

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Klinikums
der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Manfred Kaufmann

Klinische Studien zum Mammakarzinom

in Deutschland:

Probleme bei der Planung und Durchführung –

dargestellt am Beispiel der

German Adjuvant Breast Cancer Group (GABG)

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der theoretischen Medizin des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Andrea Claudia Diehl
aus Düsseldorf

Frankfurt am Main, 2004

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter
Referent: Prof. Dr. M. Kaufmann
Koreferent: Prof. Dr. Th. Gerlinger

Tag der mündlichen Prüfung: 14.4.2005

Immer muss man zueinander reifen.
Alle schnellen Dinge sind Verrat.
Nur wer warten kann, wird es begreifen:
Nur dem Wartenden erblüht die Saat.

Warten das ist: Säen und dann pflegen,
ist gestaltend mit den Worten warten,
handelnd stille sein und umhegen
erst den Keim und dann den Garten.

Jean Gebser (integraler Denker 20. Jh.)

für

Wolfgang Diehl

Inhaltsverzeichnis

I	Einführung	8
1	Hintergrund.....	8
2	Methode	10
2.1	Literatur	10
2.2	Mündliche Befragung	10
2.3	Schriftliche Befragung.....	12
3	Klinische Studien zum Mammakarzinom in Deutschland	13
3.1	Entwicklung des Mammakarzinoms in Deutschland	13
3.1.1	Inzidenz des Mammakarzinoms	13
3.1.2	Mortalität des Mammakarzinoms	13
3.2	Mammakarzinom-Studien in Deutschland	14
3.2.1	Beginn der Mammakarzinom-Studien in Deutschland	14
3.2.2	BMFT-Studien.....	15
II	Die GABG: Die größte deutsche Forschungsgruppe zum Mammakarzinom	17
1	Die German Adjuvant Breast Cancer Group (GABG) als adjuvante Studiengruppe.....	17
2	Gremien der GABG.....	18
3	Datenmanagement, Biometrie, Monitoring	22
4	Teilnehmende Kliniken der GABG	24
III	Die Planung von klinischen Studien in der GABG.....	29
1	Förderliche Faktoren bei der Planung von Studien in der GABG.....	29
1.1	Rechtliche Grundlagen	29
1.2	Finanzielle Unterstützung durch Sponsoren.....	31
1.3	Kooperation mit Studiengruppen	32
1.3.1	Kooperation mit anderen deutschen Studiengruppen.....	32
1.3.2	Kooperation mit internationalen Studiengruppen	34
1.4	Entwicklung neuer Studienprotokolle	36
1.5	Evidence Based Medicine	37
1.6	Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung	38
1.7	Beteiligung der Kliniken	40
1.8	Ethik-Voten	42
2	Hinderliche Faktoren bei der Planung von Studien in der GABG	44
2.1	Kooperationen	44
2.1.1	Kooperationen mit der Pharmazeutischen Industrie.....	44
2.1.1.1	Einbeziehung der Pharmazeutischen Unternehmen in die Studienplanung	44

2.1.1.2	Einflussnahme der Pharmazeutischen Industrie	44
2.1.1.3	Kooperation mit nationalen und internationalen Vertretern eines Sponsors	45
2.1.1.4	Mitteleinsatz	46
2.1.1.5	Einflussnahme durch Zwischenhändler	46
2.1.2	Kooperation mit nationalen und internationalen Studiengruppen	47
2.1.2.1	Probleme bei der Zusammenarbeit mit deutschen Studiengruppen	47
2.1.2.2	Probleme bei der Zusammenarbeit mit internationalen Studiengruppen	48
2.1.3	Fachübergreifende Kooperationen	49
2.1.4	Kooperation mit der Klinikverwaltung	50
2.1.4.1	Einbeziehung der Verwaltung der Prüfzentren	50
2.1.4.2	Verträge mit den Prüfzentren	51
2.1.4.3	Verwaltung der Mittel in der GABG	52
2.1.5	Kooperation mit Ethik-Kommissionen	52
2.2	Finanzierung	55
2.2.1	Finanzierung durch Grundmittel und Verwaltung	55
2.2.2	Finanzierung durch Drittmittel	56
2.3	Rechtliche Vorschriften	57
2.4	Protokollerstellung	59
2.5	Desinteresse an klinischer Forschung	60
2.5.1	Klinische Forschung in der Öffentlichkeit	60
2.5.2	Klinische Forschung in den Medien	62
2.5.3	Interesse von gesunden Frauen	63
2.5.4	Interesse von Patientinnen	64
2.5.5	Interesse von Ärzten an klinischer Forschung	66
2.6	Qualität der Zentren	68
2.6.1	Selbsteinschätzung der Prüfzentren	68
2.6.2	Auswahlkriterien in der Planungsphase	69

IV Die Durchführung von Studien in der GABG 70

1	Förderliche Faktoren bei der Durchführung von Studien in der GABG	70
1.1	Kommunikation mit den Prüfzentren	70
1.1.1	Rundschreiben	70
1.1.2	Klinikbesuche	71
1.1.3	Internet	73
1.2	PR-Maßnahmen	74
1.2.1	Materialien	74
1.2.2	GABG-Kongress-Stand	78
1.3	Fortbildungsangebote für Ärzte	80
1.3.1	Arbeitstreffen für Prüfarzte	80
1.3.2	Andere Fortbildungsangebote für Prüfarzte	82
1.3.3	Benefits	83
1.3.3.1	Schaffung von "Corporate Identity"	83
1.3.3.2	„Incentives“	83
1.3.3.3	Multiplikatoreffekt	84
1.3.3.4	Bildung und Erhaltung von „Good Will“	84

1.4	Fortbildungsangebote für Dokumentationspersonal.....	85
1.4.1	Arbeitstreffen für Dokumentare	85
1.4.2	Andere Fortbildungsangebote für Dokumentare	87
1.4.3	Vermittlung in Kurse für Studienassistentinnen.....	87
1.4.4	Benefits.....	89
1.5	Dokumentationshilfen	90
1.5.1	Externe Dokumentation.....	90
1.5.2	Online-Dokumentation	90
1.6	Fortbildungsangebote für niedergelassene Ärzte	91
1.6.1	Fortbildungsangebote der teilnehmenden Kliniken für niedergelassene Ärzte.	91
1.6.2	Fortbildungsangebote der GABG für niedergelassene Ärzte.....	93
1.7	Veranstaltungen	94
1.8	Kongresse	96
1.8.1	Nationale Kongresse.....	96
1.8.2	Internationale Kongresse	97
2	Hinderliche Faktoren bei der Durchführung von Studien in der GABG.....	97
2.1	Strukturelle Faktoren	98
2.1.1	Stellung der Klinischen Forschung in Deutschland	98
2.1.1.1	Suboptimale Rahmenbedingungen.....	99
2.1.1.2	Bevorzugung der Grundlagenforschung.....	99
2.1.1.3	Begrenzte Ressourcen.....	100
2.1.1.4	Ressourceneinsatz.....	101
2.1.1.5	Personalpolitik in den Kliniken	101
2.1.2	Klinische Forschung in den Universitäten.....	102
2.1.2.1	Mangelnde Institutionalisierung der klinischen Forschung	102
2.1.2.2	Die Universität als Drittmittelnehmer der Industrie	103
2.1.2.3	Vorteilsannahme und Bestechlichkeit	104
2.2	Ausbildung	105
2.2.1	Ausbildung der Mediziner für klinische Forschung.....	105
2.2.2	Learning by doing.....	106
2.2.3	Kommunikation mit dem Patienten.....	107
2.2.3.1	Das Aufklärungsgespräch.....	107
2.2.3.2	Unerfahrenheit der Ärzte	108
2.2.4	Ausbildung von Dokumentationspersonal	109
2.2.5	Kenntnis der GCP/ICH-Richtlinien und der FDA Regularien.....	110
2.3	Dokumentation in den Kliniken	112
2.3.1	Dokumentationspersonal	112
2.3.1.1	Einstellung von Dokumentationspersonal.....	112
2.3.1.2	Zeitpunkt der Dokumentation.....	113
2.3.1.3	Zeit für Dokumentation	114
2.3.1.4	Hinderungsgründe für das Einstellen von Dokumentations-Personal.....	114
2.3.1.5	Dokumentationsrückstände	115
2.3.2	Finanzierung der Dokumentation	117
2.3.2.1	Dokumentationshonorare.....	117
2.3.2.2	Finanzierung des Dokumentationspersonals	118
2.4	Rekrutierung	120
2.4.1	Eingebrachte Patientinnen	120

2.4.2	Mangelnde Rekrutierung von Patientinnen in den USA	121
2.4.3	Mangelnde Rekrutierung von Patientinnen in den GABG-Prüfzentren	122
2.5	Prüfarztwechsel	124
2.5.1	Rotation in den Kliniken	124
2.5.2	Verlassen der Klinik	125
2.5.3	Wechsel des Klinikchefs	126
2.6	Arbeitsbedingungen für Prüfarzte	127
2.6.1	Arbeitszeiten	127
2.6.2	Räumlichkeiten und Ausstattung der Kliniken	128
2.7	Kulturelle Faktoren	130
2.7.1	Das Ansehen klinischer Forschung	130
2.7.2	Das Engagement deutscher Ärzte	131
2.7.3	Klinische Forschung als Karriere-Killer	132
2.8	Zusammenarbeit mit niedergelassenen Ärzten	133
2.8.1	Informationsaustausch	133
2.8.2	Die Angst des niedergelassenen Arztes	134
2.9	Die Verwertung der Ergebnisse klinischer Forschung	136
2.9.1	Veröffentlichung der Ergebnisse	136
2.9.1.1	Akzeptanz deutscher Veröffentlichungen im internationalen Umfeld	136
2.9.1.2	Veröffentlichungen der GABG	137
2.9.1.3	Kritik der teilnehmenden Zentren	138
2.9.2	Interessenkonflikte	139

V Weiterentwicklung der klinischen Forschung zum Mammakarzinom in Deutschland **142**

1	Was braucht klinische Forschung zum Mamma-karzinom in Deutschland? ...	142
1.1	Institutionalisierung der klinischen Forschung in Deutschland	142
1.2	Verstärkung der Kooperation	143
1.3	Ein Ethik-Votum	145
1.4	Aufstockung von Ausstattung und Personal	145
1.5	Aus-, Fort- und Weiterbildung für klinische Forschung	147
1.6	Qualitätssicherung	148
1.7	Gerechte Verteilung der Dokumentationshonorare	149
1.8	Steigerung des Interesses für klinische Studien in der Öffentlichkeit	149
1.9	Vermehrte Veröffentlichung deutscher Studienergebnisse	150
2	Quo vadis GABG?	150

VI Zusammenfassung **155**

VII Summary **157**

VIII Literaturverzeichnis **159**

IX	Abkürzungsverzeichnis	165
X	Abbildungsverzeichnis	167
XI	Tabellenverzeichnis	167
XII	Anhang.....	168
1	Ergebnisse der Mitgliederbefragung GABG	168
2	Frageleitfaden für Prüfarzte der GABG-Kliniken	171
3	Abgeschlossene GABG Studien.....	173
4	Teilnehmende Kliniken	182
5	Kliniklandkarte	186
XII	Danksagung.....	187

I Einführung

1 Hintergrund

In dieser Arbeit geht es um die Darstellung der förderlichen und hinderlichen Faktoren, die die klinische Forschung zum Mammakarzinom in Deutschland begleiten. Am Beispiel der größten deutschen Studiengruppe zum Mammakarzinom, der „German Adjuvant Breast Cancer Group, GABG“, die hauptsächlich Therapieoptimierungsstudien zur Behandlung des Mammakarzinoms im adjuvanten Bereich durchführt, sollen diese Faktoren verdeutlicht werden.

Inzwischen zählen ca. 170 Kliniken zu ihren Teilnehmern. Die GABG hat seit dem Jahr 2000 die Rechtsform eines gemeinnützigen Vereins. Mit Hilfe aller beteiligten Ärzte in den Kliniken sind mehr als 9.000 Patientinnen randomisiert worden.

Die GABG hat sich auf die Begrenzung von Therapieoptimierungsstudien im adjuvanten Bereich beschränkt. In der adjuvanten Therapiesituation beim Mammakarzinom initiiert die GABG sehr häufig selbst die Therapieoptimierungsstudie. Das Studienprotokoll wird zwecks finanzieller Unterstützung an die Pharmazeutischen Unternehmen, deren Medikamente eingesetzt werden sollen, herangetragen. Diese Unternehmen zeigen sich im Allgemeinen bereit, die Studie zu unterstützen.

Nur durch das Engagement der Prüffärzte und - sofern vorhanden - Dokumentare und Studienschwestern (Study Nurse) kann die GABG international anerkannte Forschung betreiben und mit klinischen Langzeitstudien auch im internationalen Umfeld zu neuen Erkenntnissen beitragen. Allerdings finden diese zu wenig Anerkennung für ihre Leistungen.

Die GABG hat eine Größe und Struktur entwickelt, welche es erlaubt, die Situation der klinischen Forschung zum Mammakarzinom in Deutschland beispielhaft zu erarbeiten.

Es ist davon auszugehen, dass die anderen deutschen Forschungsgruppen zum Mammakarzinom, sowie auch Forschungsgruppen zu anderen Indikationen in Deutschland, den gleichen Problemen ausgesetzt sind wie die GABG. Deshalb ist die **Beschränkung** dieser Dissertation **auf die GABG** - und damit **auf das Mammakarzinom** - sinnvoll.

Die GABG arbeitet als Studiengruppe seit nunmehr über 20 Jahren im Rahmen multizentrischer Phase III-Studien zusammen. Unter den gegenwärtigen Bedingungen für die Durchführung von Studien in Deutschland ist dies eine besondere Leistung. Im Bereich des Mammakarzinoms hat bisher keine andere Studiengruppe dieses Ziel erreicht.

Die GABG hat durch die Teilnahme an international koordinierten Studien in den letzten Jahren den Grundstein gelegt, sich von einer nationalen zu einer internationalen Studiengruppe zu wandeln. Die GABG ist damit auf der Höhe der Zeit und beispielhaft für die Entwicklung von Studiengruppen weltweit. Nicht zuletzt deshalb ist die Bearbeitung dieses Themas am Beispiel dieser Gruppe lohnenswert und sinnvoll.

Perspektive dieser Arbeit ist die Einsicht in die Abläufe bei der Planung, Durchführung und Verwertung von klinischen Studien, die man als Studienkoordinatorin der zu beschreibenden Studiengruppe erlangt - Studienkoordinatoren in Deutschland machen das Unmögliche möglich, indem sie versuchen, bestehende Strukturen zu überwinden.

Die zwei wesentlichen Teile zur Planung und Durchführung klinischer Studien werden jeweils unter Betrachtung der förderlichen und hinderlichen Aspekte erarbeitet. Manche Themen werden sowohl im Kapitel zu den förderlichen als auch im Kapitel zu den hinderlichen Faktoren beschrieben, da sie nicht nur positiv, sondern gleichzeitig auch negativ (und umgekehrt) wirken können.

In Deutschland sind Prüfarzte bei klinischen Studien zum Mammakarzinom vor allem Gynäkologen. Die Therapie des Mammakarzinoms wird von dieser Berufsgruppe beherrscht. In den meisten anderen Ländern spielen die Chirurgen, Internisten und Strahlentherapeuten eine stärkere Rolle bei der Durchführung von klinischen Studien.

Medizinische Dokumentare, Medizinische Dokumentationsassistenten und Krankenschwestern, die dokumentieren, werden in dieser Arbeit als „Dokumentare“ und Study Nurses, bezeichnet. Die Worte „Klinik“, „Prüfzentrum“ und „Zentrum“ werden synonym verwendet.

In der Praxis kommt es häufig zur Vermischung von Begriffen wie Study Nurse, Studienassistentin, Studiensekretariat, Studienkoordination, Studienzentrale. Dies sind viele Bezeichnungen für das Personal oder die Einheiten in oder auch außerhalb von Kliniken, die sich mit der Planung und Durchführung von Studien befassen. Sie werden in dieser Arbeit synonym verwendet.

Da es bei Brustkrebspatientinnen bis auf wenige Ausnahmen um Frauen geht, wird in dieser Arbeit, sofern Zitate nicht davon abweichen, von „Patientinnen“ gesprochen. Im Gegensatz dazu wird von den „Ärzten“ in der männlichen Form geschrieben, obwohl der Anteil an Ärztinnen in der Gynäkologie stetig ansteigt. Der Anteil der beiden Geschlechter ist in der Gynäkologie derzeit noch ausgeglichen.

Die im Zusammenhang mit der Onkologie oft verwendete „Militärsprache“ wird teilweise anders verwendet, z.B. wird statt von der „Rekrutierung von Patientinnen“ die „Einbringung von Patientinnen“ beschrieben. Um die Eintönigkeit der Sprache und die Umständlichkeit von Formulierungen zu vermeiden, kann jedoch nicht immer auf die von Patientinnen zu Recht abgelehnte Militärsprache verzichtet werden.

Hinter dem Wort „Studie“ verbergen sich i.A. die Therapieoptimierungsstudien der GABG, die als groß angelegte, onkologische multizentrische randomisierte Phase III Studien angelegt sind. Wenn von klinischer Forschung die Rede ist, ist immer klinische Forschung am Menschen gemeint.

In dieser Arbeit sollen klinische Studien aus der Sichtweise einer Studiengruppe in ihrer sie speziell betreffenden Problematik dargestellt werden, wobei viele Aspekte den Ablauf klinischer Studien betreffend berührt werden.

Nach der Darstellung der Situation des Mammakarzinoms und der Entwicklung der Mammakarzinom-Studien in Deutschland im Kapitel I, wird die GABG als größte deutsche Forschungsgruppe in Kapitel II vorgestellt. Darauf folgen mit Kapitel III und Kapitel IV die beiden wesentlichen Kapitel zur Planung und Durchführung von klinischen Studien in der GABG, jeweils zunächst mit den förderlichen, dann mit den hinderlichen Faktoren. Im Kapitel V werden Vorschläge für notwendige Maßnahmen zur Verbesserung der Situation der klinischen Forschung zum Mammakarzinom in Deutschland und die zukünftige Entwicklung der GABG aufgezeigt.

2 Methode

2.1 Literatur

Die Literatur zur Metaanalyse zu den Schwierigkeiten der Abläufe klinischer Studien, d.h. der hinderlichen und förderlichen Aspekte bei ihrer Planung und Durchführung ist eher gering. Es muss deshalb häufig auf Artikel aus Tageszeitungen, Fach- und Wochenzeitschriften, sowie auf Vorträge von Kongressen zurückgegriffen werden.

Es existieren darüber hinaus Broschüren und Bücher. Beispielhaft sei eine Standortbestimmung zur klinischen Forschung in Deutschland vom Verband forschender Arzneimittelhersteller von 1997 genannt, die auch heute noch genauso relevant ist wie vor sechs Jahren. Auf Anfrage beim Verband im Jahr 2003 wurde berichtet, dass es keine wesentlichen Veränderungen, d.h. in diesem Fall Verbesserungen gibt, andernfalls hätte man eine neue Broschüre verfasst.

Auch die Verfolgung der Vorträge auf den einschlägigen Kongressen zeigt - sofern überhaupt die Durchführung klinischer Studien in Deutschland thematisiert wird - außer vielen Defizitanalysen und Appellen zur Verbesserung der Zusammenarbeit, keine Neuigkeiten. Interessanterweise beginnt ein Artikel eines führenden Medizinjournlisten im Lancet aus dem Jahr 1996 mit der Aussage: „The quality of clinical research in Germany has been debated for decades...“ (Flöhl, 1996, S. 1631).

2.2 Mündliche Befragung

Qualitative empirische Forschung wurde als subjektive Methode hauptsächlich im Rahmen mündlicher Befragungen, quantitative Sozialforschung im Wesentlichen im Rahmen einer schriftlichen Befragung der Kliniken eingesetzt.

Diese Arbeit basiert zu einem großen Teil auf der mündlichen Befragung durch persönliche Interviews. Im Laufe der siebenjährigen Tätigkeit als Studienkoordinatorin der GABG wurden von der Autorin seit 1997 mehr als 80 Kliniken besucht. Die

Interviews wurden anhand eines vorbereiteten Frageleitfadens durchgeführt. Auf diese Weise konnte ein persönlicher Eindruck gewonnen werden und Einstellungen und Verhaltensweisen der an den klinischen Studien teilnehmenden Personen erfragt werden. Die Interviews wurden mit dem Ziel durchgeführt, die unterschiedlichen Voraussetzungen, Vorgänge, Realitäten und die jeweilige Geschichte der an den GABG-Studien teilnehmenden Kliniken zu erfassen. Der Frageleitfaden für Prüfarzte ist im Anhang aufgeführt.

Anhand des Frageleitfadens wurden in einem persönlichen Gespräch folgende Themen besprochen:

- Probleme bei der Patientinnenrekrutierung
- Dauer und Inhalt der Aufklärungsgespräche
- Dokumentation in der Klinik und während der Nachsorge
- Ausstattung der Kliniken
- Zeitliche Beanspruchung durch die Studien
- Personelle Kapazitäten
- Kooperation mit dem niedergelassenen Arzt
- Dokumentationshonorare
- GABG-Studien
- Gestaltung des Studientreffens
- Verbesserungsvorschläge

Die Gespräche wurden i.d.R. mit den „GABG-Ärzten“ geführt, z.B. mit dem Oberarzt, dem Stationsarzt, dem Assistenzarzt, mit dem Leiter der gynäkologischen Klinik und/oder mit anderen an den Studien Beteiligten wie z.B. medizinische Dokumentare, Study Nurse oder einem Arzt im Praktikum. In den meisten Fällen war es möglich, zusätzlich mit der Klinikleitung zu sprechen. In vielen Kliniken nahmen alle an der Studie Beteiligten Ärzte und Dokumentare teil, teilweise bis zu zehn Personen. In Ausnahmefällen waren die Gesprächs- bzw. Studienteilnehmer Chirurgen, Internisten oder Strahlentherapeuten.

Auf eine gesonderte Auswertung der Interviews wird verzichtet, da nicht alle Fragen für das Thema dieser Dissertation relevant sind und andererseits der Umfang der Fragen nicht die hier angeschnittenen Themen vollständig beinhaltet. Dies liegt daran, dass die Interviews in einem Zeitraum zwischen 1997 und heute, die schriftliche Befragung im Jahre 2001 durchgeführt wurde. Die Dissertation wurde jedoch erst im Frühjahr 2002 in Angriff genommen. Nach heutigem Erfahrungsstand würden einige Fragen nicht mehr gestellt, andere wiederum müssten in die Befragung aufgenommen werden.

Die Ergebnisse der mündlichen Befragung werden an dieser Stelle nicht gesondert dargestellt. Sie finden sich in einzelnen Äußerungen und als Erfahrung des Gesamteindrucks im gesamten Text, vor allem im Kapitel IV 2 zu den hinderlichen Faktoren bei der Durchführung von Studien in der GABG, wieder.

Indirekt fließen auch Aussagen der Teilnehmer der unten ausführlich beschriebenen Arbeitstreffen für Ärzte und der Dokumentartreffen, sowie von Kontakten auf Kongressen und sonstigen Veranstaltungen, Besuche bei anderen Studiengruppen, die

ständige Betreuung der Kliniken durch zahlreiche Telefonate, die Vorstands- und Leitkommissionssitzungen und nicht zuletzt die im Arbeitsalltag gewonnenen Eindrücke in die Analyse des Zustandes der klinischen Forschung zum Mammakarzinom in Deutschland ein. Insgesamt vermittelt der ständige Austausch mit vielen an Studien beteiligten Personen und Gruppen den Eindruck der Notwendigkeit einer stark verbesserungswürdigen täglichen Forschungspraxis.

Viele Aussagen von Prüfarzten beruhen auf persönlichen Gesprächen und werden deshalb nur in anonymisierter Form aufgegriffen.

2.3 Schriftliche Befragung

Im Jahr 2001 wurde eine schriftliche Befragung bei 146 Kliniken mit 100 auswertbaren Fragebögen durchgeführt (s. Anhang). Die schriftliche Befragung der teilnehmenden Kliniken sollte zum damaligen Zeitpunkt Auskunft über die Kapazitäten der teilnehmenden Kliniken geben.

Die Rücklaufquote ist mit 70% als sehr gut zu bezeichnen (durchschnittliche Rücklaufquoten liegen bei ca. 30%). Es stellte sich die Frage, ob sich über die Jahre ein Wandel zum Positiven, d.h. eine Verbesserung in der Durchführung von klinischen Studien vollzogen hat.

Vergleichsbasis waren zwar die Ergebnisse der persönlichen Klinikbesuche zwischen 1997 und 2001; es wurden jedoch nicht die gleichen Fragen gestellt, sondern an die gewonnene Erfahrung angepasste Fragen. Diese beinhalteten die derzeit hoch aktuellen Fragestellungen zur Klinik selbst, zur Durchführung von Studien, zur Therapie und zur Person des Fragebogenbeantworters (Fragebogen und Auswertung s. Anhang):

- Um welchen Kliniktyp handelt es sich?
- Wieviel primäre Mammakarzinome pro Jahr hat die Klinik?
- Wie viele gynäkologische Betten hat die Klinik?
- An wie vielen und an welcher Art Studien hat die Klinik bisher teilgenommen?
- Wer dokumentiert wann die Studien?
- Was hindert Sie an der Einstellung einer Studienschwester?
- Wer indiziert die adjuvante Therapieentscheidung?
- Könnten Sie mehr Patientinnen in Studien behandeln, wenn Sie mehr personelle Unterstützung hätten?
- Wie behandeln Sie Chemotherapie-Patientinnen?
- Gibt es eine interdisziplinäre Tumorkonferenz?
- Wie ist die Nachsorge in ihrem Haus organisiert?
- Welche Position haben Sie und seit wann bearbeiten Sie Studien?

Die Ergebnisse der schriftlichen Befragung finden sich an geeigneten Stellen in den einzelnen Kapiteln mit Hinweis auf die Befragung wieder, hauptsächlich im Kapitel II 4 mit einer Beschreibung der teilnehmenden Kliniken und im Kapitel IV 2 zu den hinderlichen Faktoren bei der Durchführung klinischer Studien.

3 Klinische Studien zum Mammakarzinom in Deutschland

3.1 Entwicklung des Mammakarzinoms in Deutschland

3.1.1 Inzidenz des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist in den westlichen Ländern die häufigste onkologische Erkrankung der Frau.

Die Inzidenz von Brustkrebs in den Vereinigten Staaten von Amerika und in Deutschland ist noch unterschiedlich. Die europäischen Inzidenzraten liegen derzeit noch knapp unter den US-amerikanischen. Im Jahr 2002 treten in den USA 192.000 neue Brustkrebsfälle auf, d.h. jede neunte Frau wird an Brustkrebs neu erkranken (vgl. Kreienberg, 2002, S. 3).

In Deutschland haben wir mit ca. 50.000 Neuerkrankungen zu rechnen, d.h. jede zehnte Frau wird an Brustkrebs neu erkranken. Obwohl das Mammakarzinom bei immer jüngeren Frauen diagnostiziert wird, nimmt die Erkrankungsrate mit zunehmendem Alter der Frau zu: „Die Inzidenz ist in Deutschland wie in allen westlichen Ländern steigend. Derzeit muss jede 10. Frau damit rechnen, im Laufe ihres Lebens ein Mammakarzinom zu entwickeln. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63,5 Jahren. Mehr als die Hälfte aller Brustkrebsfälle wird erstmalig im Alter von über 60 Jahren, ein Drittel über 70 Jahren diagnostiziert“ (Kreienberg, 2002, S. 3).

Im europäischen Vergleich liegt diese Erkrankungsrate im unteren Drittel: „In den Niederlanden, Dänemark, Schweden und Finnland ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit deutlich höher, in südeuropäischen Ländern wie Spanien, Griechenland und Portugal deutlich niedriger“ (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002, S. 48).

In Deutschland hat die Brustkrebsinzidenz in den letzten 20 Jahren erheblich zugenommen. Allerdings weist die Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland darauf hin, dass diese Daten aufgrund der in Deutschland notwendigen Schätzungen und beeinflusst durch den Wechsel der Internationalen Klassifikation von Krankheiten noch zu unsicher sind, „um im Sinne einer Trendwende interpretiert werden zu können“ (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002, S. 48).

3.1.2 Mortalität des Mammakarzinoms

Nach Schätzungen der Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch Institut steht bei der Frau das Mammakarzinom als Todesursache an erster Stelle (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, S. 9). Diese Zahlen wurden

aufgrund einer Hochrechnung des Krebsregisters des Saarlandes gewonnen, welches als einziges Bundesland über vollzählige Daten über einen längeren Zeitraum verfügt.

Jährlich sterben in Deutschland 19.000 Frauen an Brustkrebs, damit steht Deutschland an fünfter Stelle in der Welttodesstatistik. Bei Frauen im Alter von 35 bis 55 Jahren ist Brustkrebs die häufigste Todesursache (Kreienberg, 2002, S. 3).

Die Überlebensrate der an Brustkrebs erkrankten Frauen ist in den USA größer als in Deutschland: „Das Verhältnis zwischen Mortalität und Inzidenz beträgt etwa 0,4, womit Deutschland in der westlichen Welt nur einen mittleren Rang bezüglich der Überlebensrate bei Brustkrebs einnimmt. Die relative 5-Jahresüberlebensrate wird mit etwa 73% angegeben“ (ebd.).

Wesentlicher Faktor für die Senkung der Sterblichkeitsrate ist die Früherkennung. Je kleiner der Tumor bei der Entdeckung, je weniger Lymphknoten befallen sind, desto geringer sind i.A. die Rezidivraten und desto besser die Überlebensraten.

Dabei spielen vor allem die Selbstuntersuchung der gesunden Frau, sowie die anerkannten Methoden der klinischen Früherkennung wie Palpation, Sonographie, Mammographie und Biopsie eine große Rolle.

Der andere wesentliche Faktor zur Senkung der Sterblichkeitsrate der Patientin ist die Durchführung von Studien, deren Ergebnisse geeignete Maßnahmen zur Verringerung der Rezidivrate und des Gesamtüberlebens der Patientin aufzeigen können.

Die Entwicklung von Brustkrebs ist in besorgniserregendem Maße angestiegen, so dass Studien zur Bekämpfung dieser Erkrankung an Bedeutung enorm gewonnen haben. Studien sichern die Datenqualität in Deutschland, eben weil in Deutschland klinische Krebsregister fehlen (vgl. FAZ, 10.4.02).

