

Warum Study Nurses nicht nur nett sein dürfen (Teil II): Risk-Based, Remote und zentralisiertes Monitoring kommt auch an den Prüfstellen an

Petra Kammerer



© PhotoSG – Fotolia

Study Nurses finden sich häufig in Situationen wieder, die Ihnen Diplomatie, Höflichkeit und ausgeprägte soziale Kompetenzen abverlangen. Seit Studien mit dem Risk-Based, dem Remote und dem zentralisierten Monitoring von einem neuen Monitoringmix begleitet werden, sind nicht nur die Studienteilnehmer, sondern zunehmend auch die Monitore eine Herausforderung für ihre Ansprechpartner an den Prüfstellen.

Der Beitrag stellt vor, was es bedeutet, wenn in einem Studienprotokoll von „Risk-based Monitoring“, „Remote Monitoring“ und „zentralisiertem Monitoring“ die Rede ist. Es wird diskutiert, welche Auswirkungen die jeweilige Monitoringstrategie für eine Prüfstelle hat und wie eine Study Nurse, die sich als Ex-

pertin für die operative Studiendurchführung versteht, die Zusammenarbeit mit den Monitoren der Sponsoren und CROs aktiv mitgestalten kann.

So wird gewährleistet, dass auch die Ansprüche und Anforderungen der Prüfstelle an eine gute Zusammenarbeit erfüllt werden.

Wie effektiv ist das klassische Monitoring?

Monitoring ist ein Prozess der Qualitätssicherung, der von ICH in der Richtlinie E6 [1] verankert ist. Monitoring soll sicherstellen, dass

- das Studienprotokoll, GCP- und gesetzlicher Bestimmungen von der Prüfstelle umgesetzt wurden
- die von der Prüfstelle erhobenen Daten präzise sind

- die Sicherheit der Patienten gewährleistet ist und ihre Rechte gewahrt wurden

Study Nurses haben sich in den letzten Jahren zu den Hauptansprechpartnern der klinischen Monitore entwickelt, wenn diese – bislang in regelmäßigen Abständen – zu ihrem Besuch vor Ort kommen. Erfahrene Study Nurses wissen, dass „Monitoring“ von Sponsor A ist nicht gleich „Monitoring“ von Sponsor B ist. Wie häufig und in welcher Tiefe Monitoring im Rahmen einer Studie durchgeführt wird, blieb (und bleibt auch mit dem Addendum der ICH-GCPE6 (R2) [2]) nämlich der Entscheidung der Sponsoren überlassen. Trotz der feinen Unterschiede konnten sie sich auf folgende Gemeinsamkeiten einstellen:

- Im Studienverlauf war die Source Daten Verification (SDV), die Prüfung von Übereinstimmung von Patientenakte und Angaben im Erhebungsbogen (CRF) der Arbeitsschwerpunkt bei einem Monitorbesuch.
- 100 % Übereinstimmung bei den Angaben von Akte und CRF galt als Ausdruck hoher Studienqualität.

Inzwischen gilt die SDV gilt inzwischen nicht mehr als alleiniger Maßstab der Studienqualität. [5] Die Zeit, die die 100 % Überprüfung der Daten in Anspruch nimmt, kann andere wichtige Aufgaben eines Monitors beeinträchtigen. Vor allem kann dabei die Auseinandersetzung mit der Protokollcompliance der Prüfstelle kann dabei aus dem

Blick geraten. Mangelnde Protokollcompliance beeinträchtigt die Studienqualität, denn für die Aussagekraft klinischer Studien ist die Umsetzung des Protokolls ebenso wichtig wie die Identifikation fehlerhafter Patientendaten. Dabei ist die Aussagekraft klinischer Studien von der Umsetzung des Studienprotokolls an der Prüfstelle ebenso abhängig wie von der Identifikation von fehlerhaften Patientendaten.

Im August 2011 bzw. 2013 veröffentlichte die FDA eine [3] Guidance (for Industry on the Oversight of Clinical Investigations – A Risk Based Approach). Anlass dafür waren anhaltende Compliance-Probleme an den Prüfstellen, die trotz eines on-site-Monitorings in den FDA Inspektionen aufgedeckt wurden, insbesondere bei der Investigator Oversight und der Protokollcompliance der Prüfstellen. Daher sollten neue, effektivere Verfahren entwickelt und dabei die inzwischen vorhandene Technologie besser genutzt werden. Auch die EMA forderte die Sponsoren 2011 bzw. 2013 [4] zu einer Kombination verschiedener Monitoring-Strategien auf, um eine höhere Protokollcompliance der Prüfstelle und damit eine höhere Datenqualität zu erreichen.

