

Hausarzt und Prüfarzt?

Grundlagen und Entscheidungshilfen zu
Arzneimittelstudien in der Allgemeinmedizin

Family Doctor and Trial Investigator?

Basics and Decision Aids for Drug Trials in Family Practice

Jutta Bleidorn¹, Guido Schmiemann³, Eva Hummers-Pradier², Ildikó Gágyor²
für das Netzwerk „Klinische Studien in der Allgemeinmedizin“

Zusammenfassung: Arzneimittelstudien werden in Deutschland im hausärztlichen Setting selten durchgeführt. Daher ist wenig bekannt, was die Teilnahme als Prüfarzt an einer Arzneimittelstudie für Hausärzte, ihr Praxisteam und ihre Patienten konkret bedeutet. Um diese Wissenslücke zu schließen, bietet die vorliegende Arbeit einen Überblick über die Grundlagen klinischer Studien. Sie stellt praxisrelevante Inhalte der Regularien dar und geht auf Aspekte ein, die bei der Entscheidung zur Studienteilnahme von Bedeutung sind.

Schlüsselwörter: Klinische Studien; Arzneimittelstudien; Good Clinical Practice; Allgemeinmedizin; Studienteilnahme

Summary: Clinical drug trials are rarely performed in German family medicine. Thus, little is known about concrete implications of trial participation for Family Practitioners, their practice staff and patients. To bridge this gap, this paper provides overviews of the basics of clinical trials. Practice-oriented topics are demonstrated, and basic issues affecting the decision for trial participation are addressed.

Keywords: Clinical Trials; Drug Trials; Family Medicine; Trial Participation

Hintergrund

Randomisiert-kontrollierte klinische Arzneimittelstudien gelten als Gold-Standard, um die Wirksamkeit von Therapieverfahren zu belegen. In Deutschland werden solche Studien zumeist in der spezialisierten Versorgung durchgeführt – Hausärzte⁴ nehmen bisher nur selten an klinischen Arzneimittelstudien teil. Insbesondere klinische Studien, die von allgemeinmedizinischen Forschungsabteilungen initiiert werden, sind in Deutschland, anders als beispielsweise in Großbritannien, noch eine Rarität. Auch vergleichende Nutzenbewertungen (sogenannte Comparative-effectiveness-Studien) werden in Deutschland bisher kaum durchgeführt, obwohl ihre Ergeb-

nisse gerade für Hausärzte relevant sein können.

Begriffe wie „Prüfarztschulung“ und „GCP“ (Good Clinical Practice) fallen gelegentlich im Zusammenhang mit hausärztlichen Forschungsprojekten. Was beinhaltet die GCP-Leitlinie aber wirklich, mit welchen Anforderungen wird ein Hausarzt konfrontiert, der an einer klinischen Arzneimittelprüfung teilnehmen möchte, und was bedeutet dies für die Praxis und die Patienten?

Die vorliegende Arbeit bietet einen Überblick über die Begriffe und Grundlagen klinischer (Arzneimittel-) Studien, stellt relevante Inhalte der Regularien und ihre Umsetzung in der Praxis dar und geht auf wichtige Aspekte bei der Entscheidung für oder gegen eine Studienteilnahme ein.

Einführung und Begriffe

In **Klinischen Studien** werden medizinische Interventionen an Patienten oder gesunden Probanden getestet. Häufig wird der Begriff „Klinische Studie“ mit der Durchführung von Arzneimittelstudien gleichgesetzt. Die Prüfung nicht-medikamentöser Interventionen unter randomisiert-kontrollierten Bedingungen zählt jedoch, ebenso wie diagnostische Studien, auch zu den klinischen Studien; allerdings gelten hier weniger umfangreiche Regularien [1]. Wird die klinische oder pharmakologische Wirkung von Arzneimitteln geprüft, handelt es sich um eine **Arzneimittelstudie** bzw. klinische (Arzneimittel-) Prüfung (AMG, §4, Abs.23) [2].

¹ Institut für Allgemeinmedizin, Medizinische Hochschule Hannover

² Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität

³ Institut für Public Health und Pflegeforschung, Universität Bremen

Peer reviewed article eingereicht: 06.07.2013, akzeptiert: 20.09.2013

DOI 10.3238/zfa.2014.0134-0140

⁴ Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird im folgenden der Begriff „Hausärzte“ verwendet, der sich gleichermaßen auf Hausärztinnen und Hausärzte bezieht