3.2 Mammakarzinom-Studien in Deutschland

3.2.1 Beginn der Mammakarzinom-Studien in Deutschland

Die ersten kontrollierten, prospektiven, klinischen Studien zum Mammakarzinom wurden 1946 durchgeführt (Scheurlen, Schumacher, 1982). Bekannt waren etwa 75 von Forschungsgruppen in den USA, England, Italien, Frankreich und Skandinavien registrierte Studien, die Zahl der nicht registrierten Studien wird in etwa als doppelt so hoch eingeschätzt (ebd.). Erst in den 50er Jahren wurden regelmäßig prospektiv randomisierte Studien - zunächst zur lokalen Primärtherapie – weltweit durchgeführt.

Bezogen sich Studien noch vor 50 Jahren v.a. auf die chirurgischen Eingriffe, z.B. Vergleich der radikalen Mastektomie mit Brust erhaltender Chirurgie (vgl. Fisher, 1992), haben sich die Studieninhalte seit dem Paradigmenwechsel bei der Behandlung von Brustkrebs durch Brust erhaltende Operation mit zusätzlicher systemischer, medikamentöser Therapie, auf Therapieoptimierung verlagert (EBCTCG, 1992). Der

Vergleich unterschiedlicher Dosierungen oder Sequenzen von Chemotherapie oder der Vergleich von Chemotherapie mit Hormontherapie sind Ziel der sog. Therapieoptimierungsstudien. Dies gilt sowohl für das adjuvante als auch für das metastasierte Setting (vgl. Kaufmann, v. Minckwitz 1996, 1999).

Vor der Einführung der internationalen Leitlinien zur Good Clinical Practice (GCP) wurden in Deutschland erstmalig 1987 Grundsätze zur ordnungsgemäßen Durchführung klinischer Prüfungen vom damaligen Bundesministerium für Familie, Frauen und Gesundheit herausgegeben (Stapff, 2001 b, S. 26). Diese Grundsätze sollten die bisher in Deutschland geltenden, zu beachtenden Vorschriften zur Planung, Durchführung und Dokumentation zusammenfassen.

Im Jahr 1991 wurde dann basierend auf der Deklaration von Helsinki und den Regelungen der Food and Drug Administration (FDA) in den USA eine EU-GCP Direktive erlassen, die 1994 in die 5. Novelle des AMG übernommen wurde.

Eine internationale Harmonisierung zwischen den USA, Japan und Europa fand 1996 mit der International Conference on Harmonization (ICH) statt. Die GCP/ICH Guidelines wurden 1997 in Europa eingeführt, und damit die bisher geltende EU-GCP Direktive durch die neue europäische Leitlinie „Note for Guidance on Good Clinical Practice“ ersetzt (Stapff, 2001 b, S. 30). Eine Leitlinie stellt dabei lediglich eine Empfehlung dar, die auf dem Stand des Wissens beruht. Diese Leitlinie findet jedoch durch die Formulierung im Prüfplan, die besagt, dass Studien „nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse“ durchzuführen sind, Eingang in das deutsche Gesetz (Stapff, ebd.).

3.2.2 BMFT-Studien

Die Bundesrepublik Deutschland hat im Vergleich zur internationalen Forschung erst „spät“ mit der Durchführung von groß angelegten randomisierten, multizentrischen, klinischen Studien begonnen. Es wurden lediglich zentral registrierte, statistische Erhebungen über Behandlungsergebnisse in einzelnen größeren Kliniken durchgeführt. Zur Untersuchung bestimmter Fragestellungen waren retrospektive Untersuchungen das Mittel der Wahl.

Zunächst mussten das Thema Medizin und insbesondere das Tabuthema „Krebs“ in der Öffentlichkeit zu einem akzeptablen Thema werden. Da es in Deutschland keine „Studienkultur“ gab, wie z.B. in den Vereinigten Staaten, musste den Patientinnen die Teilnahme an Studien erst einmal nahe gebracht werden. Die ersten deutschsprachigen Einverständniserklärungen zur Studienteilnahme „informed consent“ mussten noch entwickelt werden. Die in den USA bereits von Patientinnen eingeforderte „shared responsibility“ war (und ist) auch heute bei vielen gesunden Frauen und bei Patientinnen kein Allgemeingut (vgl. Scheurlen, 1982).

Hindernisse bei der Durchführung von prospektiven, randomisierten Studien wurden in Deutschland sowohl im Widerstand gegen die Philosophie der Randomisation als auch in der geringen Bereitschaft zur disziplinierten Zusammenarbeit gesehen (Scheurlen

1982). Eine Randomisierung wurde als unethisch angesehen. Dies war zu einem großen Teil historisch bedingt und lag u.a. an der hierarchischen Struktur der Kliniken. Es war üblich, über "eigene Erfahrungen" zu berichten, so dass Therapien individualisiert und nicht in kontrollierten Studien durchgeführt wurden. Das war (und ist z.T. noch) eine der größten Schwierigkeiten bei der Durchführung prospektiver Studien (vgl. Maass, 2001).

Erst mit der Initiative der Bundesregierung Ende der 70er Jahre konnte ein Durchbruch in Richtung kontrollierte randomisierte Studien erzielt werden.

Mit dem "Programm der Bundesregierung zur Förderung von Forschung und Entwicklung im Dienste der Gesundheit 1978 - 1981" des Bundesministeriums für Arbeit und Sozialordnung, des Bundesministeriums für Jugend, Familie und Gesundheit und des Bundesministeriums für Forschung und Technologie (BMFT) wurde die Einführung und Förderung von kontrollierten, klinischen Therapiestudien ermöglicht (ebd.). Vertreter der Arbeitsgemeinschaften der Fachgesellschaften, der Deutschen Krebsgesellschaft sowie der Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, begannen die Diskussion über Therapiestudien mit dem Schwerpunkt Brust erhaltende Therapie des Mammakarzinoms sowie zur adjuvanten Therapie (ebd.).

Auf Wunsch der Bundesregierung sollte die Verbesserung der Behandlung der betroffenen Patientinnen, besonders aber die flächendeckende und interdisziplinäre onkologische Versorgung der Bevölkerung, berücksichtigt werden. Bedingung für die Förderung dieser sog. BMFT-Studien war, dass Therapiestudien nicht nur in Universitätskliniken, sondern auch in kleineren Krankenhäusern durchgeführt werden sollten. Dies nicht zuletzt wegen der Sicherstellung der statistisch berechneten, erforderlichen Mindestzahlen solcher Studien und der gleichzeitigen Unsicherheit, ob Patientinnen der Teilnahme an einer Studie zustimmen würden.

Zahlreiche Sitzungen der Planungskommission mit unterschiedlichsten Studienkonzepten zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms führten nach Vorliegen der Ergebnisse der Mailänder Studie (Bonadonna) zu dem Grundkonsens, dass ein Kontrollarm ohne Behandlung nicht mehr vertretbar sei und die Adjuvans-Studien rezeptor-orientiert sein müssten. Die Frage der postoperativen Strahlentherapie im Rahmen von Adjuvans-Studien blieb noch offen. Ende 1979 wurde das Studiendesign für die low-risk-Gruppe, wie es später in die GABG I - Studien einfluss, akzeptiert.

II Die GABG: Die größte deutsche Forschungsgruppe zum Mammakarzinom

1 Die German Adjuvant Breast Cancer Group (GABG) als adjuvante Studiengruppe

Die Gründung der GABG fand auf dem 15. Deutschen Krebskongress 1981 in München statt. **GABG** stand damals für **Gynaecological Adjuvant Breast Cancer Group**. Die Entwicklung von Studienkonzepten lag in den Händen des Klinikchefs F. Kubli unter Beteiligung seines Oberarztes M. Kaufmann, sowie von H. Maass und Oberarzt W. Jonat.

Die GABG führt seitdem prospektiv randomisierte, kontrollierte klinische Studien durch. Die Studien beschränken sich (aus o.g. Gründen) auf die adjuvante Situation. Es geht um Studien der Phase III, in denen die bisher gültige Standardtherapie mit einer neuen Behandlung in einer bestimmten Indikation verglichen wird (Schumacher, 1994). In diesen Therapieoptimierungsstudien versucht man anhand einer großen Patientinnenzahl einen relevanten Unterschied zwischen den Therapien zu finden.

Die GABG hat erst in den 90er Jahren mit der exakten Befolgung der GCP-Regeln begonnen. Mit der Berufung des Methodischen Zentrums (MZ) am Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikums Freiburg, wurde die Einhaltung der Regeln, zumindest was den Bereich Planung und Dokumentation betrifft, sichergestellt. Erst im Jahr 1997 wurde für die Durchführung der Studien eine Studienkoordinationsstelle eingerichtet. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden die Aufgaben der Studienkoordination vom Methodischen Zentrum wahrgenommen. Mit dem Monitoring für die ARNO-Studie wurde im Jahr 1996 und für die GABG-IV Studien Anfang 1998 begonnen. Die Einführung des Monitoring lag damit weit hinter den internationalen „Gepflogenheiten“ zurück.

Im Rahmen der GABG wurde die erste randomisierte Mammakarzinom-Studie zu Beginn der 80er Jahre in Deutschland unter dem Namen GABG I durchgeführt. Zur Gewährleistung einer schnellen Umsetzung der ersten geplanten Studie beschränkte man sich zunächst auf große Kliniken wie Heidelberg, Bremen, Würzburg, Mainz, Hannover, Krefeld, Karlsruhe, Freiburg, Mannheim und Göttingen mit:

- Ausreichender Anzahl von Mammakarzinom-Patientinnen
- Sicherstellung der Östrogenrezeptor-Bestimmung
- Bereitschaft zum Verzicht auf Strahlentherapie bei Mastektomie.

In den 80er Jahren folgten die GABG II- und die GABG III-Studien (s. Anhang). Ende der 80er Jahre fusionierten die GABG und die BMFT- Studiengruppe. Damit erweiterte sich die Studiengruppe auf etwa 70 Kliniken. Die Studiengruppe unter der Leitung von H. Maass nannte sich weiterhin GABG, stand aber jetzt für **German Adjuvant Breast Cancer Group**. Anfang der 90er Jahre wurde mit den GABG IV-Studien begonnen (s. Anhang). Ziel der GABG IV-Studien Anfang der 90er Jahre war es, mit neuen Konzepten zur weiteren Verbesserung bisheriger Therapiekonzepte beim primären

Mammakarzinom und zur Reduktion der operativen, systemischen und radiologischen Radikalität sowie zur Verbesserung der bisherigen Lebensqualität beizutragen. Möglichst alle Mammakarzinom-Patientinnen einer Klinik sollten im Rahmen einer der GABG IV-Teilstudien behandelt werden können.

2 Gremien der GABG

Die GABG e.V. ist seit dem Jahr 2000 ein gemeinnützig eingetragener Verein und besteht aus verschiedenen Gremien: Vorstand, Studienleitkommission, Studienkoordination und Methodisches Zentrum. Die GABG wird im Wesentlichen vom Vorstand und von der Studienleitkommission bestimmt.

Der Vorstand

Der Vorstand besteht aus fünf Mitgliedern, einem Ehrenpräsidenten und dem Vertreter des Methodischen Zentrums:

- Prof. M. Kaufmann, Direktor der Frauenklinik, Universitätsklinikum Frankfurt/Main, Geschäftsführender Vorstand
- Prof. W. Jonat, Direktor der Frauenklinik, Universitätsklinikum Kiel, Stellvertretender Vorstand
- Prof. R. Kreienberg, Geschäftsführender Direktor der Frauenklinik, Universitätsklinikum Ulm, Schatzmeister
- Prof. W. Eiermann, Chefarzt, Direktor der Frauenklinik vom Roten-Kreuz, München
- Prof. J. Hilfrich, Chefarzt der Frauenklinik der Henriettenstiftung, Hannover
- Prof. M. Schumacher, Leiter des Methodischen Zentrums am Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikums Freiburg
- Prof. H. Maass, emeritiertes Mitglied des Universitätsklinikums Eppendorf, Ehrenpräsident.

Assoziierte Mitglieder sind

- Prof. K. D. Schulz, (emeritiert) Direktor der Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Endokrinologie und Onkologie, Universitätsklinikum Marburg
- Prof. R. Jakesz, Vorsitzender des Hochschulkrankenhauses in Wien, Abt. Allgemeine Chirurgie, Universitätsklinikum Wien
- Dr. J. Wollert, Therapy Area Manager Onkologie, AstraZeneca
- Dr. S. Hörner, Geschäftseinheit Onkologie, Leiterin Medical Affairs, Aventis.

Der Vorstand des Vereins trifft die wesentlichen Entscheidungen über Maßnahmen und konkrete Studienprojekte der GABG, führt Mitgliederversammlungen durch, legt die Rechnungsführung, beschließt über Aufnahme und Ausschluss von Mitgliedern. Er tagt ein- bis zweimal jährlich.

Die Studienleitkommission (SLK)

Bis zum Jahr 1999 waren die Vorstände und die Mitglieder der heutigen Studienleitkommission in einer gemeinsamen „Studienleitkommission“ vertreten. Diese Studienleitkommission bestand aus den Vorstandsmitgliedern sowie deren Oberärzten und leitenden Vertretern kleinerer Kliniken, damit diese auch im GABG Gremium vertreten sein konnten.

Im Jahr 1999 wurde dieses Gremium in zwei Gremien aufgeteilt, in den Vorstand und die Studienleitkommission (SLK). Dies erlaubte die unterschiedliche Aufteilung der Aufgaben: Der Vorstand trifft im Wesentlichen die strategischen Entscheidungen, die Leitkommission ist für die Entwicklung neuer Studienprotokolle zuständig. Zusätzlich diente diese Trennung auch als Maßnahme gegen das Verstummen deutscher Oberärzte in Gegenwart ihres Chefs. In gemeinsamen Sitzungen von Chefs mit ihren zugehörigen Oberärzten perpetuiert sich die hierarchische Struktur deutscher Kliniken.

Die Richtigkeit dieser Maßnahme der Trennung hat sich durch die teilweise regen Diskussionen zu neuen Studienprotokollen und zu anderen, die Abläufe der GABG betreffenden Fragen in der heutigen Form der Studienleitkommission bestätigt. Prof. Dr. Ch. Herfarth, Präsident der Deutschen Krebsgesellschaft zwischen 1996 und 1998 beklagt auch heute noch das Fehlen einer mentalen Forschungskultur, in der klinische Studien „im kleinen Kreis in schöpferischer Atmosphäre“ entwickelt werden müssen. Forschung kann nicht extern verordnet werden (Zylka-Menhorn, 2001, S. 2). Die Bildung einer vom Vorstand der GABG unabhängigen Studienleitkommission konnte das Credo des Vorsitzenden M. Kaufmann, neue Ideen unabhängig von der pharmazeutischen Industrie von Studiengruppen zu initiieren, besser umsetzen. Nur so kann sichergestellt werden, dass die theoretischen Fragestellungen unabhängig vom Einsatz bestimmter Medikamente vorangetrieben werden.

Der GABG-Studienleitkommission gehören bis zu 13 Mitglieder an, inkl. je einem Vertreter des Methodischen Zentrums und der Studienkoordination sowie von Referenzzentren, vorwiegend Oberärzte aus Mitgliedskliniken, die i.A. noch keine Klinikleitung innehaben. Prinzip ist, keine Personen aufzunehmen, die als Klinikchef zu wenig Zeit und Energie in die nachstehenden Aufgaben investieren und/oder investieren können.

Zu den Aufgaben der SLK gehören z.B. die Erarbeitung zukünftiger Studienkonzepte, die Überwachung des Verlaufs der Durchführung der GABG-Studien, aktive Werbung für die Aufnahme von Patientinnen in die GABG-Studien, Entscheidungen über die Vorgehensweise bei Problemen bis hin zur vorzeitigen Schließung der Studie im Falle einer ethisch nicht mehr vertretbaren Entwicklung der Studienarme.

Die SLK tagt regelmäßig jedes Vierteljahr sowie zusätzlich nach Bedarf. Seit 2001 hat die SLK zusätzlich ein assoziiertes Mitglied, Frau Goldmann-Posch, die als Patientinnenvertreterin die Interessen und Anliegen von Patientinnen einbringen kann.

Mitglieder der Studienleitkommission zwischen 1997 und heute sind bzw. waren:

- Prof. Dr. J. Blohmer, (seit 1997) Oberarzt in der Frauenklinik, Charité, Berlin
- Dr. A. v. der Assen (1997 bis 2000), Chefarzt der Abt. Senologie der Frauenklinik, Franziskus Hospital, Georgsmarienhütte
- PD Dr. A. du Bois (seit 2001), Chefarzt der Gynäkologie und Gynäkologischen Onkologie, Dr. Horst-Schmidt-Kliniken GmbH, Wiesbaden
- Dr. S. Braun (2001-2002), Oberarzt, Klinikum Rechts der Isar, München
- Dr. A. Caputo (2000 – 2001), Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik, Universitätsklinikum Freiburg
- Dr. B. Conrad (seit 1997), Leitende Ärztin des Brustzentrums, Elisabeth Hospital, Kassel
- A.C. Diehl (seit 1997), GABG Studienkoordination, Frankfurt
- Dr. H. Eidtmann (seit 1997), Leiter der Onkologie/ operative Gynäkologie, Universitätsklinikum Kiel
- Dr. M. Geberth (seit 2001), Oberarzt, Onkologische Ambulanz, Universitätsklinikum Heidelberg
- Prof. Dr. B. Gerber (seit 1997), Stellvertretender Klinikdirektor und leitender Oberarzt der Frauenklinik, Universitätsklinikum München,
- Dr. E. Graf (seit 1997), Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik, Universitätsklinikum Freiburg
- Prof. Dr. E. Grischke (bis 2000), Chefarztin der Abt. Gynäkologie und Geburtshilfe, Städtisches Krankenhaus Schwabing, München
- PD Dr. Ch. Jackisch (seit 2001). Leitender Oberarzt, Universitätsklinikum Marburg
- H. Massinger-Biebl (1997 bis 2000), Kreiskrankenhaus Eggenfelden
- PD Dr. G. v. Minckwitz (seit 1997) Vorsitzender der Studienleitkommission, Oberarzt am Universitätsklinikum Frankfurt, Frauenklinik
- Dr. G. Raab (seit 2001), Leitender Oberarzt, Frauenklinik, Rot-Kreuz Krankenhaus, München
- PD Dr. H. Wolf (seit 1997), Chefarzt der Frauenklinik, Kreiskrankenhaus Leonberg

Assoziierte Mitglieder:

- Prof. Dr. N. Harbeck, Oberärztin, Spezialsprechstunde Mammakarzinom, Klinische Forschung, Krankenhaus Rechts der Isar, München (seit 2002)
- Frau Ursula Goldmann-Posch, Patientinnenvertreterin (seit 2001)

Zusätzlich zur GABG-Studienleitkommission hat sich eine GEPARDO-Leitkommission gegründet. Diese besteht aus den Vertretern der zwölf Leitzentren der GABG V-Studien GEPARDO, GEPARDUO und GEPARTRIO. Diese wurden unter Regie von Gunter von Minckwitz, Vorsitzender der SLK und Oberarzt am Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Frankfurt (Leitung M. Kaufmann) unter der Schirmherrschaft der GABG, jedoch unabhängig durchgeführt. Die Spezialisierung auf eine einzige Studienabfolge gewährleistet eine konzentrierte, zeitnahe Studienabwicklung und den zügigen Neubeginn der Nachfolgestudien. Diese auf einzelne Studien bezogene Struktur könnte richtunggebend für die Zukunft der GABG sein. Die Bildung von Leitkommissionen für die Durchführung von Studien in verschiedenen Indikationen, z.B. für primäre Chemotherapie, primär systemische, adjuvante, operative und palliative Therapiestudien ist zukünftig vorgesehen.

GABG - Studienkoordination

Seit 1997 hat die GABG mit den Mitteln der Deutschen Krebshilfe e.V. und von AstraZeneca GmbH, damals Zeneca GmbH, eine Stelle für die Studienkoordination mit einer dazugehörigen Sekretariatsstelle eingerichtet.

Bisher hatte das Methodische Zentrum, Freiburg, welches im Wesentlichen die Biometrie und die Überwachung der Studien, v.a. der Dokumentation, übernommen hatte, auch die koordinierenden Tätigkeiten mitbearbeitet. Diese Tätigkeiten waren nicht mehr in der Form zu bewältigen, so dass eine Stelle eingerichtet wurde, die dem Vorstand inhaltlich und auch örtlich (Arbeitsort Frankfurt/Main) näher stand.

Die Aufgaben der Studienkoordination bestanden zu Beginn hauptsächlich in der Wiederbelebung und erfolgreichen Weiterführung der GABG IV-Studien, was zunächst ein Aufarbeiten der Situation zu diesen Studien, v.a. Verbesserung der Patientinneneinbringung und der Dokumentation, das Herstellen und Halten von Kontakten zu den teilnehmenden Kliniken, Präsenz bei den Kliniken, Betreuung der Kliniken (z.B. Problemlösung, Vermittlung), Identitätsgebung und Imagebildung der Gruppe bedeutete.

Dies konnte erreicht werden durch die Fortführung von nunmehr regelmäßigen Rundschreiben an die teilnehmenden Kliniken, durch persönliche Besuche in den teilnehmenden Kliniken, durch das erweiterte Angebot von Serviceleistungen für Ärzte, Dokumentare und Studienschwestern, z.B. Arbeitstreffen für Prüfarzte und Dokumentare, Good-Clinical-Practice-Schulungen, Kongressbesuche mit eigenem GABG-Stand, Kontakte zum Methodischem Zentrum und zur Firma, die das Monitoring durchführte. Auch die Akquisition weiterer Kliniken war ein Ziel.

Dazu kam die Verwaltung und die Organisation der Studienleitkommission, die damals noch ein gemeinsames Gremium war, und aus den Personen bestand, die heute den Vorstand und die Leitkommission ausmachen.

Langfristig sollten auch Kontakte zu anderen nationalen und internationalen Studiengruppen gepflegt werden. Durch die Teilnahme an Kongressen und internationalen Meetings konnte die Zusammenarbeit aufgenommen werden.

Im fünften Jahr der Studienkoordination wurde aufgrund der intensiven Zusammenarbeit mit der kanadischen Forschungsgruppe BCIRG eine Projektmanagement-Stelle eingerichtet, die seit April 2001 besetzt ist. Im Januar 2002 wurden zwei weitere Projektmanager eingestellt. Im Oktober 2002 ist noch eine weitere Stelle (CoX 2 Studie) dazugekommen. Diese Entwicklung ist auch auf den Beginn der Zusammenarbeit mit internationalen Forschungsgruppen wie der Breast International Group (B.I.G.), der International Collaborative Cancer Group (ICCG), der International Breast Cancer Intervention Studies (IBIS) Gruppe und der Australian New Zealand Breast Cancer Group (ANZBCG) zurückzuführen.

Die GABG kann Anfang 2003 auf sechs im Verein angestellte Mitarbeiter zurückgreifen: Eine Leitung der Studienkoordination mit einer Sekretärin/Assistentin

und vier promovierte Naturwissenschaftler, die vorher als Clinical Research Assistant tätig waren. Zur Bearbeitung der vielfältigen Aufgaben in einer wachsenden Zahl von Studien werden mehrere Hilfskräfte nach Bedarf eingesetzt.

Die oben beschriebenen Aktivitäten werden im Kapitel IV 1 zu den förderlichen Faktoren für die Durchführung der Studien genauer beschrieben.

Data Monitoring Committee (DMC)

Zur Überwachung des Ablaufs der Studien werden jährlich einem unabhängigen Data Monitoring Committee Berichte zum Stand der Studien vorgelegt. Das DMC spricht Empfehlungen zur Fortsetzung oder Modifikation der Studien aus.

Beispielhaft sei das GABG IV DMC genannt, welches aus folgenden Mitgliedern besteht:

- Prof. Dr. J. Berger, Institut für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin der Universität Hamburg
- Prof. Dr. P. Drings, Ärztlicher Direktor und Chefarzt der Thoraxklinik der LVA, Innere Medizin/Onkologie, Universität Heidelberg
- Prof. Dr. H. J. Senn, Zentrumsleiter des Zentrums für Tumordiagnostik und Prävention (ZeTuP), St. Gallen.

3 Datenmanagement, Biometrie, Monitoring

Methodisches Zentrum (MZ)

Zur korrekten Planung, Durchführung und Verwertung (hier v.a. Publikation) der Studien ist jede Studiengruppe nach den Regeln der Good Clinical Practice (GCP) dazu verpflichtet eine biometrische und statistische Beratung einzuholen (Witte, 2000, S. 2263 ff). Es bietet sich an – sofern nicht in der Studiengruppe vorhanden – damit eine unabhängige Institution zu beauftragen.

Ende der 80er Jahre wurde das Methodische Zentrum am Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikums Freiburg (MZ) von der GABG damit beauftragt. Zu den Mitarbeitern des MZ gehören der Leiter des Zentrums, mehrere Biometriker und medizinische Dokumentare, Datentypistinnen, Sekretariate sowie Hilfskräfte.

Das MZ hat vor allem die Aufgabe übernommen, die biometrische und dokumentarische Betreuung der multizentrisch angelegten Therapiestudien und die statistische Beratung bei der Studienplanung (Studiendesign, Studienprotokoll, Fallzahlkalkulation, Auswertungsstrategie) durchzuführen, Dokumentationsunterlagen bereitzustellen, die zentrale Patientinnenrandomisation, Dateneingabe, Plausibilitätsprüfung und die biometrische Überwachung des Studienablaufs zu gewährleisten. Die statistische Auswertung sowie die Mitarbeit bei der Veröffentlichung der Ergebnisse in Fachzeitschriften und auf Kongressen rundet die Arbeiten für die GABG ab.

Das MZ hat seit 1990 folgende GABG-Studien betreut: ZEBRA, GABG IV, ARNO, GEPARDO und GEPARDUO.

Creative Research Solutions (CRS)

Seit 2002 betreut die Firma Creative Research Solutions GmbH (CRS) Studien der GABG. Durch dieses Unternehmen ist die GABG zusätzlich in der Lage, die klinischen Studien mit Online-Dokumentation abzuwickeln. Mit einer speziellen biometrischen Software-Konfiguration für klinischen Studien „IntTrial“, kann CRS die Vorgaben regulatorischer Behörden wie z.B. der FDA berücksichtigen.

Die Vorteile der Online-Dokumentation liegen erstens in der Kostenreduktion durch geringeres Monitoring, 100% Monitoring ist durch die „Vor-Ort-Prüfung“ eingehender CRFs bei CRS obsolet. Zweitens entstehen Vorteile durch die gezieltere Information des Monitors, **bevor** er in die Klinik fährt. Durch die von der Firma CRS entwickelten elektronischen Case Report Forms (CRFs) können offene Fragen schon frühzeitig identifiziert werden. Wird bei den erfassten Daten eine offensichtliche Verletzung der Validität entdeckt, generiert das System automatisch die entsprechenden Queries, d.h. Dokumentationsbögen, die aufgrund von Fehlern oder Unvollständigkeit zur erneuten Dokumentation an das Prüfzentrum geschickt werden. Der Monitor kann sich dadurch gezielter auf seinen Klinikbesuch vorbereiten und erhält vor Ort schneller die gewünschten Ergebnisse (s. Kapitel IV 1.5.2).

Monitoring

Die internationale Anerkennung von Forschungsergebnissen hängt wesentlich von der GCP/ICH-konformen Durchführung der Studien ab. Die GCP/ICH-Richtlinien schreiben vor, dass Daten, die in die Dokumentationsbögen eingegeben werden, auf Vollständigkeit und Richtigkeit überprüft werden müssen. Dies geschieht durch die „Source Data Verification“, d.h. den Vergleich der Einträge auf dem Prüfbogen durch Einblicknahme in die Originaldaten“ durch einen Monitor (Hutchinson, 1996, S. 21).

Seit 1996 werden die GABG-Studien monitort. Da die GABG keine Clinical Research Associates (CRA) beschäftigt, ist das Monitoring ausgelagert worden. Bis auf Ausnahmen wird das Monitoring durch die Firma SKM Oncology Research GmbH, mit Hauptsitz in Wiesbaden durchgeführt. Zweigstellen wurden von SKM in den letzten Jahren in Nürnberg, Berlin, Hannover und Wien eingerichtet. Im Jahr 2003 verfügt das Unternehmen über 60 naturwissenschaftlich ausgebildete CRAs.

Bisher wurden folgende GABG-Studien betreut: ZEBRA, GISS, GABG IV, ARNO, GEPARDO, GEPARDUO, GEPARTRIO, BCIRG/BOND 005, BCIRG/BOND 006, HERA. Für die vor 1997 begonnene ZEBRA-Studie und für die BOND 005 Studie wurde aus Kapazitätsgründen auch das Projektmanagement an SKM ausgelagert.

Das Monitoring wird in Absprache mit der Studienkoordination durchgeführt. Im Abstand von ca. sechs bis acht Wochen finden zu den jeweiligen Studien staff meetings statt. Dort werden u.a. Problemfälle gemeinsam mit der GABG-Studienkoordination

besprochen und gelöst. Die persönlichen Klinikkenntnisse der Monitore und der GABG Studienkoordination tragen dazu bei, zielgerichtet unterstützende Maßnahmen zur Verbesserung der Dokumentation in den Kliniken zu veranlassen.

4 Teilnehmende Kliniken der GABG

Entwicklung der Anzahl teilnehmender Zentren

An den verschiedenen GABG Studien nehmen heute insg. ca. 170 Kliniken teil. Die Zahl der Kliniken ist einem stetigen, aber geringen Wechsel unterworfen. Kliniken zählen dann zur GABG, wenn sie zum Zeitpunkt der Bestandsaufnahme aktuell an einer Studie teilnehmen.

Im Jahr 2003 nahmen im März 170 Kliniken an GABG Studien teil („Kliniklandkarte“ s. Anhang). Diese Zahl wird in den unten aufgeführten Tabellen zu Grunde gelegt.

Die Entwicklung der Anzahl der teilnehmenden Kliniken seit Beginn der GABG-Studien im Jahr 1981 zeigt die folgende Tabelle 1:

Jahr	Anzahl Kliniken
1981	10
1986	13
1987	18
1997	56
1998	62
1999	81
2000	124
2001	145
2002	154
2003	175

Tabelle 1: Entwicklung der Anzahl teilnehmender Kliniken in der GABG

Studienteilnahme und Rekrutierung

Die Verteilung von 163 Kliniken auf die Anzahl der Studien, an denen sie teilnehmen, zeigt im Mai 2003 folgende Verteilung (s. Tabelle 2).

