung, wie es oft der Fall ist bei Studien zu adjuvanten Therapien, z. B. des Mammakarzinoms, sind einige Patientinnen nur schwer vom Nutzen einer Therapie zu überzeugen, die kurzfristig Nebenwirkungen und Einbußen der Lebensqualität verursacht. Patienten mit erheblichen Symptomen sind in der Regel überaus therapie- und studienwillig (Spliker 1991).

Gerade bei Patienten, die bereits zu einem früheren Zeitpunkt an einer Studie teilgenommen und dabei negative Erfahrungen mit der Therapie bzw. Betreuung gesammelt haben, kann die Non-Compliance hoch sein. Hier ist es außerordentlich wichtig, die Probleme zu identifizieren und gemeinsam mit dem Patienten zu diskutieren.

Eine eigene Studie der Charité zeigte aber, dass der Großteil der Patientinnen trotz negativen Ausgangs wegen eines Rückfalls (Rezidivs) einer erneuten Studienbehandlung zustimmte (Schmieta 2010).

### 11.7.2 Therapieschema

Bei der Studienteilnahme spielen Applikationsform und Anzahl der einzunehmenden Medikamente, Therapieintervalle, resultierende Einbußen von Alltagsgewohnheiten und -arbeiten sowie das Toxizitätsprofil eine Rolle. Sobald aber eine positive Wirkung der (Studien)Behandlung eintritt (z. B. Reduktion des malignen Aszites), wird auch die Compliance positiv beeinflusst. So wird z. B. auch die Toleranz des Patienten gegenüber Nebenwirkungen (z. B. Alopezie, körperliche Schwäche) höher.

Ein wichtiger Faktor für die Compliance ist das Ausmaß der Dokumentationsfragen, die der Patient selbst beantworten soll. Hierbei scheinen psychologische bzw. psychoso-



matische Fragebögen eher die Non-Compliance zu verstärken. Das Patienteninterview durch geschultes Personal ist stets zu favorisieren. Die schriftliche Befragung birgt stets die Gefahr, nur eine geringe Rücklaufquote zu erhalten, die dann nur wenig verlässliche Aussagen zulässt.

### 11.7.3 Interaktionen Arzt – Patient, Arzt – Arzt

Mangelnde Information und Aufklärung durch den Arzt scheinen die Hauptursache für Non-Compliance zu sein (Heilmann 1988). Fehlt die Kontinuität der Arzt-Patienten-Gespräche, kann es zum Abbruch der Studienteilnahme kommen. Fehlendes Vertrauen in den Arzt kann ebenfalls ausschlaggebend sein. Nach einer Studie von Owens et al. (1991) befolgten 37 % der Patienten die Empfehlung des Arztes nicht, wenn sie folgenden Aspekten begegneten:

- fehlende Überzeugungskraft des Arztes
- nichtintegratives Verhalten (emotionslose und formale Arzt-Patienten-Beziehung)
- autoritäres Verhalten des Arztes (fehlende Möglichkeit zur Selbstbestimmung des Patienten)
- Ablehnung des Patienten durch den Arzt und umgekehrt (Angst und Misstrauen)
- einseitiger Informationsaustausch durch den Arzt ohne Feedback (reine Monologe, keine Diskussion)

Patienten stimmen der Empfehlung des Arztes mit größerer Wahrscheinlichkeit zu, wenn der Therapeut selbst an das Konzept glaubt und dies auf den Patienten überträgt (Podell u. Gary 1976). Der Patient erwartet ferner Kompetenz und Sachverstand von seinem Arzt, deshalb sollten Ärzte, die zur Studie aufklären, auch auf andere krankheitsrelevante Fragen eingehen können. Ansonsten sollte dem Patienten die Arbeitsteilung im Studienteam vorher klar dargestellt werden.

Da der Patient durch sein soziales Umfeld in erheblichem Maße geprägt ist, sollten auch enge Familienangehörige

oder Bekannte in die Gespräche miteinbezogen werden, vorausgesetzt, der Patient gibt hierfür seine Zustimmung. In der Regel unterschätzt der Arzt den Einfluss und den Druck des sozialen Umfeldes auf das Verhalten des Patienten. Auch im Sinne eines »Konzeptschutzes« kann es daher von Nutzen sein, wichtige Vertrauenspersonen des Patienten in das Aufklärungsgespräch mit einzubeziehen. Nach einer eigenen Erhebung wünschten sich über 80 % der Patientinnen mit Brust- oder Eierstockkrebs die Anwesenheit einer Vertrauensperson beim ärztlichen Aufklärungsgespräch; bei 72 % wurde dies berücksichtigt (Sehouli et al. 2004). Diese Zahlen sind wahrscheinlich auf nahezu alle Krankheiten zu übertragen.

Die Kommunikation zwischen dem Prüfer und anderen in die Betreuung einbezogene Ärzten (z. B. Hausarzt) ist außerordentlich wichtig. Dabei sollte der Prüfer den Kollegen sowohl im persönlichen Gespräch (z. B. Telefonat) als auch in schriftlicher Form die wichtigsten Aspekte der Studie mitteilen (z. B. Rationale, Zielkriterien). Ansonsten besteht die Gefahr, dass der Studienpatient in das Spannungsfeld zwischen den Ärzten gelangt, da z. B. der Hausarzt wegen mangelnder Information die Indikation zur Behandlung nicht mitträgt. Dies kann sich dann auf den Patienten übertragen und einen Therapieabbruch provozieren (Abb. 7).

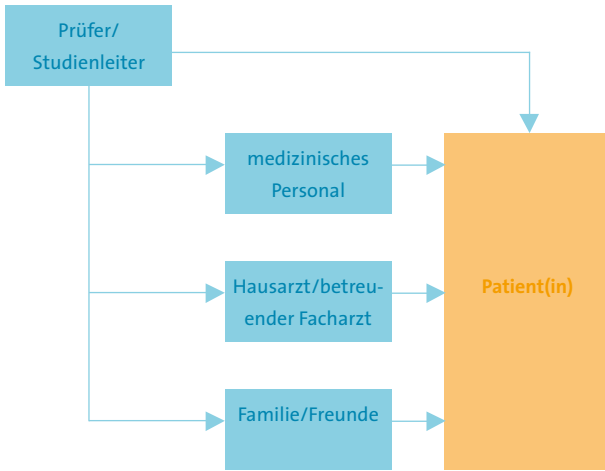


Abb. 7: Einflussfaktoren für die Therapieentscheidung im Rahmen einer Studie

#### 11.7.4 Patient

Das Selbstbestimmungsrecht will gerade in der Therapieentscheidung die notwendige Beachtung finden. Ein »Überrollen« oder ein »Einfach-für-den-Patienten-entscheiden« kann zu einer Aufkündigung der Patient-Arzt-Beziehung führen. Subjektive Krankheitstheorien (s. Kap. 10.3) können die Ursache für eine fehlende Einsicht sein, dass die Erkrankung überhaupt einer Behandlung bedarf. Probleme bei der Krankheitsbewältigung können als weitere Ursache für eine Nichtteilnahme an Studien aufgeführt werden. Alter, Geschlecht, Bildung und sozialer Status des Patienten scheinen nicht generell einen Einfluss auf die Non-Compliance zu haben, sollten aber stets mitberücksichtigt werden.

Allgemein ist davon auszugehen, dass Studien, in denen Fragebögen zur Lebensqualität oder zu psychischen bzw. psychosomatischen Themen abgehandelt werden, eine höhere Rate an Nichtteilnehmern oder Studienabbrechern

aufweisen, da diese zum einen zu einer kritischen (psychischen) Auseinandersetzung mit der Erkrankung provozieren und zum anderen der persönliche Nutzen (z. B. für sein Überleben) für den Patienten nicht erkennbar ist. Dies hat gerade bei der Fallzahlkalkulation besondere Berücksichtigung zu finden.

Im Rahmen einer Dissertation an der Frauenklinik der Charité (Betreuer: Prof. Dr. J. Sehouli) der Doktorandinnen A. Robinson und A. J. Weblus zum Thema »Stellenwert funktioneller Musik während der Chemotherapie« brachen sieben (18 %) von 39 Patientinnen die Studie vorzeitig ab (Robinson 2009; Weblus 2010). Hierbei sollten die Patientinnen unter anderem auch zu Hause Tagebücher zu ihrem »Befinden« führen. Folgende Gründe wurden für den Studienabbruch genannt:

- »Möchte mich auf mich selbst konzentrieren.«
- »Aufgrund der Schwäche wurde mir das Dokumentieren zu viel.«
- »Möchte nicht dauernd dazu gebracht werden, über meine Gefühle zu reflektieren.«
- »Möchte nicht zu Hause an meine Krankheit erinnert werden.«
- »Mir ist alles zu viel.«

Auch hier gilt das Vertrauen zum Arzt als einer der wichtigsten Gründe für eine weitere Teilnahme an der Studie; demzufolge ist darauf zu achten, dass dieses Vertrauen während der Studienbehandlung weiter ausgebaut wird. Außerdem erwartet der Patient eine »gute« Betreuung im Rahmen der klinischen Studie: Wenn dem nicht Rechnung getragen wird, kann es ebenfalls zum Studienabbruch kommen.

Da der Studienabbruch in der Regel nicht spontan erfolgt, sondern der Wille dazu sich in einem Entscheidungsprozess erst nach und nach entwickelt, ist frühzeitig auf Defizite in der Studienbetreuung und auf die »Unzufriedenheit« des Patienten zu achten. Die Frage während einer

Studienteilnahme »Sind Sie mit der Studienbetreuung zufrieden, können wir etwas verbessern?« kann hierfür wichtige Hinweise liefern.

Ziel der Compliance-Verbesserung ist nicht nur, dass der Patient der empfohlenen Untersuchung oder Therapie, z. B. im Rahmen einer Studie, zustimmt und diese nicht vorzeitig beendet, sondern auch, dass er in die Lage versetzt wird, die Krankheit und deren Behandlung in sein Alltagsleben zu integrieren. Zur Förderung der Compliance sind folgende Aspekte geeignet, die sich stets gegenseitig beeinflussen und während der gesamten Betreuung kontinuierlich umgesetzt werden sollten:

- Gründe und Rationale der Studie sollten für den Patienten erkennbar sein, um sich mit der Therapieentscheidung identifizieren zu können.
- Der Nutzen durch die Teilnahme muss für den Patienten erstrebenswert sein.
- Risiken und Nebenwirkungen müssen durch eine Aufklärung für den Patienten kalkulierbar sein.
- Probleme während der Studie müssen frühzeitig erkannt werden (z. B. Management, Nebenwirkungen).
- Information und Aufklärung müssen präzise, aber einfach und verständlich sein, außerdem individuell und dosiert.
- Information, Aufklärung und Beratung müssen kontinuierlich stattfinden.
- Bei Verwendung schriftlicher Informationshilfen müssen diese verständlich und nicht zu überladen sein.
- Familie und Bekannte sollten in die Gespräche mit einbezogen werden, vorausgesetzt, der Patient wünscht dies.
- Die Patienten sollten frühzeitig die Mitverantwortung für ihre Therapie übernehmen, auch wenn einige dies nicht gewohnt sind. Selbstständigkeit und Leistung eines Selbstbeitrags müssen unterstützt werden.

## 11.8 Gründe der Nichtteilnahme an Studien aus Sicht des Krankenhauses

Im klinischen Alltag wird nur sehr selten strukturiert und objektiv über das Thema »schwieriger Patient« diskutiert. Der »schwierige Patient« ist in der Regel beim medizinischen Personal unbeliebt, weil er kritisch hinterfragt und nicht sofort oder uneingeschränkt den Empfehlungen des medizinischen Personals folgt. Der »schwierige Patient« fragt »zu viel«, kritisiert »sogar« die Ärzte und Schwestern und lehnt angesetzte Untersuchungen oder Therapien »einfach« ab.



**An sich existiert aber kein Phänomen »schwieriger Patient«, sondern das Verhalten des Patienten muss als Symptom und nicht als persönliche Belästigung medizinischen Personals verstanden werden.**

Nach Untersuchungen von Gotthardt (1977) existieren keine prädisponierenden Merkmale wie Alter oder Geschlecht für die Entwicklung zum »schwierigen Patienten«. Nach Groves (1978) werden vier verschiedene Typen unterschieden:

- Abhängige (dependent clingers)
- Forderer (entitled demanders)
- Ablehner (manipulative help rejectors)
- Selbstdestruktive (self-destructive deniers)

Voraussetzung für einen erfolgreichen Umgang mit schwierigen Patienten ist zunächst die weitgehende und wertfreie Akzeptanz dessen Verhaltens. Sobald das medizinische Personal es als persönliche Beleidigung ansieht, wird das Verhältnis zum Patienten weiter negativ belastet. Arzt und Pflegepersonal müssen sich hiervon freimachen. Anschließend ist eine Analyse der möglichen Gründe für das unerwünschte Verhalten möglich. Dabei sollten sowohl eigene als auch andere Erfahrungen (der Kollegen) besprochen werden, wobei das Etikettieren des Patienten als »schwierig« vermieden werden sollte. Es ist wichtig, dem

Patienten Empathie und Freundlichkeit entgegenzubringen und ihm zu zeigen, dass seine Persönlichkeit respektiert wird. Aufgrund ihrer »Krankenkariere« haben gerade schwierige Patienten ein gutes Gespür dafür, welche Grundeinstellung ihnen entgegengebracht wird. Schuldgefühle, Angst oder Scham zu erzeugen, sind falsche Techniken, um den Widerstand zu Therapieempfehlungen überwinden zu können. Der Patient will stets respektiert und als gleichberechtigter Partner behandelt werden. Der Freiraum muss dem Patienten gegeben werden, damit er sich bewegen und wenden kann. Dann kann es ihm gelingen, seine Ängste abzubauen.

### 11.9 Wie erkläre ich »Randomisierung«?

Das Gespräch mit Patienten über randomisierte Studien gehört sicher zu den schwierigsten Themen der ärztlichen Arbeit im Rahmen klinischer Studien. Ein Patentrezept für die Erklärung kann nicht existieren. Das folgende Kapitel beruht weitgehend auf klinische Erfahrungen im Umgang mit Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen.

Die Art der vergleichenden Behandlungskonzepte hat wesentlichen Einfluss auf die Bereitschaft zur Teilnahme an einer randomisierten Studie. Hierbei können verschiedene Aspekte der Behandlung die Patienten beeinflussen, wie z. B.:

- Nebenwirkungsprofil (z. B. Haarausfall)
- Zulassungsstatus der Medikamente (liegen bereits Erfahrungen bei anderen Tumoren vor?)
- Applikationsweg (intravenös, oral)
- Applikationsdauer, -rhythmus (tägliche Einnahme?)
- Aufwand der Behandlung (ambulant, stationär)
- Erfahrungen mit dem Nebenwirkungs- bzw. Komplikationsmanagement

Ärzte, die Patienten operative Studien mit einem randomisierten Studiendesign, wie z. B. Operation versus keine

Operation, anbieten, haben im Allgemeinen bei der Rekrutierung von Patienten häufiger Probleme als Ärzte, die zur Teilnahme an klassischen medikamentösen Studien raten. Aus eigener Erfahrung hängt dies aber wesentlich auch von den behandelnden Ärzten und deren eigener Motivation bzw. Präferenz ab.

Bevor im Aufklärungsgespräch auf das Thema der Randomisierung eingegangen werden sollte, empfiehlt es sich, zunächst auf allgemeine Aspekte der Studien einzugehen. Viele Patienten sind dankbar, wenn sie durch die Informationen des Arztes Einblicke in die Entwicklung einer Studie, die Vor- und Nachteile einer Studienbehandlung und die bisherigen (persönlichen) Erfahrungen mit der Studie bzw. den eingesetzten Therapeutika erhalten. Der Hinweis auf andere Patienten, die das jeweilige Studienkonzept bereits unterstützt haben, und das Angebot, mit diesen Patienten sprechen zu können, nehmen viele Patienten ebenfalls dankbar an.

## i

**Randomisierte Studien vergleichen verschiedene Behandlungen miteinander und wollen herausfinden: Welche Therapie ist besser? Oder sind die Behandlungen in ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit gleichwertig?**

Randomisierung ist notwendig, um Verzerrungen bei der Zuteilung der Patienten zu den Therapiearmen und damit bewusste und unbewusste Einflussfaktoren durch den Arzt selbst auf das Ergebnis der Studie auszuschließen. Studien kommen nur dann zur Randomisierung, wenn in Phase-I- und Phase-II-Studien ausreichend belegt wurde, dass die jeweilige Therapie von Nutzen sein kann. Therapien ohne relevanten Vorteil für den Patienten werden erst gar nicht in randomisierten Studien weiter untersucht. Daher gehören in der Regel Studien auch zu den sichersten Konzepten in der klinischen Forschung.

Die Sicherstellung der »sauberen« Randomisierung gehört zu den wichtigsten methodischen Aufgaben einer Studie.



Wird die Randomisierung bewusst durchbrochen, ist die gesamte Studie mehr als gefährdet.

Dazu passend folgende Anekdote:

Als Studienleiter wurde ich von einer Klinik angerufen, die eine Patientin für eine randomisierte Studie anmelden wollte, in der ein klassisches Behandlungsregime mit dreiwöchentlichen Gaben mit einem wöchentlichen Regime verglichen werden sollte. Der Arzt bat darum, dass die Patientin nur in den dreiwöchentlichen Arm zugeordnet werde, da sie von weither, mehrere hunderte Kilometer von der Klinik entfernt anreisen müsse und ein wöchentliches Anreisen der Patientin und ihrer Familie doch nicht zugemutet werden könne. Technisch wäre es ein Leichtes gewesen, die Randomisierung auszuführen und, falls sie im gewünschten Behandlungsarm landet, die Behandlung im Rahmen der Studie durchzuführen. Und im anderen Falle, dass die Patientin dem aufwendigeren Arm zugeordnet wird, könnte sie sich auf das uneingeschränkte Recht berufen, die Einwilligungserklärung zurückzuziehen. Aus wissenschaftlicher Perspektive ist eine solche Vorgehensweise aber nicht statthaft, denn die Patientin und der Arzt müssen grundsätzlich die Entscheidung der Randomisierung respektieren und – wenn keine medizinischen Gründe dagegen sprechen – diese auch befolgen. Daher bedankte ich mich beim Prüfer für das Interesse an der Studie, musste aber die Registrierung ablehnen.

Weiterhin ist es wichtig zu betonen, dass die Therapien oder Untersuchungen, die miteinander verglichen werden, nach dem aktuellen Wissensstand gleichwertig sind. Hervorzuheben sind zudem die positiven Aspekte der einzelnen Therapiearme. Der Patient darf nicht das Gefühl bekommen, er ziehe vielleicht eine »Niete«. Diese Gefahr besteht besonders bei placebokontrollierten Studien, da bei diesen häufig in der Patienteninformation suggeriert wird, dass eine Zusatzbehandlung zwar von Nutzen sein könnte, der Patient aber ggf. keine Behandlung erhalten wird. Randomisierung versucht Risikoprofile

(z. B. Tumorstadium, Alter), die auf das Gesamtergebnis Einfluss haben könnten, gleichmäßig zu verteilen.

Es muss dem Patienten verständlich gemacht werden, dass nach derzeitigem Wissensstand keiner der Therapiearme dem anderen überlegen ist. Das Wissen, welche Therapie bezüglich Effektivität und Nebenwirkungsprofil der anderen vorzuziehen ist, oder ob die verschiedenen Therapien als gleichwertig anzusehen sind, ist je nach Studie erst nach Auswertung nach 3 bis 8 Jahren möglich. Auch bei der Randomisierung muss das Maß der notwendigen Informationen individuell an den Patienten angepasst werden.

Der mögliche Nutzen für andere Patienten ist, wie bereits einführend erwähnt, eines der Hauptmotive für Patienten, an einer Studie teilzunehmen. Dieser aktive (Selbst)Beitrag ist positiv anzuerkennen und hervorzuheben.

### Beispiel für das Arzt-Patienten-Gespräch

Es werden zwei Therapien in einer Studie miteinander verglichen, eine Therapie A und eine Therapie B. Keines der Medikamente ist nach der Literatur dem anderen überlegen, da bisher diese beiden Medikamente nie direkt miteinander verglichen wurden. Deshalb war es Ziel dieser Studie, diesen Vergleich zu untersuchen. Der Arzt soll nun die an Brustkrebs erkrankte Frau Meier, 25 Jahre alt und Mutter einer 5-jährigen Tochter, in diese Studie aufnehmen. Da er glaubt, dass das Medikament A besser wirkt, bietet er Frau Meier nur dieses an. Am nächsten Tag erscheint Frau Schwarz, 87 Jahre alt. Ihr bietet der Arzt nur das Medikament B an, da er glaubt, dass sie das besser vertragen wird, auch wenn dessen Wirksamkeit vielleicht etwas schwächer ist. Der älteren Patientin möchte er keine Behandlung zumuten, die unnötige Nebenwirkungen verursacht. »...und in dem hohen Alter ist die Wirkung auch nicht mehr so wichtig«, so denkt er.

Sie sehen, der Arzt beeinflusst, wer welche Therapie bekommt. Angenommen, er behandelt alle älteren Frauen mit dem Medikament B und alle jungen Frauen mit dem Medikament A. Können Sie dann nach Ende der Studie sagen, welches Medikament wirklich besser ist? Und zwar für alle Frauen, unabhängig vom Alter?

