Klinische Forschung im Spannungsfeld zwischen Datenschutz, Schutz der Patienten - Schutz und Haftung des Arztes

50. DGPharMed AK-Bayern am 16. Sept. 2008

Bericht: Dr. med. C. Kori-Lindner, Leiter des DGPharMed AK-Bayern, München

Prof. Dr. J. Hasford Vorsitzender der Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer ging eingangs auf die rechtlichen Aufgaben der Ethikkommission ein, die nach GCP-V §3(2c) den Schutz der Rechte, der Sicherheit und das Wohlergehen von betroffenen Personen (d.h. Patienten bzw. Probanden) sichern, und diesbezüglich Vertrauen in der Öffentlichkeit schaffen sollen. Das informelle Selbstverständnis vieler Ethikkommissionen besteht in der gesetzeskonformen Erfüllung der Aufgaben und der kollegiale Beratung, um eine ethisch legitime Forschung zu ermöglichen und Kollegen von Haftungs- und sonstigen Risiken freizustellen.

Nicht-interventionellen Studien

Zu den nicht-interventionellen Studien (NIS) gibt es bei Behörden und Wissenschaft unterschiedliche Auffassungen.

Der Gesetzgeber und die Behörden beziehen die Intervention auf studienbedingte Vorgaben zur Behandlung, Diagnostik und Nachbeobachtung. Diese dürfen alle nur der ärztlichen Praxis folgen. Nach Auffassung von Hasford fallen praktisch alle Kohortenstudien und viele Fallkontrollstudien unter den Begriff „klinische Prüfung“ da ein prospektiver Beobachtungsplan vorliegt.

Die Wissenschaft unterscheidet zwischen Beobachtungsstudien und Interventionsstudien. Der Begriff der Intervention bezieht sich hier ausschließlich auf das „Eingreifen“ in die Behandlung. Der typische Fall der „Interventionsstudie“ in der Arzneimittelforschung ist die randomisierte Studie.

Die Fragestellungen bei NIS müssen gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben „Arzneimittelbezogen“ sein. Alle Anwendungsaspekte sind hier eingeschlossen, wie Indikationen, Dosierungen, Behandlungsdauer, ärztlicher Umgang mit dem Arzneimittel, Patientenselektion, Berücksichtigung von Kontraindikationen und Warnhinweise, Komedikationen, Intensität der Nachbeobachtung, ggf. der Laborkontrollen, Persistenz mit der Behandlung und Ressourcenutilisation. Nach Hasford gehören zur ärztlichen Praxis nicht die Patientenaspekte wie Akzeptanz, Compliance, evtl. Lebensqualität.
Hasford weit darauf hin, dass: „eigentlich auch der teilnehmende Arzt beforscht wird!“.

Eine studienbedingte Verordnung eines Arzneimittels ist nicht zulässig, deshalb sei ein vorverlegter Anfangszeitpunkt problematisch. Es sind keine studienbedingten Vorgaben zur Therapie im Verlauf der Studie zulässig, denn sie soll ausschließlich nach den Erfordernissen des einzelnen Patienten und / oder den Zulassungsbedingungen erfolgen. Beobachtung und Follow-up der Patienten folgt ausschließlich der

ärztlichen Praxis, nicht einem vorgegebenen Beobachtungsplan und es darf keine studienbedingte Diagnostik stattfinden. Der vorgegebene Bezug auf eine Diagnose-/ Therapieleitlinie sei äußerst problematisch, da diese nicht unbedingt der „normalen ärztlichen Praxis“ entsprechen. Angaben zur Dauer der Dokumentation sind zulässig.

Wesentliche Limitationen der NIS nach Hasford sind, dass keine Vorgaben zu Diagnostik, Therapie und Nachbeobachtung jenseits der in der Zulassung festgelegten Angaben erlaubt sind. Nur die Verwendung von Handelsware (verordnete Arzneimittel) ist möglich. Es besteht keine Beobachtungsgleichheit, Bias jeglicher Art können auftreten, valide Aussagen bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit sind nicht möglich. Die Vorgaben des Gesetzgebers gemäß Zulassungsbedingungen be- / verhindern die Beforschung wichtiger Fragestellungen, z.B. Häufigkeit und Art des Off-Label Use.

Sofern die Anforderungen nach §4 (23) Satz 2 AMG erfüllt sind, besteht nach Hasford keine gesetzliche Verpflichtung eine Ethikkommission zu konsultieren. Berufsrechtlich wird allerdings in einer Reihe von Bundesländern eine Beratung für epidemiologische Forschung mit personenbeziehbaren Daten gefordert.