ICH-GCP-Guideline	Good Clinical Practice – Leitlinie, erarbeitet von der International Conference for Harmonisation (ICH, [8])
AMG	Arzneimittelgesetz [2]
Sponsor	Rechtliche Bezeichnung für die Person (ggf. stellvertretend für Einrichtung), die die Studie initiiert und verantwortet (§4 Abs. 23 AMG) – nicht gleichzusetzen mit dem Geldgeber!
KKS	Koordinationszentrum für Klinische Studien
Prüfer, Prüfarzt (investigator)	Der Arzt, der Teilnehmer in die Studie einschließt und die Behandlung durchführt.
Prüfzentrum oder Prüfstelle (investigator site)	Die Einrichtung, an der die Prüfung durchgeführt wird (Klinik, spezialisierte Fachpraxis, hausärztliche Praxis)
LKP	Leiter der Klinischen Prüfung, medizinische Aufsicht (§4 Abs.25 AMG)
Behörden, die bei der Genehmigung von Arzneimittelstudien einbezogen werden	<ul style="list-style-type: none"> • Ethikkommissionen: Im Rahmen des Genehmigungsverfahrens begutachtet eine Ethikkommission das Nutzen-Risiko-Verhältnis und klärt, ob im Prüfplan und in der Patienteninformation wirklich alle GCP-Bestimmungen eingehalten wurden und der maximale Schutz der Studienteilnehmer gewährleistet ist. Die Antragstellung für Arzneimittelstudien ist aufwendig und erfordert eine Vielzahl einzureichender Unterlagen (nach AMG). Nehmen Praxen als Prüfzentren teil, wird die Eignung der Praxen von der Ethikkommission der jeweiligen Landesärztekammer überprüft. • Das BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) fordert ein ausführliches Dossier zur Prüfmedikation und überprüft alle diesbezüglichen Angaben vor Genehmigung der Studie. • Landesbehörden (in Niedersachsen z.B. die Gewerbeaufsicht) haben die Möglichkeit, sich durch Inspektionen von der GCP-gerechten Studiendurchführung in den Prüfpraxen zu überzeugen.
Sämtliche Bestätigungen und Voten sind nach GCP obligatorische Bestandteile des Prüfarztordners, der dem Prüfarzt von der Studienleitung übergeben wird.	

Tabelle 1 Glossar: Begriffe und Institutionen, bezogen auf Arzneimittelstudien

Arzneimittelstudien werden üblicherweise den Phasen der Arzneimittelentwicklung zugeordnet.

- In **Phase-I**-Studien werden neue Medikamente auf Verträglichkeit und Nebenwirkungen zunächst an wenigen Probanden getestet,
- bevor in **Phase II** erste kontrollierte Studien zu Wirksamkeit (und Nebeneffekten) an Patienten durchgeführt werden.
- **Phase III** beinhaltet die großen konfirmatorischen Studien zur Belegung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit,
- bevor in **Phase IV** (nach der Zulassung) Studien zur Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und der Dosierung sowie zum Erkennen seltener Nebenwirkungen durchgeführt

werden [3]. Teilweise werden auch vergleichende Nutzenbewertungen der Phase IV zugeordnet, zunehmend werden sie aber als eigene Klasse betrachtet und als „pragmatische Studien“ von klassischen Trials unterschieden, wobei der Übergang fließend ist [4].

Davon abzugrenzen ist eine **Anwendungsbeobachtung (AWB)**. In diesen definitionsgemäß beobachtenden „Studien“ werden Patienten – ohne strikte Ein- und Ausschlusskriterien und ohne Randomisierung – mit Medikamenten innerhalb der zugelassenen Indikation behandelt und nachbeobachtet. Damit können beispielsweise Daten zur Sicherheit neu zugelassener Medikamente gewonnen werden (sogenannte

postmarketing surveillance studies, die auch von Zulassungsbehörden gefordert werden können). Auch für Anwendungsbeobachtungen gibt es Empfehlungen zur Durchführung, die dem interessierten Arzt die Beurteilung erleichtern [5, 6]. Allerdings werden Anwendungsbeobachtungen nicht selten veranlasst, um unter dem Deckmantel einer „Studie“ als sogenannte seeding trials die Verbreitung von Medikamenten zu fördern [7].

Auch der Großteil der hierzulande durchgeführten klinischen Arzneimittelstudien erfolgt auf Veranlassung und mit Finanzierung der pharmazeutischen Industrie (kommerzielle Studien). Diese Studien sind zur Entwicklung und zur Sicherheitsbewertung nach einer Markteinführung von Medikamenten notwendig, aber letztendlich vom Interesse des Herstellers am eigenen wirtschaftlichen Erfolg geleitet.

Wesentlich seltener sind „**investigator-initiated trials**“ (IIT), zu denen auch von universitären Einrichtungen initiierte Studien zählen. Hier werden Studienfrage und -design von industrieunabhängigen Forschern (meist aus universitären Einrichtungen) aus primär wissenschaftlichem Interesse entwickelt. In manchen Fällen werden IITs durch die Industrie (mit-) finanziert. Bei der Bewertung ist hier entscheidend, wie unabhängig die Initiatoren bei Studiendurchführung und Publikation der Ergebnisse sind, und ob die Veröffentlichung auch im Falle negativer Studienergebnisse vertraglich gesichert ist.

Unabhängige, möglichst aus öffentlichen Mitteln geförderte Studien sind für die Allgemeinmedizin von großer Bedeutung, da hier Fragestellungen untersucht werden, an denen die pharmazeutische Industrie wenig Interesse hat. Zu diesen gehören vergleichende Nutzenbewertungen verschiedener Medikamente oder Behandlungsstrategien, aber auch das „Herunterstufen“ (step down) oder Absetzen einer Therapie, die nicht mehr erforderlich ist [8–11].