Es ist einleuchtend, dass bei diesem Verhalten ein verlässlicher Vergleich nicht möglich ist, da z. B. das Alter und der körperliche Zustand der Patienten die Therapieergebnisse stark beeinflusst haben. Randomisierung, d. h. die Zuordnung nach dem Zufallsprinzip, soll also verhindern, dass in einen Behandlungsarm nur Patienten mit schlechten biologischen Eigenschaften (z. B. hohes Alter, fortgeschrittenes Tumorstadium) und in den anderen Behandlungsarm nur Patienten mit sehr guten Eigenschaften aufgenommen werden. Die Randomisierung verhindert demnach Verzerrungen bei der Zuteilung der Patienten zu den einzelnen Therapien. Denn nur wenn die Ergebnisse einer Studie verlässlich und sicher sind, kann man nach der Studie die Patienten mit der wirklich besseren Therapie behandeln. Ob die eine Therapie der anderen überlegen ist, kann in der Regel erst einige Jahre nach der Beendigung der Studie gesagt werden. Oftmals zeigt sich auch, dass die verschiedenen Therapien doch gleichwertig sind. Außerdem sichert die Randomisierung, dass jeder einzelne Patient die gleiche Chance hat, eine der Behandlungen zu erhalten. Die Liste der Zuordnung wurde vorher von einem Statistiker berechnet und erstellt. Dieser direkte Vergleich der unterschiedlichen Therapien ist nur möglich, weil auch für das neue Therapiekonzept ausreichende Erfolge zur Verträglichkeit und Wirksamkeit vorliegen.

»Wenn Sie bereit sind, an dem wissenschaftlichen Konzept teilzunehmen und Sie die Einwilligungserklärung unterschrieben haben, werde ich die Studienzentrale kontaktieren. Dann kann ich Ihnen umgehend bekanntgeben, welche Behandlung Sie erhalten werden.«

## Fallbeispiel

Zum Abschluss dieses Kapitels noch eine kurze Geschichte, die eine Brücke zum Thema Randomisierung und Compliance schlägt: Ein Patient kommt zu seinem Prüfarzt und sagt ihm, dass er bei der letzten Studientherapie eine andere Tablette erhalten hat und er sich maßlos darüber aufgeregt hat, dass ihn keiner, wirklich keiner hierüber informiert hatte. Der Prüfarzt, gerade im dritten Ausbildungsjahr, versuchte sofort, den Patienten zu beruhigen: »Herr Schreiber (Anm. d. Red.: Name rein zufällig gewählt), das kann gar nicht sein. Sie sind doch Teilnehmer einer sogenannten Doppelblind-Studie. Das bedeutet, dass weder Sie noch ich wissen, was in der Tablette enthalten ist, ob ein Placebo oder der neue Wirkstoff. Übrigens sehen beide Tabletten identisch aus, Sie können diese gar nicht unterscheiden.« Der Patient antwortete daraufhin: »Doch, Herr Doktor, doch, ich muss Ihnen leider widersprechen. Ich habe die Tablette in das Wasser des Toilettenbeckens geworfen, und sie schwamm darauf, als ich das letzte Mal die Tablette in das Wasser warf, war sie schnell versunken. Es muss also eine andere Tablette gewesen sein (modifiziert nach einer Erzählung von Prof. Dr. F. Porzolt).

### 11.10 Psychosomatische Aspekte bei Karzinompatienten

Jeder Arzt kennt das mulmige Gefühl, Patienten eine schlechte Botschaft überbringen zu müssen: Widerstrebende Gefühle zwischen »schnell hinter sich bringen wollen« und »noch ein bisschen aufschieben« sind spürbar. Dies steigert sich, je schlechter die Nachricht ist und je jünger der Patient.

Die Befunde von Holland (1999) machen dies deutlich, aber gleichzeitig auch Mut: Die Anspannung des Arztes steigt vor der Besprechung schlechter Nachrichten und fällt in deren Verlauf ab. Bei Patienten verhält es sich um-

gekehrt: Anspannung und Disstress steigen nach der Mitteilung der Nachricht und halten noch für lange Zeit an. Allerdings weisen Patienten von solchen Ärzten, die ein Kommunikationstraining durchlaufen haben, signifikant stärkere Stress-Reduktionswerte auf als Patienten einer Kontrollgruppe von Ärzten ohne solche Weiterbildung. Ein derartiges Training ist allerdings bis heute keineswegs selbstverständlicher Bestandteil der Aus- und Weiterbildung.

Dabei gehören solche Gespräche mit negativen Nachrichten im Rahmen von Diagnosemitteilungen zu den häufigsten ärztlichen Tätigkeiten und summieren sich im Laufe eines professionellen Arztlebens auf ca. 150.000 bis 200.000, kommen also häufiger vor als jede andere einzelne ärztliche Tätigkeit (Fallowfield 1997). Ein großer Teil der Kommunikation findet dabei auch nonverbal statt: über Haltung, Mimik etc.

Gute Kommunikation zwischen Arzt und Patient hat eine immense Bedeutung für die Lebensqualität und die Gesundheit von Patienten. Doch eine Vielzahl von Studien belegt nicht nur die häufige Unzufriedenheit von Patienten mit dem Gesprächsverhalten der behandelnden Ärzte – teilweise mit forensischen Konsequenzen –, sondern zeigt auch, dass gute kommunikative Fertigkeiten des Arztes die Mitarbeit von Patienten im Verlauf der Therapie verbessern, die Zufriedenheit mit der Behandlung steigern und positive Auswirkungen auf den Heilungsverlauf zeigen.

**Zusammengefasst: Gute Kommunikation fördert die Compliance.**



### 11.10.1 Hemmung und Förderung guter Kommunikation

Ungünstig wirken sich nicht aufgedeckte Sorgen, Befürchtungen und Bedenken des Patienten aus: Deren Anzahl und Schwere stehen in direktem Zusammenhang mit

späterem psychischem Stress, Ängstlichkeit und Depression. Meist werden nur die wenigsten dieser Sorgen im klinischen Alltag offengelegt, da patientenzentrierte Interviewtechniken zwar als wichtig eingeschätzt, aber selten genutzt werden.

Besonders psychische und seelische Probleme halten die Patienten oft verborgen, weil sie annehmen, dass diese unvermeidlich zu Krebs und seiner Behandlung gehören. Diese Vorstellung wird verstärkt durch die Vermeidung solcher Themen von Ärzten und Pflegepersonal, die oft nicht nach psychosozialen Problemen mit Diagnose und Therapie fragen, oder danach, wie es einem Patienten mit einer bestimmten Behandlung ergangen ist und wie diese sein tägliches Leben, seine Stimmung und Beziehungen beeinflusst und beeinträchtigt hat. Folgerichtig gehen Patienten manchmal davon aus, dass Ärzte und Pflegepersonal nicht an ihren realen Erfahrungen interessiert sind (Maguire 1999a, b). Das Behandlungsteam vergibt somit eine Chance, über eine frühzeitige Rückmeldung von (enttäuschten) Behandlungserwartungen, Nebenwirkungen, drohendem Therapieabbruch und Compliance-«Killern» zu erfahren.

Zu den Hindernissen auf Seiten des Behandlungsteams gehören unter anderem eben die Vermeidung emotionaler Themen, von Blickkontakt (Körpersprache), die Angst, beim Patienten Hoffnungslosigkeit hervorzurufen, Mangel an Kommunikationstechniken, mangelnde Unterstützung im Team oder bei »Vorgesetzten«.



**Gute Kommunikation zwischen Arzt und Patient hat eine immense Bedeutung für Lebensqualität, Gesundheit und psychische Adaptationsfähigkeit von Patienten und deren Angehörigen, und sie wird dringend gewünscht.**

Eine Investition in verbesserte Arzt-Patienten-Kommunikation ist nicht nur ein Gewinn für die Patienten, sondern genauso für Ärzte und das gesamte Behandlungsteam:

In Studien konnte nachgewiesen werden, dass sich die Arbeitszufriedenheit erhöht und Risiken von Burn-out und Depression vermindert werden.

Aufklärung, die diesen Namen verdient, braucht eine therapeutische Zielsetzung und eine dieser dienliche Struktur – ein Gegenmodell zu magischem Denken der Art, wie es in der Patientenliteratur als »nur positiv denken« angeboten wird (Kappauf 2001): Mit professionellen Helfern und Bezugspersonen über bedrohliche Themen zu sprechen, steigert eine Bedrohung nicht, sondern vermindert die mit ihr verbundene emotionale und zwischenmenschliche Belastung. Sie verleiht der Angst ein Gesicht, manchmal auch Tränen (Tausch 1994) und macht sie damit mitteilbar.

### 11.10.2 Kommunikation lehren und lernen

Im Studium wird Kommunikationstraining meist nicht vermittelt, Anamnesen werden bei der Erhebung oft nicht kontrolliert. So schauen sich nach wie vor jüngere Ärzte die Gesprächstechnik bei älteren ab, aber genau wie Cello spielen, Skifahren etc. nicht durch Zuschauen erlernt werden kann (Fallowfield 1997), sondern durch begleitetes Üben mit »Trial and Error«, müssen in der Ausbildung andere Lern- und Gesprächstechniken angewandt werden.

**Entgegen einer häufigen Annahme ist professionelle Gesprächsführung nicht durch ein besonderes Talent des Arztes festgelegt oder lediglich eine Frage der Erfahrung, sondern muss und kann genauso erlernt werden wie bestimmte Prozeduren bei der Untersuchung oder Techniken für eine bestimmte Operation.**



Videoaufzeichnungen haben ergeben, dass ältere, erfahrene Ärzte diese Aufklärung zwar »routinierter« erledigen als jüngere, dass sie aber genauso die Bedürfnisse der Patienten dabei außer Acht lassen und diese kaum ermutigen, eigenen Gedanken und Gefühle zu äußern.

Die Befunde von Fallowfield et al. (2002) hierzu sind ermutigend: »Breaking Bad News« ist erlernbar, und ein entsprechendes Training verbessert signifikant die kommunikativen Fähigkeiten. Auch diagnostische Fähigkeiten werden verbessert, ohne die Gesamtzeit der Konsultation zu übersteigen, da die Zeit effektiver genutzt werden kann. Der so verbesserten Kommunikation und Aufklärung kommt auch arztrechtliche Bedeutung zu: Viele Klagen von Patienten beziehen sich auf mangelnde bzw. unzureichende Aufklärung (Holland 1999).

### 11.10.3 Aufbau eines tragfähigen Arbeitsbündnisses

Idealerweise sollten beide Schritte, Aufklärung über die Krankheit und deren Implikationen, wie auch Aufklärung und „Werbung“ für die Teilnahme an einer Studie, vom selben Arzt durchgeführt werden, da vor allem im ersten Schritt die unabdingbare, vertrauensvolle Beziehung aufgebaut werden kann, welche die Basis für einen Behandlungsvertrag darstellt und das Einverständnis für den zweiten Schritt ebnet.

Die Einverständniserklärung und Einwilligung in eine Therapie setzen »Verstehen« voraus (Hawighorst-Knapstein 2000), einen Prozess, der sich auf mehreren Ebenen abspielt: rational, emotional und aktional. Genau diese drei Schritte sind auch notwendig, um bestehende oder erwartete Belastungen im Zusammenhang mit Krankheit und Behandlung aufzufangen, auszugleichen oder zu meistern und somit die Krankheit zu verarbeiten (Heim 1986).

Sehr einfach und ergänzungsbedürftig ist das folgende Aufklärungsmodell (Hatcher et al. 1999, zit. nach Hawighorst-Knapstein). Diese Inhalte gehören als absolutes Minimum dazu:

- zu erwartende Vorteile der Behandlung
- potenzielle Risiken der Behandlung
- Alternativbehandlungen



- Recht des Patienten, die ärztlichen Anordnungen zu hinterfragen
- Recht des Patienten, Entscheidungen rückgängig zu machen
- Erklärungen zum Grund der Behandlung
- Dokumentation

Um jedoch wirksame, effektive und individuelle Strategien (Coping) im Umgang mit Belastungen zu fördern (Beutel 1988), sind die im Folgenden beschriebenen wesentlichen Schritte für eine umfassende Aufklärung sinnvoll. Sie sind nicht nur für Patienten eine große Hilfe, sondern stellen auch Ärzten »Handwerkszeug« für eine befriedigende Lösung der oft sehr belastenden, hilflos machenden Gesprächssituationen zur Verfügung und helfen letztlich, den notwendigen »Informed Consent« für eine Studienteilnahme zu erreichen.

#### 11.10.4 Zehn praktische Regeln für effektive Kommunikation im Aufklärungsgespräch

Zu Literatur siehe Baile et al. 2000; Boyd 1997; Brown et al. 2011; Ditz 2000; Klapp et al. 2004; Klapp 2010; Kuhlmann u. Pisters 2000; Schuth 1995; Vandekieft 2001.

##### Regel 1: Investieren Sie Zeit in die Vorbereitung

Die Patienten sollten wissen, dass das Gespräch sobald wie möglich stattfinden wird, nach Eingang der wesentlichen Befunde. Setzen Sie am besten zwei Termine an: Entscheidungen sollten nicht gleich »erzwungen« werden, das nimmt den Druck – für alle Beteiligten. Möglichst schon im Aufnahmegespräch, also vor der Aufklärung über die Befunde, sollten Basisinformationen geklärt werden wie Berufs-, Familien- und Lebenssituation der Patienten. Planen Sie Zeit und Ort für die Aufklärung über den weiteren Behandlungsplan sorgfältig. In der Praxis heißt das: Randtermine reservieren; in der Klinik: möglichst nicht abends. Für die Zeit der Aufklärung: Pieper hüten

lassen, Mitpatienten aus dem Zimmer schicken oder einen anderen ruhigen Raum nutzen.

- Kündigen Sie das Gespräch rechtzeitig an mit dem möglichen Inhalt (z. B. »Ich möchte mit Ihnen heute Nachmittag gegen ... Uhr in Ruhe die Ergebnisse der Untersuchungen besprechen.«).
- Wen wünscht sich der Patient als Unterstützung beim Gespräch (Partner, Familie, Freunde, eventuell einen Angehörigen des Pflegepersonals)?
- Benennen Sie gleich zu Anfang den verfügbaren Zeitrahmen (»Ich kann mir für Sie jetzt so-und-so-viel Zeit nehmen, und wenn es nicht reicht, Ihre Fragen zu klären, dann ist ein weiteres Gespräch dann-und-dann möglich.«).
- Man sollte frühzeitig, vielleicht im Aufklärungsgespräch vor der Diagnostik oder Operation, den generellen Informationswunsch bzw. die Informationsangst klären. (»Bei uns ist es üblich, Patienten die Ergebnisse offen und ehrlich mitzuteilen, sind Sie damit einverstanden?«, »Möchten Sie in schwierigen Situationen möglichst viel Information, oder sind Sie ein Mensch, der ungünstige Befunde nicht so genau wissen möchte?«). Der Bedarf kann sich allerdings im Lauf der Krankheit ändern.
- Sprechen Sie einfaches Deutsch in kurzen Sätzen und verwenden Sie keine Fachausdrücke oder Fremdwörter, die nicht erklärt werden.
- Es muss nicht alles gesagt werden, aber das, was gesagt wird, muss wahr sein.

### Regel 2: Geben Sie eine Warnung

Beispiel: »Ich habe schwierige Nachrichten«, »... nicht nur gute Nachrichten«, »Vieles ist gut, aber es gibt einen Wertmestropfen ...« oder Ähnliches zu Beginn des Gesprächs.

### Regel 3: Viel offene Fragen stellen, wenig unterbrechen

Unsicherheit auf Seiten des Arztes äußert sich in einem solchen Gespräch auch darin, dass er kaum fragt, und wenn, dann meist nur geschlossene Fragen stellt und häufig unterbricht. Besser ist es, Worte des Patienten aufzugreifen,

z. B. wenn er sagt »Ich habe Angst ...« dann: »Angst?« und seine Reaktion abwarten, nicht so viel vorformulieren.

#### Regel 4: Aktuellen Wissensstand ausloten

Klären Sie, wie viel der Patient (jetzt) wissen möchte und inwieweit er in die Entscheidung für die Therapie mit einbezogen werden möchte.

»Was hat Ihnen Ihr Facharzt zu der Krankheit (Operation) erzählt?« »Damit ich besser erklären kann, wüsste ich gern: Was ist Ihr aktueller Wissensstand zur Krankheit?« (before you tell: ask!) Die Antwort gibt Auskunft über medizinisches Verständnis, kognitives Wissen und emotionales Befinden. Danach sollte eine Zusammenfassung der bisherigen Befunde gegeben werden.

Angehörige sollten (Ausnahmen auf Wunsch des Patienten) nicht mehr wissen als der Patient selbst.

#### Regel 5: Nach der Kernbotschaft: Zeit lassen

Meist wird den Patienten keine Pause gegönnt, und sie werden mit einer nicht mehr aufnehmbaren Informationsflut überschüttet. Das hilft dem Arzt, sich wieder auf die scheinbar einfache professionelle Ebene zu begeben, allerdings lässt es den Patienten zurück. Dabei ist bekannt, dass Patienten bei solchen Aufklärungsgesprächen nur ca. 20–30 % dessen aufnehmen und verstehen, was der Arzt ihnen sagt, bei lebensbedrohlichen Inhalten nehmen sie kaum noch weitere Details auf.

Zwischendurch sollte man sich immer wieder rückversichern, was der Patient verstanden hat: »Konnte ich es so weit verständlich erklären? Möchten Sie noch etwas fragen?«

#### Regel 6: Subjektive Ätiologievorstellungen beachten

Praktisch jeder Patient hat – in unterschiedlichem Maße – eine Vorstellung oder Fantasie, womit seine Erkrankung in Zusammenhang stehen bzw. wodurch sie begünstigt

oder gar verursacht sein könnte (Beutel 1988). Im Inhalt der Ursachenvorstellungen liegen für den Arzt wertvolle Informationen verborgen, die Hinweise auf Behandlungserwartungen und Verarbeitungsmodi geben (Siedentopf et al. 1997). Solche subjektiven Ätiologievorstellungen sind für die Patienten in der Kommunikation mit dem Arzt ein hoch relevantes Thema und werden oft nicht adäquat genutzt. Sie können geradezu ein Schlüssel zur Persönlichkeit und zu besseren Aufklärungsstrategien sein (s. auch Kap. 10.3).

### Regel 7: Angehörige und Hausarzt als Verbündete gewinnen

Die Erfahrung zeigt immer wieder: Die Patienten selbst, auf jeden Fall aber die Angehörigen recherchieren im Internet. Gehen Sie in die Vorhand und geben Sie selbst gute Informationsquellen an – Der Tenor sollte sein: Ich bin der Fachmann. Neben verschiedenen Seiten im Internet sind die »blauen Hefte« der Deutschen Krebsgesellschaft zum jeweiligen onkologischen Krankheitsbild und auch zum Thema »Klinische Studien« sehr hilfreich.

Es sollte immer die Möglichkeit angeboten werden, eine zweite Meinung einzuholen (z. B. in einem Tumorzentrum) und hierzu konkrete Anlaufstellen genannt werden. Es kann auch nützlich sein, von sich aus den Hausarzt oder niedergelassenen Facharzt mit einzubeziehen, besonders, wenn es um die Gewinnung zur Teilnahme an einer Studie geht.

### Regel 8: Inhaltliche und zeitliche Beschränkung

Es sollten nicht zu viele Informationen auf einmal vermittelt werden (Diagnose, Behandlungsplan, Prognose, Unterstützung). Besprechen Sie nicht alles an einem Termin, sondern bieten Sie einen weiteren Termin in zeitlicher Nähe an. Eine Gesprächsdauer von 10–20 Minuten sollte nur ausnahmsweise überschritten werden, weil sonst die Aufnahmefähigkeit überfordert wird.

### Regel 9: Immer wieder auch praktisch Handhabbares besprechen

Das ermöglicht dem Patienten das Erreichen einer Handlungsebene und das psychologisch wichtige Gefühl von Situationskontrolle und Selbstwirksamkeit. Wie sind z. B. die Auswirkungen auf den Alltag, was wird der Patient wann (wieder) können/dürfen? Womit ist bei der Medikation bzw. nach der Operation zu rechnen: Beschwerden, Nebenwirkungen – was ist noch normal? Belastende Reaktionen werden viel eher toleriert, wenn sie vorher erklärt wurden, sie machen dann auch weniger Angst.

Sprechen Sie Zukunftsperspektiven (kurz) an (Fertilität, hormonelle Situation, Wechseljahre, Sexualität), denn in der Gynäkologie und Urologie ist fast immer die Intimsphäre betroffen. Geben Sie Aussicht auf eine spätere Vertiefung zu diesen Themen. Welche Ressourcen hat der Patient? Wer hilft ihm, ist er damit zufrieden, in welche Situation (privat, beruflich) kehrt er zurück?

### Regel 10: Das »Gute hervorheben, positiv schließen, Support

Fassen Sie das Gespräch zusammen, schließen Sie den »Behandlungsvertrag«, verabreden Sie (eventuell) eine Nachbesprechung. Dokumentieren Sie das Gespräch und sein Ergebnis für das Behandlungsteam und für sich selbst. Klären Sie: Wer ist jetzt für den Patienten da? Wer sollte jetzt wissen, wie es ihm/ihr geht?

#### 11.10.5 Fazit

Das Überbringen schlechter Nachrichten ist nie einfach und in manchen Fachgebieten, z. B. der Gynäkologie, eine besondere Herausforderung. Wenn es aber gut verlaufen ist, fühlen sich die Patientinnen adäquat informiert, unterstützt und versorgt. Das kann für beide Seiten – Arzt und Patientin – eine sehr befriedigende, positive Erfahrung sein (Ford et al. 1994).

Es ist empirisch belegt, dass für Patienten mit lebensbedrohlicher Krankheit die offene und empathische ärztliche Kommunikation eine der wichtigsten Hilfen in der Auseinandersetzung mit der Krankheit darstellt.

### 11.11 Aufklärungsstrategien in der Literatur

Die Behandlung von Patienten im Rahmen von klinischen Studien ist mittlerweile ein fester Bestandteil der Onkologie geworden. Neue multimodale Therapiekonzepte erfahren so eine Qualitätssicherung und werden transparenter. Die österreichische Arbeitsgruppe um M. Gnant konnte eindrucksvoll eine Verlängerung des Überlebens bei Patienten belegen, allein durch die Tatsache, dass sie im Rahmen von klinischen Studien behandelt wurden. Einen Patienten für die Teilnahme an einer klinischen Studie zu motivieren, bedeutet also möglicherweise auch, seine Prognose entscheidend zu beeinflussen.

