

Clinical Trial Summit 2005



Am 19. und 20. Januar 2005 fand im Münchner Arabella Sheraton Hotel der Clinical Trial Summit 2005 statt. Einem interessierten Publikum bot der Tagungsveranstalter Vision in Business über 20 hochkarätige Vorträge zu den Themen:

- Clinical Trial Directive – Stand ihrer Implementierung in den EU-Mitgliedsstaaten,
- Patienten-Rekrutierung und -Management und
- Elektronische Datenerfassung

Exemplarisch seien hier einige Ausführungen etwas näher wiedergegeben.

Dr. Doris Langer, Dr. Amke Stuke

Als erster Redner der Veranstaltung beschäftigte sich **Dr. Michael Herschel** (GlaxoSmithKline) mit der Frage, ob die Europäische Union im Wettbewerb mit anderen Weltregionen mehr sei als die Summe ihrer 25 Mitgliedsstaaten. Allen Unkenrufen zum Trotz ist der EU durch die Einführung der Clinical Trial Directive ein großer Schritt hin zur Harmonisierung in der klinischen Forschung gelungen. Zwar gibt es immer noch einige nationale Besonderheiten, die Planung und Durchführung klinischer Studien empfindlich in die Länge ziehen und Wettbewerb *zwischen* den Mitgliedsstaaten geradezu provozieren, doch Fortschritte sind deutlich sichtbar: In Österreich z. B. ist die Frist von der Einreichung bis zu einem Ethik-Votum auf nur 30 Tage festgelegt worden und es gibt eine Berufungsmöglichkeit auf Ministerien-Ebene. Die Niederlande haben das Votum fast vollständig einer zentralen Ethikkommission übertragen. In jedem Wettbewerb geht es um die Optimierung der Faktoren Kosten, Qualität und Schnelligkeit, auch in den mit der EU konkurrierenden Regionen wie dem Fernen Osten oder den USA. Um hier gemeinsam punkten zu können, muss die EU auch nach Einführung der Clinical Trial Directive immer wieder an den Regularien feilen. Diese müssen – das warnende Beispiel USA vor Augen – so „schlank“ wie möglich gestaltet werden und einem permanenten Verbesserungsprozess unterliegen.

Folgende Aspekte sind nach Dr. Herschels Meinung vordringlich zu optimieren:

- **Sicherheit an erster Stelle** – Aber dennoch könnte man sich zum Beispiel überlegen, ob es nicht sinnvoller wäre, statt auf Bergen von Papier individuelle Safety Reports zu verschicken, den Ethikkommissionen elektronischen Zugang zu Sicherheitsdaten zu gewähren.
- **Reduktion doppelt zu verrichtender Arbeiten** – Es ist nicht einzusehen, warum zahlreiche Dokumente von Ethikkommissionen *und* Behörden geprüft werden müssen, und warum ein EU-Mitgliedstaat nicht die Entscheidungen eines anderen anerkennen sollte.
- **Korrekturmöglichkeiten** – Einmal getroffene Entscheidungen sollten bei Bedarf diskutiert werden dürfen.
- **Sinnvolle Informationsmöglichkeiten nutzen** – z. B. ein in einer öffentlichen Datenbank einzusehendes Register aller klinischen Studien.

25 Mitgliedsstaaten auf eine gemeinsame Ebene zu bringen, ist eine schwierige Aufgabe, und die Clinical Trial Directive hat uns dem Ziel ein entscheidendes Stück näher gebracht. Im Sinne eines „Europas der unterschiedlichen Geschwindigkeiten“ schlug Dr. Herschel am Ende seines Vortrags vor, es sollten sich nun zwei oder drei EU-Staaten zusammenschließen und ihre Regularien auf dem Gebiet der klinischen Forschung vollständig harmonisieren. Sie könnten so einen Kristallisationskern bilden, an den sich andere Mitgliedstaaten nach und nach anlagern, und somit am Ende aus mehr als 25 einzelnen Teilen, eine geeinte und gewichtige Summe entstehen lassen.