Anzahl Kliniken	Anzahl Studien
28 (17,2 %)	1
24 (14,7 %)	2
19 (11,6 %)	3
23 (14,1 %)	4
21 (12,8 %)	5
10 (6,1 %)	6
6 (3,6 %)	7
11 (6,7 %)	8
8 (4,9 %)	9
2 (1,2 %)	10
3 (1,8 %)	11
3 (1,8 %)	12
2 (1,2 %)	13
2 (1,2 %)	14
1 (0,6 %)	15

Tabelle 2: Anzahl der Studien der teilnehmenden Kliniken

Die folgende Tabelle gibt Aufschluss darüber, wie viele Kliniken jeweils an welchen Studien teilnehmen und wie viele Patientinnen eingebracht worden sind. Bisher sind insgesamt 9.692 Patientinnen in die GABG Studien aufgenommen worden (s. Tabelle 3):

Studie	Anzahl Kliniken	Anzahl Patientinnen in der Studie
GABG I*	10	747
GABG II*	13	603
GABG III*	18	667
GABG IV – A*	63	771
GABG IV – B*	67	789
GABG IV – D*	64	829
GABG IV – E*	55	414
GABG IV – G*	13	94
ARNO*	55	1.059
BCIRG / BOND 005*	52	447
BCIRG / BOND 006	57	172
103 BCIRG (in Planung)		2.590 (Soll)
Zofast (in Planung)		200 (Soll)
GEPARDO*	68	250
GEPARDUO*	71	913
GEPARTRIO	67	716
<i>IBIS I und II (in Planung)</i>		10.000 (Soll)
COX 2 (in Planung)		2.590 (Soll)
<i>TBP (in Planung)</i>		282
HERA	75	288
GISS	14	27
ZEBRA*	47	624 (international 1640)

* geschlossene Studien

(Stand März 2003)

Tabelle 3: Anzahl der Kliniken mit der Anzahl der Patientinnen in den GABG Studien

Erfahrung der GABG Kliniken mit klinischen Studien

Das Ergebnis der schriftlichen Befragung zur Erfahrung mit Studien im Mai 2001 gibt Aufschluss über die Erfahrung der GABG-Studien mit klinischen Studien (s. Kapitel I 2.3). Von 145 Kliniken konnten 100 Fragebögen ausgewertet werden.

Die meisten Prüfzentren hatten bereits an mehreren Studien teilgenommen. Mehr als die Hälfte waren schon in internationale Studien und fast alle in eine Phase III Studie involviert (s. Tabelle 4):

Erfahrung mit Studien	Anzahl Kliniken in %
Erfahrung mit internationalen Studien	57 %
Bereits eine Phase III Studie durchgeführt	95 %
Bereits eine Phase II Studien durchgeführt	57 %
Bereits eine Phase I Studie durchgeführt	25 %
Sonstige	24 %

Mehrfachnennung möglich (100 Fragebögen)

Tabelle 4: Erfahrung der GABG Kliniken mit klinischen Studien

Klinikprofil der GABG Kliniken

Die 100 Kliniken, die den Fragebogen beantwortet hatten, wiesen folgendes Klinikprofil auf (s. Tabelle 5):

Klinikart	Anzahl Kliniken in %
Städtische Kliniken	32%
Universitätsklinik	22 %
Kreiskrankenhaus	17 %
Onkologische Schwerpunktpraxen	5 %
Sonstige	24 %

Tabelle 5: Art der Klinik

Die durchschnittliche Anzahl der gynäkologischen Betten betrug 63. Diese verteilten sich wie folgt (s. Tabelle 6):

Anzahl gynäkologischer Betten	Anzahl Kliniken in %
0 - 30	17 %
31 - 60	36 %
61 - 90	31 %
91 - 120	16 %

Tabelle 6: Anzahl der gynäkologischen Betten

Die Anzahl der Patientinnen mit primärem Mammakarzinom betrug (s. Tabelle 7):

Anzahl Patientinnen mit primärem Mammakarzinom	Anzahl Kliniken in %
weniger als 50	9 %
weniger als 100	30,3 %
weniger als 150	29,3 %
mehr als 150	31,3 %

Tabelle 7: Anzahl Patientinnen mit primärem Mammakarzinom

Die Ärzte, die an den GABG Studien teilnehmen, sind in der Regel Gynäkologen. Vereinzelt finden sich auch Chirurgen, Internisten oder Strahlentherapeuten wieder. Neben den kleinen, mittleren und großen Kliniken (meistens Universitäten) hat die GABG inzwischen auch sechs onkologische Schwerpunktpraxen „zugelassen“. Diese Praxen arbeiten häufig eng mit einer Klinik zusammen, die Ärzte sind vor der Praxisgründung in fast allen Fällen selbst in diesen Kliniken tätig gewesen. Häufig haben sie Erfahrung mit klinischen Studien gesammelt, so dass eine erfolgreiche Teilnahme an GABG-Studien zu erwarten ist.

III Die Planung von klinischen Studien in der GABG

1 Förderliche Faktoren bei der Planung von Studien in der GABG

Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Studie ist ihre zielgerichtete Planung. Bis zum Beginn einer klinischen Studie müssen Studienleiter und Projektmanagement sich zunächst mit Forschungsthemen, Aufgaben und Entscheidungen befassen wie z.B. Mittelbeschaffung, Kooperationspartner, teilnehmende Zentren, Statistik und Biometrie, Datenmanagement, Monitoring, Protokollerstellung (unter Berücksichtigung von „Evidence Based Medicine“) und Qualitätssicherung, Patientinnenteilnahme etc., bis letztendlich das fertige Studienprotokoll bei der Ethik-Kommission eingereicht werden kann.

Diese Planungsschritte sollten gleichzeitig oder versetzt zueinander ablaufen, damit von der Idee zur Studie bis zur Einreichung bei der Ethik-Kommission möglichst wenig Zeit verstreicht.

Die GABG greift auf die oben beschriebene Infrastruktur für Biometrie und Statistik, Monitoring und Datenmanagement zurück (s. Kapitel II). Je nach Studie wird von der GABG-Leitkommission entschieden, welche Zentren zur Teilnahme an der Studie aufgefordert werden. Die wichtigsten der o.g. genannten Themen sollen vertiefend dargestellt werden.

An dieser Stelle soll noch einmal darauf hingewiesen werden, dass es in dieser Arbeit nicht um die Vollständigkeit der inhaltlichen Entwicklung von Studienprotokollen geht, sondern um eine Einführung in die Notwendigkeiten bei der Planung klinischer Forschung, um dann im darauf folgenden Kapitel III 2 auf die problematischen Aspekte dieser Planung hinzuweisen.

1.1 Rechtliche Grundlagen

Es gibt kein spezielles Gesetz für klinische Forschung. Bei der Durchführung klinischer Studien in Deutschland ist dennoch eine Vielfalt von rechtlichen Vorschriften zur Durchführung klinischer Forschung zu beachten (vgl. Stapff, 2001 a).

Solche Vorschriften finden sich in zahlreichen Gesetzen, Richtlinien und Normen wieder: Im Grundgesetz, im Strafgesetzbuch, im Arzneimittelgesetz v.a. mit den §§ 40/41 AMG, im Medizinproduktegesetz mit § 17 MPG, in den EU GCP/ICH guidelines, in der Deklaration von Helsinki als nicht rechtsverbindliche Empfehlung, in den Allgemeinen Verwaltungsvorschriften zur Anwendung von Arzneiprüfmittelrichtlinien, in den Allgemeinen Versicherungsbedingungen, in der Berufsordnung für Ärzte, in den Vorschriften der Landesärztekammern, in den Anforderungen des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie im Bundesdatenschutzgesetz (ebd.).

Es würde an dieser Stelle zu weit führen, die rechtlichen Bestimmungen zur Durchführung klinischer Forschung in Deutschland ausführlich darzustellen. Die wichtigsten Elemente sollen kurz aufgeführt werden.

So berührt das Arzneimittelgesetz nach Stapff die Nutzen-Risiko-Abwägung, Aufklärung und Einverständniserklärung, die Zwangsunterbringung als Hinderungsgrund, den Leiter der klinischen Prüfung, den Prüfplan, die befürwortende Bewertung der Ethik-Kommission, die BfArM Vorlage, die Meldung unerwünschter Ereignisse an die Ethik-Kommission, die Versicherung, die Meldung bei der Überwachungsbehörde und speziell etikettierte Prüfmuster (Stapff, 2001 b, S. 25).

Die Vielzahl dieser Vorschriften wurde vom damaligen Bundesministerium für Familie, Frauen und Gesundheit schon 1987 als sog. „Grundsätze zur ordnungsgemäßen Durchführung klinischer Prüfungen“ formuliert. Diese Grundsätze wurden inzwischen von der sog. „Good Clinical Practice“ („Gute klinische Praxis“), die in den internationalen GCP/ICH guidelines festgelegt sind, überholt (Stapff, 2001 b, S. 26). Die GCP/ICH Guidelines dienen als Grundlage jeder Durchführung klinischer Studien und wurden „im Rahmen der International Conference on Harmonization (ICH) in eine internationale Leitlinie eingebettet, deren konsequente Anwendung in der klinischen Prüfung zur Akzeptanz der Studienqualität bei den Zulassungsbehörden in USA, Japan und in der Europäischen Gemeinschaft führt“ (Witte, 2000, Vorwort).

Nur Studien, die diesen GCP/ICH guidelines gerecht werden, werden von den Bundesoberbehörden aller Länder anerkannt. Geplant ist die Umsetzung der Leitlinie in eine Richtlinie der EU-Kommission, die dann in nationales Recht umzusetzen wäre (s. unten). Leitlinien haben keinen Rechtscharakter, sondern stellen den Stand des Wissens, also eine Empfehlung, dar (Stapff, 2001 b, S. 29). Durch die detaillierte Beschreibung zur Vorgehensweise mit klinischen Studien, „findet die Leitlinie auf diesem Wege indirekt Eingang in das deutsche Recht“ (ebd.).

Good Clinical Practice (GCP) bezieht sich z.B. auf die Ausstattung der Einrichtung, Herstellen der Glaubwürdigkeit und Vertraulichkeit der Daten, Rechte und Unversehrtheit der Person, Datenaufbewahrung und -aufbereitung, korrekte Berichterstattung und Überprüfung aller Daten sowie deren Qualitätskontrolle.

Die Qualitätskontrolle ist wichtig, um die Fehlerzahl so gering wie möglich zu halten und die Zuverlässigkeit der Studie zu maximieren: „Der Sponsor der Studie muss über jede Studie, die er durchführt, ein Audit abhalten, um sicherzustellen, dass die Studie gemäß den GCP-Richtlinien, dem Prüfplan und den gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt worden ist. Der Auditor, der unabhängig vom Forschungsteam des Sponsors ist, wird den Prüfarzt aufsuchen und viele vom Monitor bereits ausgeführte Arbeiten wiederholen (z.B. Source Data Verification) (Hutchinson, 1997, S. 30). Die wichtigsten Elemente der GCP betreffen die Definition und Pflichten von Sponsor, Monitor und Prüfarzt, die Ethik-Kommission, Aufklärung und Einverständniserklärung, Monitoring und Quelldatenkontrollen, die Dokumentation, den „audit trail“, die Meldung unerwünschter Ereignisse, das Audit, die Standard Operating Procedures und die Archivierung (Stapff, 2001 b, S.31). In die Planung der Studie muss ein qualifizierter Biometriker einbezogen werden.

1.2 Finanzielle Unterstützung durch Sponsoren

Da in Deutschland klinische Studien seit den BMFT-Studien nicht mehr staatlich gefördert werden, muss die finanzielle Unterstützung für aufwendige und umfangreiche klinische Forschung hauptsächlich außerhalb der Kliniken in unabhängigen Organisationen wie z.B. bei der Deutschen Krebshilfe (DKH) sowie bei der Pharmazeutischen Industrie gesucht werden. Die Mittel für die Teilnahme an internationalen Studien erhält die GABG von anderen ausländischen Studiengruppen, die wiederum von ausländischen Pharmazeutischen Unternehmen gefördert werden.

Sobald von der GABG-Leitkommission, bzw. dem Vorstand eine Fragestellung für eine neue Studie entwickelt wurde, muss für diese Idee beim potentiellen Geldgeber Interesse geweckt werden. Sofern die Idee für eine neue Studie von der Pharmazeutischen Industrie oder von anderen Studiengruppen an die GABG herangetragen worden ist, ist die Finanzierungsfrage in der Regel schon geklärt.

Die finanzielle Unterstützung wird bis auf die Einbehaltung von Mitteln für die Administration der Studien in der GABG (Studienkoordination, Studiensekretariat, Projektmanagement etc.) an die Prüfärzte, bzw. die Kliniken weitergegeben (s. Kapitel IV 2.2).

Unabhängige Organisationen

Die Deutsche Krebshilfe war bis zum Ende der 90er Jahre der Hauptsponsor für die GABG IV-Studien. Eine Zielsetzung ist die Förderung von klinischer Therapieforschung im onkologischen Bereich, u.a. auch adjuvante Studien zum Mammakarzinom (Deutsche Krebshilfe, 2001, S. 14). Dank der großzügigen Förderung der DKH konnte 1993 ein Betrag von mehr als vier Mio. DM für die GABG IV-Studien eingeplant werden.

Die DKH Förderung für klinische Studien muss nach den Richtlinien der DFG durchgeführt werden, d.h. Förderung der Personalkosten, des Monitoring, der Biometrie, der Dokumentationshonorare und der Studienkoordination, nicht aber der Sach- und Reisekosten. Die effiziente Durchführung der geförderten klinischen Studien ist dadurch nur mit einer weiteren Unterstützung durch die Pharmaindustrie möglich.

Pharmazeutische Industrie

Die pharmazeutischen Unternehmen ihrerseits haben grundsätzlich großes Interesse an der Durchführung von klinischen Studien, besonders wenn es durch die Studien zur Zulassung von Medikamenten oder zur Anwendung von Medikamenten in einer neuen Indikation kommt.

Marketingaspekte sollten trotz der Notwendigkeit einer engen Kooperation mit der Pharmazeutischen Industrie jedoch auf die Gestaltung des Studiendesigns keinen maßgeblichen Einfluss haben (v. Minckwitz, 2001 a, S. 44).

Die Zusammenarbeit mit Studiengruppen, die auf eine große Zahl von Kliniken zurückgreifen können, ist aus verschiedenen Gründen für die Pharmazeutische Industrie wichtig. Es wird sichergestellt, dass genügend Patienten in die Studien eingebracht werden, dass die notwendigen Untersuchungen durch die Ausstattung in den Kliniken gewährleistet sind und dass das Klinikpersonal für den reibungslosen Ablauf der Studien sorgt (Verband Forschender Arzneimittelhersteller, VfA, 1999, S. 15).

Im Gegenzug erhalten die Kliniken durch die Industrie neben finanzieller Unterstützung auch eine Stärkung ihrer Forschungsintensität, die Möglichkeit des aktiven Mitwirkens am Fortschritt der Patientenversorgung, eine höhere Reputation und die Voraussetzung für erhöhte Drittmittelinwerbung (die letzten beiden Gründe gelten hauptsächlich für die Universitäten) (ebd.).

Die GABG wird von verschiedenen Unternehmen der Pharmazeutischen Industrie unterstützt. „Ältester Sponsor“ ist die Farmitalia GmbH, später Pharmacia GmbH, Pharmacia Upjohn GmbH, heute Pfizer GmbH mit der Studienmedikation Epirubicin, welches in den Studien der GABG IV B, D und E eingesetzt wird. Später folgte die Zeneca GmbH, heute AstraZeneca GmbH, mit der Studienmedikation Zoladex, Nolvadex und Arimidex für alle GABG IV-Studien, sowie für die ARNO-Studie, so dass eine zusätzliche, bzw. ausschließliche Unterstützung der GABG sinnvoll erscheint. AstraZeneca ist es zu verdanken, dass die GABG-Studienkoordination nicht nur Studienverwaltung betreiben konnte, sondern auch umfassende und weitergehende Aktivitäten zur Abwicklung der Studien, sowie zur Identitätsfindung und Außerdarstellung der GABG-Studiengruppe entwickeln konnte (s. Kapitel IV1).

Inzwischen gehören aufgrund der Vielzahl der Studien auch Hoffmann La Roche Holding GmbH, Aventis Pharma Deutschland GmbH, Amgen GmbH und Chugai Pharma GmbH zu den Sponsoren der GABG.

1.3 Kooperation mit Studiengruppen

1.3.1 Kooperation mit anderen deutschen Studiengruppen

Die GABG ist nicht die einzige Studiengruppe in Deutschland, die Studien zur adjuvanten Situation des Mammakarzinoms durchführt. Vergleichbare Studien zur GABG betreiben folgende der Verfasserin bekannte Studiengruppen:

- **Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO e.V.)**, Leitung Prof. Dr. G. Bastert, Heidelberg, mit Untergruppen zum Mamma-, Ovarial-, Cervix- und Uteruskarzinom.
- Die Gruppe zum Mammakarzinom wird unterteilt in:
 - Primäre Chemotherapie des Mammakarzinoms, (Dr. M. Untch)
 - Adjuvantes Mammakarzinom 1-3 LK, (Dr. W. Kuhn)
 - Adjuvantes Mammakarzinom, LK 4+ (Prof. Dr. V. Möbus)
 - Nodal negatives Mammakarzinom (Prof. Dr. Chr. Thommsen)
 - Metastasierendes Mammakarzinom, (Dr. A. Lück, Hannover).

- **Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie e.V. (AIO)**, Leitung Prof. Dr. H. J. Schmoll, Halle.
- **Gynaecological Breast Cancer Study Group (gbsg)**, Leitung Prof. Dr. J. Dunst, Halle, Behandlung des lokoregionären Rezidivs beim Mammakarzinom.
- **Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO e.V.)**, Leitung Prof. Dr. J. Blohmer, Berlin.
- **Westdeutsche Studiengruppe (WSG)**, Leitung Prof. Dr. U. Nitz, in Zusammenarbeit mit dem Westdeutschen Brustzentrum (WBC GmbH), Düsseldorf, Geschäftsführung G. Tuschen, medizinische Abteilung: Dr. M. Frick, als ausführendes Organ der WSG.
- **Adjuvante Studiengruppe (ASG)**, Prof. Dr. D. Elling, Berlin.

Die Kooperation mit anderen Studiengruppen ist grundsätzlich sehr begrüßenswert, weil zum einen bei Therapieoptimierungsstudien eine immer größere Patientenzahl notwendig ist, um geschätzte Unterschiede zwischen den Therapiearmen nachzuweisen und zum anderen, weil der Anschluss an die internationale Konkurrenz gehalten werden muss, auch wenn es unter den derzeit in Deutschland herrschenden Studienbedingungen schwer fällt.

Die Zusammenarbeit mit diesen Gruppen ist noch nicht sehr ausgeprägt. Lediglich mit der gbsg und mit einigen Untergruppen der AGO wurden in den letzten Jahren gemeinsam Studien vor allem zum Lokalrezidiv durchgeführt. Die Fragestellungen „sind auch zum heutigen Zeitpunkt noch relevant und umfassen die Frage der Brust erhaltenden Therapie, die Dauer der adjuvanten Chemotherapie sowie den Wert der adjuvanten Therapie“ (vgl. Rauschecker, 1998). Da man wenige Patientinnen mit Lokalrezidiv sieht, ist die Rekrutierung in die Studien mühsam. Die Studien gbsg 5 – 7 wurden von der GABG durch Hinweise an die teilnehmenden Kliniken unterstützt. Die Studien gbsg 6 und gbsg 7 mussten wegen mangelnder Rekrutierung vorzeitig abgebrochen werden. Die Ergebnisse der gbsg Studien bestärkten die prognostischen Faktoren, die dann zur Konzepterstellung der GABG IV-Studien beigetragen haben.

Die GABG kooperierte mit allen AGO-Gruppen zum Mammakarzinom, indem sie ihre teilnehmenden Kliniken dazu aufforderte, aktiv an den Studien teilzunehmen. Doch über diese eher indirekte Form der Zusammenarbeit hinaus gibt es noch immer wenige Ansätze zur gemeinsamen Kooperation.

Die Form der „assozierten Studien“ ist derzeit die eleganteste Form der Zusammenarbeit. Eine Gruppe stellt ein Studienprotokoll vor, an dem die anderen Studiengruppen partizipieren können. Die GABG hat diese Form der Zusammenarbeit in ihrer aktuellen Studienübersicht unter „assozierte Studien“ eingeordnet.

Im März 2003 fanden mehrere Treffen der AGO, WSG und NOGGO mit der GABG in Berlin statt. Ansätze zur Zusammenarbeit und zu Verhandlungen mit der Industrie z.B. zu einer Studie zu älteren Patientinnen sind durchaus vorhanden.

Trotzdem ist leider festzustellen, dass bisher noch zu wenig Kooperation zwischen den deutschen Studiengruppen besteht. Man kann aber auch festhalten, dass seit dem Jahr 2000 von Seiten der GABG viel versprechende Ansätze vorhanden sind.

1.3.2 Kooperation mit internationalen Studiengruppen

Forschung scheint weltweit immer enger zusammenzuwachsen. Bisher waren deutsche Studiengruppen zum Mammakarzinom in internationalen klinischen Studien nur eher vereinzelt vertreten. Die Kooperation mit internationalen Studiengruppen zum Mammakarzinom wurde von der GABG im deutschsprachigen Ausland teilweise schon seit vielen Jahren praktiziert, im internationalen Raum aber erst seit ca. drei Jahren betrieben.

Die GABG hat inzwischen eine Öffnung zum englischsprachigen Raum erreicht und arbeitet seit einigen Jahren mit der Breast International Group (B.I.G.) und mit der Breast Cancer International Research Group (BCIRG) zusammen. Die Zusammenarbeit mit der National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) wird vorbereitet. Weitere internationale Studien sind in Planung. Eine Beteiligung der internationalen Studiengruppen an deutschen Studien wird angestrebt. Die GABG ist z.T. in den Gremien der internationalen Studiengruppen vertreten.

Studiengruppen im deutsch- und englischsprachigen Raum, mit denen die GABG bereits seit Jahren zusammenarbeitet, sollen in Kurzform vorgestellt werden:

- Zur **Austrian Breast Cancer Study Group (ABCSG), Wien, Austria**, unter der Leitung von Prof. Dr. R. Jakesz bestehen seit langem gute Kontakte. Seit 1984 gibt es eine Studienzentrale in Wien. Die GABG arbeitet eng mit der Studienzentrale unter der Leitung der Geschäftsführerin I. Mader zusammen. Die ARNO-Studie wird aufgrund der gleichen Fragestellung der Studie 8 der ABCSG in enger Kooperation mit der Studiengruppe ausgewertet.
- Die **International Breast Cancer study group (IBCSG), Bern, Schweiz**, unter der Leitung von Prof. Dr. A. Goldhirsch, ist eine auf internationalem Gebiet agierende Studiengruppe, in deren Ethics Committee Prof. M. Kaufmann vertreten ist. Chief Executive Officer ist Dr. M. Castiglione. Die IBCSG hat 60 Mitarbeiter, die Statistik wird in Boston, Kanada, das Datenmanagement in Buffalo (N.Y.), die Pathologie in Mailand und Glasgow durchgeführt. (Studie GABG IV- G). Die GABG hat die GABG IV G-Studie als assoziierte Studie mit der International Breast Cancer Study Group (IBCSG) durchgeführt und wird die Ergebnisse gemeinsam auswerten.
- **Breast Cancer International Research Group (BCIRG), Edmonton, Kanada**. Die BCIRG unterhält Kooperationen in über 50 Ländern weltweit. Vom Büro in Europa, Paris, wird die Zusammenarbeit mit den europäischen Partnern koordiniert. Die Zusammenarbeit gestaltet sich folgendermaßen: „Die Breast Cancer International Research Group entwirft gemeinsam mit den Studiengruppenleitern neue Studienprojekte. Die Teilnahme der Studiengruppen ist jedoch fakultativ. Jedes einzelne

Prüfzentrum erhält eine BCIRG-Nummer, wodurch diese Intergroup mit über 1500 Zentren inzwischen eine sehr starke Verhandlungsposition besitzt und ein großes Interesse bei der Pharmaindustrie als Kooperationspartner erweckt“ (v. Minckwitz, 2001, S. 44).

Die GABG hat an den BCIRG Studien 005, 006, 008, 101, 103 teilgenommen. Bei diesen Studien war die GABG jeweils die größte Gruppe mit bis zu 50 teilnehmenden Zentren, die die meisten Patientinnen eingebracht hat. Die BCIRG hat sich aufgrund der inzwischen etablierten Zusammenarbeit und den gefestigten Kontakten der Studienleiter bereit erklärt, auch an von der GABG initiierten und geleiteten Studien teilzunehmen. Im Advisory Board unter der Leitung von Dr. A. Riva, ist mit Prof. Dr. W. Eiermann ein Mitglied der GABG vertreten. Im Medical Board ist mit PD Dr. G. v. Minckwitz ebenfalls ein Mitglied der GABG vertreten.

- **Breast International Group (B.I.G.), Brüssel, Belgien**, unter der Leitung von Prof. Dr. M. Piccart und Prof. Dr. A. Goldhirsch.

Diese internationale Brustkrebsforschungsgruppe mit Sitz in Belgien vereint viele internationale Studiengruppen als Dachorganisation unter ihrem Namen. Die Gruppe hat zwar ihren Sitz in Brüssel, ist aber keine europäische Gruppe. Studiengruppen können Mitglied werden. Die Kooperationsform wird so beschrieben: „Die Breast International Group stellt vor allem ein Forum dar, in dem einzelne Studiengruppen ihre geplanten Projekte vorstellen und um Unterstützung durch andere Studiengruppen werben. Sowie zwei Studiengruppen an einer solchen Studie teilnehmen, erhalten sie eine B.I.G.-eigene Studiennummer. Die B.I.G. unterstützt dabei z.B. die Vertragsgestaltung mit der beteiligten Pharmaindustrie“ (v. Minckwitz, 2001, S. 44). Seit 2003 ist mit PD Dr. G. v. Minckwitz ein deutscher Vertreter im Steering Committee der B.I.G. vertreten. Die GABG ist in die internationale HERA-Studie integriert.

Die B.I.G bekommt von den Studien, die von der Pharmazeutischen Industrie unterstützt werden jeweils eine unabhängige Subvention, die auf Basis der jeweiligen „per patient fee“ errechnet wird, etwa 1 % der Mittel. Die B.I.G. führt keine eigenen Studien durch, sie funktioniert eher wie eine Börse. Ihre Stärke besteht vor allem in dem erfolgreichen Netzwerk für große, schwierige klinische Studien. 31 kooperative Brustkrebsforschungsgruppen, die einzelne bzw. mehrere Länder repräsentieren arbeiten in einer Art Partnerschaft zusammen, gemeinsam wurden bisher 20.000 Patientinnen rekrutiert. Bis zum Jahr 2003 sollen ca. 50.000 Patientinnen in laufende und geschlossenen Studien eingebracht worden sein. Die GABG hat bisher mit 19 Zentren an der HERA-Studie teilgenommen.

An dieser Stelle sei auf einen Förderantrag der B.I.G. bei der Europäischen Union hingewiesen, der das herausragende Engagement und das zukunftsweisenden Denken dieser vorbildlichen Forschungsgruppe zeigt: Geplant ist die „Trans B.I.G.“, „a reinforced network of excellence that will be able to carry out up to date translational research“. Die B.I.G. hat dafür Anfang 2003 EU-Mittel für `integrated activities and spreading of excellence` for technical, bioinformatics, laboratory work, B.I.G. and TRANS B.I.G. Sekretariate beantragt. Im Förderantrag ist die Zusammenarbeit mit der

Federation of European Cancer Societies (FECS), mit Europa Donna und mit mehreren renommierten europäischen Forschungsinstituten, die bisher nicht zum Netzwerk der B.I.G. gehörten, vorgesehen. Neben dem Trans-B.I.G. Steering Committee soll es sowohl ein Executive Committee mit Prof. M. Piccart und mehreren Mitarbeitern des Steering Committees geben, als auch ein Biotechnology Committee sowie verschiedene Arbeitsgruppen zu juristischen und ethischen Fragen. Das B.I.G. Sekretariat soll um ein „Trans-B.I.G Sekretariat“ erweitert werden.

Mit folgenden Studiengruppen ist die Zusammenarbeit für konkrete Studien geplant:

- **Australian New Zealand Breast Cancer Trials Group (ANZBCTG), Melbourne, Australien,** (IBIS II -Studie)
- **International Breast Cancer Intervention Studies (IBIS), London, England,** (IBIS- II Studie)
- **International Collaborative Cancer Group (ICCG), London, England,** (COX 2 Studie)
- **Central European Cooperative Oncology Group (CECOG), Wien, Österreich,** (TBP-Studie)
- **Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Brüssel, Belgien,** (Breast Cancer and Pregnancy-Studie).

Beabsichtigt ist die Zusammenarbeit mit folgenden Studiengruppen:

- **Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG), England, Oxford**
- **National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), Pittsburgh, USA.**

1.4 Entwicklung neuer Studienprotokolle

Die GABG führt prospektiv randomisierte kontrollierte klinische Phase III Studien, d.h. im Wesentlichen Therapieoptimierungsstudien durch. Damit ist die Vorgehensweise weitgehend definiert. Der Spielraum liegt in der speziellen Ausgestaltung der Studie.

Neue Studienideen werden in der Studiengruppe entwickelt. Die eigentliche Planung wird dann von den beauftragten Studienleitern (principle investigator und co-investigator) in Zusammenarbeit mit Statistikern und Biometrikern weiterentwickelt. Dabei handelt es sich um das Methodische Zentrum des Instituts für Biometrie und Statistik der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg oder um Creative Research Solutions (CRS), Wiesbaden.

Neue Fragestellungen ergeben sich oft aus den vorangegangenen klinischen Studienergebnissen. Hat sich beim Vergleich eines neuen Studiendesigns mit einer sog. Standardtherapie ein deutlicher Unterschied gezeigt, wird häufig „der bessere Arm“ (sei es die Standardtherapie oder die neue Therapie) wieder mit einem anderen Studienarm oder mehreren Studienarmen verglichen.

