
Steffen P. Luntz/Britta Schröder

Planung und Organisation klinischer Studien mit Medizinprodukten

I. Einleitung

Klinische Studien sind eine wesentliche Grundlage für den medizinischen Fortschritt und die Voraussetzung für Evidenzbasierte Medizin. Dabei erreichen randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) nach den Metaanalysen den höchsten Evidenzgrad.¹ An Studienprojekte mit Medizinprodukten werden sehr hohe Ansprüche gestellt, da sie die Grundlage der Bewertung von Sicherheit und Wirksamkeit, bzw. Effizienz neuer Behandlungsoptionen und Diagnoseverfahren darstellen. Es muss sicher gestellt sein, dass die zu untersuchende Fragestellung eine hohe klinische Relevanz hat und die in der Studie erhobenen Daten korrekt und nachvollziehbar sind. Nur dann können die Ergebnisse dazu beitragen, Therapieempfehlungen zu beeinflussen, neue diagnostische Verfahren in die Klinik einzuführen und innovative Ideen zur Zulassung zu bringen bzw. Marktakzeptanz zu erreichen.

Klinische Studien werden in der Regel am Patienten durchgeführt, je nach Fragestellung aber auch am gesunden Probanden. Da in jeder Studie die (Persönlichkeits-) Rechte der Studienteilnehmer und ihre Sicherheit in besonderer Form geschützt werden müssen, sind hohe ethisch-rechtliche, methodische und wissenschaftliche Anforderungen bei der Planung, Durchführung und Auswertung zu erfüllen. Viele Grundsätze dazu sind in der Deklaration von Helsinki² sowie den Empfehlungen zur Guten Klinischen Praxis (ICH-GCP)³ formuliert. Für klinische Studien mit Medizinprodukten finden sich in Deutschland rechtlich verbindliche Regelungen im Medizinproduktegesetz⁴ sowie den europäischen Direktiven zu Medizinprodukten.⁵

¹ Harbour/Miller, BMJ 2001, S. 323, 334-336, verfügbar unter: <http://bmj.com/cgi/content/full/323/7308/334>. Philips/Ball/Sackett/Badenoch/Straus/Haynes/Daws, 2001, Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence, verfügbar unter: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.

² World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, last amended by the 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008.

³ Guideline for Good Clinical Practice, ICH Topic E6 (ICH-GCP). International Conference on Harmonisation of Technical requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1996.

⁴ Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz – MPG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl. I S. 3146), zuletzt geändert durch Art. 1 des Gesetzes vom 14. Juni 2007 (BGBl. I S. 1066).

⁵ Richtlinie 90/385/EWG des Rates vom 20. Juni 1990 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte (ABl. L 189 vom 20. Juli 1990, S. 17), zuletzt geändert durch die Richtlinie 2007/47/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. September 2007 (ABl. L 247 vom 21. September 2007, S. 21); Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte (ABl. L 169 vom 12. Juli 1993, S. 1), zuletzt geändert

Darüber hinaus definieren die ISO Normen 14155⁶ mit sehr konkreten Vorgaben den europäischen Standard. Um in jeder Phase einer klinischen Studie alle Aspekte richtig berücksichtigt zu wissen, bedarf es professioneller Forschungsstrukturen mit hoch qualifizierten Mitarbeitern unterschiedlicher Fachdisziplinen.

II. Studienplanung

Die Planungsphase einer klinischen Studie dauert wegen der vielen zu berücksichtigenden Punkte oft mehrere Monate. Durch die Festlegung des Studiendesigns in einem interdisziplinären Projektteam entstehen nach und nach die relevanten, essentiellen Dokumente, die für die Bewertung durch die Ethikkommission und die reibungslose Durchführung der Studie im klinischen Umfeld unabdingbar sind.

1. Studiendesign

Eine klinische Studie ermöglicht einen systematischen Erkenntnisgewinn, der über die Erfahrungen der Behandlung einzelner Patienten hinausgeht. Sie ist in der Regel prospektiv, das heißt, es sollen Daten ausgewertet werden, die während der Planungsphase der Studie eben noch nicht vorliegen. Für neue Medizinprodukte ist es häufig zur Erlangung der Zulassung bzw. CE-Kennzeichnung nicht zwingend erforderlich, klinische Studien durchzuführen. In vielen Fällen reicht die vergleichende Bewertung hinsichtlich möglicher Risiken und der Leistungsfähigkeit anhand von Literaturdaten bereits bekannter, ähnlicher Produkte. Dennoch werden mit Medizinprodukten immer häufiger Studien geplant, z. B. um neue Funktionen zu überprüfen, den klinischen Nutzen zu bewerten oder die Akzeptanz am Markt gegenüber einem kompetitiven Produkt zu erhöhen.

