

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz

Digitalisierte Datendokumentation in elektronischen Case Report Forms (eCRFs) am
Beispiel der Studie VRDN-001-303 (STRIVE)

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Lavinia Marie Düe
aus Wolfenbüttel

Mainz, 2026

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 12. Juni 2026

Nachnutzungslizenz: Namensnennung (CC-BY-4.0)

Widmung:

Für meine beste Freundin. Ihr unerschütterlicher Rückhalt während meines gesamten Bildungswegs hat mir die Kraft gegeben, alle Herausforderungen zu meistern und meine Ziele zu verwirklichen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Hintergrund der Dissertation	1
1.2 Zielsetzung der Dissertation.....	2
2 Medizinischer Hintergrund	4
2.1 Morbus Basedow	4
2.1.1 Definition und immunologischer Hintergrund	4
2.2 Endokrine Orbitopathie	5
2.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren.....	5
2.2.2 Ätiologie & Pathogenese.....	6
2.2.3 Klinische Manifestationen	7
2.2.4 Klinischer Verlauf	8
2.2.5 Diagnostik	9
2.2.6 Therapieoptionen der EO.....	11
3 Material und Methoden	14
3.1 Untersuchungszeitraum und Kontext	14
3.2 Untersuchungsgegenstand: VRDN-001-303 (STRIVE).....	14
3.2.1 Entwicklung von VRDN-001 und Studiendesign	14
3.3 Dokumentationssystem und Dateninfrastruktur	17
3.3.1 Aufbau des eCRFs und des Audit Trails	17
3.3.2 Darstellung der Verantwortlichkeiten	18
3.3.3 Ablauf der Datendokumentation.....	19
3.4 Regulatorische Rahmen und Prinzipien der Datendokumentation	21
3.4.1 Überblick über die regulatorischen Grundlagen	21

3.4.2	Good Clinical Practice.....	22
3.4.3	Die ALCOA-Prinzipien	23
3.5	Einfluss der Digitalisierung auf die Datendokumentation	25
3.6	Methodische Vorgehensweise	27
3.6.1	Material und herangezogene Studiendokumente.....	27
3.6.2	Datenerhebung	28
3.6.3	Datenauswertung.....	28
4	Ergebnisse.....	29
4.1	Darstellung des Audit Trails im eCRF der VRDN-001-303-Studie	29
4.2	Fallbeispiel: Dateneingabe im eCRF	35
4.3	Vergleich: Papierbasierte und digitale Dokumentation.....	38
5	Diskussion	42
5.1	Zielsetzung der Arbeit	42
5.2	Interpretation der Ergebnisse.....	42
5.3	Wissenschaftlicher Beitrag	44
5.4	Limitationen.....	44
6	Fazit.....	46
7	Ausblick	47
8	Literaturverzeichnis	49
9	Hilfsmittel.....	55
10	Anhang.....	55
11	Danksagung.....	59
12	Lebenslauf	60

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Langform
AE	Adverse Event (Nebenwirkung)
ATR	Audit Trail Review
CAS	Clinical Activity Score
CRA	Clinical Research Associate
CRO	Clinical Research Organization
DM	Data Management
DON	Dysthyreote Optikusneuropathie
EDC	Electronic Data Capture
EO	Endokrine Orbitopathie
eCRF	electronic Case Report Form
EMA	European Medicines Agency
EUGOGO	European Group on Graves' Orbitopathy
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
HNO	Hals-Nasen-Ohren
ICH	International Council for Harmonisation
IGF-1R	Insulin-like Growth Factor 1-Rezeptor
IOP	Intraocular Pressure (Intraokulardruck)
KI	Künstliche Intelligenz
MAD	Multiple Ascending Dose (Mehrfachdosis)
MB	Morbus Basedow
MRT	Magnetresonanztomografie
OCT	Optische Kohärenztomografie
OD	Oculus dexter (rechtes Auge)
OS	Oculus sinister (linkes Auge)

pCRF	paper Case Report Form
PI	Principal Investigator (Prüfarzt)
SDV	Source Data Verification
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TRAK	Autoantikörper gegen den TSHR
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon
TSHR	Thyreidea-stimulierender Hormonrezeptor
VRDN-001	Prüfpräparat Veligrotug: monoklonaler Antikörper gegen IGF-1R
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Rundle-Kurve.....	9
Abbildung 2: Phasen der klinischen Arzneimittelprüfung	15
Abbildung 3: Studiendesignschema: VRDN-001-303 (STRIVE).....	17
Abbildung 4: Stufen der Datendokumentation in klinischen Studien.....	21
Abbildung 5: Digitaler Wandel in der klinischen Studiendokumentation	25
Abbildung 6: Aufbau der Audit-Trail-Erfassung.....	32
Abbildung 7: Weg der Dateneingabe im eCRF	33
Abbildung 8: Audit-Trail-Erfassung fiktives Beispiel 1.....	36
Abbildung 9: Audit-Trail-Erfassung fiktives Beispiel 2.....	37
Abbildung 10: Audit-Trail-Erfassung fiktives Beispiel 3	38
Abbildung 11: Ambulanzfragebogen.....	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren der EO	6
Tabelle 2: Schweregrad der EO gemäß EUGOGO	11
Tabelle 3: Aktivitätsstatus der EO gemäß EUGOGO	11
Tabelle 4: Rollen und Aufgaben der Datendokumentation in klinischen Studien	19
Tabelle 5: ALCOA++ - Prinzipien.....	24
Tabelle 6: Vorteile digitaler Datendokumentation	26
Tabelle 7: Herausforderungen und Risiken digitaler Datendokumentation	27
Tabelle 8: Zeitplan der ersten Untersuchungen in der VRDN-001-303 Studie	30
Tabelle 9: Beispielhafter Eintrag ins eCRF: Intraokulardruck	35
Tabelle 10: Gegenüberstellung papierbasierte vs. elektronische Dokumentation	40
Tabelle 11: Therapie: milde EO	55
Tabelle 12: Erstlinientherapie: moderate bis schwere und aktive EO	56
Tabelle 13: Zweitlinientherapie: moderate bis schwere und aktive EO.....	57

Gender-Hinweis

In der vorliegenden Arbeit wird zur besseren Lesbarkeit und zur Vermeidung von Doppelnennungen auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Die verwendeten männlichen und neutralen Formen schließen immer alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers) gleichermaßen ein. Diese sprachliche Vereinfachung dient ausschließlich der Leserfreundlichkeit und ist keineswegs diskriminierend oder wertend zu verstehen.

1 Einleitung

1.1 Hintergrund der Dissertation

Die klinische Forschung unterliegt einem stetigen Wandel. Gesellschaftliche, regulatorische und technologische Entwicklungen beeinflussen sowohl ihre Durchführung als auch die Auswertung und Dokumentation der erhobenen Daten. In den vergangenen Jahrzehnten hat insbesondere die Digitalisierung grundlegende Veränderungen angestoßen, die nahezu alle Bereiche des Gesundheitssystems betreffen (1, 2). Medizinische Informationen wurden früher ausschließlich papierbasiert erfasst. Seit Mitte der 1980er Jahre kommen vermehrt elektronische Systeme zum Einsatz, die eine strukturierte Erhebung, Verarbeitung und Archivierung klinischer Studiendaten ermöglichen (3).

Aktuelle Studien zeigen, dass sich die meisten Krankenhäuser in Deutschland derzeit noch im Übergang zur vollständig digitalen Dokumentation befinden. Zwar wurden vielerorts digitale Dokumentationssysteme eingeführt, dennoch bestehen weiterhin deutliche technische und organisatorische Herausforderungen. Trotzdem zählt die digitale Dokumentation heute zu den zentralen Entwicklungsschwerpunkten der Digitalisierung im Gesundheitswesen (1, 4, 5).

Parallel dazu eröffnen neue Technologien wie automatisierte Analyseverfahren und erste Anwendungen künstlicher Intelligenz (KI) zusätzliche Möglichkeiten. Sie unterstützen unter anderem bei der Erkennung von Unstimmigkeiten, der medizinischen Textgenerierung oder bei regulatorischen Aufgaben. Der technologische Fortschritt wird damit zunehmend zu einem wichtigen Bestandteil moderner Studiendokumentation (1, 6, 7).

Klinische Studien sind Voraussetzung für die Zulassung neuer Arzneimittel. Sie dienen dem Nachweis, dass ein Präparat sicher, wirksam und qualitativ hochwertig ist. Die Durchführung erfolgt auf Grundlage international anerkannter Standards, insbesondere der Leitlinien der Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP), wie sie vom International Council for Harmonisation (ICH) festgelegt werden. Diese sollen gewährleisten, dass Teilnehmende geschützt werden und die gewonnenen Daten belastbar sowie wissenschaftlich verwertbar sind (8, 9). Ebenso von Bedeutung sind die sogenannten ALCOA-Prinzipien. Diese fordern, dass Studiendaten stets einer

Person zuordenbar (Attributable), leserlich (Legible), zeitnah dokumentiert (Contemporaneous), ursprünglich (Original) und korrekt (Accurate) sind. Diese Grundsätze bilden zentrale Anforderungen an eine nachvollziehbare und prüffähige Studiendokumentation (10).

Ein wesentliches Instrument zur Umsetzung dieser Anforderungen ist das elektronische Erfassungsformular (electronic Case Report Form, eCRF). Es ersetzt zunehmend die bisher verwendeten Papierformulare (paper Case Report Form, pCRF) und ermöglicht eine digitale Erfassung prüfplanrelevanter Daten. Neben der Dateneingabe umfasst ein eCRF auch Funktionen zur Validierung, Archivierung und zur Nachverfolgung von Änderungen (3, 6).

Da ein eCRF aus mehreren Komponenten besteht, fokussiert sich die vorliegende Arbeit exemplarisch auf ein zentrales digitales Werkzeug: den sogenannten Audit Trail. Dabei handelt es sich um ein integriertes Protokollierungsmodul, das jede Änderung an bereits eingegebenen Daten mit Zeitstempel, Nutzerkennung und Änderungsgrund dokumentiert. Ziel ist es, die Anforderungen an Datenintegrität gemäß regulatorischer Vorgaben zu erfüllen (10, 11).

Als Anwendungsbeispiel dient die internationale, multizentrische Phase-III-Studie VRDN-001-303 (STRIVE), in der der monoklonale Antikörper VRDN-001 zur Behandlung der Endokrinen Orbitopathie (EO) untersucht wird (12). Die EO stellt eine häufige extrathyreoidale Manifestation des Morbus Basedow (MB) dar und ist durch entzündliche und fibrotische Veränderungen des retrobulbären Gewebes gekennzeichnet (13–15).

Mit VRDN-001 wird somit das Ziel verfolgt, eine belastbare Evidenzgrundlage für eine spätere Zulassung zu schaffen. Zum aktuellen Zeitpunkt ist das Medikament noch nicht zugelassen. Eines der aktiv beteiligten Studienzentren ist das molekulare Schilddrüsenlabor, das maßgeblich zur Rekrutierung und Datenerhebung beiträgt.

1.2 Zielsetzung der Dissertation

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Dateneingabe und Dokumentationsprozesse in der klinischen Forschung im Rahmen der zunehmenden Digitalisierung exemplarisch zu beschreiben. Dabei wird der Audit Trail als zentrales digitales Instrument der Datenintegrität detailliert beleuchtet. Am Beispiel der laufenden Studie VRDN-001-303

wird dargestellt, wie Studiendaten im eCRF erfasst, überprüft und freigegeben werden. Es wird aufgezeigt, welche Rolle der Audit Trail gemäß den ICH-GCP-Richtlinien und den ALCOA-Prinzipien spielt. Darüber hinaus wird untersucht, in welchem Umfang sich die digitale Datenerfassung von papierbasierten Verfahren unterscheidet. Im Fokus stehen die praktische Anwendung im Studienzentrum Mainz sowie die damit verbundenen organisatorischen und technischen Herausforderungen.

Durch die gezielte Fokussierung auf den Audit Trail wird ein bislang wenig untersuchter Aspekt der digitalen Transformation betrachtet. Die Arbeit leistet damit einen Beitrag zur Bewertung digitaler Dokumentationssysteme und beleuchtet die rechtliche Belastbarkeit, Datenqualität und Transparenz in klinischen Studien.

2 Medizinischer Hintergrund

2.1 Morbus Basedow

2.1.1 Definition und immunologischer Hintergrund

MB zählt zu den häufigsten Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse und ist zugleich die weltweit häufigste Ursache einer Hyperthyreose in jodreichen Regionen (16). Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung wird auf etwa 1 bis 1,5% geschätzt (17). Bei Frauen sind dabei ca. 2 % betroffen, während die Prävalenz bei Männern ungefähr 0,2 % beträgt (18).

Im Mittelpunkt der Pathogenese steht die Bildung von Autoantikörpern gegen den TSH-Rezeptor (TSHR), den sogenannten TSH-Rezeptor-Autoantikörpern (TRAK). Diese TRAK binden an die TSHR der Schilddrüsenzellen und imitieren die Wirkung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) (17, 19). Anders als das physiologische TSH wirken sie jedoch dauerhaft stimulierend. Dies führt zu einer anhaltenden Aktivierung der Schilddrüse mit gesteigerter Hormonproduktion von Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) (19, 20). Obwohl durch die gesteigerte Bildung von T3 und T4 ein negativer Feedback-Mechanismus auf Hypothalamus und Hypophyse ausgelöst wird, mit verminderter Ausschüttung von Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) und TSH, bleibt die Wirkung der Autoantikörper hiervon unbeeinflusst (19).

Die resultierende Hyperthyreose äußert sich klinisch in einer Vielzahl charakteristischer Symptome. Zu den Leitsymptomen gehören innere Unruhe, Schlafstörungen, übermäßiges Schwitzen (Hyperhidrosis), Wärmeintoleranz, Zittern und Gewichtsverlust trotz gesteigerten Appetits. In der klinischen Praxis wird häufig von der sogenannten „Merseburger Trias“ gesprochen, bestehend aus Tachykardie, Struma und Exophthalmus. Dabei ist Letzteres Ausdruck einer begleitenden EO welche jedoch eine eigenständige Autoimmunerkrankung der Orbita darstellt (20, 21). Die enge Verknüpfung vom MB und der EO beruht auf sich überschneidenden pathogenetischen Mechanismen (22, 23), die in Kapitel 2.2.2 ausführlich dargestellt werden.

2.2 Endokrine Orbitopathie

2.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Die EO tritt mit einer Gesamtprävalenz von 0,25 % auf (21, 22). Bei Patienten mit MB liegt die Prävalenz deutlich höher, da sich bei ungefähr einem Viertel bis zu Hälfte der Betroffenen mit der Zeit eine klinisch erkennbare EO entwickelt (19, 22). Die jährliche Neuerkrankungsrate liegt bei etwa 16 Fällen pro 100.000 Frauen und 2,9 Fällen pro 100.000 Männer. Frauen erkranken somit etwa sechsmal häufiger. Dennoch wird eine schwere Verlaufsform der EO bei Männern beobachtet (22, 24, 25).

Die EO manifestiert sich bevorzugt im mittleren bis höheren Lebensalter mit einem Prävalenzgipfel zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Somit steigt die Prävalenz mit zunehmendem Alter an (17, 23).

Zur Entstehung der EO tragen sowohl modifizierbare als auch nicht modifizierbare Risikofaktoren bei. Neben Alter und Geschlecht zählen genetische Prädispositionen und die Orbitaanatomie, wie ein vergrößerter lateraler Orbitawinkel, zu den nicht modifizierbaren Faktoren. Unter die modifizierbaren Risikofaktoren fallen unter anderem das Rauchen, die Radiojodtherapie sowie die Hypercholesterinämie (22, 23, 24).

Der Konsum von Tabak wird dabei als der wichtigste modifizierbare Risikofaktor angesehen (18, 21). Das Risiko für die Entwicklung einer EO steigt proportional zur Anzahl täglich konsumierter Zigaretten und ist bei Rauchenden um das Sieben- bis Achtfache erhöht. Auch nach erfolgreicher Therapie der Hyperthyreose kann die EO unter fortbestehendem Nikotinkonsum weiter fortschreiten. Im Gegensatz dazu reduziert das Beenden des Rauchens das Risiko signifikant (15, 21, 23).

Wenn eine Hyperthyreose mittels Radiojodtherapie behandelt wird, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass sich eine EO neu entwickelt oder eine bereits bestehende EO zunimmt, auf etwa 15 bis 39 %. Besonders ungünstig wirkt sich dabei die Kombination mit Nikotinkonsum aus, da sich die Effekte von Radiojodtherapie und Rauchen gegenseitig verstärken (21, 22).

Zunehmend in den Fokus rückt die Hypercholesterinämie. Studien belegen eine Korrelation zwischen erhöhten LDL-Werten und dem Auftreten einer EO. Darüber hinaus wurde bei Patienten mit hohem Cholesterinspiegel ein schlechteres Ansprechen auf eine intravenöse Glukokortikoidtherapie beobachtet (15, 24).

Auch Störungen der Schilddrüsenfunktion spielen eine zentrale Rolle. Eine unbehandelte Hyperthyreose verstärkt die Krankheitsaktivität, während eine

frühzeitige Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der Euthyreose zur Stabilisierung der EO beitragen kann. Dennoch kann eine EO auch bei euthyreoten oder hypothyreoten Patienten mit MB auftreten, was jedoch seltener vorkommt (15, 21, 23). In der folgenden Abbildung werden die Risikofaktoren übersichtlich aufgelistet:

Nicht modifizierbare Risikofaktoren	Modifizierbare Risikofaktoren
• Alter • Geschlecht • Genetische Prädispositionen • Anatomie der Orbita	• Tabakkonsum • Radiojodtherapie • Hypercholesterinämie • Schilddrüsenfunktionsstörungen

Tabelle 1: Risikofaktoren der EO (eigene Darstellung)

Insgesamt zeigt sich, dass die Entstehung und der Verlauf der EO durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedenster Faktoren beeinflusst werden (26).

