

B. Pfistner¹ · U. Paulus¹ · M. Löffler² · J.-P. Glossmann¹ · J. Wolf¹ · V. Diehl¹

¹Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinik zu Köln

²Institut für Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig

Qualitätsmanagement in Therapieoptimierungsstudien der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe (DHSG)

Zulassungsstudien unterliegen strikten Reglements, die beispielsweise in dem Arzneimittelgesetz [2], dem Medizinproduktegesetz [3] und den ICH-Guidelines [4] festgelegt sind. Für Studien zur Optimierung der Standardversorgung, die im Falle medikamentöser Therapien nur zugelassene Arzneimittel einsetzen (Therapieoptimierungsstudien, TOS), sind vom Gesetzgeber keine entsprechend verbindlichen Regularien formuliert worden. Es herrscht jedoch Konsens darüber, dass auch dieser Studientyp der Deklaration von Helsinki und den ICH-Guidelines verpflichtet ist.

Zur Zeit findet man bei den Therapieoptimierungsstudien ein weites Qualitätsspektrum. Dies ist angesichts zunehmender Ressourcenknappheit und Forderung nach Evidenz in der Medizin nicht mehr tragbar. Andererseits kann der Interpretationsspielraum genutzt werden, um die ICH-Guidelines derart zu konkretisieren, dass sie der besonderen Situation von TOS Rechnung tragen und gleichzeitig Effizienz und Evidenz der Studien gewährleisten. Beispielsweise erfordert die zumeist durch öffentliche Gelder geförderten TOS gegenüber den von Pharmafirmen finanzierten Zulassungsstudien besondere Beachtung. Im Allgemeinen erlaubt sie keine angemessene Aufwandsentschädigung von Prüffärzten oder Monitoring und externes Audit in der Form, in der dies für Zulassungsstudien vorgeschrieben ist. Qualitätsstandards für TOS werden derzeit von verschiedenen wissenschaftlichen Arbeitsgruppen wie beispielsweise den Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS) erarbeitet. Sie orientieren sich hierbei an den international anerkannten ICH-Guidelines für Zulassungsstudien [4]. Die Deutsche Krebsgesellschaft führt Zertifizierungen von Studienprotokollen nach den ICH-Guidelines durch.

Die DHSG hat bereits seit vielen Jahren in verschiedenen Bereichen ihrer multizentrischen TOS qualitätssichernde Maßnahmen etabliert und hat es sich nun zur Aufgabe gemacht, diese Maßnahmen zu einem umfassenden Qualitätsmanagement-Konzept zu erweitern, das der besonderen Situation von TOS Rechnung trägt.

Studienmanagement

An den multizentrischen Therapieoptimierungsstudien zum Morbus Hodgkin der DHSG nehmen über 400 Zentren in Deutschland und dem europäischen Ausland teil. Jedes Zentrum verpflichtet sich zur protokollgemäßen Durchführung der Studientherapien einschließlich der angemessenen Aufklärung der Studienpatienten. Die Studienzentrale der DHSG in Köln umfasst die Studienleitung, mehrere Studienärzte, den Dokumentationsbereich und die Biometrie. Eine Studienkommission aus Onkologen, Strahlentherapeuten und Biome-

Dr. B. Pfistner
AG Biometrie, Klinik I für Innere Medizin,
Universitätsklinik zu Köln,
Herderstraße 52–54, 50931 Köln
E-Mail: Beate.Pfistner@biometrie.uni-koeln.de

trikern entscheidet über Grundsatzfragen wie beispielsweise der wissenschaftlichen Relevanz geplanter Studien. Neue Studienvorhaben stellt sie auf dem jährlich stattfindenden Studientreffen allen Prüfärzten zur Abstimmung vor.

Modellrechnungen zu den zu erwartenden Studienergebnissen werden aufbauend auf umfangreichen Literaturrecherchen im Sinne evidenzbasierter Medizin (EBM) zur Planung der Studien eingesetzt (vgl. Beitrag von M. Löffler et al., S. 1197 in diesem Heft). Ein positives Votum der zuständigen Ethikkommissionen ist selbstverständliche Voraussetzung für den Beginn einer neuen Studie. Darüber hinaus hat sich die DHSG 1999 dafür entschieden, für alle zukünftigen Studien Probandenversicherungen abzuschließen, obwohl die Notwendigkeit für TOS ungeklärt ist. Ein unabhängiges interdisziplinäres Gremium (Review-Board) berät in der Planungsphase, begutachtet die Einhaltung der im Studienprotokoll festgeschriebenen Qualitätsstandards und überwacht den Studienverlauf. Die Ergebnisse der Studien werden entsprechend Consort-Statement veröffentlicht [1].