Gesetzliche Rahmenbedingungen

Die Durchführung von Arzneimittelstudien unterliegt einem verbindlichen Regelwerk, festgelegt in der ICH-GCP-Leitlinie E6, kurz „GCP-Leitlinie“. Diese

	Vorgabe GCP: Der Prüfarzt sollte ...	Hintergrund	... bedeutet in der Praxis
Vorbereitung	<i>... die für die klinische Prüfung erforderlichen Ressourcen zur Verfügung stellen können. Dazu gehören sowohl eine ausreichende Anzahl von infrage kommenden Patienten als auch ausreichend Zeit, Räumlichkeiten und Personal (ICH-GCP 4.2.).</i>	Um späteren Rekrutierungsproblemen vorzubeugen, wird anhand eigener Praxisdaten die Zahl infrage kommender Patienten abgeschätzt. Zeitliche, räumliche und personelle Erfordernisse sind vorab zu klären.	Die Anzahl der tatsächlich geeigneten Patienten wird meist überschätzt [13] – Ablehner und Ausschlusskriterien abziehen – „wie viele Patienten kommen wirklich infrage?“ Zusätzlichen Arbeitsaufwand vorab realistisch abschätzen: Studienablauf simulieren, Aufgabenverteilung Arzt/MFA klären
Patienteneinschluss	<i>... die teilnehmenden Patienten verständlich über die Inhalte der Prüfung informieren und nach ggf. erforderlicher Bedenkzeit, die schriftliche Einwilligung einholen (ICH-GCP 4.8.).</i>	Zusätzlich zur schriftlichen Patienteninformation sollen Inhalt der Studie, Risiken und Nutzen, Anforderungen an Studienteilnehmer mündlich erklärt und alle Fragen beantwortet werden.	Zeitlicher Aufwand bei Information und Aufklärung beachten – Patienteneinschluss aus der laufenden Sprechstunde kann den üblichen Ablauf beeinträchtigen. Gute Vorbereitung durch das Praxisteam minimiert den zeitlichen Aufwand, bspw. Ausgabe der schriftlichen Information durch die MFA. Information und Patienteneinschluss sind primär Aufgabe des Prüfarztes!
Durchführung	<i>... die Prüfung entsprechend dem Prüfplan durchführen, dabei insbesondere genau die Ein- und Ausschlusskriterien beachten, Abweichungen ggf. dokumentieren und erläutern (ICH-GCP 4.5.1.).</i>	Die korrekte Beachtung und Dokumentation der Ein- und Ausschlusskriterien ist zentral, ebenso die Durchführung wie vorgesehen. Entscheidet sich der Prüfarzt aus medizinischen Gründen für eine andere Behandlung als im Prüfplan vorgesehen, wird dies dokumentiert.	Zentrale Informationen (Ein/Ausschlusskriterien etc) griffbereit haben. Sorgfältiges Arbeiten Erhöhter Dokumentationsaufwand
Dokumentation	<i>... die geforderten Daten sorgfältig und lesbar dokumentieren (ICH-GCP4.9.1.), sowohl in der praxisüblichen Patientenakte als auch im Erhebungsbogen; die Übereinstimmung mit den Originaldaten muss nachvollziehbar sein (ICH-GCP4.9.1.).</i>	Doppelte und sorgfältige Dokumentation in der Patientenakte und auf dem Erhebungsbogen / Datenbank ist bei Studienpatienten zwingend erforderlich.	Hoher Dokumentationsaufwand Dokumentationsaufgaben können ggf. an MFA übertragen werden. Ggf. Erleichterung durch Templates, die in die Praxissoftware integriert werden können.
Monitoring	<i>... Monitoring zulassen (ICH-GCP 4.9.1.), und die erforderlichen Aufzeichnungen zur Verfügung stellen (ICH-GCP 4.9.7.).</i>	Die Studiendurchführung wird vor Ort überprüft (Vorhandensein der Einwilligungserklärungen, korrekte Dokumentation, Abgleich mit den Quelldaten (<i>source data verification</i>)). Ziel: maximale Patientensicherheit und hohe Datenqualität	Zusätzlicher Aufwand, aber auch Möglichkeit zum Nachfragen Externe Monitore erhalten Dateneinblick bei Studienpatienten. Sorgfältiges Arbeiten minimiert den Monitoring-Aufwand.
Sicherheit	<i>... die während des Prüfungszeitraumes auftretenden sicherheitsrelevanten Ereignisse (unerwünschte Ereignisse) dokumentieren und ggf. melden (ICH-GCP4.11.1.).</i>	Sämtliche Ereignisse, die die Gesundheit eines Teilnehmers während der Studiendauer betreffen, werden dokumentiert, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Prüfmedikation besteht oder nicht. Sog. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, z.B. eine stationäre Aufnahme, müssen umgehend an die Studienleitung/ KKS gemeldet werden.	Aufwand durch Dokumentation auch banaler Konsultationsanlässe Aufmerksamkeit erforderlich bzgl. Meldeanforderungen Alle Beteiligten incl. MFAs sollten informiert sein, dass alle Konsultationsanlässe dokumentiert werden.

