

Planung und Durchführung eines Routine Monitoring-Visit

Angewandte klinische Forschung: Was ist das? Wir bieten Informationen und praktische Tipps für Mitarbeiter in der klinischen Forschung der unterschiedlichsten Bereiche. In dieser und den folgenden Ausgaben werden das Berufsbild des Monitors, Aufgaben, Rechte und Pflichten sowie praktische Tipps in Form von Checklisten und Vorlagen für Formulare präsentiert. In dieser Folge wird die Planung und Durchführung eines Routine-Monitoring-Visit behandelt.

Autor: Klaus Blecher

Der Monitoring-Visit (Routine-Monitoring-Besuch)

Monitoring (Zentrumsmonitoring) ist das regelmäßige Überwachen einer Studie an einem Zentrum. Dies wird entweder durch persönliches Erscheinen des Monitors vor Ort und/oder durch ein regelmäßiges Telefonmonitoring gewährleistet. Es dient zum einen der Überwachung der Arbeit des Zentrums, aber auch in hohem Maße zur Klärung von Schwierigkeiten und Fragen die aus dem Zentrum kommen sowie der Motivation der Mitarbeiter. Auch muss die Versorgung des Zentrums mit Studienunterlagen gesteuert werden. Aber die wohl wichtigste Aufgabe liegt im Überprüfen der für die Studie erhobenen Patientendaten anhand der vorliegenden Patientenakten (Source Data Verification = Originaldatenüberprüfung). Hierfür ist auf jeden Fall zumindest ein medizinisches Basiswissen erforderlich. So kann z. B. die Einnahme bestimmter Medikamente auf Erkrankungen hinweisen, die

möglicherweise sonst nicht erwähnt werden, aber für die Studie wichtig sein können. Ohne medizinische Kenntnisse wird dann eine Beurteilung der Patienteneignung sehr schwierig.

Das Monitoring muss nach vorher vom Sponsor schriftlich festgelegten SOP (Standard Operation Procedures) erfolgen. Basierend auf diesen SOPs wird zumeist ein Monitoring-Manual erstellt, das als Handbuch des Monitors für die Durchführung der Besuche dient. Weiterhin werden Monitoring-Reports und auch andere Unterlagen für das Monitoring zur Verfügung gestellt (Templates für die Medikationszählung; Laborüberprüfung u. a.). Der Monitor muss sich also nicht für jede Studie selber Unterlagen erstellen, sondern diese sind normalerweise bereits vorgegeben. Immer häufiger werden diese Berichte als elektronische Daten zur Verfügung gestellt.

Für die Häufigkeit von Monitoring-Besuchen (Monitoring-Frequenz) gibt es keine offiziellen Stan-

dards. Diese wären auch sicherlich sehr schwer zu erstellen, da sich die Notwendigkeit von Besuchen sehr stark an der Art der Studie, an der Menge der eingeschlossenen Patienten und auch an zentrums-spezifischen Besonderheiten orientiert. Die GCP-Richtlinien (Kap. 2.4) sprechen sehr allgemein von der Pflicht, das Zentrum vor, während und nach Ende der Studie zu besuchen.

Auch die Empfehlungen – Phase 1: ca. 1 x Woche, Phase 2: alle 4 - 6 Wochen, Phase 3: alle 2 Monate und Phase 4 alle 2 - 3 Monate – geben nur eine Richtschnur, können aber nur selten exakt beachtet werden.

Zumeist gibt der Sponsor die Frequenz vor, häufig müssen aber diese Vorgaben im Laufe einer Studie an die tatsächlichen Verhältnisse angepasst (in den meisten Fällen erhöht) werden.

Der Ablauf der Besuche ist durch die jeweiligen SOPs des Sponsors vorgegeben.

Vorbereitung für den Routine-Monitoring-Besuch

- Terminvereinbarung: Alle Studienmitarbeiter sollten anwesend sein. Niemand muss die gesamte Zeit anwesend sein, aber für ein Abschlussgespräch sollte ausreichend Zeit zur Verfügung stehen.
- Terminbestätigung: kurz vorher schriftlich (Fax; E-Mail; Brief), damit man sich im Zentrum daran erinnert. Teilen Sie mit, welche Unterlagen Sie unbedingt benötigen (in manchen Kliniken dauert die Bereitstellung von Patientenakten aus dem Archiv einige Tage).
- To-do-Liste erstellen: noch fehlende Unterlagen, Fragen über Patienten usw.