Zunächst gilt es den neuen zu prüfenden Studienarm festzulegen. Die GABG untersuchte früher eher die Sequenz und die Dosierung von Medikamenten, heute wird immer häufiger geprüft, ob die Kombination bekannter und/oder als Standard bereits etablierter Medikamente mit neuen Medikamenten Vorteile für die Patientenbehandlung bringt.

Zeigt die Meta-Analyse zur Fragestellung der Studie das Ergebnis, dass die Studie tatsächlich eine Neuerung in der Patientenbehandlung mit sich bringen wird, können weitere Schritte in Angriff genommen werden (s. auch Kapitel III, 1.5).

Dazu gehört u.a. die Fallzahlberechnung, die Festlegung der statistischen power, mit der die Ergebnisse ausgestattet sein sollen, die Festlegung der Zwischenanalysen und der Ziel- und Endpunkte, der Ein- und Ausschlusskriterien, der Entwicklung der Dokumentationsbögen sowie der Abläufe des Datenmanagements. Es muss ein sinnvoller Studienplan erarbeitet werden, der die Abläufe der Studie optimiert.

Ein unabhängiges Data Monitoring Committee (DMC) wird den Fortgang der Studie beobachten und die Ergebnisse vor dem Hintergrund der Fragestellung diskutieren. Je nach Entwicklung der Studienarme müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Falls sich z.B. ein Studienarm auch vor dem geplanten Rekrutierungsende als deutlich schlechter erweist, kann es zur Schließung der Studien kommen.

1.5 Evidence Based Medicine

Bei der Entwicklung des neuen Studienprotokolls steht am Anfang die Darstellung der Rationale für die Studie. Es wird beschrieben, vor welchem Hintergrund die Fragestellung dieser speziellen Studie angemessen und zu vertreten ist.

Dies ist zu unterscheiden von der sog. Evidence-based Medicine (EBM). Im Gegensatz zur "option based Medicine", bei der das unreflektiert Einleuchtende als Grundlage für weitere Therapieentscheidungen als Maßstab genommen wird, bedeutet „evidence based“, dass ein Beweis oder Beleg nach den Regeln wissenschaftlichen Zweifels erbracht werden muss. Es sollten alle Zweifel ausgeräumt werden, dass die zur Diskussion stehende Fragestellung schon ausreichend beantwortet wurde (Greenhalgh, 2000, S.17).

EBM soll sicherstellen, dass die geplante Studie über bereits erbrachte Studienergebnisse hinausgeht und damit notwendig ist. Eine kontrolliert randomisierte Studie ist unnötig, „wenn eine vorausgegangene randomisiert-kontrollierte Studie oder Meta-Analyse bereits einen definitiven Beweis erbracht hat (egal ob positiv oder negativ)“ (Greenhalgh, 2000, S. 65).

Es wird in der Fachwelt als unethisch angesehen, eine Fragestellung zu verfolgen, die im Prinzip schon beantwortet wurde. Um dies beurteilen zu können, muss eine sorgfältige Literaturrecherche durchgeführt werden. Dazu bieten sich schon vorhandene Meta-Analysen an, wie sie z.B. von der Cochrane library erbracht werden. Die

Cochrane library ist ein zentrales internationales Register für klinische Studien. Unter der Verwendung strenger methodischer Kriterien werden sämtliche Veröffentlichungen zu einem Thema klassifiziert und in einem immer gleichartig strukturierten, standardisierten Abstract dargestellt.

Findet sich noch keine Meta-Analyse zu dieser speziellen Thematik, bleibt das Eigenstudium von Veröffentlichungen. Für die Beurteilung der Veröffentlichung der Ergebnisse klinischer Studien ist die dargestellte Methodik ausschlaggebend. Dabei wird oft das EMED Format genutzt:

E = Einleitung (warum haben sich die Autoren für diese Fragestellung entschieden?),

M = Methoden (wie wurde die Fragestellung bearbeitet?),

E = Ergebnisse (was wurde gefunden?),

D = Diskussion (was bedeuten die Ergebnisse?) (ebd. S. 55).

Dies soll helfen, „gute“ von „schlechter“ Wissenschaft zu unterscheiden. Eine methodisch unsauber kontrollierte Studie rechtfertigt jedenfalls die Durchführung einer Studie mit der gleichen Fragestellung.

Eine deutliche Abgrenzung der Studie von bisher durchgeführten Studien ist nicht immer möglich. Studien unterscheiden sich oft nur in Aspekten voneinander, so dass das Augenmerk nicht nur auf die Art der Fragestellung gerichtet werden sollte, sondern auf einen neuen zu untersuchenden Aspekt, der evtl. das Studienergebnis verändern könnte. Es ist nicht sinnvoll, sich die Frage zu stellen, **ob** diese Fragestellung schon untersucht wurde, sondern **wie** sie untersucht wurde und wenn sie ausreichend untersucht wurde, ob die neue Fragestellung schon **in der Literatur berücksichtigt** wurde.

1.6 Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung

Qualitätskontrolle

Qualitätskontrolle der GABG-Studien wird durch das Monitoring von einer unabhängigen Organisation gesichert. Durch das Monitoring und das Datenmanagement findet eine ständige Datenüberprüfung durch Personen statt, die in den Prozess des Studienablaufs involviert sind: „Es handelt sich um eine typische `In-Prozess` – Kontrolle, wobei die Qualität des Produktes bereits während seiner Entstehung gewährleistet wird“ (Stapff, 2001 a, S. 105).

Qualitätssicherung

Qualitätssicherung der GABG-Studien kann durch „Audits“ des Sponsors oder Nachfragen und Besuche von behördlichen Stellen sichergestellt werden. Das vom Sponsor der Studie initiierte „Audit“ wird von Personen durchgeführt, die nicht in den Prozess des studienspezifischen Ablaufs involviert sind. Bei nationalen Studien sind dies Monitore des Sponsors, bei internationalen Studien könnten dies Inspektoren der Food and Drug Administration (FDA) sein.

Qualitätssicherung bedeutet in diesem Fall die Prüfung der Prozesse selbst, d.h. dass „von den Monitoring Abteilungen unabhängige auditors die Prüfbüros besuchen und dort sowohl stichprobenartig die Patientendaten überprüfen als auch die Vorgehensweise des Prüfers, die Einhaltung von Vorschriften und die Häufigkeit und Qualität des Monitoring“ (ebd.).

Die Überwachung durch Behörden wie das Regierungspräsidium, bei welchem die Durchführung einer klinischen Studie nach § 67 AMG anzuzeigen ist, ist in den einzelnen Regierungsbezirken unterschiedlich. Manchen Behörden reicht die Einreichung von Unterlagen wie z.B. die Einverständniserklärung, Prüfplan, Patientinnen-Versicherung, andere Behörden schicken einen Beamten, um die Studienunterlagen vor Ort einzusehen (Stapff, 2001 a, S. 107).

Einrichtung eines Qualitätssicherungssystems

Die Einrichtung eines Qualitätssicherungssystems nach der ISO 9000 Norm wird mit Hilfe der Zertifizierung durch ein externes Unternehmen gewährleistet. Die ISO 9000 Norm bietet den systematischen Rahmen für die Überwachung der projektübergreifenden Organisation der GABG-Studien, d.h. der Studienkoordination bzw. der Projektmanager. Standard Operating Procedures (SOPs) werden ausgearbeitet und damit ein Qualitätssicherungssystem eingerichtet, welches sich förderlich auf die Planung und Durchführung der Studien auswirkt.

Gütesiegel der Deutschen Krebsgesellschaft

Eine weitere Form der Qualitätssicherung bei der Planung der Studien ist die externe Überprüfung vor Einreichen der Studie bei der Ethik-Kommission durch ein unabhängiges Gutachtergremium.

Die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) hat das sog. „Studienhaus Onkologie“ etabliert, das folgende Qualitätssiegel vergibt: Qualitätssiegel A für die Biometrie, Studienunterlagen, Originalität und Qualität der Studie, Qualitätssiegel B für Struktur und Datenqualität (vor Ort überprüft) und das Qualitätssiegel C für die Erreichung der Studienziele, Ergebnisse, die Prüfung, mit welcher Qualität diese erreicht wurden und ob die Studie in international anerkannten Zeitschriften publiziert worden ist (Kreienberg, 1998, S. 28).

Die Studien der GABG, die in den letzten Jahren durchgeführt wurden, sind z.T. durch die DKG begutachtet worden. Wenn ein Gütesiegel abgelehnt wurde, dann z.B. aufgrund unterschiedlicher Ansichten darüber, ob das Studiendesign einen Therapiearm enthält, der als Standardtherapie betrachtet werden konnte. Auch die Auffassung über die GCP-Konformität einer eingereichten Studie war unterschiedlich. Eine klinische Studie muss so angelegt sein, dass sie jeglicher Kontrolle und Überwachung schon von der Anlage her standhalten kann. Schließlich sollten Qualitätskontrolle und -sicherung für die GABG schon allein deshalb angestrebt werden, damit nachgewiesen werden kann, dass die GABG qualitativ hochwertige Studien durchführt.

Die hier beschriebene Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung wurden bewusst in das Kapitel „Planung von klinischen Studien“ aufgenommen, weil sie bereits in diesem Stadium der Studie mitberücksichtigt werden müssen, obwohl die eigentliche Qualitätssicherung im Sinne der Überprüfung der Qualität erst während und nach der Durchführung der Studie stattfinden kann.

1.7 Beteiligung der Kliniken

Sobald ein neues Studienprotokoll so weit fertig gestellt ist, dass es bei der Ethik-Kommission eingereicht werden kann, werden die Kliniken informiert, dass sie sich als teilnehmendes Zentrum anmelden können. Meistens ist schon im Vorfeld über die in der Entwicklung befindliche Studie informell oder formell, z.B. bei einem Studientreffen, gesprochen worden. Das Thema ist somit nicht überraschend, da in den Studien die Therapien angeboten werden, die zu diesem Zeitpunkt in der Fachwelt diskutiert werden. Im Falle noch nicht zugelassener Medikamente, die nur im Rahmen von Studien zu bekommen sind, wird der Studienbeginn von den Kliniken z.T. schon erwartet (Bsp. Herceptin).

Wenn die GABG an den Protokollen anderer Studiengruppen teilnimmt, wählt die GABG die teilnehmenden Zentren entweder selbst oder gemeinsam mit dem Sponsor aus. Von der BCIRG als internationale Studiengruppe wurde z.B. bisher lediglich die Höchstzahl der teilnehmenden Kliniken vorgegeben.

Ist eine Klinik schon länger teilnehmendes Zentrum der GABG und damit in der Durchführung der Studien bekannt, kann es prinzipiell an den von der GABG angebotenen Studien teilnehmen. Allerdings wird eine Vorauswahl aufgrund bisheriger Erfahrungen mit der Klinik getroffen. Kliniken mit geringer „Compliance“, d.h. zu geringe Rekrutierung von Patientinnen und/oder schlechte Dokumentation werden nicht zur Studie zugelassen.

Eine Ausnahme ist die Beschränkung auf wenige von der Studienleitkommission ausgewählte Kliniken für bestimmte Studien. Soll z.B. eine Pilotstudie in Angriff genommen werden, um zu testen, ob eine Studie im großen Maßstab sinnvoll ist, werden diejenigen Zentren angesprochen, mit denen die GABG gute Erfahrungen gemacht hat, d.h. von denen man eine schnelle und zielsichere Bearbeitung der Studie erwarten kann.

Ein Kriterium für die Studienteilnahme einer Klinik war bisher die Behandlung von mindestens 100 primären Mammakarzinomen pro Jahr. Dieses Kriterium ist von kleinen Kliniken nicht immer erfüllt worden. Ausnahmen wurden dann gemacht, wenn absehbar war, dass diese Klinik die erforderliche Arbeit auch ohne die hohe Anzahl von Mammakarzinomen zu leisten im Stande war.

Die Anzahl der Mammakarzinome als Auswahlkriterium zielt eher auf die onkologische Expertise und die genügende Anzahl von Patientinnen, um sie in die Studien einzubringen. Dieses Kriterium ist jedoch kein Garant für gute Mitarbeit in den Studien!

Wichtiger ist die Prüfung der Frage, ob die Voraussetzung in der Klinik für die Durchführung von Studien überhaupt gegeben ist. Die Voraussetzungen am Prüfzentrum zur Annahme einer Studie sind nur dann gegeben, wenn personelle, technische, zeitliche Kapazitäten vorhanden und vertragliche Bedingungen - heute auch mit der Verwaltung der Klinik - abgeklärt sind.

Für die Durchführung der internationalen Studien sollten die Kliniken nach den Voraussetzungen für die Studienteilnahme gefragt werden. Die Angaben der Klinik sollten es ermöglichen, die Qualität der Zentren zuverlässig einzuschätzen. Inhalt dieses „Site Feasibility Questionnaire“ könnten folgende Kriterien für die Studiendurchführung sein:

- Angemessene Ressourcen, z.B. qualifiziertes Personal
- Genügend Zeit für die anfallenden Arbeiten
- Angemessene Ausstattung
- Multidisziplinäre Vernetzung für ein sinnvolles Follow-Up der Patientinnen
- Ein Patientenregister
- Ein ordentliches EDV-System
- Ein nutzbares Archiv
- Implementierung der klinischen Aufgaben in den Alltagsbetrieb, d.h. Einhaltung des Prüfplans (Maßnahmen, Zeitplan)
- Einhaltung der Gesetze und Regularien (Ethikvotum, Einverständniserklärung).

Sollte die Abfrage dieser Kriterien noch nicht ausreichend über die Qualität eines Zentrums Aufschluss geben, ist ein „Prestudy Site Visit“ (PSV) dringend angeraten. PSVs sind ein Kostenfaktor, der nicht immer bei der Kostenkalkulation berücksichtigt wird. Gerade bei internationalen und interdisziplinären Studien ist ein PSV geboten.

Folgende Fragen sind zudem abzuklären:

- Kann die Klinik genügend Patienten einbringen?
- Ist das Zentrum qualifiziert genug?
- Wie viel Studienerfahrung ist vorhanden?
- Wurde an internationalen Studien teilgenommen?

Bei interdisziplinären Studien muss im Vorfeld die Zusammenarbeit mit für die Studie eingeplanten anderen Fachdisziplinen wie z.B. mit den Pathologen, Kardiologen, und/oder mit der zuständigen Apotheke sichergestellt sein.

1.8 Ethik-Voten

Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Studie ist ein positives Ethik-Votum. Bei der Planung von klinischen Studien ist die für die Erlangung eines Ethik-Votums benötigte Zeit zu berücksichtigen. Durch die Beteiligung von Ethik-Kommissionen wird sichergestellt, dass die klinische Studie den ethischen und juristischen Bedingungen einer Gesellschaft standhält.

Das ethische Interesse einer Gesellschaft in Bezug auf Therapieoptimierungsstudien besteht zunächst darin, sicherzustellen, dass schon die in der ältesten Fassung der vom Weltärztebund 1960 verabschiedeten Deklaration von Helsinki formulierten generellen Anforderungen an klinische Studien eingehalten werden.

Demnach darf eine Studie u.a. nur durchgeführt werden, wenn die „möglichen Vorteile, Risiken, und Unannehmlichkeiten eines neuen Verfahrens ... gegen die Vorteile der besten bis dahin bekannten diagnostischen und therapeutischen Methoden abgewogen werden“ (Schumacher, 1994, S. 9).

Allein die tatsächliche Unklarheit über die zu vergleichenden Therapiearten rechtfertigt die Durchführung der klinischen Studie, und für Richard Peto ist es sogar eine „ethische Notwendigkeit in einer Weise zu handeln, dass entdeckt wird, wie die Patienten am besten behandelt werden können“ (ebd. S. 8).

Die Aufgabe der Ethik-Kommission ist es, in interdisziplinärer Weise eine Nutzen-Risiko-Relation herzustellen zwischen dem allgemeinen Nutzen des Kollektivs aller zukünftigen Patientinnen und dem Risiko für die einzelne Patientin, durch die Studie evtl. nicht zu profitieren. Therapieoptimierungsstudien sind so angelegt, dass sie die Patientin auf keinen Fall schlechter stellen, da man davon ausgeht, dass die neue erprobte Therapie auf keinen Fall schlechter, sondern eher besser sein wird als die Standardtherapie.

Die GABG führt im Wesentlichen Multicenter-Studien durch, die i.d.R. von allen für die teilnehmenden Zentren zuständigen Ethik-Kommissionen begutachtet werden. Nachdem ein Erstvotum des Leiters der Klinischen Prüfung (LKP) erteilt wurde, können sich die anderen Ethik-Kommissionen dem Votum anschließen, indem sie in einem vereinfachten Prozess dem ersten maßgeblichen Votum zustimmen.

Grundsätzlich reicht seit Inkrafttreten der 8. Novelle des Arzneimittelgesetzes im September 1998 (§ 40 ff. AMG) dieses Erst-Votum der Ethik-Kommission des LKP für die Durchführung einer Multicenter-Studie aus. Die arzneimittelrechtliche Voraussetzung zur Durchführung einer Multicenter-Studie wäre damit unter bundesrechtlichen Gesichtspunkten erfüllt.

Zusätzlich muss die beabsichtigte Studie beim zuständigen Regierungspräsidium und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) angemeldet werden. Das BfArM kann sich als zuständige Oberbehörde laut Arbeitskreis

Medizinischer Ethik-Kommissionen „mit diesem Votum begnügen“ (Beckerling, 1999, S. 24).

Demnach würde grundsätzlich ein einziges positives Votum ausreichen, um mit einer multizentrisch angelegten Studie zu beginnen. Wäre da nicht das Berufsrecht für Ärzte, welches die Beratung des Prüfarztes durch seine zuständige Ethik-Kommission vorschreibt: „Gemäß Berufsordnung ist aber jeder Prüfarzt weiterhin verpflichtet, sich von der Ethik-Kommission seiner Landesärztekammer bzw. von einer Ethik-Kommission bei einer Universität seines Landes beraten zu lassen“ (ebd).

Die Rechtsmeinungen darüber, ob die Beratung des LKP (Leiter klinische Prüfung) durch seine zuständige Ethik-Kommission ausreicht, gehen auseinander. Sehen das BfArM und die Rechtsberaterkonferenz der Landesärztekammern das Berufsrecht für Ärzte „durch die Absprachen der 8. Novelle des AMG nicht betroffen“, vertreten andere namhafte Juristen die Meinung, dass aus berufsrechtlicher Sicht keine Bedenken bestehen, „wenn ein an einer klinischen Prüfung teilnehmender Arzt sich durch das bereits vorliegende Votum ... hinreichend beraten fühlt“ (ebd.).

Wie weit gehen die Ethik-Kommissionen auf die Änderung des §40 AMG ein? Eine schriftliche Umfrage bei den 18 Ethik-Kommissionen der Landesärztekammern und bei den elf Ethik-Kommissionen medizinischer Fakultäten ergab, dass lediglich eine Ethik-Kommission „nur auf Wunsch des Antragstellers erneut eine Prüfung“ veranlasst hat und alle anderen nach wie vor nach Sichtung der eingereichten Unterlagen entscheiden, ob sie in eine erneute Prüfung eintreten, bzw. grundsätzlich in eine erneute Prüfung eintreten (ebd).

Eine andere rechtliche Grundlage besagt, dass sechs Wochen nach Einreichung der Unterlagen auch ohne positives Erst-Votum mit der Studie begonnen werden kann (Stapff, 2001 b, S. 23). Der Beginn einer Studie ohne positives Votum wäre zwar rechtlich durch den nicht erfolgten Widerspruch des BfArM abgesichert, würde aber grundsätzlich die GCP/ICH Richtlinien ignorieren. Außerdem wäre die rechtliche Lage, falls es zu Schadensersatzansprüchen von Patienten kommen sollte, unklar (ebd.). Dass die Befolgung des Landesrechtes auch hinderlich bei der Planung von klinischen Studien sein kann, wird weiter unten beschrieben (s. Kapitel III. 2.1.5).

2 Hinderliche Faktoren bei der Planung von Studien in der GABG

2.1 Kooperationen

2.1.1 Kooperationen mit der Pharmazeutischen Industrie

2.1.1.1 Einbeziehung der Pharmazeutischen Unternehmen in die Studienplanung

Prinzipiell möchte die Studiengruppe unabhängig von Marketing-Erwägungen pharmazeutischer Unternehmen klinische Studien konzipieren und umsetzen.

Immer wieder versuchen Vertreter der Pharmazeutischen Industrie Einflussnahme auszuüben, nicht zuletzt mit der Begründung, dass sie als Sponsoren die Mittel zur Durchführung der Studien zur Verfügung stellen.

Versuche der Einflussnahme können schon im Vorfeld das Studiendesign betreffen. Dazu dienen Kontakte zu den Vertretern der Studiengruppen, wenn möglich Mitgliedschaft in verschiedenen Gremien. Man möchte möglichst frühzeitig über die Entwicklung informiert sein und die Positionierung der Medikamente lancieren.

Die GABG hat beschlossen, Vertreter von Sponsoren als assoziierte Mitglieder zu benennen und diese zu den Sitzungen des Vorstandes je nach Themenauswahl einzuladen. Zu den Sitzungen der GABG-Studienleitkommission, die vor allem die Aufgabe hat, neue Studienkonzepte zu entwickeln, werden sie nicht eingeladen.

Sofern bestimmte Studien, z.B. die der GABG V (Gepardo, Geparduo, Gepartrio), eine eigene Leitkommission haben, sind Vertreter der Pharmazeutischen Industrie anwesend. Diese Leitkommissionen behalten sich vor, die Vertreter der Pharmazeutischen Industrie von der Sitzung auszuschließen, sobald interne, strategische und für die Gruppe zukunftsweisende Angelegenheiten besprochen werden, wie z.B. der Wechsel zu einem anderen Medikament der Konkurrenz, wenn dieses sich als besser erwiesen hat.

An den staff meetings, die sechs- bis achtwöchentlich zur Besprechung der praktischen Studiendurchführung dienen, nehmen neben anderen Vertretern auch die Vertreter der beteiligten Pharmazeutischen Unternehmen teil.

2.1.1.2 Einflussnahme der Pharmazeutischen Industrie

Ein Beispiel für die Industriedominanz eines großen Unternehmens zeigt folgende Entwicklung. Mehrere Studiengruppen beabsichtigten auf internationaler Ebene eine gemeinsame Studie durchzuführen. Nach Übergabe der Adressenlisten der für die Studie ausgewählten Prüfzentren an den Sponsor, wollte dieser die Studie - entgegen vorheriger Absprachen - ohne die Studiengruppen durchführen. In einer einzigartigen Aktion wurde in einer weltweiten Telefonkonferenz der Konsens aller beteiligten

Gruppen eingeholt, dagegen vorzugehen und die Teilnahme der zu den Studiengruppen gehörenden Kliniken bei einem Alleingang des Unternehmens zu unterbinden.

Durch diese Aktion war gewährleistet, dass die Entwicklung von Studien in Bezug auf das Design und den Einsatz von Medikamenten weitgehend unabhängig von der Pharmazeutischen Industrie erfolgen konnte. Die Unabhängigkeit der Studiengruppen von der Industrie ist vor dem Hintergrund des Patientinnenwohls und der Neutralität beim Einsatz von Arzneimitteln unumgänglich.

Ein anderes Studienprotokoll scheiterte u.a. daran, dass das pharmazeutische Unternehmen sein eigenes Monitoring bereitzustellen beabsichtigte, während die GABG mit der ihr verbundenen Monitoring-Firma, deren Monitore bei den Kliniken gut eingeführt waren, zusammenarbeiten wollte.

Bei weiteren Studienprotokollen war eine Begrenzung der teilnehmenden Zentren von Seiten des Sponsors ein Hinderungsgrund, interessierte Zentren teilnehmen zu lassen. Dies führte zu Unverständnis bei den abgelehnten Kliniken, die bisher erfolgreich an Studien teilgenommen hatten. Die Auswahlkriterien für die Teilnahme der Prüfzentren einer Studie scheinen für die Studiengruppen teilweise undurchsichtig und eher von den Interessen des Sponsors als von objektiv nachvollziehbaren Auswahlkriterien geleitet zu sein (s.u.).

Auch die Mitbestimmung bei der Auswahl der teilnehmenden Zentren kann daher zu Unstimmigkeiten mit der Pharmazeutischen Industrie führen. Sei es, dass der Sponsor bestimmte Zentren bevorzugt, sei es, dass nur eine geringe Auswahl der Zentren, die an der Studie teilnehmen sollen, vorgesehen ist.

Die GABG verfolgt hauptsächlich das Interesse, Studien für alle an der GABG teilnehmenden Zentren offen zu halten. Ausnahme sind Pilotstudien, die dazu dienen eine grundsätzliche Frage im Vorhinein und relativ schnell abzuklären. Dann ist es angebracht, die geeigneten Zentren, wie z.B. „schnelle Rekrutierer“ und „zuverlässige Dokumentierer“, zu bevorzugen. Meistens wird diese Fragestellung in einer nachfolgenden, größer angelegten Studie weiterverfolgt und die Teilnahme an der Studie wieder für alle Zentren geöffnet.

2.1.1.3 Kooperation mit nationalen und internationalen Vertretern eines Sponsors

Die Zusammenarbeit mit der Pharmazeutischen Industrie gestaltet sich z.T. schwierig aufgrund des Zusammenspiels der nationalen und internationalen Unternehmenszweige des gleichen Unternehmens. Mit Rückzug auf die unterschiedlichen Zuständigkeiten und Rücksichtnahme auf die Belange des jeweils anderen Partners - meistens der übergeordneten Unternehmensführung -, sollen Interessen durchgesetzt werden, die der nationalen Zweigstelle durchaus entgegenkommen. Hier sind die Interessenlagen für die Studiengruppe nicht immer eindeutig feststellbar. Diese „Rücksichtnahme“ führt nicht selten zu Verzögerungen derart, dass das Protokoll inzwischen von anderer Seite, wenn

nicht sogar von dem „kooperationswilligen“ Unternehmen selbst in Gang gesetzt worden ist.

Verschiedentlich haben diese Interessenkonflikte zum „Aus“ für die Durchführung einer Studie in der GABG geführt. So wurde ein Studienprotokoll von der GABG zum Einsatz eines Medikamentes in der adjuvanten Situation entwickelt und fertig gestellt. Das pharmazeutische Unternehmen, welches das Monopol auf das zu verwendende Medikament hatte, beschloss nach Sichtung des Protokolls auf internationaler Ebene - ohne Angabe von Gründen - nur fünf Zentren der GABG zur Studie zuzulassen. Die GABG bestand auf der Teilnahme aller Zentren und hat sich letztendlich zurückgezogen, obwohl das ursprüngliche Protokoll von ihr selbst initiiert und entwickelt worden war. Ohne das Medikament des Unternehmens konnte die Studie jedoch nicht durchgeführt werden.

2.1.1.4 Mitteleinsatz

Ein weiteres Beispiel für die Unterschiedlichkeit der Vorstellungen der Pharmazeutischen Industrie und der Studiengruppe betrifft die Nachbeobachtung von Patientinnen. Das pharmazeutische Unternehmen hielt eine Nachbeobachtung der Patientinnen zwischen fünf und sieben Jahren für ausreichend, die Studiengruppe sah eine Nachbeobachtung von 20 Jahren in Bezug auf die Überlebensrate der Patientinnen als sinnvoll und notwendig an. „Bei Durchführung als firmeninterne Studie wäre nur die kurze Nachbeobachtung vorgesehen, bei einer Leitung durch die beteiligten Studiengruppen wurde die Langzeitbeobachtung als unbedingt zu gewährleisten angesehen“ (v. Minckwitz, 2001 a, S. 44).

Grundsätzlich bleibt festzuhalten, dass Studiengruppen nicht nur in hohem Maße vom Ausmaß der Unterstützung, sondern auch von den Vorstellungen zu deren Verwendung von der Pharmazeutischen Industrie abhängig sind.

2.1.1.5 Einflussnahme durch Zwischenhändler

Die Abhängigkeit von der Pharmazeutischen Industrie lässt sich nicht vermeiden. Es wird immer wieder zu Unstimmigkeiten aufgrund der unterschiedlichen Interessenlage kommen. Die Durchführung der klinischen Studien führt jedoch in den meisten Fällen letztendlich zu einer guten und engen Kooperation.

Eine herausragende Aufgabe von Studiengruppen ist die Bewahrung ihrer Unabhängigkeit, damit Studienprotokolle vorrangig im Sinne des Patienten und nicht nur nach marktstrategischen Gesichtspunkten der Hersteller zum Einsatz beim Mammakarzinom entwickelt werden.

Eine Studie der Boston Consulting Group schätzt die direkten Verhandlungen von pharmazeutischen Unternehmen und Forschungsgruppen als ungünstig ein und schlägt deshalb vor, wie in den USA „Clinical Trial Offices“ dazwischen zu schalten, da sonst bilaterale Interessenkonflikte entstehen könnten (Boston Consulting Group, BCG, S. 52).

2.1.2 Kooperation mit nationalen und internationalen Studiengruppen

2.1.2.1 Probleme bei der Zusammenarbeit mit deutschen Studiengruppen

Schon bei der Planung von Studien muss von Anfang an klargestellt werden, wer die Urheberschaft auf eine Studienidee erhebt. Studienergebnisse von anderen Studien legen das Weiterverfolgen weiterer Fragestellungen nahe, so dass die gleichzeitige Idee bis zur Formulierung eines Studienprotokolls sich in verschiedenen Studiengruppen entwickeln kann. Die ICCG beanspruchte die Idee für eine Studie für sich, die GABG hatte dagegen nachweislich schon früher ein solches Design in ihren Leitkommissionssitzungen besprochen und favorisiert. Der tatsächliche Ursprung einer Idee ist oft schwer nachzuweisen. Hier bedarf es kulanter Lösungen. Auch die Frage der Publikation muss bei einer möglichen Kooperation von Anfang an klar gelöst werden.