Inzwischen haben sich Sponsoren auf diesen Weg gemacht und ihre Monitoringpraktiken weiterentwickelt. Sich über den Sinn der verwendeten Begriffe Klarheit zu verschaffen, gibt einen Kompass durch Labyrinth der Begriffe und Methoden.

Risk-Based Monitoring

„Risk-Based Monitoring“ ist – kurz gesagt – das Gegenteil von „Erbsenzählen“ im Rahmen der Qualitätssicherung einer klinischen Prüfung. Ein „Risk-Based Monitoring“ ist ein Element des Risk Based Quality Ma-

agements, wie es das Addendum von den Sponsoren [2] fordert. Dabei konzentrieren sich die Monitoring-Ressourcen auf kritische Daten und Prozesse, die ein höheres Risiko (d. h. das Erreichen der Studienziele gefährden) aufweisen. Der Risk-Based Ansatz macht also Unterschiede zwischen Studiendaten – nicht alle sind gleich wichtig. Als „erfolgskritische“ Daten werden z. B. AES und SAEs eingestuft, denn davon hängt die Patientensicherheit ab. „Erfolgskritisch“ sind auch Daten, die zu den primären Zielparametern erhoben werden. Die Daten einer körperlichen Routineuntersuchung vor Studienbeginn könnten dagegen gerade in Multicenter Studien und/oder in späteren Phasen als weniger kritisch für den Studienerfolg betrachtet und mit entsprechend weniger Aufmerksamkeit behandelt werden.

Wie findet man heraus was wichtig ist? Die kritischen Daten werden in einer Risikoanalyse definiert, bevor die Studie beginnt. Dazu gehört auch ein Risikomanagementplan, der festlegt, wie der Sponsor Risiken verhindern (preventive action) oder damit umgehen will (corrective action), sollten sie auftreten.

Was davon an der Prüfstelle ankommt:

Wie bekommt die Study Nurse die Umstellung beim Besuch des Monitors vor Ort mit? Unter Umständen verlangt der klinische Monitor nicht alle Patientenakten – er macht Stichproben statt wie bisher alle Akten anzusehen. Daher kann es passieren, dass der Monitor auch schneller fertig ist und das Gespräch über die Ergebnisse des Monitorings früher als gewohnt stattfinden kann.

Ist das ein Nachteil für die Prüfstelle? Weil nicht alle Daten geprüft werden, kann sich die Prüfstelle

trotz der Monitoring-Besuche nicht darauf verlassen, dass „alles seine Richtigkeit hat“. Das Sicherheitsgefühl kann beim traditionellen Monitoring und 100 % SDV größer sein.

Der Vorteil überwiegt: Mit dem risk-based Ansatz werden Aspekte angesprochen, die für die Studienfragestellung relevant sind. Die Aufmerksamkeit richtet sich auf die wesentlichen Daten und die Verbesserung der dahinterliegenden Abläufe.

Zentralisiertes Monitoring

Technologie ist der Treiber für eine weitere Entwicklung: Inzwischen werden Studiendaten kaum noch auf Papier-CRFs sondern elektronisch erfasst (e-CRFs). Wenn die e-CRFs zeitnahe zum Patientenbesuch ausgefüllt und ans Datenmanagement weitergegeben werden, können die Daten unabhängig vom klinischen Monitor ausgewertet werden. Damit steigt die Wahrscheinlichkeit, Qualitätsdefizite frühzeitig zu entdecken, denn die automatisierten Plausibilitätsprüfungen sind unabhängig von der Tagesform und Erfahrung eines Monitors.

Was bedeutet zentralisiertes Monitoring für eine Study Nurse? Die zeitnahe Auswertung der Patientendaten liefert unabhängig von einem Monitorbesuch Informationen über die Qualität der Daten und damit über die Leistung (Performance) einer Prüfstelle. Die Daten einer Prüfstelle können nach der Eingabe und dem Hochladen auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft und vor allem mit den Daten der anderen Prüfstellen verglichen werden. Dazu ist die zeitnahe Eingabe von Patientendaten an der Prüfstelle notwendig. Auch das Zeitfenster für die Reaktion auf Queries verkürzt sich, unter Umständen drastisch.

Der Vorteil: So werden Trends und Abweichungen schnell erkannt.