Das Aufklärungsgespräch spielt hierbei eine zentrale Rolle, da nicht nur die Einwilligung des Patienten erzielt werden soll, sondern auch der Grundstein der Compliance des Patienten für die sich anschließende Therapie gelegt wird. Eine Literaturrecherche der letzten 10 Jahre in den Datenbanken von Medline, Psynindex und Cancerlit zeigt eine Vielzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die Strategien der Aufklärung untersuchen oder die Qualität der Aufklärung überprüfen. Es finden sich außerdem Untersuchungen über die Erwartungshaltung von Patienten, Ärzten und Pflegepersonal gegenüber klinischen Studien. Andere Arbeiten untersuchen, was Patienten zur Teilnahme an einer klinischen Studie motiviert, oder beschreiben die Struktur von klinischen Studien als solche. Man kann die Landschaft der Studienliteratur in fünf wesentliche Gruppen einteilen:

- allgemeine Artikel über den Aufbau von klinischen Studien (Blichert-Toft et al. 1996; Chassany u. Duracinsky 1999; Nair et al. 2000; Thornton 1994)

- Artikel zur Qualität der Aufklärung für Studien (Aaronson et al. 1996; Inoue 2000; Lynoe et al. 1991; Olver et al. 1995; Tomamichel et al. 1995; Verheggen et al. 1996)
- Artikel zu Aufklärungsstrategien für Studien (Albrecht et al. 1999; Jenkins et al. 1999; Llewellyn et al. 1995; Ruckdeschel et al. 1996)
- Artikel zur Motivation von Patienten, an einer klinischen Studie teilzunehmen (Cockburn et al. 1998; Dougherty et al. 1995; Jenkins et al. 2000; Schain 1994; Schutta u. Burnett 2000; Verheggen et al. 1998)
- Artikel zur Erwartungshaltung von Patienten, Ärzten und Pflegepersonal gegenüber Studien (Cheng et al. 2000; Fisher u. Britten 1993; Oskay-Özcelik et al. 2013)

### Allgemeine Artikel über den Aufbau von klinischen Studien

Diese geben einen Überblick über den Aufbau von klinischen Studien und die rechtlichen Grundlagen, wie z. B. die Deklaration von Helsinki (s. Kap. 3.4). Eine ausführliche Auswahl kann dem Literaturverzeichnis im Anhang entnommen werden.

### Artikel zur Qualität der Aufklärung

Nahezu jeder Patient erhält vor, während oder nach einem Aufklärungsgespräch eine schriftliche Patienteninformation oder einen sogenannten Aufklärungsbogen. Gemeinsam ist diesen »schriftlichen Instrumenten der Aufklärung«, dass sie aufgrund der juristischen Vorlagen, der Anforderungen der Ethikkommissionen und der Erklärungen zum Datenschutz von beträchtlicher Länge sind. Die Arbeitsgruppe um Olver et al. aus Australien untersuchte in einer 1995 veröffentlichten Studie die Effektivität dieser Aufklärungsbögen.

100 Patienten wurden nach ihrem Einschluss in eine klinische Studie befragt, welche Bedeutung für sie der vor Beginn der Therapie ausgehändigte Aufklärungsbogen hatte. Nur 40 Patienten gaben an, dass der Bogen dazu gedient habe, die nachfolgende Therapie zu erklären.

52 Patienten sahen ihren behandelnden Arzt als primär Aufklärenden, 26 Patienten fühlten sich durch das Pflegepersonal über die laufende Therapie aufgeklärt. Nur zwölf Patienten sahen die Bögen als Hauptaufklärungsquelle an. 80 Patienten gaben an, den gesamten Bogen gelesen zu haben, 60 Patienten gaben an, ihn vollständig verstanden zu haben. In einem nachfolgenden Test konnten 52 Patienten alle Medikamente benennen, mit denen sie behandelt wurden, jedoch nur vier Patienten kannten auch die dazugehörigen Nebenwirkungen. Generell erzielten Patienten bis zum 55. Lebensjahr eine bessere Wiedergabe der Informationen des Aufklärungsbogens als ältere Patienten.

### **Artikel zu Aufklärungsstrategien**

Auf welche Art kann das Aufklärungsgespräch verbessert und wie können Strategien einer effizienteren Aufklärung entwickelt werden? Dieser Frage widmete sich die Arbeitsgruppe um Albrecht aus Florida (Albrecht et al. 1999). Hierbei ging es vor allem darum, das Aufklärungsgespräch an sich zu analysieren und zu bewerten. Primäres Studienziel war die Beantwortung der Frage, welche ärztlichen Verhaltensweisen während eines Aufklärungsgesprächs einen Patienten dazu bewegen, an einer klinischen Studie teilzunehmen.

Für diese Analyse wurden 48 Aufklärungsgespräche auf Video aufgezeichnet und danach mit einem eigens für die Studie entwickelten Verfahren ausgewertet, dem »Moffit Accural Analysis System«. 42 Patienten wurden in diese Studie eingeschlossen, zwölf Ärzte führten die Gespräche durch. Das »Moffit Accural Analysis System« setzte sich aus zwölf Bewertungskriterien zusammen. Jedes einzelne dieser Kriterien wies eine Bewertungsskala von 1 bis 7 auf.

**Hierarchical Rapport:** Wie stellt der Arzt während des Gesprächs seinen Status dar? 1 = arrogant; 7 = herzlich.



**Connectedness/Closeness:** Wie groß ist die Zuwendung, »Gesprächswärme« zum Patienten? 1 = niedrig; 7 = hoch.

**Trust:** Wie groß ist das Vertrauen des Patienten zum Arzt und die Fähigkeit des Arztes, das ihm entgegengebrachte Vertrauen zu erkennen? 1 = niedrig; 7 = hoch.

**Physician's Speech Code:** Bewertung der Wortwahl des Arztes: Wie nahe ist sie der Sprache des Patienten? 1 = technical/syntactic; 7 = lay/pragmate.

**Patient's Speech Code:** Bewertung der Wortwahl des Patienten: 1 = technical/syntactic; 7 = lay/pragmate.

**Responsiveness to Patient's Concerns:** Wie häufig geht der Arzt auf Fragen des Patienten ein? 1 = niedrig; 7 = hoch.

**Doctor Directed toward Signed Consent:** Wie stark ist das Bestreben des Arztes, den Patienten zu einer Unterschrift zu lenken? 1 = niedrig; 7 = hoch.

**Conformity to Legal Consent Form:** Wie sehr ähneln die vom Arzt benutzten Formulierungen denen des Aufklärungsbogens? 1 = niedrig; 7 = hoch.

**Sharing of Floor Time:** Wie viel Platz wird während des Aufklärungsgesprächs für Konversation über alltägliche Themen gelassen? 1 = niedrig; 7 = hoch.

**Amount Information Given:** Informationsgehalt des Aufklärungsgesprächs: 1 = inappropriate; 7 = appropriate.

**Doctor's Information Orientation Opinion-based:** Wie sehr sind die Informationen von der Meinung des aufklärenden Arztes beeinflusst? 1 = niedrig; 7 = hoch.

**Doctor's Information Orientation Data-based:** Wie sehr decken sich die Informationen mit der vorliegenden Datenlage? 1 = niedrig; 7 = hoch.

In der vorliegenden Studie stimmten 31 Patienten (65 %) der Teilnahme an einer klinischen Studie zu. Die aufklärenden Ärzte dieser Patienten erreichten Punktzahlen zwischen 5,0 und 6,0 besonders in den Scores der Unterpunkte:

- Hierarchie
- Korrektheit
- Vertrauen
- Ansprechbarkeit

Gleichzeitig fiel auf, dass der Informationsgehalt der Aufklärungsgespräche bei hoher Punktzahl in den oben angegebenen Unterpunkten höher war.

17 Patienten konnten nicht in klinische Studien eingeschlossen werden. Hier erreichten die aufklärenden Ärzte in den oben angegebenen Unterpunkten deutlich niedrigere Scores, die zwischen 3,0 und 5,0 Punkten lagen.

### **Artikel zur Motivation von Patienten, an einer klinischen Studie teilzunehmen**

Um ein Aufklärungsgespräch effektiv zu gestalten, sollten auch die Beweggründe der Patienten untersucht werden, die sich für die Teilnahme an einer klinischen Studie entscheiden. Ein Beispiel hierfür liefert die Arbeitsgruppe um Jenkins aus England. In ihrer 2000 veröffentlichten Studie wurde mittels eines eigens für diese Studie entwickelten Fragebogens erfasst, was Patienten dazu bewegt, an einer klinischen Studie teilzunehmen. 204 Patienten (112 davon waren Patientinnen mit Brustkrebs) wurden in diese Studie eingeschlossen. Sie erhielten einen Erhebungsbogen, der sich aus 16 Fragen zusammensetzte, die mit einer Skalierung von »Ich stimme vollkommen mit der Aussage überein« bis »Ich stimme überhaupt nicht mit der Aussage überein« zu beantworten waren. 147 der Patienten erklärten sich nach dem Aufklärungsgespräch bereit, an einer klinischen Studie teilzunehmen. Die drei Hauptgründe dieser Gruppe, sich im Rahmen einer klinischen Studie behandeln zu lassen, waren:

- Annahme, dass von den Ergebnissen dieser Studie andere Patienten mit der gleichen Erkrankung profitieren werden
- Vertrauen gegenüber dem behandelnden Arzt
- Annahme, in der Studie erhalte man die bestmögliche Therapie

51 Patienten lehnten die Teilnahme an einer klinischen Studie ab. Hier waren die zwei Hauptgründe für die Ablehnung:

- Angst vor der Randomisierung
- Wunsch, dass der Arzt die Therapie aussucht und nicht der Computer

Studien mit ausschließlich aktiven Therapiearmen akzeptierten die Patienten wesentlich besser als solche, bei denen ein aktiver Therapiearm gegen einen Placeboarm randomisiert wurde.

### **Artikel zur Erwartungshaltung von Patienten, Ärzten und Pflegepersonal gegenüber Studien**

Auf eine andere Weise nähert sich die amerikanische Arbeitsgruppe um Cheng der Thematik. In einer 2000 veröffentlichten Studie ging es den Wissenschaftlern darum, zu untersuchen, welchen Einfluss die Erwartungen eines Patienten, der im Rahmen einer klinischen Studie behandelt wird, auf seine Lebensqualität haben (Cheng et al. 2000). Primäres Studienziel war es, die Erwartungen von Patienten, Ärzten und Pflegepersonal bezüglich des Vorteils und der Toxizität der experimentellen Therapie im Vergleich zur Standardtherapie zu untersuchen und die Lebensqualität der Patienten in den einzelnen Therapiearmen (experimentell vs. konventionell) zu erfassen. Es wurden 30 Krebspatienten, die im Rahmen von Phase-I-Studien behandelt wurden, deren betreuende Ärzte und das Pflegepersonal befragt. Eingesetzte Messinstrumente waren der FACT, CARES und ein Messinstrument, entwickelt von der Arbeitsgruppe um Dougherty et al. (1995). Die Messinstrumente beinhalteten unter anderem folgende Fragen:

- Glauben Sie, dass der Tumor durch die Chemotherapie kleiner wird?
- Wie lange glauben Sie mit der Standardtherapie zu überleben?
- Wie lange glauben Sie unter Studienbedingungen zu überleben?

Aufgrund der Brisanz dieser Fragen blieben sie zu 20–40 % unbeantwortet. Die Ergebnisse zeigen, dass die Erwartungen hinsichtlich des Therapieerfolgs und die geringere Toxizität in der experimentellen Therapie von den Patienten als weitaus positiver gesehen wurden als von den behandelnden Ärzten (Patienten 59,8 % vs. Ärzte 23,8 %). Die Patienten erwarteten im experimentellen Therapiearm auch geringere Nebenwirkungen.

Die Autoren schlussfolgern, dass Patienten, die an klinischen Phase-I-Studien teilnehmen, große Erwartungen bezüglich des Therapieerfolgs haben. Aufgrund dieser Erwartungen werden die Toxizitäten unter einer experimentellen Therapie besser toleriert und führen daher auch zu einer besseren Lebensqualität der Patienten.

## 12 Anhang

---

---

## 12.1 Tipps für den Prüfer zur Optimierung des Studienmanagements

Der Prüfer hat im Management einer Studie die zentrale Rolle und muss sich bewusst sein, dass er wesentlich zum Erfolg oder Misserfolg der Studie beiträgt und frühzeitig auf Defizite des Studienzentrums im Management reagieren muss. Die in den folgenden Abschnitten gegebenen Empfehlungen und Fragen an sich selbst können dem Prüfer bei der Optimierung seines Studienmanagements nützlich sein.

### 12.1.1 Vor Beginn der Studie

#### »Welches Interesse habe ich an der Studie?«

Nur wer echtes Interesse an der Verbesserung einer Diagnostik oder Therapie im Rahmen einer Studie besitzt, sollte auch Studien durchführen. Wer die Notwendigkeit von Studien nicht sieht, ist im Studienteam völlig fehlplatziert und sollte dem Studienteam seine »Mitarbeit« nicht zumuten. Der Prüfer muss sich klar machen, dass die Durchführung einer Studie aufwendig ist und zusätzliche Ressourcen (Zeit, Kosten) benötigt. Dabei wird im Allgemeinen der Zeitaufwand eher unter- als überschätzt.

#### Lässt sich die Studie in die klinische Routine integrieren?

Sind die infrastrukturellen Voraussetzungen und eine entsprechende Einstellung der Mitarbeiter gegeben, lässt sich klinische Forschung sehr gut in die klinische Routine integrieren. Zumal die Vorteile für Studienärzte erheblich sein können. Hierzu zählen u. a.:

- intensivere Auseinandersetzung mit einem relevanten medizinischen Thema mit Wissensvorteil!
- zusätzliche Fort- und Weiterbildungen im Rahmen der meist überregionalen Prüfer- und Study-Nurse-Treffen und Kongresse
- Möglichkeit, die Wissenschaft von »innen« kennenzu-

lernen und mit dem Kenntnissgewinn eigene wissenschaftliche Projekte zu initiieren

- Möglichkeiten, an Publikationen mitzuwirken
- Grundsätzlich sind Studienaktivitäten karrierefördernd.

### »Wer unterstützt mich bei der Studie?«

Eine Studie kann kein Privatvergnügen sein – und ist es auch nicht. Die Anforderungen an eine Studie können in der Regel nur von einem motivierten Team gemeinsam erfüllt werden.

### Welche Kollegen können Sie dabei unterstützen?

Existieren medizinische Dokumentare, Studienassistentenpersonal (Study Nurses), oder besteht die Möglichkeit, eine studentische Hilfskraft einzustellen?

### Welche Unterstützung bietet die Klinik bzw. Praxisleitung an?

Auf die Aufgaben und Pflichten des Prüfers und des Studienzentrums muss detailliert hingewiesen werden. Die Größe des Studienteams hat sich an dem Ausmaß der Studienaktivitäten zu orientieren. Der Prüfer behält jedoch die Hauptverantwortung, trotz der Möglichkeit, bestimmte Aufgaben zu delegieren. Fortbildungen und Schulungen zu Studien allgemein und den GCP-Leitlinien speziell sollten allen Mitgliedern des Studienteams angeboten werden. Hierfür bieten verschiedene Institutionen (z. B. Deutsche Krebsgesellschaft, NOGGO, AGO) regelmäßig Veranstaltungen an.

### »Wie und wann ist die Publikation geplant?«

Hierzu sollten sich detaillierte Angaben im Studienprotokoll finden, ansonsten ist eine Rücksprache mit dem Studienleiter vorzunehmen. Häufig werden die Koautorenpätze nach der Zahl der rekrutierten Patienten definiert, weshalb in der eigenen Institution frühzeitig festgelegt werden sollte, welcher der Prüferärzte die Koautorenschaft haben wird. Ansonsten kann es nach getaner Arbeit zu belastenden Konflikten mit Kollegen kommen.

### »Sind die infrastrukturellen Voraussetzungen im Zentrum gegeben?«

Ist z. B. ein geeigneter Raum für die Arzt-Patienten-Gespräche, für die Dokumentation und Archivierung der Studienunterlagen vorhanden? Welche Study Nurse unterstützt welche Studie?

### »Welche Unterstützungsmöglichkeiten bestehen durch den Sponsor oder Auftraggeber?«

Fragen Sie den Studienleiter und den Sponsor, ob z. B. auch die im Rahmen der Studie verwendete zugelassene Medikation kostenlos gestellt wird, wie hoch die Dokumentationshonorare sind und welche sonstigen Möglichkeiten der Unterstützung vertraglich machbar sind. Wichtig ist auch, die Kosten für weitere medizinische Untersuchungen, z. B. Pathologie, Computertomogramm, zu identifizieren und mit den einzelnen Abteilungen separate Verträge abzuschließen. Für die meisten Studien sind separate Verträge mit der Apotheke, der Radiologie und der Pathologie notwendig.

### »Welche Fragen sollte ich noch vor Beginn der Studie klären?«

Lesen Sie das Studienprotokoll genau durch und schätzen Sie realistisch, ob und wie viele Patienten Sie in die geplante Studie aufnehmen und betreuen können. Die Erfahrung zeigt, dass die Rekrutierungszahlen vom Prüfer im Allgemeinen eher über- als unterschätzt werden. Schauen Sie nach, wie viele geeignete Patienten Sie letztes Jahr behandelt haben.

- Prüfen Sie insbesondere die Ein- und Ausschlusskriterien:
  - Welche Vortherapien sind erlaubt?
  - Welche Untersuchungen müssen durchgeführt werden und sind in meiner Institution nicht Teil der klinischen Routine?
  - Gibt es eine Altersbegrenzung?
  - Welche Funktionsparameter dürfen nicht erhöht sein?
- Haben Sie überhaupt direkten Kontakt zu geeigneten



Patienten? Oder muss Ihnen ein Kollege dabei helfen?  
Wenn ja, welcher?

- Welche Möglichkeiten (z. B. Fortbildungsveranstaltungen, Newsletter, Aushänge) bestehen im Studienzentrum, für die Studie zu werben?

Wenn Sie die Erwartungen des Sponsors und Studienleiters zu hoch schrauben, sind Enttäuschung und Unzufriedenheit vorprogrammiert.

Außerdem ist vorab zu klären, wer die notwendigen Formalitäten erledigt, wie die Einreichung des Studienprotokolls bei der zuständigen Ethikkommission (z. B. bei einer NIS) und die Meldung bei den jeweiligen Behörden erfolgen.

### **Wen muss ich über die Studie informieren?**

Damit die Studie protokollgemäß durchgeführt wird, sollte die Studie allen teilnehmenden Kollegen vor Studienbeginn vorgestellt werden. Hierbei ist es besonders empfehlenswert, auch Ansprechpartner anderer Abteilungen und/oder der Apotheke zu berücksichtigen und diese zu einem gemeinsamen Termin einzuladen.

## **12.1.2 Während der Studie**

### **Sprechen Sie miteinander!**

Es ist wichtig, dass die Kommunikation im Studienteam, aber auch mit den anderen an der Betreuung beteiligten Ärzten und Pflegenden gewährleistet ist. Hierfür sind regelmäßige Teamtreffen zur Besprechung, z. B. aktueller Probleme, und eine Analyse des Ist- und Sollzustands vorzunehmen. Außerdem sollten schriftliche Monitor- und Auditberichte und erhaltene Newsletter allen Mitgliedern des Studienteams ausgehändigt werden.

Hilfreich ist es auch, andere Kollegen (z. B. Hausarzt) über die Studie, z. B. mittels einer kurzen Studiensynopsis, zu

informieren, die unter anderem Angaben zu Rationale und Design enthält. Wenn der betreuende Hausarzt bestimmte Untersuchungen ambulant in seiner Praxis durchführen soll (z. B. Blutbildkontrollen), ist ein persönliches Gespräch zwingend notwendig. Ein Patientenausweis mit Angaben zur Studie, Adresse und Telefonnummern der zuständigen Ansprechperson sollte jedem Studienpatienten bereits vor Beginn der Studie ausgehändigt werden, um sicherzustellen, dass das Studienzentrum im Falle eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, bei Behandlung in einer anderen Klinik oder bei sonstigen Fragen kontaktiert werden kann.

Fragen Sie den Monitor und andere Studienzentren nach deren Erfahrungen mit den häufigsten Fehlern und Problemen bei der betreffenden Studie. Außerdem sollten wichtige Untersuchungen (Methode und Zeitpunkt) detailliert in der Krankenakte vermerkt und z. B. farblich hervorgehoben werden.

### **Motivation der Mitarbeiter?**

Diesem Thema sollte prinzipiell besondere Beachtung geschenkt werden. Zur Motivation des Studienteams ist es außerordentlich wichtig, die Arbeit aller an der Studie beteiligten Personen positiv zu bewerten und auch Lob auszusprechen. Die Vorteile der Studienteilnahme, sowohl für die Patienten als auch für das eigene Personal, sollte wiederholt herausgestellt werden. Als Instrumente der Anerkennung sollten unter anderem die Unterstützung von Fort- und Weiterbildungsaktivitäten und die Teilnahme an überregionalen Studienmeetings genutzt werden. Auch bei den Publikationen sollten die beteiligten Personen berücksichtigt (z. B. Koautorenschaft, Danksagung) und die Ergebnisse als »Team« kommuniziert und disseminiert werden.



**Motivation ist einer der Schlüsselfaktoren für die erfolgreiche Durchführung von Studien!**

Ein Gedicht von Antoine de Saint Exupéry beschreibt dies auf wunderbarer Weise:

**»Wenn Du ein Schiff bauen willst, dann trommle nicht Männer zusammen, um Holz zu beschaffen, Aufgaben zu vergeben und die Arbeit einzuteilen, sondern lehre die Männer die Sehnsucht nach dem weiten, endlosen Meer«.**



### **Terminplanung für Untersuchungen vor, während und nach der Studie**

Hierzu gehören auf der einen Seite die Terminvereinbarungen mit dem Patienten, damit dieser z. B. protokollgemäß zur Blutabnahme zwischen den Behandlungen kommt bzw. zum Hausarzt geht, aber auch die Terminplanungen für apparative Untersuchungen, die laut Protokoll notwendig sind. Zu berücksichtigen sind hierbei eventuelle Feiertage oder Urlaubszeiten. Weiterhin ist darauf zu achten, ob vor der nächsten Therapie vom Patienten Fragebögen auszufüllen sind. Es empfiehlt sich, hierfür klinikintern Checklisten zu erstellen, damit jeder, der in der Klinik an der Studie beteiligt ist, informiert ist, welche Untersuchungen stattfinden und welche unerwünschten Ereignisse erfasst werden müssen bzw. welche Fragebögen der Patient ausfüllen muss. Auf der anderen Seite gehört hierzu auch die rechtzeitige Anforderung der Prüfsubstanz(en).

