

H. Wendt-Hermainski  
M. Peitz  
M. Torge  
M. Beyer  
F. M. Gerlach  
J. Gensichen

# Was muss beim Datenmanagement bei einer klinischen Studie beachtet werden? – Gute Forschungspraxis in der Allgemeinmedizin – am Beispiel der PRoMPT-Studie

*Considerations of Data Management in Clinical Trials – Good Clinical Practice in General Practice Research – The PRoMPT-Project*

## Zusammenfassung

An die Qualität von Studien in der Allgemeinmedizin werden steigende Anforderungen gestellt. Im folgenden Artikel wird die praktische Durchführung einer klinischen Studie am Beispiel der Studie „Hausarztpraxisbasiertes Case Management zur Behandlung von Patienten mit Major Depression“ beschrieben. Es wird ein Datenmanagement-Konzept vorgestellt, das alle Prozesse von der Datenerhebung, der Datenhaltung und der Daten- und Projektdokumentation beschreibt. Weiterhin werden anhand der Studie einige Prinzipien der guten klinischen Praxis, sowie ethische und aus dem Datenschutz resultierende Grundanforderungen näher erläutert. Der Aufsatz richtet sich vor allem an erstmals in der Forschung tätige Allgemeinärzte und will zusammenhängend einen Überblick über die wichtigsten Anforderungen an methodisch hochwertige Studien in der Allgemeinmedizin geben. Die in diesem Artikel erläuterten Grundsätze können exemplarisch auch auf andere Forschungsvorhaben übertragen werden.

## Schlüsselwörter

Datenmanagement · gute klinische Praxis · randomisierte klinische Studie · Datensicherheit · Allgemeinmedizin

## Abstract

There are increasing requirements for high-quality clinical trials in general practice. The article describes the practical problems and solutions of such a clinical trial, with the example of the study “primary care monitoring for depressive patients trial” (PRoMPT). We present the principles of ensuring good clinical practice (GCP), the concept of data management, and describe the processes of data collection, data storage and verification, and project documentation. Problems of GCP are closely linked to ethical and privacy requirements. The article is primarily directed to GPs with research interests, who are only starting their scientific experience and want to get an overview about requirements of high-quality trials and the GCP respecting ethical and privacy concerns. Readers should be capable to transfer the principles and some of the solutions to their own project.

## Key words

Data management · good clinical practice · randomised intervention study · data security · general practice

## Die gute klinische Praxis – Begriff und Geschichte

„Alle an Menschen durchgeführten Studien unterliegen nationalen und internationalen Gesetzen, Standards und ethischen Prinzipien, die dazu dienen sollen, den Schutz der Studienteilnehmer

und die Validität der Studiendaten sicher zustellen. Wesentlich ist dabei die Erwartung, dass der durch persönlichen Einsatz von Patienten ermöglichte Erkenntnisgewinn uneingeschränkt für die Gesundheitsversorgung sowie für die Planung und Durchführung nachfolgender Studien zur Verfügung steht“ [1].

## Institutsangaben

Institut für Allgemeinmedizin, Arbeitsbereich Chronic Care und Versorgungsforschung, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main

## Korrespondenzadresse

Dipl. Inf. Heike Wendt-Hermainski · Institut für Allgemeinmedizin · Arbeitsbereich Chronic Care und Versorgungsforschung · Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität · Theodor-Stern-Kai 7 · 60590 Frankfurt am Main · E-mail: wendt-hermainski@allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de

## Bibliografie

Z Allg Med 2005; 81: 565–570 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
DOI 10.1055/s-2005-918161  
ISSN 0014-336251

Schon 1964 wurden von der Generalversammlung des Weltärztebundes in Helsinki ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen entwickelt.<sup>1</sup>

Im Mai 1996 wurde auf der „International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use“ (ICH) die Leitlinie der Guten Klinischen Praxis (GCP, Good Clinical Practice) verabschiedet [2]. Die ICH ist ein Projekt, in dem Experten der Zulassungsbehörden und der pharmazeutischen Industrie aus der Europäischen Union, Japan und den Vereinigten Staaten zusammenarbeiten. Ziel ist eine bessere Harmonisierung von Anträgen, Leit- und Richtlinien und Voraussetzungen bei der Zulassung von medizinischen Produkten und Arzneimitteln in den drei Regionen. So finden sich Richtlinien zu Arzneimitteln und Medizinprodukten bezüglich Qualität und Qualitätssicherung, Sicherheit und Wirksamkeit (u. a. die Leitlinie der Guten klinischen Praxis) sowie zu weiteren interdisziplinären Themen [3]. Die Leitlinie der Guten klinischen Praxis ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard mit Vorgaben zur Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien am Menschen. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer gemäß der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki [4] geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubwürdig sind.

