

# Akzeptanz und Zukunft des Internets für klinischen Studien in Deutschland – Ergebnisse einer Umfrage

W. Kuchinke, H. -P. Eich und C. Ohmann

*Koordinierungszentrum für Klinische Studien, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine Universität  
Düsseldorf, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf*

Pharmafirmen und CROs (Clinical Research Organisations) in Deutschland, die Internettechnologie in klinischen Prüfungen einsetzen, wurden mit einem Fragebogen über das Ausmaß ihres Einsatzes und über ihre Erfahrungen mit dem Internet befragt. Die Schwerpunkte der Umfrage lagen bei den Methoden der Datensammlung, insbesondere dem RDE (Remote Data Entry) und in der Beurteilung des Nutzens und der Probleme, die mit Internettechniken verbunden sind. Die Ergebnisse der Umfrage zeigen, daß die Möglichkeiten des Internets nur eingeschränkt genutzt wurden. Als Hauptaufgaben des Internets wurden die Verteilung von Studiendokumenten, das Marketing und das Studienmanagement genannt. Als Hauptthemmenisse gegen den Interneteneinsatz traten technische Probleme und ein Mangel an Personal mit Kenntnissen auf.

## 1. Einführung

Der steigende Bedarf an internationalen, multizentrischen klinischen Studien zur Untersuchung der Wirkung potentieller Arzneimittel auf den Menschen läßt den umfassenden Einsatz von elektronischen Datenverarbeitungsmethoden notwendig erscheinen. Beim Umstieg von der, als redundant erkannten, papierbasierten Datensammlung auf ein papierloses Datenmanagement, spielt das RDE (Remote Data Entry) eine wichtige Rolle. Die Kombination von RDE und Internet erscheint, was Qualitätssteigerung und Beschleunigung klinischer Studien anbelangt, besonders vielversprechend zu sein [1, 2]. Auf der anderen Seite bestehen Sicherheitsprobleme, die mit der Datenübertragung im Internet verbunden sind [3]. Gerade in letzter Zeit haben die Anbieter von Software zur Unterstützung klinischer Studien, die Integration des Internets in ihre Applikationen entdeckt. Es stehen jetzt erstmals eine Reihe von internetfähigen Applikationen zur Dateneingabe und zum Datenmanagement zur Verfügung.

In Deutschland haben allerdings erst einige wenige Pharmafirmen und CROs begonnen für ihre klinischen Prüfungen RDE und Internet einzusetzen. Somit stellt sich die Frage, ob dadurch in Deutschland eine Entwicklung zur Beschleunigung klinischer Prüfungen verschlafen wird? Als Grundlage für die Beurteilung der Entwicklung in diesem Bereich wurde eine Umfrageaktion durchgeführt. Das Ziel unserer Umfrage war das Ausmaß von RDE und Interneteneinsatz bei klinischen Studien in Deutschland festzustellen und die Einstellung von Entscheidungsträgen über den Nutzwert verschiedener

Datensammlungstechniken und über Vorteile und Nachteile des Internets zu erfassen. Obwohl das Internet in der Medizin ein populäres Thema ist, sind kaum Umfragen zum Thema RDE und Internet in klinischen Studien veröffentlicht worden [4, 5]. Den vorhandenen Studien mangelt es aber an einem detaillierten Vergleich der verschiedenen Datensammlungsmethoden und der Akzeptanz unterschiedlicher Aufgaben für das Internet in klinischen Studien. Ein weiterer, bisher nicht untersuchter Aspekt liegt im Einfluß gesellschaftlicher Faktoren (Gesetzessituation, Gesundheitswesen, Akzeptanz) auf die Implementation des Internets. Aus diesen Gründen ist eine Untersuchung des Gebrauchs und der Akzeptanz des Internets in klinischen Studien von entscheidender Bedeutung für die Beurteilung der zukünftigen Entwicklung dieser Technologie in Deutschland.