### **Kennzeichnung der Krankenakte: »Studienpatient«**

Damit alle laut Studienprotokoll notwendigen Untersuchungen durchgeführt werden, besonders die Untersuchungen, die nicht zur Klinikroutine gehören, empfiehlt sich ein gut sichtbarer Vermerk mit dem Hinweis »Studienpatient« auf der Krankenakte.

### **Beziehen Sie den Patienten (und sein soziales Umfeld) mit ein!**

Der Patient hat am ehesten die Möglichkeit:

- Laborbefunde vom Hausarzt bzw. Ergebnisse von Untersuchungen mitzubringen, die außerhalb der Klinik stattgefunden haben,

- unerwünschte Ereignisse, die zu Hause auftreten, in einem Patiententagebuch zu dokumentieren.
- Hierzu sollte dem Patienten ein Merkblatt mitgegeben werden, aus dem er ersehen kann, welche Untersuchungen notwendig sind. Um den Patienten zur Mitarbeit zu motivieren, ist es wichtig, bei den jeweiligen Terminen in der Klinik auch gezielt nach Laborbefunden vom Hausarzt zu fragen bzw. sich die Tagebucheintragen anzuschauen.

### **Zusammenarbeit mit der Apotheke**

Wird eine Studie durchgeführt, in der Studienmedikation gestellt wird, ist es unbedingt notwendig, auch die Apotheke über die Studie vorab zu informieren und die Abläufe der Medikationsverschickung sowie die patientenbezogenen Medikationsanforderungen zu koordinieren. Auch müssen die entsprechende Lagerung und die Aufzeichnung der Verwendung bzw. Abgabe der Medikation besprochen werden. Wurde der erste Patient in die Studie eingeschlossen, sollte die Apotheke auch hierüber informiert werden, damit der dortige Ansprechpartner weiß, dass demnächst für einen Studienpatienten Medikation angefordert wird. Bei der Medikationsanforderung selbst muss unbedingt vermerkt sein, dass es sich um einen Studienpatienten handelt.

Es ist grundsätzlich zu empfehlen, separate Verträge mit der zuständigen Apotheke abzuschließen, wenn die Apotheke bestimmte Leistungen im Rahmen der Studie erbringt.

### **Monitoring**

Zum Studienmanagement gehört auch die Betreuung des Monitors. Hierbei ist insbesondere die kontinuierliche und verbindliche Kommunikation und Zusammenarbeit gemeint. Die Aufgabe des Monitors besteht in der Überwachung des Fortgangs der klinischen Prüfung sowie die Sicherstellung, dass diese gemäß Prüfplan und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt, doku-

mentiert und berichtet wird. Während des Monitorings im Prüfzentrum wird der Monitor den Investigator Site File auf Aktualität und Vollständigkeit durchsehen. Er wird die Studienmedikation überprüfen (Drug Accountability), und einen Originaldatenvergleich zwischen CRF und Originaldokumenten vornehmen. Eventuell auftretende Unstimmigkeiten werden mit dem Prüfer bzw. dem zuständigen Mitarbeiter korrigiert. Abschließend wird der Monitor einen schriftlichen Bericht an den Sponsor erstellen, in dem über den Fortgang der Studie berichtet wird.

### Querymanagement

Querys (Rückfragen) zur Datenqualität oder zur Vollständigkeit der Daten stellt der Monitor oder das Datenmanagement. Da vor Ort in den Prüfzentren nicht immer ein 100%iger Quelldatenvergleich stattfindet, tauchen beim Datenmanagement immer wieder Rückfragen, die das Zentrum beantworten muss.

#### 12.1.3 Nach der Studie

Nach Beendigung der Studie sollte eine Abschlussbesprechung stattfinden, um die positiven und negativen Aspekte der Durchführung zusammenzufassen. Dies stellt eine Voraussetzung dar, um mögliche Fehler und Schwierigkeiten bei nachfolgenden Studien vermeiden zu können. Zwischenanalysen und Publikationen zu den Studienergebnissen sollten allen beteiligten Personen zur Verfügung gestellt werden. Auch wenn meist einige Zeit vom Abschluss der Studie bis zur gedruckten Publikation vergeht (meist 1 bis 3 Jahre) sollten die Veröffentlichungen dem gesamten Studienteam, aber auch den nicht direkt involvierten Mitarbeitern mit einem positiven Kommentar ausgehändigt werden. Meist werden die Studien auf den nationalen und internationalen Kongressen schon früher vorgestellt, auch diese Präsentationen (Abstracts) sind zu disseminieren.

## 12.1.4 Checklisten

Die Durchführung einer klinischen Studie muss gut vorbereitet sein. Die beiden nachfolgenden Checklisten fassen kurz zusammen, welche formalen Voraussetzungen erfüllt sein müssen, bevor eine Studie überhaupt beginnen kann und was Klinikintern bei der Durchführung einer Studie zu beachten ist, damit eine klinische Studie in die normalen Arbeitsabläufe integriert werden kann und möglichst wenig Zeit und Aufwand kostet.

### **Checkliste »Allgemeine Voraussetzungen zum Beginn einer klinischen Prüfung«**

Eine klinische Studie kann nur begonnen werden, wenn:

- ein positives Ethikvotum vorliegt
- die Bundesoberbehörde zugestimmt hat
- ein Vertrag zwischen LKP oder Sponsor und Prüfer vorliegt
- der Prüfer bei der zuständigen Behörde gemeldet ist
- die Probandenversicherung vorliegt
- bei multizentrischen Studien ein LKP vorhanden ist
- der LKP, Prüfer und Hauptprüfer eine 2-jährige Studien-erfahrung nachweisen

### **Checkliste »Vom Ethikvotum bis zur Archivierung der Studienunterlagen – Was ist zu beachten?«**

Vor Studienbeginn:

- Information an alle beteiligten Personen und Abteilungen über Studiendurchführung
- Behandlungs- und Untersuchungsplan allen beteiligten Personen zur Verfügung stellen
- Sicherstellen einer geeigneten Lagerung der Prüfsubstanz mit Schutz vor unbefugtem Zugriff
- Sicherstellen, dass nur autorisiertes Personal die Prüfsubstanz verabreicht
- Sicherstellen, dass nur Studienteilnehmer die Prüfsubstanz erhalten

Während der Studie:

- explizite Mitteilung an alle beteiligten Personen und Abteilungen, dass die Studie gestartet ist
- Einhaltung des Prüfplans
- Beachtung der Hauptzielkriterien
- Aufklärung der Patienten durch einen Prüfer oder ärztliches Mitglied der Prüfgruppe und Einholung des schriftlichen Einverständnisses
- Kennzeichnung der Krankenakte mit »Studienpatient«
- Behandlungs- und Untersuchungsplan vorne in die Krankenakte legen
- Terminplanung für die Untersuchungen, die während der Studie erfolgen müssen (Erstellung eines Therapieplans pro Patient)
- Aufzeichnung aller für die Studie relevanten Daten in der Krankenakte
- konsequente Aufzeichnung der Verwendung bzw. Abgabe der Prüfsubstanz
- unverzügliche Meldung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
- Meldung jedes Studienabbruchs an den Sponsor bzw. die beauftragte CRO
- Studiendokumentation aktuell halten
- Zeit für den Monitor

Nach Studienende:

- Rückgabe nicht verbrauchter Prüfsubstanzen
- Archivierung der Studienunterlagen (mindestens 10 Jahre nach Abschluss oder Abbruch der Studie)

## 12.2 Fallzahlplanung

In einer Reihe von Studien, die keinen Effekt, z. B. eine Wirksamkeit einer Behandlung, finden konnten, war allein eine zu geringe Fallzahl dafür verantwortlich, dass kein signifikanter Effekt gefunden werden konnte. Mit einer größeren Fallzahl erhöhen sich die Genauigkeit bei der Schätzung von Parametern und die statistische Sicherheit.

In der Statistik spricht man vom Gesetz der großen Zahlen. Wird der Stichprobenumfang ausreichend groß gewählt, lässt sich jeder Parameter, z. B. die Progressionsrate innerhalb von einem Jahr, bei allen Patienten mit jeder Genauigkeit schätzen oder jeder noch so kleine Effekt mit großer statistischer Sicherheit (Signifikanz) entdecken. Damit werden jedoch Ressourcen vergeudet bei nur geringem zusätzlichen Nutzen, weil die Genauigkeit oder statistische Sicherheit nicht linear mit dem Stichprobenumfang anwächst. Dieses Vorgehen ist zudem unethisch. Bei einem zu großen Umfang können unnötig viele Probanden möglichen Risiken und Nebenwirkungen von Medikamenten ausgesetzt werden, die kaum wirksamer oder sogar schlechter sind als andere Präparate. Andererseits kann sich die Zulassung unnötig verzögern, wenn aufgrund zu geringer Probandenzahl ein Medikament fälschlich als unwirksam eingeschätzt wird.

Die Ethikkommissionen verlangen daher in der Regel eine gründliche und plausible Fallzahlkalkulation. Diese Aufgabe sollte nicht allein dem Statistiker übertragen werden; notwendig ist vielmehr ein intensiver Austausch von Fachwissenschaftlern und Statistikern über die Präzisierung der Aufgabenstellung sowie zu der Genauigkeit der Effektschätzer und der statistischen Sicherheit.

Notwendige Angaben für die Fallzahlkalkulation sind:

- das Signifikanzniveau
- die Power
- die Größe des klinisch relevanten Effekts
- die Varianz der Zielgröße
- das Verhältnis von Standard- zu Experimentalgruppe oder Behandlungs- zu Placebogruppe
- sowie bei Überlebensanalysen die Dauer der Rekrutierung und der Nachbeobachtungszeit

## i

**Die Signifikanz ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Effekt nur zufällig auftritt, obwohl er in der Grundgesamtheit nicht vorkommt ( $\alpha$ -Fehler). Üblich ist  $\alpha = 0,05$  oder  $0,01$ .**



**Die Power ist die Sensitivität, mit der ein in der Grundgesamtheit existierender Effekt in der Stichprobe entdeckt wird ( $1-\beta$ -Fehler). Üblich ist  $1-\beta = 0,80$  oder  $0,90$ .**

Für die Parameter der Zielgröße – Schätzwerte und Streuung – werden frühere Studien herangezogen. Ziel ist es, möglichst realitätsnahe Werte für die Stichprobe zu erhalten und einen relevanten und erreichbaren Effekt zu bestimmen. Mit zunehmender Streuung (Varianz) der Zielgröße sinkt die statistische Sicherheit, daher ist bei kontinuierlichen Variablen, z. B. bei Indikatoren der Lebensqualität oder Laborwerten, eine Rekalkulation der Fallzahl erforderlich, wenn sich die Streuung in der Stichprobe deutlich von der angenommenen unterscheidet.

Für Überlebensanalysen ist die Zahl der Ereignisse, z. B. Tod oder Progress, entscheidend. Bei einer langen Rekrutierungsphase wird die Zahl der Ereignisse am Ende der Studie in der Probandengruppe, die in den ersten Monaten rekrutiert wurde, deutlich höher sein als bei den zuletzt rekrutierten Probanden. Durch eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit soll dann sichergestellt werden, dass die für die Analysen notwendige Zahl von Ereignissen aufgetreten ist. Zu bedenken ist auch, dass mit einer längeren Nachbeobachtungszeit die Zahl der Ausfälle ansteigt. Generell ist eine gewisse Rate von Ausfällen bei der Fallzahlkalkulation zu berücksichtigen.

### 12.3 Rolle der Study Nurse (Studienschwester)

Um die Qualität klinischer Forschung sicherzustellen und Studien entsprechend der internationalen Richtlinien (GCP-ICH) durchzuführen, benötigt man ein professionelles Studienteam im Prüfzentrum. Mit der Qualifikation zur Study Nurse (Studienassistentin) hat sich kurzfristig ein zentrales Tätigkeitsfeld im Studienteam etablieren können. Nur eine enge Verzahnung der Arbeit von Study Nurse und Prüfer verspricht eine erfolgreiche Umsetzung

einer Studie nach den Kriterien der Good Clinical Practice. Grundvoraussetzungen sind eine intensive Kommunikation sowie klare Definitionen und Abgrenzungen der Tätigkeitsfelder von Study Nurse und Prüfer.

Da das Berufsbild der Study Nurse nicht einheitlich festgelegt ist, können die Aufgaben je nach Arbeitgeber und Tätigkeitsbereich sehr unterschiedlich sein. Die Study Nurse ist in der Regel Ansprechpartnerin für Prüfer, Monitor, Studienzentrale, Sponsor, CRO und Patienten. Sie spielt eine zentrale Rolle im reibungslosen Studienablauf.

Ihre Aufgaben lassen sich in drei Hauptbereiche untergliedern:

- Studienvorbereitung
  - Teilnahme an Pre-Study Visit
  - Zusammenstellung der Formulare, die für die Einreichung bei den zuständigen Behörden und Institutionen benötigt werden (Vertraulichkeitserklärung, Lebensläufe von Hauptprüfer und Prüfer, Beschreibung des Prüfzentrums, finanzielle Offenlegung)
  - Vertragsmanagement
  - Vorbereitung des Prüfzentrums auf die klinische Prüfung (Prüfplan, CRF, evtl. Labor- und Probenversand, Radiologie, Apotheke)
  - Teilnahme an Initiation Visit (Zentrumseröffnung)
  - Überprüfung der Studienunterlagen auf Vollständigkeit (vor Beginn der Studie: Ethikvotum, Vertrag, Investigator Site File)
  - Investigator Initiated Trials: Mithilfe bei der Erarbeitung von Studienprotokollen, CRF und Einreichung der Studie
- Studiendurchführung
  - Unterstützung bei der Patientenrekrutierung, Registrierung, Randomisierung
  - Organisation und Koordination
    - Patientensvisiten, Diagnostik, Labor, Probenversand
    - Korrespondenz mit Sponsor, Behörden, Prüfzentren, CRO

- Verwaltung, sachgerechte Lagerung und Dokumentation der Studienmedikation und des Materials für den Probenversand
- Patientenbetreuung
  - unterstützende Aufklärung von Patienten (z. B. Erklärung Medikamenteneinnahme, Patiententagebuch)
  - Entnahme von Laborproben und deren sachgerechte Aufarbeitung, Lagerung und Versand
  - Erfragen der Lebensqualität (LQ-Bögen) und der unerwünschten Ereignisse (z. B. nach NCI-CTC)
  - Vitalparameter erheben
  - vor der Therapie: Laborwerte kontrollieren und Bestellung der Studienmedikation vorbereiten, nach Kontrolle und Freigabe durch den Prüfer bestellen
  - Vorbereitung und Applikation der Studienmedikation nach Rücksprache mit dem Prüfer
- Dokumentation von studienrelevante Daten in der Patientenakte und CRF
- Querys beantworten
- SAE-Meldungen
- Investigator Site File aktualisieren (Signature Logs, Patientenidentifikationslisten)
- Vorbereitung von Monitoring, Audits, Behördeninspektionen
- Erstellung und/oder Aktualisierung von relevanten SOPs
- Vorbereitung, Durchführung und Teilnahme an Teambesprechungen, Studienmeetings
  
- Studienabschluss
  - Überprüfung der Unterlagen auf Vollständigkeit
  - Honorierung der Studie
  - Rückgabe evtl. bereitgestellter Materialien an den Sponsor
  - sachgerechte Archivierung der Unterlagen

Protokollverletzungen sind zu vermeiden. Daher sollte die Study Nurse schon im Vorfeld die Ein- und Ausschlusskriterien kontrollieren.

Um zwischenzeitliche Laborbefunde auch von den Hausärzten zu erhalten, ist es sinnvoll, den Patienten nach dem ersten Chemotherapiezyklus einen Brief an den Hausarzt mitzugeben, mit Informationen zum Studienablauf und der entsprechenden Studiensynopse. Die persönliche Kontaktaufnahme mit dem Hausarzt sollte durch den Studienleiter oder den Prüfer erfolgen.

Durch sorgfältige Vorbereitung des Monitorings (Vorhandensein aller Quelldaten, Vollständigkeit des Investigator Site File) leistet die Study Nurse einen großen Beitrag zur Qualitätssicherung der Studie. Um einen reibungslosen Ablauf des Monitorings zu gewährleisten, ist es wichtig, alle notwendigen Akten im Vorfeld zu beschaffen, für eine vollständige Dokumentation notwendige ausstehende Befunde zu besorgen sowie die »Altlasten« des vorherigen Monitorings aufzuarbeiten. Hier arbeitet die Study Nurse eng mit dem Prüfer und Monitor zusammen.

Wichtig ist, dass die Study Nurse den Klinikalltag sowie die Abläufe bei Laboruntersuchungen aus der Praxis kennt. Außerdem sollte sie gute EDV- sowie Englischkenntnisse vorweisen können.

### 12.3.1 Qualifizierung zur Study Nurse im Prüfzentrum

Die Qualifizierung zur Study Nurse im Prüfzentrum ist eine wichtige Voraussetzung für einen optimalen Ablauf bei der Erfassung von Daten (Abb. 8) im Rahmen von klinischen Studien. Die Study Nurse steht mit ihrer Arbeit unmittelbar zwischen Arzt, Patient und pharmakologischem Auftraggeber, zwischen klinischer Versorgung und wissenschaftlich exakter Erfassung. Für diese anspruchsvolle Tätigkeit bedarf es neben guter theoretischer Kenntnisse auch eines flexiblen und umsichtigen Handelns.

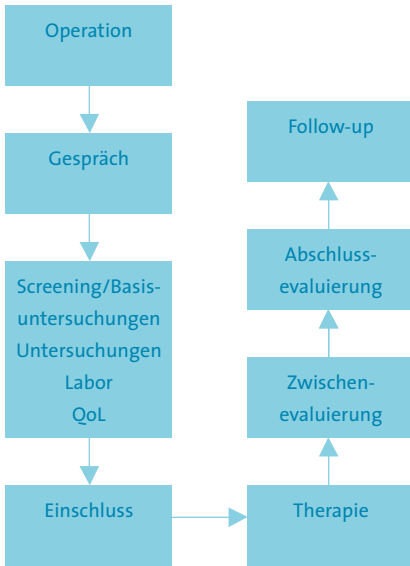


Abb. 8: Ablaufplan (Study-Flowchart). Der nachfolgende Ablaufplan zeigt beispielhaft einige Tätigkeiten im Ablauf einer klinischen Prüfung. Er muss dem jeweiligen Prüfplan angepasst werden, z. B. durch Aufspaltung in weitere Felder und Einfügen spezifischer Tätigkeiten mit Angabe der Zuständigkeiten.

Eine einheitliche Ausbildung zur Study Nurse gibt es bisher nicht. Es existiert weder eine geschützte Berufsbezeichnung noch eine offizielle Ausbildungsverordnung. Die Qualifizierung richtet sich in erster Linie an Personen aus medizinischen Assistenzberufen (Gesundheits- und Krankenpfleger/in, Arzthelfer/in, MTA, Medizinische/r Dokumentar/in)

Folgende Themen bilden die Grundlage für eine Qualifizierung und Ausbildung zur Study Nurse im Prüfzentrum:

- pharmazeutische Forschung und Medikamentenentwicklung
- rechtliche Grundlagen und Genehmigungsverfahren,

- Zusammenarbeit mit der Ethikkommission
- Aufbau von Studienprotokollen und Durchführung von Studien
  - Statistik und Auswertung von Daten
  - Datenmanagement und Qualitätssicherung
  - Kommunikation und Sozialkompetenz
  - Praktikum in einem Prüfzentrum, einer Studienzentrale

### **Pharmazeutische Forschung und Medikamentenentwicklung**

Der Beginn einer Medikamentenentwicklung ist die Erkenntnis über Entstehung und Epidemiologie von Krankheiten. Ganz allgemein lassen sich Studien nach ihren Ansatzpunkten unterscheiden und einteilen:

- deskriptive Studien (Bevölkerungsstudie)
- analytische Studien (Beobachtungsstudien, Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien)
- experimentelle Studien

Für die Qualifizierung zur Study Nurse ist es daher notwendig, zunächst mit der Definition und den Grundprinzipien von klinischen Studien zu beginnen. Am Anfang sollten dabei die Fragen stehen:

- Was ist eine systematische wissenschaftliche Untersuchung? Wie ist sie definiert, welche Kriterien müssen eingehalten werden?
- Welche Ziele werden verfolgt und welche Methoden sollten angewandt werden?
- retrospektiv, prospektiv
- Querschnittstudie
- Längsschnittstudie

Jede einzelne Methode hat ihre spezifischen Ziele und lässt nur bestimmte Aussagen zu. Entscheidend ist also, welches Studienziel verfolgt wird. Entsprechend dieses Studienziels lassen sich dann »Studiendesigns« (z. B. randomisierte Studie, Cross-over-Design) unterscheiden.