Tabelle 2 Aufgaben des Prüfarztes nach GCP (Auszug), Bedeutung und Umsetzung in der Praxis

Leitlinie wurde von der International Conference for Harmonisation (ICH) erarbeitet, um einen einheitlichen Standard für die Durchführung von Arznei-

mittelprüfungen zu schaffen, der insbesondere die Sicherheit der Studienteilnehmer und maximale Datenqualität gewährleistet [12, 13].

In der europäischen Richtlinie 2001/20/EG wurde die GCP-Leitlinie als verbindliche Grundlage für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln festgelegt

Pre-Study-Visite	Überprüfen der notwendigen Erfordernisse vor Ort: <ul style="list-style-type: none"> • Erfahrung mit der Indikation • Patientenzahl • ggf. erforderliche technische Geräte/Räume/Lagermöglichkeit für Studienmedikation
Initiierungsvisite	Studienanfangsbesuch <ul style="list-style-type: none"> • Übergabe von Studienunterlagen und Medikation • Klärung der Dokumentations- und Meldepflichten insbesondere bei unerwünschten Ereignissen • Beginn der Rekrutierung
Monitoringvisiten	Unterstützung, um Patientensicherheit und Datenqualität gewährleisten <ul style="list-style-type: none"> • Überprüfung von Ein- und Ausschlusskriterien anhand der Patientenunterlagen • Abgleich der dokumentierten Daten mit den Quelldaten (Patientenakte) • Überprüfen der Unterlagen (Listen etc.) • zumeist mehrfach im Studienverlauf, teilweise durch unabhängige externe Monitore
Close-out-Visite	Abschlussbesuch <ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme übriggebliebener Medikation und anderer Materialien • Klärung der Archivierung (10/15 J.) der Studienunterlagen in der Praxis

Tabelle 3 Studienbesuche in der Praxis

und mit der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes 2004 in das deutsche Gesetz übernommen [3]. Die Einhaltung der GCP-Leitlinie ist verpflichtend und wird bei Planung und Durchführung der Studien von verschiedenen Stellen überprüft (s. Tab. 1).

Die Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes (AMG) beziehen sich auf *alle* Studien, in denen Arzneimittel geprüft werden – unabhängig davon, ob neue oder altbekannte Wirkstoffe verglichen werden oder ob es sich um kommerzielle oder IIT-Studien handelt. Auch für Arzneimittelstudien mit geringem Risiko für die Studienteilnehmer (z.B. bei der indikationsgerechten Verwendung zugelassener Wirkstoffe bei Alltagskrankheiten) sind die ICH-GCP-Bestimmungen verpflichtend.

Diese umfassenden regulatorischen Anforderungen erfordern Kompetenz und Erfahrung. Um ihnen gerecht zu werden, wird bei Planung und Durchführung von IIT-Arzneimittelstudien zumeist ein sog. **Koordinationszentrum Klinische Studien** (KKS) einbezogen, das entweder einzelne Bereiche wie z.B. Verträge mit Prüfarzten, unabhängiges Monitoring, Datenmanagement oder auch die komplette Planung und Durchführung von Studien übernimmt.

Was bedeutet „GCP-gerechte Studiendurchführung“ für den – hausärztlichen – Prüfarzt und seine Praxis?

Nimmt ein Hausarzt mit seiner Praxis an einer Arzneimittelstudie teil, ist er für die korrekte Durchführung der Studie in seiner Praxis verantwortlich. Um dies zu gewährleisten, sind in Deutschland entsprechende ICH-GCP-Schulungen („Prüfarztkurs“) verpflichtend, abzuleisten als Präsenzfortbildung im Umfang von 4–16 Stunden. Angeboten werden diese zumeist durch Universitätskliniken, KKS oder pharmazeutische Unternehmen [14].

Die Einarbeitung von Medizinischen Fachangestellten erleichtert den reibungslosen Studienablauf, entlässt den Prüfarzt aber nicht aus der Gesamtverantwortung. Eine GCP-Schulung ist für nichtärztliches Praxispersonal aktuell nicht obligatorisch.

Im Kapitel 4 der GCP-Leitlinie sind die Aufgaben des Prüfarztes beschrieben: Im Vorfeld spielt die realistische Einschätzung der eigenen Ressourcen eine große Rolle. Während der Studie sind neben Information, Einwilligung und Behandlung der Studienteilnehmer alle studienbezogenen Daten und sicherheitsrelevanten Ereignisse korrekt und doppelt zu dokumentieren [12] (Tab. 2).

Was sollte ein Hausarzt bedenken, bevor er sich für die Teilnahme als Prüfarzt an einer Arzneimittelstudie entscheidet?