Ist die Entscheidung getroffen worden, eine klinische Studie durchzuführen, muss zunächst die Studienidee konkreter formuliert werden. Da für die sehr verschiedenartigen Medizinprodukte am Markt je nach Zweckbestimmung vollkommen unterschiedliche Studienansätze möglich sind, wird im weiteren Artikel beispielhaft der Vergleich zweier in der Klinik konkurrierender therapeutisch eingesetzter Produkte angenommen. Dies können zum Beispiel zwei unterschiedliche Verbandsmaterialien sein, verschiedene Werkstoffe für den Zahnersatz oder auch implantierbare Gelenkprothesen. Eine solche Studie wird entsprechend **kontrolliert**, d.h. mit einer innovativen Interventions- und einer herkömmlich behandelten Kontrollgruppe

durch die Richtlinie 2007/47/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Änderung der Richtlinien 90/385/EWG des Rates zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte und 93/42/EWG des Rates über Medizinprodukte sowie der Richtlinie 98/8/EG über das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten vom 5. September 2007 (ABl. L 247 vom 21. September 2007, S. 21).

⁶ EN ISO 14155-1:2003 Klinische Prüfungen von Medizinprodukten am Menschen, Teil 1: Allgemeine Anforderungen; EN ISO 14155-2:2003 Klinische Prüfungen von Medizinprodukten am Menschen, Teil 2: Klinische Prüfpläne.

durchgeführt. In einem interdisziplinären Team von Produktentwickler, Kliniker und Methodiker gilt es, die zu Beginn meist eher vage Fragestellung zu präzisieren und abhängige Zielparameter zu diskutieren. Dabei ist besonders darauf zu achten, dass die möglichen Endpunkte der Studie auch relevant hinsichtlich Sicherheit, Anwendbarkeit und/oder klinischem Nutzen des Medizinprodukts sind. Die weiteren Abstimmungen betreffen das Studiendesign, d.h. den detaillierten Ablauf der Studie hinsichtlich Interventions- und Kontrollgruppe, der Art und Dauer der Anwendung des Medizinprodukts, sowie der weiteren Nachverfolgung des Patienten. Alle Überlegungen sollten auch das Ziel verfolgen, während der späteren klinischen Durchführung der Studie gewisse Grundprinzipien sicherstellen zu können:

- *Strukturgleichheit der zu vergleichenden Gruppen:* Die den beiden Behandlungsarmen jeweils zugeordneten Patienten sollten sich nur bzgl. der alternativen Anwendung der Medizinprodukte voneinander unterscheiden. Andere Merkmale, wie Alter, Geschlecht, Grunderkrankungen und Schweregrad der Erkrankung sollen in den Gruppen jedoch gleich verteilt sein. Dies wird am einfachsten erreicht, in dem die Zuordnung auf die beiden Studienarme zufällig, d.h. **randomisiert** erfolgt und nicht von dem Behandelnden (Arzt, Therapeut) oder Patienten aktiv beeinflusst werden kann.
- *Behandlungs- und Beobachtungsgleichheit:* Auch die Behandlung und nachfolgende Beobachtung der Studienteilnehmer soll sich nur hinsichtlich der Anwendung der verschiedenen Medizinprodukte unterscheiden. Alle anderen Maßnahmen im Verlauf der Therapie, Befragung bzw. Diagnostik der Patienten sollen jedoch in beiden Studienarmen vollkommen gleichartig durchgeführt werden. Um dies zu erreichen, ist eine Unkenntnis, sprich **Verblindung** des Patienten (einfachblind) oder besser noch des Patienten und des Untersuchers (doppelblind) hinsichtlich des eingesetzten Medizinprodukts anzustreben. Dies ist allerdings bei vielen Studien mit Medizinprodukten kaum oder nur mit unverhältnismäßig hohem Aufwand zu gewährleisten. Es lohnt sich aber, kreativ über Verblindungsmöglichkeiten nachzudenken, bevor ein solches Qualitätskriterium leichtfertig als nicht umsetzbar verworfen wird. So können zum Beispiel verschiedene Programmierungen von Herzschrittmachern oder Defibrillatoren doppelblind untersucht werden oder für die Nachverfolgung von Implantationstechniken der Beobachter im Follow-up verblindet bleiben.
- *Patienten-/ Probandenzahl:* Bei der Planung einer klinischen Studie wird festgelegt, wie viele Patienten bzw. gesunde Probanden während der klinischen Durchführung eingeschlossen werden sollen. Die sog. **Fallzahl** wird so geplant, dass sie ausreicht, mit den Studienergebnissen einen statistisch abgesicherten Nachweis zu erbringen, welches Produkt besser ist. Die Schwierigkeit bei der Abschätzung der Patientenzahl liegt besonders darin, ohne die Ergebnisse der aktuell zu planenden Studie bereits zu kennen, realisti-

