

Probleme der Datenqualität bei klinischen Prüfungen

Wolfgang Kleiber

Korrespondenzadresse:

Wolfgang Kleiber
Clinical Research Associate
Berckhauserstraße 22
90409 Nürnberg
DEUTSCHLAND

Lässt man 12 Jahre Monitortätigkeit Revue passieren, so lassen sich im Prozess der Gewinnung korrekter Studiendaten einige Veränderungen feststellen. Am augenfälligsten ist die enorme Zunahme der Queries, mit denen die Prüfer überschüttet werden. Deren Quantität wie Qualität belastet nicht nur immer wieder die Zusammenarbeit zwischen Monitor und Prüfer, ihre Vielzahl ist auch nicht verständlich vor dem Hintergrund sicherer Guidelines und gewachsener Professionalität bei Prüfern wie Monitoren.

Elementare Anforderungen der Guten Klinischen Praxis, die früher immer wieder langwierige Debatten zwischen Monitor und Prüfer nach sich zogen, sind weitgehend zur Selbstverständlichkeit geworden. So findet man nur noch selten Korrekturen durch Unkenntlichmachen der Fehleintragungen. In der Regel sind Korrekturen mit vollständigem Datum und Namenskürzel abgezeichnet. Auseinandersetzungen um deren Notwendigkeit gehören der Vergangenheit an. Patientenunterlagen, die nur aus einer Karteikarte mit den persönlichen Daten des Patienten und dem Datum des ersten Studienbesuches bestehen, wurden schon lange nicht mehr präsentiert. In aller Regel sind die Quelldaten sorgfältig und vollständig dokumentiert. Der Zugang zu allen einen Patienten betreffenden Unterlagen, die in einem Studienzentrum vorhanden sind, ist selbstverständlich geworden, ebenso das Bewusstsein über die Notwendigkeit deren Archivierung über den vorgesehenen Zeitraum. Die Erfordernis, alle unerwünschten Ereignisse und nicht nur Nebenwirkungen der Prüfsubstanz in die Studiendokumentation aufzunehmen, sind längst akzeptiertes Gemeingut unter Prüfarzten geworden.

Trifft man Monitor-Kollegen, so hört man fast immer, dass sie über die von Standard Operating Procedures (SOPs) geforderten Quoten hinaus in der Regel die Daten in den Case Report Forms (CRFs) zu 100 % mit denen in den Patientenunterlagen vergleichen. Bei allen frei einzutragenden Daten wie Vor-

und Begleiterkrankungen, Begleitmedikation und unerwünschten Ereignissen erfolgt dieser Vergleich oft sogar in beide Richtungen: Finden alle Eintragungen im CRF ihre Entsprechung in den Patientenunterlagen und sind alle dort auffindbaren Daten auch ins CRF aufgenommen worden? Die Fehlerquote, die danach zu verzeichnen ist, dürfte sehr gering sein. Die Zahl falsch ins CRF übertragener Daten, die bei einer Plausibilitätsprüfung auffallen können, ist wiederum sehr niedrig.

Wenn also nicht in der schlechter werdenden Qualität der Arbeit von Prüfern und Monitoren die Quelle für die Flut an Queries zu finden ist, die zunehmend in die Prüfzentren brandet, so kann vielleicht eine differenzierende Betrachtung der Queries selbst, einen Schritt zur Klärung dieser Frage bedeuten.

- Eine tatsächlich von der Genauigkeit, mit der der Prüfplan eingehalten wird, abhängige Zahl der Queries besteht aus Fragen zu Daten, die darauf hindeuten, dass eventuell gegen den Prüfplan verstoßen wurde. Die Richtigkeit dieser Daten soll vom Prüfer noch einmal bestätigt werden, quasi als Bekenntnis seines Fehlers. In der Vergangenheit wurden Prüfplanverstöße, die dem Monitor aufgefallen sind, entweder nur im Monitorbericht oder auf gesonderten Formblättern festgehalten und erläutert. Monitorberichte finden nach eigenen Eindrücken bei der nachgelagerten Bearbeitung und Bewertung von Studiendaten keine Berücksichtigung mehr.
- Häufig geht es auch um Lesbarkeitsfragen. Sie hängen nicht selten ab vom Lay Out einer CRF-Seite: Wo nur 3 cm Spaltenbreite zur Verfügung stehen, um Medikamente bzw. deren Indikationen einzutragen, werden Queries vorprogrammiert.
- Abkürzende Schreibweisen, die der Prüfer als eindeutige Form der Dokumentation ansieht, wie „dito“ oder „—” —“ für sich wiederholende Daten in Tabellen, werden zurückgewiesen. Auch wenn die Einheiten für alle Werte einer Spalte gleich lauten und nur einmal im Kopf der Spalte eingetragen sind, etwa „mg“ für wechselnde Dosierungen derselben Substanz, so wird dies ebenso wenig als eindeutige Dokumentation akzeptiert wie Striche für nicht vorhandene Werte, etwa wenn der Beginn einer Begleitmedikation nicht dem Tag oder auch nicht dem Monat nach bekannt ist. Wiederkehrend verwendete Abkürzungen sollen in einzelnen Queries zu jeder CRF-Seite, auf der sie vorkommen, durch komplett ausgeschriebene Namen ersetzt werden. Erklärungen des Prüfers, welche einheitlich wiederkehrenden Abkürzungen (etwa für

lange Labornamen) in allen CRFs seines Zentrums für welche Labors gelten, werden missachtet.