Referenzbegutachtungen

Bereits für die ersten Studien zu Primärtherapien bei Morbus Hodgkin der DHSG wurden Arbeitsgruppen mit Qualitätssichernden Aufgaben in Diagnose und Therapiedurchführung eingerichtet. Referenzpathologie (seit 1983) und Referenzstrahlentherapie (seit 1988) fördern durch ihre Begutachtungen die Studienqualität auf zwei Ebenen. Die Referenzpathologie vermeidet durch Sicherung der Diagnose Morbus Hodgkin irrtümliche Aufnahmen in die Studie; zum anderen überprüft die Referenzstrahlentherapie die Diagnostik und verbessert die Therapiedurchführung durch Erstellung von Strahlentherapieplänen (vgl. Beitrag von S. Staar et al., S. 1160 in diesem Heft). In der vierten Studiengeneration wurden z. B. in den ersten beiden Rekrutierungsjahren 3% der randomisierten Patienten aufgrund eines negativen Hodgkin-Befundes der Referenzpathologie aus der Studie ausgeschlossen. Auf der zweiten Ebene fördern sie auch den Wissensstand der vor Ort behandelnden Personen. Auf Fachtagungen, in Workshops, auf Studientreffen und bei direkten Rücksprachen

werden die auftretenden Probleme besprochen.

Konsiliardienst

Eine ähnliche Aufgabe fällt dem seit 1986 eingeführten Konsiliardienst zu. In der Studienzentrale bearbeiten täglich 2 Studienärzte Anfragen von behandelnden Ärzten, aber auch von Patienten und Angehörigen. In den konsiliarischen Gesprächen wird z. B. die zu empfehlende Therapie nach einem eventuellen Abbruch der protokollgemäßen Therapie oder die Einschätzung des Remissionsstatus eines Patienten diskutiert. Komplexe Fragen werden so schnell wie möglich an die Studienleitung weitergeleitet. Etwa 80 Anfragen pro Monat werden auf diesem Weg beantwortet. Kurze Informationswege zwischen lokalen Ärzten, Patienten und Studienzentrale sind ein Kennzeichen für einen hohen Qualitätsstandard des Studienablaufs. Dieser kommt der Steigerung der Qualität der Studienergebnisse zugute, indem beispielsweise Probleme in der Protokolldurchführung frühzeitig erkannt werden. Häufig auftretende Fragen geben Anlass zu zusätzlichen Analysen und können ggf. nach ausgiebiger Diskussion zur Modifikation des Studienprotokolls führen. Außerdem werden häufige Fragen auf Studientreffen mit allen teilnehmenden Ärzten besprochen.

Datenmanagement

Zusammen mit den Dokumentarinnen überprüfen die Studienärzte jeden eingehenden Dokumentationsbogen auf Konsistenz, Plausibilität und Vollständigkeit. Für die vierte Studiengeneration waren das in den ersten beiden Studienjahren bereits 14.183 Dokumentationsbögen. Rückfragen sind in ca. 15% der Fälle notwendig und werden je nach Thematik entweder vom Studienarzt oder der Dokumentarin durchgeführt. Dazu gehören z. B. Aufklärung von Inkonsistenzen zwischen dem angegebenen Befall und den Einschlusskriterien und die Anforderung von weiteren Untersuchungen. Nach Abzeichnung durch den Studienarzt geht der Dokumentationsbogen zur Eingabe in die Datenbank. Hier werden Eingabefehler durch Doppeleingabe, erneute elektronische Konsistenz-, Plausibilitäts- und Vollständig-

keitsüberprüfungen sowie Speicherung aller durchgeführten Datenänderungen in einem Audit-File minimiert. Über ein Mahnmodul erhalten die Dokumentarinnen laufend eine Übersicht über fällige Dokumentationsbögen und können diese daher frühzeitig anmahnen. Schwerwiegende Ereignisse (SUE) wie das Auftreten von Progressen, Rezidiven, Sekundärneoplasien und Todesfällen werden sofort nach Bekanntwerden in der Datenbank registriert, in einem mehrstufigen Verfahren überprüft und klassifiziert.