2.2.2 Ätiologie & Pathogenese

Die EO ist eine autoimmune, entzündlich ausgelöste Erkrankung des Orbitagewebes. Ihre enge Verbindung mit dem MB weist darauf hin, dass beide Erkrankungen auf gemeinsamen pathogenetischen Mechanismen beruhen (22, 23). Beide Erkrankungen sind durch die Beteiligung autoreaktiver T-Lymphozyten und Autoantikörper gegen den TSHR (TRAK) gekennzeichnet, wobei der TSHR sowohl in der Schilddrüse als auch im orbitalen Gewebe exprimiert wird und Autoantikörper im gesamten Organismus wirksam werden können (18, 22). Als zentrales Autoantigen gilt somit der TSHR, der unter anderem auf den Thyreozyten und orbitalen Fibroblasten nachweisbar ist (14, 19, 27). Der Verlust der Immuntoleranz gegenüber dem TSHR gilt als möglicher Ausgangspunkt der Erkrankung. Die Immunreaktion wird vermutlich durch TSHR-sensibilisierte T-Zellen vermittelt, die über die Aktivierung von B-Lymphozyten zur Bildung von TRAK führen. Dieser Mechanismus ist jedoch nicht in allen Details abschließend geklärt. Die Autoantikörper aktivieren den TSHR auf Schilddrüsenzellen und verursachen eine Hyperthyreose, während sie auf TSHR-exprimierenden orbitalen Fibroblasten eine entzündliche Kaskade auslösen (14, 16, 27, 28). Die Bindung von TRAK an den TSHR auf orbitalen Fibroblasten aktiviert intrazelluläre Signalwege, die zur Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren und Zytokine führen. Dies fördert die

Produktion von Glykosaminoglykanen (vor allem Hyaluronsäure) und induziert die Differenzierung orbitaler Fibroblasten zu Adipozyten oder Myofibroblasten (22, 26, 28). Diese Prozesse verursachen eine Volumenzunahme des Fett- und Bindegewebes in der Orbita. In späteren Phasen kommt es infolge chronischer Entzündung zur Kollagensynthese und Fibrosierung der extraokulären Muskulatur (18, 19, 22, 29). Zudem wird ein funktioneller Zusammenhang zwischen TSHR und dem Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1R) diskutiert. Beide Rezeptoren können auf denselben orbitalen Zielzellen exprimiert werden und über einen Crosstalk-Mechanismus interagieren. Dieser Rezeptorkomplex verstärkt die durch TSHR- und IGF-1R-Signalwege vermittelte Aktivierung orbitaler Fibroblasten, führt zu einer gesteigerten Hyaluronsäureproduktion und trägt zusätzlich zur Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren bei (17, 25, 27, 30). Die Entzündungsreaktion wird durch infiltrierende Immunzellen aufrechterhalten. Durch diese Zellen kommt es zur Freisetzung von Zytokinen, die die Aktivierung der orbitalen Fibroblasten zusätzlich verstärken (14, 22). Die daraus entstehende Ansammlung von Glykosaminoglykanen und extrazellulärer Matrix führt zu Ödemen, venöser Stauung und einer Druckerhöhung innerhalb der knöchernen Orbita. Klinisch zeigt sich dies in Form von Proptosis, Doppelbildern und in schweren Fällen einer Kompression des Nervus opticus (22, 28, 31). Trotz vieler Erkenntnisse ist die Pathogenese der EO in Teilen bisher ungeklärt (32, 33).

Zusammenfassend handelt es sich bei der EO um eine multifaktoriell bedingte, autoimmunvermittelte Erkrankung (27), die durch Entzündungsvorgänge, Umbauprozessen im Bindegewebe sowie einer Vermehrung des retroorbitalen Fettgewebes geprägt ist. Der TSHR und IGF-1R bilden vermutlich zentrale Schnittstellen in diesem Prozess und stellen daher vielversprechende Zielstrukturen für neue Therapieansätze dar (12, 22).

2.2.3 Klinische Manifestationen

Die EO tritt in etwa 75 % der Fälle innerhalb eines Jahres vor oder nach der Diagnose einer Schilddrüsenfunktionsstörung auf, meist im Zusammenhang mit dem MB (18). Zum Zeitpunkt der Erstmanifestation sind 85-90 % der Betroffenen hyperthyreot, etwa 5-6 % euthyreot und 4 % hypothyreot (22). Die Manifestation ist typischerweise beidseitig, kann jedoch asymmetrisch oder seltener einseitig auftreten (33). Der Verlauf der EO korreliert nur begrenzt mit dem Ausmaß der

Schilddrüsenfunktionsstörung. Eine frühzeitige Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der Euthyreose wirkt sich jedoch günstig aus (23).

Die Erkrankung beginnt oft schleichend mit unspezifischen Symptomen wie sandigem Fremdkörpergefühl, Rötung, Tränenfluss und retrobulbären Schmerzen (18, 22).

Im weiteren Verlauf treten charakteristische Befunde auf, die durch Volumenzunahme infolge von Ödemen, Hyaluronsäureablagerungen und Expansion des orbitalen Fettgewebes verursacht werden (18, 21, 22). Häufig sind Lidretraktion (ca. 50 % der Fälle) und Exophthalmus (19, 21, 29). Zu den weiteren typischen Befunden zählen eine Schwellung der periorbitalen Weichteile, die Rötung der Bindehaut sowie deren Schwellung (Chemosis) (18, 22). Entzündliche und fibrotische Veränderungen der extraokulären Muskulatur können zu eingeschränkter Augenbeweglichkeit, restriktiver Myopathie und Diplopie führen. Ein Lagophthalmus kann zu Hornhautexposition und folglich zu einer Expositionskeratopathie führen (19, 21, 22).

In schweren Verläufen kommt es durch geschwollenes Muskel- und Fettgewebe im apikalen Bereich der Orbita zu einer Kompression des Sehnervs, was als dysthyreote Optikusneuropathie (DON) bezeichnet wird. Sie führt zu Visusminderung, Gesichtsfeldausfällen, gestörtem Farbsehen oder relativem afferentem Pupillendefizit und stellt einen augenärztlichen Notfall dar (21, 22, 33).

Neben den körperlichen Auswirkungen ist auch die psychosoziale Belastung erheblich. Besonders bei aktiver oder schwerer Ausprägung leidet die Lebensqualität deutlich. Bis zu der Hälfte der Betroffenen profitiert von psychosomatischer Begleitbehandlung (16, 34).

2.2.4 Klinischer Verlauf

Typischerweise folgt die EO einem Verlauf, der als Rundle-Kurve bekannt ist. Diese beschreibt drei Stadien (22):

1. **Aktive (entzündliche) Phase:**

Über mehrere Monate (meist 3-6, gelegentlich bis zu 24 Monate) stehen inflammatorische Symptome wie Schmerzen, Rötung, Schwellung, Exophthalmus und Diplopie im Vordergrund (15, 31, 33).

2. **Plateauphase:**

Die Entzündung stabilisiert sich (22, 33).

3. **Inaktive (fibrotische) Phase:**

Die Entzündung klingt ab, jedoch bleiben häufig strukturelle Veränderungen wie persistierender Exophthalmus oder Bewegungseinschränkungen aufgrund

fibrotischen Umbaus bestehen. Eine vollständige Rückbildung wird bei moderaten bis schweren Verläufen nur selten erreicht (15, 22, 24, 33).

In der folgenden Grafik wird ein beispielhafter Verlauf der EO dargestellt:

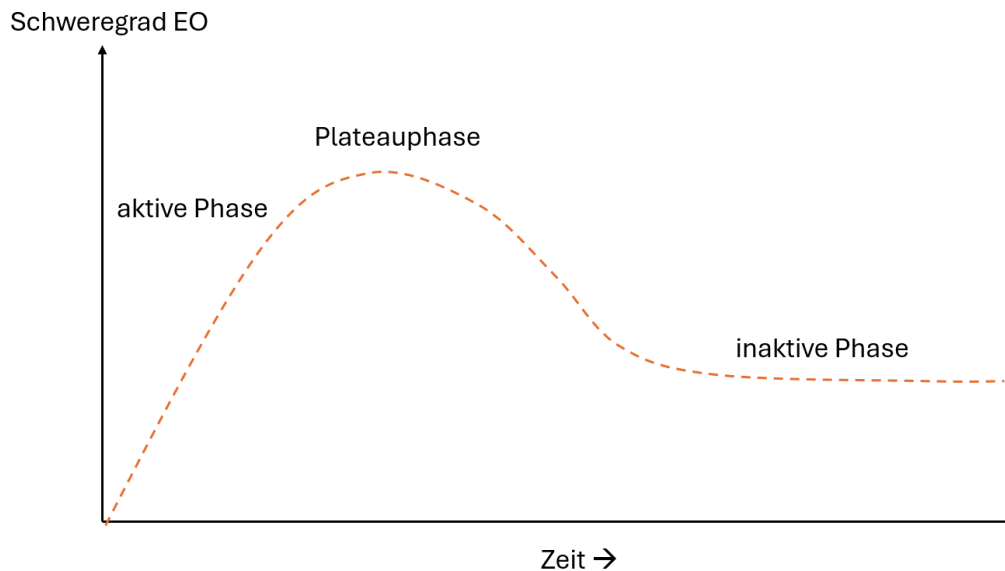


Abbildung 1: Rundle-Kurve (in Anlehnung an (35))

Auch spätere Reaktivierungen sind möglich, insbesondere unter Einflüssen wie Rauchen oder nach Radiojodtherapie (18, 24).

2.2.5 Diagnostik

Ein erster Verdacht einer EO ergibt sich häufig bereits im Anamnesege spräch, da etwa 75 % der Patienten über okuläre Beschwerden innerhalb eines Jahres vor oder nach der Diagnose einer Hyperthyreose berichten (19).

In vielen Fällen lässt sich die Diagnose anhand charakteristischer ophthalmologischer Befunde stellen. Dazu zählen die Messung des Exophthalmus mit einem Exophthalmometer (18, 36) sowie Untersuchungen der Sehschärfe, Augenmotilität, Augeninnendruck, Pupillenreaktion und des Farbsehens. Ergänzend erfolgen Inspektion der Lidstellung, Prüfung des Widerstands gegen Retropulsion, Spaltlampenuntersuchung, Funduskopie und die statische Perimetrie (23).

Die labordiagnostische Abklärung umfasst die Bestimmung von TSH und freiem T4. Bei normalem TSH und freiem T4, aber gleichzeitig hohem klinischen Verdacht, kann freies T3 ergänzt werden. Zusätzlich sollte eine Antikörperdiagnostik erfolgen (17, 22, 26, 37).

Bildgebend werden MRT, Orbitasonografie, optische Kohärenztomografie (OCT) sowie in Einzelfällen eine Somatostatinrezeptor-Szintigrafie (Octreoscan) eingesetzt. Eine Biopsie ist nur bei Verdacht auf eine maligne Raumforderung indiziert (22, 23). Zur Einschätzung von Aktivität und Schweregrad stehen verschiedene Klassifikationssysteme zur Verfügung. Eines davon ist der Mourits Clinical Activity Score (CAS) (22, 23, 29). Dieses System basiert auf sieben klinischen Entzündungszeichen, die jeweils mit 0 (nicht vorhanden) oder 1 Punkt (vorhanden) bewertet werden. Berücksichtigt werden dabei folgende Kriterien:

- Spontane retrobulbäre Schmerzen
- Schmerzen beim Aufwärts- und Abwärtsblick
- Rötung der Lider
- Rötung der Bindehaut
- Schwellung der Karunkel oder Plica
- Schwellung der Lider
- Schwellung der Bindehaut (Chemosis) (4)

Durch die Addition der einzelnen Punkte ergibt sich ein Gesamtscore zwischen 0 und 7. Ein Wert von mindestens 3 wird als Hinweis auf eine aktive Entzündungsphase der Erkrankung gewertet. Der CAS dient sowohl der ersten Einschätzung als auch der Therapieentscheidung und wird zudem zur Verlaufskontrolle eingesetzt (23, 29, 33, 36). Die Einteilung nach Schweregrad und Aktivitätsstatus erfolgt nach den Leitlinien der European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) (15). Im Folgenden sind die wesentlichen Kriterien in Tabelle 2 und 3 übersichtlich aufgelistet:

Schweregrad	Befunde
Milde EO	mindestens einer der Befunde liegt vor: • Lidretraktion < 2 mm • Milde Weichteilbeteiligung • Exophthalmus < 3 mm über Norm • Keine oder intermittierende Diplopie • Korneaexposition (können mit Tränenersatzmitteln behandelt werden)

Moderate bis schwere EO	Mindestens zwei der Befunde liegen vor: • Lidretraktion ≥ 2 mm • Moderate bis ausgeprägte Weichteilbeteiligung • Exophthalmus ≥ 3 mm über Norm • Inkonstante oder konstante Diplopie
Visusbedrohende EO	• DON • Ulzerierende oder perforationsgefährdete Hornhaut

Tabelle 2: Schweregrad der EO gemäß EUGOGO (in Anlehnung an (15))

Aktivitätsstatus	Befunde
Aktive EO	• Entzündliche Aktivität vorhanden • typischerweise CAS $\geq 3/7$
Inaktive EO	• Stabile klinische Befunde ≥ 6 Monate • geringe oder keine entzündliche Aktivität

Tabelle 3: Aktivitätsstatus der EO gemäß EUGOGO (in Anlehnung an (15))

2.2.6 Therapieoptionen der EO

Die Behandlung der EO basiert auf den Empfehlungen der EUGOGO. Entscheidend für die Therapieplanung sind der gerade dargestellte CAS sowie die klinischen Schweregrade, eingeteilt in mild, moderat und visusbedrohend (siehe Tabelle 2). Ziel ist die frühzeitige Kontrolle der Entzündung, die Vermeidung von Komplikationen und die Verbesserung der Lebensqualität (15, 23). Unabhängig von Aktivität und Schweregrad gelten bestimmte grundlegende Basismaßnahmen. Dazu zählen die Herstellung einer stabilen Euthyreose, der konsequente Rauchstopp und die kritische Indikationsstellung zur Radiojodtherapie (16, 23, 24). Falls diese unvermeidlich ist, sollte eine begleitende Glukokortikoidprophylaxe erfolgen (15). Zudem wird die frühzeitige Überweisung in spezialisierte Fachzentren empfohlen (16). Unterstützende Maßnahmen können in allen Erkrankungsstadien zur Symptomlinderung beitragen. Dazu zählen befeuchtende Augentropfen, Schutz vor intensiver Sonneneinstrahlung, die Nutzung von Schlafmasken, das Hochlagern des Kopfes bei Nacht sowie bei Doppelbildern der Einsatz von Prismenfolien (23, 27, 33).

Therapie in Abhängigkeit von Aktivität und Schweregrad

1. Milde, aktive EO

Bei milder EO ist in der Regel eine konservative Behandlung ausreichend. Eine systemische Immunsuppression ist nicht erforderlich, kann jedoch bei ausgeprägter Beeinträchtigung der Lebensqualität im Einzelfall in Betracht gezogen werden (off-label) (15). Zentrale Maßnahmen umfassen die Kontrolle relevanter Risikofaktoren, besonders das Rauchen, eine symptomorientierte lokale Therapie sowie bei einem Mangel die Gabe von Selen (17, 24).

2. Moderate bis schwere, aktive EO

Bei moderat bis schwer aktiver EO steht die immunsuppressive Therapie im Vordergrund. Erstlinientherapie ist die Kombination aus intravenösem Methylprednisolon und Mycophenolat-Natrium. Bei schweren Verläufen kann alternativ eine höher dosierte Methylprednisolon-Monotherapie erfolgen. Bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit sind Zweitlinientherapien möglich, darunter ein zweiter Zyklus intravenöser Glukokortikoide, Kombinationen mit Cyclosporin, Azathioprin oder eine Orbitalradiotherapie (15, 23). Zudem werden Biologika wie Teprotumumab, Tocilizumab und Rituximab genannt (27).

3. Visusbedrohende EO

Die visusbedrohende EO (z. B. bei DON oder Hornhautschäden) ist ein augenärztlicher Notfall. Hierbei sollte ein sofortiges Eingreifen erfolgen. Primär wird gemäß EUGOGO-Leitlinie 2021 eine Hochdosistherapie mit intravenösem Methylprednisolon empfohlen (15). Bei fehlendem Ansprechen ist eine Orbitadekompression zur Entlastung des Sehnervs indiziert. Bei Hornhautulzera oder -perforationen sind je nach Schweregrad konservative Maßnahmen wie feuchte Kammervverbände oder operative Eingriffe zur Erhaltung der Augenintegrität notwendig (23).

4. Inaktive EO

In der inaktiven Phase der EO können chirurgische Maßnahmen zur funktionellen und ästhetischen Rehabilitation erfolgen. Die empfohlene Reihenfolge ist: zunächst Orbitadekompression gegebenenfalls mit Fettresektion, anschließend Augenmuskeloperation zur Korrektur von Motilitätsstörungen und abschließend Lidchirurgie zur Wiederherstellung von Stellung und Funktion (15, 33).

Die Therapieschemata entsprechend der EUGOGO-Leitlinie sind in den Tabellen 11-13 im Anhang dargestellt.