sche Annahmen über mögliche Unterschiede in den Behandlungsergebnissen zu treffen. Dabei sind in der Regel sehr große Unterschiede im Therapieeffekt zwischen beiden Behandlungsarmen mit einer geringeren Fallzahl nachzuweisen als nur kleine oder stark streuende Unterschiede in den Ergebnissen.

- *Übertragbarkeit der Ergebnisse:* Medizinprodukte sollen später meist in einem wenig selektierten Kollektiv und in mehreren Ländern eingesetzt werden. Daher sollten die Ergebnisse einer klinischen Studie allgemeingültig für die untersuchte Zweckbestimmung und alle in Frage kommenden Patienten sein. Begründet durch Überlegungen zu Zeit, Kosten, Sicherheit und Logistik werden innerhalb einer Studie jedoch meist nur wenige zehn bis höchstens einige hundert Patienten systematisch behandelt und untersucht. Um mögliche störende Einflussfaktoren auf das Ergebnis auszuschließen und noch bestehende Unsicherheiten bzgl. der Sicherheit des Medizinprodukts zu berücksichtigen, werden zudem regelhaft **Ein- und Ausschlusskriterien** definiert, die viele Patienten von der Möglichkeit zur Studienteilnahme ausschließen. Damit wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die gesamte Population eingeschränkt. Zu strikt gewählte Kriterien, die an sich geeignete Patienten von einer Teilnahme ausschließen, führen zudem im späteren klinischen Verlauf einer Studie häufig zu Schwierigkeiten, genügend Patienten zu rekrutieren. Aus diesen Gründen sollte insbesondere bei jedem Ausschlusskriterium sehr genau überlegt werden, ob es wirklich notwendigerweise im Protokoll festzulegen ist.

2. Planungsteam

Die Planung einer klinischen Studie, insbesondere die Entscheidung über das Studienkonzept und die konkreten Ausführungen zur klinischen Durchführung verlangen die frühzeitige Einbeziehung verschiedener Experten.

Für das zu untersuchende Medizinprodukt müssen Detailkenntnisse seitens der Ingenieure und **Entwickler** eingebracht werden, die den aktuellen Produktstand berücksichtigen und noch bestehende Einschränkungen hinsichtlich Verfügbarkeit und Anwendbarkeit darstellen. Zusätzlich beteiligen sich häufig Produktmanager des Herstellers, die die firmenstrategischen Belange, auch hinsichtlich des späteren Marketings, mit in die Diskussionen einbringen.

Für die exakte Formulierung der Fragestellung (Hypothese), der Behandlungs- und Nachbeobachtungsstrategien, die Festlegung des vorrangigen, primären und der nachgeordneten, sekundären Zielparameter sowie die Berechnung der nötigen Fallzahl ist die Einbindung eines Methodikers, in der Regel eines **Biometrikers** von Beginn an sinnvoll. Dieser legt auch frühzeitig fest, mit welchen statistischen Methoden die Daten später ausgewertet werden.

Viele klinische Studien scheitern daran, dass ein eher theoretisches, d.h. fern des klinischen Alltags entwickeltes Konzept in der patientenbezogenen Anwendung

nicht umsetzbar ist. Bestenfalls kommt es nur zu zeitlichen Verzögerungen, häufig aber auch zum Scheitern der gesamten Studie. Zum Beispiel können durch zu aufwendig geplante Nachbeobachtungen fehlende Daten oder auch vollständige Abbrüche der Teilnehmer provoziert werden. Zu umfassend festgelegte Ein- und Ausschlusskriterien verringern die Zahl rekrutierbarer Patienten oft in einem Maß, das den erfolgreichen Studienabschluss um mehrere Jahre verzögert. Daher ist es wichtig, schon ganz früh **klinische Experten** in die Planung des Vorhabens zu involvieren. Nur in der täglichen Patientenversorgung eingebundene Ärzte, Zahnärzte oder anderes medizinisches Fachpersonal können die Umsetzbarkeit und das Rekrutierungspotential für geeignete Patienten realistisch abschätzen. In den Diskussionen kann außerdem geklärt werden, welche der Studiendaten in der Routineversorgung der (Studien-)Patienten regelhaft anfallen werden, welche zusätzlichen Untersuchungen geplant – und somit auch finanziert werden müssten – und wie die Reproduzierbarkeit und auch Aussagekraft dieser Methoden einzuschätzen ist. Die Festlegung von klinisch relevanten und validen Endpunkten zur späteren Ergebnisdarstellung der Studie hat maßgeblichen Einfluss auf die Zulassung und nachfolgende Akzeptanz des Produkts am Markt.