In Ausnahmefällen entstehen jedoch ungewollt Situationen, die dem Ziel der Stärkung der Gruppe, hier der GABG, widersprechen, beispielsweise hat die Kooperation mit einer anderen Studiengruppe zu einer etwas unglücklichen Lösung geführt. Bei der Auswahl der Zentren für eine Studie wollte die B.I.G eine paritätische Besetzung der internationalen Studiengruppen mit je ca. 20 Zentren sicherstellen. An der Studie nahmen aber außer den zur sog. GABG-B.I.G-Gruppe zugehörigen Zentren auch weitere deutsche Zentren teil, die vom Unternehmen direkt betreut werden. Diese gehörten teilweise der GABG an. Dadurch gab es aus Sicht der GABG-Studienkoordination in den Reihen der GABG Prüfzentren, die von der GABG betreut werden und auf der anderen Seite GABG Prüfzentren, die direkt vom Unternehmen und damit unterschiedlich betreut wurden, z.B. durch unterschiedliche Verwendung der Prüfärzthonorare. Dadurch ist de facto die GABG-Gruppe geteilt worden, was den Bestrebungen der Gemeinsamkeit innerhalb der GABG als Gruppe diametral entgegen stand.

Forschungsgruppen sollten prinzipiell ihre eigenen Interessen verfolgen und sich nicht durch die Kooperation mit anderen Gruppen schwächen und auseinander dividieren lassen.

Im Jahr 1998 fand ein Treffen ausgewählter Oberärzte zu präoperativen Studien beim Mammakarzinom in Berlin statt. Es ging um die Zusammenarbeit bei klinischen Studien. Das Ergebnis des Kooperationsversuches war: „Wir werden uns nicht mehr behindern bei der Durchführung von Studien“. Konkret wollte man jeweils nur eine laufende Studie zur präoperativen Therapie in Deutschland durchführen, diese gemeinsam mit Patientinnen auffüllen und dann abwechselnd wieder eine neue Studie dazu beginnen. Dieses Prinzip wurde schon nach einigen Monaten vor Beendigung der drei laufenden Studien durch die Neuauflage einer Folgestudie eines Teilnehmers durchbrochen. Dies wurde mit der Langsamkeit der anderen Studienteilnehmer begründet.

Solange Deutschland sich nicht dazu entschließen kann, gemeinsame Studien durchzuführen, solange wird Deutschland im internationalen Feld keine größere Bedeutung erlangen können. Prinzipiell wäre das Potenzial, d.h. die absolute Zahl der

Patientinnen groß genug, um rasch große Studien zu füllen. Da dies aus vielfachen Gründen derzeit nicht praktikierbar ist, wäre die Kooperation wenigstens ein kleiner Schritt in die Richtung zu effizienter Forschungstätigkeit mit international anerkannten Ergebnissen.

2.1.2.2 Probleme bei der Zusammenarbeit mit internationalen Studiengruppen

Auch wenn schon beschrieben wurde, dass die GABG die Zusammenarbeit mit internationalen Gruppen sucht, gestaltet sich die Zusammenarbeit grundsätzlich schwierig (s. Kapitel III 1.3.2). Die Voraussetzungen zur Studiendurchführung der Gruppen und in den Ländern sind sehr unterschiedlich. Nicht nur die bereits beschriebenen fehlenden Positionen und Stellen behindern die Arbeit, auch die Kenntnisse der deutschen Zentren lassen zu wünschen übrig (VfA, 1999, S. 25).

Deutsche Prüfzentren, die an Mammakarzinom-Studien teilnehmen, arbeiten noch nicht lange nach den Regeln der Good Clinical Practice (GCP), geschweige denn nach den Regeln der Food and Drug Administration (FDA) der USA. Bis diese Vorstellungen in die Zentren transportiert werden können und dort auch zu „Compliance“ im Sinne von Ernst nehmen, Verstehen, Akzeptanz und Umsetzung des administrativen Aufwands führen, ist harte Arbeit von allen Beteiligten zu leisten: Studienleiter, Studienkoordination und Monitoring müssen im mühsamen Prozess die Kliniken zur Einhaltung der international gültigen Regeln anhalten. Die „Compliance“ ist vor allem in kleineren Kliniken und in Kliniken, in denen der Umgang mit der englischen Sprache nicht geläufig ist, ein großes Problem. Dass dies zeitweise zu Verstimmungen mit dem internationalen Management der Studiengruppen führen muss, ist vorhersehbar und unumgänglich.

Einer der Organisatoren des Primary Breast Cancer Kongresses St. Gallen und Vorstandsmitglied der IBCSG, stellte noch Anfang 2003 in St. Gallen fest: „Das Problem der Deutschen ist, dass jeder sein eigenes Forschungsprojekt mit seinen eigenen Vorstellungen im Detail selbst durchführen will“. Diese Einstellung hat z.B. ein gemeinsames „Hochdosis-Protokoll“ verhindert, obwohl ein Teil der deutschen Professoren bereit war zurückzustehen und auf die Nennung des eigenen Namens an führender Stelle zu verzichten. Die Zusammenarbeit zwischen der IBCSG und der GABG ist aus diesem Grund nicht mehr aufgegriffen worden.

Da in Deutschland die Position des Studienleiters nicht im Stellenplan vorgesehen ist, bedeutete die Zusammenarbeit mit internationalen Studiengruppen noch mehr Engagement als es deutsche Studien erfordern. Der Prüfarzt trifft in der internationalen Forschung auf Kollegen, die auf wenige Krankheitsbilder und Indikationen in hohem Maße spezialisiert sind und zudem über eine in Deutschland bisher nicht vorhandene Infrastruktur verfügen.

Die meisten internationalen Studiengruppen werden wie ein Unternehmen geführt und sind mit der Planung, Durchführung und Vermarktung von Studien befasst. Sie haben wesentlich mehr Personal als dies in den deutschsprachigen Gruppen der Fall ist. Es

gibt allein zur Protokollerstellung die Position des Medical Writer. Dazu kommt Personal für Biometrie und Statistik, für Datenmanagement und Monitoring, Personal ausschließlich für PR-Maßnahmen, Klinikmanagement (z.B. Ein- und Ausschluss von Kliniken) und die Organisation von Veranstaltungen. Für die Akquisition von Sponsoren und die Beziehungen zu anderen Gruppen gibt es weitere Angestellte.

Besuche in fast allen Gruppen zeigten unterschiedliche Strukturen und Herangehensweisen an klinische Studien, was auf die länderspezifischen Voraussetzungen zurückzuführen ist. Festzuhalten ist der grundlegende Unterschied zu Deutschen Forschungsgruppen in der Ausstattung für klinische Forschung.

2.1.3 Fachübergreifende Kooperationen

Bei der Planung von Studien sollten die Interessen der Fachkollegen von vorneherein miteinbezogen werden. In den Studien ist die Kooperation mit fachübergreifenden Kollegen wie z.B. Kardiologen, Pathologen, aber auch mit den Apothekern gefragt.

Die Teilnahme an Studien bringt teilweise die Unzulänglichkeit der Zusammenarbeit der Fachdisziplinen in den Kliniken zutage. Kooperation in deutschen Kliniken ist nicht selbstverständlich, so dass Wege dazu in vielen Fällen erst geebnet werden müssen:

„In der klinischen Onkologie kommt komplizierend hinzu, dass i.d.R. mehrere Fachdisziplinen an der Diagnostik und Behandlung von Patienten beteiligt sind und damit im Rahmen von Forschungsprojekten berücksichtigt werden müssen“ (Dunst, 2001, S. 40).

Die Bezahlung der im Rahmen von Studien von den Fach-Kollegen verlangten Aktivitäten, wie z.B. die Aufnahme des Herz-Echos auf Videobänder, die Versendung von Schnitten an eine Referenzpathologie evtl. im Ausland ist der beste Weg, die Kollegen zur Mitarbeit an einer Studie zu bewegen. In einigen Fällen setzt der Sponsor den zu zahlenden Betrag fest, in anderen ist es der Studiengruppe selbst überlassen, ob und welche Beträge sie den Zentren weiterzugeben vorgibt.

Die GABG vertritt die Philosophie, dass die Zentren selbst mit ihren zuarbeitenden Fachkollegen Zahlungen für Leistungen vereinbaren sollten. Dies bedeutet, dass die GABG die Dokumentationshonorare bis auf die Einbehaltung von Overhead-Kosten für die Studienkoordination ungekürzt an die Zentren weitergibt.

Pathologen haben nicht selten einen besonderen Anspruch, „ihre“, d.h. die in ihrer Klinik gewonnenen Tumorböcke der Patientinnen nicht mehr herauszugeben. Sie halten an Tumormaterial fest als sei dies ihr persönliches Eigentum. Es besteht auch eine gewisse Angst vor dem, was mit diesen Schnitten geschehen könnte.

Andere Pathologen wiederum sehen es als unzumutbar an, dass sie ihre Schnitte zur weiteren Begutachtung weggeben sollen. Evtl. scheuen sie den Einblick in ihre Arbeitsweise oder meinen, dass diese damit auf den Prüfstand käme. Ein Pathologe

entrüstete sich auf das Ansinnen der Dokumentarin, den Schnitt zur Referenzpathologie an ein anderes Universitätsklinikum zu schicken: „Ich bin der Referenzpathologe!“. Dazu kommt der von ihnen verlangte Mehraufwand z.B. durch Screening von Tumorblöcken, Präparation der Blöcke, ihre Verpackung und Versendung an ein zentrales Referenzlabor, sowie das Organisieren des Kurierdienstes.

Kardiologen, die zusätzliche Messungen für die Studienpatientin erbringen, dies in deren Akte dokumentieren und auf eventuelle auftretende Problemlagen hinweisen müssen, erheben z.B. Anspruch auf Bezahlung.

Apotheker haben erhebliche Mehrarbeit durch die Zusammenarbeit mit Prüfzentren. Der Mehraufwand besteht hauptsächlich im Umgang mit der Studienware, z.B. durch Vorhaltung der Studienware bei bestimmten Temperaturen in einem dafür vorgesehenen Kühlschrank. Behälter mit Studienmedikation müssen gesondert aufbewahrt werden, zurückkommende, nicht verbrauchte Medikation muss dem Monitor zurückgegeben werden, schließlich müssen diese Vorgänge dokumentiert werden.

Die Apotheker fordern deshalb nicht selten eine finanzielle Entschädigung oder beginnen die Zusammenarbeit mit einem Prüfzentrum erst, wenn ein unterschriebener Vertrag vorliegt. Dies kann zu Verzögerungen führen, z.B. durch die nicht zeitgerecht vorbereitete Medikation für die Studienpatientin. Als Folge kann die Patientin nicht in die Studie randomisiert werden oder eine bereits randomisierte Patientin muss wieder aus der Studie ausgeschlossen werden, die gemäß „Intent-to-treat“ Prinzip aber über die gesamte Studiendauer mitbeobachtet werden muss.

2.1.4 Kooperation mit der Klinikverwaltung

2.1.4.1 Einbeziehung der Verwaltung der Prüfzentren

Bei der Planung der Beteiligung der Prüfzentren entstehen seit der Einbeziehung der Verwaltung große Verzögerungen. Die Verwaltung einer Klinik, die Prüfzentrum werden möchte, ist aus verschiedenen Gründen bei der Vertragsgestaltung zur klinischen onkologischen Forschung hinzuzuziehen. Zum einen, weil die Drittmittelforschung in Deutschland durch die Neuregelung der Gesetze zur Bekämpfung der Korruption und der Bestechlichkeit im öffentlichen Dienst strafrechtlich neu geregelt worden ist. Um die Rechtssicherheit bei Hochschullehren, die in den meisten Fällen auch Prüfarzt bei klinischen Studien sind, zu erhöhen, gibt es Drittmittelrichtlinien der Länder, die es zu berücksichtigen gilt. Die Richtlinien machen deutlich, dass „es in jedem Fall verboten ist, die Dienstausbübung, insbesondere die Beschaffungsentscheidungen, von der Gewährung von Drittmitteln abhängig zu machen“ (Stapff, 2001 a, S. 201).

Zum anderen sind verschiedene Rechtsnormen eng mit der klinischen Forschung verbunden: Das Grundgesetz, das Strafgesetzbuch, das Arzneimittelgesetz, mit seinen Normen bezüglich der Nutzen-Risiko-Abwägung der klinischen Prüfung, die Vorgaben zur Aufklärung und Einverständniserklärung der Patientin, die Rechte und Pflichten des

Leiters der klinischen Prüfung (LKP). Auch die Vorlage von Studienunterlagen für klinische Forschung zum Mammakarzinom beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), und des Ethik-Votums bei der zuständigen Ethikkommission sowie die Patientenversicherung müssen gewährleistet sein.

2.1.4.2 Verträge mit den Prüfzentren

Die Vertragsgestaltung der GABG wurde deshalb in Anlehnung an den Vertrag der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder an die Vorgaben des Sponsors z.B. der Pharmazeutischen Industrie auf die Bedürfnisse der Studiengruppe angepasst und den Prüfzentren, d.h. ihren Verwaltungen vorgelegt. Die Verträge beinhalten z.B.:

- Vertragspartner
- Titel der Studie
- Anmeldung bei den zuständigen Behörden
- Gegenstand der klinischen Prüfung (Prüfplan)
- Rechtliche Rahmenbedingungen (z.B. Datenschutzgesetz, GCP/ICH)
- Votum der Ethik-Kommission
- Allgemeine Pflichten des Krankenhauses
- Durchführung der Prüfung
- Probandenversicherung
- Informationen über die Prüfsubstanz
- Patienten-Probandenaufklärung
- Dokumentation
- Monitoring / Qualitätssicherungsaudit
- Sorgfaltspflichten und Haftung
- Undurchführbarkeit der Studie
- Recht an den Arbeitsergebnissen
- Meldung von unerwünschten Ereignissen
- Geheimhaltung
- Mindestanzahl einzubringender Patientinnen
- Vergütung und deren Modalitäten (Dokumentationshonorare/ Fallpauschalen)
- Mehrwertsteuer
- Prüfware
- Ausschluss inkonnexer Vorteile
- Vorzeitige Beendigung der Studie durch den Auftraggeber
- Anwendbares Recht
- Salvatorische Klausel
- Unterschriften des LKP, des Prüfarztes und der Verwaltung des Prüfzentrums
- Bankverbindung

Bei der Anzahl der o.g. zu berücksichtigenden Faktoren ist es nicht verwunderlich, dass es kaum eine Verwaltung eines Prüfzentrum gibt, die den Vertrag ohne Änderungswünsche abzeichnet.

Der bei fast allen Prüfzentrum hinzunehmende Zeitverlust durch die zu lang andauernde Bearbeitung des Vertrages in der Klinikverwaltung kann sich als äußerst hinderlich bei der realistischen Planung und Abschätzung des Studienbeginns eines Prüfzentrums

erweisen. Die Unterzeichnung seitens der Verwaltung hat sich in Einzelfällen bis zu 1,5 Jahre hingezogen. Diese extremen Fälle waren i.d.R. mit einem Wechsel der Klinik- oder Verwaltungsleitung verbunden.

Das Personal in den Verwaltungen ist selten mit den rechtlichen und fachlichen Anforderungen klinischer Forschung vertraut. Die hochprofessionelle Sprache zwischen Rechtsanwältinnen und Medizinerinnen führt oft zu Unverständnis. Personal in der Verwaltung der Klinik muss daher in den für sie relevanten Aspekten klinischer Forschung geschult werden.

2.1.4.3 Verwaltung der Mittel in der GABG

Die finanzielle Abwicklung der Prüfarzthonorare in der GABG ist nicht studien- sondern klinikorientiert. Diese bedeutet, dass die Abwicklung klinischer Studien in der sog. Verwahrgeldbuchhaltung erfolgt, die alle buchhalterischen Vorgänge z.B. der Frauenklinik (z.T. auch der gesamten Klinik) in zeitlicher Reihenfolge abwickelt.

Die finanzielle Abwicklung z.B. der Prüfarzthonorare der GABG-Kliniken läuft daher nicht getrennt von der gesamten buchhalterischen Abwicklung der dafür zuständigen Universitätsklinik. Die Rückverfolgung von Anfragen einzelner Prüfzentren zu den an sie überwiesenen Honoraren oder anderer Einzelüberweisungsbeträge ist nur im Durchsehen einer monatlich geführten Liste über sämtliche Ein- und Ausgänge nachzuvollziehen.

Eine GABG spezifische, geschweige denn projektspezifische Abwicklung ist nicht vorhanden. Anfragen von Prüfarzten oder Verwaltungen der teilnehmenden Kliniken zu Überweisungen im Rahmen eines einzelnen Projektes über die letzten Jahre führen wegen des damit verbundenen Arbeitsanfalls bei der zuständigen Buchhaltung zu großem Unmut.

Klinische Studien brauchen eine eigene und auf die Zwecke der klinischen Forschung ausgerichtete Buchhaltung, die Transparenz in Buchungsvorgänge bringt.

2.1.5 Kooperation mit Ethik-Kommissionen

Als schon in der Planungsphase hinderlich können sich die rechtlichen Vorschriften bzgl. der Ethik-Kommission erweisen. Mit zeitlichen Verzögerungen des Studienbeginns muss gerechnet werden.

Wie im Kapitel „Ethik-Voten“ ausgeführt, ist das Erst-Votum oder primäre Votum der zuständigen Ethik-Kommission des Leiters der Klinischen Prüfung aus arzneimittelrechtlicher Sicht ausreichend, um mit der klinischen Prüfung zu beginnen.

Nach Landes- bzw. Bundesrecht (Heilberufsrecht, ärztliches Berufsrecht) gilt aber, dass der Prüfarzt aus der Landesärztekammer ausgeschlossen werden kann, wenn er mit der

Studie beginnt, **ohne** das positive Votum seiner zuständigen Ethik-Kommission bekommen zu haben.

Der lokal tätige Prüfarzt ist laut ärztlichem Berufsrecht verpflichtet, sich durch die zuständige Ethik-Kommission **vor** Durchführung der Studie beraten zu lassen. Dazu muss er alle Prüfungsunterlagen mit dem positiven Erst-Votum bei der für ihn zuständigen Ethik-Kommission einreichen. Die Unabhängigkeit, Interdisziplinarität und Professionalität der Gremien soll durch die Mehrfach-Voten der Ethik-Kommissionen der Landesärztekammern ein hohes Maß an Transparenz schaffen und damit zur Vertrauensbildung in der Öffentlichkeit beitragen (Wessler, 2002, S. 33).

Die für den Prüfarzt (principle investigator) zuständige Ethik-Kommission begutachtet in der Regel nach Einreichung des Erst-Votums, dann in einem vereinfachten Verfahren die ethische und juristische Vertretbarkeit des Prüfvorhabens, aber auch die Eignung des bestimmten Prüfzentrums und des Prüfarztes selbst. Dies erweist sich jedoch in der Praxis als nicht realistisch, da die Ethik-Kommissionen kaum alle teilnehmenden Kliniken in ihrem Zuständigkeitsbereich im Hinblick auf Studien beurteilen können. Der Arbeitskreis der öffentlich rechtlichen Ethik-Kommissionen hat sich darauf verständigt, dass dies „vereinfachend“ durch ein Kommissionsmitglied allein überprüft und berichtet werden kann (ebd.).

Damit wird der Empfehlung des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen zur legitimen rechtlichen Mitberatung der lokalen Ethik-Kommissionen, die „Änderungswünsche auf das unbedingt Notwendige zu beschränken“, Rechnung getragen (Beckerling, 1999).

Die Boston Consulting Group schreibt in ihrer Studie zur „Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands als Standort für Arzneimittelforschung und -entwicklung „im November 2001, zur Tatsache, dass verschiedene Ethik-Kommissionen ein Projekt beraten: „Im ungünstigsten Fall hat das zur Konsequenz, dass ein Projekt bzgl. seiner ethischen Vertretbarkeit von unterschiedlichen Kommissionen unterschiedlich beurteilt wird... An den Universitäten müssen selbst geringfügige Veränderungen in den Formulierungen angepasst werden. Dies kann zur Folge haben, dass innerhalb Deutschlands in den unterschiedlichen Zentren Unterlagen voneinander abweichen“ (BCG, 2001, S. 66).

Die Erfahrung mit den GABG-Studien zeigt, dass Ethik-Kommissionen den jeweiligen Prüfplan in den meisten Fällen unangetastet lassen. Auch die Umfragen der Boston Consulting Group haben gezeigt, dass sich kaum „wesentliche Abweichungen der verschiedenen Beratungsergebnisse ergeben“ (ebd.). Wenn es Veränderungsvorschläge gibt, bestehen diese hauptsächlich in Hinweisen und Empfehlungen zur Patienteninformation und zur Einwilligungserklärung.

Die Zuständigkeit vieler Ethik-Kommissionen und das Erstellen sog. Mehrfach-Voten führt dazu, dass manche Kliniken erst Monate nach dem Erhalt des Erst-Votums tatsächlich an der Studie teilnehmen können, da ihre zuständige Ethik-Kommission die Bestätigung des Erst-Votums aus vielfältigen Gründen (Tagungshäufigkeit der jeweiligen Ethik-Kommission, Uneinigkeit in der Diskussion der Studie,

Änderungsvorschläge) verzögert. Beispielsweise konnten die teilnehmenden Kliniken in Nordrhein-Westfalen mit einer Studie erst einige Monate später beginnen als alle anderen Bundesländer, da die zuständige Ethik-Kommission das Erst-Votum noch nicht bestätigt hatte. Dies führte zu einer Verzögerung des Studienablaufs in der Rekrutierungsphase und zu einer sich daran anschließendem verlängerten Follow-Up-Phase.

Mit der zeitlichen Verzögerung des Studienbeginns in einzelnen Regionen werden die Folgekosten für die Studie erhöht. Erstens wird die Zielerreichung, d.h. die vollständige Einbringung der Patientinnen gemäß der Sollvorgabe, in Frage gestellt, zweitens müssen die Mittel für Dokumentation und Monitoring der laufenden Studie, aber auch für das Follow-Up, länger zur Verfügung stehen.

Ein kleiner Prozentsatz (< 5%) der Studien wird, obwohl von der Ethik-Kommission des Leiters der Klinischen Prüfung (LKP) positiv bewertet, von der zuständigen Ethik-Kommission der zuständigen Prüfarzte negativ bewertet. Dies verhindert die Teilnahme aller zu dieser zuständigen Ethik-Kommission gehörenden Kliniken.

In der Praxis der GABG bedeutet die Zusammenarbeit mit den lokalen Ethik-Kommissionen ein Vielfaches an Mehrarbeit. Wenn das Erst-Votum ausreichen würde, könnten erhebliche Kosten eingespart werden. Die lokalen Ethik-Voten kosten je nach Aufwendigkeit der Studie bei der Ersteinreichung zwischen Euro 250,- und Euro 750,-. Für ein Amendment fallen entweder gar keine Kosten an oder sie liegen bei Beträgen bis zu höchstens Euro 750,--.

Bei durchschnittlich 50 Kliniken, die an einer multizentrischen Studie teilnehmen, fallen neben dem Erstvotum mindestens ca. 15 weitere Votes an, die jeweils wertvolle Zeit in Anspruch nehmen und auch Kosten verursachen, die nicht immer vom Sponsor einer Studie getragen werden. Bei den nicht von der Industrie gesponserten Studien, die nach DFG-Richtlinien gefördert werden, z.B. von der Deutschen Krebshilfe, wurden die Kosten bisher von den Kliniken selbst getragen. Allerdings wurden die Kosten für die Votes von den Ethik-Kommissionen von vorneherein geringer angesetzt.

Die neue EU-Richtlinie zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln vom 4.4.2001 sieht vor, dass bis Mai 2003 diese in deutsches Recht implementiert werden muss, d.h. die Richtlinie muss im Mai 2003 erlassen werden, damit sie im Mai 2004 wirksam werden und damit angewendet werden kann (Deutsch, 2002, S.40). Davon betroffen ist hauptsächlich das Arzneimittelgesetz (AMG) mit den §§ 40 ff.

Die Richtlinie sieht vor, dass jeder EU-Mitgliedsstaat zukünftig ein Verfahren festlegt, „welches ermöglicht, dass – unabhängig von der Anzahl der Ethik-Kommissionen, die in eine im Inland durchgeführte multizentrische Arzneimittelstudie tatsächlich involviert sind - nur eine einzige Stellungnahme herbeizuführen ist“ (Hägele, 2002, S. 36). Positive Ethik-Voten mussten bisher in Deutschland nicht begründet werden, mit der EU-Richtlinie hat die sog. „Master-Kommission“ die Aufgabe, auch eine positive Stellungnahme mit Gründen zu versehen (Deutsch, 2002, S. 39).

Die Stellungnahme muss innerhalb von 60 Tagen nach Eingang des vollständigen ordnungsgemäßen Antrags beim Antragsteller eingehen. Werden Nachbesserungen im Antrag z.B. zum Studienprotokoll oder zur Patienteninformation erwünscht, beginnt diese 60 Tage-Frist erst mit Einreichung des nachgebesserten Antrags. Unklar bleibt, ob die Studie begonnen werden kann, wenn nach Ablauf der sechzig-tägigen Frist keine Einwände erhoben worden sind (ebd., S. 40). Kann man dann von einer „implizierten Genehmigung“ ausgehen? Insgesamt wird die Richtlinie von Juristen als mit „heißer Nadel gestrickt“ und als „nicht von Fachleuten verfasst“ beurteilt.

Berechnet man diese auf den Antragsteller einer klinischen Studie zukommenden Fristen und bedenkt dann die durch die zahlreichen lokalen Ethik-Kommissionen zusätzlich entstehenden Fristen, liegt die Zeit von der Einreichung des Antrags bis zum Beginn der Studie bei mindestens 60 Tagen, wahrscheinlicher aber zwischen zwei Monaten und einem halben Jahr. Dies hängt u.a. von der Schnelligkeit der lokalen Ethik-Kommission ab. Die längste Frist einer durch die GABG eingereichte Studie betrug 15 Monate.

Obwohl die Richtlinie eine Vereinfachung bringen soll, bedeutet sie vor dem Hintergrund des deutschen Landes- und Landesrecht keine wirkliche Erleichterung. Man kann sagen, dass „viele Ethik-Kommissionen den Brei verderben“, und der Zeit- und Kostenfaktor „Ethik-Kommissionen“ weiterhin nicht zu unterschätzen ist.

2.2 Finanzierung

2.2.1 Finanzierung durch Grundmittel und Verwaltung

Hochschulen werden grundsätzlich aus Landesmitteln und Verwaltungseinnahmen finanziert. Da die Landesmittel im letzten Jahrzehnt kontinuierlich gesunken sind, sind Hochschulen zur Wahrnehmung ihrer Forschungsaufgaben zunehmend auf die Verwaltungseinnahmen und auf Drittmittel angewiesen (vgl. Dunst, S. 2001, S. 40). Gleichzeitig nimmt der Anteil der Ausgaben für Forschung im Verhältnis zu den Ausgaben für die Lehre ab (ebd.). Auch die geplanten Veränderungen durch das Vergütungssystem in den Kliniken werden eher zu einer Verschlechterung des Spielraums der Mittel für klinische Forschung führen (ebd.).

Diese Finanzierungssituation führt dazu, dass Hochschulen zunehmend auf Drittmittel angewiesen sind, um ihre Forschungsaufgaben erfüllen zu können. Von diesem Missverhältnis ist auch die klinische Forschung betroffen.

Klinische Forschung steht zudem hinter der experimentellen, eher grundlagenorientierten Forschung zurück. Es fließen mehr Mittel in die Grundlagenforschung als in die angewandte Forschung. Der Stellenwert der klinischen Forschung wird als zweitrangig gesehen, was sich u.a. in der schlechteren Bewertung der Promotionen und Habilitationen, aber auch grundsätzlich im Vorzug einer experimentellen grundlagenorientierten Arbeit gegenüber der Wahl einer klinischen Studie zeigt (ebd.).

Innerhalb der Onkologie liegen die Forschungsschwerpunkte in Deutschland wie in den USA eher bei der Krebsentstehung, Tumorbiologie, Immunologie und der präklinischen Therapie als bei der Therapieoptimierung. Für epidemiologische Forschung und für Rehabilitationsforschung wird in Deutschland gar kein Geld ausgegeben: „Entscheidend ist jedoch, dass in den USA 18% der Forschungsressourcen für klinisch-onkologische Therapiemaßnahmen eingesetzt werden. In der Bundesrepublik dagegen werden nur etwa 1% der Forschungsgelder für diesen Schwerpunkt ausgegeben“ (Kreienberg, 1998, S. 26). Soweit zur Förderung der klinischen Forschung durch die öffentliche Hand.

2.2.2 Finanzierung durch Drittmittel

Klinische Forschung in der Onkologie wird i.d.R. durch Stiftungen und Drittmittel finanziert. Unter den Stiftungen sind die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und die Deutsche Krebshilfe e.V. die wichtigsten Geldgeber. Drittmittel der Industrie für onkologische Forschung kommen v.a. aus der Pharmazeutischen Industrie. Dies trifft auch für die GABG zu: Die Fördermittel für die GABG IV-Studien kamen zu wesentlichen Teilen von der Deutschen Krebshilfe, zu einem geringeren, aber nicht unerheblichen Teil aus der Pharmazeutischen Industrie. Die aktuellen Studien der GABG werden hauptsächlich aus Mitteln der Pharmazeutischen Industrie, sowie von großen internationalen Forschungsgruppen finanziert, deren Mittel letztendlich auch aus der Pharmazeutischen Industrie kommen.

Durch die Drittmittelfinanzierung ist es möglich, die in den Therapieoptimierungsstudien genutzten Medikamente teilweise kostenlos bereitzustellen. In vielen Studien sponsert das Unternehmen die kostenlose Medikation für jede zweite Patientin, d.h. 50% der Behandlungskosten werden eingespart. Diese Verringerung der Behandlungskosten führt zu einer durch klinische Forschung induzierten Kostensenkung und nicht zu einer Erhöhung der Kosten für das öffentliche Gesundheitswesen - wie klinischen Studien oft vorgeworfen wird (vgl. Costa, 1998, S. 137).

Eher selten werden auch Drittmittelstellen an Universitätskliniken von der Pharmazeutischen Industrie finanziert, um die Durchführung zeit- und fristgerechter, mit hoher Datenqualität versehener klinischen Studien zu gewährleisten (vgl. Neis, 1995, S. 272).

Die Knappheit der Ressourcen und der zu geringe Stellenwert der klinischen Forschung im Ansehen der öffentlichen Hand in Deutschland führt dazu, dass die Förderung der klinischen Forschung in Deutschland eher bescheiden ausfällt. Auch heute noch kann die provokatorische Frage gestellt werden, ob finanzielle Anreize überhaupt zu einer verbesserten Forschung führen würden: „Hier ist jedes Klagen nach mehr Geld sinnlos. Wichtiger scheint es zu sein, über die Strukturen, Inhalte und Aufgaben der klinischen Forschung grundlegend nachzudenken“ (Kreienberg, 1998, S. 26).