Neue therapeutische Ansätze

Zielgerichtete Therapien erweitern die Behandlungsmöglichkeiten der EO erheblich. Teprotumumab, ein monoklonaler Antikörper gegen den IGF-1R, zeigte in Studien deutliche Verbesserungen von Proptosis, Diplopie, CAS und Lebensqualität (27, 38). Weitere Substanzen wie VRDN-002, VRDN-003, Linsitinib, Tocilizumab, Rituximab und Statine werden aktuell untersucht (12, 15, 27).

Von zunehmendem Interesse ist der Wirkstoff VRDN-001 (Veligrotug). Dieser humanisierte monoklonale Antikörper blockiert gezielt den IGF-1R (12, 39–41). Die gleichzeitige Aktivierung von IGF-1R und TSHR auf orbitalen Fibroblasten löst eine entzündliche Kaskade aus, die zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, vermehrter Hyaluronsäuresynthese und Adipogenese führt, zentralen pathophysiologische Prozessen der EO. Durch die Hemmung des IGF-1R unterbricht VRDN-001 diese Signalwege und wirkt der krankheitsbedingten Umwandlung orbitaler Fibroblasten entgegen (12, 27). Im Unterschied zu herkömmlichen Behandlungsansätzen greift VRDN-001 gezielt an einem Schlüsselmechanismus der Erkrankung an (12, 39). Dieses eröffnet potenziell neue Behandlungsperspektiven für Patienten, bei denen bisher keine zufriedenstellenden Behandlungsergebnisse erzielt werden konnten (12).

3 Material und Methoden

3.1 Untersuchungszeitraum und Kontext

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen einer wissenschaftlichen Tätigkeit im molekularen Schilddrüsenlabor. Zwischen November 2024 und November 2025 wurden die Dokumentationsprozesse der multizentrischen Phase-III-Studie VRDN-001-303 (STRIVE) zur Behandlung der EO untersucht. Die Datenerhebung in dieser Studie erfolgt über papierbasierte Quelldokumente sowie das webbasierte eCRF Medidata Rave. In dieser Arbeit wird der Fokus auf die praktische Umsetzung der Datenerfassung gelegt und der Beitrag des integrierten Audit Trails zur Sicherung von Datenqualität, Integrität und regulatorischer Nachvollziehbarkeit beleuchtet. Grundlage der Untersuchung bildet eine Kombination aus Literaturrecherche, Dokumentenanalyse, eigener Beobachtung und exemplarischer Auswertung von Audit-Trail-Verläufen.

In den folgenden Kapiteln werden zunächst Studienkontext und theoretische Grundlagen dargestellt. Im nächsten Schritt wird erläutert, wie die Datendokumentation im eCRF und dem darin integrierten Audit Trail strukturiert ist. Im Anschluss werden relevante regulatorische Anforderungen nach GCP und ALCOA vorgestellt. Zudem wird das eCRF im Kontext des digitalen Wandels und des technischen Fortschritts in der klinischen Forschung eingeordnet (Kapitel 3.2 bis 3.5). Kapitel 3.6 beschreibt anschließend die methodische Vorgehensweise dieser Arbeit.

3.2 Untersuchungsgegenstand: VRDN-001-303 (STRIVE)

3.2.1 Entwicklung von VRDN-001 und Studiendesign

Die Arzneimittelprüfung basiert auf einem mehrstufigen Prinzip, das typischerweise in die Phasen I bis IV unterteilt wird (42). Auch wenn diese Phasen heutzutage in der praktischen Durchführung nicht immer strikt voneinander getrennt sind, werden sie in der Theorie wie folgt beschrieben: Phase I dient der Erstprüfung der Verträglichkeit und Pharmakokinetik am Menschen, meist an gesunden Probanden. In diesem Rahmen wird zudem eine geeignete Dosis ermittelt. Phase II dient anschließend der

Untersuchung der therapeutischen Wirksamkeit in einer begrenzten Patientengruppe. Phase III prüft diese in größeren, multizentrischen Studien mit dem Ziel der Zulassung. Zusätzlich erfolgt die Untersuchung von Langzeitergebnissen und die Bestimmung der toxischen Sicherheit. Phase IV umfasst die Überwachung nach der Markteinführung (8, 42, 43). Eine Übersicht der Phasen klinischer Arzneimittelprüfungen bietet die nachfolgende Abbildung.

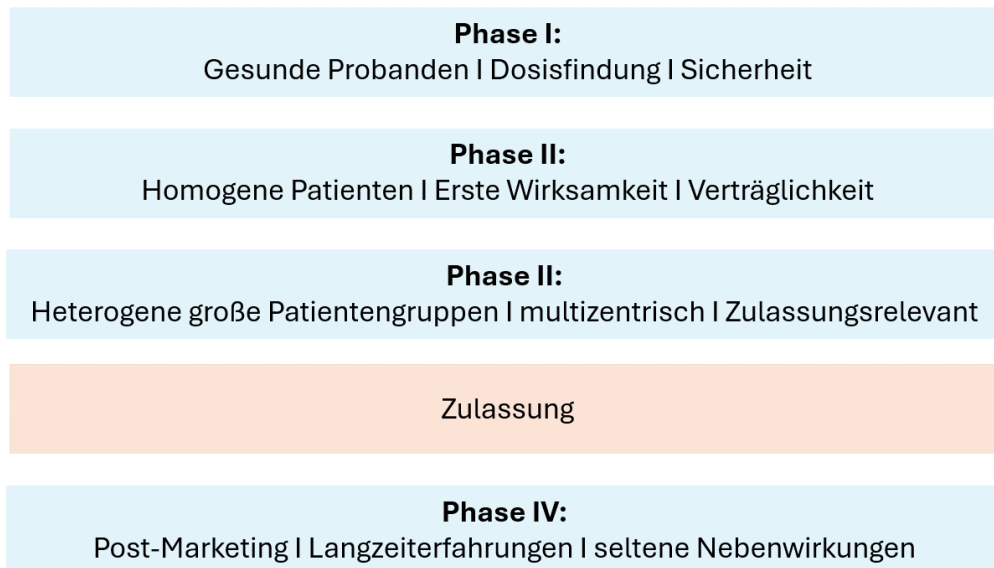


Abbildung 2: Phasen der klinischen Arzneimittelprüfung (in Anlehnung an (8, 43))

Auch die Studien zum Wirkstoff VRDN-001 orientieren sich an diesem Stufenschema: Die Phase-1/2/3-Studie VRDN-001-101 untersuchte VRDN-001 zunächst bei gesunden Probanden sowie anschließend bei Patienten mit aktiver und chronischer EO. In einer Mehrfach-Dosis-Eskalationsstudie (Multiple-Ascending-Dose-Design= MAD) wurden verschiedene Dosisstufen getestet. Jede teilnehmende Person erhielt zwei intravenöse Infusionen im Abstand von drei Wochen, um Sicherheit, Verträglichkeit und vorläufige Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion von Proptosis, CAS und Diplopie zu bewerten. Die Dosis von 10 mg/kg wurde aufgrund des günstigen Nutzen-Risiko-Profiles für nachfolgende Studienabschnitte ausgewählt. Parallel erfolgte die Einbeziehung von Patienten mit chronischer EO sowie zusätzlicher Kohorten zur Evaluierung der Dosis-Wirkungs-Beziehung. Der anschließende Phase-3-Teil (THRIVE) wurde ebenfalls an mehreren Zentren durchgeführt. Die Studie folgte zudem einem randomisierten und doppelverblindeten Design. Teilnehmende erhielten fünf intravenöse Infusionen VRDN-001 oder Placebo im Abstand von jeweils drei Wochen.

Insgesamt sollte bei der Studie VRDN-001-101 die Sicherheit, Wirksamkeit aber auch das pharmakokinetische und -dynamische Profil bei EO-Patienten bestimmt werden (39, 44).

Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Studie folgte die Studie VRDN-001-301. Diese randomisierte, doppelt verblindete, placebokontrollierte Phase-3-Studie konzentriert sich auf die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten mit chronischer EO. Das Prüfpräparat wird in Form von fünf intravenösen Infusionen alle drei Wochen über einen Zeitraum von zwölf Wochen verabreicht, um dessen therapeutisches Potenzial bei chronischer EO zu bewerten (41). Patienten, die in den Studien VRDN-001-101 oder VRDN-001-301 ein unzureichendes Ansprechen zeigten oder Placebo erhalten haben, konnten anschließend in die Open-Label-Erweiterungsstudie VRDN-001-302 aufgenommen werden. Diese Phase diente der erneuten Gabe von VRDN-001 mit dem Ziel, die langfristige Sicherheit und potenzielle späte Therapieansprechen zu erfassen (45).

Auf Grundlage dieser Studien wurde die derzeit laufende Phase-3-Studie VRDN-001-303 (STRIVE) initiiert. Sie ist eine internationale, multizentrische Phase-3-Studie zur Untersuchung von VRDN-001 bei Patienten mit EO. Die Studie ist randomisiert, kontrolliert und doppelt verblindet angelegt. Ziel ist es, die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit des Prüfpräparats zu bestätigen (12, 46).

In dieser Studie erfolgt eine Randomisierung der Teilnehmer in zwei Behandlungsarme:

- 1. Gruppe: 5 × 10 mg/kg VRDN-001
- 2. Gruppe: 5 × 3 mg/kg VRDN-001 (12)

Eine grafische Übersicht findet sich in der folgenden Abbildung.

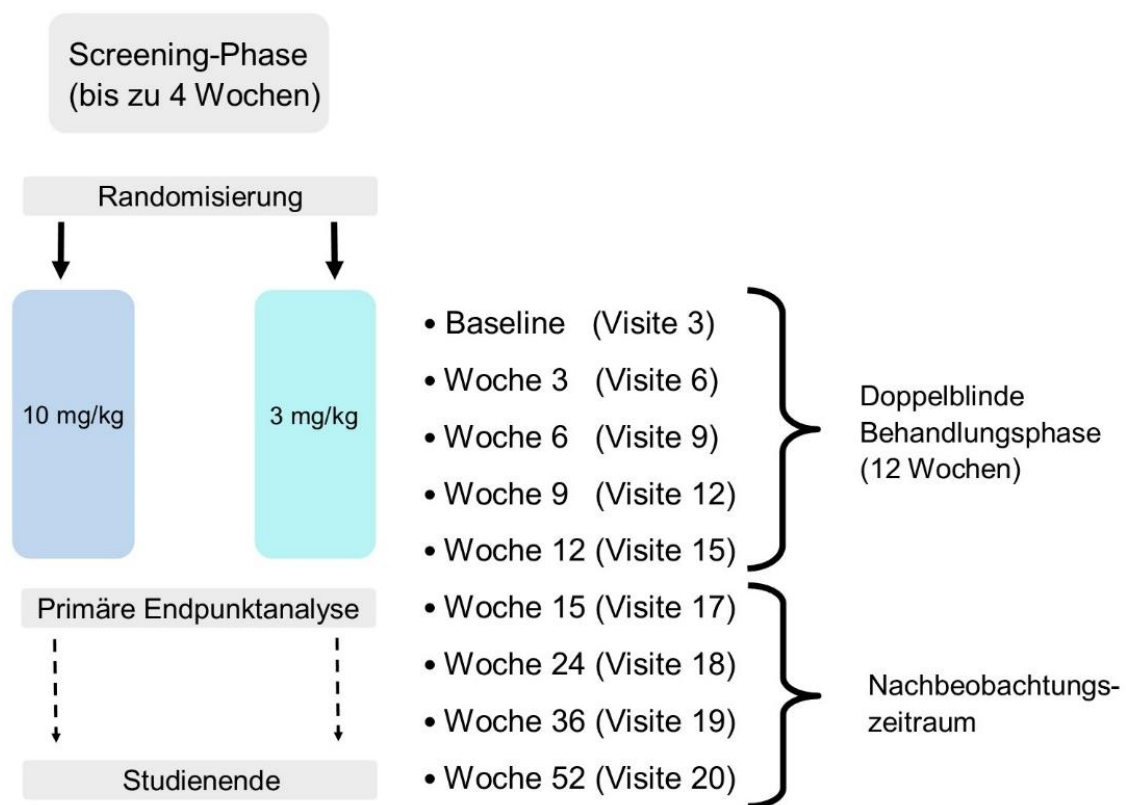


Abbildung 3: Studiendesignschema: VRDN-001-303 (STRIVE) (in Anlehnung an (12))

Die Infusionen erfolgen im Abstand von jeweils drei Wochen. Die Nachbeobachtung erstreckt sich bis zur Woche 52. Die Studie untersucht vor allem die Sicherheit der Behandlung sowie deren Auswirkung auf Augenveränderungen. Hierbei wird insbesondere Proptosis, CAS und Diplopie bewertet. Außerdem soll die langfristige Verbesserung kontrolliert werden (12). Die Ergebnisse dieser Studie werden wiederum die Grundlage für die weitere klinische Entwicklung von VRDN-001 bilden.

3.3 Dokumentationssystem und Dateninfrastruktur

3.3.1 Aufbau des eCRFs und des Audit Trails

ECRFs dienen dazu, alle für die Studie relevanten Informationen der Patienten, einschließlich unerwünschter Ereignisse (Adverse Events=AEs), zu dokumentieren und so gezielte Forschungsfragen zu beantworten. Darüber hinaus unterstützen diese die Überprüfung von Hypothesen, die Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit

medizinischer Produkte sowie die Verbesserung von Prävention und Behandlung im Gesundheitswesen (6, 8, 47).

ECRFs ermöglichen außerdem eine strukturierte, standardisierte und unmittelbare digitale Dokumentation der Daten (3, 6, 12). Ziel ist es, die Datenqualität zu verbessern, Übertragungsfehler zu vermeiden und regulatorische Anforderungen zu erfüllen (3, 47, 48). Ein eCRF spiegelt die vorgegebene Terminabfolge der jeweiligen Studie wider. Die Eingabemasken sind nach den einzelnen Visiten (z.B. Screening, Baseline) und Themenbereichen (z.B. Laborwerte, Vitalzeichen) gegliedert. Zur einheitlichen und fehlerarmen Eingabe erfolgt die Dateneingabe im eCRF über vordefinierte Felder mit auswählbaren Antwortoptionen und eindeutigen Einheitenangaben (47, 49). Zur Sicherstellung der Datenqualität verfügen eCRF-Systeme über automatische Prüfmechanismen. Dazu zählen Pflichtfeldprüfungen, Plausibilitätschecks sowie Warnmeldungen bei fehlerhaften Eingaben. Dadurch können beispielsweise unplausible Wertebereiche, falsche Formate oder fehlende Angaben direkt beim Eintrag erkannt und korrigiert werden (3, 49, 50).

Ergänzend gewährleistet der Audit Trail als technisches Protokollierungsinstrument die Nachvollziehbarkeit aller Einträge im eCRF. Er dokumentiert automatisch alle relevanten Änderungen an Studiendaten einschließlich Ursprungswert, geändertem Wert, Zeitpunkt der Änderung, Benutzerkennung und gegebenenfalls dem Änderungsgrund (10, 49, 51, 52).

3.3.2 Darstellung der Verantwortlichkeiten

Im eCRF erfolgt die Vergabe der Zugriffsrechte anhand vordefinierter Rollen. Mehrere zentrale Positionen arbeiten dabei eng zusammen, um Datenintegrität, GCP-Konformität und Patientensicherheit zu gewährleisten (8, 49). Die wichtigsten Rollen und ihre Aufgaben sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Rollen/ Positionen und Aufgaben in klinischen Studien
Prüfarzt (PI = Principal Investigator)
• Der PI ist als verantwortlicher Leiter der Prüfstelle für die Durchführung klinischer Studien gemäß Prüfplan zuständig, entscheidet über den Einschluss der Prüfgruppe, leitet und überwacht das Studienteam und bestätigt die Dateneinträge durch seine elektronische Signatur (4, 8, 49).

Study Nurse
Die Study Nurse unterstützt den PI bei der Durchführung der Studie und übernimmt organisatorische Aufgaben, insbesondere im Kontakt mit den Studienteilnehmenden z.B. Vereinbarung von Terminen, Anforderung der Medikamente, Planung der Visiten (8).
Monitor (CRA = Clinical Research Associate)
Der CRA führt Monitoringbesuche durch, gleicht Quelldaten mit eCRF-Einträgen ab (Source Data Verification, SDV) und erstellt manuelle Queries sowie Re-Queries bei Datenabweichung (4, 8, 12).
Datenmanagement (DM durch Sponsor oder CRO = Clinical Research Organization)
Das DM erstellt zentral manuelle Queries sowie Re-Queries, prüft die Antworten, markiert das DM Review für geprüfte Seiten und Felder, friert Daten nach Abschluss von SDV und DM Review ein und kann sie bei Änderungsbedarf wieder entsperren (4, 8).
Sponsor
Der Sponsor ist für die Planung, Finanzierung und Organisation einer klinischen Studie verantwortlich und trägt deren rechtliche Gesamtverantwortung (8).

Tabelle 4: Rollen und Aufgaben der Datendokumentation in klinischen Studien (eigene Darstellung)

3.3.3 Ablauf der Datendokumentation

Im Folgenden wird der Ablauf der Datendokumentation in klinischen Studien beschrieben. Die Datendokumentation kann je nach Studie unterschiedlich erfolgen (8). Um den Ablauf übersichtlicher zu beschreiben, wird im Folgenden nur ein Weg dargestellt. Dieser Ablauf lässt sich ebenfalls in der VRDN-001-303 Studie wiederfinden und ist somit in der vorliegenden Arbeit von besonderer Relevanz.