Die Teilnahme an einer Arzneimittelstudie bedeutet einen nicht zu unterschätzenden Zeitaufwand. Zum einen entsteht eine relevante zusätzliche Arbeitsbelastung für Arzt und Praxis, vor allem durch die Rekrutierung und Aufklärung von Patienten sowie die umfangreiche und sonst nicht übliche (doppelte) Dokumentation. Zum anderen kontrastiert die Entscheidung, Patienten eine verblindete Therapie anzubieten, erheblich mit dem üblichen hausärztlichen Vorgehen. Dem steht als Gewinn gegenüber

- die positive Herausforderung, sich an der kritischen Prüfung einer vermeintlich „besten“ Therapie und somit der Schaffung von Evidenz zu beteiligen,
- ebenso wie die zusätzliche Qualifikation als Prüfpraxis.

Der in Tabelle 2 dargestellte regulatorische Rahmen und die entsprechenden Erfordernisse sollten vorab bekannt sein.

Folgende Fragen können bei der Entscheidung hilfreich sein.

Für den teilnehmenden Arzt

- *Ist die **Fragstellung** relevant für meine Tätigkeit? Was wird in der Studie untersucht, und mit welchem Ziel? Welche Studienendpunkte werden verwendet? Kann ich infrage kommenden Patienten die Studienteilnahme guten Gewissens empfehlen, unabhängig davon, ob sie in die Interventions- oder Kontrollgruppe kommen? Bin ich von der Wichtigkeit und Vertretbarkeit der Studie überzeugt?* Die Relevanz des Studienthemas für den eigenen hausärztlichen Alltag ist ein entscheidender Motivationsfaktor für Ärzte, Praxispersonal und Patienten [15]. Zu beachten ist weiterhin, ob das übliche hausärztliche Vorgehen bei der Studienplanung berücksichtigt wurde [16]. Die Wahl der Endpunkte gibt ebenfalls Aufschluss über die praktische Relevanz der Ergebnisse: Werden „Surrogatparameter“ wie z.B. RR-Werte oder Laborwerte untersucht, oder handelt es sich um klinisch relevante Endpunkte wie bei-

spielsweise Mortalität, Zahl der Krankenhauseinweisungen oder Lebensqualität? Auf die Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe (Randomisierung zu Intervention/Kontrolle) hat der Prüfarzt keinen Einfluss. Das Vorgehen bzw. die Behandlung im Rahmen der Studie ist für Interventions- bzw. Kontrollgruppe im Studienprotokoll festgelegt. Um einer ungleichen Behandlung in einer Studie entgegenzuwirken, erhalten in manchen Studien auch die Patienten der Kontrollgruppe im Anschluss an die Studie die Interventionsbehandlung. Grundsätzlich ist das Prinzip der „Equipoise“, d.h. der Gleichwertigkeit der Behandlungen bzw. Unklarheit darüber, welche der vertretbaren Optionen die bessere ist, ethische Voraussetzung einer Studie, von der ein Prüfarzt auch persönlich überzeugt sein sollte [17].

- **Welche Substanzen werden geprüft?** *Handelt es sich um bekannte oder neue Medikamente, um zugelassene Indikation oder Off-label-Gebrauch?* Eine Arzneimittelstudie mit bekannten Substanzen birgt für Patienten üblicherweise weniger Risiken als eine Studie, die neue Substanzen prüft. Letztere werden jedoch nur sehr selten in Hausarztpraxen durchgeführt.
- **Finanzierung/Studienführung:** *Handelt es sich um eine kommerzielle oder um eine IIT-Studie? Wer finanziert die Studie, wer führt sie durch? Welche Interessen stehen dahinter? Sind Allgemeinärzte an Planung und Durchführung beteiligt? Ist die Studie international registriert?* Kommerzielle Studien dienen in der Regel der Marktzulassung eines neuen Medikamentes oder der Indikationserweiterung bekannter Medikamente. Nichtkommerzielle Studien hingegen verfolgen eher Studienfragen, die mangels Verdienstmöglichkeiten nicht von der Industrie angegangen werden. Es lohnt sich, durch Rückfragen beim Leiter der klinischen Prüfung oder den Mitarbeitern der örtlichen Studienzentrale zu klären, wie die Finanzierung der Studie geregelt ist, wer letztendlich für die Studienidee und Durchführung als Sponsor verantwortlich ist, und ob Allgemeinärzte, z.B. eine allgemeinmedizinische Universitätsabteilung, an der Konzeption und Durchführung beteiligt sind und dadurch die

hausärztliche Herangehensweise berücksichtigt wird. Sind Sponsor oder Leiter der Klinischen Prüfung dem Prüfarzt völlig unbekannt oder schwer einzuschätzen, ist ggf. Vorsicht angesagt. Ob und mit welchem Design die Studie in einem der üblichen internationalen Studienregister angemeldet ist, lässt sich über die zumeist öffentlichen Internetseiten der Register einfach überprüfen [18–20]. Auch die Strategie zur Veröffentlichung (auch negativer) Studienergebnisse sollte vorab erfragt werden, wenngleich derartige Auskünfte nicht bindend sind. Fehlende Mitteilung der Ergebnisse ist für teilnehmende Ärzte demotivierend und fördert nicht die Teilnahmemotivation an weiteren Studien [21].