Die vor Studienbeginn definierten Kennzahlen oder „Performance Indicators“ ersetzen das subjektive „Bauchgefühl“ eines Monitors, wie gut eine Prüfstelle arbeitet. Die Antwort auf die Frage, ob eine Prüfstelle ok arbeitet, kann dadurch objektiviert werden – ebenso wie das Nachfassverhalten der Monitore und Datenmanager. Ein Nachteil? Fehlererkennung setzt zeitnahe Dateneingaben durch die Prüfstelle voraus. Die Forderung nach einer zeitnahen Patientendateneingabe sowie nach einer zeitnahen Reaktion auf Queries können sich auf die Arbeitsplanung an der Prüfstelle auswirken. Der klinische Monitor hat durch die Analysen zudem häufiger Klärungsbedarf – das beansprucht vor allem Arbeitskapazität von der Study Nurse. Dafür braucht ein Monitor nicht wie früher ins Zentrum zu kommen. Stattdessen stellt er Fragen zu den Queries am Telefon und via Email. Dieses Vorgehen hat einen eigenen Namen: „Remote Monitoring“.

Remote Monitoring

Der Monitor kontaktiert Ansprechpartner an der Prüfstelle, d. h. in der Regel die Study Nurse wenn in den Daten vorher definierte Ereignisse

entdeckt werden, die „Alarm“ auslösen. „Alarm“ kann von einer Vielfalt von Ereignissen in den Daten ausgelöst werden: Eine größere oder kleinere Anzahl von unerwünschten Ereignissen als in anderen Prüfstellen aus bzw. die Anzahl und Art der Queries, Zahl der Drop-outs während des Screenings und nach der Randomisierung und insbesondere die Anzahl und Art der Protokollabweichungen. Ist Remote Monitoring als Vor- oder Nachteil für die Prüfstelle zu sehen? Oder ist das Vorgehen einfach „anders“ und damit gewöhnungsbedürftig? Anders als beim On-site Besuch ist es beim Remote Monitoring die Study Nurse, die (die Patientenakten und andere Unterlagen bereithält und) die entsprechenden Daten heraus sucht. „Remote Monitoring“ bedeutet also – die Study Nurse muss entsprechend mehr Zeit einplanen als beim On-site Monitoring. Sie „sitzt mehr am Schreibtisch“ und arbeitet weniger mit Patienten. Auch die Strukturen und die technische Ausstattung an der Prüfstelle müssen sich mit entwickeln: Mehr telefonische Kontakte und E-Mail-Kommunikation erfordern eine ständige Präsenz, technische Ausstattung (wie ein Head-Set) und die Verfügbarkeit von

Unterlagen wie Patientenakten und ISF am Platz.

On-site Monitoring

On-site Monitoring ist das traditionelle Monitoring und wird inzwischen vielfach mit Remote Monitoring kombiniert. Der Unterschied: Während sich der Monitor beim Besuch vor Ort durch die Patientenakten arbeitet, können die Ansprechpartner an den Prüfstellen, insbesondere die Study Nurses anderen Aufgaben nachgehen. In einem Abschlussgespräch informiert der Monitor sie dann über seine Ergebnisse.

Was an der Prüfstelle ankommt, hängt davon ab, wie Monitore bislang von den Prüfstellen genutzt wurden – als Service oder als Alarmsystem. Erfahrene Prüfer meinen nicht [6], dass weniger on-site Monitoring die Kooperation beeinträchtigt. Sie sind mit den Protokollprozessen vertraut und die Monitore sind für eine Kommunikation bei Bedarf ja nach wie vor erreichbar. Weniger erfahrene Prüfer nehmen wahr, dass der Serviceanteil beim Monitoring abnimmt. Sie stellen fest, dass das Ausdrucken von Dokumenten, die Übersicht über die Studienmaterialien und das Bestellwe-



AMS
Advanced Medical Services

Early Development through to Post Marketing Projects

Accept nothing less than total commitment delivering innovative, reliable and proactive solutions



The Team Company
www.ams-europe.com

To discuss about how AMS can meet all your project requirements and budgets please contact

Kathryn Hutchinson
UK: +44 20 8834 1144

Harald Wagner
EU Headquarters: +49 621 700 95 100

Research@ams-europe.com

sen aber auch die Arbeit mit den Helpdesks Arbeitskapazität (vor allem der Study Nurse) beansprucht, die sie nun einplanen müssen.