Viele wertvolle Informationen zum derzeitigen Stand der Implementierung der EU-Direktive in nationale Rechtssysteme gab **Veronique Larsimont, PhD** (IMFORM), anhand einer Fallstudie, also direkt aus der Praxis. Die klinische Prüfung, über die sie berichtete, wird aktuell in 20 europäischen Ländern durchgeführt – in „alten“ und „neuen“ EU-Staaten, zusätzlich in Bulgarien, Kroatien, Rumänien, Russland und der Ukraine. Es sind 4 400 randomisierte Patienten geplant, die Laufzeit beträgt fünf Jahre. Mit den ersten Einreichungen wurde im April und Juni 2004 in Deutschland begonnen, die anderen Länder folgten. 14 positive Voten von Ethikkommissionen und 9 ebensolche Behörden-Voten sind bisher schon eingegangen. Von den Erfahrungen, die bei den fast zeitgleichen Einreichungen in den verschiedenen Staaten gemacht wurden, berichtete V. Larsimont äußerst kompetent und kurzweilig.

Die **Implementierung** der Clinical Trial Directive ist – noch mit Ausnahme der Niederlande, Frankreichs, Portugals und Estlands – in allen der EU angehörenden Staaten abgeschlossen. In Ungarn wird nach der Direktive eingereicht, es gelten zurzeit aber auch noch die alten Regelungen. Von großem Vorteil ist die Tatsache, dass in den Nicht-EU-Staaten Bulgarien, Rumänien, Kroatien, Russland und Ukraine die EU-Direktive als Basis für das Einreichungsverfahren dient.

Die Einführung von bindenden **Fristen** macht vielerorts erstmalig Zeitplanung möglich: Österreich, Belgien und Deutschland haben sogar kürzere Fristen implementiert als in der Direktive vorgeschrieben. Die meisten anderen Staaten halten sich an den geforderten



Zeitraumen und haben ihn in ihr nationales Recht überführt – dabei kann man durchaus positive Überraschungen erleben, denn erwünschte Voten wurden in einzelnen Fällen sogar früher gegeben als erwartet. Der im Vorfeld der Einführung so befürchtete **Mehraufwand an Zeit** ist auf jeden Fall erforderlich für die Vorbereitung der zahlreich gewordenen Dokumente zur Einreichung und in gewissem Maße auch, wenn Amendments nötig werden sollten.

V. Larsimont präsentierte eine beeindruckende Liste **spezieller Zulassungsanforderungen** in den einzelnen Ländern. Daraus sollen hier nur einige Kuriositäten genannt werden:

- In Polen und Belgien gehören die unterzeichneten Finanzverträge aller Prüfärzte zu den einzureichenden Unterlagen.
- In Ungarn muss der Oberbehörde ein Muster der Prüfmedikation mit eingereicht werden – eine Regelung die verständlich wird, wenn man erfährt, dass der Leiter der Behörde ein analytischer Chemiker ist.
- Spanien fordert die volle Übersetzung des Prüfprotokolls in die Landessprache.
- In der Slowakei muss u. A. das Geburtsdatum der „Qualified Person“ angegeben werden.

Insgesamt ergeben sich aus der Einführung der Clinical Trials Directive und deren Implementierung in die nationalen Rechtssysteme mehr Vor- als Nachteile. Die Harmonisierung der Einreichungsformalitäten und der Anforderungen für die Pharmakovigilanz, die Abschätzbarkeit zeitlicher Fristen, die Einführung **eines** Ethikvotums und der verbesserte Patientenschutz sind ein großer Fortschritt. Last but not least äußerte

V. Larsimont die Überzeugung, dass vieles, was bis jetzt noch nicht befriedigend gelöst ist, sich mit der Zeit verbessern werde. Ihr Fazit: „The fall-out hasn't been too horrible!“

Die Themen **Patientenrekrutierung** und **EDC** bei klinischen Prüfungen:

Technology solutions to enhance patient recruitment – Dr. Bill Byrom, Clin Phone

Unter dem Druck den Zulassungsprozess zu beschleunigen, müssen die Pharmaunternehmen ihre Prozeduren umstrukturieren und „streamlinen“ und dafür neue Technologien wie EDC nutzen. Der wesentliche Schritt bei der Studiendurchführung, der außerhalb der direkten Kontrolle des Sponsors liegt, ist die Patientenrekrutierung. Daher nutzen die Firmen neben den Werbeanzeigen auch das Internet, um den Pool der potenziellen Kandidaten über die bereits in den Prüfzentren in Behandlung stehenden Patienten hinaus zu erweitern. Die Präsentation von Dr. Bill Byrom zeigte anhand von Fallstudien den Wert eines solchen „Vor-Screenings“ in Form IVR (Interactive Voice Response) und die auf dem Internet basierenden Methoden. In einer der Fallstudien waren 90 Prozent der Patienten über Werbung und nur 10 Prozent über die Klinik rekrutiert worden. Besonderen Vorteil bietet diese Methode bei der Erreichung einer Gruppe, die häufig noch gar nicht in ärztlicher Behandlung stand wie z. B. beim Indikationsgebiet Depression. Das telefonische IVR-System diente als Selektionskanal bei der Vorauswahl der geeigneten Patienten. Eine Rekrutierung über das Internet ist nur möglich für die Gruppe von Menschen, die selbst aktiv nach Informationen zum Gesundheitssystem suchen und von der Möglichkeit und der Chance, an einer klinischen Studie teilzunehmen, wissen.

Dazu einige Zahlen:

- 11 Prozent aller erwachsenen US-Bürger haben bereits an einer klinischen Studie teilgenommen.
- 68 Prozent der erwachsenen Europäer würden die Teilnahme an einer Studie in Erwägung ziehen.
- 85 Prozent der amerikanischen Krebspatienten wissen nicht, dass es die Möglichkeit der Teilnahme an einer klinischen Studie gibt.
- 75 Prozent davon hätten gerne an einer teilgenommen, wenn sie davon gewusst hätten.

Bei der Rekrutierung über das Internet spielen Links eine große Rolle, die Netzwerke von Gesundheits-Internetseiten bilden (so genannte Gesundheits-informationscluster) und die den Surfenden schließlich zu Web-Seiten führen, die über klinische Studien informieren.

Site selection and patient recruitment in clinical trials: roads to success – Dr. Ulrike Hennig, Grünenthal
In diesem Beitrag wurde noch einmal auf die wesentliche Rolle eines schnellen und effizienten Patientenrekrutierungsprozesses hingewiesen:

- 80 Prozent aller klinischen Studien weisen Verzögerungen zum ursprünglichen Zeitrahmen auf, oft wegen Defiziten in der Patientenrekrutierung.
- 8 – 9 Prozent der Prüfarzte überschätzen ihren Rekrutierungserfolg.

- 20 – 30 Prozent aller Zentren schließen keinen einzigen Patienten ein.

Die Kosten, die durch ein initiiertes Prüfzentrum entstehen, welches keine Patienten einschließt, werden auf 20.000 \$ geschätzt.

Neben einem guten Studienprotokoll und einer sorgfältigen Auswahl der Zentren mit realistischer Voreinschätzung der passenden Patienten gibt es folgende Wege zu einer erfolgreichen Rekrutierung:

- Anzeigen und Werbung über die Medien: Zeitung, Fernsehen, Radio und Internet
- Serienwerbebriefe
- Anzeigen an Wartestellen der öffentlichen Verkehrsmittel
- Aufklärende Foren und Pressemitteilungen
- Patientenorganisationen

Improve your catch in Phase IV / PMS Studies ...





- Spezifische Internetseiten
- Information des Prüfzentrums-personals durch „handliche“ Studieninfo, Auslagen in Warte- und Behandlungszimmern, Schulungen, Ausstellungsstände und Zusammenkünfte
- Kontaktierung der Ärzte, die wiederum geeignete Kollegen informieren

An Overview on Electronic Trials: Current Issues and Strategies – Dr. Johann Pröve, Bayer Vital

Dieser Vortrag leitete den Teil des Kongresses ein, der sich ausführlich mit dem Thema EDC befasste, und bot eine gute Übersicht über derzeitige Strategien der elektronischen Datenerfassung bei klinischen Studien und Problemen bei deren Einführung. Das Unternehmen Bayer arbeitet bereits seit 14 Jahren mit unterschiedlichen Systemen von EDC.