Da in einem Studiensekretariat meist viele verschiedene Studien bearbeitet werden, ist es wichtig, weitere Studienarten und ihre jeweiligen thematischen Abgrenzungen zu kennen, z. B.:

- PMS (Post-Market Surveillance)
- AWB (Anwendungsbeobachtung)
- TOP (Therapieoptimierungsstudien)

### **Rechtliche Grundlagen und Genehmigungsverfahren, Ethikkommission**

Die Durchführung klinischer Studien ist durch eine Vielzahl gesetzlicher Rahmenbedingungen geregelt. Dabei existieren lokale, nationale und internationale Regelungen und somit auch entsprechende Unterschiede. Die Study Nurse sollte im Rahmen ihrer Arbeit (Antragstellungen, Meldepflichten, Patientenrechte etc.) die derzeit gültigen gesetzlichen Richtlinien einhalten. Im Einzelnen sind zu nennen:

- AMG – allgemeine Voraussetzung
- Deklaration von Helsinki
- GCP-ICH
- gesetzliche Bestimmungen innerhalb einer Klinik
- Ethikkommissionen, Antragsstellung
- Zulassungsbehörden
- Überwachungsbehörden
- Behördenanzeigen
- Meldepflichten

### **Aufbau von Studienprotokollen und Durchführung von Studien**

Für die Durchführung von klinischen Studien sind folgende Punkte wichtig und im Einzelnen zu behandeln:

- Kenntnis von Aufbau und Inhalt eines Studienprotokolls
- Ausarbeitung eines Studienprotokolls für die praktische Arbeit (Was ist nicht Routine?)
- Durcharbeitung bzw. Erstellen eines Flowcharts und ggf. dessen Änderung (ein Flowchart ist ein wichtiges Arbeitsmittel für das Studienteam, eine tabellarische Übersicht der einzelnen Untersuchungen im Studienablauf liefert Abbildung 8)

- Festlegung der Arbeitsfelder im Studienteam
- Initiierung einer Studie im klinischen Alltag
- Anfertigung von weiteren Hilfsmittel zur termin-gerechten Durchführung der Studien (z. B. Aufkleber)
- Randomisierungsprozedere
- Sicherung der Kommunikation im Team und gemeinsam mit den anderen Mitarbeitern
- Vorbereitung und Durchführung von Monitorterminen
- Kenntnis von Zielen und Aufgaben der Audits
- Kenntnisse über Besonderheiten (SAEs)
- Inhalt eines Abschlussberichts und Archivierung
- Nachbearbeitung der Studie (Was ist gut gelaufen, was nicht? Welche Lehren und Konsequenzen können gezogen werden?)

### **Datenmanagement und Qualitätssicherung**

Zur korrekten Durchführung einer Studie sind Datenmanagement und Qualitätssicherung die wichtigsten Bedingungen. Dazu zählen:

- Aufbau und Ziele von SOPs
- zeitnahe Dokumentation
- Dokumentationsregeln, Korrekturen
- Klassifikationen von Nebenwirkungen nach CTC (Common Toxicity Criteria)
- Bearbeitung von Rückfragen
- Dateneingabe in der Biometrie
- Auswertung der Daten (grob)
- Qualitätssicherung in der EORTC

### **Kommunikation und Sozialkompetenz**

Eine Study Nurse braucht für ihre Tätigkeit bestimmte Kompetenzen, für die sie ausgebildet werden sollte:

- Kommunikationstraining
- Gesprächsführung
- Konfliktbearbeitung
- Umgang mit Kritik
- Arbeiten im Team
- Motivationstraining
- PC-Kenntnisse
- medizinisches Englisch



## Praktikum

Ein Praktikum ist in der gesamten Qualifizierung der Study Nurse von herausragender Bedeutung und sollte frühzeitig geplant werden. Bei der Auswahl des Praktikumsplatzes sollte darauf geachtet werden, dass z. B. verschiedene Dokumentationstechniken und sowohl mono- als auch multizentrische Studien durchgeführt werden. Praktische Erfahrungen im medizinischen Bereich (z. B. als Krankenschwester, MTA) können die Ausbildung zur Studienchwester erheblich vereinfachen, da sich die klinische Realität anders darstellt als in den Kursen. Jede Study Nurse sollte deshalb im Rahmen ihrer Qualifizierung unbedingt ein Praktikum absolvieren und dies – wenn möglich – in einem gut funktionierendem Prüfzentrum (Studiensekretariat) und in einer Studienzentrale. Bei der Begleitung von Monitorbesuchen können außerdem weitere praktische Erfahrungen gesammelt werden. Hierbei ist zu empfehlen, dass die Study Nurse alle Stationen, die auch eine Patientin im Behandlungspfad durchläuft, kennenlernt (z. B. Diagnostik/Radiologie, Operationsbereich, Chemoambulanz, Nachsorgesprechstunde).

Um die Qualität klinischer Studien zu verbessern, sind unter anderen die Deutsche Krebsgesellschaft, die Universität Frankfurt, die KKS (Koordinierungszentrum für Klinische Studien) Charité Berlin, die KKS Düsseldorf und die CRO Alcedis GmbH bemüht, mittleres medizinisches Personal (Krankenschwestern bzw. Krankenpfleger, MTAs etc.) als Studienassistenten zu qualifizieren.

Im Internet sind weitere Informationen zum Thema Study Nurse zu finden unter:

- <http://www.kks.charite.de/>
- <http://www.buveba.de>
- <http://www.uniklinik-duesseldorf.de/nc/unternehmen/institute/kks/fortbildung/kurse/study-nurse/>
- [http://crzberlin.charite.de/regionalzentrum/chir\\_net\\_flying\\_study\\_nurse/http://www.alcedis.de/](http://crzberlin.charite.de/regionalzentrum/chir_net_flying_study_nurse/http://www.alcedis.de/)

## 12.4 Studienbegleitende Untersuchungen – Übersicht

Eine Übersicht zu studienbegleitenden Untersuchungen (Beispiele Mammakarzinom und Hirntumor) geben die Tabellen 5 und 6.

Tab. 5: Untersuchungen während einer Studienbehandlung bei Brustkrebs

Unter- suchung	Vor Regis- trierung	Wäh- rend der Behand- lung mit Epirubicin vor Zyklus- beginn	Wäh- rend der Behand- lung mit Substanz A und B wö- chentlich	Ende der Behand- lung	Follow- up alle 3 Monate
Anamnese	X				
körperliche Untersu- chung	X	X	X	X	X
Leistungs- status (nach ECOG)	X	X	X	X	
HER2-Status	X				
bildgeben- de Tumor- messungen: CT, Röntgen, Ultraschall	X	nach dem 4. Zyklus	bei Ende der Be- handlung mit Subs- tanz A	X	X
Hämato- logie	X	X'	X'	X	X, ggf. bis zur Erho- lung

Untersuchung	Vor Registrierung	Während der Behandlung mit Epirubicin vor Zyklusbeginn	Während der Behandlung mit Substanz A und B wöchentlich	Ende der Behandlung	Follow-up alle 3 Monate
Differenzialblutbild	X			X	X, ggf. bis zur Erholung
klinische Chemie <sup>2</sup>	X	X	alle 4 Wochen	X	X, ggf. bis zur Erholung
EKG	X	X	alle 6 Wochen	X	X
Ruhe-Echokardiografie	X	nach dem 4. Zyklus	bei Ende der Behandlung mit Substanz A	X	X
Beurteilung der Toxizität	X	X	X	X	
Lebensqualität (nach EORTC)	X	X	alle 3 Wochen	X	

<sup>1</sup> wöchentlich: kleines Blutbild; bei hämatologischer Toxizität (Leukozyten  $< 2 \times 10^9/l$ ) → Differenzialblutbild

<sup>2</sup> Kreatinin, Kreatinin-Clearance, Harnstoff, Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase, SGPT (ALT), LDH, Glukose, K, Na, Ca, CHE, Urin-Sticks

Tab. 6: Untersuchungen während einer Studienbehandlung bei Hirntumoren

	Weniger als 2 Wochen vor Aufnahme	Abschluss nach Radio- bzw. Radio-Chemotherapie Woche 10	Patient mit extrazerebralem Tumor (vor jedem Zyklus)	Patient ohne extrazerebralen Tumor (Zwischenuntersuchung alle 12 Wochen)	Abschluss bei Tumorprogress	Follow-up alle 12 Wochen
Einwilligungserklärung des Patienten	X					
Anamnese	X					
Nachweis bzw. Bewertung extrazerebraler Metastasen	X		X	X	X	
CT oder MRT der Hirnmetastasen	X	X	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X	
klinische Untersuchungen	X	X	X	X	X	X
Blutbild	X	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>		X <sup>3</sup>	
Blutchemie	X	X	X			
Toxizitätsbewertung	X	X	X	X	X	X

	Weniger als 2 Wochen vor Aufnahme	Abschluss nach Radio- bzw. Radio-Chemotherapie Woche 10	Patient mit extrazerebralem Tumor (vor jedem Zyklus)	Patient ohne extrazerebralen Tumor (Zwischenuntersuchung alle 12 Wochen)	Abschluss bei Tumorprogress	Follow-up alle 12 Wochen
Mini-Mental State Examination (MMSE)	X	X	X	X		
EORTC-QLQ C30	X	X	X	X		

<sup>1</sup> bereits wöchentlich während Radio-Chemotherapie

<sup>2</sup> jeweils auch Tag 8 des Zyklus

<sup>3</sup> nur bei Patienten mit Chemotherapie oder Therapieabbruch

<sup>4</sup> nur Woche 19 nach Abschluss der Radio(chemo)therapie

## 12.5 Checkliste Patienteninformation

Sowohl bei der Patienteninformation als auch der Einwilligungserklärung ist auf eine für den Patienten verständliche Sprache zu achten. Hier sollten die Formulierungen und der Inhalt mit verschiedenen Patienten besprochen und optimiert werden. Nachfolgend ist aufgeführt, welche Inhalte eine Patienteninformation haben muss ([www.lageso.berlin.de](http://www.lageso.berlin.de)):

1. Name und Anschrift der Verantwortlichen (Sponsor, Prüfer, ggf. davon abw. Arzt, Prüfstelle unter Angabe des/der Leiters/in)
2. Studientitel

3. Tatsache, dass es sich um eine Studie handelt
4. Freiwilligkeit der Teilnahme und der Beendigung
5. Zweck und Ziel(e), wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studie
6. Anzahl der Teilnehmer
7. die verschiedenen Behandlungs- und Kontrollgruppen und die Wahrscheinlichkeit der Zuordnung zu diesen sowie die Verblindung
8. Ablauf der Teilnahme und die am Teilnehmer geplanten Maßnahmen
9. Dauer der Teilnahme
10. Pflichten des Teilnehmers
11. ggf. Forschungsanteile der Behandlung, insbesondere zu studienbedingten zusätzlichen ärztlichen Maßnahmen
12. Risiken und Belastungen (getrennt nach Verum- und Kontrollgruppe, Inhalte der Prüfer-/Fachinformation sind – soweit möglich –, inklusive der quantitativen [ggf. prozentualen] Anteile der bei Menschen unter dem Prüfpräparat beobachteten Nebenwirkungen, in verständlicher Form anzugeben)
13. Angaben zu geeigneten Methoden der Schwangerschaftsverhütung
14. Nutzen für die Allgemeinheit und/oder den Teilnehmer
15. ggf. Behandlungsalternativen
16. Versicherungsschutz: Versicherungsinhalt, Ausschlüsse vom Versicherungsschutz, maximale Schadensersatzhöhe und Versicherungszeitraum, Firma und Anschrift des Versicherers und seine Telefon- und Faxnummer, Versicherungsscheinnummer, Obliegenheiten des Versicherten gemäß den Allgemeinen Versicherungsbedingungen, Aushändigung einer Kopie der Versicherungsbestätigung mit der Zusicherung der Aushändigung des Versicherungsscheins im Falle eines möglicherweise auf der Teilnahme beruhenden Gesundheitsschadens oder Aushändigung einer Kopie des Versicherungsscheins und der Versicherungsbedingungen
17. ggf. Honorar

18. Kostenerstattung
19. zeitnahe Information des Teilnehmers über Änderungen
20. Umstände, die zur vorzeitigen Beendigung der Teilnahme und/oder zum Abbruch der Studie führen
21. Untersuchungen, die nach dem (vorzeitigen) Ende der Teilnahme an der klinischen Prüfung beim Teilnehmer oder seinen Proben durchgeführt werden sollen
22. Datenverarbeitung (Formulierungshilfe siehe separate Datei auf der Website)
  - a. Geheimhaltung der erhobenen und gespeicherten Daten des Teilnehmers, auch im Falle der Veröffentlichung
  - b. Name und Sitz des/der für die Datenverarbeitung Verantwortlichen und ggf. seines Vertreters
  - c. Bei den Datenempfängern sind auch solche Stellen mit Name und Sitz zu bezeichnen, die ihren Sitz außerhalb der europäischen Union haben.
  - d. Zweckbestimmung der Erhebung, Verarbeitung oder Nutzung
  - e. Kategorien der verarbeiteten Daten besonderer Art (über die Gesundheit, ethnische Zugehörigkeit, Rasse, Geschlecht, Alter etc.)
  - f. Informationen betreffend die Frage, ob die Mitwirkung an der Datenerhebung obligatorisch oder freiwillig ist, sowie mögliche Folgen einer Unterlassung
  - g. Datenverarbeitungsschritte, Zusammensetzung des Pseudonyms
  - h. Recht auf Auskunft über und Berichtigung fehlerhaft verarbeiteter Daten
  - i. weitere Inhalte gemäß § 40 Abs. 2a AMG (beinhaltet auch die in ICH/GCP 4.8.10 n genannten Aspekte):

**»Die betroffene Person ist über Zweck und Umfang der Erhebung und Verwendung personenbezogener Daten, insbesondere von Gesundheitsdaten zu informieren.**



Sie ist insbesondere darüber zu informieren, dass

1. die erhobenen Daten soweit erforderlich
    - a. zur Einsichtnahme durch die Überwachungsbehörde oder Beauftragte des Sponsors zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung bereitgehalten werden,
    - b. pseudonymisiert an den Sponsor oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung weitergegeben werden,
    - c. im Falle eines Antrags auf Zulassung pseudonymisiert an den Antragsteller und die für die Zulassung zuständige Behörde weitergegeben werden,
    - d. im Falle unerwünschter Ereignisse des zu prüfenden Arzneimittels pseudonymisiert an den Sponsor und die zuständige Bundesoberbehörde sowie von dieser an die Europäische Datenbank weitergegeben werden,
  2. die Einwilligung nach § 40 Absatz 1 Satz 3 Nr. 3 Buchstabe c (AMG) unwiderruflich ist,
  3. im Falle eines Widerrufs der nach § 40 Absatz 1 Satz 3 Nr. 3 Buchstabe b (AMG) erklärten Einwilligung die gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um
    - a. Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
    - b. sicherzustellen, dass schutzwürdige Interessen der betroffenen Person nicht beeinträchtigt werden,
    - c. der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen,
  4. die Daten bei den genannten Stellen für die auf Grund des § 42 Abs. 3 (AMG) bestimmten Fristen gespeichert werden.«
23. Umgang mit Proben:
- a. Entnahmeart
  - b. Entnahmeumfang
  - c. Verschlüsselung der Probe
  - d. Übermittlung der verschlüsselten Probe
  - e. Name und Sitz bzw. Kategorien der Probenempfänger



- f. Untersuchungszweck und -inhalt
  - g. Lagerungsdauer
  - h. Vernichtung
24. Name und telefonische Erreichbarkeit des Prüfers
- a. Bezeichnung, Adresse und telefonische Erreichbarkeit der Kontaktstelle bei der zuständigen Bundesoberbehörde

## 12.6 Checkliste Einwilligungserklärung

### 12.6.1 Allgemeine Hinweise zum erforderlichen Inhalt der Einwilligungserklärung

**Die Einwilligungserklärung ist eines der wichtigsten Dokumente überhaupt, daher bedarf die Erstellung, Anwendung und Aufbewahrung höchster Aufmerksamkeit.**



Für die Einwilligungserklärung sollte ein separates Blatt verwendet und im Kopfbogen die durchführende Einrichtung erwähnt werden. Der Titel und die EudraCT-Nummer der Studie sollte auf jeder Seite angegeben sein.

Vor Einwilligung sollte der Versuchsteilnehmer ausreichend mündlich und schriftlich über die geplante Studie informiert worden sein und eine schriftliche Patientinformation erhalten haben.

Eine Kopie der Einwilligungserklärung verbleibt bei dem Patienten. Das Original muss im ISF aufbewahrt werden. Es ist darauf zu achten, dass die Aufklärung in der Krankenakte dokumentiert ist.

Die schriftliche Einwilligung des Prüfungsteilnehmers muss

- eigenhändig datiert und unterschrieben werden und
- vor Einschluss in die klinische Prüfung vorliegen

Erst nach der Unterzeichnung der (persönlich mit Datum versehenen) Einwilligung kann der Patient in die Studie eingeschlossen und eventuell randomisiert werden. Ist der Patient nicht in der Lage, die Einwilligung schriftlich zu erteilen, ist in diesem Falle die Einwilligung gegenüber dem Prüfer mündlich wirksam. Hierbei ist aber ein Zeuge hinzuzuziehen, der den Vorgang schriftlich auf dem Einwilligungsformular bestätigt.

Die Unterschrift des Patienten ist nur gültig, wenn dieser geschäftsfähig ist. Bei nicht geschäftsfähigen Patienten muss die Einwilligung durch den Vormund unterschrieben werden.

Bei der Prüfung von Arzneimitteln an erkrankten Kindern und Jugendlichen ist neben der Einwilligung der Kinder bzw. Jugendlichen, soweit diese die Tragweite und Bedeutung des Eingriffs erkennen können, auch die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters erforderlich. »Gesetzlicher Vertreter« sind beide Elternteile, sofern ihnen das gemeinsame Personensorgerecht zusteht, ansonsten der allein sorgeberechtigte Elternteil oder der gerichtlich bestellte Vormund. Eine Einwilligungserklärung muss folgende Punkte enthalten:

- Studientitel
- Name und Anschrift der Verantwortlichen (Sponsor, Prüfstelle, Prüfer, ggf. abweichende/n Leiter/Leiterin der Prüfstelle)
- Bestätigung, mündlich und schriftlich über Sinn und Zweck der genannten Studie sowie die damit verbundenen Risiken sowie Pflichten und Rechte und auch den Versicherungsschutz durch den unten aufgeführten Arzt aufgeklärt worden zu sein und auch die Teilnehmerinformation v. ... und die Versicherungsbedingungen erhalten und verstanden zu haben
- Einwilligung, an der Studie teilzunehmen
- optisch hervorgehobene Einwilligung in die Verarbeitung von personenbezogenen Daten

## 12.6.2 Muster für eine Einwilligung in die Datenverarbeitung

### Datenschutzerklärung

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d. h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

### Einwilligungserklärung zum Datenschutz (Arzneimittelgesetz)

#### Einwilligungserklärung zur Datenverarbeitung

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung mich betreffende personenbezogene Daten, insbesondere Gesundheitsdaten und andere Arten personenbezogener Daten (z. B. rassische und ethnische Herkunft), erhoben und in Papierform und auf elektronischem Datenträgern von den Prüfärzten im Prüfzentrum aufgezeichnet werden.
2. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
  - a. an den Sponsor (...) oder eine vom Sponsor beauftragte Stelle zum Zweck der wissenschaftlichen Auswertung oder Veröffentlichung,
  - b. im Falle eines Antrags auf Zulassung an den Antragsteller und die für die Zulassung zuständige Behörde,
  - c. im Falle unerwünschter Ereignisse an den Sponsor (...), an die jeweils zuständige Ethik-Kommission und die zuständige Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn, oder Paul Ehrlich-Institut, Langen), sowie von dieser an die Europäische Datenbank,
  - d. an Stellen im europäischen und nichteuropäischen

Ausland, die Konzerngesellschaften des Sponsors sind und gegebenenfalls von diesen an die dort zuständigen Zulassungsbehörden.

3. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors (...) die zuständigen inländischen und ausländischen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen dürfen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung notwendig ist. Für diese Maßnahmen entbinde ich die Prüfarzte von der ärztlichen Schweigepflicht.
4. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten ohne Namensnennung weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um
  - a. Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
  - b. sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
  - c. der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.
5. Ich bin darüber aufgeklärt worden und bin damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung 15 Jahre (oder bei präferinitiierten, nichtkommerziellen klinischen Prüfungen: 10 Jahre) aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche oder satzungsmäßige Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.«
6. (gegebenenfalls): Ich bin damit einverstanden, dass die

mir im Rahmen der o. g. klinischen Prüfung entnommenen Blut- und/oder Gewebeproben verschlüsselt und in dieser Form an das Labor (Name und Anschrift angeben) zum Zweck der Untersuchung im Rahmen der o. g. klinischen Prüfung übermittelt und anschließend vernichtet/über einen Zeitraum von ... Jahren gelagert und dann vernichtet werden. Die aus der Probenuntersuchung gewonnenen Daten werden verschlüsselt an den Sponsor oder eine von ihm beauftragte Stelle und den Prüfer zur weiteren Durchführung und Auswertung der o. g. klinischen Prüfung übermittelt.

7. Datum, Unterschrift des Teilnehmers und/oder gesetzlichen Vertreters und
8. datierte Bestätigung des betreffenden Arztes, der Prüfer ist, den Patienten/gesetzlichen Vertreter aufgeklärt zu haben.

## 12.7 Archivierung von Unterlagen aus klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

### 12.7.1 Informationen für den Prüfer

#### Gesetzliche Bestimmungen in Deutschland

**GCP-Verordnung nach § 42 AMG** (betrifft alle klinischen Prüfungen)

§ 13(10) Der Sponsor stellt sicher, dass die wesentlichen Unterlagen der klinischen Prüfung, einschließlich der Prüfbögen, nach der Beendigung oder dem Abbruch der Prüfung mindestens 10 Jahre aufbewahrt werden. Andere Vorschriften zur Aufbewahrung von medizinischen Unterlagen bleiben unberührt.

**Arzneimittelprüfrichtlinie nach § 26 AMG** (betrifft zulassungsrelevante klinische Prüfungen)

## 12.7.2 Übersicht: Archivierungspflichten

### 1. Allgemeines

Laut GCP 5.5.12 sollte der Sponsor den Prüfer/die Institution schriftlich darüber informieren, dass die essenziellen Dokumente (Investigator Site File [ISF], siehe SOP »Investigator Site File«) aufbewahrt werden müssen. Dies geschieht in der Regel im Prüfzentrumsvertrag, inkl. Nennung der Mindestaufbewahrungsdauer. Der Sponsor sollte den Prüfer/die Institution ebenfalls schriftlich davon in Kenntnis setzen, wenn die prüfungsbezogenen essenziellen Dokumente nicht mehr benötigt werden.