- Hinweise auf fehlende CRF-Seiten werden als zu beantwortende Queries formuliert. Ob es Gründe gibt, die entsprechende Seite noch im Zentrum zu belassen, wird nicht geprüft. Monitorberichte, die entsprechende Erläuterungen beinhalten, dringen mit Sicherheit nicht zu den Queries produzierenden Instanzen durch. Bisweilen liest man auch den Hinweis, dass eine CRF-Seite fehlt, unmittelbar neben inhaltlichen Rückfragen zu eben dieser Seite.
- Zum Teil werden auch verwendete Einheiten einzelner Laborparameter trotz vorliegender Normwerttabellen in Frage gestellt. Dazu folgende Beispiele: Es wird bezweifelt, dass venöses Blut verwendet wurde, weil die verwendete Maßeinheit für CO₂ laut Angaben des Labors eines Zentrums „mmHg“ ist, statt der anscheinend erwarteten „mmol/l“. Oder: Zehnerpotenzen bei Massen- und Volumenwerten sollen verändert werden, die Datenbank kann nicht 400 mg/dl als identisch mit 0,4 g/dl oder 4 g/l identifizieren. Oder: Sind Harnstoffwerte eines Patienten außerhalb der Norm, wird nachgefragt, ob das Labor „BUN“ oder „UREA“ bestimmt. Bei laufenden Laborkontrollen von Patienten mit entsprechender Studierkrankung ergibt dies eine Vielzahl von Rückfragen, die sich am Beginn der Studie weder Sponsor noch Prüfer und Monitor vorstellen konnten. Wohlgemerkt: solche Queries werden gestellt, nachdem diese Studie über ein Jahr läuft und die Laborunterlagen komplett dem Datenmanagement zur Verfügung standen!
- Bei einer Studie, bei der im CRF Handelsnamen für Medikamente und deren Wirkstoffe eingetragen werden sollten, wurde vom Plausibilitätsprogramm ein Großteil der Medikamente oder der Wirkstoffkomponenten als dem WHO-Dictionary unbekannt behauptet. Paradoxaerweise wurde gleichzeitig bemängelt, dass die Dokumentation genau dieser Substanzen im CRF fehlen würde. Als Lösung druckten die Prüfer dann alle Fachinformationen der betroffenen Medikamente aus dem Austria Codex aus und legten sie als Beweis für deren Existenz ihren Antworten bei – vorsichtshalber in Kopie für jedes einzelne CRF!
- Bei mehreren Studien in den letzten Jahren basierten Queries auf falsch in die Datenbank eingegebenen Daten. Dabei war der Prozentsatz der vom CRF in die Datenbank falsch übertragenen Daten höher als der Übertragungsfehler von der Krankenakte in das CRF. Man muss sich

hier fragen, wie viele falsche Daten in die Datenbank eingingen, die nicht vom Plausibilitätsprogramm als auffällig empfunden wurden.

- Häufig werden unsinnige, redundante oder durch vorausgegangenen Queries geklärte Fragen vorgelegt. Nicht nur bei der Eingabe der Daten, auch bei der Sichtung und Formulierung von Queries wird offenbar an qualifiziertem Personal gespart.
- Aus Zeit- und Kostengründen werden Antworten auf Queries nicht mehr durch den Monitor kontrolliert. Obige Erfahrungen zeigen, dass dies nötig wäre.
- Vor allem bei multinationalen Studien werden nationale Projektleiter, Prüfer und Monitore durch das Datenmanagement mit Listen von fehlenden Visiten und CRF-Seiten konfrontiert. Diese vor allem bei Studien mit sehr engen Terminvorgaben durchaus sinnvollen Übersichten verlieren aber ihren Wert, wenn vierzehn Tage nach dem Versand der fertigen CRF-Seiten an den Sponsor Listen zirkulieren, in denen nicht das geringste Update der fehlenden CRF-Seiten zu erkennen ist. Oder wenn drei Monate, nachdem die letzte Follow Up Untersuchung eines abgebrochenen Patienten dem Datenmanagement vorliegt, immer noch die Unterlagen für die bekanntermaßen nicht durchgeführten Visiten als ausständig bezeichnet werden.

Es ist zum Ende einer Studie oft zu bemerken, dass der Elan und das Interesse an der Studie seitens der Prüfer in dem Maße schwindet, wie sich oben skizzierte Phänomene häufen. Nicht selten wird der Eindruck geäußert, dass auf ihre Kosten das Datenmanagement (bei unterstellter Honorierung pro Query) sein Honorar zu steigern versucht.

Durch falsche Listen fehlender CRF-Seiten versucht das Datenmanagement auf Kosten des Rufes der Prüfer und Monitore, ja sogar nationaler Filialen des Sponsors, eine Generalabsolution für den Fall zu konstruieren, dass das vertragliche Zeitlimit überschritten wird. Eine Maßnahme, die allen Beteiligten zusätzliche Zeit, aber auch Motivation kostet.

Dies alles nährt die Befürchtung, dass die kontinuierliche Verbesserung der Datenlage in den Zentren durch den anschließenden Umgang mit den Studiendaten neutralisiert wird.