Während der fortgeschrittenen Planungsphase werden weitere Fachleute involviert, die sich z.B. um die administrativen und formalen Voraussetzungen zum Studienstart kümmern. Dazu zählen speziell in Studien mit Medizinprodukten erfahrene **Projektmanager**. Diese übernehmen z.B. die Erstellung und Überwachung des Budgetplans, die Ansprache und Auswahl geeigneter Studienzentren, die Einholung der Bewertungen bzw. Genehmigungen durch Ethikkommissionen und (zukünftig) auch Bundesoberbehörde und die Anmeldung der Studie bei den Landesbehörden. **Datenmanager** erstellen u.a. Erhebungsbögen zur pseudonymisierten Erfassung der Studiendaten und legen das Datenbankkonzept fest. **Klinische Monitore** definieren Prozesse und erstellen Unterlagen, um Studienzentren schulen, anleiten und auch überwachen zu können. Solche Aufgaben werden häufig nur zum Teil oder gar nicht von den Entwicklerfirmen des Medizinprodukts selbst wahrgenommen sondern an sog. Auftragsforschungsunternehmen (CRO) bzw. direkt an den Universitätskliniken ansässige Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS) delegiert.

Die Arbeitsergebnisse dieses interdisziplinären Teams werden unmittelbar in den nachfolgend dargestellten Studiendokumenten festgehalten.

3. Studiendokumente

Eine klinische Studie wird häufig an vielen unterschiedlichen Prüfzentren gleichzeitig durchgeführt. Dabei sind dann Prüfärzte und medizinisches Assistenzpersonal eingebunden, die über die Planungsphase der Studie inklusive der detailreich geführten Diskussionen gar nicht informiert sind. Trotzdem müssen diese Personen alle in der Lage sein, unabhängig voneinander die Studienpatienten gleichartig zu

behandeln, nach zu betreuen und alle nötigen Daten vollständig, zeitgerecht und methodisch einwandfrei zu erfassen. Um dies zu gewährleisten werden in der Planungsphase einer klinischen Studie sog. essentielle Dokumente (in Anlehnung an ICH-GCP⁷) erstellt.

Wichtigstes Dokument ist das **Studienprotokoll** bzw. der Prüfplan (Clinical Investigational Plan, CIP), dessen inhaltliche Struktur bereits durch die EN ISO Norm 14155-2⁸ vorgegeben ist. Das Protokoll beschreibt alle Details zur Studienidee, zu dem Patienteneinschluss, der Studienbehandlung und der Durchführung, sowie bestenfalls auch dem Umgang mit möglichen Problemen im Studienverlauf. Ein an der Studie teilnehmender Arzt wird sich in seinem Handeln eng an diesen Vorgaben orientieren. Das Protokoll gibt z.B. detailliert Aufschluss darüber, in welcher Phase einer Krankheit Patienten in die Studie aufgenommen werden dürfen, welche Begleittherapien zum Ausschluss führen, wie die Patienten der Studien- oder Kontrollgruppe zugeordnet werden, wie eine mögliche Behandlung erfolgen soll, welche weiteren Kontrolluntersuchungen wann stattfinden müssen und was in welchem Umfang wann zu dokumentieren ist. Im Protokoll befinden sich meist ein grafisches Ablaufschema (siehe Abb.) und eine tabellarische Übersicht, die die Behandlungsdetails übersichtlich darstellen und zur raschen Orientierung dienen.

Zwei weitere essentielle Dokumente sind die schriftlich verfasste **Patienteninformation** und der dazugehörige **Einwilligungsbogen**. Für die Inhalte der Informationsschrift existieren sehr genaue Vorgaben,⁹ deren vollständige Umsetzung ein oft viele Seiten umfassendes Dokument entstehen lässt. Der potentielle Studienteilnehmer muss sich über die Studienidee, den möglichen persönlichen Nutzen aber auch alle Unsicherheiten und Risiken, sowie den Aufwand selbst informieren können. Darüber hinaus müssen Hinweise zur (zufälligen) Zuweisung der Therapieverfahren (Randomisierung), über die Versicherungspflicht und den Datenschutz gegeben werden. Die Patienteninformation und -einwilligung wird besonders aufmerksam von den Ethikkommissionen geprüft. Häufig wird angemerkt, dass die Dokumente nicht vollständig informieren, insbesondere hinsichtlich der Nutzen- und Risikobewertung, oder für einen medizinischen Laien unverständlich geschrieben sind.