Teilnehmende erscheinen zu den im Prüfplan definierten Visiten. Dort werden beispielsweise medizinische Untersuchungen, Laboranalysen und standardisierte Erhebungen durchgeführt werden. Die Ergebnisse werden zunächst in den Quelldokumenten (Source data) dokumentiert (8). Diese gelten als primäre Datenquelle und enthalten sämtliche Informationen, die später in das eCRF übertragen werden (8, 12). Der Prüfplan definiert Art und Umfang der zu dokumentierenden Daten

sowie die zeitlichen Abläufe und Durchführungsvorgaben der Visiten (8, 12, 53). Die im Rahmen der Visiten erhobenen Daten werden anschließend durch den PI oder durch autorisiertes Personal zeitnah in das eCRF eingetragen (8, 12). Der PI trägt die Gesamtverantwortung für die Korrektheit und bestätigt die Daten mit seiner elektronischen Signatur (8, 49). Nach der Dateneingabe in das eCRF werden die erfassten Informationen durch einen qualitätssichernden Prüfprozess kontrolliert. Zu den ersten Prüfmechanismen zählen die systembasierten Prüfungen. Das elektronische Datenerfassungssystem (Electronic Data Capture, EDC) führt dafür automatisierte Validierungen durch. Auffälligkeiten werden über den festgelegten Query-Prozess geklärt und die Klärung wird im Audit Trail dokumentiert (12, 49). Ein weiterer Prüfprozess ist das Data Management Review. Das DM-Team des Sponsors oder der beauftragten CRO prüft die Datenbank zentral auf Vollständigkeit, Richtigkeit und Einheitlichkeit. Werden Fehler oder Lücken festgestellt, erstellt das DM-Team Queries über das eCRF. Diese werden vom Zentrum beantwortet. Dabei sind alle Änderungen im Audit Trail nachvollziehbar dokumentiert (4, 8). Zusätzlich dazu spielt der Monitor eine wichtige Rolle. Er überprüft die eCRF-Einträge durch Abgleich mit den Quelldokumenten im Rahmen der SDV. Dabei kontrolliert er auch die Einhaltung des Prüfplans und der GCP-Vorgaben. Unstimmigkeiten werden als manuelle Queries an das Zentrum übermittelt. Zusätzlich dokumentiert der CRA seine Besuche in Monitoringberichten, die dem Sponsor vorliegen (4, 8, 51). Sind alle Queries geklärt und das Data Management Review abgeschlossen, werden die Datensätze zunächst „gefroren“. Gefrorene Seiten oder Datensätze sind gesperrt und können nur nach expliziter Freigabe wieder geöffnet werden, etwa durch den CRA oder das DM (4). Nach finaler Bestätigung durch den PI mittels elektronischer Signatur wird die Datenbank durch das DM im Auftrag des Sponsors als „locked“ erklärt. Änderungen sind danach nur noch nach Freigabe durch DM oder CRA möglich (4, 12, 49). Die CRO übermittelt die bereinigten und validierten Datensätze an den Sponsor. Diese bilden die Grundlage für die statistische Auswertung (4, 12).

Der zuvor beschriebene Prozess wird in der nachfolgenden Abbildung übersichtlich dargestellt.

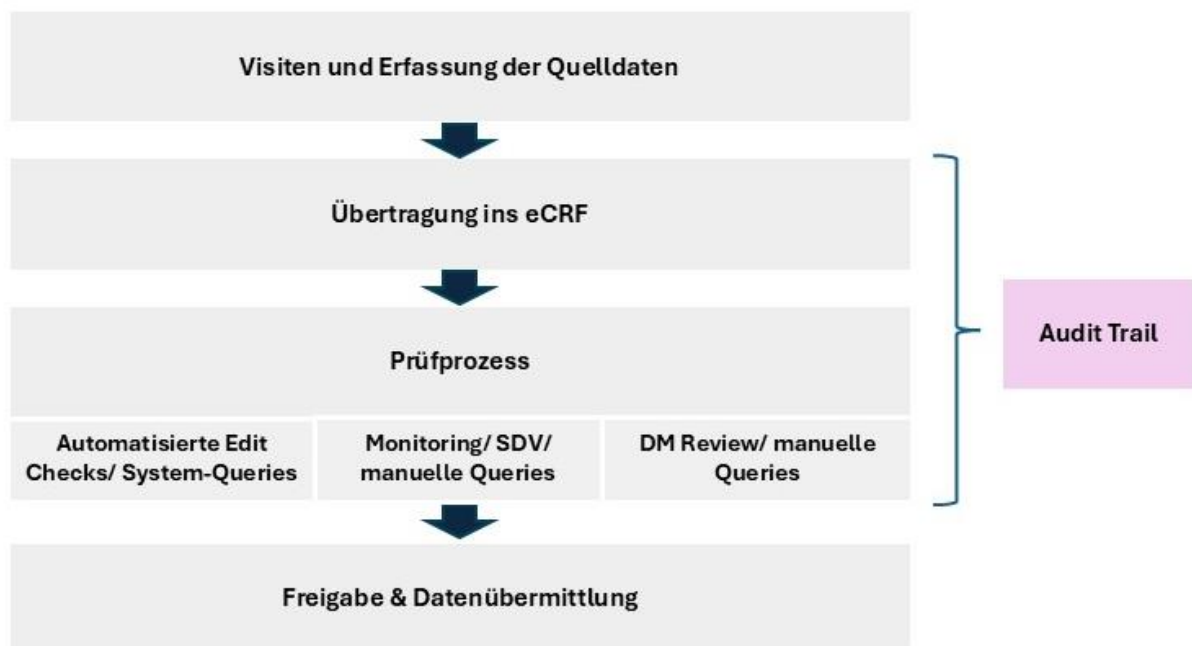


Abbildung 4: Stufen der Datendokumentation in klinischen Studien (eigene Darstellung)

3.4 Regulatorische Rahmen und Prinzipien der Datendokumentation

3.4.1 Überblick über die regulatorischen Grundlagen

Da in fast jedem Bereich der klinischen Arzneimittelprüfung rechtliche Vorgaben, Leitlinien und regulatorische Standards gelten, wird im Folgenden ein kurzer Überblick gegeben. Ziel dieser Regelwerke ist es, die Integrität, Nachvollziehbarkeit und Sicherheit der erhobenen Daten zu gewährleisten. Nur auf einer validen Datengrundlage lassen sich Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität eines Prüfpräparats beurteilen (54, 55). Die Datendokumentation gilt dabei als zentrales Element klinischer Forschung, das den gesamten Studienverlauf nachvollziehbar macht und die wissenschaftliche Verwertbarkeit der Ergebnisse sichert (56).

Vor dem Hintergrund zunehmender Digitalisierung etwa durch eCRFs, automatisierte Datenerfassung oder den Einsatz von KI rückt die Sicherstellung hoher Datenqualität und Systemtransparenz zunehmend in den Fokus (11, 54, 55). Hierauf wird in Kapitel 3.5 genauer eingegangen. Systeme müssen nicht nur große Datenmengen verarbeiten, sondern auch regulatorisch überprüfbar sein. Dabei ist es entscheidend, dass alle Daten über ihren gesamten Lebenszyklus hinweg einheitlich, vollständig und verlässlich erhoben, gesichert und dokumentiert werden (49, 55, 57).

Die Datenintegrität beschreibt in diesem Zusammenhang die Fähigkeit, vertrauenswürdige und nachvollziehbare Daten zu generieren und aufrechtzuerhalten. Sie ist eine Grundvoraussetzung für die wissenschaftliche Aussagekraft klinischer Studien sowie deren regulatorische Anerkennung (9, 10, 58). Besonders bei der Nutzung elektronischer Systeme wie eCRFs ist sicherzustellen, dass diese formell geprüft, zugangsbeschränkt und manipulationssicher gestaltet sind, um eine regelkonforme und nachvollziehbare Erhebung klinischer Daten zu ermöglichen (10, 55).

In diesem Kontext spielt auch der Audit Trail eine zentrale Rolle. Er trägt maßgeblich zur Einhaltung der Grundsätze von Datenintegrität und Nachvollziehbarkeit bei. Internationale Institutionen wie die World Health Organization (WHO) und die European Medicines Agency (EMA) formulieren in ihren Leitlinien verbindliche Anforderungen an elektronische Datensysteme und nennen den Audit Trail dabei als verpflichtenden Bestandteil solcher computergestützter Aufzeichnungssysteme (9, 49, 58).

Insgesamt wird der rechtliche Rahmen für die Datendokumentation durch einige nationale und auch internationale Vorschriften geprägt (8). Da eine vollständige Darstellung aller Einzelregelungen den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen würde, werden im Folgenden die internationalen Leitlinien der GCP sowie die ALCOA-Prinzipien vorgestellt.

3.4.2 Good Clinical Practice

GCP bezeichnet einen international etablierten ethischen und wissenschaftlichen Qualitätsrahmen, der festlegt, wie klinische Studien mit Menschen geplant, durchgeführt, dokumentiert und ausgewertet werden sollen. Ihr Ziel ist es, die Sicherheit, die Rechte und das Wohlergehen der teilnehmenden Personen zu schützen und zugleich die Verlässlichkeit und Nachvollziehbarkeit der Studiendaten sicherzustellen (9). Die maßgebliche Grundlage bildet die ICH-GCP-Leitlinie E6(R2) von 2016, die von der ICH unter Beteiligung internationaler Arzneimittelbehörden und Industrievertreter entwickelt wurde. Sie schafft weltweit einheitliche Standards für die Durchführung und Dokumentation klinischer Studien und wurde mit der Überarbeitung von 2016 um Anforderungen an elektronische Systeme und digitales Datenmanagement ergänzt (9, 49, 59).

Besonders in Abschnitt 4.9 „Records and Reports“ werden klare Vorgaben für die Datendokumentation formuliert. Dort wird gefordert, dass alle Quelldaten vollständig, korrekt, lesbar, zuordenbar, original und nachvollziehbar sein müssen. Änderungen sowie der ursprüngliche Eintrag müssen einsehbar sein. Die Leitlinie nennt hierfür den Audit Trail als geeignetes Verfahren zur Sicherstellung dieser Nachvollziehbarkeit (9, 11).

Für eCRFs gelten im Rahmen von GCP zusätzliche Anforderungen: Die Systeme müssen validiert, Zugangsgeschützt, auditierbar und manipulationssicher sein (10, 49). Alle relevanten Metadaten wie Zeitstempel, Benutzerinformationen und Änderungsbegründungen sind zu erfassen und über den gesamten Datenlebenszyklus hinweg verfügbar zu halten. Dadurch soll gewährleistet werden, dass die Studiendaten jederzeit nachvollziehbar und überprüfbar bleiben (11, 49). Die Vorgaben der GCP bilden somit den regulatorischen Rahmen für die Nutzung elektronischer Systeme in klinischen Studien. Sie stellen sicher, dass Studiendaten über alle Prozessschritte hinweg nachvollziehbar, überprüfbar und von hoher Qualität sind (9, 10).

3.4.3 Die ALCOA-Prinzipien

Eine zentrale Grundlage zur Sicherung der Datenqualität in klinischen Studien sind die ALCOA-Prinzipien. Die Ursprünge dieser Vorgaben liegen bei der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA). Später wurden sie in weiteren internationalen Leitlinien wie zum Beispiel der WHO und der EMA aufgegriffen. Die ICH-GCP-Leitlinie formuliert ebenfalls entsprechende Anforderungen an die Datenintegrität, auch wenn der Begriff ALCOA nicht direkt genannt wird (9, 10, 49, 54).

Wie bereits zu Beginn der Arbeit dargestellt, beschreibt ALCOA fünf grundlegende Anforderungen an dokumentierte Daten: Attributable (zuordenbar), Legible (lesbar), Contemporaneous (zeitnah), Original (ursprünglich) und Accurate (genau) (56). Diese Anforderungen gelten unabhängig vom Format der Aufzeichnung. Sie betreffen sowohl papierbasierte Quelldokumente als auch elektronische Datensysteme (10).

Diese Kriterien tragen wesentlich dazu bei, Datenintegrität in der klinischen Forschung sicherzustellen. Jede Information muss dabei einer bestimmten Person zugeordnet werden können sowie leserlich und zeitnah dokumentiert sein. Die Originalfassung muss erhalten bleiben und alle Angaben sollen den tatsächlich erhobenen Befunden entsprechen (49, 56).

Im Zuge zunehmender Digitalisierung wurden die ALCOA-Prinzipien erweitert. Die ergänzten Anforderungen werden als ALCOA+ und ALCOA++ bezeichnet (49, 54, 56). Die Erweiterungen sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet. Diese Aspekte betonen, dass Daten lückenlos erhoben, systemübergreifend einheitlich, dauerhaft lesbar und jederzeit abrufbar sein müssen (49, 55).

	ALCOA++ - Prinzipien	
A	Attributable	Zuordenbarkeit
L	Legible	Lesbar
C	Contemporaneous	Zeitnah dokumentiert
O	Original	Original
A	Accurate	Richtig/ Genau
++	Complete Consistent Enduring Available/ Accessible Traceable	Vollständig Konsistent Beständig/ Dauerhaft Verfügbar/ Zugänglich Nachvollziehbar

Tabelle 5: ALCOA++ - Prinzipien (in Anlehnung an (10, 49, 56))

In der Praxis dienen diese Prinzipien als übergeordnete Bewertungsgrundlage für die Qualität aller in klinischen Studien dokumentierten Daten. Sie helfen zu beurteilen, ob die Datenerfassung, -verarbeitung und -speicherung den regulatorischen Anforderungen entspricht (49).

3.5 Einfluss der Digitalisierung auf die Datendokumentation

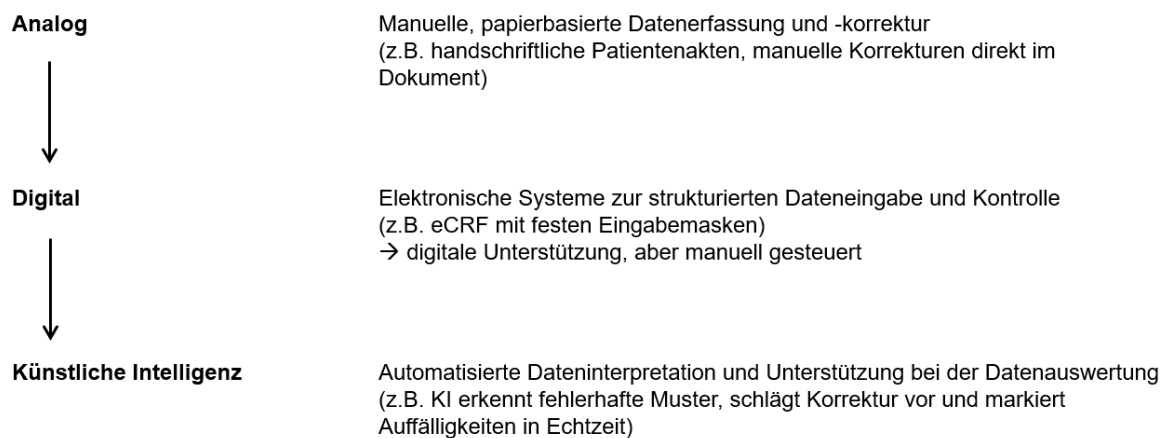


Abbildung 5: Digitaler Wandel in der klinischen Studiendokumentation (eigene Darstellung)

Mit der Digitalisierung verändern sich auch die Prozesse der Datenerhebung, Datenverarbeitung und -prüfung in klinischen Studien. Früher erfolgte die Dokumentation auf papierbasierten CRFs, was fehleranfälliger, zeitaufwendiger und nur eingeschränkt nachvollziehbar war (1, 3, 47, 48). Mit dem Übergang zu digitalen Anwendungen begann ein struktureller Wandel in der klinischen Forschung (1).

Unter Digitalisierung wird der Einsatz computergestützter Technologien zur Erhebung, Speicherung, Verarbeitung und Übertragung von Informationen verstanden. In der klinischen Forschung umfasst sie die digitale Erfassung, Verwaltung und Auswertung studienrelevanter Daten (2, 7, 60). Ziel ist es Abläufe zu beschleunigen, Qualität zu sichern und regulatorische Anforderungen besser zu erfüllen (6, 60). Mit der Einführung der EDC-Systeme entstand die Grundlage moderner digitaler Studiendokumentation (6, 8).

Um den digitalen Wandel besser einordnen zu können, werden im Folgenden sowohl die Vorteile als auch die damit verbundenen Risiken und Herausforderungen beschrieben.

Digitale Systeme erleichtern zum einen das Monitoring, da Daten zentral und ortsunabhängig überprüft werden können, was vor allem bei multizentrischen Studien vorteilhaft ist (1, 6). Darüber hinaus reduzieren sie den Aufwand für manuelle Arbeitsschritte und verbessern die Verfügbarkeit von Informationen (1, 61). Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass digitale Dokumentationssysteme eine effizientere Verarbeitung großer Datenmengen ermöglichen (6). Durch die Ablösung

papierbasierter Prozesse durch zentrale elektronische Speicherung sowie integrierte Prüf- und Validierungsmechanismen können Arbeitsaufwand und Fehlerquoten reduziert werden. In der Literatur wird zudem beschrieben, dass solche Effizienzgewinne langfristig zu einer Beschleunigung des Studienablaufs und zu einer Kostenreduktion beitragen können. Hierdurch wird die Wirtschaftlichkeit digitaler Studiendokumentation insgesamt verbessert (6, 60). Das Studienpersonal wird durch vereinfachte Prozesse entlastet, etwa durch den Wegfall doppelter Dateneingaben oder schnelleres Auffinden relevanter Informationen (1, 48). Digitale Dokumentationssysteme fördern somit Effizienz, Transparenz und Datenqualität und unterstützen die Einhaltung regulatorischer Anforderungen. Gleichzeitig tragen sie zur Reduktion administrativer Belastung bei (1, 6). In der folgenden Abbildung werden die wichtigsten Vorteile der digitalen Datendokumentation aufgelistet:

Vorteile digitaler Datendokumentation

- Verbesserte Datenqualität und Fehlervermeidung
- Verbesserte Nachvollziehbarkeit und Datenintegrität
- Effizienteres Arbeiten und Zeitersparnis
- Effizientere Verarbeitung großer Datenmengen
- Prozessoptimierung und Entlastung
- Kosteneinsparung und Wirtschaftlichkeit

Tabelle 6: Vorteile digitaler Datendokumentation (eigene Darstellung)

Trotz dieser Vorteile bestehen auch erhebliche Herausforderungen. Die Einführung neuer Systeme bringt sowohl technische Anforderungen als auch einen großen organisatorischen Aufwand mit sich (1, 60). Fehlende Zusammenarbeit zwischen IT-Systemen, unzureichende Infrastruktur und hohe Investitionskosten können die Nutzung erschweren (1, 48).