- **Qualifikation:** *Habe ich die fachliche Kompetenz für die Behandlung des entsprechenden Krankheitsbildes, sind Zusatzbezeichnungen oder besondere Kenntnisse erforderlich? Wo kann ich eine ICH-GCP-Schulung (Prüfarztkurs) absolvieren? Wer kommt für die Kosten auf?* Zur Qualifikation als Prüfarzt gehört neben Erfahrung in der Behandlung des entsprechenden Krankheitsbildes auch eine ICH-GCP-Schulung in den letzten vier Jahren. Online-Schulungen werden bei Ärzten ohne Studienerfahrung häufig nicht anerkannt. Wo immer möglich, haben sich konkret auf die geplante Studie bezogene ICH-GCP-Schulungen als sinnvoll erwiesen [14]. Für die beteiligten Medizinischen Fachangestellten ist eine ICH-GCP-Schulung eine hilfreiche Zusatzqualifikation, aktuell jedoch nicht obligatorisch.
- **Formalia für die Vorbereitung:** *Welche Unterlagen sind erforderlich? Was enthält der Prüfarztvertrag? Wo werde ich als Prüfarzt gemeldet?* Die Genehmigung der Prüfarzte erfolgt üblicherweise durch die Ethikkommissionen der Landesärztekammern. Neben Lebenslauf und ICH-GCP-Qualifikation sind Erklärungen zu Interessenkonflikten und zur Praxiseignung erforderlich. Der Prüfarzt schließt einen Vertrag mit dem Sponsor der Studie, in dem die Aufgaben wie auch das Honorar festgelegt sind. Eine Meldung als Prüfpraxis bei der zuständigen lokalen Aufsichtsbehörde (bspw. Gewerbeaufsichtsamt) ist ebenfalls erforderlich.

- **Patienteneinschluss:** *Sind für den Patienteneinschluss besondere Kenntnisse oder unübliche diagnostische Verfahren erforderlich? Habe ich möglicherweise Vorbehalte, infrage kommenden Patienten die Studienteilnahme anzubieten, und warum? Befürchte ich durch die Studienteilnahme negative Auswirkungen auf die Beziehung zu meinen Patienten, und warum?* Das erforderliche „Handwerkszeug“ für den Patienteneinschluss – beispielsweise diagnostische Materialien wie Labortests oder auch ggf. eine Schulung zur Anwendung bestimmter Ein- und Ausschlusskriterien werden in der Regel durch die Studienleitung zur Verfügung gestellt. Ebenfalls vorab zu berücksichtigen und ggf. mit der Studienzentrale zu besprechen sind die eigenen „inneren“ Gründe, bestimmten Patienten eine Studienteilnahme evtl. von vornherein nicht vorzuschlagen, da durch eine derartige „Vorselektion“ die Ergebnisse verzerrt werden können [22]. Als Prüfarzt übernimmt der Hausarzt eine zusätzliche Rolle, die ihn in seiner Handlungsfreiheit beschränken bzw. Einfluss auf die Arzt-Patientenbeziehung haben kann. Ob dies als Rollenkonflikt empfunden wird, sollte daher vor Zustimmung zur Studienteilnahme überdacht werden. Missverständnisse bzw. Konflikte können vermieden werden, wenn der Arzt dafür Sorge trägt, dass die Patienten vor ihrer Einwilligung über die Studieninhalte und über ihre Rechte gründlich aufgeklärt werden.

Für das gesamte Praxisteam

- **Ablauf:** *Wie läuft die Studie, insbesondere der Patienteneinschluss, in der Praxis genau ab? Wer erledigt was? Wie sieht das weitere Follow-up der Patienten aus – was kommt dabei auf Patient und Praxis zu?* Vorab sollte durchdacht werden, was der Patienteneinschluss beinhaltet, welche Untersuchungen erforderlich sind und welcher Aufwand damit verbunden ist. Die Rekrutierung von Patienten mit akuten Erkrankungen aus der laufenden Sprechstunde beeinträchtigt den routinemäßigen Ablauf dabei mehr als das selektive Einbestellen potenzieller Studienpatienten [23]. Der Einschluss des ersten Studienpatienten kostet er-

Dr. med. Jutta Bleidorn ...



... Fachärztin für Allgemeinmedizin, seit 2006 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Allgemeinmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover. Forschungsschwerpunkte: Klinische Studien in der Allgemeinmedizin, Forschung in hausärztlichen Praxen, Versorgung am Lebensende.

fahrungsgemäß mehr Zeit als bei weiteren Studienpatienten. Die teilnehmenden Patienten müssen sowohl über Nutzen und mögliche Risiken informiert werden wie auch über Folgetermine, Befragungen oder Telefonate. Ggf. muss die Einwilligungsfähigkeit überprüft werden, die beispielsweise bei mangelnden Sprachkenntnissen, Demenz o.ä. nicht immer gegeben ist. Generell ist bei Arzneimittelstudien mit zusätzlichem Aufwand durch die Dokumentationspflicht zu rechnen – alle erhobenen Studiendaten müssen zusätzlich auch in der eigenen Patientendokumentation (den sog. Quelldaten) festgehalten werden. Ungeplante weitere Konsultationen eingeschlossener Patienten während der Studiendauer – auch aus ganz anderem Anlass – müssen als „unerwünschte Ereignisse“ dokumentiert und ggf. gemeldet werden. Sowohl „gescreente“ wie auch eingeschlossene Patienten werden gelistet, die Ausgabe der Prüfmedikation dokumentiert.