## 2. Methode

120 Pharmafirmen und CROs, darunter alle im Verband Forschender

Arzneimittelhersteller organisierten Pharmafirmen, wurden telephonisch kontaktiert. 40 Firmen, die das Internet für klinische Studien einsetzen oder den Einsatz konkret planen, wurde ein Fragebogen zugeschickt. Die Adressaten waren Entscheidungsträger, also entweder Leiter der klinischen Prüfung oder Personen aus den entsprechenden klinischen Informatikabteilungen. Die Befragten konnten in 10 Fragen, zu unterschiedlichen Aussagen mit Zustimmung oder Ablehnung, Stellung beziehen. Hierbei kamen mehrstufige Likertskalen zum Einsatz.

## 3. Ergebnis

**Datensammlung und Internet.** 23 gültige Rückantworten wurden erhalten (Rücklauftrate 58%). 39% der Antworten waren von Pharmafirmen, 52% von CROs und 9% von anderen Firmen (Kliniken, Softwareentwickler). Als erstes wurde der tatsächliche Gebrauch verschiedener Datensammlungstechniken ermittelt (Tabelle 1). Am häufigsten wurden Papier-CRFs (91%) und FAX-CRFs (78%) benutzt. 52% der Firmen setzten RDE über Direktverbindungen ein. Mit Abstand folgte die Datensammlung durch Scanner, RDE über Webseiten und RDE mit Javaprogrammen, die zu etwa 25%-30% eingesetzt wurden.

Die Firmen benutzten das Internet zum überwiegenden Teil zum Datentransfer per Email und zur Informationssuche (Tabelle 2). Die Verteilung von Studiendokumenten und das Versenden von Prüfprotokollen wurden von etwa 20% der Teilnehmer häufig durchgeführt. Obwohl es bei der Übermittlung von unerwünschten Nebenwirkungen auf Schnelligkeit ankam, wurde das AE(adverse events)-Reporting über das Internet nur zu weniger als 10% häufig eingesetzt.

**Nützlichkeit und Einsatzgebiete.** Etwa 80% der Firmen sahen einen hohen Nutzen in eCRFs (electronic Case Report Forms) und RDE-über Direktverbindung. 65% sahen in RDE-über Webseiten einen hohen Nutzen. Der Dateneingabe am Computer, zusammen mit RDE

| Methode                                     | % Gebrauch |
|---|------------|
| CRF aus Papier                              | 91         |
| CRF mit Fax                                 | 78         |
| RDE über Direktverbindung                   | 52         |
| Scanner zur Eingabe von CRFs                | 30         |
| RDE über Webseite                           | 26         |
| RDE mit Java-Programmen                     | 26         |
| Dateneingabe durch Diktat + Spracherkennung | 4          |

| Technik                                     | % häufiger Gebrauch |
|---|---------------------|
| Datenübertragung durch Email                | 57                  |
| Informationssuche im Internet               | 52                  |
| Verteilung von Online-Dokumenten (SOPs,...) | 22                  |
| Versenden von Prüfprotokollen               | 17                  |
| Dateneingabe durch eCRFs                    | 13                  |
| Webseitenbasierte Dateneingabe              | 13                  |
| Adverse Events Reporting                    | 9                   |

Gebrauch von verschiedenen Dateneingabe-Techniken in klinischen Studien. Häufiger Gebrauch bezieht sich auf mindestens täglichen einmaligen Gebrauch einer bestimmten Technik. CRF = case report form, RDE = remote data entry, eCRF = electronic case report form, SOP = standard operating procedures.

| Methoden                                    | % hoher Nutzer |
|---|----------------|
| eCRF  | 83             |
| RDE über Direktverbindung                   | 78             |
| RDE über Webseite                           | 65             |
| CRF aus Papier                              | 39             |
| RDE mit JAVA-Programmen                     | 39             |
| RDE mit hand-held Geräten                   | 30             |
| CRF mit Fax                                 | 26             |
| Dateneingabe durch Diktat + Spracherkennung | 9              |

eCRF=electronic case report form, CRF=case report form

| Aufgabe                          | % Zustimmung |
|----------------------------------|--------------|
| Verteilung von Studiendokumenten | 70           |
| Marketing über Webseiten         | 61           |
| Studienmanagement                | 61           |
| Patienteninformation             | 57           |
| Patientenrandomisierung          | 52           |
| Rekrutierung von Patienten       | 48           |
| Monitoring                       | 48           |
| Finanzkontrolle der Studie       | 26           |
| Statistische Auswertung          | 9            |