### 2. Gesetzliche Bestimmungen in Deutschland

#### **GCP-Verordnung nach § 42 AMG (Tab. 7)**

Tab. 7: GCP-Verordnung nach §42 AMG (gültig für alle klinischen Prüfungen von Arzneimitteln, andere Vorschriften zur Aufbewahrung von medizinischen Unterlagen bleiben unberührt)

Zu archivierende Unterlagen	Mindestarchivierungsdauer	Verantwortlicher
alle wesentlichen Unterlagen der klinischen Prüfung, einschließlich der Prüfbögen	10 Jahre nach Beendigung oder dem Abbruch der Prüfung	Sponsor, Prüfer (auf Veranlassung des Sponsors)

## Arzneimittelprüfrichtlinie nach § 26 AMG (Tab. 8)

Tab. 8: Arzneimittelprüfrichtlinie nach § 26 AMG (gültig für klinische Prüfungen von Arzneimitteln, deren Ergebnisse in einem Zulassungsantrag verwendet werden)

Zu archivierende Unterlagen	Mindestarchivierungsdauer	Verantwortlicher
medizinische Akte	gemäß den geltenden Rechtsvorschriften und in Übereinstimmung mit der in der Klinik, in der Einrichtung oder der privat üblichen Höchstaufbewahrungsdauer	Klinik bzw. Einrichtung bzw. private Praxis
die wesentlichen Unterlagen für die klinische Prüfung, einschließlich der Prüfbögen	<p>15 Jahre nach Abschluss oder Abbrechen der Prüfung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• oder mindestens 2 Jahre nach Erteilung der letzten Zulassung in der Europäischen Gemeinschaft, bis keine Zulassungsanträge in der EG mehr anhängig sind oder in Aussicht stehen</li> <li>• oder mindestens 2 Jahre nach dem formellen Abbruch der klinischen Entwicklung des Prüfpräparats</li> </ul>	Die Zulassungsinhaber müssen Sorge tragen für die Aufbewahrung durch die Eigentümer der Daten.

Zu archivierende Unterlagen	Mindestarchivierungsdauer	Verantwortlicher
Prüfplan, SOPs, alle schriftlichen Stellungnahmen zum Prüfplan und zu den Verfahren, die Prüferinformation, die Prüfbögen, der Abschlussbericht, ggf. Auditbescheinigungen	so lange wie das Arzneimittel zugelassen ist	Sponsor bzw. andere Personen, in deren Besitz sich die Daten befinden
Abschlussbericht	weitere 5 Jahre, nachdem das Arzneimittel nicht mehr zugelassen ist	

Bei innerhalb der EG durchgeführten Prüfungen muss der Zulassungsinhaber zudem zusätzliche Vorkehrungen treffen, damit die Dokumentation gemäß der Richtlinie 2001/20/EG aufbewahrt wird und ausführliche Leitlinien umgesetzt werden.

## Röntgenverordnung (RöV) (Tab. 9)

Tab. 9: Röntgenverordnung (RöV) (gültig für klinischen Prüfungen, in denen zum Zweck der medizinischen Forschung Röntgenstrahlung am Menschen angewendet wird)

Zu archivierende Unterlagen	Mindestarchivierungsdauer	Verantwortlicher
siehe RöV § 28c bzw. Anlage A4	30 Jahre	Inhaber der Genehmigung nach RöV § 28a



### Strahlenschutzverordnung (Tab. 10)

Tab. 10: Strahlenschutzverordnung (gültig für klinischen Prüfungen, in denen zum Zweck der medizinischen Forschung radioaktive Stoffe und ionisierende Strahlung am Menschen angewendet wird)

Zu archivierende Unterlagen	Mindestarchivierungsdauer	Verantwortlicher
siehe StrlSchV § 87 bzw. Anlage A4	30 Jahre	Inhaber der Genehmigung nach StrlSchV §23a

### Verordnung über klinische Prüfungen mit Medizinprodukten (Tab. 11)

Tab. 11: Verordnung über klinische Prüfungen mit Medizinprodukten (MP-Klinische Prüfungsverordnung, MPKPV) § 10

Zu archivierende Unterlagen	Mindestarchivierungsdauer	Verantwortlicher
Prüfbögen	10 Jahre nach Beendigung oder dem Abbruch der Prüfung	Sponsor

## Medizinproduktegesetz (Tab. 12)

Tab. 12: Medizinproduktegesetz (MPG) § 12

Medizinprodukt	Zu archivierende Unterlagen	Mindestarchivierungsdauer	Verantwortlicher
aktive implantierbare MP	siehe Nummer 3.2 des Anhangs 6 der Richtlinie 90/385/EWG bzw. Anlage A3	15 Jahre	Sponsor
nicht aktive implantierbare MP	siehe Nummer 3.2 des Anhangs VIII der Richtlinie 93/42/EWG bzw. Anlage A3	15 Jahre	Sponsor
In-vitro-Diagnostika	siehe Nummer 3 des Anhangs VIII der Richtlinie 98/79/EG bzw. Anlage A3	5 Jahre	Sponsor
alle anderen MP	siehe Nummer 3.2 des Anhangs VIII der Richtlinie 93/42/EWG bzw. Anlage A3	5 Jahre	Sponsor

### 12.7.3 Internationale Guidelines

Die ICH-GCP-Guideline gibt eine Mindestarchivierungsdauer für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln an bzw. verweist auf die jeweiligen nationalen Vorschriften der Länder, in denen die Zulassung besteht oder beabsichtigt ist (s. Anlage A1 und A2 der Leitlinie).

## 12.8 Kosten einer klinischen Studie

Um klinische Studien durchführen zu können, muss deren Finanzierung ausreichend gesichert sein. Deshalb ist eine gute Finanzplanung vor Beginn einer Studie wichtig, wobei die notwendigen finanziellen Ressourcen von der Art und den Ansprüchen der Studie abhängen, dabei gilt aber grundsätzlich, dass sowohl der Aufwand als auch die Kosten eher unter- als überschätzt werden.

Nachfolgend sind einige Kostenbereiche aufgeführt, die bei der Finanzplanung zu berücksichtigen sind (ohne Anspruch auf Vollständigkeit):

- Organisation und Planung
  - Studienplanung
  - Projektmanagement
  - Datenmanagement, Pharmakovigilanz
  - Monitoring/Audit
  - Blometrie
  - Ethikvoten pro Zentrum
- Personal
  - Prüfer
  - Studienassistent
  - Study Nurse
- Fremdleistungen
  - Labor (z. B. CT, MRT)
  - Apotheke andere Fachabteilungen (Radiologie, Nuklearmedizin etc.)
- Sachmittel
  - Versicherung
  - Studienmedikation, sonstige Medikamente
  - ggf. Kosten für Hospitalisierung (Tagespauschale)
  - Kosten für Untersuchungen, die nicht Teil der Routine sind (z. B. spezielle Laboruntersuchungen, radiologische Techniken etc.)
  - Reisekosten (z. B. für Studienmeetings, Kongresse: Präsentation der Zwischen- und Endergebnisse)
  - Erstattung von Fahrtkosten für Studienpatienten etc.

- Marketing (z. B. Anzeigen für Studienteilnahme, Kittelkarten), Studienmeetings
- Kosten für Vertragsgestaltung
- Publikation (z. B. für Druckkosten, Korrektur durch »native speaker«, Vorstellung auf Kongressen)
- Studiauswertung
- Overhead (Abgabe an Verwaltung)

## 13 Fragen und Antworten

---

---

1. 16. AMG-Novelle: Was ist richtig?
  - a) Die 16. AMG-Novelle ist noch nicht in Kraft getreten.
  - b) Der Deutsche Bundestag hat am 19.10.2012 das »Zweite Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften«, die 16. AMG-Novelle, verabschiedet. Diese ist am 26.10.2012 ohne Übergangsregelung in Kraft getreten.
  - c) Die 16. AMG-Novelle wird bis spätestens März 2013 in Kraft treten und dient im Wesentlichen der Umsetzung EU-rechtlicher Vorgaben.
  
2. Nach § 67 Abs. 1 AMG muss die Teilnahme an einer klinischen Prüfung von folgenden Personen bei der Bundesoberbehörde angezeigt werden:
  - a) Prüfer und sein Stellvertreter, soweit erforderlich auch mit der Angabe der Stellung als Leiter der klinischen Prüfung
  - b) Mitglieder der Prüfgruppe
  - c) Apotheker
  
3. Welche Person kommt nach der 16. AMG-Novelle nicht mehr im Gesetz vor?
  - a) der Leiter der Klinischen Prüfung
  - b) der Hauptprüfer
  - c) der Prüfer
  - d) der Sponsor
  
4. Von welchen Personen ist nach der 16. AMG-Novelle keine zustimmende Bewertung der Ethikkommission erforderlich?
  - a) Sponsor
  - b) Prüfer und Stellvertreter
  - c) ärztlichen Mitgliedern der Prüfgruppe
  
5. Welche praktischen Konsequenzen ergeben sich aus der 16. AMG-Novelle?  
Welche Antwort ist falsch?
  - a) Lebenslauf, Financial Disclosure Statement und Schulungsnachweise von Prüfer und Stellvertreter sind der

Ethik-Kommission vorzulegen, vgl. § 7 Abs. 3 Nr. 6–8, Abs. 3a GCP-V.

- b) Die o.g. Unterlagen müssen auch für die übrigen ärztlichen Mitglieder der Prüfgruppe bei der Ethikkommission vorgelegt werden.
- c) Bei wesentlichen Änderungen an die Zusammensetzung oder Qualifikation der Prüfgruppe ist ein Antrag gem. § 10 Abs. 1 GCP-V zu stellen.

6. Was ergibt sich aus der 16. AMG-Novelle?  
Welche Aussage ist falsch?

- a) In die Prüfstellenbeschreibung müssen detaillierte Angaben zu prüfungsbezogenen Anforderungen aufgenommen werden. Beschrieben werden Anforderungen an: Ausbildung, Berufsabschluss, Facharztstandard, Schulungsinhalte und -intervalle
- b) Nur der Prüfer und sein Stellvertreter dürfen die Patientenaufklärung durchführen.
- c) Ärztliche Aufklärung muss nur durch ein ärztliches Mitglied der Prüfgruppe, nicht aber mehr durch einen Prüfer erfolgen.
- d) Alle Mitglieder der Prüfgruppe mit Angaben zu den an sie übertragenen Aufgaben müssen in die Delegationsliste mit der Information zum Beginn und ggf. Ende der Aufnahme eingetragen werden.

7. Wer ist bei einer klinischen Prüfung mit einwilligungsfähigen Minderjährigen um seine/ihre Einwilligung zu bitten?

- a) die Großmutter
- b) der/die Minderjährige
- c) die sorgeberechtigte Mutter
- d) der sorgeberechtigte Vater

8. GCP-Verordnung: Was ist richtig?

- a) Die GCP-Verordnung gibt den gesetzlichen Rahmen und die Zielrichtung für den Verkehr mit Arzneimitteln in Deutschland vor.
- b) Am 14. August 2004 ist die Verordnung über die

Anwendung der »Guten Klinischen Praxis« (GCP) bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung beim Menschen in Kraft getreten. Sie enthält mehr Regeln in Bezug auf klinische Prüfungen als das Arzneimittelgesetz.

- c) Durch die GCP-Verordnung werden die Regelungen des Arzneimittelgesetzes präzisiert und ausgefüllt. Die Verordnung soll die Einhaltung der »Guten Klinischen Praxis« bei der Planung, Durchführung und Dokumentation klinischer Prüfungen sicherstellen.

9. Welche Paragraphen regeln im Arzneimittelgesetz den Schutz des Menschen bei klinischen Prüfungen?

- a) Das sind die Paragraphen 1–2.
- b) Das sind die Paragraphen 101–102.
- c) Das sind die Paragraphen 97–99.
- d) Das sind die Paragraphen 40–42.

10. Im Rahmen von klinischen Prüfungen werden die Patientendaten...

- a) pseudonymisiert
- b) anonymisiert
- c) weder noch, der Name des Patienten steht im CRF

11. Wer trägt die rechtliche Verantwortung für die Durchführung einer klinischen Prüfung?

- a) der Prüfer
- b) Sponsor und Leiter der klinischen Prüfung
- c) der Sponsor
- d) die Study Nurse

12. Was ist bei einem SUSAR mit tödlichem Verlauf zu beachten?

- a) Es wird ausschließlich im jährlichen Sicherheitsbericht aufgeführt.
- b) Es wird wie alle unerwünschten Ereignisse im CRF dokumentiert.
- c) Es muss innerhalb von 7 Tagen nach Bekanntwerden an die entsprechenden Stellen gemeldet werden.



- d) Es muss an jeden an der Prüfung beteiligten Prüfer innerhalb von 15 Tagen gemeldet werden.
13. Phase-IV-Studien und nicht interventionelle Studien werden nach der Zulassung durchgeführt. Welche Aussage ist richtig?
- a) Für Phase-IV-Prüfungen gelten die gleichen Bedingungen wie für Phase-I- bis -III-Prüfungen.
  - b) Bei Phase-IV-Prüfungen darf keine Intervention stattfinden.
  - c) Die Anzeige von nicht interventionellen Prüfungen erfolgt gemäß § 67 Abs. 1 AMG.
14. Nicht interventionelle Studien müssen nach § 67 (6) AMG vom pharmazeutischen Unternehmer mit Angaben zu Ort, Zeit und Ziel der Anwendungsbeobachtung sowie der beteiligten Ärzte angezeigt werden. Welche Aussage ist richtig?
- a) Nicht interventionelle Studien müssen der kassenärztlichen Bundesvereinigungen, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen, dem Verband der Privaten Krankenversicherung e.V. sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich angezeigt werden.
  - b) Laut GCP-Verordnung und AMG ist ein positives Votum einer Ethikkommission für jede nicht interventionelle Studie erforderlich.
  - c) Nicht interventionelle Studien müssen der kassenärztlichen Bundesvereinigungen, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen, dem Verband der Privaten Krankenversicherung e.V., der lokalen Behörde und der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich angezeigt werden.
15. Antragstellung bei zuständiger Bundesoberbehörde und Ethikkommission: Was stimmt?
- a) Klinische Prüfungen dürfen begonnen werden, wenn eine Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde oder die zustimmende Bewertung der Ethikkommission vorliegt.

- b) Klinische Prüfungen dürfen begonnen werden, wenn eine Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde und die zustimmende Bewertung der Ethikkommission vorliegt.
- c) Klinische Prüfungen dürfen begonnen werden, wenn eine Vorlagenummer der zuständigen Bundesoberbehörde und die zustimmende Bewertung der Ethikkommission vorliegt.

16. An wen meldet der Sponsor ein ihm bekannt gewordenes SUSAR (Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung)?

- a) an die Bundesoberbehörde (BfArM oder PEI)
- b) an die für den Leiter der klinischen Prüfung zuständigen Ethikkommission
- c) SUSARs werden gar nicht weiter gemeldet
- d) an die Bundesoberbehörde (BfArM oder PEI), Ethikkommission und an alle Prüfer

17. Ein unerwünschtes Ereignis ist...

- a) jede nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat unabhängig von dessen Dosierung.
- b) jedes nachteilige Vorkommnis, das einer mit einem Prüfpräparat behandelten Person widerfährt – aber ein Zusammenhang zwischen Prüfpräparat und Ereignis ist nicht erforderlich.
- c) jede Nebenwirkung, die nach Art oder Schweregrad nicht mit der vorliegenden Information über das Prüfpräparat übereinstimmt.

18. SOPs und Audits dienen...

- a) der Vorbereitung eines Studientreffens.
- b) der Organisation der Studie.
- c) der Qualitätssicherung der Studie.
- d) der ordnungsgemäßen SUE-Meldung.
- e) der Einhaltung des Datenschutzgesetzes.

19. Welche Ethikkommission ist für die Beurteilung einer multizentrischen klinischen Prüfung zuständig?
- a) die für den Sponsor
  - b) die für den lokalen Prüfer
  - c) diejenige, welche der Sponsor aussucht
  - d) die vom Leiter der klinischen Prüfung
20. Welche Aufgabe hat der Monitor?
- a) Sicherstellen der Kommunikation zwischen Prüfer und Sponsor
  - b) Dokumentation der Studie im Prüfzentrum
  - c) Patientenaufklärung vor Studieneinschluss
  - d) Meldung von unerwünschten Ereignissen
  - e) Terminvereinbarung mit den Patienten
21. Welcher Punkt fällt nicht unter die Meldepflichten des Prüfers?
- a) Die Beendigung der klinischen Prüfung hat der Prüfer der zuständigen Behörde innerhalb von 90 Tagen mitzuteilen.
  - b) Der Prüfer unterrichtet innerhalb von 90 Tagen über die Beendigung einer Prüfung die Bundesoberbehörde und die Ethikkommission.
22. Benennen Sie bitte die zwei Bundesoberbehörden in Deutschland, bei denen klinische Prüfungen vor Studienbeginn vorgelegt werden müssen:
- a) BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) bzw. PEI (Paul-Ehrlich-Institut)
  - b) PEI und Ethikkommission der Landesärztekammer
  - c) BfArM und Regierungspräsidium
  - d) Regierungspräsidium und Ethikkommission der Landesärztekammer
23. Was sind Standard Operating Procedures (SOPs)?
- a) spezielle onkologische Richtlinien für die Durchführung einer klinischen Studie
  - b) Teil des Arzneimittelgesetzes

- c) standardisierte Richtlinien zur Durchführung einer Studie nach der »Guten Klinischen Praxis«, GCP

#### 24. Zu den Aufgaben einer Study Nurse gehört?

- a) Betreuung der Patienten im Hinblick auf Terminvereinbarung, Medikationsanforderung etc.
- b) Durchführung aller notwendigen Untersuchungen am Patienten
- c) Verantwortung für die Studie

#### 25. Wesentliche Aufgaben des Prüfers sind...

Welche der folgenden Aussagen ist falsch?

- a) Aufklärung des Patienten über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung und Einholen der Einwilligung nach Aufklärung
- b) Überprüfung/Beurteilung der Ein-, Ausschluss- und Abbruchkriterien und diesbezügliche Entscheidung
- c) Beurteilung von unerwünschten Ereignissen/Arzneimittelwirkungen und Meldung an den Sponsor
- d) Meldung des Studienendes an die Bundesoberbehörde
- e) Entscheidung über die diagnostische und therapeutische Maßnahmen, einschließlich einer Änderung der Therapie, z. B. am Studienende

#### 26. Darf die Study Nurse in Vertretung des Prüfers Patientenaufklärungsgespräche durchführen?

- a) ja, nach vorherigen Supervisionen durch Arzt und nur für bestimmte Indikationen
- b) ja, alle Gespräche, die notwendig sind ohne ärztliche Kontrolle
- c) nein, überhaupt nicht
- d) nur in Zusammenarbeit und in Beisein des Prüfers

## Lösungen

1. b
2. a
3. b
4. c
5. b
6. b
7. b, c, d
8. c
9. d
10. a
11. c
12. c
13. a
14. a
15. b
16. d
17. b
18. c
19. d
20. a
21. b
22. a
23. c
24. a
25. d
26. c



## Literatur

---

---

- Aaronson N, Visser-Pol E, Leenhouts GH et al.** Telephone-based nursing intervention improves the effectiveness of the informed consent process in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 1996; 14: 984–96.
- Albrecht TL, Blanchard C, Ruckdeschel JC et al.** Strategic physician communication and oncology clinical trials. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3324–32.
- Aulbert E.** Die Aufklärung des Krebskranken und seiner Angehörigen. In: Aulbert E (Hrsg). *Bewältigungshilfen für den Krebskranken*. Stuttgart, New York: Thieme 1993.
- Baile WF, Buckman R, Lenzi R et al.** SPIKES – a six step protocol for delivering bad news: Application to the patient with cancer. *Oncologist* 2000; 5: 302–11.
- Beutel U.** Bewältigungsprozesse bei chronischen Erkrankungen. In: Koch U (Hrsg). *Psychologie in der Medizin*. Weinheim: edition medizin 1988; 101–45, 245–50.
- Blau JN.** Time to let the patient speak. *Br Med J* 1989; 289: 39.
- Blichert-Toft M, Mouridsen H, Andersen KW.** Clinical trials. *Semin Surg Oncol* 1996; 12: 32–8.
- Boyd KM.** Helping future doctors learn how to break bad news. In: Association for Medical Education in Europe (ed). *Occasional Paper No.2*. Dundee, UK: AMEE, Centre for Medical Education 1997; 11–6.
- Brosteanu O.** Das deutsche ADAMON Projekt. *Clinical Trials* 2009; 6: 585–96.
- Brown R, Dunn S, Butow P.** Meeting patient expectations in the cancer consultation. *Ann Oncol* 1997; 8: 877–82.
- Brown VA, Parker PA, Furber L, Thomas AL.** Patient preferences for the delivery of bad news – the experience of a UK Cancer Centre. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2011; 20(1): 56–61.
- Bund der Pharmazeutischen Industrie (BPI).** Durchführung von klinischen Arzneimittelprüfungen in der Bundesrepublik Deutschland. Aulendorf: Editio Cantor 1993.
- Carnes JW, Brownlee HJ.** The disclosure of the diagnosis of cancer. *Med Clin North Am* 1996; 80: 145–51.
- Cassell EJ.** Talking with patients. I. The theory of doctor-patient communication. Cambridge: MIT Press 1985.