• **Patientenzahl:** *Haben wir ausreichend Patienten mit der entsprechenden Indikation? Können wir sie motivieren, an der Studie teilzunehmen?* Erfolgreiche Patientenrekrutierung ist für alle Studien zentral. Zumeist wird die Anzahl einzuschließender Patienten im Prüfarztvertrag festgelegt. Prüfarzte überschätzen dabei häufig die Zahl in Frage kommender Patienten [24]. Es lohnt sich, anhand eigener Behandlungsdaten realistisch abzuschätzen, ob bei Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien und auch möglicher „Ablehner“ genügend passende Patienten vorhanden sind. Ein motiviertes Praxisteam erleichtert den Patienteneinschluss, ebenso wie eine auch aus Patientensicht relevante Studienfrage. Vorbehalte bezüglich des Patienteneinschlusses sollten mit Studienmitarbeitern offen angesprochen werden (s.o.).

• **Zeitliche/räumliche/personelle Voraussetzungen:** *Haben wir in der Praxis ausreichend Kapazitäten, um Studienpatienten einzuschließen und zu behandeln? Wie häufig finden Besuche durch das Studienteam statt? Was denkt das Praxisteam?* Zum zeitlichen Aufwand zählen neben direkten studienbezogenen Aufgaben auch anfallende Schulungen, Besuche durch das Studienteam und Monitore sowie das Durcharbeiten der Unterlagen. Zu den räumlichen Voraussetzungen gehört bspw. ein abschließbarer Schrank/Raum für Studienunterlagen und -medikation. Praxiseigene Besonderheiten wie die Arbeitszeiten des Prüfarztes und der beteiligten Mitarbeiter, (Nicht-) Beteiligung ärztlicher Praxiskollegen in Gemeinschaftspraxen, Urlaubszeiten, Praxisumbau oder geplante Umstrukturierung sollten vorab einkalkuliert werden. Die Bedeutung der Motivation des Praxisteams ist nicht zu unterschätzen – motivierte Medizinische Fachangestellte tragen erheblich zur erfolgreichen Studiendurchführung bei. Eine gemeinsame Diskussion der Möglichkeiten, Vor- und Nachteile der Studienteilnahme und eine möglicherweise auch gemeinsam getroffene Entscheidung fördert die Motivation im Team.

• **Kontakt zur Studienzentrale:** *Wie ist die Zusammenarbeit mit der Studienzentrale geregelt? Wer ist zuständig für meine Praxis; ist derjenige für Rückfragen gut erreichbar? Wie kommt der Kontakt zustande?* Persönliche Kontakte, vorhandene Erfahrungen in der Zusammenarbeit und funktionierende Kommunikation sind eine gute Basis für eine erfolgreiche Zusammenarbeit. Während der Studie sollte die Praxis von der Studienzentrale über wichtige Vorkommnisse auf dem Laufenden gehalten werden, und nach Abschluss kann die Information über die Studienergebnisse erwartet werden.

• **Nutzen:** *Inwiefern profitiert meine Praxis von der Studienteilnahme? Gibt es ein Honorar/eine Aufwandsentschädigung? Gibt es weitere Vorteile?* Der mit der Studienteilnahme verbundene Aufwand wird – je nach Förderung – durch ein Studienhonorar abgegolten. Kommerzielle Studien bieten dabei häufig mehr finanzielle Anreize als nicht-kommerzielle Studien. Auch ein Zuwachs an Wissen und Kompetenz für einzelne Beteiligte oder das ganze Praxisteam kann einen nicht zu unterschätzenden Benefit darstellen. So qualifiziert die im Rahmen der ersten Studienteilnahme erworbene GCP-Schulung den Prüfarzt auch für weitere Arzneimittelstudien. Das Ansehen der (Forschungs-) Praxis bei den Patienten steigt und das gemeinsame Bewältigen der Herausforderungen durch die Studienteilnahme wirkt sich vermutlich positiv auf die weitere Zusammenarbeit im Praxisteam aus.