Die Dokumentation der patientenbezogenen Studiendaten erfolgt in der Regel an zwei Stellen. Die unmittelbare Behandlung der Patienten wird direkt und in üblicher Form in der Patientenakte oder -kartei dokumentiert. Diese Dokumentation beinhal-

⁷ Guideline for Good Clinical Practice, ICH Topic E6 (ICH-GCP). International Conference on Harmonisation of Technical requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1996.

⁸ EN ISO 14155-2:2003 Klinische Prüfungen von Medizinprodukten am Menschen, Teil 2: Klinische Prüfpläne.

⁹ Guideline for Good Clinical Practice, ICH Topic E6 (ICH-GCP). International Conference on Harmonisation of Technical requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1996; EN ISO 14155-1:2003 Klinische Prüfungen von Medizinprodukten am Menschen, Teil 1: Allgemeine Anforderungen.

tet die so genannten Quelldaten. Daten, die für die Studienauswertung verwendet werden sollen, werden zusätzlich in spezifischen Erhebungsbögen (**Case Report Forms**, CRF) eingetragen. Diese Bögen werden vor Beginn der Studie erstellt und fragen in sinnvoller Abfolge alle im Studienprotokoll vorgesehenen Untersuchungen, Befunde und Parameter detailliert und vollständig ab. Bei der Erstellung der CRF durch einen Datenmanager oder medizinischen Dokumentar achtet dieser besonders darauf, dass die möglichen Einträge z.B. durch Vorgabe von geschlossenen Abfragen mit Ankreuzoptionen und vorformatierten Nummernfeldern nur sehr strukturiert und einheitlich erfolgen können. So wird sichergestellt, dass die dokumentierten Daten strukturell einheitlich, vollständig und untereinander vergleichbar sind.

Häufig wird die klinische Studie mit einem Medizinprodukt durchgeführt, für das noch keine abschließende Produktbeschreibung vorliegt. Umso wichtiger ist es, dass für den Beginn der Studie alle bis dahin bekannten Informationen und Daten, Spezifikationen, die Zweckbestimmung sowie mögliche Risiken zusammenfassend dargestellt werden. Dieses **Produktossier** dient der Ethikkommission und dem klinisch tätigen Studienpersonal zur Information und Risikoabschätzung.

Bevor der erste Patient oder gesunde Proband in eine klinische Studie aufgenommen wird, muss eine dazu autorisierte Ethikkommission das Vorhaben bewertet haben. Vorrangige Fragen sind, ob potentieller Nutzen und mögliches Risiko für die Teilnehmer in einem angemessenen Verhältnis stehen, ob die Patientenrechte umfassend berücksichtigt und die Studienbeteiligten ausreichend qualifiziert sind. Die Bewertung stützt sich hauptsächlich auf die Informationen aus dem Studienprotokoll, der Patienteninformation und -einwilligung sowie dem Produktossier. Häufig erwarten einzelne Ethikkommissionen noch zusätzliche Informationen, so dass es ratsam ist, sich darüber frühzeitig, d.h. vor der Antragstellung über die Homepage der jeweiligen Ethikkommission zu informieren. Das Ergebnis der Beratung wird in Form eines **Ethikvotums** schriftlich mitgeteilt. Erst wenn dieses uneingeschränkt zustimmend ausfällt, sollte die klinische Studie tatsächlich begonnen werden.

Neben den dargestellten essentiellen Dokumenten gibt es noch viele weitere, die je nach Studienvorhaben entstehen. Dazu gehören z.B. Verträge zwischen den Projektbeteiligten mit klaren Abgrenzungen von Aufgaben und Verantwortlichkeiten, ein Finanzplan, die Police der Patientenversicherung und die Unterlagen zur Anzeige der Studie bei den Regierungspräsidien.