Im Folgenden werden die wichtigsten Prinzipien der GCP aufgeführt, die bei der Durchführung dieser klinischen Studie befolgt werden:

- Die Rechte und Sicherheiten und das Wohl der Patienten genießen oberste Priorität und haben Vorrang vor den Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft.
- Die klinische Studie muss wissenschaftlich fundiert sein und in einem klar formulierten detaillierten Studienprotokoll beschrieben werden.
- Jede an der Durchführung der klinischen Studie beteiligte Person wird durch Aus- und Weiterbildung, sowie berufliche Eignung für die Ausübung der jeweiligen Aufgabe qualifiziert sein.
- Vor der Teilnahme an der klinischen Studie wird von jedem Patienten eine freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung nach vorheriger Aufklärung eingeholt.
- Alle Studiendaten werden so aufgezeichnet, behandelt und aufbewahrt, dass eine korrekte Berichterstattung, Interpretation und Überprüfung möglich ist.
- Die vertrauliche Behandlung der Aufzeichnungen, anhand derer die Identifizierung der Patienten möglich wäre, ist gewährleistet. Die Regelungen zum Schutz der Privatsphäre und zur Wahrung der Vertraulichkeit gemäß den geltenden Bestimmungen werden eingehalten.
- Es werden Systeme mit Maßnahmen eingeführt, welche die Qualität jedes Aspektes der klinischen Studie gewährleisten.

## Die Genehmigung einer klinischen Studie

Die klinische Studie „Hausarztpraxisbasiertes Case Management zur Behandlung von Patienten mit Major Depression“ (PRoMPT) unseres Instituts, die uns hier als Beispiel dient, wird in Übereinstimmung mit einem Studienprotokoll durchgeführt, das zuvor durch die (für unser Institut zuständige) Ethik-Kommission des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt a. M. zustimmend bewertet wurde.

Ethik-Kommissionen sind unabhängige Gremien, deren Aufgabe darin besteht zu prüfen, ob geplante medizinische Forschungsvorhaben am Menschen ethisch vertretbar und zulässig sind. Heute sind ca. 52 öffentlich-rechtliche Ethik-Kommissionen in Deutschland nach Landesrecht bei den Universitätsklinika, bzw. den Landesärztekammern gebildet. Sie sind im Arbeitskreis der medizinischen Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland zusammengefasst. Die gesetzlichen Grundlagen für ihre Tätigkeit bilden vor allem das Arzneimittelgesetz und das Medizinproduktegesetz. Nach der 12. Novelle zum Arzneimittelgesetz ist zu unterscheiden, ob es sich bei der geplanten Studie um die klinische Prüfung von Arzneimitteln, um eine nicht-interventionelle Studie oder um andere klinische Studien handelt [5]. Die überwiegende Mehrheit der zzt. an den allgemeinmedizinischen Einrichtungen der deutschen Universitäten durchgeführten Studien unterliegen nicht der Arzneimittelgesetzgebung.

Auch wenn eine *Verpflichtung* zur Genehmigung nur für (invasiv-)interventionelle Vorgehensweisen besteht, ist zu berücksichtigen, dass für die Veröffentlichung in internationalen Zeitschriften zunehmend die Zustimmung einer Ethik-Kommission vorausgesetzt wird, und auch die Vergabe von öffentlich-rechtlichen Fördermitteln häufig an ein Ethikvotum gebunden wird. So ist ein Wandel der Rolle der Ethik-Kommissionen zu verzeichnen: Ursprünglich als Selbstkontrollinstanz mit berufsrechtlichen Beratungsaufgaben eingeführt, wird sie jetzt als „Patientenschutzinstitution mit Behördencharakter“ bezeichnet [6]. Die Bedeutung von Ethik-Kommissionen bei hausärztlichen Forschungsprojekten wurde kürzlich thematisiert [7]. In einer Befragung hatten nur 42% der Studienleiter angegeben, einen EK-Antrag eingereicht zu haben. Als Begründung für die Nichtbeantragung wurde angeführt, dass dies nicht notwendig gewesen sei, da keine Gefährdung von Patienten bestanden habe. Auch wenn im Rahmen dieser Umfrage negative Erfahrungen in Zusammenhang mit EK-Anträgen wiedergegeben wurden, wird vor allem in Hinblick auf die zunehmende Institutionalisierung des Faches mit mehr interventionellen Forschungsprojekten eine Auseinandersetzung mit der Notwendigkeit externer Kontrollen gefordert.