Standard Operating Procedures

Allgemeine Arbeitsanweisungen (Standard Operating Procedures, SOP) enthalten allgemeingültige bis hin zu studienspezifischen Handlungsanweisungen für alle Belange der Studiendurchführung. Seit 1997 trifft sich in der Studienzentrale der DHSG regelmäßig eine SOP-Arbeitsgruppe. Hier erstellen Statistiker, Informatiker, Studienärzte und Dokumentarinnen in einem internen Reviewverfahren neue SOP für den Arbeitsbereich der Studienzentrale und aktualisieren sie bei Bedarf. Die SOP sind in die Datenbank integriert und können von allen Benutzergruppen der Studienzentrale auf den für sie relevanten Datenbankplattformen aufgerufen werden. Dies erleichtert auf allen Handlungsebenen der Studienzentrale die alltägliche Einhaltung der festgelegten Qualitätsstandards im Prozessmanagement.

Qualitätsmanagement der DHSG im „Kompetenznetz Maligne Lymphome“

Die schriftliche Niederlegung von Arbeitsanweisungen (SOP) ist ein wichtiges Werkzeug des Qualitätsmanagements. Es umfasst jedoch auch die Entwicklung geeigneter Qualitätsmessverfahren zur Ermittlung des Qualitätsstandes und zur Evaluation des Umsetzungsgrades neuer Standards. Diese Aufgaben werden seit Oktober 1999 im Rahmen des „Kompetenznetzes Maligne Lymphome“ [5] in Zusammenarbeit mit allen großen Studiengruppen zu malignen Lymphomen angegangen. Um einen einheitlichen Qualitätsstandard zu erreichen, werden in jeder Stu-

dienzentrale Qualitätsmanager und Netzwerkassistenten eingesetzt. Die Netzwerkassistenten werden in zufällig ausgewählten Kliniken und Praxen stichprobenartig ein Monitoring durchführen. Dabei werden Patientenakten vor Ort mit den in der Studienzentrale vorliegenden Dokumentationsbögen abgeglichen sowie der Bedarf an Dokumentationsunterstützung und an Vereinheitlichung der Dokumentation zwischen den Lymphomstudiengruppen ermittelt. Gleichzeitig wird so der Kontakt zwischen behandelnden Ärzten und der Studienzentrale intensiviert. Probleme bei der Studiendurchführung vor Ort können auf diese Weise schneller behoben werden.

Fazit für die Praxis

Die DHSG hat aufgrund der bereits etablierten Qualitätsstandards für die 4. Studiengeneration multizentrischer Therapieoptimierungsstudien das Zertifikat „Studie mit Empfehlung der Deutschen Krebsgesellschaft“ erhalten. Die bestehenden Qualitätssicherungssysteme der Referenzbegutachtungen, des Konsiliardienstes, im Datenmanagement und im standardisierten Prozessablauf (SOP) werden laufend in Anlehnung an die ICH-Guidelines ausgebaut. Dieser Ausbau des Qualitätsmanagements ist allerdings aufgrund der derzeit der DHSG zur Verfügung stehenden begrenzten öffentlichen Gelder limitiert. Darüber hinaus müssen Evaluationswerkzeuge entwickelt werden. Die Zusammenarbeit der großen Lymphomstudiengruppen im „Kompetenznetz für Maligne Lymphome“ wird eine gemeinsame Entwicklung solcher Evaluationsstrategien und eine Vereinheitlichung der Qualitätsstandards für die Studiendurchführung ermöglichen.

Literatur

1. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz K, Simel D, Stroup DF (1996) Improving the Quality of Reporting Controlled Trials. The Consort Statement. JAMA 276 (No.8): 637–639
2. Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit (BMJFFG) (1987) Bekanntmachung von Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln. B Anz, S 16617
3. EN (1993) Die Europäische Norm EN 540. Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen. DIN
4. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (1997) ICH Harmonised Tripartite Guideline: Good Clinical Practice: Consolidated Guideline. <http://www.ich5.org/ich5.html>
5. Kompetenznetz Maligne Lymphome (1999) <http://www.lymphome.de>
6. Medical Research Council (1998) MRC guidelines for good clinical practice in clinical trials. Medical Research Council, London