

# Organisation einer Studienambulanz und prüfstellenspezifische Formalitäten

*Jürgen Rech*

- 2.1 Struktur einer Studienambulanz – 10**
- 2.2 Fragen, die vor Studienannahme zu klären sind – 10**
  - 2.2.1 Prüfer – 11
  - 2.2.2 Prüfgruppe – 12
  - 2.2.3 Studienassistent/-in/Studienkoordinator/-in – 13
- 2.3 Patientenrekrutierung – 13**
- 2.4 Ressourcenplanung für klinische Studien – 13**
- 2.5 Ausstattung einer Studienambulanz – 14**
- 2.6 Prüfstellenspezifische Formalitäten – 14**
- 2.7 Monitor – 14**
- 2.8 Archivierung von Studienunterlagen – 14**
  - Literatur – 15

## 2.1 Struktur einer Studienambulanz

Die Struktur und die organisatorischen Abläufe im Rahmen von klinischen Studien können sich nach Art der Prüfstelle wie z. B. in einer Klinik oder niedergelassenen Praxis klar unterscheiden.

➤ **Die Vorgaben seitens der Behörden (Ethik, BOB) oder dem Sponsor (Prüfplan) sind für alle Prüfstellen gleich bindend.**

Die anfallenden Aufgaben und Pflichten im Rahmen einer Studie müssen oft neben der klinischen Tätigkeit bzw. der Tätigkeit in einer Praxis erledigt werden.

Es empfiehlt sich daher, eigene Strukturen, Abläufe sowie Verantwortlichkeiten in einer Prüfstelle zu schaffen und festzulegen. Dies kann durch SOPs geschehen. Die Erstellung und Pflege ist allerdings zeitaufwendig und erfordert Knowhow. Die erarbeiteten Strukturen sind die Grundlage, für die aktuellen sowie die zukünftigen Anforderungen. Die Prüfstellen sollten festlegen, welche Art von Studien durchgeführt bzw. angenommen werden können und sollen (► Abschn. 2.4).

## 2.2 Fragen, die vor Studienannahme zu klären sind

Grundsätzlich empfiehlt es sich, **vor** einer Studienannahme sich Gedanken über folgende Punkte zu machen. Es sollte frühzeitig Kontakt zum Klinikdirektor, Praxisinhaber bzw. Verantwortlichen der Studieneinrichtung hergestellt werden.

### Praxistipp

Die Benutzung eines Worksheets für die Bearbeitung der jeweiligen Fragen ist für die interne Dokumentation von Vorteil und dient später als Beweis bei einem Audit.

Fragen, die vor Studienannahme geklärt werden sollten:

- Welche Studie wird angeboten z. B. Arzneimittelstudie, Indikation?
- Welche Arten von Studien (Phasen I, II, III, IV, NIS, IIS) sollen durchgeführt werden?
- Wer übernimmt die Position des verantwortlichen Prüfers?
- Wer ist der Stellvertreter grundsätzlich bzw. in der jeweiligen Studie?
- Sind Prüfer/Stellvertreter aktuell GCP geschult?
- Ist der Prüfer weisungsbefugt gegenüber dem Team?
- Ist der Prüfer in der klinischen Prüfung tätig?
- Stehen Prüfer und/oder Stellvertreter den Studienassistenten, den Monitoren und bei Audits und Behördeninspektionen zur Verfügung?
- Sind Prüfer/Stellvertreter erfahren im Teammanagement?
- Welches Personal (Anzahl der Studienassistenten; verblindetes (z. B. verblindet in Bezug auf Medikation, Laborergebnisse) oder nicht verblindetes Personal ist notwendig?
- Sind Teammitglieder ICH-GCP- und IATA-geschult bzw. haben seit wann Erfahrung mit Studien?
  - Festlegung, wann eine Erneuerung von ICH-GCP-/IATA-Schulungen notwendig sind?
- Wie werden Teammitglieder angeleitet?
  - Einarbeitung in Prüfplan und Prüferinformation (Dokumentation z. B. in Teamsitzungen).
  - Es sollte vorher einheitlich in der jeweiligen Studiengruppe festgelegt und für »Dritte« nachvollziehbar dokumentiert werden.
- Wie sind die Aufgaben/Zuständigkeiten in der Prüfgruppe verteilt?
  - In der Delegationsliste werden die Aufgaben festgelegt.
- Wie erfolgt die Überwachung der Teammitglieder durch den Prüfer? Anleitung der Teammitglieder, Teambesprechungen (Dokumentation der Teambesprechungen bzw. Darstellung des Teams anhand z. B. eines Organigramms)?
- Gibt es ausreichend Kapazitäten seitens des Personals, der Infrastruktur, der Geräte (Kühlschrank, Gefrierschrank, Zentrifuge, Infusions- bzw. Beobachtungsplätze)?
- Sind genügend Patienten für die Studienrekrutierung vorhanden?