Fachliche Bewertung einer klinischen Studie

Bei einer fachlichen Bewertung orientieren sich die EK an den Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von „Guter Epidemiologischer Praxis“ (GEP) der DAE (im Internet unter: www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Empfehlungen_GEP.pdf) und den gesetzlichen Vorgaben.

Die Hauptpunkte sind: explizite und operationalisierbare Fragestellung mit einem detaillierten Beobachtungsplan und der Begründung, dass eine AWB der geeignete Studientyp für die Beantwortung der Fragestellung ist. Damit fallen Wirksamkeit, Verträglichkeit, Sicherheit als Fragestellungen in aller Regel aus.

Weiterhin muss ein strikter Nachweis der Nicht-Interventionalität vorliegen bzgl. Verordnung (cave: vorverlegter Anfangszeitpunkt!), Diagnostik und Nachbeobachtung, die allein der ärztlichen Praxis folgen d.h. der Beobachtungsplan darf keine festen Vorgaben und keinerlei studienbedingte Diagnostik beinhalten. Vorliegen muss ein strikter Nachweis, dass die Patienten mit Arzneimitteln gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben zur Anwendung behandelt werden (s. Fachinfo) und keine Vorgaben bestehen bzgl. Ein- und Ausschlusskriterien, Dosierung oder Behandlungsdauer.

Im Weiteren wies Hasford hin auf die berufsrechtlichen, kollegialen Beratungspunkte, Anzeigepflichten nach §67 Abs. 6 AMG und §67 Abs. 6 GKV-WSG bzgl. der Entschädigungen, die keinen Anreiz für eine bevorzugte Verschreibung oder Empfehlung bestimmter Arzneimittel entstehen lassen dürfen und dass Art und Höhe der geleisteten Entschädigungen, mit den geschlossenen Verträge, anzuzeigen sind. Hasford wies auch hin auf §106 SGB V zur Richtgrößenprüfung, sowie dem §7 HWG „Verbot von Zuwendungen“.

Prüfer-Qualifikation

Zur Qualifikation eines Prüfers führte Hasford aus, dass die Beurteilung immer Einzelfallbezogen erfolgt und dass in die Beurteilung eingehen: Phase der klinischen Prüfung, Zulassungs- / Verschreibungsstatus des Prüfpräparates, Art der Prüfstelle,

(ambulant, stationär), Wissenstand über das Prüfpräparat, Fragestellung, medizinisches Anforderungsprofil und Komplexität des Prüfplans, Vulnerabilität der betroffenen Personen (z.B. Kinder, Hochrisikopatienten) und die Verantwortung des Prüfers (z.B. LKP, HP, Prüfer).
Vorzulegende Unterlagen und Nachweise sind:
Gültige Approbation, Facharztanerkennungen, qualifizierter, aktueller Lebenslauf, Erfahrung in der Durchführung ähnlicher klinischer Prüfungen (GCP-V §7, Abs. 3 Nr. 8), Kenntnisse über AMG und GCP-V (ICH-GCP 4.1.3), „ausreichende Zeit“ (ICH-GCP 4.2.2),
Zweijährige Erfahrung in der Durchführung klinischer Prüfungen von LKP oder „einzigem Prüfer“, Kenntnis des Prüfplans und Bereitschaft diesen genau einzuhalten (ICH-GCP 4.51), Informiertheit über die Ergebnisse der pharmakologisch-toxikologische Prüfung sowie, dass Erfahrung und Kenntnisstand des Prüfers dem Prüfplan angemessen sein muss (z.B. bei Minderjährigen).

Umgang mit Fehlverhalten von Prüfern

Hasford verwies auf die Rolle von Inspektionen, eine mögliche Gefährdung der Unversehrtheit der betroffenen Personen und Gefährdung der Integrität und Aussagekraft der Studie. Wichtige Aspekte der Abwägung seien auch die Beweiskraft der Befunde, Transparenz des Verfahrens und Fairness nach dem Prinzip: „audiatur et altera pars“!