2.3 Rechtliche Vorschriften

Auch wenn die oben dargestellten Vorschriften für die Durchführung klinischer Forschung sich grundsätzlich als wichtig und förderlich für die Regelung einer einheitlichen Vorgehensweise bei der Durchführung nationaler und internationaler Studien erweisen, können sie sich zeitweise als hinderlich herausstellen. Es soll hier beispielhaft auf die Abweichungen der Vorschriften der deutschen Bestimmungen im Vergleich zu den internationalen eingegangen werden, z.B. die Funktion des Leiters der klinischen Prüfung (LKP), des Prüfarztes und des restlichen Studienteams betreffend.

Leiter Klinische Prüfung (LKP)

Die Institution des LKP als verantwortliche Person für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung gibt es innerhalb der Europäischen Union nur in Deutschland. Der LKP muss approbierter Arzt sein und mindestens zwei Jahre Erfahrung mit der Durchführung klinischer Studien nachweisen können.

In anderen Ländern der EU liegt die Verantwortung für die Studie beim Sponsor der Studie: „Insofern wäre davon abzuraten, die nationale Sonderregelung ‚LKP‘ durch weitergehende Qualifikationsmerkmale auszubauen- auch unter dem Aspekt der weiteren Verkomplizierung und den Konsequenzen für den Forschungsstandort Deutschland. Andererseits hält die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft den LKP für eine auch außerhalb Deutschlands nachahmenswerte Einrichtung, da der LKP die vom Sponsor unabhängige ärztliche Gesamtverantwortung für Planung und Ablauf der Studie sinnvoll ausfüllen kann“ (Stapff, 2001 b, S. 22). Der LKP haftet für das gesamte Personal, welches er verpflichtet ist, selbst auszusuchen.

Prüfarzt

Neben dem Leiter der Klinischen Prüfung werden auch sog. Prüfarzte mit der klinischen Forschung beauftragt. Auch beim Prüfarzt wird am Arztvorbehalt in der klinischen Forschung festgehalten, um die fachliche Qualifikation bei der Durchführung klinischer Studien sicherzustellen. Damit unterliegt der Prüfarzt/Prüfleiter im Zentrum rechtlichen Bestimmungen, auch er muss approbierter Arzt sein.

Des Weiteren darf nur ein Arzt Probanden über die Studie aufklären: „... jeder Patient (muss) von einem approbierten Arzt umfassend aufgeklärt werden. Die Aufklärung durch den Arzt soll den Patienten in die Lage versetzen, die Tragweite und Bedeutung der Studie einzusehen, dies ist u.a. die Voraussetzung für die Wirksamkeit der Einwilligung“ (Laupert, 2002, S. 13).

Study Nurse, Medizinische Dokumentare

Die Tätigkeiten aller anderen Beteiligten werden in Deutschland als nachgeordnet angesehen. In anderen Ländern ist es durchaus üblich, dass ärztliche Aufgaben von anderen Teammitgliedern ausgeführt werden, z.B. kann die Study Nurse die Patientin über die Studie aufklären. Dies führt zu einer wesentlichen Entlastung des Arztes, der laut eigenen Angaben mindestens eine halbe Stunde, oft auch eine Stunde, mit der

Aufklärung der Patientin verbringt. Nicht selten sind auch wiederholte Aufklärungsgespräche im Beisein der Angehörigen oder Freunde der Patientin gewünscht und notwendig (s. Kapitel IV 2.2.3.1).

Selbst wenn es in Deutschland zu einer Änderung der Rechtslage käme, wäre nicht damit zu rechnen, dass die Aufgabe der Aufklärung durch eine Study Nurse übernommen werden könnte. Die Einrichtung der Position einer Studienassistentin/ Study Nurse ist erst im Begriff sich zu entwickeln und durchzusetzen (s. Kapitel IV 1.4), so dass nicht jedes Prüfzentrum über eine solche verfügt. Selbst wenn es eine Study Nurse an einem Prüfzentrum gibt, ist es noch lange nicht selbstverständlich, dass sie durch ihr Vorhandensein zum Studienteam (Sponsor, Monitor, Investigator und Study Nurse), gehört (vgl. Laupert, S. 14).

Sofern der Arzt keine Unterstützung durch eine Study Nurse oder einen medizinischen Dokumentar hat, übernimmt häufig das Pflegepersonal neben der täglichen Stationsarbeit studienspezifische Aufgaben. Dafür ist dieses Personal weder ausgebildet noch besonders motiviert, da diese Aufgaben innerhalb der Arbeitszeit zusätzlich erledigt werden müssen. Unqualifiziertes Personal ist aber rechtlich nicht zulässig!

Strafrechtlich relevantes Verhalten bei Drittmittelforschung

Schließlich gibt es im Zusammenhang mit der Verletzung der rechtlichen Vorschriften Straftatbestände, die nicht unerwähnt bleiben sollten. Schwerste Vergehen im Zusammenhang mit klinischen Studien im Sinne des AMG sind die fehlende Aufklärung, fehlende Patienteneinwilligung, fehlendes positives Ethik-Votum und nicht vorhandene Patientenversicherung.

Ein weiterer, nicht so eindeutig als Vergehen erkennbarer Tatbestand, ist die mangelnde Datenqualität. Diese kann durch einfache Datenübertragungsfehler, aber auch durch bewusste Datenmanipulation entstanden sein. Dabei muss unterschieden werden zwischen Betrug und naiver Handlungsweise des Arztes oder anderer an der Durchführung der Studie Beteiligter: „So werden erhobene Daten verändert, um die Einschlusskriterien zu erfüllen,... um Nebenwirkungen zu unterdrücken, um Folgearbeit oder lästige Rückfragen des Monitors zu vermeiden, um Untersuchungsaufwand zu sparen oder ganze einfach, um dem Sponsor zuliebe komplette Bögen abzuliefern“ (Stapff, 2001 b, S. 115). Dies kann im schlechtesten Falle für den Prüfarzt zur „Anklage wegen Körperverletzung, zu zivilrechtlichen Forderungen (Schadensersatz) des Sponsors, berufsrechtlichen Konsequenzen“ führen (ebd.).

Im Falle des südafrikanischen Forschers Bezwoda z.B. ließen sich im Jahr 1999 gezielte Fälschungen nachweisen, die er nach eigenen Aussagen getätigt hatte, um die Ergebnisse seiner Studie vor der internationalen Fachwelt interessanter erscheinen zu lassen: "This was done out of a foolish desire to make the presentation more acceptable to an audience who I believed would have regarded CAF as a more familiar and more standard control arm" (Weiss, 2000, S. 1003). Diese bewusste grobe Täuschung der Fachwelt und der Patientinnen ist inzwischen mit berufs- und strafrechtlichen Konsequenzen geahndet worden.

2.4 Protokollerstellung

Protokollerstellung in der GABG

Schon manches ansatzweise gut überlegte Studiendesign ist nicht verwirklicht worden. Dafür gibt es verschiedene Gründe. Das Schreiben eines Studienprotokolls ist mit viel Arbeit verbunden. Zwischen dem euphorischen Gedanken an eine neue Studie und der Umsetzung in ein greifbares Studienprotokoll können Welten liegen. Der Aufwand dieses Arbeitsabschnitts einer Studie wird im Allgemeinen unterschätzt. Die Verpflichtung zur Ausarbeitung des Protokolls ist für einige Wochen eine umfangreiche Tätigkeit, die zudem Absprachen in nicht geringem Ausmaß zwischen Studienleiter, Statistik, Biometrie, Datenmanagement, Monitoring, Studienkoordination und der Pharmazeutischen Industrie mit sich bringt.

In internationalen Studiengruppen gibt es Personal für das „Medical Writing“, welches anhand der Vorgaben des Studienleiters das Protokoll erstellt.

Da in Deutschland klinische Forschung immer noch „nebenbei“ durchgeführt wird, muss ein Studienleiter diese Protokollentwicklung auch „nebenbei“ erledigen. Dass diese Aktivität neben der Klinikarbeit wesentlich länger dauert als die kontinuierliche Bearbeitung eines solchen Protokolls ist absehbar. Die Umsetzung einer Idee in ein fertiges Studienprotokoll dauert daher bei der GABG mindestens 1,5 Jahre.

Die Gefahr dieses Prozesses liegt darin, dass Grundsatzdiskussionen der gleichen Art, z.B. zur Rationale der Studie, immer wieder von Neuem begonnen werden. Besser wäre es, eine Fragestellung durch eine effiziente Protokollentwicklung und zügige Durchführung der Studie zu beantworten, um sich dann der nächsten Fragestellung widmen zu können.

In der GABG fehlt ein Mechanismus zur Zeiteinhaltung der Ablaufplanung. Außerdem führen unklare Zuständigkeiten dazu, dass Vorgänge innerhalb der GABG-Studienleitkommission und zwischen der GABG-Leitkommission und dem Vorstand der GABG hin und her geschoben werden, so dass eine uneinheitliche Vorgehensweise zu zeitlichen Verzögerungen führt.

Wenn die Entscheidung zur Durchführung einer Studie gefallen ist, ist nicht garantiert, dass sich ein Mitglied der Studienleitkommission bereit findet, die Protokollerstellung in die Hand zu nehmen.

Protokollerstellung mit internationalen Studiengruppen

Die Mitarbeit an der Protokollerstellung internationaler Studiengruppen gestaltet sich umso langwieriger und schwieriger. Schon im Vorfeld müssen Kontakte zu der internationalen Gruppe, und falls sie nicht der Sponsor der Studie ist, auch zum Sponsor aufgebaut werden.

Möchte die GABG Einfluss nehmen auf internationale Protokolle, muss sie bei den Gremien in den entscheidenden Sitzungen anwesend sein. Dies gelingt nicht, wenn der Studienleiter in den Klinikalltag voll eingebunden ist und die notwendige Reisezeit

nicht hat und/oder nicht einkalkulieren kann. Nur wer an der Protokollerstellung teilnimmt, gehört zum „inner circle“ der Gruppe (vgl. von Minckwitz, 2001 a, S. 44).

Möchte der Studienleiter gar eigene Ideen in internationale Protokolle einbringen, bedeutet dies einen erheblichen Zeit- und Kostenfaktor. Zusätzlichen Einsatz fordert die Überzeugung der Verantwortlichen von der Idee, das Herstellen und Halten der Kontakte zu den internationalen Meinungsbildnern und die realistische Planung des Budgets für die Studie (ebd).

2.5 Desinteresse an klinischer Forschung

Ein weiterer hinderlicher Faktor schon bei der Planung der Studien liegt im geringen Interesse an klinischer Forschung in der deutschen Öffentlichkeit, aber auch verschiedener anderer Gruppen. Dieses Desinteresse muss bei der Planung klinischer Studien zumindest mitbedacht werden.

2.5.1 Klinische Forschung in der Öffentlichkeit

Die Studienkultur in Deutschland ist tendenziell forschungsfeindlich. Die Erforschung des Neuen wird generell mit einer gewissen Skepsis beäugt. Zum Beispiel wird die Diskussion um embryonale Stammzellen in anderen Ländern wie z.B. Großbritannien viel offener oder in manchen Ländern wie z.B. in Amerika nicht so tiefsinnig geführt wie in Deutschland. Das therapeutische Klonen ist in vielen Ländern erlaubt. Das deutsche Misstrauen überwiegt generell das Interesse an der Erforschung des Neuen.

Das forschungsfeindliche öffentliche Klima in Deutschland wird von den meisten Autoren, die sich mit klinischer Forschung befassen, moniert. Das Wort „Therapiestudie“ muss in der öffentlichen Diskussion positiv besetzt werden und dem Publikum muss klar gemacht werden, dass nur auf diesem Wege die Qualität der Krebstherapie verbessert werden kann (vgl. Marx, 1998, S. 35).

Das Ansehen von Klinischen Studien wird überschattet vom Vorurteil als Teilnehmer an einer Studie ein „Versuchskaninchen“ zu sein. Betroffene und Nicht-Betroffene glauben, dass die Medizin an ihnen ausprobiert und herumexperimentiert: „Gesundheitswissenschaftler, Ärzteschaft, Arzneimittelindustrie und Wissenschaftler haben es versäumt, dieses schiefe Bild in der Öffentlichkeit gerade zu rücken“ (Victor, 1997 a, S. 491).

Patienten gelten besonders bei Phase I Studien, als Versuchskaninchen, die sich an die Industrie verkaufen (VfA, 1997, S. 16). Da die GABG ausschließlich Phase III Studien durchführt, ist sie zumindest vor der Unterstellung sicher, dass Patientinnen nur aus monetären Erwägungen an einer Studie teilnehmen. Dokumentationshonorare werden wegen des erhöhten Arbeitsaufwands in den Kliniken ausschließlich an die Kliniken und nicht an Patientinnen gezahlt.

Es ist versäumt worden der Öffentlichkeit die Vorteile einer Studienteilnahme wie z.B. die engmaschige und damit intensive Betreuung zu vermitteln. Die Ergebnisse einer Studie von M. Gnant, Universitätsklinikum Wien, welche mit einem Vortrag bei der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Jahr 2000 erstmalig und auf nachfolgenden Kongressen mit dem Titel „Klinische Studien retten Leben“ vorgestellt wurden, zeigen einen deutlichen Überlebensvorteil für Patientinnen, die an Studien teilnehmen (vgl. Gnant, 2000). Unter Bezugnahme auf diese Ergebnisse steht fest, dass die Teilnahme an klinischen Studien das Risiko, an Brustkrebs zu sterben, um 37% verringert (M. Kaufmann, Vortrag zur Brustkrebsversorgung, DGGG, 2002). Dieses Wissen muss sich erst in der Fachwelt durchsetzen, bevor es überhaupt in die Öffentlichkeit getragen werden kann.

Die nachfolgende Grafik sollte jeder mit klinischen Studien befasste Arzt und das Dokumentationspersonal, aber auch die Öffentlichkeit kennen:

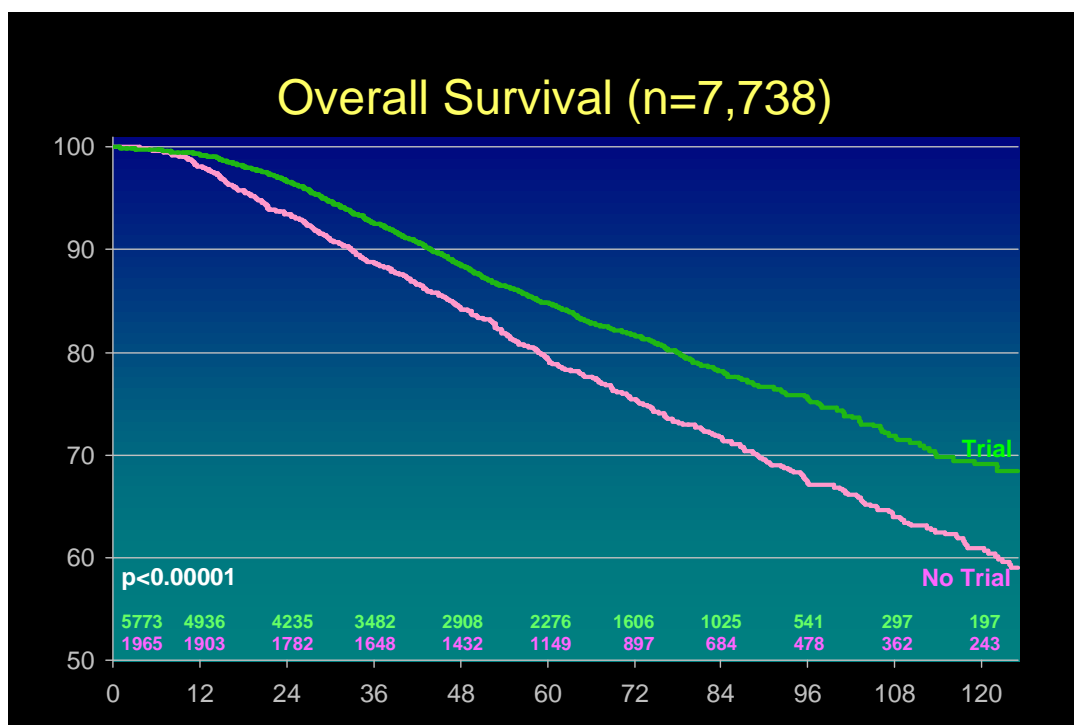


Abbildung 1: Verbesserte Überlebensrate für Patientinnen in Studien (vgl. Gnant, 2000)

Der Öffentlichkeit ist nicht bewusst, dass z.B. heutige OP-Methoden und Therapien das Ergebnis der Bereitschaft der vorherigen Generation, an klinischen Studien teilzunehmen, sind. Sie sehen nicht den Zusammenhang zwischen der Studienteilnahme von Patienten, die lange vor ihnen erkrankt waren oder von Gesunden, die sich zur Verfügung stellten, und heutiger Behandlung.

Besonders prägnant ist z.B. der Erfolg der Reduktion der radikalen Mastektomie nach Halsted seit den 80 er Jahren. Heute kann Brust erhaltend operiert werden, weil sich vor 20 – 30 Jahren zahlreiche Frauen zur Mastektomie bzw. Brust erhaltenden OP (BET) haben randomisieren lassen. Studien der NSABP konnten eindeutig zeigen, dass die BET keine Nachteile für die Rezidiv- und die Überlebensrate bringt (vgl. Fisher, 1992).

Das schlechte Ansehen von klinischen Studien in der Öffentlichkeit zeigt sich auch in der langsamen Rekrutierung von Patientinnen in Studien im Vergleich nicht nur zu amerikanischen, sondern auch zu europäischen Ländern: "Hier wäre es dringend nötig, in der Öffentlichkeit Verständnis und Akzeptanz für Klinische Forschung, gerade auch in Fächern wie der Onkologie, zu steigern" (Stock, 1998, S. 38).

Die Studie der Boston Consulting Group zeigt bei einer Befragung von 300 Personen mittleren Alters mit chronischen Erkrankungen (keine Krebspatienten) die Diskrepanz zwischen der Einschätzung der Wichtigkeit von Studien generell und der Wahrscheinlichkeit, selbst an einer klinischen Studie teilzunehmen: „Über 80 Prozent der Befragten halten klinische Prüfungen für wichtig bzw. sehr wichtig. ... Trotz dieser hohen Wertschätzung halten es aber nur 13 Prozent der befragten Patientinnen für wahrscheinlich, dass sie selbst einmal an einer klinischen Studie teilnehmen werden; über 60% halten dies sogar für unwahrscheinlich“ (BCG, 2001, S. 55/56).

Geschichtlich könnte man die mangelhafte Studienkultur der Deutschen im Zusammenhang mit erheblichem Missbrauch von Versuchen mit (gesunden) Menschen zu Studienzwecken im Nationalsozialismus sehen. Die besondere Situation vor und während des zweiten Weltkriegs in Deutschland kann zu einer grundlegend ablehnenden Haltung gegenüber klinischen Studien geführt haben.

Ein anderer Grund könnte „in der Kleinstaatlichkeit und im Föderalismus“ als politische Parallele zur Durchführung von klinischen Studien in Deutschland gesehen werden. Föderale, kleinstaatliche Strukturen sind insofern zu erkennen, als Kliniken bzw. ihre Ärztliche Leitung in Deutschland lange Zeit vorzugsweise eigene Studien mit naturgemäß kleinen Patientenzahlen durchgeführt haben. Dies steht im diametralen Gegensatz zum Gedanken an Forschungsk Kooperationen in multizentrischen Studien und kann damit auch in der Öffentlichkeit kein großes Interesse an Studien generieren.

2.5.2 Klinische Forschung in den Medien

Das Thema klinische Studien wird in den Medien viel zu wenig diskutiert. Es wird dann diskutiert, wenn Skandale an die Öffentlichkeit gelangen, die dem Image von klinischen Studien eher schaden als nützen. Durch Skandale aufgerührte Grundsatzdiskussionen um klinische Forschung in der Laienpresse (vgl. Costa, 1998, S. 133) ist der falsche Ort, um die Mängel und die Unterbewertung der klinischen Forschung zu diskutieren. Stattdessen müssten Debatten um die Probleme der klinischen Forschung in den Zeitschriften der Fachorgane geführt werden (ebd., S. 134).

Verbreitet sind Meldungen von Ergebnissen von Studien zu neuen Therapien und Medikamenten, die viel versprechend klingen wie z.B. „Frankfurter Ärzte melden sensationelle Erfolge. Pille gegen Brustkrebs“ als Aufmacher in der meist gelesenen Tageszeitung Deutschlands (vgl. „Bild“, 3.2.2000) oder „Sind Hormone doch Schuld? Brustkrebs“ (vgl. „Journal für die Frau“, 1998). Diese Art der Berichterstattung lässt falsche Hoffnungen aufkommen.

Die Richtigstellung der Verhältnisse mit der verständlichen Darstellung der Studie und der Methodik, die zu ihrem Ergebnis geführt haben, ist unerlässlich. Die davor liegende Arbeit bis zur Ergebniserzeugung durch langwierige klinische Studien wird nur am Rande erwähnt. Zeitliche Abläufe von klinischen Studien sowie die Wichtigkeit der Teilnahme der Frauen an diesen Studien wird im Nebensatz erwähnt oder wenig bis gar nicht thematisiert. Der Spiegel erwähnt immerhin in einem Artikel zur „katastrophalen Versorgungslage bei der Behandlung des Mammakarzinoms der Frauen in Deutschland“, dass ein Brust- oder Mamma-Zentrum „regelmäßig an klinischen Studien teilnehmen“ sollte (Der Spiegel, 2002 a, S. 210).

Auf der anderen Seite bringen gerade Zeitschriften mit hoher Auflage und einem Niveau, welches die Mehrheit der Bevölkerung erreicht, großen Nutzen. Diese Medien eignen sich besonders gut für Themen wie z.B. die Prävention, weniger zur Verbreitung von Sinn und Zweck klinischer Studien. Trotzdem müssten verständlich dargestellte Studienergebnisse in den Medien viel stärkere Verbreitung finden.

Weit mehr Medieninteresse erhält das „Outen“ von Betroffenen in diversen bekannten Zeitschriften sowie die präventive Arbeit mit zahlreichen Beiträgen z.B. im Brustkrebs-Monat Oktober v.a. in Frauenzeitschriften. Wichtig ist das „Outen“ von bekannten Schauspielerinnen, Fernsehansagerinnen, Politikerinnen oder anderen im öffentlichen Leben stehenden Frauen. Durch positive Beispiele wie der Politikerin Regine Hildebrandt (+), der Fernsehmoderatorin Alida Gundlach und der Schriftstellerin Elke Heidenreich wird das Thema Brustkrebs enttabuisiert und das Wissen zum Brustkrebs zum Allgemeinwissen gemacht. Dies hilft in gewisser Weise auch, den Weg zur Studienteilnahme zu ebnen, indem das Thema Brustkrebs in den Vordergrund gerückt wird und die den erkrankten Frauen zukommende Therapie bekannt wird. Ob die Behandlung allerdings im Zusammenhang mit Studien steht, bleibt im Ungewissen.

2.5.3 Interesse von gesunden Frauen

Frauen sind heute generell aufgeklärter, haben aber wenig Kompetenz, was Brustkrebs angeht und was die Teilnahme an Präventionsstudien betrifft. Gesunde Frauen, zu Risikogruppen gehörende Frauen oder Patientinnen haben in Deutschland negative oder bestenfalls gar keine Vorstellungen davon, wie klinische Studien ablaufen und welchen Beitrag sie durch ihre Teilnahme für eine klinische Studie leisten könnten.

Das Bewusstsein für Brustkrebs steigt in dem Maße, in dem es im eigenen Umfeld Betroffene gibt. Da inzwischen jede 10. Frau an Brustkrebs erkrankt (s. Kapitel I), sind mit diesem Thema weit mehr Menschen befasst als noch in den 80er Jahren. Vor allem die weibliche Verwandtschaft, Freundinnen, Kolleginnen haben Anteil an den Schicksalen, der an Brustkrebs erkrankten Frauen. Jede Frau kennt heute mindestens eine andere Frau, die Brustkrebs hat.

Allerdings ist die Teilnahme von gesunden Frauen an Aufklärungsveranstaltungen sehr gering. Bei einer Veranstaltung zur Aufklärung über Brustkrebs im Jahr 2002 waren von ca. 40 Teilnehmerinnen zwei gesund oder noch nicht erkrankt! Das Interesse

entsteht erst mit der Erkrankung, vorher will „Frau“ i.A. nicht mit diesem Thema konfrontiert werden. Veranstaltungen, die den präventiven Ansatz in den Vordergrund stellen, hängen wesentlich davon ab, ob es gelingt, die Zielgruppe überhaupt zu erreichen.

Leider hat sich bei gesunden Frauen auch der spezielle Wert der Früherkennung bei Brustkrebs noch nicht im notwendigen Maße hergestellt. Das Bewusstsein: „Je früher die Krankheit erkannt wird, desto günstiger die Prognose“ hat sich noch nicht genügend gebildet.

Initiativen zur Verbreitung dieses Wissens gibt es vielfältige. Unter der Schirmherrschaft der Politikerin R. Süßmuth und auf Initiative von M. Kaufmann, Universitätsklinik Frankfurt/M., wurde 1995 die „Aktion Bewusstsein für Brustkrebs“ gegründet. Die „Aktion Bewusstsein für Brustkrebs“ wird unterstützt von einem Wissenschaftlichen Beirat mit zwölf Mitgliedern, von zehn kooperierenden Organisationen und 14 fördernden Unternehmen. Eine sehr erfolgreiche Aktion wurde gemeinsam mit dem „Landfrauenverband“ durchgeführt. Der Bericht darüber in einer der Zeitschriften des Landfrauenverbandes e.V. hat mit Sicherheit eine große Zielgruppe erreicht.

Das Interesse von gesunden Frauen soll auch durch Aktivitäten, wie sie z.B. die Susan G. Komen Breast Cancer Foundation organisiert, geweckt werden. Diese US amerikanische Organisation führt in den USA seit langem Läufe durch. Mittlerweile werden auch in Frankfurt beim sog. „Race for the Cure“ 5.000 Teilnehmer erwartet.

2.5.4 Interesse von Patientinnen

Geringes Interesse von Patientinnen an Studien

Seit der Verbreitung des Internet hat das Interesse an Studien leicht zugenommen, da Patientinnen sich über Therapien einfacher als bisher informieren können. Dennoch ist trotz besserer Information das Interesse an klinischen Studien nicht unbedingt höher. Das vordergründige Interesse der Patientinnen liegt darin, eine bestimmte Therapie oder ein bestimmtes Medikament zu erhalten, weniger aber einen „Input“ in eine Studie zu geben, um evtl. ein besseres Behandlungsergebnis zu erreichen oder für zukünftige Generationen einen „Benefit“ zu erzielen.

Das Interesse von Patientinnen an Studien teilzunehmen, wird auch durch den Schweregrad der Erkrankung gesteigert: „Je höher der Schweregrad, desto größer die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient an klinischen Prüfungen teilnimmt“ (BCG, 2001, S. 55). Die BCG führt diese Diskrepanz auf den „hohen Standard der durch die Krankenversicherung abgedeckten Gesundheitsversorgung in Deutschland“ zurück (ebd., S. 56).

In Deutschland wird das Interesse an Studien meistens erst dann geweckt, wenn viel versprechende Medikamente nur unter Studienbedingungen verschrieben werden, z.B. Herceptin. Da dieses Medikament ca. Euro 2.000,- pro Monat kosten würde, bleibt

vielen Patientinnen nur die Randomisation in eine Studie übrig. Die ist im Fall von Herceptin-Studien mit dem Risiko verbunden, dass die Patientin in den Studienarm randomisiert wird, der kein Herceptin vorsieht. Die Wirksamkeit dieses Medikamentes soll durch die Studie eben erst nachgewiesen werden.

Vor allem im englischsprachigen Ausland, aber auch in einigen osteuropäischen Staaten ist das Interesse an Studien weitaus größer. Allerdings muss hierbei die Unterschiedlichkeit der Krankenversorgungssysteme und der Versichertenquote in europäischen, v.a. aber in US-amerikanischen Ländern bedacht werden. 16 % der Bevölkerung der USA ist nicht krankenversichert und damit auf kostenlose Medikation im Rahmen von Studien angewiesen (Medicare, 2003). Dort motiviert sich das Interesse an Studien allein schon aus finanziellen Gründen. Die Behandlung in einer Studie ermöglicht diesen Bevölkerungsschichten überhaupt erst Zugang zu Therapien, die sie sich sonst nicht leisten könnten.

Dazu kommt eine andere Studienkultur im Ausland. Das angelsächsische Denken ist sehr studienfreundlich. Man fokussiert sich auf den „Benefit“ der Studien für die Zukunft, nicht auf den möglichen Missbrauch der Beteiligten. Das Wissen darüber, dass Studien notwendig sind, um Wissensfortschritte zu erzielen, ist weiter verbreitet als in Deutschland. In den Medien werden Fakten viel öfter als in Deutschland mit Studienergebnissen begründet.

Diese Faktoren führen dazu, dass sich Betroffene oder zu Risikogruppen Gehörige im Ausland selbst in Kliniken vorstellen, um die Möglichkeit der Teilnahme an einer Studie zu eruieren.

Informationsstand der Patientin

Als häufigster Grund für die Nicht-Teilnahme an einer Studie wird von Patientinnen in der gleichen Befragung oft der geringe Informationsstand genannt. Die Patienten fühlen sich zu fast 60% nicht ausreichend informiert. Angst vor der Teilnahme an einer Studie spielt mit 8% nur eine sehr geringe Rolle.

Die Patientinnen möchten durch den Hausarzt/Facharzt über klinische Studien aufgeklärt werden. Tatsächlich haben aber nur 13% mit ihrem behandelnden Arzt über klinische Studien gesprochen (BCG, 2001, S. 67). Patientinnen in Deutschland nehmen demnach keine aktive Rolle in ihrer Aufklärung über klinische Forschung ein. Sie warten ab, bis man auf sie zukommt.

Angesichts der mangelnden Ausbildung der Mediziner in klinischer Forschung stellt sich jedoch grundsätzlich die Frage, inwieweit niedergelassene Ärzte in der Lage sind, die Patientin über klinische Forschung aufzuklären. Können Sie die Vorteile für die Patientinnen so darstellen, dass sie diese motivieren können an einer Studie teilzunehmen?