Eine weitere Säule zur Sicherung ethischer und wissenschaftlicher Prinzipien von klinischen Studien stellt die Anmeldung von Studien in Registern da. Dazu werden Kenndaten des Studienprotokolls bei einer unabhängigen Institution hinterlegt. Derzeit gibt es zwei etablierte internationale Register das britische (<http://www.controlled-trials.com>) und das amerikanische (<http://www.clinicaltrials.gov>). Sie helfen Verzögerungen oder Unterdrückungen von abgebrochenen Studien oder von Publikationen mit nicht erwünschten oder vermeintlich uninteressanten Ergebnissen (negative Studien) zu verhindern. Denn daraus

<sup>1</sup> Zuletzt geändert von der Generalversammlung des Weltärztebundes in Edinburgh, 2002.

könnte sich eine meist zu positive Fehleinschätzung eines medizinischen Verfahrens ergeben. Studienregister helfen:

- aufgetretene Probleme und Erfahrungen schnell öffentlich zu machen,
- redundante Studien zu vermeiden,
- Kooperationen der Wissenschaftler zu erleichtern und
- eine schnelle Information der Patienten bzw. und der Öffentlichkeit zu erreichen.

Seit diesem Jahr gibt es auch ein deutsches Register (<http://www.cochrane.de/de/studienregistrierung>), um einen einfachen Zugang zu den aktuellen Studien für Patienten und Ärzte auch in Deutschland zu ermöglichen.

Auch die Koordinierungszentren für klinische Studien (KKS, <http://www.kks-info.de>) – eine Fördermaßnahme des Bundesministeriums für Bildung und Forschung – haben sich zum Ziel gesetzt, die Kompetenz im Bereich klinischer Studien in Deutschland weiter zu entwickeln und die Qualität der patientenorientierten klinischen Forschung zu verbessern. So bieten die Koordinierungszentren u. a. Unterstützung bei der Entwicklung, Konzeption und Finanzierung von Studien (evidenzbasierte Studienplanung, Planung logistischer Abläufe, biometrische Planung von Design, Fallzahl und Endpunktdefinition), bei der Studiendurchführung (Qualitätssicherung durch Monitoring, Erstellen von Monitoring-Manuals, Monitoring-SOPs<sup>2</sup>, Koordination und Schulung externer Monitore sowie Vor-Ort-Monitoring, Projekt- und Datenmanagement, Studiendokumentation) und bei der Studienauswertung [8].

### Worum geht es in der Studie PRoMPT?

In deutschen Hausarztpraxen haben bis zu 6% der Patienten eine Depression [9]. Die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen durch diese Patienten liegt um mehr als 50% über der Nutzung von Patienten ohne Depression [10]. Unzureichende Therapie, insbesondere zu niedrige Medikamenten-Dosierung, zu früher Therapieabbruch oder unregelmäßige Medikamenteneinnahme erhöhen die Chronifizierungsgefahr, die stationären Behandlungszeiten und die Suizidgefahr.

Die Hausarztpraxis stellt als erster Ansprechpartner ein niedrigschwelliges und gemeindenahes Versorgungsangebot dar. Die Befragung von 190 Hausärzten in Deutschland ergibt, dass sich 82,3% für die Versorgung depressiver Patienten verantwortlich sehen [11].

In der hier vorgestellten Studie wird untersucht, ob ein hausärztliches Case Management die o.g. Defizite verbessert [12, 13]. Es soll dazu die Verbesserung der Symptome und die Adherence (Therapietreue) der Patienten gemessen werden. Unter Case Management wird ein situationsgeleitetes und kontinuierliches Betreuungsangebot an den Patienten verstanden. Zur Zeit wenden 35 Praxisteams das Case Management für jeweils ca. 10 Patienten an. Pro Praxis wurde je eine Arzthelferin zu den Krankheitsgrundlagen und zur Gesprächsführung ausgebildet. Die Arzthelferinnen kontaktieren ein Jahr lang die Patienten regelmäßig. Das aktuelle

Befinden der Patienten wird anhand eines einfach zu handhabenden Telefonfragebogens erfragt. Nach jedem Kontakt berichten sie dem/der Hausarzt/ärztin, und das weitere Vorgehen wird geplant. Weitere 35 Praxen sind in der Kontrollgruppe. Sie werden nach Abschluss der Studie geschult werden.

### Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine clusterrandomisierte kontrollierte klinische Studie.

Bei kontrollierten Studien, werden die teilnehmenden Probanden in Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhält die Intervention, eine andere dient als Kontrollgruppe. Therapiestudien, in denen den Interventionsgruppen Kontrollgruppen gegenübergestellt werden, gelten als besonders hochwertig, weil sie einen Ursache-Wirkungs-Mechanismus der Behandlung klar belegen können. Bei der Clusterrandomisierung werden nicht einzelne Personen sondern ganze Gruppen (in unserem Fall Patientinnen und Patienten einer Praxis) nach dem Zufall der Interventions- oder Kontrollgruppe zugeteilt. Die Clusterrandomisierung wird eingesetzt, um die Kontamination der Kontrollgruppe durch Aktivitäten in der Interventionsgruppe zu verhindern, d. h. da eine Person nach Schulung einzelne Patienten nicht unterschiedlich („unbeeinflusst“) behandeln kann, müssen alle Probanden, die von dieser Person betreut werden, der gleichen Gruppe zugeordnet werden.

Randomisierung bedeutet, dass die Einteilung der teilnehmenden Praxen nach dem Zufallsprinzip erfolgt. Die zufällige Zuordnung verhindert, dass einzelne Patienteneigenschaften in einer Gruppe besonders häufig vertreten sind (Selektionsbias). Bekannte und unbekannt Einflussfaktoren werden bei diesem Studiendesign auf beide Gruppen möglichst gleich verteilt. In der Veröffentlichung werden üblicherweise die typischen Eigenschaften der beiden Gruppen bei Studienbeginn („Baseline“) in einer Tabelle verglichen, um die Gleichheit zu belegen.

Im Studienprotokoll wird ebenfalls eine biometrische Fallzahlkalkulation gefordert. In diese Kalkulation gehen die gewählte Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau), die Gewissheit, dass die Studie den erwarteten Unterschied der Intervention auch zeigen kann, und die erwartete Größe des Unterschieds (klinische Differenz) ein. Sie wird gewöhnlich von einem Biometriker berechnet. Mit der Forderung der Fallzahlschätzung will man (nach Möglichkeit) verhindern, dass zu kleine, ungeeignete Studien durchgeführt oder zu einem beliebigen Zeitpunkt abgebrochen werden. Die Fallzahlkalkulation für clusterrandomisierte Studien unterscheidet sich erheblich von herkömmlichen Studien, weil die so genannte Inter-Cluster-Correlation (ICC) – d. h. die prinzipielle Ähnlichkeit von Patienten oder Behandlungsstilen innerhalb der Praxis korrigiert werden muss [14]. Sie erhöht die für eine statistisch signifikante Aussage der Studien notwendige Fallzahl drastisch. Wir nahmen eine ICC von 0.1 an und in unserem Fall müssen mindestens 68 Hausarztpraxen mit jeweils 10 Patienten teilnehmen also 680 Patienten gewonnen werden.

Die teilnehmenden Praxisteams wurden in Schulungen für die Durchführung der Studie ausgebildet. Der Studienordner enthält

<sup>2</sup> Standard Operating Procedures

alle Dokumente, die pro Praxis und pro Patient erhoben oder verteilt werden müssen. Ebenso sind ein strukturiertes Ablagesystem und Standardarbeitsanweisungen (SOP Standard Operating Procedures), die den genauen Ablauf beschreiben enthalten. Der Studienordner ist für Interventions- und Kontrollpraxis identisch. Die Interventionspraxen erhalten zusätzlich einen so genannten „Case-Managerinnen-Ordner“, in dem die Interventionsinstrumente und Schulungsunterlagen für die Arzthelferinnen abgelegt sind.

### Voraussetzungen für die Datenerhebung nach der guten klinischen Praxis

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität begutachtet und am 25.04.2005 positiv bewertet. Außerdem wurde der hessische Datenschutzbeauftragte über die Studie informiert und bei Fragen zu datenschutzrechtlichen Regelungen beratend hinzugezogen [15].