und Internetlösungen, wurde somit generell ein hoher Nutzwert (Gewinn an Zeit und Datenqualität) zugesprochen Etwa 40% der Teilnehmer, sahen in Papier-CRFs und RDE-über Javaprogramme einen hohen Nutzen. Erstaunlich ist der geringe Nutzen der in Fax-übertragenden CRFs gesehen wird, obwohl diese Technik von 80% der Firmen benutzt wurde. Mit 9% lagen Diktat und Spracherkennung am untersten Ende der Nutzensbeurteilung. Tabelle 4 zeigt die Einstellung zu möglichen Nutzeffekten des Internets für die Durchführung klinischer Studien. Der Verteilung von Studiendokumenten wurde mit 70% der höchste Nutzen zugesprochen. Weitere Bereiche, die vom Internet profitieren könnten, wurden im Marketing, im Studienmanagement (beide 61%) und in der Patienteninformation (57%) gesehen. Weniger Nutzen wurde in internetbasierter Randomisierung (52%), Rekrutierung (48%) und dem Studienmonitoring (41%) gesehen. Kaum Nutzen wurde von der Finanzkontrolle der Studien und der statistischen Auswertung über das Internet erwartet.

**Sicherheit.** Den Befragten wurden neun Aussagen (fünf zu positiven Sicherheitsaspekten und vier zu negativen Sicherheitsaspekten) zur Sicherheit im Internet zur Bewertung vorgelegt (Tabelle 5). Eine Firewall wurde von 83% der Befragten als sicher angesehen. Für 70% der Firmen vermittelten auch 'Schlüssel und Trust Center' den Eindruck hoher Sicherheit. Weniger Zustimmung erfuhr die Aussage, daß secureHTML sicher ist (43%) und daß die alleinige Verschlüsselung der Daten zur Sicherung ausreicht (43%). Außerdem wurde, mit jeweils 70% Zustimmung, die Bedeutung von Benutzerfehlern und die Tatsache, daß es im Internet keine absolute Sicherheit gibt, hoch bewertet. Die Aussage, daß die Sicherheitsmängel des Internets in Zukunft beseitigt werden können, rief den geringsten Grad der Zustimmung hervor. Zusammenfassend wurde das Internet als ein kritisches Medium gesehen, in dem, bei korrekter Benutzung mit vorhandenen Techniken, eine sichere Datenübertragung möglich ist.

**Probleme und Hindernisse.** Der klinische Interneteinsatz ist in der Praxis mit zahlreichen Schwierigkeiten verbunden. Der Fragebogen umfaßte organisationsbezogene (z.B. Akzeptanz

| Aussage  | % Zustimmung |
|--|--------------|
| Firewall ist sicher                            | 83           |
| Benutzerfehler sind Sicherheitsproblem         | 70           |
| "Schlüssel+Trust Center" ist sicher            | 70           |
| keine vollständige Sicherheit möglich          | 70           |
| firmeninterne Datenspanionage ist Hauptproblem | 61           |
| secure-HTML ist sicher                         | 57           |
| nur Verschlüsselung der Daten ist ausreichend  | 43           |
| in Zukunft mehr Sicherheitsprobleme            | 43           |
| in Zukunft Sicherheitsmängel beseitigt         | 35           |

KIS=Krankheitsinformationssystem,  
HTML=Hypertext Markup Language

| Aussage                                      | % Wichtigkeit |
|--|---------------|
| Probleme mit der Telekommunikation           | 74            |
| Kenntnismangel der Angestellten              | 65            |
| Kompatibilitätsprobleme von Hard- + Software | 61            |
| Zweifel über Nutzen des Internets            | 61            |
| geringe Akzeptanz durch Studienärzte         | 57            |
| Problem Nutzen des Internets zu messen       | 52            |
| negative Einstellung des Managements         | 48            |
| fehlende Integration mit KIS                 | 43            |
| zu hohe technische Komplexität               | 43            |
| zu geringe Finanzressourcen                  | 35            |
| restriktive Gesetze                          | 35            |
| hinderliches Gesundheitssystem               | 35            |
| Mißbrauch des Internets durch Mitarbeiter    | 22            |