- Mehr als 200 Studien sind bereits abgeschlossen.
- 40 EDC-Studien laufen zurzeit mit insgesamt 500 eingeschlossenen Patienten.
- Sämtliche neue Studien nutzen EDC, papierbasierte Studien werden an CROs outgesourct. Prinzipiell bietet EDC eine Vielzahl von Möglichkeiten für besseres Studienmanagement, Monitoring und kürzeren Query-Prozess im Vergleich zum papierbasierte Prozedere.
- Unter anderem wird der Prüfarzt bei allen anormalen und unerwarteten Eingaben umgehend alarmiert, die Meldung von SAEs kann ohne Verzögerung erfolgen und alle daraus resultierenden Punkte können direkt aufgezeigt und verfolgt werden.
- Für den Monitor hat es den Vorteil, dass das manuelle Überprüfen der Vollständigkeit der Dateneingabe wegfällt. Eine sorgfältige Einplanung

eines Systems von „Flags“ (elektronische Ausrufezeichen) markiert inkonsistente Daten, und hilft ihm, diese aufzufinden und zu erkennen. Zusätzlich kann der Monitor sich durch einen Vorcheck der Daten von zuhause aus besser auf den Besuch im Zentrum vorbereiten und die Zeit im Zentrum effizienter nutzen. Zeitfenster oder Scores werden automatisch überprüft.

- Indem man das elektronische Datenerfassungssystem (das CRF) mit den anderen Systemen (Arzneimittelsicherheit – Projektmanagement – Zentrallaboraten – elektronische Patientenfragebögen) verknüpft, erhält man eine verbesserte zusammenhängende Datenqualität. Darüber hinaus können solche EDC-Interfaces die Daten sowohl für den Prüfarzt zur integrierten Überprüfung der Daten als auch für den Sponsor für ein besseres Verfolgen und Steuern zugänglich machen.
- Dem Projektmanagement bietet EDC die Möglichkeit des zeitnahen Verfolgens von Patientenprofilen, Validity, Status, der Prüfarztvergütung und -Performance und des Monitoring Status. Zeitlich sofort verfügbare Daten können wiederum dem Sponsor helfen, gewissenhafte Entscheidungen über die daraus folgenden weiteren Schritte zu treffen. Die Messwerte können sowohl die Studie, das Prüfzentrum, den Patienten und die Teamarbeitweise betreffen.

In welchen Fällen ist EDC nicht geeignet oder bringt keinen Vorteil?

- Studien mit nicht standardisierten Projekten
- Studien mit sehr wenig Patienten pro Zentrum
- Phase-I-Studien, falls keine eigene Einheit im Haus vorhanden ist
- Offline-Systeme bei sehr großen Studien mit vielen Zentren

Zusätzlicher Aufwand ist nötig für

- Schulung über die Benutzung des Systems
- Hardware Zulieferung
- Helpdesks werden für beim Prüfzentrum auftretende technische Probleme wie dem Verbindungsaufbau, Passwortbenutzung oder unklaren Fehlermeldungen benötigt
- Zusätzlicher finanzieller Aufwand bei Einführung des Systems
- Abhängigkeit vom Systementwickler

Fazit: Obwohl es einige Probleme bei der Verwendung von EDC gibt, wurden diese in den letzten Jahren durch die wachsende Erfahrung weniger. Die wichtigste Voraussetzung ist natürlich ein gutes Design des eCRFs und die Bereitschaft des Prüfarztes, mit dem System zu arbeiten.

Case Study: Business Process Re-Engineering – The essential Ingredient to successful eDC Implementation – Graham Bunn, Quintiles

Bei dieser Präsentation wurde anhand einer Fallstudie erläutert: Entschließt sich ein Unternehmen (hier ein großes Auftragsforschungsinstitut), zur Einführung von EDC, ist ihm dringend zu raten, auch all seine Abläufe umzustrukturieren. Nur so können nämlich die Vorteile der Systemumstellung genutzt werden. Dieses Business Process Re-Engineering, „BPR“, beinhaltet:

- einen größeren, teamumfassenden Start-up-Prozess der Studie,
- eine Überarbeitung des eCRF Designs und des Zentrumstestprozesses,
- proaktives Site Monitoring, auch remote,
- aktive Beschleunigung des Datenbankschlusses.
- Auch das Projektmanagement muss EDC nutzen bei der Überwachung und Steuerung der Studie.
- Es darf keine „Informationsinseln“ mehr geben, alles muss integriert werden.
- Ineffiziente Papierprozesse müssen eliminiert werden.

Als Ergebnis werden Vorteile erzielt wie verbesserte Datenqualität, schnellere Durchführung der Studie, höhere Effizienz und „happy people“, was eine positive Akzeptanz der Mitarbeiter sowohl im Zentrum als auch beim Sponsor bedeutet.