Teilnehmende Hausarztpraxen bestätigen die Kenntnis und die Einhaltung des Studienprotokolls schriftlich mit der Praxis-Registrierung. Für die Studie infrage kommende Patienten werden vom Hausarzt angesprochen. Die Aufklärung der Patienten erfolgt in einem persönlichen Gespräch ohne Zwang in freundlicher Atmosphäre. Der Patient erhält mindestens 24 Stunden Bedenkzeit, in der er nachträglich auftretende Fragen an den Prüfarzt stellen kann. Alle teilnehmenden Patienten sind vor der ersten Datenerhebung durch ihre Hausärztin/ihren Hausarzt über die Studie und die Datenschutzbestimmungen aufgeklärt worden. Sie haben die Patienteninformation erhalten und eine schriftliche Erklärung über die Einwilligungen zur Teilnahme abgegeben. Mit dem Patienten-Einschlussbogen wird der Patient von den Hausarztpraxen bei der Studienzentrale registriert. Erst nach Eingang von Praxis-Registrierung, Praxisprofil, Patienten-Einschlussbogen und Patientenliste in der Studienzentrale, dürfen Patientendaten erhoben werden. Der Einschluss des ersten Patienten ist überdies für die Praxis ein wichtiger Zeitpunkt: damit nicht, wie häufig leider immer noch üblich, Patienten bei der Untersuchung „unter den Tisch fallen“ können, werden von diesem Zeitpunkt an alle aufgenommenen Patienten – egal was passiert – in der Gruppe ausgewertet, der sie ursprünglich zugeordnet waren („intention-to-treat-Analyse“). Auch eine Praxis, die z.B. die angestrebten Patientenzahlen nicht rekrutieren kann, oder im Untersuchungszeitraum „keine Lust mehr hat“, darf nicht einfach aus der Auswertung ausgeschlossen werden.

### Verfahrensbeschreibung zur Datenerhebung

Generell unterscheiden wir innerhalb der Studie zwischen vier Datenarten bei der Datenerhebung, die jeweils unterschiedliche Anforderungen an Datenschutz und Datensicherheit stellen:

- Die Daten für die Studienauswertung, hier auch *Studiendaten* genannt.

Die Studiendaten werden pro Patient über acht Erhebungsbögen (CRF: engl. Case Report Form) erhoben. Sie dienen zur Erfassung aller Daten und Informationen eines Patienten, die gemäß Studienprotokoll erforderlich sind. Mittels der Stu-

diendaten werden die Therapieergebnisse der Interventionsgruppe mit denen der Kontrollgruppe verglichen. Der Entwicklung der Erhebungsbögen kommt eine besondere Bedeutung zu, da sie für alle Beteiligten benutzerfreundlich zu gestalten sind. Die Daten sollen korrekt, vollständig und zeitgerecht in den Erhebungsbögen eingetragen werden. Sie müssen verständlich formuliert sein und sollten möglichst keine Freitextfelder enthalten. Vor der Erstellung der Fragebogen muss entschieden werden, ob die Daten auf den Bögen elektronisch eingelesen oder per Hand eingegeben werden.

In der Studie werden hauptsächlich standardisierte und validierte Instrumente verwendet, die sich schon in anderen Untersuchungen bewährt haben. Weiterhin ist bei standardisierten Instrumenten die Vergleichbarkeit mit anderen Studien gegeben.

Alle Fragebögen sind über einen elektronischen Belegleser<sup>3</sup> einlesbar.

- Die *Interventionsdaten* werden von der Case Managerin in regelmäßigen Abständen mit einem Fragebogen telefonisch erhoben. Die Interventions-Fragebogen werden ebenfalls elektronisch eingelesen und auf CD-ROM archiviert.
- Die *Zuordnungstabellen*, bestehend aus den Praxis- und nicht anonymisierten Patientendaten:
  - das Praxisprofil,
  - die Randomisierungsliste (Zuordnung der Praxen zu Kontroll- und Interventionsgruppe)
  - die Patientenzuordnung (Zuordnung des Patientennamens und der Telefonnummer zur Patienten-ID und zum Patienten-Kürzel (ein dreistelliger Code bestehend aus dem ersten Buchstaben des Vornamens und den ersten zwei Buchstaben des Nachnamens)).

Die *Zuordnungstabellen* werden in drei unterschiedlichen kennwortgeschützten, verschlüsselten Tabellen gespeichert und dürfen nur durch die vom Studienleiter autorisierten Personen eingesehen werden.

- Die *Studienverlaufsdokumentation*, bestehend aus Anträgen, Protokollen, Projektplänen, Konzepten, Checklisten, Patienten-Einschluss-Bögen, Praxisregistrierungstabellen, Monitor- und Besuchsberichten, Rekrutierungstabellen und die gesamte Korrespondenz mit den Praxen.