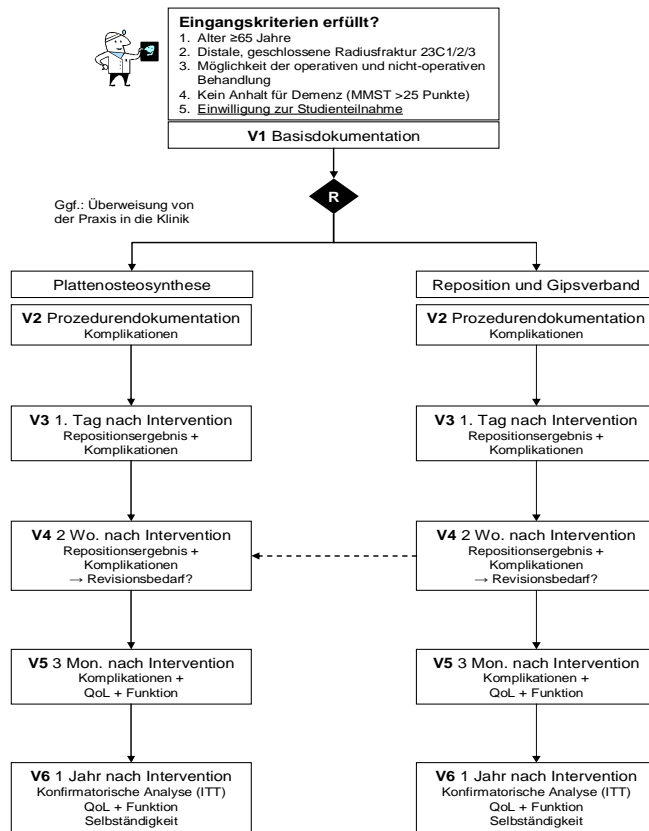


Abbildung: Ablaufschema zur Illustration eines Behandlungs- und Beobachtungsplans. Prospektiv, randomisierte, zweiarmige Studie im Parallelgruppendesign zum Vergleich der konventionellen Versorgung einer Unterarmfraktur versus Plattenosteosynthese. R = Randomisierung, V = Visite.

III. Studiendurchführung

Nachdem die gesamte Planung der Studie häufig zentral abgewickelt werden kann, weiten sich mit Beginn der klinischen Durchführung der Kreis der Beteiligten und die Aufgaben oft deutlich aus.

1. Prüfzentrum

Für die eigentliche Durchführung der klinischen Studie kommt dem **Prüfzentrum**, als beteiligte Praxis oder Klinik, eine besondere Bedeutung zu. Dieses soll konkret in der Patientenversorgung umsetzen, was durch das Studienprotokoll vorgegeben wird. Da Studien häufig an mehreren Stellen gleichzeitig, d.h. multizentrisch durchgeführt werden, gibt es an jedem Prüfzentrum einen lokal verantwortlichen Studienleiter, in der Regel einen Arzt oder Zahnarzt. Zusätzlich ist es sinnvoll, nicht-ärztliche Tätigkeiten an nachgeordnetes Personal zu delegieren. Hierfür beschäftigen erfahrene und sehr aktive Studienzentren häufig speziell geschultes Pflegepersonal als Studienassistenten bzw. sog. *Study Nurses*. Da die Betreuung von klinischen Studien aufwendig sein kann und die Zahl geeigneter Patienten häufig sehr begrenzt ist, sollte jedes Studienzentrum sich frühzeitig mit der Studienidee kritisch auseinandersetzen. Es muss offen reflektiert werden, ob der Behandlungsplan und der nötige Aufwand in das Klinik- oder Praxiskonzept passen und umsetzbar sind. Zentrale Frage ist auch, ob gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien geeignete Patienten wirklich vorhanden sind. Das erste „Bauchgefühl“ zu einer möglichen Rekrutierungsleistung liegt oft um ein vielfaches über der später tatsächlich eingeschlossenen Patientenzahl.

Ist die Entscheidung zur Teilnahme getroffen, wird das Studienzentrum in der Regel durch einen **klinischen Monitor** in die essentiellen Dokumente, die Durchführung und Dokumentation sowie mögliche Berichtspflichten an Ethikkommission und Auftraggeber eingewiesen. Während dieses Initiierungsbesuches werden die Handhabung des Medizinprodukts und die nur im Rahmen der klinischen Studie erlaubte Verwendung besprochen. Außerdem wird auf die besondere Verantwortung des Prüfzentrums gegenüber den Studienteilnehmern, d.h. den Patienten oder Probanden hingewiesen. Die Initiierung geschieht üblicherweise vor Ort in der Klinik oder Praxis, so dass alle an der Studie beteiligten Personen teilnehmen können und der Monitor dem Auftraggeber der Studie auch einen Eindruck über die räumlichen Gegebenheiten und die Motivation des Teams rückmelden kann.