- Wer trifft die Auswahl der Studien?
- Wer beantwortet die Machbarkeitsanalyse der CRO/des Sponsors?
- Wer macht die Begehung beim Pre-Study-Visit?
- Wer bearbeitet/verhandelt den Vertrag mit CRO/Sponsor?
- Wer strukturiert und vervollständigt die notwendigen Unterlagen (Lebensläufe, GCP-Zertifikate, etc.) der Studienmitglieder?
- Wer ist der Ansprechpartner für die Verwaltung (ggf. Rücksprache mit Anwalt/Justiziar/Drittmittelstelle/Steuerberater)?
- Welche Ethikkommission ist zuständig? Wie oft findet ein Treffen statt? Wann ist der nächste Termin?
- Welche Abteilungen sind zu involvieren (Ansprechpartner z. B. Radiologie)?
- Wie viele Verträge sind notwendig?
- Wer nimmt am Investigator-Meeting teil?
- Ist ausreichend Lagerungsplatz für Blut-Kits, CRFs, Versandmaterial, gefrorene Blutproben vorhanden?
- Ist die Materiallagerung unter hygienischer bzw. feuerpolizeilicher Sicht gesichert?
- Sind ein Arbeitsplatz für den Monitor sowie ein PC mit Internetzugang vorhanden?
- Benötigt der Monitor einen Zugang für elektronisch verwaltete Akten? Wer ist dafür verantwortlich? Welche hausinterne Vorgaben/Richtlinien existieren?
- Wo erfolgt nach Studienende die Archivierung?

➤ **Die Aspekte des Datenschutzes sind zu beachten. Es muss gesichert sein, das Dritte (z. B. Monitor) keine Einsicht auf Patientendaten haben, die nicht die Studie betreffen.**

