



elektronische post

Beiträge zur Guten Praxis in Medizin und Wissenschaft

Sendung 5

Hamburg, den 4. Juni 2002

Dr. med. Ulrich Paschen, Angelika Bastek
Stabsstelle Medizinische Qualitätssicherung, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Qualitätssicherung in der Klinischen Prüfung

Einleitung

Kann die moderne Pharmakologie über Zweifel an der Qualität ihrer Arbeit erhaben sein? Die Erfolge der Arzneimittelentwicklung des letzten Jahrhunderts lassen leicht vergessen, wie durchdrungen von Ehrgeiz, Aberglauben, Gewinnsucht die Welt der Arzneimittel ist. Die Leichtgläubigkeit bei Heilmitteln lässt die Menschen auf einfachste Täuschungen hereinfallen. Erst die Einführung der wissenschaftlichen Methode am Anfang und die Regulierung des Marktes durch Zulassungsverfahren in der Mitte unseres Jahrhunderts haben einigermaßen Klarheit geschaffen, zumindest wurde der Vorsprung der wirksamen und sicheren Produkte gesichert. Arzneimittel, die sich der rigorosen Forderung nach einem Qualitätsnachweis stellen, nennen sich stolz ethische (!) Präparate. Das macht gleichzeitig deutlich, dass längst nicht alle Heilmittel diesem Anspruch genügen. Immer noch gibt es genügend Produkte auf unserem Arzneimittelmarkt, die auf die Gutgläubigkeit der Menschen setzen.

Qualitätssicherung bei der Herstellung von Arzneimitteln reicht weit vor die Zeit

der industriellen Produktion in die handwerkliche Tradition des Apothekers zurück. Zunächst standen Nachweise für die Reinheit des Arzneimittels und die verantwortungsvolle Herstellung durch den Apotheker im Vordergrund (Paschen 2000).

Erst in den letzten zwanzig Jahren wurde der Qualitätsgedanke auch auf die Wirksamkeit und Sicherheit des Produktes ausgedehnt. Voraussetzung dafür war die Entwicklung der experimentellen Methoden in der Pharmakologie, die eng mit dem Sieg der kritisch wissenschaftlichen Methode in der Naturwissenschaft verbunden ist.

Qualität von Arzneimitteln ist aber nicht allein ein Problem des Wissens und der akademischen Redlichkeit. Qualitätssicherung bei Arzneimitteln ist immer eine Frage der Verantwortung für das Produkt, die Produkthaftung. Immer gaben so spektakuläre Katastrophen wie die Thalidomid-Affäre den Anlass, den Verbraucher vor gefährlichen und irreführenden Produktaussagen zu schützen.

Zweifellos basieren nationale Zulassungsverfahren (neben protektionistischen Absichten) auf der Idee der Qualitätssiche

rung, die der Staat bei Arzneimitteln zu seinen Garantienpflichten zählt.

Darum ist die Kernfrage keine akademisch-wissenschaftliche, sondern eine eminent wirtschaftliche: Wie kann der pharmazeutische Hersteller überzeugend (nötigenfalls vor dem Gericht) den Nachweis (evidence) führen, dass seine Aussagen zu seinem Arzneimittel haltbar sind? Unbestritten ist seine Verantwortung für die pharmazeutische Qualität. Die Frage der Sicherheit des Arzneimittels folgt zwangsläufig. Viel schwerer hatte es da die Wirksamkeit eines Arzneimittels. Während die FDA den Nachweis der Wirksamkeit bereits in den dreißiger Jahren erwartete, blieb diese Forderung in Deutschland bis zum Arzneimittelgesetz 1976 umstritten. Wir dürfen jedoch nicht übersehen, dass erst die Einführung der randomisierten, geblindeten klinischen Studie durch A. B. Hill und die pharmakokinetischen Erkenntnisse die methodische Basis für den Wirksamkeitsnachweis legten. (Rosser 1995).

In den Zulassungsverfahren halten sich aber hartnäckig Zweifel an der Redlichkeit vieler klinischer Forscher, die Appelle an den Ehrenkodex der Wissenschaftler (Beispiel DFG) nicht beseitigen konnten. Der klassische Wissenschaftsbetrieb vertraute darauf, dass Fehler, Irrtum, sogar vorsätzliche Täuschung sich irgendwann zu erkennen geben. Man erwartet, dass Experimente wiederholt und Erkenntnisse auf die Probe gestellt werden. Was nicht reproduzierbar ist und sich im Alltag nicht bewährt, werde bald zurückgezogen und vergessen. (Kohn 1986)

Für Arzneimittel gilt das nur begrenzt. Fast immer ist die Wiederholung eines Experimentes nicht nur wegen des aufwendigen Prüfablaufes extrem schwierig: Meist sind die Kosten erschreckend hoch oder die Ereignisse, die untersucht wurden, sind so selten, dass niemand diesen

Weg gehen wird. Bestätigende Ergebnisse genießen viel größere Anerkennung als negative. Bei chemischen Substanzen kommt noch hinzu, dass die Prüfsubstanzen Patentschutz haben und außer dem Patentinhaber niemand Interesse an dem Stoff hat.

Schon pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen werden fast nie nur zur Überprüfung eines Ergebnisses wiederholt. Noch seltener wird jemand eine klinische Prüfung wiederholen.

Studien mit Arzneimitteln müssen aus sich selbst überzeugend sein. Sie müssen selbst fehlerfrei sein, richtig und nachvollziehbar von Anfang an. Jeder Schritt muss rückverfolgbar, nicht nur wiederholbar sein.

Gegenstand der Betrachtung

Der Qualitätssicherungsgedanke in der klinischen Forschung hat seinen Ursprung in ihren grundsätzlich anderen Bedingungen. Im Sinne der modernen Qualitätssicherung verpflichtet sich der Untersucher eines Arzneimittels selbst, den Nachweis zu führen, dass seine Studie korrekt ausgeführt wurde. Gegenstand der Betrachtung ist die Qualität der klinischen Prüfung, die selbst eine Methode des Qualitätsnachweises für das Arzneimittel darstellt. Qualitätssicherung in der Forschung ist ein Qualitätsnachweis für das Prüfmittel „klinische Prüfung“.

Abgrenzung der Qualitätssicherung

Für Kontrolle der Arzneimittelqualität gibt es unterschiedliche Motive, Protagonisten und Methoden. Das hat zu Überschneidungen geführt, die den eigentlichen Auftrag der Qualitätssicherung und das Neue daran nicht leicht erkennen lassen. Eine Abgrenzung ist nötig, um nicht falsche Erwartungen zu wecken, anderer-

seits aber auch, um den Begriff nicht bis zur Inhaltslosigkeit auszudehnen.