2. Aufklärung und Einwilligung

Während des Initiierungsbesuches oder direkt im Anschluss daran wird die klinische Studie am Prüfzentrum für den Patienteneinschluss freigegeben. Die Erwartungen an das Studienzentrum sind, dass kontinuierlich Patienten gescreent und bei Eignung als Studienteilnehmer rekrutiert werden. Dies erfordert eine hohe Präsenz der Studie bei Ärzten und Assistenzpersonal sowie Detailwissen insbesondere über die Ein- und Ausschlusskriterien. Vor jeglicher studienspezifischen Handlung an einem Patienten muss dieser jedoch in die Teilnahme eingewilligt haben. Ansonsten dürfen auch keine Daten für Studienbelange dokumentiert oder ausgewertet werden. Vor der Einwilligung muss ein Arzt oder Zahnarzt den Patienten mündlich und schriftlich aufklären. Sofern nach dieser Aufklärung die uneingeschränkte Bereitschaft zur

freiwilligen Teilnahme besteht, wird dies von Patient und Arzt auf der Einwilligungserklärung durch Unterschrift bestätigt und jeweils eigenhändig datiert. Erst danach kann mit der eigentlichen Studiendurchführung begonnen werden. Die umfassende und ehrliche Information ist ein wesentlicher Schritt, um Vertrauen beim Patienten zu schaffen, seine Mitarbeit über die gesamte Studiendauer zu sichern und damit die Qualität der erhobenen Daten zu gewährleisten.

3. Überwachung der Sicherheit, Meldeverpflichtungen

Im Verlauf einer klinischen Studie muss besonderes Augenmerk auf der Sicherheit der Studienteilnehmer liegen. Mit der Anwendung des innovativen Medizinprodukts verbundene zunächst unerwartete Risiken und insbesondere konkrete Zwischenfälle müssen frühzeitig erkannt, dokumentiert und bewertet werden. Sobald neue Erkenntnisse die ursprüngliche Nutzen-Risiko Bewertung der Studie verändern, sind die Ethikkommissionen und ggf. auch Landesbehörden zu informieren. Sofern eine Gefährdung zukünftiger Studienteilnehmer nicht unmittelbar ausgeschlossen werden kann, ist die Rekrutierung abzubrechen oder zumindest vorübergehend auszusetzen. In der Zwischenzeit können dann mögliche Vorsichtsmaßnahmen definiert und umgesetzt werden, um das Auftreten ähnlicher Ereignisse zu verhindern.

4. Qualitätskontrolle

Grundlegende Anforderungen an eine klinische Studie sind die Beachtung der Patientenrechte und -belange, die Behandlung gemäß dem von der Ethikkommission bewerteten Prüfplan und die Sicherstellung der Vollständigkeit und Korrektheit der Daten. Um dies laufend zu kontrollieren, wird der klinische Monitor die beteiligten Studienzentren regelmäßig besuchen. Dabei werden u.a. die Einwilligungen der Studienteilnehmer überprüft, die protokollgerechte Behandlung nachvollzogen und die Quelldaten in den Patientenakten mit den Einträgen in den Erhebungsbögen abgeglichen. Weitere wichtige Qualitätskontrollen finden im Datenmanagement statt, wenn die Studiendaten in die Studiendatenbank übertragen werden. Die Eingabe der Daten findet in der Regel zweimal unabhängig voneinander statt, wobei Diskrepanzen zwischen Erst- und Zweiteingabe anschließend korrigiert werden. Bei anscheinend unsinnigen oder stark von der Norm abweichenden Daten erfolgen automatisierte Nachfragen beim Prüfzentrum, sog. Querys, mit der Bitte um Korrektur oder Bestätigung des Eintrags.

IV. Studienabschluss

1. Abschlussbericht

In der Regel dürfen die Studiendaten erst ausgewertet werden, wenn alle Patienten wie vorgesehen rekrutiert, behandelt und die nötigen klinischen Daten vollständig erfasst sind. Offene Punkte, insbesondere Rückfragen zu implausiblen Werten sollten abschließend geklärt sein, bevor die Studiendatenbank geschlossen wird. Danach dürfen Änderungen in der Datenbank nur noch in absoluten Ausnahmen und gut begründet zugelassen werden. Vor dem Datenbankschluss wird der Biometriker seine Auswertestrategie schriftlich in einem Statistischen Analyse Plan (SAP) festgelegt haben. In dem SAP werden in Abstimmung mit dem Auftraggeber der Studie mögliche Patientengruppen zur Auswertung definiert, die zu verwendenden statistischen Methoden bezogen auf die Endpunkte und Sicherheitsdaten sowie der Umgang mit fehlenden Werten und Studienabbruchern festgelegt. All diese Details sind vor dem ersten Blick in die Studiendaten schriftlich zu fixieren, um eine nachträgliche Manipulation der Daten oder eine von den ersten Teilergebnissen beeinflusste Änderung der Auswertestrategie zu verhindern. Die Ergebnisse werden abschließend vollständig in einem Abschlussbericht zusammengestellt und interpretiert. Dieser Bericht dient als Grundlage für den klinischen Aspekt zur CE-Zertifizierung des neuen Medizinprodukts. Eine Zusammenfassung des Berichts sollte außerdem an die Ethikkommission gesandt werden.