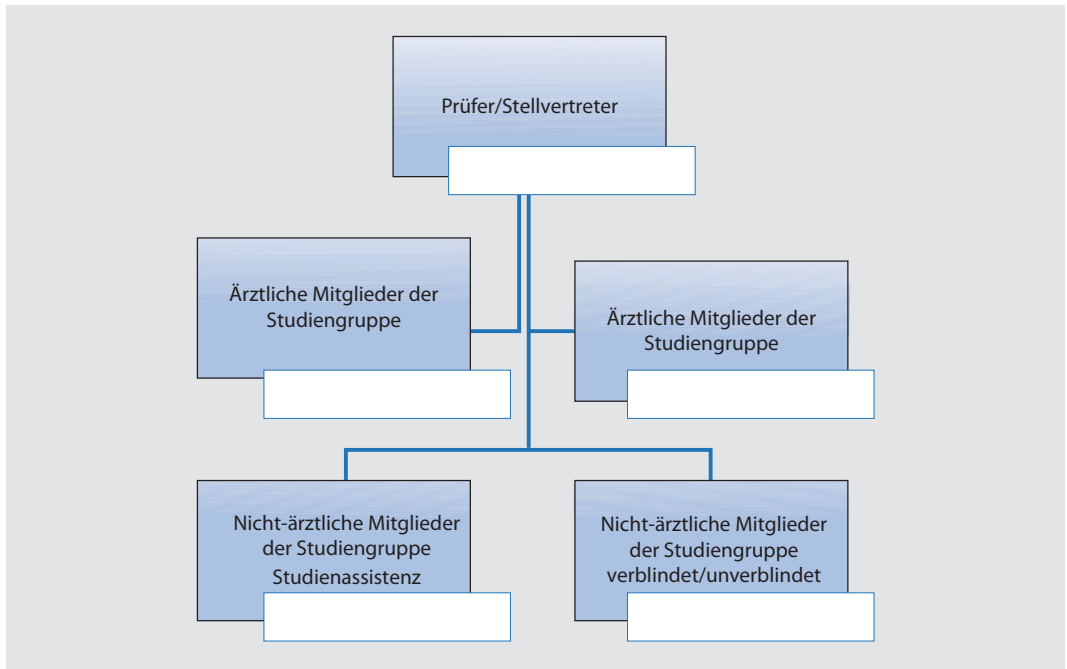
### 2.2.1 Prüfer

Ein Prüfer ist in der Regel ein für die Durchführung der klinischen Prüfung bei Menschen in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt. Ein Facharztstatus ist nicht zwingend erforderlich, aber wünschenswert. Üblicherweise wird eine zweijährige Studienerfahrung vorausgesetzt bzw. gewünscht. In begrün-

deten Ausnahmefällen kann 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 sein. 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. Der Prüfer hat mindestens einen Stellvertreter mit vergleichbarer Qualifikation zu benennen. Wird eine Prüfung in mehreren Prüfstellen durchgeführt, wird vom Sponsor ein Prüfer als Leiter der klinischen Prüfung benannt (§4 AMG).

### Aufgaben Prüfer

- Repräsentant nach außen (Verhandlungspartner gegenüber dem Sponsor/CRO hinsichtlich Studienannahme, Vertrag, Durchführung der Studie nach ICH-GCP),
- (Mit)entscheidung zur Teilnahme (Bearbeitung Machbarkeitsfragebogen vom Sponsor/CRO),
- (fach)ärztliche Expertise für die jeweilige Indikation,
- (ggf. wissenschaftliche Leitung der Gesamtstudie),
- Benennung eines Stellvertreters mit vergleichbarer Qualifikation (vergleichbare Qualifikation ist im AMG nicht näher definiert. Die Bewertung über die Vergleichbarkeit der Qualifikation fällt in den Zuständigkeitsbereich der Ethikkommission). Der Stellvertreter des Prüfers muss von der Ethikkommission zustimmend bewertet werden (§7 Abs. 3a GCP-V) und ist gegenüber der zuständigen Behörde namentlich zu benennen (§67 Abs. 1 Satz 6 AMG). Prinzipiell kann der Stellvertreter auch aus einer anderen Einrichtung kommen (Begründung zu Artikel 1 Nr. 36 des Zweiten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften).
- Delegation von Aufgaben/Überwachung (ICH-GCP 1.34/§ 40 Abs. 1a), z. B. Verantwortung für das/die Prüfpräparat(e) in der Prüfstelle:
  - evtl. Delegation an Apotheker oder andere geeignete Person,



■ **Abb. 2.1 Organigramm Prüfstelle.** Das Organigramm ist so konzipiert, dass Sie dieses als Vorlage verwenden können. Tragen Sie die Personennamen in die leeren Kästchen

- Anzeige bei der Behörde nach §67 Absatz 1.
  - Kontaktperson zwischen Behörde, Ethikkommission und Sponsor,
  - Vertragscontrolling, Budget-, Finanz- und Personalmanagement.
- **Wer eine klinische Prüfung durchführt, ohne einen Stellvertreter benannt zu haben, handelt ordnungswidrig (§97 Abs. 2 Nr. 9a AMG).**

## 2.2.2 Prüfgruppe

Vom Prüfer werden qualifizierte Mitglieder (ärztliche und nichtärztliche Mitglieder) für die Prüfgruppe bestimmt (■ Abb. 2.1). Der Prüfer ist verantwortlich sie anzuleiten, 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. Eine Prüfung der Prüfgruppe sowie ggf. Änderungen der Prüfgruppe (mit Ausnahme Änderungen des

verantwortlichen Arztes bzw. seines Stellvertreters) durch die Ethikkommission erfolgt nicht (§40 AMG).