Expertenbegutachtung

Qualitätssicherung erhebt nicht den Anspruch der fachlichen Bewertung von Studien. Die Formulierung des Untersuchungszieles, Begründung, ob die Untersuchung überhaupt nötig ist, Abgleich mit den bereits vorliegenden Befunden, Beurteilung des Prüfdesigns und der daraus abgeleiteten Prüfplanung sind Fachfragen, die die Experten wie Kliniker, Pharmakologen, Biometriker und erfahrene Prüfarzte diskutieren müssen. Hier sind andere als rein wissenschaftliche Fragen zu klären: Wo sind weiterführende Ergebnisse zu erwarten? Welche Lücken sind durch Untersuchungen zu schließen? Wie groß ist der Nutzen, den man sich vom Präparat verspricht? Wie ist das Angebot am Markt? Wie zuverlässig werden die Aussagen zu Wirksamkeit und Sicherheit ausfallen? Solche Fragen lassen sich nicht nach einem formalen Muster beantworten. Sie überhaupt zu stellen, obliegt den Experten, wenn auch ihre Antworten nachvollziehbar sein müssen. Die Angemessenheit einer Untersuchung ist vielmehr eine Frage der Ziele, die man mit ihr verfolgt, als eine Frage der Qualität.

Ethik-Kommission

Die ethischen Grundsätze zur Forschung am Menschen, die weltweit Autorität erlangten (Kraus 1974) wurden als Reaktion auf Versuche formuliert, die jeder Wissenschaftlichkeit entbehrten. Das ohnehin tief verwurzelte Misstrauen gegen Forschung und einige spektakuläre Fälle groben Fehlverhaltens haben zu der Forderung geführt, Forschungsvorhaben nur nach einer Beratung durch eine Kommission (Institution Review Board oder Ethik-Kommission) zuzulassen, die unabhängig ist von der durchführenden Institution.

Ethik-Kommissionen erheben nicht den Anspruch einer wissenschaftlichen Vorprüfung. Sie prüfen, ob die ethischen Grundsätze der klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen eingehalten werden. Ihre Leitlinie ist die „Empfehlung für Ärzte, die in der biomedizinischen Forschung am Menschen tätig sind“ (Deklaration von Helsinki) (Weltärztebund 1996). Vorrangig ist die Sorge um die Achtung des Selbstbestimmungsrechtes der Studienteilnehmer und um ihr Wohl, das Vorrang hat vor jedem Forschungsinteresse.

Übersehen wird oft, dass die Deklaration noch andere Forderungen für ethisch unverzichtbar hält: keine Studie ohne Prüfplan, nicht ohne fachlich qualifizierte Leitung und immer durch einen Bericht abgeschlossen. Die Einhaltung auch dieser Forderungen und der damit zusammenhängenden gesetzlichen Bestimmungen muss von der Ethik-Kommission geprüft werden. So verweigern Ethik-Kommissionen mit Recht ihr Votum, wenn Unklarheiten zum Versicherungsschutz der Probanden bestehen, wenn statt Prüfplänen nur allgemeine Absichtserklärungen eingereicht werden oder wenn die Aufklärung verharmlosend formuliert ist. Von berufsrechtlich großer Bedeutung ist der Umgang mit den persönlichen Daten der Studienteilnehmer und die ausdrückliche Entbindung von der Schweigepflicht gegenüber Monitoren, Auditoren und Inspektoren der Zulassungsbehörden. Die Ethik-Kommission muss nicht zu jedem Detail Sachverstand beiziehen. Sie muss aber fachlich und juristisch darüber urteilen können, ob die Begründung des Prüfplanes fachlich überzeugend dargelegt wird, ob die Untersucher integer sind und ob die Studie nach dem Stand von Wissenschaft und Technik mit Aussicht auf Erfolg durchgeführt werden kann.

Viel häufiger als heute üblich sollten sich Ethik-Kommissionen auch davon über-

zeugen, zu welchem Abschluss die Studien gekommen sind und ob bei der Durchführung schwerwiegende Störungen aufgetreten sind. Dafür könnten sie sich zumindest das Zertifikat einer unabhängigen Prüfung, eines Audits der Qualitätssicherung, vorlegen lassen.

Ethik-Kommissionen tragen wesentlich zur Qualität von Studien bei, sie unterliegen aber selbst der Pflicht der Qualitätsnachweisführung. Ihre Tätigkeit ist fester Bestandteil der ordnungsgemäßen Studiendurchführung. Leider sind auch Ethik-Kommissionen nicht mehr über alle Zweifel erhaben.

Projektmanagement

Am leichtesten fällt die Abgrenzung der Qualitätssicherung zum Projektmanagement. Große internationale Studien werden von professionellen Projektmanagern gelenkt, die sich (wenn der wissenschaftlich-methodische Teil erst einmal festgezurr ist) auf den eigentlichen Ablauf konzentrieren. Ressourceneinsatz, Zeitpläne, Koordination von Unteraufträgen wie Laboruntersuchungen, Prüfmusterherstellung sind Aufgaben der Qualitätslenkung, nicht der Qualitätssicherung.

Die Projektleitung hat Lenkungsaufgaben. Sie wird darin von angemessen ausgebildeten Personen unterstützt, die mit dem Prüfvorhaben aufs Beste vertraut sein müssen. Die grundlegenden Dokumente für die Arbeit der Monitore sind Prüfplan, Zeitplan und eigene Arbeitsanweisungen (Standard Operating Procedures). Die prüfplankonforme, zeitgerechte und wirtschaftliche Projektsteuerung unterliegt der Überprüfung durch Auditoren, die selbst an solchen Steuerungsaufgaben nicht beteiligt waren. Auditoren wiederholen nicht einfach die Arbeit der Monitore, als sei doppelte Kontrolle immer besser. Projektmanagement ist nicht Qualitätsmanagement – ein häufiges Missverständnis, weil kaum eine Anstrengung im Studien-

ablauf so sehr die Qualität „sichert“ wie das Projektmanagement!

Behördliche Inspektionen

Die Zulassungsbehörden beanspruchen das Recht, bei Zweifeln an der ordnungsgemäßen Durchführung, aber auch ohne Anlass jeden Schritt der klinischen Prüfung bis hin zur gesamten Studiendurchführung einschließlich Tätigkeit der Ethik-Kommission von außen zu prüfen. Die Zulassung eines Arzneimittels stützt sich auf die Belege, die der Antragsteller vorlegt. Das beginnt mit den pharmazeutischen, pharmakologischen und toxikologischen

Daten und setzt sich dann in das klinische Dossier fort.