Ablauf des Routine-Monitoring-Besuchs

Jeder Monitor wird sich im Laufe der Zeit einen eigenen Plan machen, wie ein Monitoring-Besuch ablaufen soll. Der hier aufgezeigte Ablauf kann daher nur ein Vorschlag sein:

- Überprüfung der Zentrumsunterlagen (Investigator [Site] Study Master File): Sind fehlende Unterlagen besorgt, ergänzt? Sind alle Unterlagen aktuell?
- Überprüfung der Patientenunterlagen: Einverständniserklärung, Patienten-CRF-Seiten, Patientenakte, Medikationsrückgabe, (S)AE-Berichte
- Überprüfung der Studienmedikation (Ablaufdatum, genaue Dokumentation Ausgabe an die Patienten)
- Überprüfung weiterer studienspezifischer Unterlagen und Hilfsmittel (alle Hilfsmittel noch vorhanden?)
- Abschlussgespräch mit Mitarbeitern des Zentrums

Source data Verification/Originaldatenvergleich

Laut GCP wird eine Datenverifizierung im Rahmen klinischer Studien gefordert. Sie dient der Überprüfung der Richtigkeit, Vollständigkeit und Nachvollziehbarkeit der erhobenen Daten in den Dokumentationsbögen (CRFs). Diese Originaldatenkontrolle gehört zu den Hauptaufgaben des Monitors. Da eine direkte Einsicht in die Patientenkrankenakte aber gegen das Datenschutzgesetz in Deutschland verstößt, ist der Patienteneinverständniserklärung ein entsprechender Passus zugefügt, der die Einwilligung zur Einsicht und zur Weitergabe der Daten in anonymisierter Form (per Initialen) an den Auftraggeber und an zuständige Überwachungsbehörden beinhaltet. Der Originaldatenvergleich kann grundsätzlich auf zwei unterschiedliche Arten durchgeführt werden:

- A:** der 100%-Check: Alle Parameter der Dokumentationsbögen, die durch die Patientenakte verifizierbar sind, werden überprüft.
- B:** Eckdatenkontrolle: Nur ausgewählte Parameter, die für die Studie von besonderer Bedeutung sind, werden überprüft.

Nach dem Besuch

- Erstellen des Monitoring-Reports: Hier sollten alle Punkte aufgeführt werden, die während der Visite überprüft wurden, aber auch deren Ergebnisse sowie Fehler, Probleme und Lösungsvorschläge. Auch sollte dokumentiert werden, ob Probleme seit der letzten Visite gelöst wurden oder ob sie immer noch bestehen.
- Größere Probleme sind mit dem verantwortlichen Studienleiter des Sponsors zu besprechen.
- Abschlussbrief für das Zentrum: Hier sollten noch mal alle Punkte aufgeführt werden, die während des Besuchs aufgefallen sind und auch die mit dem Zentrum besprochenen Lösungsmöglichkeiten.

Die wichtigste Aufgabe des Monitors ist die Überprüfung der Datendokumentation auf Vollständigkeit, Richtigkeit und Plausibilität sowie deren richtige Übertragung in den Patientenordner (CRF). Notwendige Korrekturen sollten – wenn immer möglich – bereits während des Besuchs durch den Prüfarzt gemacht werden. Sollte während eines Besuchs der Verdacht auftreten, dass die vorhandenen Daten nicht der Realität entsprechen oder gar gefälscht wurden, empfiehlt es sich, während des Monitoring und des Abschlussgesprächs nach weiteren „Beweisen“ zu suchen. Der Verdacht ist dann dem Sponsor zu melden, er sollte sich um das weitere Vorgehen kümmern (z. B. Audit, weitere Monitoring-Besuche zur Erhärtung des Verdachts). ■

— Kontakt:

— Klaus Blecher
 — Bachstraße 16, D-56321 Brey
 — Tel.: +49 2628 987039
 — E-Mail: kbm-monitoring@t-online.de

Routine-Monitoring-Visit

Während des Routine-Monitoring-Besuchs werden folgende Punkte besprochen und auf vorgegebenen Formblättern genauestens dokumentiert (Monitoring Visit Report)

Patientenstatus

- Anzahl der vorgesehenen Patienten
 - Anzahl der voruntersuchten Patienten
 - Anzahl der in der Studie befindlichen Patienten
 - Anzahl der vorzeitig ausgeschiedenen Patienten
 - Anzahl der abgeschlossenen Patientenbehandlungen

 - Entspricht die Patientenaufnahme der Planung?

 - Unerwünschte Ereignisse seit dem letzten Monitoring-Besuch
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Ordnungsgemäß gemeldet und dokumentiert
-

Datenverifizierung

- Überprüfung der Daten auf Richtigkeit, Vollständigkeit und Nachvollziehbarkeit
 - Alle Daten ordnungsgemäß anonymisiert
 - Überprüfung des protokollgemäßen Studienablaufs
-

Kontrolle der Prüfmedikation

- Überprüfung der adäquaten Lagerung
 - Bestand korrekt
 - Randomisierungsreihenfolge eingehalten
 - Medikationslogbuch korrekt geführt
 - Medikamentenbestand ausreichend
-

Labor

- Laborbefunde abgeheftet
 - Überprüfung auf klinisch relevante Laborwerte
-

Prüfarztordner

- Kontrolle der Patientenaufklärung und Einholung der Einverständniserklärung der Patienten
 - Überprüfung des Prüfarztordners auf Vollständigkeit und Aktualität
-

Sofern neue Prüfmedikation dem Zentrum übergeben wird, muss dies schriftlich bestätigt werden. Auch neue Informationen, die die Studie betreffen, sind zu übergeben (Änderungen im Prüfplan, neue Erkenntnisse über das Prüfpräparat)