Aufgaben Prüfer und ärztliche Mitglieder der Prüfgruppe:

- Aufklärung über Wesen, Bedeutung, Risiken, Alternativen und Tragweite der klinischen Prüfung und Einholung der Einwilligung nach Aufklärung.
- Überprüfung/Beurteilung der Ein-, Ausschluss- und Abbruchkriterien und diesbezügliche Entscheidung.
- Beurteilung von unerwünschten Ereignissen/Arzneimittelwirkungen und Meldung an den Sponsor.
- Entscheidung/Beurteilung möglicher Konsequenzen bei einer notwendigen Entblindung.
- Entscheidung über diagnostische und therapeutische Maßnahmen einschließlich einer Änderung der Therapie, z. B. am Studienende.
- Ärztliche Untersuchungen und Durchführung.
- Information an den Hausarzt.

### 2.2.3 Studienassistent/-in/ Studienkoordinator/-in

► Kap. 1

## 2.3 Patientenrekrutierung

Die Prüfstellen in Deutschland befinden sich in einem Spannungsfeld aus Vorurteilen der Gesellschaft, Erwartungen der Patienten bzw. der Sponsoren sowie der Regierungsbehörden.

Insgesamt werden ca. 60% aller Studien außerhalb der vom Sponsor geplanten Zeit abgeschlossen. Etwa 30% der gemeldeten Prüfstellen schließen keinen geeigneten Patienten in eine Studie ein.

Der wichtigste Faktor »vor« und »während« einer Studie bleibt immer der Patient. Die Kommunikation, Aufklärung, Information und Einbindung in Entscheidungen bzgl. all seiner Therapiemöglichkeiten sollte grundsätzlich vorab erfolgen.

Es gilt folgende Vorteile bei Teilnahme an einer Studie zu erläutern: Engmaschige Überwachung, gleiche, kompetente Ansprechpartner, feste Termine, zügige Untersuchung, parallele Beurteilung hinsichtlich klinischer, laborserologischer sowie Lebensqualitätsparameter, Weitergabe von Erfahrung an andere Betroffene (Patient profitiert von vorherigen Studienpatienten). Wichtig im Aufklärungsprozess sind die Familie und der Hausarzt des Studienpatienten, da sie einen erheblichen Anteil an der Entscheidungsfindung ausmachen können.

► **Entscheidende Faktoren, geeignete Patienten für klinische Studien zu rekrutieren und diese durch den gesamten Studienzeitraum zu begleiten, sind der persönliche Kontakt und das Vertrauensverhältnis zu den Studienassistenten sowie zu allen an der Studie beteiligten Mitarbeitern.**

Unterschiedliche Medien können, z. B. bei schleppender Rekrutierung, genutzt werden, um Patienten über eine geplante oder laufende Studie zu informieren:

- Werbung in Tageszeitungen, der Apotheken-Umschau, Bezirkszeitungen, Selbsthilfegruppen, Internet,

- Netzwerk: Zusammenarbeit und Nutzung von Kontakten mit niedergelassenen Haus- und Fachärzten,
- Selbsthilfegruppen: Durchführung von Informationsveranstaltungen,
- einen Aushang in Apotheken,
- Faltblätter,
- Vorträge,
- Homepage der Prüfstelle,
- Veranstaltungen in der Prüfstelle wie z. B. Tag der offenen Tür,
- Datenbank: Nutzung eigener Datenbanken bzw. Nutzung von KIS (Krankenhausinformationssystem),
- Presse/Fernsehen.

## 2.4 Ressourcenplanung für klinische Studien

Die Ressourcenplanung sollte so früh als möglich und kontinuierlich erfolgen. Die Gegebenheiten in einer Klinik oder Praxis verändern sich kontinuierlich. Einfluss auf die Ressourcenplanung nehmen z. B. Rekrutierungsende einzelner Studien, Close outs stehen an, neue Studien beginnen, Veränderungen bei den Räumlichkeiten und Personal.