Die Zulassung wird nur selten mit einer oder einigen wenigen Studien beantragt. Allein wegen der Menge vorgelegter klinischer Studien kann die Behörde nicht alle Untersuchungen bis ins Detail selbst nachprüfen. Die Behörde müsste auch die Kosten trage, was schwer zu vermitteln ist. In den meisten Fällen stützen sich Behörden auf die Zertifikate der vom Sponsor bezahlten Auditoren. Nur in Ausnahmen oder um einen allgemeinen Eindruck über die Qualitätslage von großen Forschungseinrichtungen zu erhalten, werden Inspektoren Studienzentren aufsuchen und die Dokumentation vor Ort überprüfen.

Grundsätzlich wenden Inspektoren die selben Techniken an wie die Auditoren der Prüfeinrichtungen. Sie kommen lediglich erst am Ende der Studie, vielleicht sogar einige Jahre nach deren Abschluss, während die Qualitätssicherung die Studie innerhalb der Einrichtung zeitnah und bei Anlass während des Studienablaufes prüft. Wenn der Inspektor kommt, geht es ums Ganze: Fehler lassen sich nicht mehr beheben oder durch Wiederholung wettmachen.

Wegen des größeren zeitlichen Abstandes treffen behördliche Inspektoren oft nicht mehr auf die Menschen, die mit der klinischen Untersuchung beauftragt waren. Sie müssen darauf vertrauen, dass zumindest die Qualitätssicherung den Hergang aus der Dokumentation lückenlos rekonstruieren kann. Nach einer Inspektion kann nichts mehr nachgebessert werden- es geht um Annahme oder Ablehnung, also immer um sehr viel Geld. Das können die Inspektoren nicht ändern, selbst wenn sie der Prüfeinrichtung freundlich gesonnen sind, was längst nicht immer so ist. Inspektionen werden allein deswegen ihren Schrecken nie verlieren.

Die Aufgabe der Qualitätssicherung

Die Beiträge der geschilderten Funktionen zur Qualität klinischer Studien sind unstrittig. Qualitätssicherung (oder moderner: Qualitätsmanagement) hat aber eine genuine, davon unterscheidbare Aufgabe. Sie dient der Überzeugung, der Schaffung von Vertrauen und der Verlässlichkeit, die anders nicht erlangt werden kann.

Überzeugt werden müssen zunächst natürlich die Zulassungsbehörden, das wird schnell anerkannt. Leider beugen sich viele Einrichtungen lediglich diesem äußeren Druck. Sie übersehen dabei den Vorteil, den sie selbst aus ihren Qualitätssicherungsbemühungen ziehen können: Sie selbst überzeugen sich vom ordnungsgemäßen Ablauf, vergewissern sich der Vollständigkeit, spüren Fehler zu einem Zeitpunkt auf, zu dem sie sich noch reparieren lassen.

Dabei hat es sich einfach als praktisch erwiesen, dass jemand unvoreingenommen Tätigkeiten auf Vollständigkeit, Richtigkeit und dauerhafte Dokumentation prüft. Jeder kennt den Effekt, wenn man weiß, das jemand zusieht. Der Qualitätssicherer ist vergleichbar dem Notar bei einer Beurkundung, einem Zeugen vor Gericht oder einem Makler bei einem

Geschäft: Er ist nicht der Besserwisser, sondern der Unabhängige Dritte (die „Third Party“), eine Idee, auf der alle Qualitätsnachweisführung aufbaut und mit der Vieles im Leben erst möglich wird, in dem sie das nötige Vertrauen schafft.

Qualitätssicherung im Prozess

Qualitätsforderungen

Wir durften in den letzten Jahrzehnten miterleben, wie man sich weltweit auf nahezu einen einzigen Standard für die Prüfung von Arzneimitteln geeinigt hat. Das konnte nur gelingen, weil die Ausgangsidee sehr einfach und pragmatisch war. Man hat nicht erforscht, wozu die vermeintlich besten Hersteller in der Lage sind oder was einige für machbar halten würden. Man hat auch kein statistisches Mittel über alle pharmazeutischen Hersteller errechnet. Der Streit, was realisiert ist und was überhaupt machbar wäre, hätte endlos gedauert. Statt dessen hat man gefragt, was ein Hersteller wohl erfüllen müsste, um ihm zu vertrauen und ihn „gut“ zu nennen, unabhängig davon, ob diese Forderungen schon erfüllt werden oder nicht. Auf einen solchen Forderungskatalog konnte man sich viel schneller einigen. Ergebnis war die „Good Manufacturing Practice Guideline“ der WHO, die als „pharmazeutische Betriebsverordnung“ in deutsches Recht übernommen ist. (WHO 1978)

Nach einigen offensichtlichen Täuschungsversuchen und schwer nachvollziehbaren Untersuchungen der toxikologischen Forschung hatte die FDA in den siebziger Jahren dieselbe Frage an das nicht-klinische Labor gestellt: Wie sollte ein Forschungslabor organisiert sein und wie soll eine „gute“ toxikologische Prüfung aussehen? Heraus kam die „Good

Laboratory Guideline“ (GLP) der Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD 1983), die solchen Untersuchungen weltweite Anerkennung verschaffte. Das hebt die Qualität und senkt die Kosten zugleich. Tierversuche lassen sich auf das unumgängliche Maß reduzieren.

Die Grundsätze einer Guten Laborpraxis lassen sich ohne Bruch auf die Klinik übertragen. Was für Tierversuche zutraf, musste erst recht für biomedizinische Forschung am Menschen gelten. Man kann die GCP als Weiterentwicklung der GLP lesen. Hinzugefügt wurden die Ethik-Kommission und das Monitoring, um die Verantwortung des Sponsors stärker zu betonen. Trotzdem war der Weg zu einer international anerkannten „Guten klinischen Praxis“ ungleich länger: Nach den ersten Entwürfen 1978 und verschiedenen nationalen Initiativen war die europäische GCP-Empfehlung von 1990 der erste multinationale Standard, dem 1996 die internationale Version der International Conference on Harmonisation folgte. (EMA 1996)

Die GCP hat in der Deklaration von Helsinki ihre ethische Grundlage. Genauso stark ist aber der Entschluss, alle Forderungen an die „gute“ Prüfung explizit zu formulieren. Nur so lässt sich ihre Erfüllung auch prüfen. Das hat zu einer kaum noch übersehbaren Menge von Empfehlungen, Richtlinien, Verordnungen und Gesetzen geführt, die von allgemeinen Regeln bis hin zu detaillierten Ausführungsbestimmungen in der Biometrie oder Validierung von Methoden reicht.