Informed Consent bei volljähriger Person im Notfall)

Voraussetzungen sind nach §41(1) AMG: die Eigennützigkeit oder der Gruppennutzen (direkter Nutzen für Patienten mit gleicher Krankheit).
Kann die Einwilligung wegen einer Notfallsituation nicht eingeholt werden, so darf eine Behandlung, die ohne Aufschub erforderlich ist umgehend erfolgen, um das Leben der betroffenen Person zu retten, ihre Gesundheit wieder herzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern. Die Einwilligung zur weiteren Teilnahme ist einzuholen, sobald dies möglich und zumutbar ist.
Hieraus entstehen Fragen und Probleme bei Plazebo kontrollierten Studien, denn ist das Placebo eine „Behandlung, die ohne Aufschub erforderlich ist“? und „auch Notfallpatienten haben ein Anrecht evidenz-basierte Therapie zu erhalten!“.
Liegt bei einer volljährigen einwilligungsunfähigen Person keine Notfallunterscheidung vor, so trifft hier § 41(3) AMG vollinhaltlich ohne Abstriche zu und die Frage ist, ob eine Placebokontrolle zulässig ist.

Datenschutz

Pseudonymisierung ist nach §3 Abs. 6a BDSG das „Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Bestimmung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren“.
Das bedeutet: keine Initialen, kein Geburtsdatum, keine Anschrift!
Es sind darüber hinaus die Merkblätter zum Datenschutz bei medizinischen Studien mit Patientendaten zu beachten. In Bayern gilt z. Zt. die selten gelesene, umfassende ins Detail gehende Version 1.0 (vom 18.7.2007) des Bayerischen Landesbeauftragten für den Datenschutz (im Internet zu finden unter: http://www.datenschutz-bayern.de/technik/orient/merkblatt_med_studien.html).

Allein Punkt 9. zur Pseudo- / Anonymisierung gibt einen ungefähren Hinweis zum Umfang dieser Detailvorgaben:

Im Rahmen der Studienkonzeption sind auf jeden Fall folgende Punkte zu klären und zu dokumentieren: Ort der Pseudonymisierung, Verfahren zur Generierung des Pseudonyms, Anzahl der Pseudonymisierungsschritte, soweit Depseudonymisierung gewünscht das Verfahren hierzu angeben, Verwaltung der Zuordnung Pseudonym – Patientendaten, Beschlagnahmeschutz, Beschreibung des Gesamtablaufs der Pseudonymisierung der Daten (evtl. auch grafisch). Zudem ist eine Risikoabschätzung zum Thema unbefugte Depseudonymisierung erforderlich, um festzustellen, ob das gewählte Verfahren ausreichenden Schutz für die Patientendaten und Proben bietet. Dabei sind folgende Punkte zu untersuchen: Sensibilität der verarbeiteten Daten, Angriffsszenarios, Analyse der Schwachstellen, insbesondere Anzahl der für eine unbefugte Depseudonymisierung zu komprimit-tierenden Stellen
Das Datenschutzkonzept ist schriftlich zu dokumentieren.

Schlussbemerkungen

- Die Schadensquote bei Teilnehmern an klinischen Prüfungen ist heute sehr niedrig.
- Die Ethikkommissionen leisten einen erheblichen Beitrag für die Sicherheit der Teilnehmer an klinischen Studien.
- Es besteht in Deutschland ein hoher Standard bei Prüfplänen ebenso wie bei der schriftlichen Patientenaufklärung
- Es gibt eine Reihe ungelöster Probleme in der Ethik der therapeutischen Forschung. Alle Beteiligten, d.h. auch die pharmazeutische Industrie sind aufgerufen zu deren Lösung aktiv beizutragen.

Sicht aus der pharmazeutischen Industrie

Dr. med. M. Herschel, Leiter Klinische Forschung, GlaxoSmithKline, München stellte zum gleichen Thema seine Sicht aus der pharmazeutischen Industrie dar.
Die wichtigsten GCP-Prinzipien sind dem Patienten nicht schaden und die Qualität der Daten garantieren.

Wissen und Können

In seinem sehr kritischen Beitrag unterschied Herschel zum Kompetenzprofil des Arztes: „was er wissen und was er können muss“.
Wissen muss der Prüfarzt die Grundlagen von AMG und GCP-V, das Berufsrecht und den Prüfplan. Fraglich ist, ob er die ICH-GCP in toto, die Bioethik-Konvention und gesamte Investigators Brochure kennen muss.
Können muss der Prüfarzt die Patientenaufklärung und –Einwilligung, SAE erkennen, dokumentieren, bewerten und melden. Er muss den Umgang mit Prüfmustern und insbs. die Organisation der Prüfung können!.