Die Überprüfung der Ressourcen inkludiert die materiellen, personellen, räumlichen, zeitlichen, technischen und diagnostischen Voraussetzungen sowie die Patientenzahlen.

► **Für die Ressourcenplanung gilt:**  
**Was? Wer? Wann? Wo? Wie viel? Warum? = Kosten**

**Der wichtigste Faktor für die erfolgreiche Durchführung von Studien ist ausreichendes und v. a. motiviertes Personal.**

**Der Zeitfaktor, der seitens des Personals für die Durchführung einer Studie notwendig ist, wird meistens unterschätzt und findet somit oft keinen bzw. einen zu geringen Eingang in die Kostenkalkulation für das Budget einer Studie.**

Der Faktor Zeit schlägt mit den Vorgesprächen und der Bearbeitung des Machbarkeitsfragebogens bereits schon beim Angebot einer Studie »zu Buche«.

Nachdem grundsätzlich beide Seiten (Prüfstelle und Sponsor) Interesse haben zusammenzuarbeiten, dient die Machbarkeitsanalyse als Grundlage und ist somit als »kostenlose Vorausleistung« von der Prüfstelle anzusehen.

Die Vorleistungen können anteilig in das zu verhandelnde Budget einbezogen werden wie z. B.:

- den Sponsor/CRO durch die Räumlichkeiten bei einem Pre-Study-Visit zu führen,
- Trainings, die vorab von den Studienmitgliedern absolviert werden müssen,
- Erstellung von Work-Sheets.

Im weiteren Studienverlauf ist der Faktor »Zeit« nicht nur beim direkten Kontakt zum Studienpatient zu sehen. Bedacht werden müssen im Zeitbudget die Vorbereitung und Nachbereitung jeder Visite, die Dateneingabe und die Bearbeitung der Queries. Die regelmäßigen Monitorvisiten inklusive Vor- bzw. Nachbereitung sollten zeitlich nicht unterschätzt werden.

## 2.5 Ausstattung einer Studienambulanz

Für die Durchführung von Phase-I–V-Studien und IITs nach AMG ist folgendes Equipment notwendig:

- EKG Gerät,
- RR-Messgerät, Ohrthermometer, Personenwaage,
- Gerät zur Messung der Sauerstoffsättigung,
- Kühlschrank/-schränke (2–8°C); temperaturüberwacht, abschließbar,
- Gefrierschrank (-20°C bzw. -70/80°C) temperaturüberwacht,
- gekühlte Zentrifuge,
- Wärmeschrank,
- Raumtemperaturschrank (für Studienmedikation bis 25°C), temperaturüberwacht, abschließbar,
- Infusionsstühle/Überwachungsplätze,
- Notfallequipment,
- Anbindung an eine Notfalleinrichtung,
- abschließbare und gekennzeichnete Schränke für die Studienunterlagen, d. h. nicht zugänglich für nicht autorisierte Personen.

- **Alle medizinischen Geräte und Hilfsmittel müssen geeicht und regelmäßig auf ihre Funktion und Sicherheit überprüft werden. Für alle Geräte ist ein Gerätebuch mit Angabe der letzten Wartung und ggf. Eichung zu führen. Dieses soll griffbereit, d. h. an einem vorher definierten Ort, verwahrt werden.**

Zudem wird ein PC-Arbeitsplatz (internetgänglich) für das Monitoring benötigt. Steht dies nicht zur Verfügung muss der Monitor darüber informiert sein, einen Laptop mit Internetzugang mitzubringen.

## 2.6 Prüfstellenspezifische Formalitäten

Prüfstellenspezifische Unterlagen sollten in einem Prüfgruppenordner strukturiert abgelegt werden. Als Register empfiehlt sich folgende Struktur:

- CVs,
- GCP-Kurs-Teilnahmezertifikate,
- Trainingsunterlagen,
- Financial-disclosure-Formblätter usw.