- Chassany O, Duracinsky M.** Ethics and clinical trials. *Fundam Clin Pharmacol* 1999; 13: 437–44.
- Cheng J, Hitt J, Koczwara B et al.** Impact of quality of life on patient expectations regarding phase I clinical trials. *J Clin Oncol* 2000; 18: 421–8.
- Cockburn J, Redman S, Krickler A.** Should women take part in clinical trials in breast cancer? Issues and some solutions. *J Clin Oncol* 1998; 16: 354–62.
- Cofer CN.** Motivation und Emotion. München: Juventa 1975.
- Corell W.** Motivation und Überzeugung in Führung und Verkauf. Landsberg: MVG 1997.
- Detmar SB, Aaronson NK, Wever LD, Muller M, Schornagel JH.** How are you feeling? Who wants to know? Patients' and oncologists' preferences for discussing health-related quality-of-life issues. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3295–301.
- Ditz S.** Der Umgang mit der Wahrheit in der gynäkologischen Onkologie. In: Neises M, Ditz S (Hrsg). *Psychosomatische Grundversorgung in der Frauenheilkunde*. Stuttgart: Thieme 2000; 137–41.
- Dougherty C, Ratain MJ, Grochowsky E et al.** Perceptions of cancer patients and their physicians involved in phase I trials. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1062–72.
- du Bois AD, Pfisterer J, Kellermann L, Kreienberg R.** Die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland: Welchen Einfluss hat die Teilnahme an klinischen Studien? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2001; 61: 11.
- Erdheim M.** Das Fremde in der Psychoanalyse. Gießen: Psychosozial Verlag; 2000: 168.
- EU-Direktive.** Richtlinie 2000 des Europäischen Parlaments und des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln.
- European Commission (Stand 2011.06.11).** Communication from the Commission – Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal

products for human use ('CT-3') URL: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2011\\_c172\\_01/2011\\_c172\\_01\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2011_c172_01/2011_c172_01_en.pdf) (Abrufdatum: 21.11.2012)

**Fallowfield LJ.** Things to consider when teaching doctors how to deliver good, bad and sad news. In: Association for Medical Education in Europe (ed). Occasional Paper No. 2, Teaching and Learning about how to break bad news. Dundee, UK: AMEE, Centre for Medical Education 1997; 4–10.

**Fallowfield LJ, Jenkins V, Farewell V, Saul J, Duffy A, Eves R.** Efficacy of a Cancer Research UK communication skills training model for oncologists: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 650–6.

**Fisher B, Britten N.** Patient access to records: Expectations of hospital doctors and experiences of cancer patients; *Br J Gen Pract* 1993; 43: 52–6.

**Ford S, Fallowfield L, Lewis S.** Can oncologists detect distress in their out-patients and how satisfied are they with their performance during bad news consultations? *Br J Cancer* 1994; 70(4): 767–70.

**Geisler L.** *Arzt und Patient – Begegnung im Gespräch. Wirklichkeit und Wege.* 3. Aufl. Frankfurt: Pharma-Verlag 1992.

**Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG).** Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das durch Artikel 2 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192; »16. AMG-Novelle«) geändert worden ist.

**Gnant M.** Impact of participation in randomized clinical trials on survival of women with early-stage breast cancer – an analysis of 7985 patients. *Proc Am Soc Oncol* 2000; 19: 287.

**Gotthardt JM.** Die Bezeichnung »schwieriger« Patient aus der Sicht des Pflegepersonals. Freiburg: Inaugural-Dissertation 1977.

**Groves JE.** Taking care of the hateful patient. *N Engl J Med* 1978; 298: 883–7.

**Hawighorst-Knapstein S.** Operative Gynäkologie. In: Neises M, Ditz S (Hrsg). *Psychosomatische Grundversor-*

gung in der Frauenheilkunde. Stuttgart:

Thieme 2000; 74–84.

**Heilmann K.** Arzneimittelsicherheit. Die Rolle des Patienten. Köln: DIV 1988.

**Heim E.** Die Krankheitsbewältigung. In: Heim E, Willi J (Hrsg). Psychosoziale Medizin, Bd. 2. Berlin, Heidelberg: Springer 1986; 364–90.

**Heuer HO, Heuer S, Lennecke K.** Compliance in der Arzneimitteltherapie, von der Non-Compliance zur pharmazeutischen Kooperation. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1999.

**Holland JC.** Giving bad news. Is there a kinder, gentler way? Editorial Cancer 1999; 86: 738–40.

**Inoue Y.** Role of nurses in offering informed consent to clinical trials for advanced lung cancer. Jap J Lung Cancer 2000; 40: 719–23.

**Internationale Kommission für Harmonisierung (ICH).** Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice. Richmond: Bookwood Medical Publications 1996.

**ICH Guideline E2F.** Note for guidance on development safety update reports. September 2011.

**ICH Topic E6.** Note for Guidance on Good Clinical Practice (GCP) (CPMP/ICH/135/95). 1997.

**Jenkins V, Fallowfield L.** Reasons for accepting or declining to participate in randomized clinical trials for cancer therapy. Br J Cancer 2000; 82: 1783–8.

**Jenkins V, Fallowfield LJ, Souhami A, Sawtell M.** How do doctors explain randomised clinical trials to their patients? Eur J Cancer 1999; 35: 1187–93.

**Kappauf HW.** Aufklärung und Hoffnung – Ein Widerspruch? Palliativmedizin 2001; 2: 47–51.

**Katsares I, Sehouli J, Könsgen D, Mustea A, Oskay-Özcelik G, Lichtenegger W.** Subjektive Krankheitstheorien bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom – Ergebnisse einer Patientinnenbefragung. Zentralbl Gynakol 2004; 126–V9.

**Keller M, Mueller E.** Aufklärung und Information von Tumorpatienten. In: Margulies A et al. (Hrsg). Onkologische Krankenpflege. Berlin: Springer 1994.

**Klapp C, Ortwein O, Sehouli J.** Breaking Bad News, die ärztliche Kunst, schlechte Nachrichten (gut) zu überbringen. In: David M et al. (Hrsg). Psychosomatik in Gynäkologie und Geburtshilfe. Gießen: edition psychosozial 2004.

**Klapp C.** Kommunikation – praktische Tipps für das schwierige Gespräch mit Patienten. Gynakol Geburtsmed Gynakol Endokrinol 2010; 6(2): 152–166.

**Köhle K, Simos C, Kubanek B.** Zum Umgang mit unheilbar Kranken. In: von Uexküll T (Hrsg). Psychosomatische Medizin. München: Urban & Schwarzenberg 1986.

**Kohte-Meyer I.** »Ich bin fremd, so wie ich bin.« – Migrationserleben, Ich-Identität und Neurose. Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie 1994; 43(7): 253–59.

**Kuhlmann M, Pisters A.** Der Umgang mit der onkologischen Patientin in der Klinik. In: Neises M, Ditz S (Hrsg). Psychosomatische Grundversorgung in der Frauenheilkunde. Stuttgart: Thieme 2000; 142–5.

**Llewellyn T, Thiel EC, Sem FWC, Harrison-Woermke DE.** Presenting clinical trial information: A comparison of methods. Patient Educ Couns 1995; 25: 97–107.

**Llorca Diaz A.** Persönliche Übermittlung im Rahmen des Masterstudienganges Psychoanalytische Kulturwissenschaften der Humboldt Universität Berlin 2013.

**Lynoe N, Sandlund M, Dahlqvist G, Jacobsson L.** Informed consent: study of quality of information given to participants in a clinical trial. Br Med J 1991; 303: 610–3.

**Maguire P.** Improving communication with cancer patients. Eur J Cancer 1999a; 35: 2058–65.

**Maguire P.** Breaking bad news: explaining cancer diagnosis and prognosis. Med J Aust 1999b; 171: 288–9.

**Medizinproduktegesetz (MPG) vom 7. August 2002 (BGBl I S. 3146; geändert am 24. Juli 2010, BGBl. I S. 983).**

**Meerwein, F.** Einführung in die Psycho-Onkologie. Bern, Stuttgart, Wien: Hans Huber 1981.

**Nair MG, Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR.** Sources of information used by patients to learn about chemotherapy side effects. J Cancer Educ 2000; 15: 19–22.

**Oken D.** What to tell cancer patients: a study of medical attitudes. J Am Med Ass 1961; 175: 1120–8.

**Olver I, Buchanan L, Laidlaw C, Poulton G.** The adequacy of consent forms for informing patients entering oncological clinical trials. *Ann Oncol* 1995; 6: 867–70.

**Oskay-Özcelik G, Lehmacher W, Kongsen D, Christ H, Kaufmann M, Lichtenegger W, Bamberg M, Wallwiener D, Overkamp F, Diedrich K, von Minckwitz G, Hoffken K, Seeber S, Mirz R, Sehouli J.** Breast cancer patients' expectations in respect to physician-patient relationship and treatment management: Results of a survey of 617 patients. *Ann Oncol* 2007; 18(3): 479–84.

**Oskay-Özcelik G, Neubert S, Münstedt K, Liebrich C, Hancker LC, Lorenz, R P, Wimberger RP, Mahner S, Hindenburg H, Sehouli J.** What do primary and recurrent ovarian cancer patients (OC) expect from their doctors – Final results of a German survey in 608 patients. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 5106).

**Oskay-Özcelik G, Keller M, Pignata S, Lorusso D, Joly F, Berton-Rigaud D, Vergote I, De Roover J, Maciejewski M, Jedryka M, Casado Herraes A, Mendiola C, Gonzalez-Martin A, Achimas P, Reimer DU, Zeimet AG, Hindenburg H-J, Richter R, Sehouli J.** Expression III: What do primary and recurrent ovarian cancer (OC) patients expect from their doctors and therapy management? Results of a survey in eight European countries with 1,743 patients (NOGGO/ENGOT-OV9 study). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 5569).

**Owens NJ, Larat EP, Fretwell MD.** Improving compliance in the older patient. In: Cramer JA, Spilker B (eds). *Compliance in Medical Practice and Clinical Trials*. New York: Raven Press 1991; 323–33.

**Podell RM, Gary LR.** Compliance: a problem in medical management. *Am Fam Physician* 1976; 13: 74–80.

**Robinson A.** Musik während der Chemotherapie. Effekte auf Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen unter besonderer Berücksichtigung von körperlichen Beschwerden und Krankheitsverarbeitung: Ergebnisse einer prospektiven Studie. Inaugural-Dissertation, Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin 2009.

- Ruckdeschel JC, Albrecht TL, Blanchard C, Hemmick RM.** Communication, accrual to clinical trials, and the physician-patient relationship: Implication for training programs. *J Cancer Educ* 1996; 11: 73–9.
- Sackett DL, Snow JC.** The magnitude of compliance and non-compliance In: Haynes RBV et al. (eds). *Compliance in Health Care*. Baltimore: Johns Hopkins University Press 1979; 11–45.
- Schain W.** Barriers to clinical trials. Part II: Knowledge and attitudes of potential participants. *Cancer* 1994; 74 (Suppl 9): 2666–71.
- Schieta D.** Teilnahme an klinischen Arzneimittelstudien – warum? Eine motivationspsychologische Langzeituntersuchung von Frauen mit gynäkologischen Krebserkrankungen, die im Rahmen von Therapie-Studien behandelt werden. Dissertation: Berlin: Klinik für Gynäkologie der Medizinischen Fakultät, Charité – Universitätsmedizin Berlin 2010.
- Schuth W.** Subjektive Ätiologievorstellungen gynäkologischer Patientinnen und ihr Schicksal in der Arzt-Patient-Beziehung. In: Frick-Bruder V, Kentenich H, Scheele M (Hrsg). *Psychosomatische Gynäkologie und Geburtshilfe*. Gießen: edition psychosozial 1995; 137–42.
- Schutta K, Burnett CB.** Factors that influence a patient's decision to participate in a phase I cancer clinical trial. *Oncol Nurs Forum* 2000; 27: 1435–8.
- Sehouli J.** Postoperative Nutzung unkonventioneller Krebstherapien (UKT) bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen. Hamburg: akademos 1998.
- Sehouli J, David M, Kaufmann B, Lichtenegger W.** Unkonventionelle Methoden in der Krebsmedizin – Postoperative Nutzung durch Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2000; 60: 147–54.
- Sehouli J, Lichtenegger W.** »Neues Arzt-Patienten-Verhältnis« – Gemeinsame Wege in der Krebsforschung. In: Bergemann E, Sehouli J, Lichtenegger W (Hrsg). *Krebsmedizin 2000 – Perspektiven*. Berlin: Walter de Gruyter 2000.
- Sehouli J.** Neues Arzt-Patienten-Verhältnis. In: Bergemann E, Sehouli J, Sommer R, Lichtenegger W (Hrsg). *Selbsthilfe*

- Krebs. Wege zur standardisierten Selbsthilfe. Berlin: akademos Wissenschaftsverlag 2001; 54–64 und 76–82.
- Sehouli J, Lichtenegger W.** Eierstockkrebs. Ratgeber für Patientinnen und Angehörige. 4. Aufl. Hamburg: akademos 2008.
- Sehouli J.** Medikamente gegen Eierstock-, Eileiter- und Bauchfellkrebs: Wirkungen und Nebenwirkungen. Hamburg: akademos 2011.
- Siedentopf F, Pachaly J, Kentenich H.** Subjektive Krankheitsursachen – Vorstellungen und Körperbeschwerden stationärer gynäkologischer Patientinnen. In: Psychosomatische Gynäkologie und Geburtshilfe. Gießen: edition psychosozial 1997; 205–11.
- Spliker B.** Methods of assessing and improving patient compliance in clinical trials. In: Cramer JA, Spilker B (eds). Patient Compliance in Medical Practice and Clinical Trials. New York: Raven Press 1991; 37–56.
- Tausch A.** Gespräche gegen die Angst. Hamburg: Rowohlt 1994.
- Thornton H.** Clinical trials – a brave new partnership. J Med Ethics 1994; 20: 3–4
- Tomamichel M, Sessa C, Herzig S et al.** Informed consent for phase I studies: Evaluation of quantity of information provided to patients; Ann Oncol 1995; 6: 363–9.
- Vandekieft GK.** Breaking bad news. Am Fam Phys 2001; 64: 1975–8.
- Verband Forschender Arzneimittelhersteller.** Arzneimittelgesetz. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag 1995.
- Verheggen F, Jonkers R, Kok G.** Patients' perceptions on informed consent and the quality of information disclosure in clinical trials. Patient Educ Couns 1996; 29: 137–53.
- Verheggen F, Niemann F, Jonkers R.** Determinants of patient participation in clinical studies requiring informed consent: why patients enter a clinical trial. Patient Educ Couns 1998; 35: 11–25.
- Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V) vom 9. August 2004 (BGBl. I 2004**

S. 2081), die durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist.

**Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten (MPKPV) vom 10. Mai 2010 (BGBl. I S. 555).**

**Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen, zuletzt geändert am 29.08.2008.**

**Verordnung über den Schutz vor Schäden durch Röntgenstrahlen in der Fassung der Bekanntmachung vom 30.04.2003.**

**Wagener T.** Patient-physician communication: a clinical's view. *Ann Oncol* 2000; 11: 57–61.

**Wallberg B, Michelson H, Nystedt M, Bolund C, Degner LF, Wilking N.** Information needs and preferences for participation in treatment decisions among Swedish breast cancer patients. *Acta Oncol* 2000; 39: 467–76.

**Waltz M, Schneider M.** Leben mit Krebs: Patientenerfahrung mit ambulanter Nachsorge und individueller Gesundheitsförderung. Köln: Brendan-Schmittmann-Stiftung 1993.

**Weblus AJ.** Einfluss von Musikhören auf Aspekte der Lebensqualität im Rahmen der zytostatischen Therapie von Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen unter besonderer Berücksichtigung der Faktoren Angst und Stimmung – Ergebnisse einer prospektiven Studie. Inaugural-Dissertation, Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin 2010.

**Weltärztebund.** Handbuch der Deklarationen. Deutsche Fassung. Selbstverlag 2000.

**Whitney HAK, Bloss JL, Cotting CM et al.** Medication compliance: a healthcare problem. *Ann Pharmacother* 1993; Suppl 27: 1–22.

**Witte PU et al. (Hrsg).** Ordnungsgemäße klinische Prüfung. Berlin: Habrich 1995.

**Yildirim-Fahlbusch Y.** Türkische Migranten: Kulturelle Missverständnisse. *Dtsch Ärztebl* 2003; 100(18): A-1179.

**Zweite Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Änderung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelpflichtlinie vom 11. Oktober 2004 (BAnz. Nr. 197 vom 16.10.04).**



## Glossar und Abkürzungsverzeichnis

---

---

## ADL

Activities of Daily Living (Aktivitäten des täglichen Lebens)

## ADR

Adverse Drug Reaction (Nebenwirkung): Eine ADR liegt vor bei Verdacht eines kausalen Zusammenhangs zwischen dem unerwünschten Ereignis und der Medikation, unabhängig von der Dosierung, bzw. wenn dieser nicht ausgeschlossen werden kann. Ein Verdacht besteht, wenn das beobachtete unerwünschte Ereignis mit der Gabe des Arzneimittels in zeitlichem Zusammenhang steht und keine anderen plausiblen Ursachen für dieses Ereignis vorliegen. Hierzu zählen auch Schäden, die durch Missbrauch bzw. Abhängigkeit, Applikationsfehler und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln entstanden sind.

## AE

Adverse Event (unerwünschtes Ereignis): AEs sind alle im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme eines Medikaments beobachteten Befindlichkeitsstörungen, subjektiven und objektiven Krankheitssymptome (einschließlich z. B. pathologischer Laborwerte), Erkrankungen sowie Unfälle, unabhängig davon, ob ein Kausalzusammenhang besteht oder nicht.

## Amendment

Protokolländerung, die der Ethikkommission vorgelegt werden muss, und erst nach deren Zustimmung wirksam wird

## AMG

Arzneimittelgesetz

## AUC

Area Under the Curve (Berechnungsformel für bestimmte nierengängige Medikamente, z. B. Carboplatin)

## Audit

Inspektion durch den Sponsor oder eine für die Zulassung verantwortliche Behörde (z. B. → FDA in den USA)

## AWB

Anwendungsbeobachtung

## BDSG

Bundesdatenschutzgesetz

## BfArm

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
([www.bfarm.de](http://www.bfarm.de))

## BW

Body weight (Körpergewicht)

## CANDA

Computer-assisted New Drug Application

## CARES

Cancer Rehabilitation Evaluation System (Fragebogen zu krebsspezifischen psychosozialen Funktionen)

## Compliance

Bereitschaft des Patienten, eine medizinische Empfehlung zu befolgen

## Coordinating Committee

Ausschuss, den ein Sponsor zur Koordinierung einer Multicenterstudie einrichten kann

## CPMP

Committee for Proprietary Medical Products (europäischer Arzneispezialitätenausschuss)

## CR

Complete Response (komplettes Ansprechen, Verschwinden aller Erkrankungsmerkmale)

## CRF

Case Report Forms  
(Dokumentationsbögen; → pCRF, → eCRF)

## CRO

Contract Research Organization (auch Clinical Research Organization): Auftragsforschungsinstitute, die für pharmazeutische Unternehmen klinische Studien durchführen (z. B. Projektplanung, Dokumentation, Auswertung)

## CS & E

Clinical Safety and Epidemiology

## CSR

Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht nach Ende der Studie)

## CT

Computer Tomography (Computertomografie)

## CTC

Common Toxicity Criteria (Kriterien für die Bewertung von Nebenwirkungen)

## CV

Curriculum Vitae (Lebenslauf)

## Data clarification sheets

Auf der Basis der zuvor im Datenvalidierungsplan (DVP) festgelegten Plausibilitätsprüfungen prüft das Datenmanagement die Daten auf Richtigkeit und Vollständigkeit. Die Zentren erhalten die Rückfragen auf den Data clarification sheets. Nach Bearbeitung im Zentrum gehen diese Formulare zurück ans Datenmanagement und werden nach Prüfung der Korrekturen in die Datenbank eingegeben. Das Zentrum behält eine Kopie des Data clarification sheet. Nach Beendigung der Studie wird der pCRF zusammen mit dem Investigator Site File (→ ISF) im Zentrum archiviert.

## DLT

Dose Limiting Toxicity (dosislimitierende Nebenwirkung, z. B. neutropenisches Fieber)

## Drop-down-Menue

Elektronisch hinterlegte Auswahlliste (Menü) einer bestimmten Variable (z. B. Nebenwirkung: Anämie, Alopezie etc.)

## Drug Accountability

Stellt ein Sponsor während einer Studie Studienmedikation zur Verfügung, ist es erforderlich, dass die Lieferung, die Ausgabe an den Patienten und die Rücknahme der Medikamente genau dokumentiert wird.

## DSUR

Development Safety Update Report (jährlicher Sicherheitsbericht)

## DVP

Datenvalidierungsplan

## ECOG

European Cooperative Oncology Group

## eCRF

Elektronischer Fragebogen (→ CRF), in den die zu erhebenden Daten eingetragen werden

## EDC

Electronic Data Capured (Software zur Erhebung der Studiendaten mittels eCRF)

## EK

Ethikkommission

## EMA

European Medicine Evaluation Agency (Europäische Arzneimittelbehörde für die Zulassung von Arzneimitteln, die mithilfe biotechnologischer Verfahren hergestellt werden)

## EOT

End of Treatment (Ende der Studienbehandlung)

## EU-DIR

EU-Direktive zu klinischen Prüfungen

## EMA

Europäische Arzneimittelbehörde ([www.ema.europa.eu/ema/](http://www.ema.europa.eu/ema/))

## EudraCT

European Clinical Trials Database. EudraCT ist eine Datenbank, in der alle klinischen Studien seit dem 1. Mai 2004 erfasst sind – auch solche im Zusammenhang mit der pädiatrischen Arzneimittelentwicklung (European paediatric drug development). Bevor das EudraCT-Register für eine klinische Studie genutzt werden kann, muss eine EudraCT-Nummer für die Studie beantragt werden, damit eine eindeutige Zuordnung möglich ist.