der Studienärzte, Management, finanzielle Ressourcen), technische (Telekommunikationsprobleme, Komplexität), gesellschaftliche (Gesetze, Gesundheitssystem, Mißbrauch) und Knowhow-bezogene (Fachpersonal, Fachkenntnisse) Problembereiche. Ein Hinderungsgrund, dem die höchste Wichtigkeit zugesprochen wurde, waren Probleme mit der Telekommunikation (74%) (Tabelle 6). Es folgten der Mangel an Mitarbeitern mit den nötigen Kenntnissen und Fähigkeiten (65%) und Probleme mit der Kompatibilität von Software und Hardware (61%). In den drei Spitzenwerten befinden sich also Hindernisse, die mit technologischen und Wissensproblemen zu tun haben. Für weniger wichtig wurden die geringe Akzeptanz des Internets durch Studienärzte (57%), Probleme den Nutzen des Internets zu messen (52%), eine negative Einstellung des Managements zum Internet (48%) und eine fehlende Integration in ein Krankenhausinformationssystem (KIS) (43%), gehalten. Am unteren Ende der Skala befanden sich hauptsächlich gesellschaftliche Faktoren: hohe Komplexität (35%), fehlende finanzielle Ressourcen (35%), restriktive Gesetze (35%), negativer Einfluß des deutschen Gesundheitswesens (35%) und Mißbrauch des Internets durch Mitarbeiter für private Vorgänge (22%).

#### **4. Diskussion**

Die interaktiven Möglichkeiten, die RDE und das Internet bieten, wurden von den Firmen nur zu einem geringen Teil genutzt. Unsere Umfrage zeigte, daß nur etwa 13% der Firmen für die computergestützte Dateneingabe eCRF und Web-RDE häufig einsetzten. Der Großteil der Datenübertragung lief im Internet über Email ab. Dort wo RDE benutzt wurde, wurden direkte Verbindungen zur Datenübertragung häufig eingesetzt. Dieses Muster ist charakteristisch für die Anfangsphase des Einsatzes einer neuer Technologie, wenn der Einsatz von einfachen Interaktionsformen (Email, Informationssuche, Dokumentverteilung) und der geringe Gebrauch interaktive Formen (RDE-Web, AE-Reporting, etc.) im Vordergrund steht. Die geringe Bedeutung des RDE und des Internets für klinische Studien könnte die Tatsache widerspiegeln, daß es noch keine überzeugenden RDE-Lösungen gibt, und daß Direktverbindungen häufig einfacher, schneller und sicherer als das Internet sind.

Trotzdem zeigte unsere Studie eine deutlich positive Einstellung zu RDE und Internetlösungen bei der Datensammlung. Das Ergebnis unserer Umfrage ist eindeutig: obwohl für die Datensammlung in klinischen Studien Papier-CRFs und Fax-CRFs am häufigsten eingesetzt wurden, wird ihr Nutzwert eher als gering angesehen. Der mit Abstand größte Nutzen bei der Datensammlung wurde in eCRFs, RDE-direkte Verbindung und RDE-Webseite gesehen. Interessanterweise wurde 'Diktat und Spracherkennung' weder häufig zur Dateneingabe genutzt, noch wurde dieser Technik ein hoher Nutzwert zugesprochen. Trotzdem werden automatische Spracheingabetechniken für Praxis- und Krankenhausinformationssysteme entwickelt, um Ärzte von der Dateneingabe zu entlasten. Auch der geringe Nutzwert der Fax-CRFs, der sogar noch geringer, als der von reinen Papier-CRFs eingeschätzt wurde, ist überraschend, da kommerzielle Lösungen zur Übermittlung von Fax-CRFs und Schrifterkennung schon seit einigen Jahren für klinische Studien erfolgreich eingesetzt worden sind.