Eine weitere Entwicklung steht jedoch vor den Türen: Die Anforderungen an die Datenqualität und die Protokollcompliance der Prüfstelle wachsen [2]. Das Addendum zu ICH-GCP verpflichtet Monitore, bei schwerwiegenden Protokollabweichungen und systematischen Fehlern die Ursachen zu ermitteln (sog. Root Cause Analysis) und entsprechende Abstellmaßnahmen (corrective actions) zu vereinbaren. Eine Ursachenanalyse kann auch telefonisch (remote) durchgeführt werden, aber der Besuch vor Ort bietet sich für solche Gespräche besonders an. Kommunikation über kontinuierliche Verbesserung tritt an die Stelle von bloßer Information über Abweichungen und Fehler. Das kann eine Belastungsprobe auch für bisher harmonische Kooperationsverhältnisse darstellen.

Aktion statt Reaktion: Wie können Prüfstellen die Entwicklung mitgestalten?

Wenn sich, wie in unserem Fall [3, 4] die Anforderungen an einen Kooperationspartner, d. h. die Sponsoren sich verändern, wirkt sich das zunächst auf sponsorinterne Prozesse und Strukturen aus. Aber auch die Mitspieler, d. h. die Prüfstellen sind früher oder später davon betroffen, wenn die Spielregeln sich verändern. Drei Ansätze helfen Prüfstellen, mit dieser Entwicklung Schritt zu halten:

1. Compliance planen: vor der Initiierung beginnen
2. Abweichungen antizipieren und präventive Strategien entwickeln
3. Interne Qualitätssicherung aufbauen und Rolle der Study Nurse neu denken

1. Compliance planen

Vor der Initiierung mit der Planung beginnen. Studienqualität setzt die Compliance der Prüfstelle mit dem Protokoll voraus. Diese Compliance gilt es sicherzustellen – und zwar von Anfang an, mit dem ersten Patienten.

Erfahrene Study Nurses beginnen daher mit der Complianceplanung vor der Initiierung. Sie nutzen die Initiierung um mit dem Monitor offene Fragen zu klären. Sie haben erkannt, dass reine Information, d. h. die Präsentation des Protokolls oder des Labormaterials durch einen Monitor für sie nicht effektiv ist. Stattdessen analysieren sie die Protokollabläufe und erstellen Erfassungsunterlagen (Worksheets) für die Quelldaten. Dabei denken sie den prüfplangerechten Ablauf der Untersuchungen vor und erstellen eine Checkliste für die beteiligten Ärzte und Kooperationspartner (u. a. Apotheke, Radiologie).

Was bedeutet dieser Ansatz für die Prüfstellen?

Diese proaktive Strategie ist nützlich, verlangt Study Nurses Durchsetzungsvermögen nach allen Seiten ab. Durchsetzungsvermögen nach innen, gegenüber Kollegen und Kolleginnen – sich ein Zeitfenster für die Vorbereitung einer Initiierung freizuschaffen, bedeutet, weniger Zeit mit Patienten zu verbringen. Aber auch gegenüber dem Sponsor müssen sie Position beziehen: Die Initiierung kann erst stattfinden, wenn alle Informationen und Ordner rechtzeitig vor Ort sind.

2. Abweichungen antizipieren und präventive Strategien entwickeln

Mit den selbst erstellten Erfassungsunterlagen werden evtl. Engpässe im Ablauf an der Prüfstelle und potentielle Fehlerquellen schon vor dem Screening und Einschluss des ersten Patienten entdeckt. Auf diesem Hintergrund können auch

Maßnahmen definiert werden, um die Routinen so anzupassen [7], dass Protokollabweichungen reduziert bzw. vermieden werden können [8].

Beispiel: Study Nurses wissen, dass die Terminplanung mit Studienpatienten in vielen Studien eine Fehlerquelle darstellt. Patienten nehmen Studientermine nicht wie geplant wahr – sie fahren in Urlaub, bekommen Besuch etc. Durch dieses Verhalten kommt zu Zeitfensterüberschreitungen-Protokollabweichungen, die vermieden werden können. Study Nurses, die Termine lange im Voraus – in Extremfällen am Anfang eines Jahrs – mit Patienten und seinen Angehörigen, planen, sehen gefühlt weniger Protokollabweichungen. Wie lange im Voraus Termine geplant und vereinbart werden müssen, ist von Studienindikation) zu Studie verschieden. So wird sichergestellt, (preventive action) dass Patienten Studientermine ernst nehmen und lernen, sie mit ihrem Privatleben zu vereinbaren.