Ein weiteres Problem ist der hohe Schulungsaufwand, da Studienpersonal umfassend im Umgang mit den Systemen eingewiesen werden muss und zugleich der Bedarf an technisch qualifizierten Fachkräften steigt (1, 48, 53, 62). Auch Datenschutz und Datensicherheit stellen zentrale Anforderungen dar, da der Umgang mit sensiblen Gesundheitsdaten strenge Schutzmaßnahmen erfordert (6, 48, 60). In der Praxis zeigen sich während der Umstellung häufig Phasen mit Doppeldokumentation oder

zusätzlichem Aufwand, etwa durch technische Störungen oder parallele Nutzung alter Systeme (1, 48). Teilweise führt die Digitalisierung zu höherem Stress des Personals, wenn Systeme nicht reibungslos integriert oder Arbeitsabläufe zu stark verändert werden (1). Entscheidend ist daher ein gutes Management von Technik und Organisation, um den tatsächlichen Nutzen digitaler Dokumentationssysteme zu ermöglichen (1, 6, 48). Im Folgenden werden die relevantesten Herausforderungen und Risiken dargestellt.

Herausforderungen und Risiken digitaler Datendokumentation

- Technische und organisatorische Herausforderungen
- Erhöhter Schulungsbedarf
- Veränderte Tätigkeit des Personals und erhöhte Belastung
- Risiken im Datenschutz und der Datensicherheit
- Umstellung der Arbeitsprozesse
- Studienbezogene Herausforderungen

Tabelle 7: Herausforderungen und Risiken digitaler Datendokumentation (eigene Darstellung)

3.6 Methodische Vorgehensweise

3.6.1 Material und herangezogene Studiendokumente

Als Grundlage der Untersuchung dienten elektronische und papierbasierte Studiendokumente der VRDN-001-303-Studie (STRIVE), die im Rahmen der täglichen Datenerhebung und -prüfung verwendet wurden. Dazu zählten insbesondere das eCRF im System Medidata Rave sowie die begleitenden papierbasierten Quelldokumente, die im Studienzentrum als primäre Datenquelle dienten. Durch die kontinuierliche Arbeit mit diesen Unterlagen konnte der praktische Ablauf der Datenerfassung, Datenprüfung und Audit-Trail-Protokollierung nachvollzogen und dokumentiert werden.

Zur systematischen Analyse wurden folgende Materialien zusätzlich herangezogen:

- Öffentlich zugängliches Studienprotokoll: Viridian Therapeutics, Inc. Clinical Protocol VRDN-001-303 (Version 4.2 EU, 30. September 2024)
- eCRF-Ausfüllhinweise: Parexel International: Rave EDC Case Report Form Completion Instructions (Version 1.0, 06. März 2024)

Die Materialien ermöglichten eine praxisnahe Analyse der Datenerfassung und der im Audit Trail dokumentierten Änderungen. Ergänzend wurden Literaturquellen zu eCRF-Systemen, regulatorischen Grundlagen nach GCP und ALCOA sowie zur Digitalisierung herangezogen, um die Ergebnisse wissenschaftlich einzuordnen.

3.6.2 Datenerhebung

Die Erhebung erfolgte im Rahmen der laufenden Studienaktivitäten über einen Zeitraum von zwölf Monaten. Beobachtet und dokumentiert wurden typische Abläufe der Datenerfassung von der Erstdokumentation der Quelldaten über die Eingabe in das eCRF bis zur finalen Freigabe der Datensätze. Die Beobachtungen fanden im Rahmen der eigenständig durchgeführten Datenerfassung im Studienzentrum statt und wurden mithilfe strukturierter Notizen und Ablaufskizzen dokumentiert.

Zur Ergänzung wurden die in Kapitel 3.6.1 genannten Dokumente systematisch ausgewertet, um die beobachteten Prozesse mit den im Studienprotokoll definierten Vorgaben abzugleichen. Darüber hinaus wurden exemplarische Audit-Trail-Daten aus Medidata Rave extrahiert, pseudonymisiert und in abstrahierter Form aufbereitet, um typische Änderungsverläufe und Query-Bearbeitungen praxisnah darzustellen.

3.6.3 Datenauswertung

Die Auswertung erfolgte in drei Schritten:

1. Beschreibung der Datenerfassung

Darstellung des beobachteten Ablaufs von der papierbasierten Erhebung bis zur digitalen Eingabe, einschließlich der Rollenverteilung im Studienteam.

2. Analyse des Audit Trails

Untersuchung der extrahierten Protokolleinträge zur Nachvollziehbarkeit von Änderungen, Korrekturen und Freigaben anhand fiktiv abstrahierter Beispiele.

3. Vergleich der Dokumentationsformen

Gegenüberstellung papierbasierter und digitaler Verfahren anhand definierter Kriterien in Anlehnung an ALCOA und GCP

Die Ergebnisse dieser Auswertung bilden die Grundlagen für das folgende Kapitel.

4 Ergebnisse

4.1 Darstellung des Audit Trails im eCRF der VRDN-001-303-Studie

Die folgenden Ausführungen beschreiben exemplarisch den Datenmanagementprozess im Schilddrüsenlabor am Beispiel der laufenden, internationalen, multizentrischen Phase-3-Studie VRDN-001-303. In dieser randomisierten, kontrollierten und doppelt verblindeten Prüfung wird der monoklonale Antikörper VRDN-001 bei Patienten mit EO untersucht. Die Teilnehmenden erscheinen zu den im Prüfplan festgelegten Visiten im Studienzentrum, bei denen sämtliche vorgesehenen Untersuchungen durchgeführt werden. In der folgenden Tabelle können die einzelnen Untersuchungen der ersten Visite (Visite 1 bis Visite 6) abgelesen werden:

Untersuchung/ Anruf	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5	Visite 6
Studientag/ Woche	Tag – 28 bis Tag - 2	Tag -1	Tag 1	Tag 2	Tag 21	Tag 22
Aufklärung & Einwilligung	X		X			
Randomisierung			X			
Demografie & Anamnese	X					
Körperliche Untersuchung	X	X				X
EKG	X	X				
Vitalparameter	X		X			X
Untersuchung der Infusionsstelle			X			X
Schwangerschaftstest	X		X			X
FSH, HIV 1/ 2, Hep. B/ C	X					
Laboruntersuchung	X		X			X
Urinanalyse	X		X			X
Blutanalyse: arzneimittelgerichtete Antikörper & Pharmakokinetik			X			X
Exophthamometrie	X	X				
Spaltlampenuntersuchung	X	X			X	
Augeninnendruck	X	X			X	
Sehschärfe	X	X			X	
Funduskopie	X	X			X	

subjektiver Diplopie-Score nach Gorman	X	X				
CAS	X	X				
Audiometrie	X	X			X	
Frühstück			X			X
Studieninfusion (intravenös)			X			X
Telefonischer Kontakt mit den Teilnehmern				X		
Überprüfung der AEs	X	X	X	X	X	X
Überprüfung der Medikation	X	X	X	X	X	X

Tabelle 8: Zeitplan der ersten Untersuchungen in der VRDN-001-303 Studie (in Anlehnung an (12))

Hierzu zählen unter anderem ophthalmologische Befunde wie die Messung des intraokularen Drucks (IOP), standardisierte klinische Scores wie der CAS, Vitalparameter, Laboranalysen sowie je nach Visite die Verabreichung von Infusionen mit VRDN-001. Alle während einer Visite erhobenen Daten werden zunächst vollständig auf papierbasierten Quelldokumenten notiert. Diese umfassen Ambulanzfragebögen (siehe Abbildung 11), augenärztliche- und HNO-Befunde, Laborergebnisse, Formblätter zur Studienmedikation, Infusionsdokumentationen, Einwilligungserklärungen oder weitere studienrelevante Dokumentationsformulare. Die Erfassung erfolgt durch die jeweils zuständigen Fachärzte und das Studienpersonal. Nach Abschluss einer Visite prüft der PI alle Dokumente auf Vollständigkeit und Plausibilität. Er bestätigt die Richtigkeit mit seiner Unterschrift im patientenspezifischen Studienordner, bevor die Unterlagen in das eCRF übertragen werden. Die Eingabe der geprüften Quelldaten in das eCRF wird nur von qualifiziertem Personal vorgenommen, das zuvor vom PI entsprechend beauftragt wurde. Vor Erhalt eines persönlichen Systemzugangs durchlaufen alle Mitarbeitenden einen festgelegten Qualifikationsprozess, der mehrere Schulungsmodul umfasst. Dazu gehören technische Einweisungen zum Aufbau der Masken, zur Navigation im System und zur Nutzung von Pflichtfeldern und Wertebereichen. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der korrekten Anwendung des Audit Trails, der im Studienalltag eine zentrale Rolle für die Sicherstellung der Nachvollziehbarkeit gemäß den ALCOA-Prinzipien spielt. Ergänzt werden diese Schulungen durch eine Datenschutzunterweisung nach geltenden Vorschriften sowie die verpflichtende Kenntnisnahme des Studienprotokolls und der eCRF-Ausfüllhinweise. Diese enthalten detaillierte Vorgaben zur Dateneingabe und zur Sicherstellung der Vollständigkeit. Erst nach erfolgreichem

Abschluss aller Schulungen und der Bestätigung der Kenntnisnahme wird der persönliche Systemzugang freigeschaltet.

Das in der VRDN-001-303-Studie eingesetzte eCRF basiert auf dem webbasierten System Medidata Rave. Dieses erfüllt die internationalen regulatorischen Anforderungen, setzt die Grundprinzipien von GCP und ALCOA um und gewährleistet den Schutz sensibler Studiendaten. Der Zugriff ist personalisiert, rollenbasiert und passwortgeschützt. Zusätzlich wird eine Zwei-Faktor-Authentifizierung eingesetzt, bei der ein zeitlich begrenzter Sicherheitscode über ein mobiles Endgerät oder per E-Mail bereitgestellt wird. Die Benutzeroberfläche ist in verschiedenen Modulen aufgebaut und bildet jede im Prüfplan vorgesehene Visite in einem eigenen Formular ab. Die Eingabefelder sind thematisch gegliedert, zum Beispiel für Vitalparameter, Laborergebnisse, ophthalmologische Befunde oder klinische Scores. Eine automatisierte Eingabeanpassung stellt sicher, dass jeweils nur die relevanten Felder sichtbar sind. Pflichtfelder, vordefinierte Wertebereiche und Prüfungen, ob die Daten plausibel sind, unterstützen zusätzlich dabei, Eingabefehler zu vermeiden und eine vollständige Datenerfassung zu gewährleisten.

Wie zuvor bereits erläutert, ist der Audit Trail fester Bestandteil des eCRFs und dokumentiert jede Änderung an einem Datensatz automatisch. Manipulationssicher werden der ursprüngliche und der neue Wert, das Datum, die Uhrzeit, die Benutzerkennung sowie bei Bedarf der Grund für die Änderung gespeichert. Alle früheren Einträge bleiben unverändert erhalten, sodass eine vollständige Änderungshistorie jederzeit abrufbar ist. Der Zugriff auf den Audit Trail erfolgt direkt aus den Eingabefeldern oder Formularen über eine spezielle Änderungsverlaufsansicht. Wird diese Ansicht geöffnet, kann für jeden eCRF-Eintrag der zugehörige Audit Trail aufgerufen werden. Wie sich dieser darstellt, wird in Abbildung 6 exemplarisch gezeigt.

Im Audit Trail erfasst

Benutzerkennung: _____

- **Rolle:** _____
- **Datum/Uhrzeit der ursprünglichen Eingabe:** TT.MM.JJJJ, xx:xx Uhr
- **Ursprünglicher Wert:** _____
- **Datum/Uhrzeit der Korrektur:** TT.MM.JJJJ, xx:xx Uhr
- **Korrigierter Wert:** _____
- **Änderungsgrund:** _____
- **Query-ID:** _____
- **Statusänderung:** Offen/ Geschlossen

Abbildung 6: Aufbau der Audit-Trail-Erfassung (in Anlehnung an (49))

Die folgende Abbildung 7 zeigt den Ablauf der Dateneingabe in das eCRF von der Erfassung bis zur finalen Datenbankfreigabe. Da die Daten verschiedene Wege nehmen können, wurden die einzelnen Abschnitte in die Prüfpfade A bis D unterteilt.

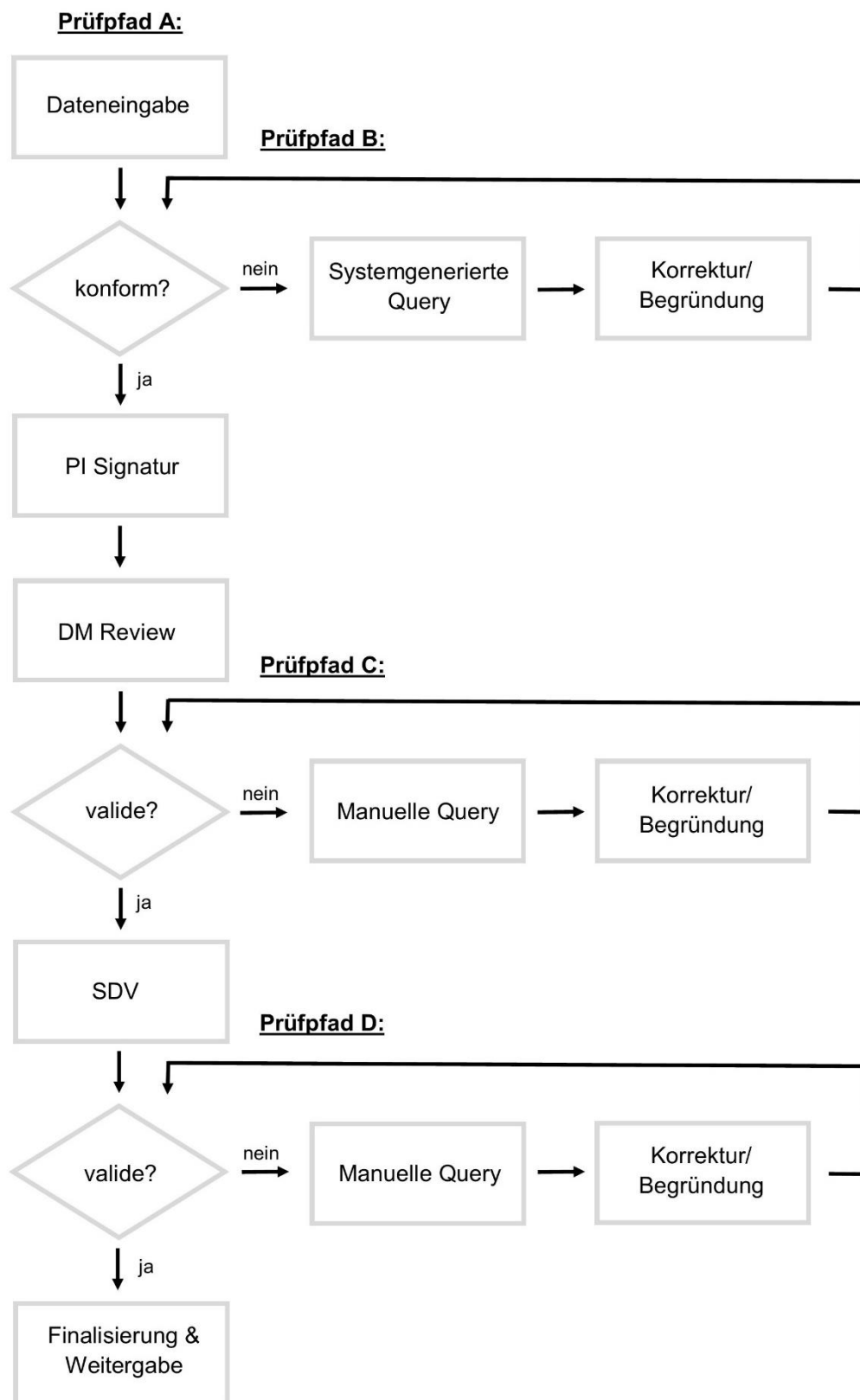


Abbildung 7: Weg der Dateneingabe im eCRF (eigene Darstellung)

Zunächst werden die Studiendaten (Source data) durch das autorisierte Personal unter Verantwortung des PIs in das eCRF eingegeben. Unmittelbar nach der Eingabe erfolgt eine automatische Systemprüfung. Liegen keine Unstimmigkeiten vor, kann der Datensatz ohne Rückfrage vom PI (Prüfpfad A) elektronisch signiert werden. Erkennt das System jedoch fehlende Pflichtangaben, Werte außerhalb vordefinierter Bereiche oder andere Abweichungen, wird automatisch eine systemgenerierte Query erstellt (Prüfpfad B). Das Studienzentrum prüft in diesem Fall die Einträge anhand der Quelldokumente, nimmt erforderliche Korrekturen vor oder begründet die Werte, bevor der PI die finale Freigabe erteilt. Solange die Eingabe nicht konform ist, wiederholt sich dieser Schritt.