Längst ist der klinische Forscher überfordert, wenn man ihm die Kenntnis aller Regelungen abverlangt. Inzwischen ist es eine eigene Aufgabe, Übersicht über alle Qualitätsforderungen an die klinische Prüfung zu behalten, sie systematisch zu sammeln, auszuwerten und Änderungen

zu verfolgen. Kein Wunder, dass viele Qualitätssicherungsgruppen aus den Zulassungsabteilungen oder den Patentstellen der pharmazeutischen Unternehmen hervorgegangen sind: Sie haben sich schon immer durch akribische Kenntnis selbst abgelegener Spitzfindigkeiten ausgezeichnet.

Die Qualitätssicherung kann nicht bestimmen, was Qualität ist. Sie kann aber die Forderungen sammeln, die von den Zulassungsbehörden für den anerkannten Stand der Technik gehalten werden. Man beachte, dass GLP und GCP ausdrücklich erwarten, dass die Prüfungen im Einklang mit den nationalen Gesetzen durchgeführt werden. Auch sie müssen also gekannt und umgesetzt werden.

Qualitätsplanung

Der „Katalog der Anerkannten Regeln in der Klinischen Prüfung“ ist lang, nicht immer widerspruchlos und für kreative Menschen nicht immer leicht verständlich. Die Forderungen sollten aber nicht mit fortschrittsfeindlicher Schikane verwechselt werden. Sie sind (meistens jedenfalls) schlicht Voraussetzung für überzeugende, öffentlich vertretbare klinische Forschung. Der Katalog enthält Dokumente von sehr unterschiedlicher rechtlicher Bindungskraft. ihre Autorität erhalten alle Dokumente allein durch die Anerkennung, die ihnen die Fachleute entgegenbringen.

Jede Qualitätssicherung beginnt mit einer Qualitätsplanung. Dabei wird für alle Phasen der Studie eine Liste von Einzelforderungen aus den „Anerkannten Regeln“ zusammengestellt: Wie muss ein Prüfplan aussehen? Wie soll die Fallzahl-schätzung aussehen? Welche Anmeldungen, Versicherungen, Voten sind einzuholen? Wie sollen die Prüfarzte über das Präparat informiert werden usw.

Hier sollen und können nicht alle Forderungen aufgezählt werden. Dieses Buch

stellt selbst einen solchen Katalog dar, insbesondere die Kapitel 3 bis 6, 11 bis 13. Jede Beschreibung einer klinischen Prüfung kann nämlich auch als Antwort auf eine Forderung gelesen werden: Ja, so soll es gemacht werden!

Ideal wird eine Forderung so formuliert, dass sie mit „erfüllt“ oder „nicht erfüllt“ beantwortet werden kann. Das ist nicht immer möglich. Der Grad der Erfüllung bleibt oft genug unklar oder einzelne Forderungen sind einfach nicht zutreffend – wer aber entscheidet über eine solche Abweichung?

Qualitätslenkung

Theoretisch muss die Prüfeinrichtung vor Beginn jeder Prüftätigkeit in Verfahrensanweisungen darlegen, wie sie die Forderungen erfüllen will. Ohne Zweifel sind viele Prüfeinrichtungen entsprechend organisiert, aber sie haben ihre Prozeduren nicht schriftlich vorliegen. In Krankenhäusern, aber auch Universitätseinrichtungen werden die Kenntnis der allgemeinen und speziellen Regeln schlicht vorausgesetzt. Aus Erfahrung wissen wir, dass das nicht immer richtig ist. Wie aber will man das Personal anleiten, wie Schnittstellen optimieren, wie Behandlungsabläufe nachvollziehen, wenn die nötigen Aufzeichnungen fehlen?

Zum Glück geht längst nicht alles schief. Jeder Prozess birgt an immer wieder denselben Stellen Fehlermöglichkeiten, die schwerpunktmäßig erkannt, bearbeitet und ausgeschlossen werden können. Man kann sich auf solche potenziellen Fehler konzentrieren, damit diese gar nicht erst oder zumindest seltener oder in geringem Umfang auftreten (Hazard Analysis). Hierzu zählen Studienplanung, Durchführung und Berichterstattung.

Studienplanung

Die Qualitätssicherung auditiert üblicherweise den Prüfplan, bevor er vom Steue-

runkskomitee freigegeben und der Ethik-Kommission vorgelegt wird. Die ICH-Leitlinie (EMA 1996) gibt die Forderungen an den Inhalt vor, zum formalen Aufbau findet man Vorgaben in unternehmenseigenen Standard Arbeitsanweisungen (SOPs).

Der Prüfplan schließt eine Reihe von Dokumenten ein, die ebenfalls auf Vollständigkeit, korrekte Wiedergabe der Prüfziele, des organisatorischen Ablaufes und der Dateneingabe im Case Report Form geprüft werden. Sind die pharmakologisch-toxikologischen Vorbefunde von Experten bewertet? Sind Fragen der Sicherheit für den Studienteilnehmer erwogen und das Vorgehen bei denkbaren Zwischenfällen beschrieben? Ist der Zeitplan realistisch? Worauf stützt sich die Fallzahlschätzung? Sind die Vorschriften für die Anmeldung, die Einholung eines Ethik-Votums und der Abschluss einer Versicherung eingehalten?

Die Prüfplanung ist heutzutage so aufwendig, dass eine systematische Prüfung ähnlich hilfreich sein kann, wie vor dem Start eines Flugzeuges alle Systeme zu checken.

Fehler bei der Durchführung

Die meisten Aktionen einer klinischen Prüfung fallen natürlich in die Phase der klinischen Untersuchung selbst. Klar, dass hier auch die meisten Fehler gemacht werden. In dieser Phase unterstützen die Monitore und die von ihnen eingesetzten Contract Research Associates die klinischen Prüfer. Werden alle Daten erfasst? Werden sie unmissverständlich aufgezeichnet? Liegen alle Einwilligungserklärungen vor? Das sind Aufgaben der Qualitätslenkung, die die Amerikaner für uns etwas verwirrend „quality control“ nennen. Sie fallen nicht unter Qualitätssicherung in dem hier vertretenen enger verstandenen Begriff. Qualitätssicherung soll erst im nächsten Schritt den Nachweis

dafür erbringen, dass die Daten zu jedem Zeitpunkt korrekt erhoben wurden und dass die Monitore ihren Pflichten nachgekommen sind. Die Qualitätssicherung weist nach, dass das Gesamtsystem der Qualitätslenkung wirksam gewesen ist.