Alle Studiendaten werden pseudonymisiert gespeichert. Es wird ein Code vergeben, der nur mit Kenntnis einer Zuordnungsvorschrift wieder zur natürlichen Person zurückführt.

Die Identifikationsnummern werden zentral von der Studienzentrale vergeben und bestehen aus 2 Teilen:

- Dreistelliger Praxiscode
- Zweistellige durchlaufende Patientenidentifikation

Der Patient mit der Beispielnummer 00407 ist also der siebte konsekutiv rekrutierte Patient aus der vierten Praxis.

<sup>3</sup> Derartige Systeme sind relativ kostspielig und nur für standardisierte Bögen ohne zahlreiche Freitextangaben verwendbar. Bei einer großen Zahl von Bögen können sie allerdings eine bedeutende Arbeitersparnis darstellen, zumal sie die eingelesenen Daten direkt an das Statistikprogramm übergeben können.

Die Zuordnungsvorschriften und -tabellen sind nur autorisierten Mitarbeitern des Studienteams zugänglich und werden an einem separaten Ort sicher aufbewahrt.

Die Studie umfasst drei Zeitpunkte (Beginn, 6 Monate und 12 Monate), an welchen die Hausarztpraxen die Fragebögen zum Zwecke der Erhebung von Studiendaten an alle Patienten verteilen. Zu jedem dieser drei Zeitpunkte werden in ca. 70 Hausarztpraxen die Daten von ca. 700 Patienten erhoben. Die Erhebungsbögen werden in der Praxis gesammelt und durch die Arzthelferinnen auf Vollständigkeit und grobe Ausfüllfehler überprüft. Weiterhin wird überprüft, ob Patienten-ID und Patienten-Kürzel zusammenpassen.

### Studienmonitoring in den Hausarztpraxen

Mit dem Monitoring der Studie soll laut den Leitlinien der GCP überprüft werden:

- dass die Rechte und das Wohl der Patienten/Prüfungsteilnehmer geschützt werden,
- die berichteten Prüfungsdaten korrekt, vollständig und anhand der Originalunterlagen (Quelldatenkontrolle) nachprüfbar sind und
- die Durchführung der klinischen Studie in Übereinstimmung mit dem gültigen Prüfplan, der GCP und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen erfolgt.

Qualifizierte Studienmonitore überprüfen laufend den Fortgang und stellen sicher, dass die Studie ordnungsgemäß durchgeführt, dokumentiert und berichtet wird. So werden neben zahlreichen Telefonaten auch regelmäßige Praxisbesuche von Studienmonitoren in den Hausarztpraxen eingeplant. Bei den Besuchen werden ausgefüllte Fragebögen abgeholt und neue Bögen für den nächsten Berichtszeitpunkt verteilt.

Nach jedem Besuch eines Monitors in einer Hausarztpraxis wird ein entsprechender Besuchsbericht (Monitor-Bericht) verfasst.

### Qualitätssicherung bei der Datenerhebung

Die Bögen werden bei Abholung in der Praxis durch Studienmonitore auf folgende Merkmale überprüft:

- sind die Einschlusskriterien erfüllt?
- stimmt die Zuordnung des Patienten Kürzels mit der Patienten-ID?
- ist die Anzahl der Bögen vollständig?
- sind die Bögen vollständig ausgefüllt?
- bestehen grobe Ausfüllfehler (Beispiel: wurde eine Frage mit ja oder nein gleichzeitig beantwortet)?

Sollten Fragen auftreten, die nicht umgehend geklärt werden können, wird mit der Arzthelferin sofort in der Praxis ein Telefontermin zwecks Klärung der offenen Fragen vereinbart.

In der Studienzentrale überprüfen Studienmonitore die Bögen nochmals auf folgende Merkmale:

- sind die Fragebögen von den richtigen Patienten ausgefüllt worden: Passen Patienten-ID und Patienten Kürzel, sowie Ge-

burtsdatum zusammen (→ Überprüfung mittels der Zuordnungstabellen)?

- handschriftliche Notizen: Gibt es handschriftliche Ergänzungen, die beim Einlesen der Fragebögen zu berücksichtigen sind?

Beim maschinellen Einlesen werden folgende Merkmale automatisch geprüft:

- die Anzahl der Erhebungsbögen pro Patient,
- die Übereinstimmung des definierten Datentyp der Felder mit der Eingabe,
- der Wertebereich der Eingabe (z.B.: das Alter des Patienten muss zwischen 18 und 80 Jahren liegen, um die Einschlusskriterien zu erfüllen),
- die Vollständigkeit der Eingabe. Überprüft werden alle Pflichtfelder.