... using our internet-based solution!

www.pmsbox.com

Dr. Oestreich+partner

Research + Marketing in Medicine + Pharmacy

Hansaring 102-104 Phone: ++49 (0) 221 / 9 12 87 10
50670 Cologne, Germany E-mail: opinfo@OandP-CRO.com





Vortragstechnisch war die Präsentation von Lisbet Gross (ALK-Abelló) gemeinsam mit Mette Mackeprang (Bruhn, H Lundbeck A/S) ein besonderes Highlight. Die beiden stellten in Form eines Streitgesprächs die Argumente „**Pro und Contra**“ EDC dar.

Ein weiteres wichtiges Thema wurde von Dr. Franck Schwartz (Ipsen) erörtert: **Auditing Clinical Data Management Processes**

Die ICH-Richtlinien (ICH E6 & E9) bieten wenig Information über Clinical Data Management Standards. Im September 2003 hat das „Good Clinical Data Management Practice“-Komitee ein Dokument veröffentlicht, welches Hilfestellung in Bereichen und bei Prozessen bietet, die nicht durch die vorhandenen Bestimmungen und Richtlinien abgedeckt werden. Darüber hinaus hat die FDA eine neue vorläufige Version ihrer Richtlinie: „Computerisierte Systeme in klinischen Prüfungen“ herausgegeben. Dieses Dokument gibt Richtlinien für computerisierte Systeme, die für die Erstellung, Modifikation, Aufbewahrung, Archivierung, Wiedergewinnung oder Übertragung klinischer Daten erforderlich sind, sei es um solche Daten überhaupt zu erhalten oder um sie bei der FDA einzureichen.

Nach dem CRF-Ausfüllen im Prüfzentrum durchlaufen die Daten ein Data Management System zum Zwecke ihrer Auswertung. Fehler können zu jedem Zeitpunkt des Datenflusses auftreten bis hin zur statistischen Analyse, bei der das Fehlen eines Kommas in einem SAS-Programm das Ergebnis der klinischen Prüfung komplett verändern kann. Ein einzelner Fehler im CRF

betrifft gewöhnlich den Datensatz eines einzelnen Patienten. Im Gegensatz dazu kann ein Fehler im Data Management Prozess (Fehler beim Aufbau der Datenbank, Fehler beim Datentransfer oder bei der Datenhandhabung ...) potenziell eine ganze Variable betreffen. Es ist ein fehlerloses Data Management nötig, da ein einzelner fehlender Wert ausreicht, eine Behördeneinreichung scheitern zu lassen.

Daher sind Audits des Data Managements wichtig und nötig. Im Falle eines outgesourcten Data Management gibt es zwei mögliche Audits:

- Das „Pre-Selektion Audit“ mit dem Zweck sicherzustellen, dass sowohl ein Qualitätssicherungssystem als auch Data Management Prozesse vorhanden sind, welche die Erstellung einer akkuraten Datenbank gewährleisten und garantieren, dass die Prozesse ausreichend dokumentiert sind. An diesem Punkt ist es besonders wichtig, das Computersystem genau unter die Lupe zu nehmen, da es eine wichtige Rolle beim Data Management spielt.
- Das „On going-Audit“ mit dem Zweck, das Projekt und die damit zusammenhängende Dokumentation zwischen den Erfordernissen der Sponsor-Spezifikationen und der CRO-SOPs abzugleichen. Hier ist es wichtig, den Schwerpunkt auf die passende Dokumentation, QC-Prozesse und Edit Checks, Validierung und Query-Lösungsprozesses und -Tracking zu setzen.

Zur Durchführung eines Audits braucht man eine Audit Checkliste. Folgende Punkte sollten zu einem Data Management Audit gehören:

- Organisation und Qualitäts-Management-System
 - SOP Management
 - Überprüfung der SOPs
 - Job-Beschreibung, Lebensläufe und Schulungsbelege
 - Einrichtungen (Sicherheit, Vertraulichkeit, Alarmsysteme, Archivierung)
- Projekt-Dokumentation
- CRF Guide
- Datenbankerstellung
- Dateneingabeprozess
- für Data Management benutzte Software
- Kodierungsprozess
- Entwicklung elektronischer Kontrollen (Checks) und Validierung