Nicht immer werden kritische Punkte im weiteren Verlauf genügend überprüft. Erhebliche Zweifel können sich aus dem Vorgehen bei der Datenbereinigung ergeben, die nie ganz zu vermeiden ist und meistens in der Hand der medizinischen Dokumentation im Prüfzentrum liegt. Wird jede Korrektur mit den Prüfern abgestimmt (data query) und werden Änderungen autorisiert?

Weiterer Schwachpunkt ist der Datentransfer in eine EDV-lesbare Form aus den auch heute noch fast immer handschriftlichen Aufzeichnungen. Da diese Arbeit sehr mechanisch ist, wird sie meistens Personen überlassen, die für die Studie wenig Verständnis mitbringen. Hier können sich erhebliche systematische Fehler einschleichen, wie Verrutschen von Auswerteschablonen, Fehlinterpretation von Datenfeldern usw.

In die weitere Datenverarbeitung kann auch der Qualitätssicherer nicht hineinsehen. Er kann aber die Validierung der EDV überprüfen. Explizite Anforderungen OECD 1995) helfen ihm dabei.

Solange die Monitore im Prüfzentrum tätig sind, halten wir Datenaudits in der Dokumentation oder Biometrie der Studienzentrale für wichtiger als On-Site-Audits.

Berichterstattung

Bevor der Studienbericht durch das Steuerungskomitee freigegeben wird, soll die Qualitätssicherung sich davon überzeugen, dass er alle Daten vollständig und wahrheitsgemäß enthält. Die Forderungen an Inhalt und Gliederung findet man wieder in den ICH-Leitlinien, Vorgaben für

die äußere Gestaltung in den hausinternen SOPs. Übersichtlichkeit der Tabellen, sinnvolle graphische Darstellung, Vollständigkeit der Anlagen usw. machen die Prüfung des Abschlussberichtes zu einer zeitraubenden Aktion. Grobe Fehler aus der Prüfplanung oder Durchführung sollten hier aber nicht mehr auffallen – es wäre zu spät und ein Hinweis darauf, dass die Qualitätssicherung bereits weiter oben im Prozess versagt hat.

Validierung der Methoden

Es kann nicht die Aufgabe der Qualitätssicherung sein, darüber zu befinden, ob die während der Prüfung angewandten Methoden richtig oder falsch sind. Sie kann aber nachprüfen, ob für die Methoden Nachweise vorliegen, die nachvollziehbar Auskunft geben über Genauigkeit, Präzision, Sensitivität und Spezifität insbesondere der Labormethoden und der pharmakologischen Prüfmethoden. Am sichersten ist die Verwendung etablierter Methoden, für die z. B. von Fachgesellschaften oder in Normen konsenterte Beschreibungen vorliegen. Werden hausinterne Standards verwandt, müssen dazu Validierungsdokumente vorgelegt werden können. Das gilt auch für die Validierung von statistischen Methoden und der dabei eingesetzten Software.

Audit und Inspektion

Idee und Methodik

Das Audit ist eine in vielen Ländern geläufige Bezeichnung für die Buchprüfung, die nicht in Aufzeichnungen blickt, sondern dem Vortrag des Verwalters zuhört (von audire = hören). Der Vorgang und die Bezeichnung sind in die Qualitätssicherung übernommen worden, für viele aber noch ungewohnt. (Stelzer 2000). Die Idee der Inspektion dagegen ist jedem geläufig. Letztere Bezeichnung wird zukünftig den „offiziellen behördlichen Ü-

berprüfungen der Dokumente, Einrichtungen, Aufzeichnungen und aller anderen Ressourcen“ vorbehalten bleiben, die „die zuständigen Behörden als mit der klinischen Prüfung im Zusammenhang stehend erachten und die sich im Prüfzentrum, in den Einrichtungen des Sponsors und/oder des Auftragsforschungsinstituts oder in anderen Einrichtungen befinden“ (Chase 2000a und 2000b).

Das Audit dagegen ist die „systematische und unabhängige Überprüfung der mit der klinischen Prüfung im Zusammenhang stehenden Aktivitäten und Dokumente, um festzustellen, ob die überprüften studienbezogenen Aktivitäten gemäß Prüfplan, den Standardarbeitsanweisungen des Auftraggebers, der guten Klinischen Praxis sowie den geltenden gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt wurden und ob die Daten gemäß den Anforderungen dokumentiert, ausgewertet und korrekt berichtet wurden“ (GCP/ICH). Audits gehören zu den Maßnahmen, mit denen die Studienbeteiligten sich selbst von der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung überzeugen.. Der Auditor ist nicht auf der Suche nach Fehlern, sondern will glaubwürdiger Zeuge sein für eine korrekte Ausführung. So wie der Wirtschaftsprüfer die ordentliche Führung der Bücher bestätigt und nicht darüber befindet, ob die Geschäftsführung gut war.

Je nach Zeitpunkt und Gegenstand des Audits unterscheidet man Vor-, Studien-, Inprozess- und Abschlussaudit, Prüfplan-, Prozess- oder System (On-Site)-Audit. Jede Teiltätigkeit und jedes Teilsystem können auditiert werden. Audits sollten deswegen nach ihrem Gegenstand benannt werden. Eine solche Systematik ist den wild wuchernden „Audit-Typen“ vorzuziehen. Wo es sinnvoll ist, kann der Zeitpunkt hinzugesetzt werden, um mehrere Audits am selben Gegenstand im Verlauf unterscheiden zu können.

Audits unterscheiden sich ganz klar von Begutachtungen oder Evaluationen. Sie prüfen immer nach expliziten Kriterien. Die Fragen sollen im Idealfall mit „erfüllt/nicht erfüllt“ beantwortet werden können. Ein „Nicht zutreffend“ sollte die Ausnahme sein, weil dass eine ungenaue Vorbereitung des Audits anzeigen kann. Der Auditor prüft die Übereinstimmung mit den Forderungen (compliance, Konformität), über die Forderungen selbst hat er nicht mehr zu urteilen.