Regelmäßig werden Stichproben der eingelesenen Daten manuell überprüft.

### Query Management

Sollten nach der oben beschriebenen Prüfung Eingaben fehlerhaft oder unvollständig sein, setzt das Query Management ein. Queries sind Rückfragen zu den Eintragungen im CRF.

Rückfragen dürfen nur durch das Studienteam gestellt werden. Bei Rückfragen wird zuerst beim zuständigen Praxisteam nachgefragt. Falls es erforderlich sein sollte, wird nach Rücksprache mit der Praxis der Patient direkt kontaktiert (dazu hat er in der Einverständniserklärung seine Einwilligung gegeben). Müssen nach Rücksprache mit dem Patienten oder der Arzthelferin Eintragungen auf Fragebögen ergänzt oder verändert werden, so sind diese so zu dokumentieren, dass der Ablauf der Veränderungen nachvollzogen werden kann. Zu dokumentieren sind der Zeitpunkt der Datenänderung, wer hat die Datenänderung vorgenommen, die eindeutige Zuordnung des Patienten und der Variablen, der alte und der neue Wert und ggf. den Grund der Änderung.

### Datenhaltung

#### Elektronische Datenhaltung

Alle Fragebögen (Studiendaten und Interventionsdaten) werden mittels eines optischen Beleglesesystems elektronisch eingelesen und in der Studienzentrale für 15 Jahre auf CD-ROM archiviert.

Es steht ein kennwortgeschützter Computer ausschließlich für die Daten der Studie zur Verfügung, zu dem nur berechtigte Mitarbeiter Zugang haben. Der Studiencomputer verfügt über keinen Netzwerk- und keinen Internetzugang.

Um die Daten vor physischer Zerstörung (z.B. Brand oder Sturm) zu schützen, wird eine zusätzliche aktuelle CD-ROM an einem sicheren Ort außerhalb des Instituts verwahrt.

## Nichtelektronische Datenhaltung

Alle nichtelektronischen Daten werden in Praxisordnern gesammelt. Pro Praxis existiert ein Ordner, in welchem alle Studien- und Praxisdaten verwahrt sind. Die Studienverlaufsdokumentation wird in gesonderten Ordnern sowie in elektronischen Tabellen gespeichert. Die Korrespondenz mit den Praxen wird ebenfalls in gesonderten Ordnern aufbewahrt.

Alle Ordner befinden sich sicher verschlossen im Studienbüro.

## Zusammenfassende Bewertung

An (kontrollierte) wissenschaftliche Studien in der Allgemeinmedizin werden zunehmend höhere Qualitätsanforderungen gestellt. Das ergibt sich zum Teil daraus, dass dort (wie aber auch in zahlreichen anderen Gebieten der klinischen Medizin) früher oft unbefriedigende Studiendesigns („Anwendungsbeobachtungen“, Kasuistiken) und ein freier Umgang mit guter wissenschaftlicher Praxis gepflegt wurde; zum anderen Teil daraus, dass gerade mit dem Aufschwung der evidenz-basierten Medizin an Wirksamkeitsbelege in der gesamten Medizin steigende methodische Anforderungen gestellt werden.

Der vorliegende Aufsatz wollte die wichtigsten Kriterienbereiche im Überblick zeigen, nämlich

- Bewertung klinischer Studien durch Ethik-Kommissionen
- Sicherheit und Selbstbestimmungsrecht der Patienten
- Datenschutz, Datensicherheit und Datenmanagement
- Sicherung der methodischen Qualität und adäquaten Durchführung einer gut geplanten Studie
- Einhaltung guter wissenschaftlicher Praxis (Transparenz, Nachprüfbarkeit<sup>4</sup>)

Es hat sich gezeigt, dass die Einhaltung hoher Qualitätsstandards Vertrauen bei allen Studienteilnehmern schafft und die Motivation zur Teilnahme an der Studie gefördert wird. Insbesondere die Schulung der teilnehmenden Arzthelferinnen und Ärzte und die umfassende Aufklärung der Patienten spielen eine wichtige Rolle für die erfolgreiche Durchführung der Studie. Praxisbesuche vor Ort, regelmäßiges Studienmonitoring, verantwortungsbewusster Umgang mit Studiendaten und die Einhaltung des Studienprotokolls, das vorher von einer unabhängigen Expertenkommission begutachtet wurde, geben allen Beteiligten Vertrauen, dass das Wohl der Prüfungsteilnehmer gewahrt bleibt, und der Erkenntnisgewinn der Studie uneingeschränkt für die Gesundheitsversorgung sowie für die Planung und Durchführung weiterer Studien zur Verfügung steht.