In diesem Ordner werden zudem die aktuellen Delegationslisten abgeheftet. Im Falle eines Audits bzw. einer Inspektion sind die Unterlagen sofort griffbereit.

Im ISV (Investigator Site File) werden studien-spezifische Unterlagen verwahrt (► Kap. 14).

## 2.7 Monitor

► Kap. 12

## 2.8 Archivierung von Studienunterlagen

Das Verwalten und Vorhalten von Archiven für papierbasierte Patientenakten verursacht hohe laufende Kosten. Viele Gesundheitsversorger sind daher dazu übergegangen, ihre Papierakten in einem Scan-Prozess zu digitalisieren und die Originalakten anschließend zu vernichten.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist jedoch unklar, unter welchen Voraussetzungen Krankenakten von Patienten, die an klinischen Studien teilnehmen, nach dem Digitalisieren vernichtet werden dürfen. Die papierbasierten Originalakten (TMF, Source Daten, Krankenakten etc.) dürfen nur dann vernichtet werden, wenn deren digitale Kopien von Sponsoren und Behörden als Quelldokumente anerkannt werden. Eine solche Anerkennung sollte nach Auffassung des Autors möglich sein, wenn die gescannten Papierakten die Anforderungen an beglaubigte Kopien entsprechend der Note for Guidance CPMP/ICH/135/95 (ICH-GCP) erfüllen. Dies setzt voraus, dass auf der Basis bestehender Regelungen jederzeit nachgewiesen werden kann, dass der Digitalisierungsprozess klar geregelt ist, dessen Ergebnisqualität regelmäßig überprüft wird und ausreichend hoch ist.

- <http://www.ecranproject.eu/de/node/227> (BMBF-Projekt)
- <http://www.gmp-compliance.org/guidemgr/files/AMG%202012%2007.PDF> (GMP)
- <http://www.ich.org> (ICH-Webseite)
- <http://www.kks-netzwerk.de/ecran/ecran-trickfilm.html> (Trickfilm über klinische Studien)
- <http://www.tmf-ev.de> (TMF) (Grundlagen für SOP's)

## Literatur

---

- Drewns N (2006) KliFo Praxis, DZKF 5/6: 75–77
- Kohl CD, Bruns I, Freudigmann M et al. (2013) Digitale Archivierung papierbasierter Krankenakten von Studienpatienten - Eckpunktepapier des KKS, der GMDS und der TMF unter Mitwirkung des BfArM und der Landesüberwachungsbehörde Nordrhein-Westfalen. GMS Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (MIBE). Vol. 9 (3); ISSN 1860–9171
- Kohl CD, Bruns I, Freudigmann M et al. (2013) GCP-compliant digital archiving of paper-based patient records of clinical trial subjects: a key issues paper. Clinical Investigation 3 (5): 451–465
- Prokosch HU, Ganslandt T (2009) Perspectives for Medical Informatics: Reusing the Electronic Medical Record for Clinical Research. Methods Inf Med 48: 38–44, doi: 10.3414/ME9132

## Internetlinks

- <http://ichgcp.net/de/> (ICH-GCP)
- <https://clinicaltrials.gov> (Datenbank klinischer Studien)
- <http://www.ak-med-ethik-komm.de/formulare.html> (Arbeitskreis medizinischer Ethikkommissionen), Mustertexte und Checklisten für die Probanden-/Patienteninformation und –einwilligung, Unterlagen, Formulare und Informationen für Anträge auf zustimmende Bewertung klinischer Prüfungen nach dem Arzneimittelgesetz, Mustertexte für den internen und externen Schriftverkehr von Ethik-Kommissionen bei Arzneimittelprüfungen
- [http://www.bfarm.de/cln\\_103/DE/Home/home\\_node.html](http://www.bfarm.de/cln_103/DE/Home/home_node.html) (BOB)

Study Nurse / Studienassistentz

Das Kompendium für die Weiterbildung und Praxis

Fiedler, C.; Raddatz, B. (Hrsg.)

2015, XIX, 238 S. 41 Abb., Softcover

ISBN: 978-3-662-45422-0