Auditoren müssen deswegen auch nicht die Fähigkeiten mitbringen, die üblicherweise von einem Fachgutachter erwartet werden. Ein gesunder Menschenverstand, Vertrautheit mit der Methode der klinischen Prüfung und Erfahrung mit der psychologischen Situation einer Revision sollten fast ausreichen. Fachliche Nähe kann den Auditor sogar bei seiner Aufgabe behindern, weil er sich zu oft kommentierend einmischt. Trotzdem erleichtern Fachkenntnisse seine Arbeit erheblich und verleihen seinen Beobachtungen mehr Autorität.

Auditoren sollen von beiden Seiten, dem Auftraggeber des Audits und der Audit-Organisation unabhängig und ihnen gegenüber gleichermaßen loyal sein. Darin sind sie einem Wirtschaftsprüfer oder Notar nicht unähnlich. Sie sollen verschwiegen sein und alle Beobachtungen streng vertraulich behandeln. Natürlich müssen sie unvoreingenommen und unbestechlich sein. Sie müssen sich suggestiven Darstellungen und Schmeicheleien entziehen können. Amerikanische Auditoren sind darin besonders eigen – sie bringen zum Audit sogar ihre eigenen Getränke mit.

Der Auditor will Zeuge für eine gelungene Prüfung sein und führt keine staatsanwaltlichen Ermittlungen. Deswegen erfolgen Audits immer vorbereitet, nie überfallartig. Die auditierete Organisation erhält genügend Gelegenheit, sich vorzubereiten.

reiten und die Nachweisdokumente bereitzustellen. Gegenstand, Ablauf und Methode des Audits sind im Auditplan festgelegt, der vorher mit der auditierten Organisation abgestimmt wird.

Über das Audit wird ein Auditbericht erstellt, der alle Beobachtungen und Ergebnisse und eine Bewertung enthält. Der Bericht soll den Auditierten zur Stellungnahme zugeleitet werden. Missverständnisse können geklärt oder fehlende Nachweise nachgereicht werden. In der Regel werden die Berichte vertraulich behandelt und nicht weiter gereicht. Als Beleg für das Audit wird ein Zertifikat ausgestellt, das den Gegenstand, den Zeitpunkt, die beteiligten Personen und den Bericht nennt. Erst bei erheblichen Zweifeln kann oder muss der Auditbericht selbst aufgedeckt werden (gegenüber der Behörde, bei einem Rechtsstreit oder strafrechtlichem Vorwurf).

Stichprobenprüfung von Daten

Nur bei kleinen Studien können alle Daten nachgeprüft werden (100 % Prüfung). Bei riesigen Datenmengen (oft fallen bei klinischen Studien einige hunderttausend Dateneinträge an) ist das jedoch nicht möglich.. Prüfungen einer Stichprobe führt man am besten als „Annahmeprüfungen nach qualitativen Merkmalen“ (DIN 1993) durch. Man fordert eine „Annehmbare Qualitätslage“ (AQL) z.B. nicht mehr als 5 % fehlende oder falsche Einträge. Das Kundenrisiko wird auf 2 % festgelegt. (irrtümliche Annahme des Datensatzes, obwohl die Fehlerrate höher ist als 5 %). Das Lieferantenrisiko kann bei ca. 20 % liegen. Aus Tabellen kann man für jede Losgröße eine Stichprobengröße und eine Annahmezahl ablesen. Die Annahmezahl ist die Zahl der zulässigen Fehler. Wird die Annahmezahl erreicht, wird das gesamte Datenlos zurückgewiesen. Bei sehr großen Datensätzen sinkt die Stichprobengröße unter 3 % der Losgröße,

ohne an Zuverlässigkeit einzubüßen. Größere Stichproben verursachen nur unnötige Kosten.

Auditmittel Checkliste

Auch Qualitätssicherer können nicht an alles denken. Sie fertigen sich deswegen Listen aller Punkte an, die sie prüfen sollen: zu Prüfplänen, In-Prozess-audits, Site-Audits oder zum Studienbericht. Die Checklisten sind für fast alle Studien gleich – nur ein geringer Anteil ist studienspezifisch.

Checklisten müssen einen Kompromiss eingehen. Man kann Checklisten mit wenigen allgemeinen Fragen formulieren, die dann aber Raum für Interpretation lassen. Oder man bricht jedes Kriterium so weit in Einzelfragen herunter, bis sie sich klar und eindeutig mit ja oder nein beantworten lassen. Das spezifisch fachliche Können des Qualitätssicherers liegt hier: Unterscheiden zu können zwischen solchen Punkten, die einer vertiefenden Analyse zugänglich sind; solchen, die sich mit übergreifenden Beurteilungen „abhaken“ lassen; und solchen, die nicht einfach mit ja/nein zu beantworten sind. (Beispiele in der Anlage)

Der bestätigende Haken im Antwortfeld ist das Erkennungszeichen der Auditoren: die Checklisten sind ihr eigentümliches Arbeitsmittel. Man muss das wissen, weil auch Audits „gut“ oder „schlecht“ sein können: sie können oberflächlich sein, quälend formalistisch, zeitraubend und zerstörerisch. Mancher Sponsor und Prüfer wird heilfroh sein, dass er sich seinen Auditor frei wählen kann und ihm nicht ein Inspektor aufgezwungen wird.

Nur eins sollte der Auditor nie tun: Etwas bestätigen, wovon er sich nicht selbst überzeugt hat. Er stellt am Ende mit dem Zertifikat eine Urkunde aus. Auf Falschbeurkundung steht Strafe – bis zu zwei Jahren Gefängnis.

Qualitätssicherung im Unternehmen

Projektorganisation und QM-System

Klinische Prüfungen sind als Projekte organisiert. Sie haben ein definiertes Ziel, Anfang und Ende und ein festes Budget. Das Vorhaben hat eine Projektleitung auf Zeit. Die Mitarbeiter gehen oft nach Abschluss ihres Projektes auseinander. Verantwortlich für die Qualitätssicherung ist deswegen immer der Sponsor der Studie, nicht der Leiter klinischer Prüfung. Die GCP/ICH-Leitlinie (EMEA 1996) unterscheidet „quality assurance“ von einem „quality control system“, ohne näher auszuführen, was darunter zu verstehen ist. Man kann aber unterstellen, dass ein institutionell etabliertes QM-System erwartet wird. Wie die Studiendokumente im Archiv müssen die Qualitätssicherungsmaßnahmen das Projekt einer Klinischen Prüfung überdauern.

Eigene QAU

Der Sponsor kann das QM-System bei sich selbst einrichten. Wenn er nach 5.2.1 der GCP-Leitlinie alle seine Pflichten und Aufgaben an ein Auftragsforschungsinstitut (CRO) überträgt, muss dort ein QM-System eingerichtet sein. Weitere formelle Vorgaben für das QM-System werden nicht gemacht.