Bei den Schulungsmöglichkeiten des Prüfarztes stehen sich nach Herschel ebenfalls Wissen und Können gegenüber. Fragen stellen sich bei der Dauer und Qualität des Präsenztrainings (½ Tag….2 Tage?), frontal vs. interaktiv? Refresher-Kurs?
Das E-Learning (Cook et al., 2008) nimmt immer mehr zu und ist eine sehr sinnvolle, effektive Möglichkeit eine auswärtige kostenträchtige Kursteilnahme zu ersetzen und dient dem „ganz normalen“ Selbststudium. Doch wie werden die Kontrollfragen gestellt und beantwortet? Zu beachten sind die Probleme beim „abwesenden“ Hauptprüfer vor allem in Kliniken und die Delegation der Aufgaben an andere Prüfer / Studienassistenz. Müssen diese nicht ganz besonders und vor Ort geschult werden?
Zu entscheiden und zu klären ist „Wie viele Tage Schulung verträgt ein Prüfer?“

Für das Funktionieren der Prüfstelle sind neben dem verantwortlichen oft „abwesenden“ Hauptprüfer die Prüfer wichtiger – „warum will man da warten und diese immer erst später nachmelden?“ Desgleichen gilt für das andere ärztliche / nicht-ärztliche Personal. Gefährliche Begriffe sind i diesem Zusammenhang: „Study Nurse“, „Study Co-Ordinator“, da sie Funktionen darstellen, die es weder in AMG, GCP-V gibt und für die nirgends eine Qualifikation definiert ist.

Ausstattung der Prüfstelle

Unabdingbar sind ausreichende personelle Ressourcen, Räumlichkeiten (insbs. in Kliniken) für Prüfmuster /Dokumente und tatsächlich für die Studie geeignete Patienten. Nicht übersehen werden dürfen Notfallplan und –Ausrüstung. Heute ist auch ein Internetanschluss (DSL und höher) zur direkten Kommunikation mit dem Sponsor zu fordern und wo ist die Principal Investigator Oversight?

Studienqualität vs. Geschwindigkeit

Die Qualität einer Studie steht weit über der Geschwindigkeit! Die entscheidenden Qualitätsfaktoren sind: Ressourcen der Prüfstelle, Ressourcenstabilität, Qualität der Dokumentation, die Principal Investigator Oversight und eine frühzeitige Feasibilityanalyse, damit nicht übertriebene Erwartungen unerfüllbar bleiben.

Fehlervermeidung

Herschel empfiehlt zeitnahe Schulungen, stetige Wiederholung, Kontrolle des Lernerfolgs und insbes. die Konzentration auf „major and critical findings“ und nicht auf „pea nuts“ um aus Fehlern zu lernen. Schaden für Patienten entsteht aus Unkenntnis des Prüfplans und schlechter Organisation oder „Schlampigkeit“. Um Fehler zu vermeiden muss eine „Innere Haltung“ etabliert sein.
Nicht verwertbare Daten entstehen aus Betrug / Fälschung, Prüfplanverletzungen und oft aus der fehlenden Möglichkeit zur Source Data Verifikation (kein zugang zu den Quelldaten!

Sponsormöglichkeiten

Der Sponsor soll die Auswahl von Prüfern nach sachlichen, nicht „politischen“ Gesichtspunkten treffen, den Monitoring-Zyklus optimieren, mehr For-Cause-Audits einsetzen, bei „Critical Findings“ BOB, EK und Aufsichtsbehörde schriftlich informieren und ggf. selbst straf- oder zivilrechtliche Schritte unternehmen - und all dies im Prüfervertrag erwähnen!

Schlussfolgerungen und Empfehlungen

• Training der Hauptprüfer/Prüfer/anderes Studienpersonal je nach Kenntnisstand und Handlungsradius: Trainingsziel ist „Können“ – nicht ein Wissen!
• Kombination von Präsenztraining (nicht unbedingt ein Seminar), E-Learning und Selbststudium
• Notwendigkeit von Refreshern besteht, wenn >2 Jahre keine Erfahrung in der klinischen Prüfung erworben wurde.
• Verbindliche praxisorientierte Regelung mit den EKs mit mehr Dialog während der Beratung (nicht: Papier gegen Papier)
• Verträge exakt formulieren, konsequent einhalten und umsetzen
• Absolute Transparenz bei „schwarzen Schafen“
• Mehr Konzentration auf „biomedizinische Forschung am Menschen”!