Sind die Daten systemkonform, bestätigt der PI mit seiner elektronischen Signatur die Konformität der Angaben. Im Anschluss überprüft das DM die Datensätze im Rahmen des DM Reviews. Werden dabei Unstimmigkeiten festgestellt, erstellt DM oder der CRA eine manuelle Query (Prüfpfad C). Die Prüfstelle muss dieses durch Korrektur oder Begründung beantworten, woraufhin DM oder CRA die Prüfung erneut durchführen. Dieser Prozess wiederholt sich, bis alle Angaben valide sind.

Außerdem erfolgt die SDV durch den CRA. Dabei werden die im eCRF dokumentierten Daten mit den ursprünglichen Quelldokumenten der Prüfstelle abgeglichen. Zusätzlich können im Rahmen des Monitorings sowohl vor Ort als auch zentral weitere monitorgenerierte Queries gestellt werden. Erst wenn alle Daten sowohl durch DM Review als auch durch SDV bestätigt sind, werden die Datensätze eingefroren („Freeze“) und anschließend endgültig gesperrt („Lock“). Nach dem Lock sind Änderungen nur noch durch vom Sponsor autorisiertes Personal möglich, in der Regel durch das DM oder den CRA. Zum Abschluss werden die finalisierten Daten an den Sponsor übergeben und dem PI zur Archivierung an der Prüfstelle zur Verfügung gestellt.

Alle im Flow Chart (Abbildung 7) dargestellten Schritte werden durch den Audit Trail des eCRF-Systems begleitet. Dieser dokumentiert automatisch jede Aktion, darunter Dateneingaben, Änderungen, Queries, Signaturen sowie das Freezen oder Locken von Datensätzen. Jede dieser Aktionen wird mit Zeitstempel, Benutzerkennung und, im Falle von Änderungen, mit einer Begründung gespeichert. Damit entsteht eine manipulationssichere Änderungshistorie, in der ursprüngliche und neue Werte jederzeit nachvollziehbar bleiben. Der Audit Trail gewährleistet somit die Einhaltung der ALCOA+-Kriterien, besonders „Attributable“. Dieses Kriterium fordert die

personenbezogene Nachvollziehbarkeit der Daten. Außerdem stellt der Audit Trail sicher, dass die regulatorischen Anforderungen der GCP erfüllt werden. Durch diese standardisierten Prozesse, die enge Verknüpfung zwischen papierbasierten Quelldokumenten und eCRF, die automatisierten Plausibilitätsprüfungen sowie die zeitnahe Bearbeitung von Queries werden Qualität, Integrität und Transparenz der Studiendaten in der VRDN-001-303-Studie unterstützt.

4.2 Fallbeispiel: Dateneingabe im eCRF

Die folgenden Fallbeispiele illustrieren die in Abbildung 7 dargestellten Prüfpfade A-D anhand von fiktiven, aber realitätsnahen Szenarios aus der VRDN-001-303-Studie. Sie zeigen, wie eine Dateneingabe im eCRF unterschiedliche Wege nehmen kann und wie die zugehörige Audit-Trail-Dokumentation aussieht.

Im Szenario wird während einer Visite der intraokulare Druck (IOP) eines Patienten erhoben und im Formular für ophthalmologische Befunde als Quelldokumentation notiert. Anschließend erfolgt die Übertragung in das eCRF. Die Eingabemaske ist dabei wie nachfolgend dargestellt aufgebaut.

Intraokulardruck:

Feld/ Fragen im eCRF	Eingabe/ Auswahl im eCRF	Audit Trail
Wurde der Intraokulardruck gemessen?	Ja	
Datum der Messung (TT-MMM-JJJJ)	20-FEB-2025	
Uhrzeit der Messung (00:00-23:59)	08:45	
Messmethode	Goldmann-Appplanationstonometrie	
Intraokulardruck-rechtes Auge (OD)	XX mmHG	
Intraokulardruck-linkes Auge (OS)	XX mmHG	
Signatur	Prüfarztsignatur 20-FEB-2025, 11:00	

Tabelle 9: Beispielhafter Eintrag ins eCRF: Intraokulardruck (in Anlehnung an (4))

Das rechts dargestellte Zahnrad-Symbol kennzeichnet die Zugriffsmöglichkeit auf den Audit Trail und wird im eCRF von Medidata Rave entsprechend verwendet. Über dieses Symbol kann für jedes einzelne Datenfeld die vollständige Änderungshistorie eingesehen werden. Da pro Feld ein eigener Audit-Trail-Verlauf generiert wird, wird im Folgenden exemplarisch nur der Audit-Trail-Verlauf der Intraokulardruck-Eingaben dargestellt.

Fall 1 – Keine Query

Im ersten Szenario wird der im Studienzentrum gemessene IOP-Wert korrekt aus dem papierbasierten Quelldokument, dem Augenbefund, in das eCRF übertragen. Die Messung erfolgte um 08:45 Uhr mittels Goldmann-Applanationstonometrie. Die dokumentierten Werte betrugen 13 mmHg für das rechte Auge (OD) und 10 mmHg für das linke Auge (OS) und wurden um 09:15 Uhr in das eCRF eingetragen. Da beide Werte im Normbereich liegen und alle Pflichtfelder ausgefüllt sind, wird keine Query generiert (Prüfpfad A). Der Audit Trail dokumentiert ausschließlich die initiale Eingabe.

 *Im Audit Trail erfasst (fiktives Beispiel):*

- **Benutzerkennung:** LDU_ECRF
- **Rolle:** Dateneingabe
- **Datum/Uhrzeit:** 20.02.2025, 09:15 Uhr
- **Eingegebene Werte:** OD: 13 mmHg, OS: 10 mmHg
- **Änderungsgrund:** keiner (Status „Ersterfassung“)

Abbildung 8: Audit-Trail-Erfassung fiktives Beispiel 1 (eigene Darstellung)

Fall 2 – Systemgenerierte Query

Das zweite Szenario beschreibt einen Übertragungsfehler: Anstelle der korrekten Werte OD: 13 mmHg, OS: 10 mmHg wird versehentlich für OD „130 mmHg“ ins eCRF eingetragen. Da dieser Wert deutlich außerhalb des vorgegebenen Normbereichs liegt, erstellt das System automatisch eine systemgenerierte Query mit dem Status „Offen“ (Prüfpfad B). Das Studienteam gleicht den Eintrag mit dem Quelldokument ab, korrigiert den Wert und wählt als Änderungsgrund „Fehler bei der Dateneingabe“. Anschließend werden die Eintragungen auf dem Prüfpfad A weiter kontrolliert und als valide erkannt.

 *Im Audit Trail erfasst (fiktives Beispiel):*

- **Benutzerkennung:** LDU_ECRF
- **Rolle:** Dateneingabe
- **Datum/Uhrzeit der ursprünglichen Eingabe:** 20.02.2025, 09:15 Uhr
- **Ursprünglicher Wert:** OD: 130 mmHg, OS: 10 mmHg
- **Datum/Uhrzeit der Korrektur:** 20.02.2025, 09:18 Uhr
- **Korrigierter Wert:** OD: 13 mmHg, OS: 10 mmHg
- **Änderungsgrund:** Fehler bei der Dateneingabe
- **Query-ID:** SYS-2025-0071
- **Statusänderung:** Offen → Geschlossen

Abbildung 9: Audit-Trail-Erfassung fiktives Beispiel 2 (eigene Darstellung)

Fall 3 – Manuelle Query durch den Monitor

Im dritten Szenario wird der IOP-Wert zwar korrekt übertragen, bei der SDV fällt jedoch auf, dass die Werte im eCRF vertauscht wurden (OD und OS wurden falsch zugeordnet). Der CRA stellt daraufhin eine manuelle Query mit der Bitte um Korrektur (Prüfpfad C). Nach Abgleich mit der Originaldokumentation korrigiert das Studienteam die Zuordnung und dokumentiert den Grund „Fehler bei der Dateneingabe“. Auch hier folgt die weitere Kontrolle dem Prüfpfad A.

 *Im Audit Trail erfasst (fiktives Beispiel):*

- **Benutzerkennung:** LDU_ECRF
- **Rolle:** Dateneingabe
- **Datum/Uhrzeit der ursprünglichen Eingabe:** 20.02.2025, 09:15 Uhr
- **Ursprüngliche Werte:** OD: 10 mmHg, OS: 13 mmHg
- **Datum/Uhrzeit der Korrektur:** 20.02.2025, 09:20 Uhr
- **Korrigierte Werte:** OD: 13 mmHg, OS: 10 mmHg
- **Änderungsgrund:** Fehler bei der Dateneingabe
- **Query-ID:** MON-2025-0145
- **Name Monitor:** CRA_M

- **Statusänderung:** Offen→ Geschlossen

Abbildung 10: Audit-Trail-Erfassung fiktives Beispiel 3 (eigene Darstellung)

Durch die standardisierte Dokumentation wird der gesamte Korrekturprozess lückenlos nachvollziehbar. Alle Eingaben und Änderungen werden einer verantwortlichen Person zugeordnet und mit Datum, Uhrzeit und Änderungsgrund im Audit Trail erfasst. Auf diese Weise entsteht ein umfangreicher Änderungsverlauf. Der Audit Trail hält alle Bearbeitungsschritte einschließlich Queries und Korrekturen fest und dokumentiert sie so, dass sie nachträglich nicht verfälscht werden können. Damit wird sichergestellt, dass die Studiendaten über den gesamten Verlauf hinweg einheitlich nachvollziehbar und regulatorisch überprüfbar bleiben.

4.3 Vergleich: Papierbasierte und digitale Dokumentation

Wie bereits in Kapitel 3.5 beschrieben, hat sich die Datendokumentation in klinischen Studien in den vergangenen Jahren zunehmend von papierbasierten Verfahren hin zu digitalen Systemen entwickelt. Während früher überwiegend handschriftliche Einträge vorgenommen wurden, erfolgt die Dokumentation heute in vielen Studien direkt elektronisch. Mit dieser Entwicklung entstand auch der Audit Trail als Bestandteil digitaler Datenmanagementsysteme. Er findet somit nur Anwendung in digitaler Umgebung und unterstützt die technische Umsetzung der in den ICH-GCP Richtlinien und den ALCOA-Prinzipien verankerten Anforderungen an Nachvollziehbarkeit und Datenintegrität. Diese Anforderungen gelten sowohl für papierbasierte als auch für digitale Systeme, unterscheiden sich jedoch in der Art ihrer praktischen Umsetzung.

Im molekularen Schilddrüsenlabor werden im Rahmen der VRDN-001-303-Studie sowohl papierbasierte Quelldokumente (Source Data) als auch das eCRF in Medidata Rave verwendet. Die medizinischen Befunde werden während der Visiten durch die jeweils zuständigen Ärzte sowie das Studienpersonal handschriftlich in standardisierten Befundbögen (siehe Anhang Abbildung 11) dokumentiert und anschließend in das eCRF übertragen. Diese Kombination ermöglicht eine praxisnahe Gegenüberstellung der beiden Dokumentationsformen. Auf Basis der praktischen Erfahrungen im Schilddrüsenlabor

sowie ergänzender Literatur wurde eine Vergleichstabelle (siehe Tabelle 10) erstellt. In dieser werden verschiedene zentrale Aspekte gegenübergestellt.

Die papierbasierte Quelldokumentation bildet die erste Stufe der Datenerfassung. Sie ermöglicht eine unmittelbare Dokumentation klinischer Befunde im Rahmen der Visite. Korrekturen erfolgen handschriftlich, indem der ursprüngliche Eintrag durchgestrichen, der neue Wert hinzugefügt und die Änderung mit Initialen, Datum und gegebenenfalls einer kurzen Begründung versehen wird. Dieses Vorgehen entspricht den Vorgaben der GCP-Richtlinien, die eine transparente Nachvollziehbarkeit aller Änderungen verlangen. In der Praxis hängt die Qualität dieser Dokumentation jedoch stark von der individuellen Sorgfalt und Einheitlichkeit der Einträge ab. Unklare Handschriften, fehlende Initialen oder unvollständige Änderungsvermerke können die Rekonstruktion von Abläufen erschweren und die regulatorischen Anforderungen sowie die Datenintegrität beeinträchtigen.

Das eCRF mit integriertem Audit Trail bildet die zweite Stufe der Dokumentation. Nach Übertragung der freigegebenen Quelldaten in das System erfolgt die Eingabe in vordefinierte elektronische Seiten. Dabei können Werte über Auswahlfelder oder vordefinierte Einheiten eingegeben werden. Das System enthält Pflichtfelder und Plausibilitätsprüfungen, die auf fehlende oder fehlerhafte Angaben hinweisen. Der Audit Trail erfasst automatisch alle vorgenommenen Änderungen.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die zentralen Unterschiede zwischen papierbasierter und elektronischer Dokumentation. Sie verdeutlicht, dass beide Systeme die regulatorischen Anforderungen gemäß ALCOA und GCP erfüllen müssen, diese jedoch auf unterschiedliche Weise umsetzen und jeweils eigene Vorteile, Risiken und Anforderungen im Studienalltag aufweisen.

Kriterien	Papierbasierte Dokumentation	Elektronische Dokumentation (eCRF + Audit Trail)
Korrekturverfahren & Dokumentation	• Durchstreichen, neuer Wert, Initialen, Datum, ggf. Begründung • abhängig von Sorgfalt	• Systemgesteuerte Korrekturen mit Audit-Trail-Protokollierung (Originalwert, neuer Wert, Zeitstempel, Benutzer, Änderungsgrund)

Zuordenbarkeit & Verantwortlichkeit (Attributable)	• Zuordnung über Initialen/ Unterschriften • potenziell uneindeutig bei ähnlichen Initialen oder Personalwechsel	• Eindeutige Benutzerkennung • klar definierte Rollen • jede Aktion automatisch personenbezogen zuordenbar
Lesbarkeit & Genauigkeit (Legible & Accurate)	• Handschriftlich • potenziell unleserlich & fehleranfällig • Format- und Übertragungsfehler möglich	• Einheitliche Eingabemasken & definierte Formate • automatische Validierungen & Plausibilitätsprüfungen sichern genaue Eingaben
Zeitnahe & rückverfolgbare Dokumentation (Contemporaneous & Traceable)	• Zeitangaben können fehlen oder verspätet erfolgen • Änderungen sind nicht immer vollständig nachverfolgbar	• Automatische Zeitstempel • lückenlose Historie aller Änderungen • vollständig nachvollziehbare Dokumentation
Originalität, Vollständigkeit & Konsistenz (Original, Complete, Consistent)	• Ursprungswerte nur eingeschränkt erkennbar • fehlende Seiten oder unvollständige Angaben möglich • variable Formatierung	• Original bleibt unverändert erhalten • Pflichtfelder und automatische Checks erzwingen vollständige und konsistente Datensätze
Dauerhaftigkeit & Zugänglichkeit (Enduring & Available)	• Papier kann verloren gehen, beschädigt werden oder schwer archivierbar sein • physischer Zugriff ist notwendig	• Dauerhafte elektronische Speicherung und Backups • zentral und ortsunabhängig verfügbar
GCP-Konformität	• Abhängig von individueller Dokumentationsqualität • potenziell unvollständig • schwerer nachzuvollziehen	• Klare und jederzeit einsehbare Darstellung aller Änderungen • Zeitangaben und Benutzerinformationen werden automatisch erfasst • Unterstützt eine nachvollziehbare Änderungsführung
Effizienz im Dokumentations- & Korrekturprozess	• Zeitintensiv • manuelle Fehlererkennung • zeitintensivere Rückfragen	• Schnelle Bearbeitung von Querys • automatisierte Prüfprozesse • zentrale Datenverfügbarkeit
Risiken	• Unvollständige oder unleserliche Dokumentation • Verlust & Beschädigung • unklare Verantwortlichkeiten • Probleme, wenn Personal wechselt	• Systemabhängigkeit • technischer Schulungsbedarf • mögliche technische Ausfälle.
Flexibilität	• Hohe Flexibilität bei Einzelfällen • jederzeit ohne technische Voraussetzungen durchführbar	• Standardisierte Abläufe, aber geringere Flexibilität • Systemzugang und Arbeitsplätze erforderlich

Tabelle 10: Gegenüberstellung papierbasierte vs. elektronische Dokumentation (eigene Darstellung)

Die Gegenüberstellung zeigt, dass beide Dokumentationsformen ihre spezifischen Stärken und Grenzen aufweisen. Während papierbasierte Dokumentationen eine

flexible und unmittelbare Erfassung klinischer Befunde ermöglichen, bietet das eCRF mit integriertem Audit Trail eine strukturierte und in der Regel fehlerfreiere Form der Datenerfassung. In der praktischen Anwendung wird deutlich, dass beide Systeme abhängig von Situation und Arbeitsumfeld unterschiedliche Vorteile im Studienalltag bieten.

5 Diskussion

5.1 Zielsetzung der Arbeit

Die Arbeit hat das Ziel verfolgt, den Audit Trail als digitales Instrument der Studiendokumentation im Kontext der fortschreitenden Digitalisierung klinischer Forschung zu beleuchten. Während der digitale Wandel zunehmend alle Bereiche der medizinischen Dokumentation erfasst, blieb die praktische Anwendung des Audit Trails bislang weitgehend theoretisch beschrieben. In den Ergebnissen wurde daher untersucht, welche Rolle dieses Instrument in der laufenden Phase-III-Studie VRDN-001-303 spielt, welche Funktionen es erfüllt und welche Unterschiede im Vergleich zur papierbasierten Dokumentation bestehen. Damit steht der Audit Trail exemplarisch für die Möglichkeiten und Herausforderungen digitaler Qualitätssicherung in der klinischen Forschung.