2. Archivierung

Es ist gesetzlich gefordert, dass alle Prozesse einer klinischen Studie, von der Planungsphase über die Durchführung bis hin zur Auswertung für wenigstens fünf Jahre nachvollziehbar dokumentiert bleiben.¹⁰ Dies ist zum Beispiel wichtig, wenn eine behördliche Inspektion bei dem Auftraggeber oder einem einzelnen Studienzentrum angekündigt wird. Von daher gelten strenge Anforderungen an die Archivierung sämtlicher im Verlauf der oft über mehrere Jahre entstandenen relevanten Dokumente. Der Auftraggeber der Studie archiviert alle relevanten Informationen, Schriftstücke und Daten gemeinsam als sog. Trial Master File (TMF). Zusätzlich archiviert jedes einzelne beteiligte Studienzentrum die eigenen relevanten Dokumente in einem sog. Prüfarztordner bzw. Investigator Study File (ISF). Der Auftraggeber sollte nach Abschluss der Studie ausreichend Mühe darauf verwenden, dass diese

¹⁰ Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte (ABl. L 169 vom 12. Juli 1993, S. 1), zuletzt geändert durch die Richtlinie 2007/47/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Änderung der Richtlinien 90/385/EWG des Rates zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte und 93/42/EWG des Rates über Medizinprodukte sowie der Richtlinie 98/8/EG über das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten vom 5. September 2007 (ABl. L 247 vom 21. September 2007, S. 21).

Archivierungen ordnungsgemäß, strukturiert und vollständig erfolgen, damit auch spätere Rückfragen zeitnah und transparent geklärt werden können.

V. Fazit und Ausblick

Studien mit Medizinprodukten müssen hohen Ansprüchen gerecht werden. Um den geltenden Gesetzen, Richtlinien und Normen zu genügen, ist die Zusammenstellung eines interdisziplinär erfahrenen Kompetenzteams aus Entwickler, Biometriker, Kliniker und Studienexperten praktisch unumgänglich. Nur so lässt sich gewährleisten, dass für die spätere klinische Durchführung der Studie alle relevanten Aspekte und möglichen Fallstricke bereits im Vorfeld diskutiert und berücksichtigt werden. Es gilt, die Erwartungen des Herstellers im Einklang mit den Vorgaben hinsichtlich Datenqualität und Patientensicherheit zu erfüllen.

Idealerweise wird eine klinische Studie prospektiv, kontrolliert, randomisiert und doppelblind durchgeführt. Abweichungen von diesem Studiendesign sollten vermieden und ansonsten schon während der Planungsphase gut und nachvollziehbar begründet werden. In jedem Fall sollte man sich bewusst machen, dass bei einem Verzicht auf derartige methodische Qualitätsanforderungen die Aussagekraft und Interpretierbarkeit der Daten negativ beeinflusst wird.

Klinische Prüfungen mit Medizinprodukten unterliegen zurzeit noch weniger strengen gesetzlichen Anforderungen als klinische Prüfungen mit Arzneimitteln. Allerdings wird eine Angleichung angestrebt, und die entsprechenden Regelungen stehen bereits kurz vor der Verabschiedung. So wird mit der Neufassung des Medizinproduktegesetzes¹¹ z.B. ein weiteres Genehmigungsverfahren für klinische Studien bei der Bundesoberbehörde eingeführt werden. Es ist also abzusehen, dass die Anforderungen an klinische Studien weiter steigen werden. Die oben dargestellten Aufgaben bleiben damit aktuell und werden noch an Bedeutung gewinnen.

¹¹ Entwurf eines Gesetzes zur Änderung medizinproduktrechtlicher Vorschriften, Referentenentwurf vom 18. Dezember 2008, verfügbar über die Homepage des Bundesministeriums für Gesundheit, www.bmg.bund.de.

Kontaktdaten der Verfasser:

Dr. med. Steffen P. Luntz /Dr. rer. nat. Britta Schröder
Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS)
Medizinische Fakultät an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Voßstr. 2/ 4410, 69115 Heidelberg
Telefon: 06221/56-34500
Telefax: 06221/56-33508
E-Mail: steffen.luntz@med.uni-heidelberg.de
Webseite: www.kks-hd.de