3. Interne Qualitätssicherung aufbauen und Rolle der Study Nurse neu denken

Eine Study Nurse ist diejenige Person an einer Prüfstelle, bei der die Fäden zusammenlaufen. Mit einer Vielzahl von Trackinglisten kann sie den Überblick über den Stand der Dinge behalten. Um Protokollabweichungen und Queries zu vermeiden und für eine hohe Qualität zu sorgen, muss sie auch mindestens ein Auge auf die anderen Beteiligten am Zentrum werfen. In anderen Worten – eine Study Nurse übernimmt idealerweise die Funktion der internen Qualitätssicherung und macht andere auf Abweichungen aufmerksam. „Alles und alle müssen kontrolliert werden“, inkl. der Arbeit der CRO: hat die CRO ihre Aufgabe „Meldung bei der lokalen

Behörde erfüllt“? Schließlich ist das Zentrum (der Leiter der Prüfgruppe) am Ende des Tags dafür verantwortlich.

Diese Aufgabe sieht einfach aus, ist aber nicht leicht. Kommunikation über Qualitätsdefizite mit Kollegen und/oder Vorgesetzten ist nicht bei allen beliebt und akzeptiert „Soll ich mir von einer Schwester/Study Nurse sagen lassen was ich zu tun habe?!“. Monitore können ein Lied davon singen. Eine Study Nurse steht in der Praxis- und Krankenhaushierarchie in der Regel unter den anderen Funktionen (Leiter der Prüfgruppe). Eine offizielle Struktur oder eine Beauftragung kann der Study Nurse diese Aufgabe sehr erleichtern. Denkbar wäre, Qualitätszirkel die im Klinikalltag zur Verbesserung von medizinischen Prozessen etabliert sind, auch auf die klinische Forschung auszuweiten.

Ausblick

Wachsende Anforderungen an die Studienqualität verändern das Monitoring. Insbesondere das zentralisierte Monitoring macht es notwendig, die Zusammenarbeit von Prüfstelle und Sponsor weiterzuentwickeln und neu zu definieren, wie eine für alle Parteien effektive Kooperation in der Praxis gestaltet sein kann. Bei der Überwachung der Studienqualität und beim Aufbau

von Compliance kommt den Study Nurses und Studienkoordinatoren eine Schlüsselrolle zu.

Frühzeitige Kommunikation mit dem Sponsor über das Monitoring im Studienverlauf hilft, Reibungsverluste zu vermeiden und bedarfsgerechte Vereinbarungen zur Zusammenarbeit zu treffen. Strukturierte Erfahrungsaustausche mit Study Nurses und Studienmonitoren [8] können dazu beitragen, Know-How über Prozessplanung und Prozessoptimierung zu generieren und herauszufinden, wie die Kooperation unter den neuen Bedingungen funktionieren kann.

Literatur

1. International Conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceutical for human use: guideline for good clinical practice E6(R1). https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf (zuletzt abgerufen am 28.2.2017).
2. International conference on harmonisation for registration of pharmaceutical for human use: interated addendum to ICHH: integrated addendum to ICE E6(R2) Current Step 4 version dated 9 November 2016. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4.pdf (zuletzt abgerufen am 28.2.2017).
3. US Food and Drug Administration: FDA Guidance for Industry. Oversight of Clinical Investigations-A Risk-Based Approach to Monitoring. August

2013. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM269919.pdf> (zuletzt abgerufen am 28.2.2017).

4. European Medicines Agency: Reflection Paper on risk based quality management in clinical trials. EMA, 2013 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500155491.pdf (zuletzt abgerufen am 28.2.2017).
5. Nicole Sheetz, Brett Wilson, et al.: Evaluating Source Data Verification as a Quality Control Measure in Clinical Trials; Therapeutic Innovation & Regulatory Science, November 2014; vol. 48, 6: pp. 671–680., first published on October 9, 2014.

Alle Literaturstellen können Sie auf unserer Homepage einsehen: www.dzkg.de > Zeitschrift > AktuellesHeft

Korrespondenzadresse:

Communication Services
Frau Dipl.-Psych. Petra Kammerer
Hubertusstrasse 7
12163 Berlin
Fax: +49 (0)30 / 462 49 94
Tel.: +49 (0)30 / 462 49 94
E-Mail: kammerer@klifo-praxis.de

Frau Dipl.-Psych.
Petra Kammerer



Wir begleiten Ihre Projektarbeit und optimieren Ihre betriebliche Risikoversorge

RhVvk

Vermögensschadenhaftpflicht
Produkthaftpflicht
Probandenversicherung
Cyber-Risikoversorge
Vertrauensschadenversicherung

Für Rückfragen und individuelle Beratung: Marcus Hans Rexfort
 RhVvk – Rheinisches Versicherungskontor e. K.
 Josef-Schappe-Str. 21 | 40882 Ratingen | Tel.: (02102) 709077
 Email: mail@rhvk.info | Internet: www.medizinische-forschung.info