5.2 Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigen, dass digitale Dokumentationssysteme gegenüber papierbasierten Verfahren deutliche Vorteile bieten. Bereits bei der Eingabe werden Fehler erkennbar und können unmittelbar durch systemgenerierte oder manuelle Queries korrigiert werden. Die Analyse der VRDN-001-303-Studie zeigt zudem, dass der Audit Trail diese Schritte detailliert begleitet und damit eine nachvollziehbare und regelkonforme Korrektur ermöglicht. Die im Labor beobachteten Abläufe verdeutlichen, dass dieser Prozess dort gut angewendet wird und im praktischen Arbeitsalltag zuverlässig funktioniert.

Eine zentrale Erkenntnis der Ergebnisse ist, dass sich die Vorteile digitaler Dokumentation besonders klar anhand der ALCOA- und ALCOA++-Prinzipien zeigen. Im elektronischen System können wichtige Anforderungen wie Zuordenbarkeit, Lesbarkeit, Genauigkeit und die zeitnahe Dokumentation systematisch unterstützt werden. Automatische Zeitstempel, klare Eingabemasken, Pflichtfelder und die Prüfung auf Plausibilität erleichtern eine vollständige und einheitliche Datenerfassung. In papierbasierten Unterlagen hängen diese Punkte stärker von der individuellen Sorgfalt, der Handschrift und der einheitlichen Durchführung handschriftlicher Korrekturen ab. Die Gegenüberstellung in Tabelle 10 macht deutlich, dass zentrale ALCOA-Kriterien im eCRF einfacher einzuhalten sind und weniger Risiken für

unvollständige oder fehlerhafte Dokumentation bestehen. An dieser Stelle zeigt sich auch, dass die Anforderungen der ICH-GCP-Leitlinie an eine nachvollziehbare, korrekte und überprüfbare Dokumentation im digitalen System deutlich leichter erfüllt werden können.

Auch die erweiterten ALCOA++-Anforderungen lassen sich im elektronischen System besser umsetzen. Vollständigkeit wird durch Pflichtfelder unterstützt, Konsistenz durch standardisierte Formulare und strukturierte Eingaben. Digitale Daten sind dauerhaft verfügbar und sicherer archiviert als papierbasierte Unterlagen, die verloren sowie beschädigt werden können oder nur eingeschränkt zugänglich sind. Die Ergebnisse zeigen damit klar, dass das eCRF die Einhaltung regulatorischer Prinzipien nicht nur ermöglicht, sondern in vielen Punkten erleichtert.

Der Vergleich zeigt außerdem, dass digitale Systeme eine höhere Transparenz bieten. Änderungen bleiben jederzeit sichtbar, und der vollständige Verlauf aller Änderungen über den Audit Trail ermöglicht eine präzise Nachvollziehbarkeit. Dieses steigert die Effizienz der Prüfprozesse durch Monitor, DM und PI.

Eine weitere Interpretation betrifft den Einfluss hochwertiger Dokumentation auf die Gesamtqualität der Studie. Wenn der Audit Trail zuverlässig und transparent funktioniert, kann er dazu beitragen, dass Studiendaten von höherer Qualität sind. Dies stärkt das Vertrauen in die Ergebnisse, erhöht die Aussagekraft von Analysen und reduziert methodische Unsicherheiten. Damit kann eine sorgfältige digitale Dokumentation die Evidenzbasis klinischer Studien unterstützen. Dies ist jedoch nur eine theoretische Annahme, da hierzu keine eigenen Untersuchungen vorliegen.

Gleichzeitig wird deutlich, dass der Nutzen des Audit Trails von äußeren Rahmenbedingungen abhängt. Eine stabile digitale Infrastruktur, ausreichende Systemkenntnisse und ein verlässliches Schulungskonzept sind notwendig, damit das eCRF vollständig genutzt werden kann. Die VRDN-001-303-Studie zeigt, dass diese Voraussetzungen durch klare Rollenverteilungen, technische Einweisungen und standardisierte Arbeitsabläufe geschaffen werden können.

Insgesamt weisen die Ergebnisse darauf hin, dass der Audit Trail weit mehr ist als eine technische Ergänzung. Er erleichtert im Studienalltag die Dokumentation, verbessert die Datenqualität und unterstützt die Einhaltung zentraler regulatorischer Anforderungen. Die Digitalisierung wirkt in diesem Bereich daher nicht nur formal, sondern führt zu einem qualitativen Fortschritt in der Studiendokumentation. Der

Unterschied zur papierbasierten Dokumentation zeigt sich besonders in der höheren Strukturierung, der besseren Nachvollziehbarkeit und der zuverlässigeren Sicherung der Datenintegrität.

5.3 Wissenschaftlicher Beitrag

Während viele Publikationen den Audit Trail ausschließlich aus theoretischer oder regulatorischer Perspektive beschreiben, wurde hier ein praxisnaher Zugang gewählt. Dadurch leistet die Arbeit einen Beitrag zur wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit der praktischen Umsetzung digitaler Dokumentationsinstrumente. Die Untersuchung anhand der VRDN-001-303 Studie ermöglicht es, technische Funktionen und organisatorische Abläufe in ihrem Zusammenspiel darzustellen. Damit werden abstrakte Anforderungen wie die ALCOA-Prinzipien greifbar und in ihren Auswirkungen auf die Studienpraxis verständlich.

Die Arbeit zeigt zudem, dass der Audit Trail nicht lediglich ein Werkzeug der technischen Dokumentation ist, sondern darüber hinaus ein integraler Bestandteil digitaler Qualitätssicherung innerhalb des eCRFs. Der Audit Trail zeigt sich damit als fester Bestandteil einer strukturierten und verlässlichen digitalen Dokumentation. Auf diese Weise stärkt der Audit Trail die Rechtssicherheit, die lückenlose Dokumentation und die langfristige Überprüfbarkeit von Studiendaten.

Wichtig zu berücksichtigen ist allerdings, dass wie zuvor erläutert, die praktische Wirksamkeit des Audit Trails von Schulung, Systemstabilität und Akzeptanz abhängt. Durch die Verbindung von Literaturswertung und praktischer Beobachtung wird deutlich, dass der Audit Trail ein zentrales Bindeglied zwischen regulatorischen Anforderungen und klinischer Realität ist und somit eine Schlüsselrolle in der modernen Studiendokumentation einnimmt.

5.4 Limitationen

Die Ergebnisse müssen vor dem Hintergrund mehrerer Einschränkungen betrachtet werden. Die Untersuchung konzentriert sich ausschließlich auf den Audit Trail innerhalb eines bestimmten eCRFs. Andere digitale Werkzeuge innerhalb dieses Systems wurden nicht berücksichtigt. Zudem bezieht sich die Betrachtung auf eine einzelne Phase-III-Studie mit einem spezifischen Dokumentationstool (Medidata Rave). Die Erkenntnisse sind daher nicht verallgemeinerbar und können nicht ohne

Weiteres auf andere Studien, unterschiedliche technische Umgebungen oder organisatorische Rahmenbedingungen angewandt werden.

Darüber hinaus erfolgte keine eigene praktische empirische Erhebung, sondern der Audit Trail wurde im Kontext regulatorischer Voraussetzungen beleuchtet. Weder die Perspektive von Study Nurses und Monitoren noch die Sichtweisen von Sponsoren, CROs oder Behörden wurden systematisch einbezogen. Aussagen über Akzeptanz, Nutzerfreundlichkeit oder tatsächliche Belastungen im Studienalltag bleiben daher eingeschränkt. Ebenso liegt der Fokus stark auf der Perspektive des Studienzentrums, während andere relevante Akteure wie Ethikkommissionen, Aufsichtsbehörden oder Patientengruppen nicht umfassend berücksichtigt wurden.

Insgesamt wird in der vorliegenden Arbeit ein spezifisches digitales Instrument beschreibend dargestellt. Ziel war nicht die analytische Bewertung oder statistische Überprüfung von Zusammenhängen, sondern die strukturierte und praxisnahe Darstellung des Audit Trails im Kontext der VRDN-001-303 Studie. Die Erkenntnisse geben somit einen Beitrag zum Verständnis und zur Einordnung des Audit Trails im Gesamtprozess der Digitalisierung im Bereich der klinischen Forschung.

6 Fazit

Die vorliegenden Ergebnisse untermauern, dass der Audit Trail im eCRF der VRDN-001-303-Studie ein zentrales Instrument zur Sicherung von Datenintegrität und regulatorischer Nachvollziehbarkeit ist. Durch die automatische Erfassung von Änderungen mit Zeitstempel, Benutzerkennung, ursprünglichem und geändertem Wert sowie Begründung entsteht eine lückenlose Dokumentationshistorie. Dadurch werden Transparenz und die Zuweisung von Verantwortlichkeiten im gesamten Studienprozess ermöglicht.

Im Vergleich zu papierbasierten Verfahren erhöhen digitale Systeme die Datenqualität, verringern Fehlerquellen und verbessern die Effizienz im Datenmanagement. Die Anwendung des eCRF-Systems in der VRDN-001-303-Studie zeigt exemplarisch, wie digitale Dokumentationsstrukturen regulatorischen Anforderungen entsprechen und zugleich den Studienalltag effizient unterstützen können. Durch rollenspezifische Benutzerführung, klare Zugriffsrechte und standardisierte Workflows werden Datenschutz, GCP-Konformität sowie ALCOA-Prinzipien und Verantwortlichkeitszuweisung zuverlässig umgesetzt. Damit bildet das eCRF nicht nur die Basis für eine valide Datenauswertung, sondern fungiert auch als Schlüsselinstrument für digitale Qualitätssicherung im modernen Studenumfeld.

Wichtig zu beachten ist, dass der tatsächliche Nutzen des Audit Trails von seiner aktiven Nutzung abhängt. In der Praxis unterstützt er insbesondere bei der Klärung von Unstimmigkeiten und ermöglicht es, Dateneingaben sowie Queryprozesse jederzeit einsehen zu können.

Insgesamt verdeutlicht die Arbeit, dass digitale Dokumentationssysteme mit integriertem Audit Trail die Qualität, Transparenz und Effizienz klinischer Studien nachhaltig stärken. Sie schaffen eine belastbare Grundlage für valide Datenauswertungen und leisten einen wesentlichen Beitrag zur Weiterentwicklung moderner, regulatorisch konformer Studiendokumentation. Trotz alledem dürfen die zuvor beschriebenen Risiken und Herausforderungen nicht außer Acht gelassen werden.

7 Ausblick

Grundsätzlich ist die Entwicklung von digitalen Prozessen noch nicht abgeschlossen. Vielmehr sollte die Digitalisierung als fortlaufender Prozess verstanden werden, der die klinische Forschung zunehmend prägt. Konventionelle Studiendesigns stoßen angesichts steigender Anforderungen an Datenqualität und Effizienz an ihre Grenzen, wohingegen die digitale Transformation neue Potenziale eröffnet (1, 60, 63). Dabei rückt die KI zunehmend in den Vordergrund. Sie umfasst Verfahren, die menschliche Denkprozesse wie Lernen, Schlussfolgern oder Wahrnehmen nachahmen können (7, 49). In der Studiendokumentation bestehen hierbei verschiedene Möglichkeiten insbesondere in der automatisierten Datenerfassung, der Datenanalyse oder der Textgenerierung auf Basis gesprochener Sprache, sogenannte Large Language Models. Sprachgesteuerte Systeme ermöglichen es beispielsweise, die Kommunikation mit Patienten zu erfassen und strukturierte Einträge zu erstellen (1). Darüber hinaus ermöglicht Maschinelles Lernen aus umfangreichen Datensätzen Muster zu erkennen, Vorhersagen zu treffen oder Prozesse zu optimieren (7, 62). Dies kann zu einer erheblichen Entlastung des Personals beitragen und die Qualität der Dokumentation erhöhen (62). Mit diesen Entwicklungen gehen jedoch auch neue Herausforderungen einher. Durch KI-gestützte Systeme müssen ethische, technische und regulatorische Anforderungen erneut kritisch hinterfragt werden. Diskutiert werden insbesondere Fragen im Bereich der Datenqualität, dem Datenschutz, der rechtlichen Verantwortlichkeit sowie der Erklärbarkeit komplexer Algorithmen. Hierdurch wird ein Vertrauen zu diesen Technologien erschwert (1, 7, 63).

Unklar bleibt, wie und in welchem Maße der Audit Trail durch KI verändert wird. Denkbar ist, dass lernende Systeme künftig helfen, Muster in Audit-Trail-Daten automatisiert zu identifizieren, risikobehaftete Änderungen zu priorisieren und Monitoring-Prozesse effizienter zu gestalten. Damit könnte der Audit Trail über seine bisherige Funktion hinaus zur Basis automatisierter Qualitätssicherung werden.

Für die zukünftige Forschung empfiehlt sich daher eine Betrachtung aus unterschiedlichen Perspektiven. Neben technologischen Aspekten sollten ethische, rechtliche und organisatorische Aspekte berücksichtigt werden. Die Digitalisierung eröffnet große Potenziale für Effizienz, Transparenz und Qualität in der klinischen Forschung. Ihre erfolgreiche Umsetzung erfordert jedoch kontinuierliche

Weiterentwicklung, interdisziplinäre Zusammenarbeit und klare regulatorische Leitlinien.

8 Literaturverzeichnis

1. Gerber C. Digitalisierung im Gesundheitswesen: Status quo, Herausforderungen, und Folgen für die Arbeitsbedingungen [Internet]. Berlin: Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung gGmbH; 2025. Report No.:SP III 2025-301 [cited 2025 Jul 27]. Available from: <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:0168-ssoar-99680-0>
2. Bengler K, Schmauder M. Digitalisierung. Z Arbeitswiss. 2016;70(2):75-6.
3. Le Jeannic A, Quelen C, Alberti C, Durand-Zaleski I. Comparison of two data collection processes in clinical studies: electronic and paper case report forms. BMC Med Res Methodol. 2014;14:7.
4. Parexel International. Rave EDC Case Report Form Completion Instructions [Study Document]. Protocol Number: VRDN-001-303. Version 1.0. 2024.
5. Amelung V, Angelkorte M, Augurzky B, Brauer R, Freigang F, Fritzsche F et al. DigitalRadar-Zwischenbericht: Ergebnisse der ersten nationalen Reifegradmessung deutscher Krankenhäuser [Internet]. 2022 [cited 2025 Oct 11]. Available from: https://www.digitalradar-krankenhaus.de/download/220914_Zwischenbericht_DigitalRadar_Krankenhaus.pdf
6. Gazali C, Kaur S, Singh I. Artificial intelligence based clinical data management systems: A review. Inform Med Unlocked. 2017;9:219-29.
7. Al Kuwaiti A, Nazer K, Al-Reedy A, Al-Shehri S, Al-Muhanna A, Subbarayalu AV et al. A Review of the Role of Artificial Intelligence in Healthcare. J Pers Med. 2023;13(6):951.
8. Sehouli J, editor. Handbuch Klinische Studien: Ein Ratgeber für Ärztinnen, Ärzte und Studienpersonal. 3rd ed. Hamburg: Akademos Wiss.-Verl.; 2014.
9. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised guideline: Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2) [Internet]. 2016 [cited 2025 Jul 20]. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
10. Ahmad S, Kumar A, Hafeez A. Importance of data integrity & its regulation in pharmaceutical industry. Pharma Innov. 2019;8(1):306-13.

11. King L, Nadolny P, Kim J, Pietilä M, Chartier S, Young S et al. Audit Trail Review - A Key Tool to Ensure Data Integrity: An Industry Position Paper [Internet]. 2021 [cited 2025 Jul 1]. Available from: https://www.scdm.org/wp-content/uploads/2024/07/2021-eCF_SCDM-ATR-Industry-Position-Paper-Version-PR1-2.pdf
12. Viridian Therapeutics, Inc. VRDN-001-303 (STRIVE): A randomized, controlled, safety and tolerability study of VRDN-001, a humanized monoclonal antibody directed against the IGF-1 receptor, in participants with thyroid eye disease (TED) [Publicly available Clinical Study Protocol]. Version 4.2 EU, Amendment date: 30-Sep-2024. EU-CT: 2023-507563-19-00. 2024.
13. Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):72.
14. Diana T, Ponto KA, Kahaly GJ. Thyrotropin receptor antibodies and Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(4):703-12.
15. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):G43-G67.
16. Lee ACH, Kahaly GJ. Targeted immunotherapies for Graves' thyroidal & orbital diseases. *Front Immunol.* 2025;16:1571427.
17. Kahaly GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):3704-20.
18. Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M. *Harrisons Innere Medizin.* 20th ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2020.
19. Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Boesecke C, Brandt R, Bruns B et al. *Innere Medizin.* 5th ed. Stuttgart: Thieme; 2024.
20. Noschinski D-R. *Autoimmunerkrankungen: Verstehen - erkennen - behandeln.* Stuttgart: Haug; 2021.
21. Bowling B. *Kanskis Klinische Ophthalmologie: Ein systematischer Ansatz.* 8th ed. München: Elsevier; 2017.
22. Rashad R, Pinto R, Li E, Sohrab M, Distefano AG. *Thyroid Eye Disease.* Life (Basel). 2022;12(12):2084.