<sup>4</sup> Und übrigens auch: Redlichkeit in der Verwertung und Publikation wissenschaftlicher Ergebnisse (worauf hier nicht weiter eingegangen wird, vgl. aber [http://www.dfg.de/aktuelles\\_presse/reden\\_stellungnahmen/download/empfehlung\\_wiss\\_praxis\\_0198.pdf](http://www.dfg.de/aktuelles_presse/reden_stellungnahmen/download/empfehlung_wiss_praxis_0198.pdf))

## Danksagung

Wir danken Frau Monika Leglemann, McS, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Berlin und Herrn Prof. Wilhelm Niebling, Lehrbereich Allgemeinmedizin Universitätsklinikum Freiburg, für ihre fachliche Begleitung bei der Erstellung dieses Artikels.

**Interessenkonflikte:** keine angegeben.

## Literatur

- <sup>1</sup> Antes G, Dreier G, Encke A, et al. Klinische Studien: Plädoyer für die Einrichtung eines öffentlichen Registers. Deutsches Ärzteblatt 2005; 102: 1938
- <sup>2</sup> ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice. E6/International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceutical Human Use (ICH E6, 1 May 1996)
- <sup>3</sup> International Conference on Harmonisation (ICH). <http://www.ich.org>, 6.10.2005
- <sup>4</sup> Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki. Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. In: Handbuch der Deklarationen, Erklärungen und Entschlüsse. Deutsche Fassung 2001/2002
- <sup>5</sup> Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (2004). Bundesgesetzblatt Jahrgang 2004 Teil I Nr. 41, ausgegeben zu Bonn am 5. August 2004
- <sup>6</sup> Devitz H von. Protokolle der 22. Jahresversammlung des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland am 19./20. November in Berlin. <http://www.ak-med-ethik-komm.de/>, 04.08
- <sup>7</sup> Chenot J-F, Heidenreich R. Die Rolle der Ethik-Kommissionen bei hausärztlichen Forschungsprojekten. ZfA 2004; 80: 279–281
- <sup>8</sup> Informationen über die Arbeitsgemeinschaft der Koordinierungszentren Klinischer Studien. <http://www.kks-info.de>, 6.10.2005
- <sup>9</sup> Löwe B, Gräfe K, Zipfel S, et al. Diagnosing ICD-10 Depressive episodes: Superior criterion validity of the patient health questionnaire. Psychotherapy and Psychosomatic 2004; 73: 386–390
- <sup>10</sup> Simon G, Ormel J. Health care costs associated with depression and anxiety disorders in primary care. Archives General Psychiatry 1995; 52: 850–856
- <sup>11</sup> Bermejo I, Lohmann A, Härter M. Versorgung depressiver Patienten in der hausärztlichen Praxis. ZfA 2001; 77: 554–561
- <sup>12</sup> Gensichen J, Beyer M, Schwäbe N, et al. Hausärztliche Begleitung von Patienten mit Depression durch Case Management – Ein BMBF-Projekt. ZfA 2004; 80: 507–511
- <sup>13</sup> Gensichen J, Torge M, Peitz M, et al. Case Management for the treatment of patients with major depression in general practices – rationale, design and conduct of a cluster randomized controlled trial – PRoMPT (PRimary care Monitoring for depressive Patient's Trial) [ISRCTN 66386086] – Study protocol. BMC Public Health 2005; 5: 101
- <sup>14</sup> Campbell MK, Grimshaw J, Steen N. Sample size calculations for cluster randomised trials. Changing Professional Practice in Europe Group (EU BIOMED II Concerted Action). J Health Serv Res Pol 2000; 5: 12–16
- <sup>15</sup> Der hessische Datenschutzbeauftragte. <http://www.datenschutz.hessen.de/>, 04

## Zur Person



Dipl.-Inf. Heike Wendt-Hermainski  
seit Anfang 2005 Mitarbeiterin am Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Abteilung Allgemeinmedizin.  
Arbeitsschwerpunkt: Datenmanagement in der Studie „Hausärztliches Case Management zur Behandlung von Patienten mit Major Depression“