- Query-Bearbeitung
- Datenbank Transfer (für Daten außerhalb des CRFs, SAS-Export)
- Datenbank QC und -Audit
- IT
 - Hardware und Software Sicherheit
 - Backup und Wiederherstellungsprozesse
 - Virenschutz
 - Katastrophenplan zur Wiederherstellung der Daten
 - Kontrollen für eingeführte Änderungen

Die IT-Umgebung ist von besonderer Wichtigkeit, denn das Computersystem ist das Kernstück eines jeden Data Management Prozesses. Seine Software kann intern entwickelt oder fertig vom Anbieter erworben werden. Besonders eine eigene Entwicklung der Software benötigt passende SOPs, Qualitätsstandards, Richtlinien, Arbeitsanweisungen und eine Verfolgungsmatrix, um eine Verknüpfung jeder Spezifikation und ihre entsprechenden Kontrolle zu ermöglichen.

Die FDA empfiehlt folgende Dokumente auf Anfrage vorlegbar bereitzuhalten:

- Eine schriftliche Design-Spezifikation, die beschreibt, was die Software tun sollte und wie sie es tun sollte.
- Einen schriftlichen Test-Plan, der auf der Design-Spezifikation basiert und eine strukturelle und funktionelle Analyse enthält.
- Testergebnisse und eine Bewertung, warum diese Ergebnisse beweisen, dass die vorgegebene Design-Spezifikation eingehalten wurde.

Ein Datenfehler entsteht, sobald ein falscher Wert anstelle eines richtigen steht. Diskrepanzen zwischen Quelldaten und CRF können während eines Quelldatenabgleichs als Teil des Routine-Monitorings identifiziert werden. Er kann auch durch redundante Daten aufgefunden werden. Solche übergreifende Statistik kann durch Proc Univariate, Proc Freq und andere SAS-Prozeduren während des gesamten Verlaufs der Studie die Datenqualität sichern. Das Datenbank-Audit betrifft nämlich nur das CRF und Datenbankeingabe, nicht aber die interne Plausibilität. Diese muss durch geeignete Edit Check Spezifikation und Validierungsschritte sichergestellt werden. Eine Liste mit Plausibilitätskontrollen sollte folgende Punkte beinhalten:

- CRF-Seiten/Form
- getestete Variablen
- eindeutige Begriffszuordnung

Alle logischen Möglichkeiten müssen unter Benutzung eines Dummy CRFs getestet werden. Natürlich können Programmierfehler, die zu unsinnigen Queries führen, leicht identifiziert werden. Dafür ist das Auffinden eines Queries, welches fälschlicherweise nicht erscheint, ein schwereres Problem. Anzahl, Art, Ausmaß und Lokalisation der Fehler in der Datenbank müssen bei einem Datenbankaudit anhand eines repräsentativen Probedatensatzes berechnet und bewertet werden.

Ein letzter relevanter Punkt ist die Sample size, also die Patientenzahl, die statistisch signifikante Aussagen erlaubt. So dürfen bei kleinen Studien keine feststehenden Prozentzahlen genommen werden, sondern immer nur die Anzahl, die statistisch angemessen ist. Anhand von so genannten „Operating Characteristic Curves“ kann sichtbar gemacht werden, dass die Verwendung feststehender Prozentsätze unter ein akzeptierbares Qualitätsniveau fällt.

Der „Clinical Trial Summit 2005“ bot dem Besucher Informationen aus den aktuell interessantesten Themenkreisen der klinischen Forschung – dieses Angebot wurde von einer großen Teilnehmerzahl aus den verschiedenen Bereichen der „Szene“ angenommen. „Vision and Business“ ist es gelungen, die Besucher auf den neuesten Informationsstand zu bringen. Dank der glücklichen Auswahl der Tagungsorts und der professionellen Veranstaltungsleitung gab es genug Raum für wichtige Aktivitäten in den Vortragspausen, die sich nicht nur für eine kulinarische Stärkung, sondern auch für das Knüpfen neuer und die Auffrischung alter Kontakte anboten. Wir sind gespannt auf den „Clinical Trial Summit 2006“! █

Kontakte

Dr. Doris Langer
Wissenschaftliche Mitarbeiterin DZKF
E-Mail: doris.langer@dzkf.de

Dr. Amke Stuke
Dr. Amke Stuke Clinical Services
E-Mail: stuke@clinical-services.de