## FACT

Functional Assessment of Cancer Therapy

## FDA

Food and Drug Administration (verantwortlich für die Zulassung von Medikamenten in den USA)

## FI

Fachinformation

## FPI

First Patient In (Einschluss des ersten Studienpatienten)

## FSR

Final Study Report (Abschlussbericht zur Studie)

## G-CSF

Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor, engl. Granulocyte-Colony Stimulating Factor

## GCP

Good Clinical Practice (»Gute Klinische Praxis«, internationale Richtlinien für die Durchführung von klinischen Studien zur Sicherstellung der Patientenrechte und Pflichten des Studienzentrums)

## GCRP

Good Clinical Research Practice (UK)

## GLP

Good Laboratory Practice Regulations (international anerkannte Leitlinien für die Anlage und Durchführung von Versuchen in Laboratorien)

## GMP

Good Manufacturing Practice (Leitlinien für die Arzneimittelherstellung)



## GxP

Good Practice (zusammenfassende Bezeichnung für international anerkannte Leitlinien für »Gute Arbeitspraxis«; G steht für »Gut(e)«, »P« für »Praxis«, »x« für den spezifischen Anwendungsbereich, z. B.: → GCP, → GMP etc.

## Hard Copy Raw Data

Originalbericht oder -datenträger, dem alle im Dokumentationsbogen erfassten Daten entnommen sind

## ICF

Informed Consent Form (Einwilligungserklärung)

## ICH

International Conference on Harmonization (Ausarbeitung von Studienrichtlinien für Europa, USA und Japan, [www.ifpma.org/ich1.html](http://www.ifpma.org/ich1.html))

## IDMC

Independent Data-Monitoring Committee (unabhängiges Datenüberwachungskomitee)

## IEC

Independent Ethical Committee (Ethikkommission)

## IIT

Investigator Initiated Trial: vom Prüfer initiierte Studien; klinische Studien, bei denen der Prüfer der Sponsor ist. In der Verantwortung des Prüfers liegt dabei auch, auf die Einhaltung der ethischen und gesetzlichen Grundlagen klinischer Prüfungen zu achten. Pharmazeutische Unternehmen sind an Prüfer-initiierten Studien nicht als Sponsoren beteiligt.

## Implementieren

einbauen

## INDP

Investigational New Drug Procedures (IND-Vorschriftsmaßnahmen)

## Investigators List

Liste aller Personen, die im Rahmen einer klinischen Prüfung mit der Durchführung der Studie betraut, weisungsbefugt und/oder zeichnungsberechtigt sind

## IRB

Institutional Review Board (Ethikkommission)

## ISF

Investigator Site File: enthält alle Dokumente, die während des Verlaufs der klinischen Prüfung beim verantwortlichen Prüfer im Prüfzentrum eingehen, erstellt und ergänzt werden

## IST

Investigator Sponsored Trial (→ IIT)

## ITT

Intention To Treat Analysis: statistische Auswertung aller Patienten bezüglich eines Therapieeffekts (z. B. Verbesserung des Überlebens) unabhängig von der Tatsache, ob die Studienbehandlung verabreicht wurde oder nicht

## KKS

Koordinierungszentrum für klinische Studien

## LKP

Leiter der klinischen Prüfung

## LPI

Last Patient In (Einschluss des letzten Patienten in die Studie)

## Monitor

eine vom Studienleiter oder Sponsor beauftragte Person (selten: mehrere Personen), die das Studienzentrum regelmäßig telefonisch und persönlich kontaktiert und zusätzlich sicherstellen soll, dass alle Formalien der GCP-Leitlinien ordnungsgemäß eingehalten werden

## MPG

Medizinproduktegesetz

## MPKPV

Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten

## MRI

Magnetic Resonance Imaging (Magnetresonanztomografie)

## MRT

→ MRI

## MTD

Maximum Tolerable Dose (maximal tolerierte Dosis, Bestimmung der dosislimitierenden Toxizitäten)

## NC

No Change (keine Veränderung des Erkrankungszustandes)

## NDA

New Drug Application (FDA)

## NED

No Evidence of Disease (kein Hinweis für Vorliegen der aktiven Erkrankung)

## NIS

Nicht interventionelle Studien

## Non-Compliance

Verhalten des Patienten, eine medizinische Empfehlung nicht zu befolgen

## ORR

Overall Response Rate  
(Gesamtansprechrage, meist → PR und → CR)

## OS

Overall Survival (Gesamtüberleben)

## pCRF

Papierfragebogen (→ CRF), in den die zu erhebenden Daten eingetragen werden

## PD

Progressive Disease (Fortschreiten der Erkrankung)

## PDCO

Paediatric Committee (Pädiatreausschuss)

## Personalisierte Medizin

Berücksichtigung quantifizierbarer individueller Unterschiede (z. B. genetischer Art) einzelner Patientinnen und Patienten in allen Phasen der medizinischen Forschung und Praxis, um maßgeschneiderte Therapien entwickeln zu können

## PFS

Progressionsfreies Überleben (Überlebenszeit ohne messbares Fortschreiten der Erkrankung)

## Pharmakovigilanz

engl.: Pharmakovigilance; Arzneimittelsicherheit

## PIP

Pädiatrische Prüfkonzept (Pediatric Investigation Plan)

## PMS

Post-Market Surveillance. Nach der Markteinführung muss der Hersteller ein Qualitätsmanagementsystem implementieren, mit dem er überprüfen kann, ob sich die

Produkte für den Markt eignen. Hierzu muss routinemäßig die klinische Wirksamkeit und Sicherheit des Produkts über seinen kompletten Lebenszyklus verfolgt und die entsprechenden Vorgaben eingehalten werden.

## PP

Per Protokoll

## PR

Partial Response (partiell Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie)

## QMB

Quality Management Biostatistics

## QoL

Quality of Life (Lebensqualität)

## Querys

Rückfragen zur Studie vom Monitor oder Audit an den Prüfer

## R

Randomisierung

## RCT

Randomised Controlled Trial

## RDC

Remote Data Capture (ermöglicht die direkte – elektronische – Eingabe von Studiendaten, z. B. am PC über das Internet)

**RECIST**

Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Kriterien für die Ansprechbeurteilung für solide Tumoren)

**REB**

Research Ethics Board

**RöV**

Röntgenverordnung

**SAE**

Serious Adverse Events (schwere unerwünschte Ereignisse, die dem Studienleitungszentrum innerhalb von 24 Stunden, dem Sponsor und dem Institut für Arzneimittel innerhalb von 15 Tagen gemeldet werden müssen). Unerwünschte Ereignisse werden in folgenden Fällen als schwerwiegend definiert:

- jeder Todesfall, unabhängig von der Todesursache, der während und innerhalb von 30 Tagen nach Abschluss der protokollgemäßen Therapie auftritt
- lebensbedrohliche Erkrankungen
- Ereignisse, die zu einer permanenten Behinderung führen
- Ereignisse, die eine Hospitalisierung erfordern oder einen Krankenhausaufenthalt verlängern
- sekundäre Malignome
- Überdosierung, die zu Symptomen führt
- Entwicklung eines Medikamentenmissbrauchs oder einer Medikamentenabhängigkeit

**SAP**

Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan, sollte bereits vor Beginn der Studie festgelegt sein)

## **SD**

Stable Disease (stabiler Erkrankungszustand)

## **SDV**

Source Data Verification/Validation

## **SMPC**

Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der produktspezifischen Eigenschaften)

## **SOP**

Standard Operating Procedures (detaillierte Angaben des Sponsors zur Durchführung einer Studie in Anlehnung an die GCP-Leitlinien)

## **Source Data Verification**

Vergleich der Originaldaten im Krankenblatt mit den übertragenden Angaben in der Studiendokumentation (→ CRF)

## **Source Document**

Quelldokument

## **SUE**

→ SAE

## **SUSAR**

Serious Unexpected Severe Adverse Events (schwere unerwartete Ereignisse)

## **Steering Committee**

Lenkungsausschuss, Beirat einer Studie



## Stratifikation

Methode im Design von randomisierten Studien, um bekannte Einflussfaktoren der Erkrankung auf das Primärziel der Studie gleichmäßig auf die einzelnen Therapiearme zu verteilen (z. B. postoperativer Tumorrest beim Ovarialkarzinom); die Stratifikation muss detailliert im Studienprotokoll angegeben sein und wird in der Regel im Einschlussbogen bei der Randomisierung abgefragt.

## StrlSchV

Strahlenschutzverordnung

## SD

Stable Disease (stabile Erkrankung)

## TCF

Trial Center File: Gesamtheit aller Unterlagen zur Dokumentation des Studienverlaufs bei dem jeweiligen Prüfer, Bestandteil des → TMF und besonders für multizentrische Studien zu empfehlen

## TIF

Trial Investigator File: Gesamtheit der Unterlagen zur Dokumentation des Studienverlaufs, die nach Studienende vom Prüfer (Investigator) 15 Jahre lang aufbewahrt werden müssen

## TMF

Trial Master File (Studiendokumentation): Papiausdruck aller Dokumente, die im Verlauf einer klinischen Studie erstellt wurden. Der TMF kann aus zwei verschiedenen Studienordnern bestehen (TCF und TSF), deren Abgrenzung vorher definiert werden sollte.

## TOP

Therapieoptimierungsstudie

## Translationale Medizin

aktive Bemühungen, aktuelle Erkenntnisse der grundlagenorientierten präklinischen Forschung schnell und verantwortungsbewusst im Rahmen klinischer Studien für Patienten unmittelbar nutzbar zu machen (→ personalisierte Medizin)

## TSF

Trial Sponsor File: Gesamtheit der Unterlagen zur Dokumentation des Studienverlaufs, die auch nach Studienende aufbewahrt werden müssen

## UAW

Unerwünschte Arzneimittelwirkung

## UE

Unerwünschte Ereignisse: Erkrankungen, Krankheitszeichen oder Symptome, die nach Einschluss eines Patienten in die Studie eintreten oder sich verschlechtern; die Ausprägung wird als gering, mäßig, schwer oder lebensbedrohend eingestuft. Für jedes Ereignis ist eine Kausalitätsbewertung bezüglich der Therapie vorzunehmen: kein Zusammenhang, möglicher Zusammenhang, wahrscheinlicher Zusammenhang oder sicherer Zusammenhang

## WHO

World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

**Register**

---

---

**Ablaufplan** 181

**Abschlussbericht**

- Archivierung 200

**Abschlussbesuch** 80

**ADR** s. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

**Adverse Drug Reaction** s. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

**Adverse Events** s. Unerwünschte Ereignisse

**AE** s. Unerwünschte Ereignisse

**Ältere Patientin** 121–124

**Amendment** 52

**AMG** s. Arzneimittelgesetz

**AMG-Novelle** 39

**Anonymisierung** 33

**Anwendungsbeobachtung** 28, 29

**Arbeitsbündnis** 152, 153

**Archivierung** 80, 81, 197–202

**Arzneimittelgesetz** 39

- Ethikkommission 44
- Datenschutz, Einwilligungserklärung 195–197

**Ätiologievorstellungen** 155, 156

**Audit** 81–84

**Aufklärungsgespräch** 18–20, 102

- arztrechtliche Bedeutung 152
- Checkliste 121
- Einverständniserklärung 62, 63
- Grundsätze, allgemeine 118
- Migrantinnen und Migranten 126–129
- Motivation 129–132
- Patientin, ältere 121–124
- Randomisierung erklären 143–148
- Regeln, praktische 153–157
- translationale Studien 35
- Vertrauensperson 138

**Aufklärungsstrategien** 158–164

**Ausschlusskriterien** 23, 135, 167, 168

**AWB** s. Anwendungsbeobachtung

**BDSG** s. Bundesdatenschutzgesetz

**Berufsordnung für deutsche Ärzte** 41

**Bestimmungen**

- ethische 38, 41
- rechtliche 38

**BfArM** s. Bundesoberbehörde

**BOB** s. Bundesoberbehörde

**Bundesdatenschutzgesetz** 41

- Anonymisierung 33
- Pseudonymisierung 33

**Bundesoberbehörde** 49

- Antragsverfahren 44, 45
- Audits 81
- Bekanntmachungen 40
- Genehmigungsverfahren 51
- Inspektionen 81
- Verwaltungsvorschriften 40
- Unterlagen, Vorlage 49, 50

**Case Report Forms** s. Prüfbögen

**Chemotherapie** 110, 111

- psychologische Aspekte 108, 109

**Clinical Research Organization** s. Contract Research Organization

**Common Toxicity Criteria** 84

**Compliance** 134, 135

- Aufklärungsgespräch 18
- Verbesserung der 136, 141, 149

**Contract Research Organization** 82

**Coping** 153

**CRF** s. Prüfbögen

**CRO** s. Contract Research Organization

**CTC** s. Common Toxicity Criteria

**Datenerhebung** 92

**Datenmanagement** 78, 79, 184

- eCRF 95
- Papierdokumentation 94

**Datenqualität** 96

**Datenschutz** 41, 42

- Einwilligungserklärung, Muster 195–197

**Datenschutzgesetz** 41, 42

**Datenvalidierungsplan** 94

**Deklaration von Helsinki** 40, 41  
**Development Safety Update Report** s. Sicherheitsbericht, jährlicher  
**Dissonanz, kognitive** 134  
**Dokumentation** 92–99  
- elektronische 95–99  
- Papier- 94, 95  
**Drug Accountability** 79  
**DSUR** s. Sicherheitsbericht, jährlicher  
**DVP** s. Datenvalidierungsplan  
**Einschlusskriterien** 23, 168, 169  
**Einwilligung** 152  
- bei Kindern 24, 25  
- Rücknahme 64  
**Einwilligungserklärung** 62, 152  
- Checkliste 193, 194  
- Datenschutz 195–197  
**Einverständniserklärung** s. Einwilligungserklärung  
**Ethikantrag**  
- Anrufung Ethikkommission 45–47  
- Antragsverfahren 44, 45  
- Unterlagen, einzureichende 48  
- translationale Studien 35  
**Ethikkommission** 23  
- Anrufung 45–47  
- Antragsverfahren 44, 45  
- Ausschuss 46  
- Bewertungsverfahren 48  
- translationale Studien 34, 35  
**Ethikvotum** 174  
**EU-DIR** s. EU-Direktive  
**EU-Direktive** 38, 41  
**EudraCT-Nummer** 62, 193  
**Fallzahlplanung** 175–177  
**FDA** s. Food and Drug Administration  
**Feasibility** s. Machbarkeit  
**Final Study Report** s. Abschlussbericht  
**Food and Drug Administration** 108  
**FSR** s. Abschlussbericht

- GCP** s. Good Clinical Practice
- Genehmigung** 45
- Ethikkommission 183
  - explizite 44
  - Verfahren 51
  - implizite 50
- Gespräch** s. Aufklärungsgespräch
- Gesprächsführung** 118–121, 151
- GMP** s. Good Manufacturing Practice
- Good Clinical Practice** 29, 30
- Leitlinien 29, 30, 38, 70
  - Monitoring 73
  - monozentrisch 48
  - multizentrisch 44, 48
- Good Manufacturing Practice** 32, 81
- Grundgesetz** 42
- Gute Herstellungspraxis** s. Good Manufacturing Practice
- Hauptansprechpartner** 109
- Health belief model** s. Laienhypothese
- ICF** s. Einwilligungserklärung
- ICH-GCP** s. Good Clinical Practice
- IEC** s. Ethikkommission
- IIT** s. Investigator Initiated Trial
- Independent Ethical Committee** s. Ethikkommission
- Informed Consent** 153
- Informed Consent Form** s. Einwilligungserklärung
- Initiierungsbesuch** 72, 73
- Inspektion** s. Audit
- Institutional Review Board** s. Ethikkommission
- Integrität** 70
- Investigator Initiated Trial** 178
- Kinder 126
- Investigator Site File** 57
- Erstellung 58
  - Aushändigung 58
  - Pflege 59
- Investigator Sponsored Trial** s. Investigator Initiated Trial
- IRB** s. Ethikkommission
- ISF** s. Investigator Site File

**IST** s. Investigator Initiated Trial

**Kinder** 124–126

**KKS** s. Koordinierungszentrum für klinische Studien

**Kognitive Dissonanz** 134

**Kommunikation** 102–115, 149–152

- arztrechtliche Bedeutung 152
- Arzt und Patient 102–107
- lehren und lernen 151, 152
- nonverbale 105
- Aufklärungsgespräch 118
- Gesprächsführung 118–121
- gute, Hemmung und Förderung 149–151
- praktische Regeln für das Aufklärungsgespräch 153–157
- psychologische Aspekte hinsichtlich der Therapie 108–111
- Study Nurse 184
- während der Studie 169, 170

**Kommunikationstraining** 149, 151

**Koordinierungszentrum für klinische Studien** 185

**Krankheitsbewältigung**

- aktive 102, 103
- passive 102

**Krankheitstheorien**

- subjektive 111–115

**Laienhypothese** 111, 115

**Leiter der klinischen Prüfung** 31, 32, 44, 45

**Leitlinien**

- s. Good Clinical Practice
- internationale 202

**LKP** s. Leiter der klinischen Prüfung

**Machbarkeit** 23

**Medizinproduktegesetz** 202

- Archivierungspflicht 80

**Meldepflicht**

- bei Beendigung und Abbruch 65
- unerwünschte Ereignisse 64, 65, 89, 90
- Zusammenfassung für SAEs und SUSARs 66, 67

**Migrantinnen und Migranten** 126–129

**Moffit Accural Analysis System** 160–162

**Monitor** 73–76, 172



- Drug Accountability 79
- ISF, Pflege 59
- Quelldatenvergleich 77, 78
- Querymanagement 97
- Monitoring** 70, 71, 73–76, 172, 173
- 100%-Check 78
- Eckdatenkontrolle 78
- Rückfragen, Umgang mit 78, 79
- Quelldatenvergleich 77, 78
- Monitoring Visit** 73–79
- Motivation** 129–133
- Mitarbeiter 170, 171
- Literaturrecherche 162, 163
- MPG** s. Medizinproduktegesetz
- Nebenwirkungen** s. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Nicht interventionelle Prüfung** 27, 28
- Non-Compliance** 134, 135, 137
- Aufklärungsgespräch 115
- Patienteninformation**
- Checkliste 189–193
- schriftliche 46
- PEI** s. Bundesoberbehörde
- Pharmakovigilanz** 86
- Definitionen 87, 88
- Verantwortlichkeiten 87
- Phase-I-Studie** 23
- Phase-II-Studie** 24
- Phase-III-Studie** 24
- Phase-IV-Studie** 24
- Pre-Study Contact** 71, 72
- Pre-Study Visit** 71, 72
- Probandenversicherung** 23
- Prüfbögen** 74, 92
- Archivierung 201
- Quelldatenvergleich 77
- Prüfer** 30–32, 62
- Archivierung, Informationen für den 197–202
- Kommunikation mit anderen Ärzten 138
- Meldepflicht 64, 65

- Monitoring 73–75
- Patientenaufklärung 62–64
- Tipps, für den 166
- Unterstützung durch Klinik bzw. Praxisleitung 167
- Zentrumsinitiierung 71–73
- Prüfgruppe** 31
- Prüfplan** s. Studienprotokoll
- Prüfpräparate** 32, 33
- Prüfstelle** 30
- Prüfsubstanz** 23
- Prüfung, klinische**
  - Ablaufplan 181
  - Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung s. Good Clinical Practice
  - nicht interventionelle 27, 28
- Pseudonymisierung** 33
- Qualitätssicherung** 17, 70–84
- Quelldaten**
  - Aufzeichnung 82, 83
- Quelldatenvergleich** 77, 78
- Querymanagement** 97, 173
- Randomisierung** 24
  - Patientenaufklärung 143–148
- Rationale**
  - wissenschaftliche 23, 110
- Rückfrage** s. Query
- SAE** s. Unerwünschte Ereignisse, schwere/schwerwiegende
- Schweigepflicht**
  - ärztliche 41, 42
- »Schwieriger Patient«** 142
- SDV** s. Source Data Verification
- Selbstbestimmungsrecht** 42, 139
- Serious Adverse Events** s. Unerwünschte Ereignisse, schwere/schwerwiegende
- Sicherheitsbericht, jährlicher** 65, 66
- SOP** s. Standard Operating Procedures
- Source Data Verification** s. Quelldatenvergleich
- Sponsor** 31, 62–67
  - Aufgaben 65

- Meldepflicht SAE 64
- Meldepflichten, Zusammenfassung 67
- Patientenaufklärung 62–64
- Pflichten 65, 66
- Sicherheitsbericht, jährlicher 65, 66
- Strafgesetzbuch** 42
- Strahlentherapie** 111, 112
- Standard Operating Procedures** 54
- Studie, klinische**
  - Abbruch 133–138, 140
  - Ablauf 25
  - Definition 22–33
  - Grundbegriffe 26, 27
  - Kosten 203–204
  - Nichtteilnahme 142–143
  - translationale 33–35
- Studienassistentin** s. Study Nurse
- Studiendokumente** 54–59
- Studiendokumentation** 92–99
  - elektronische 95–99
  - Papier 94, 95
- Studienmanagement**
  - Tipps für den Prüfer 166–175
- Studienprotokoll** 23, 54, 55
  - Archivierung 200
- Studienschwester** s. Study Nurse
- Studienteam** 59, 167, 177
  - Kommunikation 169
  - Motivation 170
- Study-Flowchart** s. Ablaufplan
- Study Nurse** 32, 177–185
  - Aufgaben 178–180
  - Qualifizierung 180–185
- SUSAR** s. Unerwünschte Ereignisse, schwere/schwerwiegende
- SUE** s. Unerwünschte Ereignisse, schwere/schwerwiegende
- Therapieoptimierungsstudie** 183
- TMF** s. Trial Master File

**TOP** s. Therapieoptimierungsstudie  
**Translationale Studien** 33–35  
**Transparenz** 16  
**Trial Master File** 55–57  
- Pflege 56, 57  
**UAW** s. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen  
**UE** s. Unerwünschte Ereignisse  
**Überwachungsbehörden** 51, 52  
**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen** 88, 86  
**Unerwünschte Ereignisse**  
- Meldepflicht 64  
- schwere/schwerwiegende 87–89  
- unerwartete 88, 89  
- unerwünschte 87, 89  
**Untersuchungen, studienbegleitend** 186–189  
**Validität** 29  
**Zentrumsinitiierung** 71–73