Es fehlt die aktive Aufklärung der Ärzte und anderer an klinischer Forschung beteiligter Personen über Wert und Bedeutung klinischer Studien. Vorträge zur Bedeutung der

Teilnahme an klinischen Studien für die Patientinnen könnten bei Informationstagen für Patientinnen angeboten werden.

Aufklärung durch das Internet

Aufklärung über Studien geschieht heute bei den unter 50jährigen verstärkt durch das Internet, die ältere Generation verlässt sich eher auf den behandelnden Arzt oder die Printmedien. Allerdings scheinen die deutschen Internet-Seiten der Universitäten, der Pharmazeutischen Industrie oder der Studiengruppen noch nicht aussagekräftig genug zu sein, sodass die Deutschen im Vergleich zu den anderen europäischen Ländern die zweithäufigste Besuchergruppe (nach den US-Amerikanern) des Internet-Informationsdienstes „Center watch“ aus Boston sind (BCG, 2001, S. 69). Sie überspringen die Hürde der englischen Sprache, da ihr Informationsbedarf offenbar sehr groß ist.

Immerhin versuchen verschiedene Organisationen wie z.B. die Deutsche Krebsgesellschaft sämtliche laufende Studien zu erfassen und in das Internet zu stellen. Da es kein zentrales Studienregister in Deutschland gibt, wissen viele Patienten nicht, an wen sie sich bei Interesse an einer Studienteilnahme wenden sollen. Die GABG ist seit dem Jahr 2000 im Internet (www.gabg.de) vertreten. Seitdem melden sich zunehmend Patientinnen oder oft auch Angehörige von Patientinnen telefonisch oder per Internet, um Auskunft über Studien und Teilnahmemöglichkeiten zu bekommen.

Patientinneneinwilligung

Bei der Planung der Studien spielt die Abschätzung der Bereitwilligkeit der Patientinnen, an Studien teilzunehmen, eine wichtige Rolle. Je nach Studie müssen Maßnahmen ergriffen werden, um Patientinnen von Sinn und Zweck der Studie zu überzeugen. Da die Durchführbarkeit der Studie eng mit der Teilnahmebereitschaft zusammenhängt, werden von der GABG z.T. in Zusammenarbeit mit professionellen PR-Agenturen Patientinneninformationen, Poster und Aufklärungsbroschüren speziell für eine Studie entwickelt. Besonders in Präventionsstudien ist viel Überzeugungsarbeit zu leisten.

Mit der Einwilligung in die Studienteilnahme durch die sog. Patienteneinwilligung oder „Informed consent“ wird der Patientenautonomie Rechnung getragen und die Freiwilligkeit der Studienteilnahme bestätigt (vgl. Kettner, 2002, S. 45).

2.5.5 Interesse von Ärzten an klinischer Forschung

Auf der anderen Seite ist das Interesse von Ärzten an klinischen Studien ebenfalls sehr gering. Dies ist begründet in der generellen Unterbewertung klinischer Studien, welche wiederum an die mangelnde Ausbildung der Mediziner gekoppelt ist. Weder die theoretische noch die klinische Ausbildung, aber auch der Klinikalltag berücksichtigen klinische Studien in ausreichendem Maße. Es fehlen dementsprechend „professionelle Support-Strukturen“ (Neis, S. 272) in der Organisation des deutschen Klinikalltags (Victor, 1997 a, S. 491).

Auch die Boston Consulting Group kommt in ihrer Studie zu diesem Ergebnis: „Die patientenorientierte klinische Forschung leidet in Deutschland ... an entsprechend zugeordnetem Personal. Der Mangel an Freistellungsmöglichkeiten und die derzeit nicht vorhandene Trennung von der Krankenversorgung erschwert die Durchführung klinischer Forschung.... Diese infrastrukturellen Mängel sind die wesentlichen Faktoren, die dazu führen, dass klinische Prüfungen an deutschen Kliniken häufig nicht professionell genug geplant und durchgeführt werden“ (BCG, S. 49).

Derart unaufgeklärte Ärzte empfinden klinische Forschung eher als lästige „Nebenbeiaufgabe“, die neben dem zuweilen aufreibenden Klinikalltag auch noch bewältigt werden muss. Im Klinikalltag laufen Studien nur peripher mit. Nur selten wird offizielle Arbeitszeit für die Bearbeitung klinischer Studien gewährt.

Die Umfrage der GABG bei 100 teilnehmenden Zentren zeigte, dass 72 % der Ärzte die Arbeit für klinische Studien durch unbezahlte Überstunden und 5 % durch bezahlte Überstunden in ihrer Freizeit erledigen. In Universitätskliniken wird offizielle Arbeitszeit in geringem Masse, in anderen Krankenhäusern in der Regel überhaupt nicht zur Verfügung gestellt. Studien werden also nebenbei tagsüber oder im Dienst abends bzw. nachts oder in der Freizeit erledigt. Die Bearbeitung von Studien bringt demjenigen, der die Arbeit leistet, kaum Meriten, bestenfalls die Anerkennung des Chefs. Zusätzliche finanzielle Vergütung ist nicht vorgesehen. Somit ist die Bearbeitung von Studien eher karrierehinderlich und wird in vielen Fällen nur auf Anweisung des Klinikchefs mit dementsprechender Motivation durchgeführt. Selten fühlt ein angehender Arzt eine „Berufung zu Studien“.

Auch in diesem Punkt ist die Situation im englischsprachigen Raum eine andere. Sowohl in Großbritannien als auch in den USA gibt es Forschungsstellen in der Klinik. Es wird nicht als karrierefeindlich angesehen, sich der Forschung zu widmen. Forschung ist eine ebenso wichtige Aufgabe wie Klinik. Das Ansehen eines Forschers ist nicht geringer als das des Klinikers. „Vor allem in den angelsächsischen Ländern bieten viele Unikliniken professionelle Infrastrukturen, angefangen von gut ausgebildeten „Research-Nurses“ über Studien-Apotheker bis hin zu Prüfärzten, die mehr oder weniger ausschließlich für diese Aufgaben abgestellt sind“ (Neis, 1995, S. 272).

Letztlich wirken sich diese Voraussetzungen unzulänglicher Bereitstellung von Ressourcen in deutschen Kliniken zur Durchführung von klinischer Forschung auf das Interesse von Ärzten an klinischer Forschung massiv aus. Unter den herrschenden Bedingungen kann sich derzeit nur in Ausnahmefällen eine solches Interesse bilden.

2.6 Qualität der Zentren

2.6.1 Selbsteinschätzung der Prüfzentren

Als hinderlich für die spätere Durchführung der Studien kann sich bei der Planung die Abschätzung der tatsächlichen Qualität der Zentren erweisen.

Solange es sich um relativ „einfach durchzuführende“ Studien wie z.B. der GABG IV handelt, sind die meisten Zentren in der Lage, diese durchzuführen. Sobald es sich aber um Zulassungsstudien handelt oder um internationale Studien, die nach FDA-Richtlinien durchgeführt werden müssen, ist abzusehen, dass sich die Teilnahme der Zentren als schwierig erweisen kann.

Bei einer internationalen Studie musste die GABG feststellen, dass trotz gegenteiliger Beteuerungen die Klinik nicht in der Lage war, die sehr aufwendige Dokumentation zu leisten. Solche Kliniken haben dann entweder selbst **vor** ihrer Initiierung in die Studie die Studienbeteiligung abgesagt oder, was weitaus kostspieliger ist, nach ihrer Initiierung keine Patientinnen eingebracht.

Im schlechtesten Fall wird von der Klinik die Teilnahme **nach** der Einbringung von Patientinnen wieder abgesagt. Nach dem „Intent-to-treat“ Prinzip muss jede randomisierte Patientin so lange wie im Studienprotokoll vorgesehen weiter beobachtet werden. Dies hat zur Folge, dass die Klinik als „Follow-Up-Klinik“ bei der GABG über den gesamten Zeitrahmen der Studie weitergeführt und monitoriert werden muss. Dies ist umso ungünstiger, je weniger Patientinnen in der Studie sind, sodass sich ein Monitorbesuch in dieser Klinik nicht mehr rechnet.

Oft geht die Selbstüberschätzung der eigenen Kapazitäten und der Leistungsfähigkeit mit den vom Monitoring aufgedeckten Protokollverletzungen einher. Die GABG hat die Defizite gerade der Kliniken, die behaupteten, nach GCP/ICH konformen Regeln vorzugehen, durch Rückmeldung der Monitore und des Sponsors erst nach Einschluss von Patienten in die Studie erfahren. Die Kliniken haben teilweise große Probleme mit der Umstellung auf wesentlich strengere Vorschriften als sie noch in den 90er Jahren in Deutschland, z.B. bei der Durchführung der GABG IV- Studien, befolgt wurden.

Prüfzentren werden mit sog. „Site Closure Visits“ geschlossen, wenn trotz Initiierungsbesuch in einer vereinbarten Zeitspanne keine Patientin eingebracht wurde. Dies betrifft bei komplexen, internationalen Studien im schlechtesten Fall ca. ein Drittel der ursprünglich als Teilnehmer gemeldeten Zentren. In die Zukunft projiziert bedeutet dies für die Studie, dass die vertraglich festgelegte Mindestanzahl von Patientinnen nicht eingehalten werden kann. Da der Kostenaufwand für initiierte und dann wieder geschlossene Kliniken erheblich ist, sollten solche Kliniken möglichst nicht in der Planung berücksichtigt werden.

In etwa einem von 100 Fällen, bittet eine Klinik von sich aus um Schließung ihres Zentrums, da die Kapazitäten des Zentrums überschätzt wurden. Dies ist vor allem bei den Zentren der Fall, die zum ersten Mal an einer internationalen Studie teilgenommen

haben und sich v.a. der organisatorischen und personellen Anforderungen nicht bewusst waren.

Inzwischen dürfte das Bild sich in der GABG drastisch geändert haben. Alle Zentren, die an internationalen Studien teilnehmen, sollten genug Expertise gewonnen haben, um in Zukunft für jede Studie gerüstet zu sein.

2.6.2 Auswahlkriterien in der Planungsphase

Das beste Auswahlkriterium für die Beurteilung der erfolgreichen Teilnahme einer Klinik ist immer noch die persönliche Erfahrung mit den GABG-Zentren. In Gesprächen mit Prüfvärzten und bei Klinikbesuchen mit Besichtigung der Infrastruktur zur Durchführung von Studien, kann eine sichere Auswahl getroffen werden (s. Kapitel IV 1.1.2, IV 2.6.2). Die „Performance“ der Kliniken in bisherigen Studien gibt als grundlegende Einschätzung bei der Auswahl beste Hinweise auf die zukünftige „Studien-Compliance“.

Die Auswahl der Kliniken ist allerdings mit einem Risiko behaftet, da keine Klinik vor Veränderungen sicher ist. Es wird immer „gute und schlechte Rekrutierer“ geben, „gute und schlechte Dokumentierer“ usw. Die GABG hat sich auch in der Vergangenheit nicht davor gescheut, Zentren trotz Einbringung von Patientinnen auszuschließen und zu „Follow-Up-Zentren“ zu erklären.

Die Erfahrung zeigt darüber hinaus, dass „gute“ Zentren, die eine Studie gut bedienen, auch mehrere Studien gut bewältigen können. Dies gilt sogar auch dann, wenn die Studien bzgl. des Patientenguts „konkurrieren“. Ängste von Studienleitern, dass die GABG den Zentren mehrere konkurrierende Studien anbietet, in die die gleichen Patientinnen rekrutiert werden können und deswegen in die einzelnen Studien nicht genügend Patientinnen eingebracht werden, sind deshalb meistens unbegründet.

Verantwortungsvolle Zentren lehnen die Teilnahme an mehreren Studien jedoch von sich aus ab, wenn sie absehen können, dass ihr Patientengut nicht ausreicht und ihre Bedingungen zur Durchführung der Studien nicht angemessen sind, um beide oder mehrere Studien zu bedienen. Diese Einsichtsfähigkeit haben jedoch die wenigsten Kliniken. Die mangelnde Einsicht könnte mit der Art und Weise zusammenhängen, wie in den Kliniken der Wunsch zur Teilnahme an einer Studie geäußert und transportiert wird und durch wen er weiterverfolgt wird.

Sobald neue Kliniken dazukommen, ist deren Teilnahme immer mit Risiko behaftet. In Zukunft ist eine strikte Festlegung der Kriterien für Mitarbeit in GABG Studien in Erwägung zu ziehen. Selbst dann bleibt jedoch der persönliche Eindruck prägnanter als jede formal gewonnene Antwort auf Fragen zur Abklärung der Teilnahmefähigkeit.

IV Die Durchführung von Studien in der GABG

1 Förderliche Faktoren bei der Durchführung von Studien in der GABG

In diesem Kapitel soll aufgeführt werden, welche förderlichen Faktoren zur Verbesserung der Durchführung der Studien der GABG führen. Dieses Kapitel hat naturgemäß einen pragmatischen Charakter und zeugt von der Umsetzung innovativer Ideen in die tägliche Praxis. Die GABG kann zwar nicht die grundlegenden strukturellen Probleme der klinischen Forschung lösen, sie kann aber Bedingungen und Voraussetzungen zur Durchführung klinischer Forschung zumindest für ihre teilnehmenden Kliniken verbessern.

Um die Durchführung der Studien in den ihr angegliederten Kliniken zu fördern, setzt die GABG z.B. folgende Mittel ein:

- Befragung der Zentren
- Kommunikation mit den Zentren
- Public Relations
- Fortbildungsangebote für Ärzte und Dokumentare
- Hilfestellung bei der Dokumentation
- Veranstaltungen und Kongresse

1.1 Kommunikation mit den Prüfzentren

1.1.1 Rundschreiben

Seit dem Jahr 1997 wurden die bisher unregelmäßig ausgesandten Rundschreiben an alle Kliniken zu einem regelmäßigen Serienbrief umgestaltet. Dieser Brief wird zweimonatlich an alle teilnehmenden Kliniken jeweils in zweifacher Ausfertigung versandt: das erste Schreiben erhält die Klinikleitung, das zweite geht mit den jeweiligen Unterlagen an jeden an den Studien beteiligten Arzt und/oder Dokumentar, d.h. an ca. 2-6 weitere Ansprechpartner pro Klinik. Die Zahl der ausgesandten Briefe schwankt mit der Zahl der teilnehmenden Kliniken, die sich im Jahre 2002 auf ca.150 stabilisiert hat. Mit dem Rundschreiben erreicht die GABG ca. 450 Teilnehmer.

Inhalt des Rundschreibens sind alle im Zusammenhang mit den Studien anfallenden Neuigkeiten wie z.B. Rekrutierungsstand, Aufruf zur Dokumentation, Ankündigung auszuzahlender Fallgelder, Anmeldungen für Arbeitstreffen für Ärzte und Dokumentare, Kongress-Termine und Tagesordnungen für Veranstaltungen wie z.B. das jährlich stattfindende Studientreffen sowie die Personalentwicklung der GABG-Studienkoordination.

In der Anlage befinden sich u.a. interessante Artikel aus Fachjournalen, deren Verfasser i.d.R. GABG Teilnehmer sind, sowie Rekrutierungs-Ranglisten über alle Studien. Außerdem werden die vom Methodischen Zentrum erstellten sog. „rosa Listen“ - farblich abgestimmt mit der GABG Farbe „Magenta-rot“ -, als Arbeitshilfe für die

dokumentierenden Prüfarzte und Dokumentare mitgeschickt. Diese Listen enthalten je nach Klinik die zur Dokumentation anstehenden bzw. fehlenden Patienten mit Patientennummer und einzeln aufgeführtem anstehenden Dokumentationsbogen. Damit wird ein hoher Wiedererkennungswert garantiert und Transparenz für alle Studienteilnehmer innerhalb des Prüfzentrums geschaffen.

Übersichten zu den Fallgeldern werden dagegen nur an die Klinikleitung geschickt. Zusätzlich zu diesen Rundschreiben werden „Newsletter“ pro Studie erstellt, mit detaillierteren Informationen zum Stand der Studie, sowie als Dankschreiben mit der Nennung der besten Rekrutierer der letzten Monate und mit wichtigen Mitteilungen des Sponsors oder der kooperierenden Studiengruppe.

Sofern es als notwendig erachtet wird, werden von der GABG Telefonaktionen zur Einholung von Dokumentation durchgeführt. Ein Rundruf bei allen Kliniken kann zwischen drei und sechs Wochen dauern. Diese sehr aufwendigen Aktionen haben sich für die Beschaffung von säumiger Dokumentation als überaus sinnvoll erwiesen. Durch die Mitarbeit der Monitore in den besuchten Kliniken vor Ort werden die Aktionen unterstützt.

1.1.2 Klinikbesuche

Eine wichtige Grundlage für die Einschätzung der Befähigung der Klinik zur Teilnahme an Studien und der „Compliance“ der Kliniken bei der Studienteilnahme sind die Klinikbesuche. Von den ca. 170 teilnehmenden Kliniken (Stand: Oktober 2003) wurden ca. 80 persönlich von der Studienkoordination besucht. Es wurden mehrere Themengebiete mit einem vorgefertigten Frageleitfaden (s. Anhang) in einem persönlichen Gespräch besprochen.

Durch die Gespräche konnte der telefonische Kontakt zu den Prüfarzten auf eine persönliche Basis gestellt werden. Der Termin wurde mit dem zuständigen Arzt vereinbart und ca. eine Stunde dafür eingeplant. Nicht selten wurde die eingeplante Zeit überschritten und das Gespräch verlief sehr viel ausführlicher als erwartet.

Es wurde die Gelegenheit genutzt, die Gesamtlage der Klinik, z.B. die Umwandlung in eine GmbH und die damit verbundenen Schwierigkeiten, sowie die Zustände und die Befindlichkeit des Arztes in dieser Klinik eingehend zu besprechen. Manchen Ärzten war die Erleichterung über das „Loswerden“ der Belastungen, die u.a. durch die zusätzliche Arbeit als Prüfarzt anfallen, anzumerken. Gutes Zuhören – zeitweise die Einnahme der Funktion des „Seelendoktors“ - gaben tiefe Einblicke in die Kliniksituation.

Die persönlichen Klinikbesuche sind die Grundlage einer soliden Basis für die Zusammenarbeit mit den Kliniken. Das Kennenlernen der Ärzte und Dokumentare sowie der persönliche Eindruck der Führung des Hauses ermöglichen in besonderem Masse die realistische Einschätzung der Klinik als Prüfzentrum (s. Kapitel III, 2.6). Die Betreuung der Klinik profitiert von der z.T. intimen Kenntnis der „Geschichte der

Klinik“ und den damit verbundenen Konsequenzen für die Durchführung von Studien heute. Ein weiterer Vorteil persönlicher Besuche liegt in der Bindung, die zum Prüfarzt und zum Dokumentar hergestellt wird. Für spätere Telefonate ist eine Gesprächsgrundlage geschaffen worden wie sie ohne die persönliche Kenntnis des Gesprächspartners nicht möglich gewesen wäre.

Solche Gespräche bilden die Grundlage für die langjährige Zusammenarbeit mit der GABG. Auf dieser Grundlage kann ein besseres Verständnis für die Probleme im Zusammenhang mit der Studiendurchführung gewonnen werden. Aufgrund der persönlichen Basis lassen sich Schwierigkeiten generell leichter lösen.

In den meisten Fällen war es möglich, zusätzlich einen Kurzbesuch beim Leiter der gynäkologischen Klinik durchzuführen. Selbst wenn es sich dabei aus Zeitgründen nur um zehn Minuten handelte, wurde damit ein Kontakt hergestellt. Die GABG konnte auch auf Leitungsebene mit einem Gesicht verbunden werden und im Gespräch konnte auf die Besonderheiten und Wünsche der GABG an die Klinikleitung, aber auch auf Wünsche der Klinik an die GABG eingegangen werden.

In einigen Kliniken wurden alle in die GABG-Studien eingebundenen, aber auch interessierte Ärzte und Dokumentare zusammengerufen, so dass ein Gespräch in großer Runde mit bis zu zehn Personen geführt wurde. Problematisch an dieser Art von Befragung ist die mögliche Inkonsistenz von Informationen, v.a. wenn diese verschiedene Hierarchieebenen betreffen. Eventuelle Widersprüche konnten auf telefonischem Wege durch eine Nachbefragung verdeutlicht und erklärt werden.

Am Ende der Gespräche stand ein umfassender Gesamteindruck der Klinik. Bis auf wenige Ausnahmen gab es genügend Zeit zur Klinikbesichtigung, bei der u.a. die Örtlichkeiten und die Bedingungen für die Studiendurchführung begutachtet werden konnten. Mit der Übergabe eines Taschenbuchs aus dem Themenkreis der von Mammakarzinom betroffenen Frauen bedankt sich die GABG nach jedem Gespräch bei ihrem Gesprächspartner (vgl. Wilber, 1996; Picardie, 1999; Goldmann-Posch, 2000).

Fazit ist, dass jede Klinik ihre eigene Geschichte und damit ihre Eigenheiten hat. Einige Kliniken sind durch „Wechselbäder“ nach neuer Klinikleitung erschüttert worden, was bis zum völligen Versiegen der Teilnahme an den GABG Studien und/oder der Studiendokumentation geführt hat. In einigen Fällen wurden die Mitarbeiter durch den Leiter der Klinik angewiesen, die Studien nicht weiter durchzuführen, obwohl nach geltender Rechtslage die einmal eingegangene Verpflichtung auch bei Ausscheiden des Unterzeichners bindend ist.

Kontinuität auf allen Ebenen ist nur in Ausnahmefällen gegeben. Ein Chefwechsel ist in Deutschland i.d.R. auch mit dem Einzug bisheriger Mitarbeiter des neuen Chefs aus der alten Klinik verbunden. Die neue „Korona“ muss erst wieder auf die Studien eingeschworen werden und die „Compliance“ der Klinik zur GABG wieder neu hergestellt werden.

Klinikbesuche können auch dann zur Sisyphusarbeit werden, wenn die Prüfarzte zu schnell wechseln. Es kommt vor, dass sich innerhalb kurzer Zeit die personelle Besetzung für eine Studie komplett ändert.

1.1.3 Internet

Internet und E-Mail bieten eine gute Aufklärungsquelle und Kontaktmöglichkeit für Ärzte, Patienten und Angehörige.

Ärzte informieren sich über die derzeit laufenden Studien der GABG im Internet, so dass ihre Anfragen nach dieser Vorarbeit spezieller und zielgerichteter werden. Die GABG versendet auf Wunsch ausführliche Materialien zu ihren Studien und zu sonstigen Aktivitäten an die interessierten Ärzte. Durch ihren Internet-Auftritt kann die Gruppe sich darüber hinaus jeweils auf dem neuesten Stand präsentieren und v.a. auf neu begonnene Studien hinweisen. Die schon an Studien teilnehmenden Ärzte können mit einem Passwort an der Entwicklung dieser speziellen Studie partizipieren.

Patientinnen und/oder ihre Angehörigen sind durch Recherchen im Internet allgemein und über die GABG-Homepage oft so gut aufgeklärt, dass sie über den letzten Stand der Empfehlungen zur Therapie und über die neuesten Medikamente unterrichtet sind. Die Kenntnis z.B. der „St. Gallen Empfehlungen zur Therapie des Mammakarzinoms“ sind auch bei absoluten Laien keine Seltenheit mehr. Zusätzlich werden Gespräche mit Bekannten, mit der Pharmaindustrie, mit Gynäkologen, anderen Fachärzten wie Internisten, Onkologen und Chirurgen geführt, so dass mit Patientinnen und deren Angehörigen Gespräche auf relativ hohem Niveau geführt werden können.

Zeitweise deuten jedoch die von Patientinnen und/oder ihren Angehörigen an die GABG gesandten E-Mails auf ein spekulatives Halbwissen hin, welches von den Ärzten in aufwendigen Mail-Antwortschreiben richtig gestellt werden müsste. Dies stellt oftmals eine zeitliche Überforderung des Arztes dar, so dass zu einer persönlichen Konsultation entweder des speziell gewünschten oder des der Patientin nächstgelegenen Arztes in einer der GABG bekannten Klinik geraten wird.

Da von Patientinnen und deren Angehörigen sehr viel Wissen in kurzer Zeit gesammelt wird, werden auch die Nachteile dieser Informationsflut deutlich. Dieses Phänomen kann zwar auch ohne die Nutzung des Internet bei besonders engagierten Patientinnen festgestellt werden, wird aber durch dieses neue Medium verstärkt.

Patientinnen und ihre Angehörigen können sehr fordernd werden, indem sie auf einer bestimmten im Internet beschriebenen Medikation bestehen, auch wenn diese in Deutschland erst als Studienmedikation zugelassen ist und ihr Vorteil evtl. nur in einem anderen Land oder noch gar nicht bewiesen ist. Die fordernde Nachfrage nach Medikation, deren Vorteile in einer laufenden Studie erst unter Beweis gestellt werden sollen, führt häufig zu ihrer vorzeitigen Verschreibung. Manche Ärzte halten dem Druck der Patienten und ihrer Angehörigen nicht stand und verschreiben noch nicht ausreichend geprüfte Produkte. Ein Grund liegt im Konkurrenzdruck dem Ärzte auch durch ihre Patientinnen ausgeliefert sind: „Dr. xy verschreibt dieses Medikament auch“.

Ein anderer Grund liegt in dem Druck der Pharmazeutischen Industrie, deren Medikament schon in anderen Ländern eingesetzt werden darf, das aber in Deutschland entweder generell oder in einer bestimmten Indikation noch nicht zugelassen ist. Unter

diesen Umständen fällt es gerade den niedergelassenen Ärzten schwer, sich an die Standards der Therapie, so wie sie z.B. beim Kongress in St. Gallen oder vom National Cancer Institute (NCI) in den USA erarbeitet und als verbindlich angesehen werden, zu halten.

Das Bild der Patientin hat sich durch den einfachen und jederzeit möglichen Zugang zum Internet gewandelt. Das Internet führt praktisch zu einer Umkehrung der früher typischen, das Wort des Arztes bedingungslos hinnehmenden Patientin. Ärzte und mit Studien befasstes Personal müssen heute nicht nur mit der in den 70er Jahren propagierten „mündigen Patientin“, sondern mittlerweile mit der „Internet-aufgeklärten Patientin“ und/oder dem „Internet-gebildeten Angehörigen“ rechnen. Die Bereitschaft zur Studienteilnahme ist durch den unweigerlich mit der Recherche verbundenen Nebeneffekt der Aufklärung über Studien insgesamt etwas größer geworden. Hierzu trägt die GABG mit ihrer Internet Seite und den angeschlossenen „Links“ bei.

1.2 PR-Maßnahmen

1.2.1 Materialien

Logo

Die GABG hat mit Einführung der Studienkoordination eine grundlegende Änderung in der Außendarstellung begonnen. Zunächst wurde zusammen mit einer Werbeagentur ein geeignetes Logo mit hohem Wiedererkennungswert gefunden. Das Logo wurde sehr gut angenommen und hat sowohl inhaltlich durch die abstrakte Darstellung eines Busens den Bezug zur Brust als auch durch die Farbe Magenta rot den Bezug zur Weiblichkeit hergestellt.

Die Brust ist dezent dargestellt und für manchen Betrachter nicht auf den ersten Blick erkennbar. Hier könnte man eine interessante Parallele zur Entdeckung bzw. Krebsfrüherkennung herstellen: Bei der Entdeckung von bösartigen Tumoren ist auch oft erst der zweite Blick maßgeblich: Tastbefunde, Sonografien und Mammografien sind nicht immer eindeutig und erschließen sich auch dem professionell trainierten Betrachter oft erst beim genaueren oder gemeinsamen Hinschauen.

Inzwischen repräsentiert das Logo eindeutig die GABG. Die immer wiederkehrende gleichartige Aufmachung aller Materialien verleiht der gemeinsamen Forschungstätigkeit ein Image. Der Zusammenhalt nach innen und nach außen wird dadurch stark gefördert und bestärkt.

Nach der Entwicklung des Logos begann die Herstellung von Briefpapier mit Nennung aller Mitglieder des Vorstands und der Leitkommission. Ebenfalls ein wichtiges Element der Außendarstellung, welches der Gruppe selbst und den teilnehmenden Zentren Identifikation und Zugehörigkeit verleiht.




Abbildung 2: Logo der German Adjuvant Breast Cancer Group e.V. (GABG)

Kittelkarten

Die Herstellung der ersten „Kittelkarte“ mit allen zu der Zeit stattfindenden Studien unter Regie der GABG war eine große Hilfe für die Ärzte in den Kliniken. Anhand einer vom Methodischen Zentrum entwickelten Matrix konnte der Arzt auf dem kleinen Format einer in Folie eingeschweißten festen Karte im Maß von 8 cm auf 17,5 cm (passend für die Kitteltasche des Arztkittels) die Zuordnung der Patientin zu einer bestimmten Studie auf einen Blick feststellen. Der in der Matrix befindliche Buchstabe zeigte auf der gleichen Seite das Studiendesign der Studie. Auf der Rückseite war die Therapie mit der Benennung, Herkunft und Dosierung der Studien-Medikation zu lesen. Auf diese Weise erschloss sich auch dem Neuling schnell die Möglichkeit der Einbringung der Patientin.

Diese Erleichterung ist wichtig für die Patienteneinbringung, da nicht selten aufgrund mangelnder Kenntnis der Studien Patientinnen für die Studie „verloren“ sind. Auch das in den meisten Studien vorgegebene Zeitlimit für die Einbringung der Patientin kann mit der schnellen Zuordnung der Patientin zu einer Studie besser eingehalten werden. Keine Frustration ist größer als die einer Patientin, die für eine Studie aufgeklärt wurde, dann aber wegen Terminüberschreitung nicht teilnehmen kann. Dies ist sogar dramatisch, wenn die Chance auf ein neues, viel versprechendes Medikament bestanden hätte.

Inzwischen gibt es für die von der GABG durchgeführten Studien jeweils eigene Kittelkarten pro Studie. Die zu beachtenden Kriterien sind im Vergleich zum eher einfachen Design der GABG IV Studien wesentlich umfangreicher geworden. Trotzdem stellen die Kittelkarten nach wie vor eine große Erleichterung dar. Sowohl die Abläufe als auch die zu beachtenden Kriterien sind z.T. als Diagramme dargestellt. Dadurch wird das im hektischen Alltag oft mühselige und zeitaufwendige Nachschlagen im Studienprotokoll fast überflüssig.