Meistens ist die Qualitätssicherung ähnlich institutionell verankert wie bei der Guten Laborpraxis oder den international normierten QM-Systemen. Man schafft eigene Gruppen als „quality assurance unit (QAU)“, die von Aufgaben in der Linie freigestellt sind. Sie berichten der Geschäftsleitung direkt. Man erwartet von ihr die für ihre Aufgabe nötige Unabhängigkeit und Bewahrung der kritischen Urteilskraft. In manchen Einheiten ist nur eine einzelne Person tätig, große Unternehmen haben unter hochkarätiger Lei-

tung mehrere QM-Fachleute mit den Aufgaben betraut. Sie haben Einblick in alle Studienunterlagen, geben an vorbestimmten Projektabschnitten Freigabeerklärungen ab und stellen über ihre Tätigkeit Zertifikate aus.

Die QAU verwaltet die Verfahrensanweisungen und Methodenvorschriften des Unternehmens, die sinnvoll in einem QM-Handbuch zusammengefasst werden (DIN 1995). Die QAU soll - wie alle anderen auch - nach dokumentierten Anweisungen arbeiten.

Externe QAU

Unternehmen, die nur gelegentlich Studien durchführen, übertragen die Aufgaben der Qualitätssicherung externen Unternehmen. Mit einer größeren Unabhängigkeit und Fachlichkeit der Auditoren ist aber das Risiko einer nicht stabilen Verfügbarkeit der Audit-Daten verbunden. Man hatte zunächst erwartet, dass sich Auditoren wie Wirtschaftsprüfer unabhängig etablieren würden. Die Entwicklung ist jedoch einen anderen Weg gegangen.

Qualitätssicherung der Partner

Führt man den Gedanken der Qualitätssicherung konsequent weiter, müssen alle Partnern der klinischen Prüfung ebenfalls den Nachweis für die Qualität ihrer Arbeit führen. Das gilt insbesondere für alle Laborleistungen, die in die Studie eingebunden sind. Laboratorien müssen nach (DIN 2000) oder nach der bisher nur im Entwurf vorliegenden Norm (DIN 15189-E) oder GLP akkreditiert sein. Für seine Prüfmuster braucht der Sponsor ein GMP-Zertifikat. Nachweise für alle Geräte, Materialien, Räume, Personal und Validierung der Methoden müssen vorgelegt werden können.

Aufdeckung von Betrug

Fehlverhalten

Qualitätssicherung hat nicht die Aufgabe, staatsanwaltschaftliche Ermittlungen vorwegzunehmen. Sie soll Zeuge sein für eine ordnungsgemäße Durchführung – nicht mehr und nicht weniger. Trotzdem muss der Auditor immer wieder damit rechnen, auf handfesten Betrug zu stoßen. Manchmal ist er die letzte Stelle, die trotz aller Sicherungsmaßnahmen auf grobes Fehlverhalten stößt. Selten ist die Verstrickung in der Situation einfach aufzulösen. Man kann nicht alle zu Mittätern oder zumindest Mitwissern erklären. Das Interesse der Prüfer und ihrer Helfer am Gelingen der Prüfung ist meist so groß, dass manchmal ihre Wahrnehmung getrübt wird. Wenn (wie oft in klinischen Prüfungen) die Leistungen pro Kopf der eingeschlossenen Patienten vergütet werden, könne finanzielle Interessen überwiegen. Öfter noch spielt der persönliche Ehrgeiz eine große Rolle: hat ein Prüfzentrum bei multizentrischen Studien seine Fallzahl zu hoch eingeschätzt, will es sein ehrgeiziges Ziel an eingeschlossenen Patienten auch erreichen. Von missgünstigen Wettbewerbern werden Prüfer verdächtigt, Unterlagen gestohlen oder handfest gefälscht. Betrug ist in den meisten Fällen eine menschliche und berufliche Tragödie. Die Folgen für die Beteiligten sind einschneidend.

Erfundene Daten

Jedem Zweifel ist nachzugehen. In einer gut geplanten und dokumentierten Studie bereitet es immerhin einige Mühe, Daten zu fälschen und setzt ein hohes Maß an Durchtriebenheit voraus. Auditoren haben es mit intelligenten Menschen zu tun, die auch hierbei zu großen Leistungen fähig sind. Künstlich gealtertes Papier, absicht-

lich gewechselte Handschriften und Schreibgeräte sind vorgekommen. Auditoren müssen manchmal mit kriminalistischem Scharfsinn Daten vergleichen und rückverfolgen. Dabei hilft es ihnen, in der Dokumentation Inkonsistenzen aufzudecken. Finden sich Laborergebnisse auch im Laborjournal? Stehen in den Krankengeschichten dieselben Befunde? Stimmen die Tagesdaten, die Urlaubspläne, die Terminkalender mit den Eintragungen in den Berichtsbögen überein?

Erfundene Patienten

Die schwersten Auswirkungen auf eine Studie haben erfundene Patienten. Ob alle Patienten überhaupt existieren und behandelt wurden, ist nur durch ihre persönliche Identifikation nachweisbar. Die Krankenakte, eine Einwilligungserklärung und vielleicht persönliche Befragung können das belegen. In der Vergangenheit wurde gerade zu diesem Punkt die ärztliche Schweigepflicht bemüht. Prüfer verweigerten den Auditoren jeden Einblick in Krankenunterlagen. Darum verlangen GCP/ICH und Arzneimittelgesetz (AMG § 40) eine Erklärung des Studienteilnehmers, die den Arzt gegenüber Auditoren, Monitoren und Inspektoren von der Schweigepflicht entbindet.

Selbst gefälschte Unterschriften unter der Einwilligungserklärung sind vorgekommen. Erst ein Vergleich mit anderen Patientenregistern (Krebsregister) deckt dann auf, dass Behandlungsfälle manchmal eine wundersame Vermehrung erfahren.

Fehlende Daten oder Patienten

Viel schwieriger ist die Vollständigkeit der Daten nachzuweisen. Besonders bei Unterwünschten Ereignissen wirkt sich das „Übersehen“ schon weniger Befunde auf das Ergebnis erheblich aus. Manchmal braucht man nur zwei oder drei Patienten von der Auswertung auszuschließen, um dem Ergebnis die gewünschte Aussage

abzugewinnen. Oder Patienten, bei denen man das Versagen der innovativen Behandlung vermutete, wurden gar nicht erst in die Prüfung aufgenommen. Solche Fehldaten müssen nicht erst gefälscht werden – die Verfälschung beruht auf der Auslassung. Solche Täuschungen lassen sich nur aufdecken, wenn eine Liste aller mit der untersuchten Krankheit im Krankenhaus aufgenommenen Patienten geführt wird. (intention to treat).