Bei der Beurteilung der Aufgaben des Internets für die Durchführung klinischer Studien waren die Befragten eher konservativ und setzten weniger auf studienspezifischen Funktionen (Rekrutierung, Randomisierung, Monitoring), als auf Dokument- und Informationsverteilung. So wurde die Verteilung von Studienprotokollen, CRFs und anderen Studiendokumenten (70%), das Marketing der Studie (61%) und das Studienmanagement (61%) mit Abstand am positivsten dargestellt. Die Finanzkontrolle der Studie und besonders die Statistik wurden nicht als Aufgaben, die von einem Interneteinsatz profitieren könnten, beurteilt. Die statistische Auswertung der Daten

über das Internet wurde dabei am geringsten bewertet. Dieses Ergebnis ist überraschend, da die automatische Abfrage der Daten und die graphische Darstellung der statistischen Ergebnisse der Auswertung der Daten auf Webseiten, zum Beispiel durch entsprechende Java-Applets, einfach zu realisieren ist. Obwohl die hohe Zustimmung für das Studienmanagement zeigte, daß von den Befragten auch komplexere Aufgaben dem Internet zugetraut wurden, lagen die Hauptaufgaben in einfacher Dokumenten- und Informationsverteilung.

Die Befragten zeigten ein hohes Maß an Vertrauen in die vorhandenen Sicherheitslösungen für die Übertragung klinischer Daten. Die Firewall und der Einsatz der 'Schlüssel und Trust Center'-Technik wurden als sicher angesehen. Hohe Zustimmungsraten erreichten auch die Aussagen, daß Benutzerfehler ein Problem für die Sicherheit darstellen und daß es im Internet keine absolute Sicherheit geben kann. Zusammenfassend läßt sich sagen: für die Mehrheit der Befragten ist das Internet durchaus sicher, bei korrekter Benutzung und im Bewußtsein der ihm innewohnenden Sicherheitsmängel. Diese Akzeptanz steht in deutlichem Gegensatz zu dem, regelmäßig von den Medien gemalten Bild eines gesetzlosen und unsicheren Internets. Eine Ursache der positiven Bewertung könnte in der Tatsache liegen, daß die Befragten eher Erfahrungen mit der relativ sicheren Datenübertragung durch Email und RDE durch Direktverbindung haben und weniger mit reinen Webtechniken.

Die Umfrage zeigte, daß als Hauptbarrieren gegen den Interneteinsatz weniger gesellschaftliche Hindernisse, als technische Probleme (Probleme mit Netzwerken, Modems, Übertragungsraten; Mangel an Fachpersonal; Kompatibilitätsprobleme von Software und Hardware) auftraten. Nach den technischen Problemen hatten auch Akzeptanzprobleme, wie zum Beispiel der Zweifel am Nutzen des Internets und die fehlende Akzeptanz durch Studienärzte, eine erhebliche Bedeutung. Obwohl die Situation der klinischen Forschung in Deutschland, im Hinblick auf eine fehlende gesellschaftliche Akzeptanz und eines umständlichen und komplizierten Gesundheits- und Rechtssystems, häufig kritisiert worden ist [6], spielten bei dieser Umfrage Hinderungsgründe durch Gesetze, Gesundheitswesen, fehlende Akzeptanz durch das Management oder finanzielle Ressourcen nur eine untergeordnete Rolle. Dieses Ergebnis stimmt positiv, da technische Probleme eher zu lösen sind, als soziale und gesellschaftliche.

## 5. Literatur

- [1] A. W. Hyde, Data Capture Technology, *Applied Clinical Trials*, September (1999) 48- 94.
- [2] A. DePalma, Clinical Trials: The Internet is Coming! *Pharmaceutical Online* (1999) <http://news.pharmaceutical.../feature-articles/19990630-7254.html>.
- [3] A. K. Subramanian et al., Use of the World Wide Web for Multiside Data Collection, *Academic Emergency Medicine* 4 (1997) 811-817.
- [4] K. Ahrens, et al., Der Prüfarzt und Remote Data Entry (RDE) eine Umfrage. In: Gesundheitspolitischer Strukturwandel, Würzinger (1999) pp70-77.
- [5] Phase Forward, Survey: Internet will improve patient safety, reduce length and cost of clinical trials say pharmaceutical executives (1999), <http://www.phaseforward.com/press/rel-990111.html>.
- [6] T. R. Weihrauch et al., Medizinische Forschung in Deutschland - Probleme und Chancen aus der Sicht der Pharmazeutischen Industrie, *Pharmazeutische Industrie* 60 (1998) 1013-1015.