Fazit

Die Teilnahme von Hausärzten als Prüfarzt/Prüfpraxis an Arzneimittelstudien ist Voraussetzung für die Schaffung von Evidenz im hausärztlichen Umfeld und dient letztendlich einer besseren Versorgung hausärztlicher Patienten. Hautnah an relevanten Forschungsthemen mitzuarbeiten, ist für ein Praxisteam abwechslungsreich und bereichernd. Vorab sollte allerdings geprüft werden, ob es sich um hausärztlich relevante Fragestellungen handelt, und ob die hausärztliche Vorgehensweise bei Konzeption und Durchführung der Studie berücksichtigt wurde. Auch bedeuten die Vorgaben für Arzneimittelstudien durch die Regeln der Good Clinical Practice nicht unerheblichen Mehraufwand für Hausärzte, die mit ihrer Praxis an einer Arzneimittelstudie teilnehmen. Es lohnt sich, vor der Teilnahme die Rahmenbedingungen, den Hintergrund der Studie wie auch den damit verbundenen Aufwand zu klären sowie die erwarteten Vorteile für das Team zu diskutieren, um eine Arzneimittelstudie auch erfolgreich durchführen zu können.

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Weitere Mitglieder des Netzwerks „Klinische Studien in der Allgemeinmedizin“: Attila Altiner, Annette Becker, Jean-François Chenot, Stefanie Joos, Jörg Haasenritter, Frank Peters-Klimm, Michael M. Kochen, Martin Scherer, Antonius Schneider, Wilhelm Niebling

Korrespondenzadresse

Dr. med. Jutta Bleidorn
Institut für Allgemeinmedizin
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1, D- 30 625 Hannover
Tel.: 0511 5322744, Fax: 0551 5324176
bleidorn.jutta@mh-hannover.de

Literatur

- Joos S, Bleidorn J, Haasenritter J, Hummers-Pradier E, Peters-Klimm F, Gágyor I. Ein Leitfaden zur Planung Nicht-medikamentöser klinischer Studien in der Primärversorgung unter Berücksichtigung der Kriterien der Guten Klinischen Praxis (GCP). *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2013; 107: 87–92
- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG). http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg_1976/gesamt.pdf (letzter Zugriff am 16.05.2013)
- Schwarz J. Leitfaden Klinische Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten. 3. Auflage. Aulendorf, Editio Cantor Verlag, 2005
- Witt CM, Treszl A, Wegscheider K. Comparative effectiveness research. Externer Validität auf der Spur. *Dtsch Arztebl* 2011; 108: A 2468–74
- <http://prof-wink-arzneimitteltherapie.de/Medizinische%20Themen/Monographien/Anwendung.pdf>. (letzter Zugriff 15.08.2013)
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und Paul-Ehrlich-Institut (Hrsg). Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen vom 7. Juli 2010
- Krumholz SD, Egilman DS, Ross JS. Study of neurontin: titrate to effect, profile of safety (STEPS) trial: a narrative account of a gabapentin seeding trial. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1100–7
- Everitt HA, Little PS, Smith PW. A randomised controlled trial of management strategies for acute infective conjunctivitis in general practice. *BMJ* 2006; 333: 321
- Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008; 371: 1854–60
- Bleidorn J, Gágyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection?—results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med* 2010; 8: 30
- Gágyor I, Hummers-Pradier E, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Bleidorn J. Study protocol: Immediate versus conditional treatment of uncomplicated urinary tract infection – a randomised-controlled comparative-effectiveness study in general practice. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 146
- ICH Good Clinical Practice Guideline: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf (letzter Zugriff am 16.05.2013)
- Declaration of Helsinki. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html> (letzter Zugriff am 16.05.2013)
- Gágyor I, Hasenritter J, Peters-Klimm F, Bleidorn J. Prüfarztschulung für klinische Arzneimittelstudien in der Allgemeinmedizin. *Z Allg Med* 2013; 89: 81–87
- Peters-Klimm F, Hermann K, Gágyor I, Haasenritter J, Bleidorn J; für das Netzwerk Klinische Studien in der Allgemeinmedizin. Erfahrungen und Einstellungen zu Klinischen Studien in der Hausarztpraxis: Ergebnisse einer Befragung von deutschen Hausärzten. *Gesundheitswesen* 2013; 75: 321–7
- Hensler S, Wiesemann A. Diskreditierende Versorgungsstudien in deutschen Hausarztpraxen. *Z Allg Med* 2003; 79: 579–85
- Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med*. 1987; 317: 141–5
- Studienverzeichnis U.S. National Institutes of Health. <http://clinicaltrials.gov/> (letzter Zugriff 08.08.2013)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR). <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> (letzter Zugriff 08.08.2013)
- Register of Controlled Trials (mRCT). <http://www.controlled-trials.com/> (letzter Zugriff 08.08.2013)
- Brockmann S. Statt im Lancet in der Versenkung – Begegnung mit einem publication bias. *Z Allg Med* 2005; 81: 140–144
- Abholz HH. Randomisierte Studien in der Allgemeinpraxis – was ist machbar? *Z Allg Med* 2003; 79: 516–17
- Gágyor I, Bleidorn J, Wegscheider K, Hummers-Pradier E, Kochen MM. Practices, patients and (im)perfect data – feasibility of a randomised controlled clinical drug trial in German general practices. *Trials* 2011; 12: 91
- van der Wouden JC, Blankenstein AH, Huibers MJ, van der Windt DA, Stalman WA, Verhagen AP. Survey among 78 studies showed that Lasagna's law holds in Dutch primary care research. *J Clin Epidemiol* 2007; 60: 819–24