23. Hoang TD, Stocker DJ, Chou EL, Burch HB. 2022 Update on Clinical Management of Graves' Disease and Thyroid Eye Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2022;51(2):287-304.
24. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:615993.
25. Draman MS, Zhang L, Dayan C, Ludgate M. Orbital Signaling in Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:739994.
26. Buonfiglio F, Ponto KA, Pfeiffer N, Kahaly GJ, Gericke A. Redox mechanisms in autoimmune thyroid eye disease. *Autoimmun Rev.* 2024;23(5):103534.
27. Kamboj A, Harrison AR, Mokhtarzadeh A. Emerging therapies in the medical management of thyroid eye disease. *Front Ophthalmol (Lausanne).* 2023;3:1295902.
28. Diana T, Kahaly GJ. Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibodies in Thyroid Eye Disease: Methodology and Clinical Applications. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2018;34(4S Suppl 1):S13-S19.
29. Ugradar S, Wang Y, Mester T, Kahaly GJ, Douglas RS. Teprotumumab for thyroid eye disease: early response is not required for benefit. *Eye (Lond).* 2022;36(7):1403-8.
30. Krieger CC, Sui X, Kahaly GJ, Neumann S, Gershengorn MC. Inhibition of TSH/IGF-1 Receptor Crosstalk by Teprotumumab as a Treatment Modality of Thyroid Eye Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(4):e1653-e1660.
31. Kim DW, Kim S, Han J, Belday K, Li E, Mahoney N et al. Transcriptomic profiling of thyroid eye disease orbital fat demonstrates differences in adipogenicity and IGF-1R pathway. *JCI Insight.* 2024;9(24):e182352.
32. Lee ACH, Kahaly GJ. Pathophysiology of thyroid-associated orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023;37(2):101620.
33. Bartalena L, Tanda ML. Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2009;360(10):994-1001.
34. Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J, Pitz S, Egle UT. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(4):395-402.
35. Bartley GB. Rundle and his curve. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(3):356-8.

36. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5234-40.
37. Kampmann E, Diana T, Kanitz M, Hoppe D, Kahaly GJ. Thyroid Stimulating but Not Blocking Autoantibodies Are Highly Prevalent in Severe and Active Thyroid-Associated Orbitopathy: A Prospective Study. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:678194.
38. U.S. Food and Drug Administration. Tepezza (teprotumumab-trbw) approval letter: BLA 761143 [Internet]. 2020 [cited 2025 Oct 11]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2020/761143Orig1s000ltr.pdf
39. Viridian Therapeutics, Inc. VRDN-001-101 (THRIVE): A multiple ascending dose (MAD) safety, tolerability and efficacy study of VRDN-001, a humanized monoclonal antibody directed against the IGF-1 receptor, in normal healthy volunteers (NHVs) and subjects with thyroid eye disease (TED) [Publicly available Clinical Study Protocol]. Version 9.0, Amendment date: 06-Sep-2023. EudraCT: 2021-006794-37. 2023.
40. Viridian Therapeutics, Inc. Lay Clinical Study Protocol Synopsis: According to Regulation (EU) No 536/2014 [Lay Study Protocol Synopsis]. Protocol Number: VRDN-001-303, Version 4.0.2024.
41. ClinicalTrials.gov. An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Veligrotug (VRDN-001), in Participants With Chronic Thyroid Eye Disease (TED) (THRIVE-2): Study ID Number VRDN-001-301, NCT06021054 [Internet]. 2025 [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06021054?cond=Thyroid%20Eye%20Disease,%20TED&term=vrn-001-301&rank=1>
42. Fischer D, Breitenbach J, eds. *Die Pharmaindustrie*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2013.
43. Samala VR, Kumar CK, Venkatesh P. Phases of clinical trials: a review. *Asian Jour Hosp Phar.* 2022;2(1):9-13.
44. ClinicalTrials.gov. A Safety, Tolerability and Efficacy Study of Veligrotug (VRDN 001) in Healthy Volunteers and Participants With Thyroid Eye Disease (TED) (THRIVE): Study ID Number VRDN-001-101, NCT05176639 [Internet]. 2025 [cited 2025 Oct 12]. Available from:

- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05176639?cond=Thyroid%20Eye%20Disease,%20TED&term=VRDN-001-101&rank=1#study-plan>
45. Viridian Therapeutics, Inc. VRDN-001-302: An open-label study for participants who are non-responders at the end of treatment assessment on the VRDN-001-101 and VRDN-001-301 pivotal studies [Publicly available Clinical Study Protocol]. Version 4.0, Amendment date: 14-May-2024. EU-CT: 2023-507350-33-00. 2024.
 46. ClinicalTrials.gov. A Randomized, Controlled, Safety and Tolerability Study of VRDN-001 in Participants With Thyroid Eye Disease (TED) (STRIVE): Study ID Number VRDN-001-303, NCT06384547 [Internet]. 2025 [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06384547?cond=Thyroid%20Eye%20Disease,%20TED&term=vrdn-001-303&rank=1>
 47. Rinaldi E, Stellmach C, Thun S. How to Design Electronic Case Report Form (eCRF) Questions to Maximize Semantic Interoperability in Clinical Research. *Interact J Med Res*. 2025;14:e51598.
 48. Rorie DA, Flynn RWV, Grieve K, Doney A, Mackenzie I, MacDonald TM et al. Electronic case report forms and electronic data capture within clinical trials and pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(9):1880-95.
 49. European Medicines Agency. Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials [Internet]. 2023. EMA/INS/GCP/112288/2023. [cited 2025 Jun 17]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-computerised-systems-and-electronic-data-clinical-trials_en.pdf
 50. Wildeman MA, Zandbergen J, Vincent A, Herdini C, Middeldorp JM, Fles R et al. Can an online clinical data management service help in improving data collection and data quality in a developing country setting? *Trials*. 2011;12:190.
 51. Lindner L, Weiß A, Reich A, Kindler S, Behrens F, Braun J et al. Implementing an automated monitoring process in a digital, longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):181.
 52. Medidata Solutions Inc. Navigating the growing complexity of clinical trials: the role of audit trail reviews [Internet]. 2024; 4(1). [cited 2025 Jul 11]. Available

- from: https://www.medidata.com/wp-content/uploads/2024/12/Medidata_In-the-Studio-Newsletter-Volume-4-1.pdf
53. Ammour N, Griffon N, Djadi-Prat J, Chatellier G, Lewi M, Todorovic M et al. TransFAIR study: a European multicentre experimental comparison of EHR2EDC technology to the usual manual method for eCRF data collection. *BMJ Health Care Inform*. 2023;30(1):e100602.
54. Miller R, Chan SHM, Whelan H, Gregório J. A Comparison of Data Quality Frameworks: A Review. *Big Data Cogn Comput*. 2025;9(4):93.
55. Kavasidis I, Lallas E, Leligkou HC, Oikonomidis G, Karydas D, Gerogiannis VC et al. Deep Transformers for Computing and Predicting ALCOA+ Data Integrity Compliance in the Pharmaceutical Industry. *Appl Sci (Basel)*. 2023;13(13):7616.
56. Bargaje C. Good documentation practice in clinical research. *Perspect Clin Res*. 2011;2(2):59-63.
57. Medidata Solutions Inc. Data Integrity - White Paper [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 23]. Available from: <https://www.medidata.com/wp-content/uploads/2025/05/WHITEPAPER-Data-Integrity.pdf>
58. World Health Organization. Annex 4: Guideline on data integrity [Internet]. 2021 [cited 2025 Jul 23]. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/inspections/trs1033-annex4-guideline-on-data-integrity.pdf?sfvrsn=6218a4e6_4&download=true
59. Bhatt A. International Council for Harmonisation E6(R2) addendum: Challenges of implementation. *Perspect Clin Res*. 2017;8(4):162-6.
60. Inan OT, Tenaerts P, Prindiville SA, Reynolds HR, Dizon DS, Cooper-Arnold K et al. Digitizing clinical trials. *NPJ Digit Med*. 2020;3(1):101.
61. Fleischmann R, Decker A-M, Kraft A, Mai K, Schmidt S. Mobile electronic versus paper case report forms in clinical trials: a randomized controlled trial. *BMC Med Res Methodol*. 2017;17(1):153.
62. Stanfill MH, Marc DT. Health Information Management: Implications of Artificial Intelligence on Healthcare Data and Information Management. *Yearb Med Inform*. 2019;28(1):56-64.
63. Rosa C, Marsch LA, Winstanley EL, Brunner M, Campbell ANC. Using digital technologies in clinical trials: Current and future applications. *Contemp Clin Trials*. 2021;100:106219.

9 Hilfsmittel

Bei der Erstellung dieser Dissertation wurden KI-basierte digitale Werkzeuge unterstützend eingesetzt. Die inhaltliche Verantwortung für sämtliche Aussagen, Interpretationen und Schlussfolgerungen liegt vollständig bei der Autorin. Eine detaillierte Dokumentation der eingesetzten Hilfsmittel ist der Eigenständigkeitserklärung beigelegt.

1. ChatGPT, Version 5.0 (OpenAI): <https://chatgpt.com>
Rechtschreibprüfung, Stilistische Glättung des Satzbaus einzelner eigener Textpassagen
2. DeepL Translate (DeepL): <https://www.deepl.com/de/translator>
Übersetzung englischsprachiger Texte

10 Anhang

Therapieempfehlungen für die milde EO

Allgemeine Empfehlungen

- Auf das Vorliegen von trockenen Augen achten
- Rauchstopp
- Euthyreose herstellen und langfristig sichern
- Bei Risikokonstellationen Überweisung in spezialisierte Zentren

Behandlung

Lokale Behandlung:

- Tränenersatzmittel tagsüber zur Befeuchtung der Augen
- Augengels zur Hornhautschonung über Nacht

Systemisch begleitende Therapie bei aktiver EO:

- Selen-Supplementierung bei Mangel

Wenn trotz milder Ausprägung die Lebensqualität stark beeinträchtigt ist:

→ bei aktiver EO: niedrig dosierte immunmodulatorische Therapie

→ bei inaktiver EO: rehabilitative Chirurgie

→ ausführliche Aufklärung und gemeinsame Entscheidungsfindung sollten erfolgen

Tabelle 11: Therapie: milde EO nach EUGOGO 2021 (Darstellung in Anlehnung an (15))

Therapieempfehlungen bei moderater bis schwerer und aktiver EO

Erstlinientherapie

Allgemeine Empfehlungen

- Rauchstopp
- Vorstellung in einem spezialisierten Zentrum zur gemeinsamen Therapieplanung
- Behandlung der Schilddrüsenfunktionsstörung mit Thyreostatika
- Vermeidung einer therapiebedingten Hypothyreose
- Beratung zur Erkrankung und zum individuellen Vorgehen

Therapieoption A

Initiale Therapie:

- Intravenöses Methylprednisolon 0,5 g / Woche über sechs Wochen
- Kombination mit Mycophenolat Natrium 0,72 g täglich über sechs Wochen

Weiteres Vorgehen:

→ Wenn sich die Beschwerden bessern oder teilweise bessern

- Anschließend Methylprednisolon 0,25 g pro Woche für weitere sechs Wochen
- Weiterhin Mycophenolat Natrium 0,72 g täglich über insgesamt 18 Wochen

→ Bei guter Reaktion: Therapieabschluss

→ keine Besserung oder Verschlechterung: Zweitlinientherapie

Therapieoption B

Initiale Therapie:

- Intravenöses Methylprednisolon 0,75 g / Woche über sechs Wochen

Weiteres Vorgehen:

→ Bei Besserung oder Teilansprechen

- Weiterführung mit Methylprednisolon 0,5 g / Woche über weitere sechs Wochen
- Bei stabiler Verbesserung anschließender Therapieabschluss

→ Keine Besserung oder Verschlechterung: Zweitlinientherapie

Inaktive EO

- rehabilitative oder funktionell kosmetische Operation, abhängig vom Bedarf der Patienten

Tabelle 12: Erstlinientherapie: moderate bis schwere und aktive EO nach EUGOGO 2021 (Darstellung in Anlehnung an (15))

Therapieempfehlungen bei moderaten bis schweren und aktiven EO

Zweitlinientherapie

Allgemeine Empfehlungen

- Rauchstopp
- Vorstellung in einer spezialisierten Augen Schilddrüsen Ambulanz zur gemeinsamen Therapieplanung
- Behandlung der Schilddrüsenfunktionsstörung mit Thyreostatika
- Vermeidung einer therapiebedingten Hypothyreose
- Beratung zur Erkrankung und zum individuellen Vorgehen

Therapieoptionen

- Intravenöse Gabe von Methylprednisolon als zweiter Therapiezyklus (Gesamtdosis 7,5 g)
- Orale Prednisolontherapie gegebenenfalls kombiniert mit Immunsuppressiva (Cyclosporin oder Azathioprin)
- Retrobulbäre Orbitabestrahlung in Kombination mit einer oralen oder intravenösen Glukokortikoidtherapie
- Behandlung mit Teprotumumab
- Behandlung mit Rituximab
- Behandlung mit Tocilizumab

Inaktive EO

- Bei inaktiver Erkrankung können rehabilitative oder funktionell rekonstruktive Eingriffe erfolgen, zum Beispiel Orbitadekompression, Schieloperationen oder Lidkorrekturen je nach individuellem Bedarf der Patienten

Tabelle 13: Zweitlinientherapie: moderate bis schwere und aktive EO nach EUGOGO 2021 (Darstellung in Anlehnung an (15))

Name: _____ Vorname: _____ Geb.-Datum: _____ Datum: _____			
Ambulanzbogen			
Körperliche Untersuchung durchgeführt: ☐ nein ☐ ja Uhrzeit: _____ ☐ o.p.B. ☐ mit Befund: _____ EKG: ☐ nein ☐ ja Uhrzeit: _____ ☐ Normal ☐ Abnormal: _____ Vitalzeichen (nach 5 Minuten im Sitzen): ☐ nein ☐ ja Uhrzeit: _____ Größe _____ cm Gewicht _____ kg Körpertemperatur _____ °C (gemessen im Ohr) Atemfrequenz _____ Atemzüge/min Herzfrequenz _____ bpm RR sys./dia. _____ / _____ mmHg Blutentnahme: ☐ nein ☐ ja Uhrzeit: _____ ☐ nüchtern ja ☐ nüchtern nein Urinprobe: ☐ nein ☐ ja Uhrzeit: _____ Audiometrie durchgeführt: ☐ nein ☐ ja Uhrzeit: _____			
Clinical Activity Score (CAS): <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> Rechts (OD) Schmerzen re: ☐ spontan ☐ bewegungsabhängig Schwellung re: ☐ Lid ☐ Bindehaut ☐ Karunkel Rötung re: ☐ Lid ☐ Bindehaut CAS: __/7 </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> Links (OS) Schmerzen li: ☐ spontan ☐ bewegungsabhängig Schwellung li: ☐ Lid ☐ Bindehaut ☐ Karunkel Rötung li: ☐ Lid ☐ Bindehaut CAS: __/7 </td> </tr> </table> Studienauge: ☐ Rechts (OD) ☐ Links (OS)		Rechts (OD) Schmerzen re: ☐ spontan ☐ bewegungsabhängig Schwellung re: ☐ Lid ☐ Bindehaut ☐ Karunkel Rötung re: ☐ Lid ☐ Bindehaut CAS: __/7	Links (OS) Schmerzen li: ☐ spontan ☐ bewegungsabhängig Schwellung li: ☐ Lid ☐ Bindehaut ☐ Karunkel Rötung li: ☐ Lid ☐ Bindehaut CAS: __/7
Rechts (OD) Schmerzen re: ☐ spontan ☐ bewegungsabhängig Schwellung re: ☐ Lid ☐ Bindehaut ☐ Karunkel Rötung re: ☐ Lid ☐ Bindehaut CAS: __/7	Links (OS) Schmerzen li: ☐ spontan ☐ bewegungsabhängig Schwellung li: ☐ Lid ☐ Bindehaut ☐ Karunkel Rötung li: ☐ Lid ☐ Bindehaut CAS: __/7		
Unterschrift+ Datum: _____ Study Nurse(s)	Unterschrift+ Datum: _____ Prüfarzt		

Abbildung 11: Ambulanzfragebogen (Darstellung übernommen aus der Screening-Visite der VRDN-001-303 Studie)

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich von Herzen bei all den Menschen bedanken, die mich auf dem Weg zu dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater.

Ich bin dankbar, die Möglichkeit erhalten zu haben, meine Dissertation in seiner Arbeitsgruppe durchführen zu dürfen. Die Zeit im Labor hat mir viele wertvolle Eindrücke vermittelt und ich habe die stets offene und herzliche Atmosphäre im Team sehr geschätzt.

Ebenso danke ich dem Team des Labors für ihre hilfreiche Begleitung, die wertvollen fachlichen Ratschläge und die Unterstützung bei organisatorischen und inhaltlichen Fragen.

Mein tief empfundener Dank gilt meinen Eltern und Großeltern, die stets an meiner Seite stehen. Mit ihrem Rückhalt, ihrer Geduld und ihrem unerschütterlichen Glauben an mich haben sie mich immer wieder motiviert, meine Ziele nicht aus den Augen zu verlieren.

Darüber hinaus danke ich meinem Partner, der mich nicht nur in jeder Hinsicht unterstützt, sondern auch immer an mich geglaubt hat, als mein größter Fan, mein Ruhepol und meine stärkste Motivation.

Ein großes Dankeschön geht auch an meine besten Freundinnen, die mir mit wertvollen Ratschlägen und ehrlichen Feedbacks zur Seite standen und mir mit ihrer Erfahrung und Hilfsbereitschaft entscheidende Impulse für meine Arbeit gegeben haben.

Ohne Sie und euch wäre dieser Weg so nicht möglich gewesen.

12 Lebenslauf