Umfassende QM- Systeme

Klinische Prüfungen werden als Projekte durchgeführt. Verantwortlichkeiten, die Gruppe der Untersucher, Prüfplan usw. sind alle auf Zeit angelegt. Wenn die Aufgabe gelöst ist, wenden sie sich - wie bei einer Filmproduktion – neuen Projekten zu. Wollte man für klinische Prüfungen mehr verlangen, würde das über das Ziel hinausgehen. Qualitätssicherung nach GCP ist nicht als umfassendes QM-System angelegt.

Trotzdem erleichtern sich Einrichtungen, die immer wieder Studien durchführen, wie F&E-Abteilungen, Auftragsforschungsinstitute, Universitäten oder Krankenhäuser, den Qualitätsnachweis erheblich, wenn sie über alle QM-Elemente eines umfassenden QM-Systems verfügen. Das gilt zumindest für alle klinisch-chemischen Laboratorien und Prüflaboratorien, die mikrobiologische oder histopathologische Untersuchungen beisteuern. Sie sollten über eine Akkreditierung nach DIN ISO 17025 oder zukünftig DIN ISO 15189 verfügen.

Die Forderungen der GCP können in QM-Systeme wie die DIN ISO 9001:2000 (DIN 2000b) integriert werden. Die Erkenntnis, dass alle Methoden und Systeme der Qualitätssicherung im Grunde verwandt sind – auch wenn sie sich ganz

unabhängig voneinander entwickelt haben –, hat zu einer Vereinfachung und größeren Klarheit geführt. Die Berücksichtigung der allgemeinen Lehre des Qualitätsmanagements hilft Einzelfragen und Probleme des Qualitätsnachweises zu beantworten und zu lösen, damit Aussagen von klinischen Prüfungen heutzutage auch dann definitiv sind, wenn sie niemand jemals wiederholen wird.

Literatur

Chase, Dagmar; Schmidt, Jürgen-Hans A: Audit 2000, III. Sponsor-Audits bei Contract Research Organisations (CROs) - Beschreibung aus der Sicht von CROs Teil 1 In: Pharm. Ind. , 62. Jg. (2000), H. 9, S. 662-665.

Chase, Dagmar; Schmidt, Jürgen-Hans Audit 2000, III. Sponsor-Audits bei Contract Research Organisations: Sponsor-Audits bei Contract Research Organisations (CROs) - Beschreibung aus der Sicht von CROs Teil 2 In: Pharm. Ind. , 62. Jg. (2000), H. 10, S. 744-748.

Deutsches Institut für Normung e.V.: Annahmestichprobenprüfung anhand der Anzahl fehlerhafter Einheiten oder Fehler (Attributprüfung)(DIN 2859 Teil 1), Berlin (Beuth-Verlag) 1993

Deutsches Institut für Normung e.V.: Leitfaden für das Erstellen von Qualitätsmanagement-Handbüchern (DIN ISO 10013) Berlin (Beuth Verlag) 1996.

Deutsches Institut für Normung e.V.: Qualitätsmanagement im medizinischen Laboratorium (DIN 15189), Berlin (Beuth-Verlag) 1999

Deutsches Institut für Normung e.V.: Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien.)(DIN 17025), Berlin (Beuth-Verlag) 2000a

Deutsches Institut für Normung e.V.: Qualitätsmanagementsysteme: Anforderungen (DIN ISO 9001:2000) Berlin (Beuth-Verlag) 2000b

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit: Note for Guidance on Good Clinical Practice CPMP/ICH/135/95. Final Approval 17 July 1996, including Step 4 Errata

Kohn, Alexander: False Prophets. Fraud and Error in Science and Medicine Oxford (Basil Blackwell) 1986.

Kraus, P (Hrsg.): Medizinischer Fortschritt und ärztliche Ethik. Darin abgedruckt: Code of Nuremberg. Regeln über Versuche am Menschen München (C.H. Beck) 1974.

Krempien, Wolfgang: Audit 2000: II. Audit von Prüfplan, Patienteninformation/Einwilligungserklärung und Prüfbogen In: Pharm. Ind. , 62. Jg. (2000), H. 8, S. 561-568.

Organisation for Economic Cooperation and Development: Grundsätze der Guten Laborpraxis, zuerst 12. Mai 1981 In: BANz, Jg. 1983,

Organisation for Economic Cooperation and Development: Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring No. 10: The application of the Principles of GLP to Computerised Systems. Environment Monograph No. 116, Paris 1995

Paschen, Ulrich; Bastek, Angelika: Zur Anwendung anerkannter Leitlinien In: Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 60. Jg. (2000), S. M73-75.

Thomsen M (Hrsg.): Qualitätsmanagement in Apotheken. Implementierung und Zertifizierung Eschborn (Govi Verlag) 2000.

Rosser, Matthews J.: Quantification and the Quest for Medical Certainty Princeton, New Jersey (Princeton University Press) 1995.

Stelzer, Hans Günther: Audit 2000: Qualitätssicherung in der klinischen Forschung- eine Standortbestimmung In: Pharm. Ind. , 62. Jg. (2000), H. 7, S. 485-491.

Weltärztebund: Empfehlung für Ärzte, die in der biomedizinischen Forschung am

Menschen tätig sind (Deklaration von Helsinki) letzte Revision durch die 48. Generalversammlung [Bitte den Dokumententyp zuordnen!]

Weltgesundheitsorganisation: Grundregeln für die Herstellung von Arzneimitteln und die Sicherung ihrer Qualität (Good Manufacturing Practice), zuerst Technical Reports Series 1966, hier revidierte Fassung. In: BANz, Jg. 1978, [Seitenangaben fehlen!]

Zuerst erschienen in:

C. Herrlinger; W. Cawello (Hrsg.)

Compendium der Klinischen Pharmakologie, Shaker, Aachen 2002

Nachdruck

© U. Paschen 2021

Nachdruck unter Quellenangabe und Abgabe eines Belegexemplars erlaubt.

elektronische post gibt's unregelmäßig von Dr. U. Paschen QM-Beratung in Medizin und Wissenschaft

Dorfstr. 38 24857 Fahrndorf

Telefon. 04621 4216208 Mobile 0177 2125058 E-Mail

upaschen@web.de

Verantwortlich: Dr. med. Ulrich Paschen