G A B G
 G E R M A N
 A D J U V A N T
 B R E A S T C A N C E R
 G R O U P

STAND: AUGUST 1998

THERAPIEZUTEILUNGEN ANHAND PROGNOSTISCHER FAKTOREN

		ANZAHL BEFALLENER LYMPHKNOTEN			
		0	1-3	4-9	10+
PRÄMENOPAUSAL	REZEPTOR POSITIV	A	B	B*	E
	REZEPTOR NEGATIV	B	B	B*	E
POSTMENOPAUSAL BIS 70 JAHRE	REZEPTOR POSITIV	ARNO	ARNO	ARNO	E
	REZEPTOR NEGATIV	D	D	D*	E

STUDIE THERAPIE

G A B G - IV -

POSTOPERATIVE THERAPIEENTSCHEIDUNG

A-93 → CMF x 3
ZOLADEX® 2 J.

B-93 → CMF x 3 → ∅
ZOLADEX® 2 J.

B-93* → EC x 4 → CMF x 3 → ∅
ZOLADEX® 2 J.

D-93 → CMF x 3 → ∅
TAMOXIFEN 5 J.

D-93* → EC x 4 → CMF x 3 → ∅
TAMOXIFEN 5 J.


E-93 → EC x 4 → CMF x 3
(SIMULTAN:
PRÄM. + ZOLADEX® 2 J.; POSTM. + TAMOXIFEN 5 J.)
E 120 x 4
(SIMULTAN:
PRÄM. + ZOLADEX® 2 J.; POSTM. + TAMOXIFEN 5 J.)

ARNO-95 → TAMOXIFEN 2 J.
20 BIS 30 MG → NOLVADEX® 3 J.
ARIMIDEX® 3 J.

PRÄOPERATIVE THERAPIEENTSCHEIDUNG

G-93 → OPERATION MIT AXILLADISSEKTION → TAMOXIFEN 5 J.
(> 70 J.,
KLIN. NO, T < 3 CM) → OPERATION OHNE AXILLADISSEKTION → TAMOXIFEN 5 J.

GEPARDO-98 (GABG V)
(≤ 70 J.,
KLIN. T ≥ 3 CM,
No-2, Mo) → A Doc → O (POSTOPERATIV
TAMOXIFEN 5 J.)
→ A Doc + TAMOXIFEN → P


G A B G
 G E R M A N
 A D J U V A N T
 B R E A S T C A N C E R
 G R O U P

GABG-IV/V-THERAPIESCHEMATA

CMF	CYCLOPHOSPHAMID	500 MG/M ² I.V.	TAG 1 + 8	
	METHOTREXAT	40 MG/M ² I.V.	TAG 1 + 8	
	5-FLUOROURACIL	600 MG/M ² I.V.	TAG 1 + 8	
	WIEDERHOLUNG		TAG 29	
THERAPIEDAUER			3 ZYKLEN	
EC	EPIRUBICIN	90 MG/M ² I.V.	TAG 1	
	CYCLOPHOSPHAMID	600 MG/M ² I.V.	TAG 1	
	WIEDERHOLUNG		TAG 22	
	THERAPIEDAUER			4 ZYKLEN
ZOL	ZOLADEX®	3,6 MG S.C.	TAG 1	
	WIEDERHOLUNG		TAG 29	
	THERAPIEDAUER			2 JAHRE
TAM	TAMOXIFEN	30 MG P.O.	TÄGLICH	
	THERAPIEDAUER			5 JAHRE
	STUDIE G-93	20 MG P.O.	TÄGLICH	
THERAPIEDAUER			5 JAHRE	
E120	EPIRUBICIN	120 MG/M ² I.V.	TAG 1	
	WIEDERHOLUNG		TAG 22	
	THERAPIEDAUER			4 ZYKLEN
ARI	ARIMIDEX®	1 MG P.O.	TÄGLICH	
	THERAPIEDAUER			3 JAHRE AB RANDOMISATION
ADOC	ADRIAMYCIN	50 MG/M ² I.V.	TAG 1	
	DOCETAXEL	75 MG/M ² I.V.	TAG 1	
	WIEDERHOLUNG		TAG 15	
	THERAPIEDAUER			4 ZYKLEN
EPIRUBICIN:	FARMORUBICIN®	PHARMACIA		
GOSERELIN:	ZOLADEX®	ZENECA		
TAMOXIFEN:	NOLVADEX®	ZENECA		
ANASTROZOL:	ARIMIDEX®	ZENECA		
DOCETAXEL:	TAXOTERE®	RPR		
STUDIENKOORDINATION		C/O KLINIKUM DER		
A. C. DIEHL		J.W. GOETHE-UNIVERSITÄT		
		FRANKFURT/MAIN		
		TEL: 0 69 / 63 01-70 32		
		FAX: 0 69 / 63 01-73 10		
		E-MAIL: GABG@EM.		
		UNI-FRANKFURT.DE		
ANMELDUNG UND		METHODISCHES ZENTRUM		
RANDOMISATION		FREIBURG		
		TEL: 07 61 / 2 03 - 66 72		
		FAX: 07 61 / 2 03 - 66 77		

Abbildung 3: Kittelkarte zu den GABG-Studien (1998)

Broschüre und Informationsblätter

Zum 20jährigen Bestehen der GABG wurde im Jahr 2001 von der Studienkoordination unter Mitarbeit einiger GABG Mitglieder eine Broschüre erstellt. Darin wird die Entwicklung der GABG von den ersten Anfängen in den 80er Jahren bis heute beschrieben. Zahlreiche Tabellen und Bilder veranschaulichen den personellen und inhaltlichen Stand der Studiengruppe. Die Geschichte der GABG wird vor dem Hintergrund der internationalen Entwicklung der Brustkrebsforschung von der Gründung bis zu den ersten Studienkonzepten der GABG I, II, III, und IV und - soweit vorhanden - mit den ersten Ergebnissen dargestellt.

Mitglieder des Vorstands, der Studienleitkommission und der Studienkoordination werden mit Foto vorgestellt, die Besucher der Studientreffen werden in einer

Gesamtaufnahme gezeigt und in einer Teilnehmerübersicht namentlich aufgeführt. Eine Kliniklandkarte zeigt sämtliche Standorte der teilnehmenden Kliniken in Deutschland. Die mit der GABG eng kooperierenden Gruppen wie das Methodische Zentrum in Freiburg, das Data Monitoring Committee (DMC) und die Contract Research Organisation (CRO) SKM Oncology Research werden genannt. Schließlich werden die neuen Therapien von Brustkrebs als aktuelle Konzepte der GABG im Bereich der primären Chemotherapie, den primär systemischen Therapiestudien (Präventionsstudien), den operativen und adjuvanten Studien vorgestellt. Die Sponsoren werden auf der Rückseite der Broschüre mit ihrem Firmenlogo gezeigt.

Gedankt wird den Prüfärzten, Dokumentaren, Studienschwestern und Patientinnen für die Mitarbeit und die großzügige Unterstützung. Die Berücksichtigung aller an den Studien beteiligten Studiengruppen bzw. Personen ist ein wichtiger Schritt hin zur Identifikation mit den Studien. Die Image-Broschüre bringt eine Bindung nicht nur an die GABG, sondern an die Idee der Gemeinsamkeit in einer Studiengruppe mit sich. Dies ist in Deutschland keine Selbstverständlichkeit.

Bis zum Zeitpunkt des Erscheinens der Broschüre gab es lediglich gedruckte Informationsblätter zu den Studien. Diese waren sehr hilfreich vor allem für die Verbreitung des Wissens über die GABG-Studien bei niedergelassenen Ärzten, Klinikärzten und Patientinnen. Die Broschüre gibt darüber hinaus das gesamte Bild der GABG wieder und vermittelt den Eindruck einer geschlossen vorgehenden Gruppe, die sich national wie auch international ihr Standbein erfolgreich geschaffen hat.

Materialien für Patientinnen

Für jedes Studienprotokoll wird eine Patientinnenaufklärung entwickelt, die die Patientin genau über die Studie und die Teilnahmebedingungen an der Studie aufklärt. Zur Unterstützung dieses von jeder Patientin zu unterschreibenden Dokumentes hat die GABG vor allem mit Hilfe des Vorstandes ein einseitiges, dreifach gefalteter Folder für Patientinnen erstellt, welches erklärt, was Therapiestudien sind und welche Vorteile mit einer Teilnahme an den Studien verbunden sind.

Es wird explizit erklärt, warum die Teilnahme keine Nachteile mit sich bringt und dass die Teilnahme der Patientin dazu beiträgt, neue und bessere Behandlungsmethoden für sich und andere Betroffene zu finden. Der persönliche Appell „Wir können Ihnen besser helfen, wenn Sie uns helfen!“ hebt ab auf die Gegenseitigkeit der Unterstützung bei der Weiterentwicklung von Therapien zur Behandlung des Brustkrebses.

Zur Unterstützung der Patientinnen ist darüber hinaus ein Patientinnenpass entwickelt worden. Der Pass hat je nach Studie ein unterschiedliches Format. Der erste Pass wurde allgemein gehalten und z.B. im Format eines Ausziehkaltenders der Größe des Personalausweises gedruckt. Neben dem LOGO wurde auf der ersten Seite Platz vorgegeben für den Namen der Patientin, für den Titel der Studie und für die Therapie, zu der die Patientin randomisiert wurde. Dann folgt ausziehbar 18-mal die gleiche Vorgabe für den Eintrag des Datums des vorgesehenen Nachsorgetermins. Für weitere, in der Umsetzung kompliziertere Studien, wurden andere Kriterien bei der Entwicklung des Passes berücksichtigt.

Dieser Pass wird von der Patientin wie ein Ausweis benutzt, den sie beim Besuch ihres Hausarztes oder Gynäkologen vorzeigen kann. Er soll nicht nur der Patientin eine Identifikationsmöglichkeit mit der Studie und den damit verbundenen Rechten und Pflichten als Studienpatientin geben, sondern auch den behandelnden Arzt an die Studienteilnahme erinnern und binden. Es soll verhindert werden, dass Ärzte von der zugeteilten Therapie eigenmächtig abweichen und damit die Studienteilnahme der Patientin ad absurdum führen und die Studienergebnisse beeinträchtigen.

Außerdem greift die GABG z.B. auf Materialien der Deutschen Krebshilfe zurück. In Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft wurde ein Ratgeber zu klinischen Studien erarbeitet (Deutsche Krebshilfe, Deutsche Krebsgesellschaft, 2002). In diesem Ratgeber werden komplizierte Sachverhalte klinische Studien betreffend sehr eindeutig und in Laien-Sprache vermittelt.

1.2.2 GABG-Kongress-Stand

Die GABG ist derzeit die einzige deutsche Studiengruppe, die sich auf einschlägigen Fachkongressen und Tagungen mit einem Stand präsentiert. Seit 1998 war sie auf den meisten der unten genannten Kongresse mit einem Stand vertreten (s. Kapitel IV 1.8). Neben den großen Ständen der Pharmazeutischen Industrie und einigen kleineren Herstellern belegt die GABG gemeinsam mit der Monitoring Firma SKM einen Standplatz von 2x3 Metern, der ausreicht, um auf Postern und mit ausgelegten Materialien zur Studiengruppe, auf sich aufmerksam zu machen. Durch das gemeinsame Betreiben des Standes mit SKM, wird auch der Kontakt zwischen den Mitarbeitern der GABG und den Mitarbeitern des Monitoring besonders gepflegt und intensiviert.

Die Präsenz auf Kongressen dient v.a. der Kontaktpflege zu den teilnehmenden Kliniken und zu den Sponsoren. Besucher des Standes sind einerseits Prüfärzte der an den Studien teilnehmenden Kliniken, andererseits interessierte Ärzte, die bisher noch nicht an Studien teilgenommen haben. Es werden aber auch Kontakte zu pharmazeutischen Unternehmen, zu tatsächlichen und potentiellen Sponsoren hergestellt. Der Stand ist Anlaufstelle für viele Prüfärzte, die die Mitarbeiter der GABG-Studienkoordination persönlich kennen lernen möchten.

Die GABG hat mehrere feste Poster im A2 Format 42 auf 59 cm für den GABG-Kongress-Stand produzieren lassen. Auf diesen werden die jeweiligen Studien vorgestellt. Auf einem anderen Poster werden die Mitglieder des Vorstandes und die der Studienleitkommission dargestellt. Schließlich gibt es die sog. Kliniklandkarte in Großformat, auf welcher Deutschland zu sehen ist mit sämtlichen Orten, in denen teilnehmende Kliniken ansässig sind. Gibt es mehrere Kliniken in einer Stadt, wird dies mit einem fetteren Punkt dargestellt (s. Anhang).



Abbildung 4: GABG-Kongress-Stand (in Kooperation mit SKM)

1.3 Fortbildungsangebote für Ärzte

1.3.1 Arbeitstreffen für Prüfarzte

Mittlerweile sind die seit 1997 vom Vorstand eingeführten Arbeitstreffen für Ärzte Tradition. Zweimal jährlich werden vor allem jüngere Ärzte aus Kliniken, die an den GABG Studien teilnehmen, eingeladen in einer „GABG-Klinik“ Gast zu sein. Gastgeber waren bisher hauptsächlich Kliniken der Vorstands- und Leitkommissionsmitglieder. Die Teilnehmerzahl liegt zwischen 6 und 16 Personen, zusätzlich nehmen einige Ärzte der veranstaltenden Klinik teil. Das gemeinsam mit der gastgebenden Klinik gestaltete Programm wird vom Leiter der Klinik, vom Oberarzt, von den Assistenzärzten sowie von der GABG-Studienkoordination durchgeführt. Finanziert werden die Arbeitstreffen mit Mitteln der GABG, die sie wiederum von den pharmazeutischen Unternehmen erhält. Bis zum Jahr 2003 haben 14 solcher Treffen mit insgesamt 144 Teilnehmern an folgenden Kliniken stattgefunden (s. Tabelle 8):

Ort	Klinik	Monat/ Jahr	Teilnehmer
Ulm	UFK	Jun. 97	12
Kiel	UFK	Okt. 97	12
München	Frauenklinik vom Roten Kreuz	Jun. 98	13
Frankfurt	UFK	Okt. 98	14
Hannover	Henriettenstiftung	Jun. 99	7
Heidelberg	UFK	Okt. 99	16
Berlin	Charité	Mai 00	11
Marburg	UFK	Sep. 00	8
Osnabrück	Klinikum / Klinik für Senologie	Jun. 01	7
Osnabrück	Klinikum / Klinik für Senologie	Aug. 01	9
Leonberg	Kreiskrankenhaus	Okt. 01	6
München	Frauenklinik vom Roten Kreuz	Jul. 02	10
Ulm	UFK	Sep. 02	4
Essen	Alfried Krupp Krankenhaus	Feb. 03	15
München	Klinikum Rechts der Isar	Okt. 03	13

Tabelle 8: Arbeitstreffen für Ärzte der GABG-Kliniken

Typischerweise beginnt das Treffen mit einem gemeinsamen Abendessen. Da die Ärzte bundesweit eingeladen sind, reisen sie individuell an. Je nach Belastung in der Klinik können sie den zeitlichen Rahmen einhalten. Der informelle Beginn eines solchen Treffens hat sich als sehr fruchtbar erwiesen, da die Ärzte sich kennen lernen können und zumeist schon Erfahrungen zu „ihren“ Kliniken austauschen. Speziell jüngere Ärzte, die noch nicht gewohnt sind, an Kongressen und anderen Veranstaltungen teilzunehmen, empfinden den Gedankenaustausch als sehr fruchtbar.

Der nächste Tag beginnt mit einem Besuch im Operationssaal und der Teilnahme (evtl. mit Assistenz) am Operations-Programm zur Mammachirurgie. In den meisten Fällen wird in mehreren Sälen operiert, so dass die Teilnehmer verschiedene Optionen haben.

Bei einigen Arbeitstreffen wird ein alternatives Programm angeboten, so dass mehrere kleine Gruppen z.B. zwischen ambulanter Chemotherapie, Strahlentherapie und OP rotieren können.

In großen Kliniken findet zwischendurch eine Klinikführung statt. Soweit vorhanden, wird den Teilnehmern die jeweilige Besonderheit der Klinik gezeigt, z.B. vorhandene Geräte und Verfahren wie Onkologische Ambulanz, Mammadiagnostik, Biopsien, Stanzen, neoadjuvante Chemotherapie und OP, Tumorboard-Konferenz mit einem interdisziplinären Arbeitskreis von Gynäkologen, Internisten, Radiologen, Strahlentherapeuten zur Besprechung onkologischer Problemfälle mit Patientenvorstellung, Mammaspreekstunden, Dokumentationssystem der Klinik, Tumordokumentationssystem, Telepathologie System etc.

Im letzten Teil der Veranstaltung werden die neuesten Informationen zu den GABG-Studien besprochen. Dabei kann auf die besondere Lage der Kliniken der anwesenden Teilnehmer eingegangen werden, wie z.B. laufende, neue und geplante Studien, „Amendments“ (im Laufe der Studie als notwendig erachtete Veränderungen im Studienprotokoll), Nachsorge der Patientinnen, Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Ärzten (Recherche von Daten für die Dokumentation), Rekrutierungs- und Dokumentationsverbesserung in den GABG-Studien, Anmahnung fehlender Unterlagen in den Kliniken, neue Konzepte z.B. primäre (früher „präoperative“ oder auch eher verwirrend „neoadjuvant“ genannte Chemotherapie), neue und geplante Materialien der GABG zur Diskussion, Berichte über spezielle Studientreffen (z.B. das ZEBRA-Studientreffen), Berichte von Kongressen mit neuesten Ergebnissen, Vorstellung spezieller Projekte der Klinik, z.B. das Marburger Nachsorgeprojekt, Auszahlungen der Dokumentationshonorare, Planung von weiteren Fortbildungsveranstaltungen. Manche Kliniken sind in der Lage, besondere Führungen anzubieten wie z.B. eine Führung durch das Pathologische Museum (Virchow-Museum) der Charité.

Die Diskussion mit den Teilnehmern zeigt die unterschiedliche Einschätzung in den Kliniken. Je nach „Klinikmeinung“ werden unterschiedliche Operationstechniken oder Verfahren bei der Anwendung der Chemo- und/oder Hormontherapie verfolgt.

Die Teilnehmer geben auf solchen Treffen wertvolle Anregungen zur Zukunft der GABG mit Themen wie: „Welche Studien sollte die GABG planen?“, „Welche Fortbildung wäre wünschenswert?“, „Welche allgemeinen Anregungen zu den Treffen haben Sie?“.

Leider gibt es relativ häufig kurzfristige Absagen wegen zu geringer Personalbesetzung in Kliniken, die bei Erkrankung von Kollegen nur von den angemeldeten Ärzten aufgefangen werden kann. Dadurch sind manche dieser Treffen mit wenigen Teilnehmern dürrig besetzt, für Ersatzbeschaffung von der Warteliste ist es oft zu spät.

Jedes Arbeitstreffen verläuft individuell und anders als das vorherige. Generell finden die Arbeitstreffen großen Anklang, teilweise kommen Teilnehmer zu mehreren Treffen.

Zusätzlicher Effekt der Arbeitstreffen ist die Abwechslung und der immaterielle Zugewinn in der veranstaltenden Klinik. Ärzte (und alle anderen an den Studien beteiligten Personen, z.B. Study Nurse, Dokumentare) gewinnen an Ansehen und Wichtigkeit, wenn sie Kollegen aus bundesweiten Kliniken ihre Arbeitsweisen und Klinikabläufe zeigen können.

1.3.2 Andere Fortbildungsangebote für Prüfarzte

Je nach Interesse bietet die GABG auch spezielle Kurse zu wichtigen Themen im Zusammenhang mit Studien an. Es wurde ein „Kompaktkurs: Biometrische Aspekte Klinischer Studien“ im Methodischen Zentrum in Feiburg durchgeführt. Daran nahmen 10 Ärzte und 13 Dokumentare, zusätzlich drei Teilnehmer der GABG Studienkoordination und mehrere Teilnehmer aus dem Methodischen Zentrum selbst teil.

Mehrfach wurde ein GCP-Seminar angeboten, welches mit 22 Teilnehmern im Jahr 2001 in Frankfurt, bzw. 14 Teilnehmern im Jahr 2000 in Wiesbaden besucht war. Inhalte waren z.B. Definitionen und Regelwerke, Klinische Prüfungen gemäß AMG, Anforderungsprofil des Leiters der Klinischen Prüfung, Klinische Prüfungen gemäß GCP/ICH, EU-Directive, Informed Consent, Adverse Events / Serious Adverse Events, FDA-Requirements, Archivierung, ethische Grundlagen der Arzneimittelprüfung, Aufgaben der Ethikkommission, Vorbereitung einer Klinischen Prüfung, Verpflichtungen des Prüfarztes, Meldungen von unerwünschten Ereignissen, Drug Accountability (Handling klinischer Prüfmuster), GCP-gerechtes Monitoring.

Ein Arbeitstreffen für Ärzte wurde der „Strahlentherapie“ gewidmet. Die Strahlentherapie spielt im Zusammenhang mit der Behandlung des Mammakarzinoms eine große Rolle. Obwohl die meisten Studien der GABG keine Vorgaben zur strahlentherapeutischen Behandlung vorsehen, und es dem behandelnden Arzt überlassen wird, ob, wann und in welchem Ausmaß Strahlentherapie bei der Studienpatientin durchgeführt wird, werden die Prüfarzte damit dennoch nicht zuletzt durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit, z.B. mit dem Strahlentherapeuten, konfrontiert. Die Abwicklung der Studien und die Termine der Strahlentherapie müssen koordiniert werden. Dies kann innerhalb der Klinik mit dem Kollegen der Strahlentherapie leicht geschehen, fordert aber bei kleineren Häusern, in denen die Strahlentherapie ausgelagert werden muss, z.T. erheblichen logistischen Aufwand.

Auch bei den Strahlentherapeuten gibt es unterschiedliche Auffassungen zur Behandlung des Mammakarzinoms, die jeweils bei der Durchführung von Studien mit berücksichtigt werden sollten.

1.3.3 Benefits

1.3.3.1 Schaffung von "Corporate Identity"

Fortbildungsangebote sind für die GABG enorm wichtig, um ein Gefühl der Zusammengehörigkeit herzustellen. Da es für die Prüfzentren keine Identifikation durch eine örtliche Gemeinsamkeit gibt, beruht die Zugehörigkeit zur Gruppe allein auf der Tatsache, dass inhaltlich an der gleichen Thematik gearbeitet und zum gleichen Thema geforscht wird.

Die Identifikation mit einer Gruppe außerhalb des eigenen beruflichen Wirkungskreises hat den Vorteil der Bezugnahme auf außerhalb des täglichen Klinikstresses liegende Tätigkeiten, die auf ein gemeinsames sinnvolles und die Arbeit indirekt betreffendes Ziel hinwirkt. Das „eingeschränkte Gesichtsfeld“ des Assistenzarztes in der Klinik wird erheblich erweitert, wenn er sich mit Studien, die eine große Gruppe von Kliniken letztlich gemeinsam durchführt, befasst.

Das persönliche Kennenlernen von „Gleichgesinnten“ oder „Gleichbetroffenen“ ist eine gute Voraussetzung zur erfolgreichen Umsetzung dieses gemeinsamen Forschungszieles. In Anbetracht der Tatsache, dass nicht jeder Arzt sich die „Studien“ als einen Teil seiner Arbeit selbst ausgesucht hat, ist es umso wichtiger, ein Gemeinschaftsgefühl herzustellen. Dies kann sich sowohl auf die Arbeit selbst, d.h. auf die Abläufe bei der Durchführung der Studien beziehen, als auch auf das Gefühl „im gleichen Boot zu sitzen“ und mit seinen „von oben aufgedrückten“ Aufgaben nicht ganz allein dazustehen.

1.3.3.2 „Incentives“

Schließlich sollen solche von der GABG angebotenen Fortbildungen ein Anreiz für die Ärzte sein, die bis auf den Erfolg der Klinik beim Einbringen von Patientinnen oder bei der gelungenen Dokumentation keinen materiellen oder immateriellen Benefit haben. Für diejenigen, die tatsächlich die Arbeit für die Studien leisten, sind die o.g. Arbeitstreffen oft der einzige Benefit. Nur in wenigen Kliniken werden Dokumentationshonorare tatsächlich weitergegeben. Prüfärzte erhalten teilweise andere Vergünstigungen wie Kongressbesuche oder Fortbildungen. Die meisten Prüfärzte haben keinen finanziellen Vorteil von der geleisteten Arbeit.

Die Arbeitstreffen erfüllen den Wunsch nach „Rauskommen aus der Klinik“, aber auch nach „Einblick in andere Kliniken“. Sobald ein fertiger Mediziner im Klinikalltag „verschwindet“, pflegt er i.d.R. relativ wenig Austausch mit Medizinern aus anderen Kliniken. Die lebhaften informellen Gespräche zu Klinikthemen schon am Abend vor der eigentlichen Fortbildung und während der Fortbildung bestätigen diesen grundlegenden Bedarf an Austausch.

Fortbildungsangebote sind daher wichtige Basisarbeit und Incentives, auf die zur Schaffung einer Corporate Identity nicht verzichtet werden sollte.

1.3.3.3 Multiplikatoreffekt

Lohnt sich der Einsatz für die Studiengruppe, obwohl relativ wenige Teilnehmer erreicht werden? Die Fortbildungsangebote haben einen nicht zu unterschätzenden Multiplikatoreffekt.

Zunächst liegt der Multiplikatoreffekt in der Weitergabe des Wissens über Studien an andere nachrückende Ärzte in der Klinik des Prüfarztes. Dies führt zur Ausweitung der Studienkompetenz im Prüfzentrum.

Ein weiterer Multiplikatoreffekt bezieht sich auf andere Kliniken. Wenn ein Prüfarzt in eine andere Klinik wechselt, die evtl. noch keine Studien durchgeführt hat, kann in der Klinik das Fachwissen des Prüfarztes das Gebiet der Studien erschließen oder in Kliniken, in denen bereits klinische Forschung betrieben wurde, die Studien-Kompetenz erweitern. Diese Klinik wird zudem geneigt sein, mit der ihr bekannten Studiengruppe zusammenzuarbeiten.

Auch wenn die Teilnehmer die Niederlassung in der eigenen Praxis anstreben, sind sie nicht unbedingt „für die GABG verloren“. Sie werden aufgrund ihrer Kenntnisse von Studien bei der Zusammenarbeit mit Klinikärzten, Dokumentaren und Monitoren generell, und mit der ihr bekannten Studiengruppe insbesondere, aufgeklärter und kooperativer bei der Betreuung von Studienpatientinnen sein als ohne die Fortbildungserfahrung. Darüber hinaus ist zu beobachten, dass immer mehr niedergelassene Onkologen als Praxisgemeinschaft an den Studien teilnehmen möchten. Im Jahr 2003 nahmen bereits sechs onkologische Schwerpunktpraxen an den von der GABG angebotenen Studien teil.

1.3.3.4 Bildung und Erhaltung von „Good Will“

Da die Durchführung von klinischen Studien gerade in Deutschland wesentlich vom „Good Will“ aller beteiligten „Quelldatenbesitzer und -erheber“ abhängig ist, haben diese Treffen integrativen Charakter. Das Zusammenspiel von Klinik, Studienkoordination, Dokumentation und Monitoring wird erleichtert und ein reibungsloserer Ablauf gefördert, wenn „man sich kennt“. Man lässt sich leichter helfen und hilft leichter.

Für junge Prüfarzte ist es evtl. weniger beängstigend, einen von einem Arbeitstreffen bekannten Kollegen aus einer anderen Klinik zu einem studienrelevanten Thema zu befragen als einen Kollegen in seiner eigenen Klinik. Sei es, weil es an einer kompetenten Person in der Klinik mangelt, oder weil der Arzt es als Bloßstellung seiner eigenen „Inkompetenz“ empfinden würde, sich zu „Outen“ und um Hilfe zu bitten.

1.4 Fortbildungsangebote für Dokumentationspersonal

1.4.1 Arbeitstreffen für Dokumentare

Die Ergebnisse der schriftlichen Mitgliederbefragung (s. Kapitel IV 1.4, IV 2.3.1.1) ergaben, dass in 20% der Kliniken die Studien von Dokumentationspersonal wie Medizinischen Dokumentaren oder der sog. Study Nurse dokumentiert werden.

Mit dem Anstieg der Anzahl der teilnehmenden Kliniken von ca. 60 im Jahr 1997 auf ca. 170 im Jahr 2003 ist auch die absolute Zahl der in den Kliniken eingesetzten Dokumentare bzw. Study Nurses von ca. 10 auf ca. 30 angestiegen. In der Relation ist die Anzahl der Dokumentare/Study Nurses proportional gewachsen. (Die genaue Anzahl teilnehmender Kliniken kann nur zu einem Stichtag angegeben werden, da der Status der Teilnahme an den GABG Studien wechselt, z.B. fällt ein Zentrum aus der Teilnehmerliste heraus, wenn es an aktuellen Studien nicht mehr teilnimmt oder wenn das Follow-Up zu Studien beendet wurde).

Die Bedeutung von Dokumentationspersonal hat erst in den letzten Jahren mit der Teilnahme an internationalen Zulassungsstudien zugenommen. Bei großen internationalen Studiengruppen findet bei den Jahrestreffen der Mitglieder parallel zu einigen Sitzungen ein Dokumentartreffen statt. Damit wird der Wichtigkeit der Dokumentare in internationalen Studiengruppen wesentlich stärker Rechnung getragen.

Die GABG hat mit dem Fortbildungsangebot für Dokumentare diesen Gedanken aufgenommen. Die in deutschen Kliniken oft gering bezahlten und in der Hierarchie nicht weit oben angesiedelten Dokumentare sollen mehr ins Blickfeld kommen und an Bedeutung gewinnen.

Die seit 1998 jährlich einmal angebotenen Dokumentartreffen, zu der die GABG mit Mitteln der Pharmazeutischen Industrie (AstraZeneca) das Dokumentationspersonal einladen kann, sollen vermitteln, dass auf diese wichtige Basisarbeit für klinische Studien verstärkt Wert gelegt wird.

Bisher wurden sechs Dokumentartreffen mit 11 – 43 Teilnehmern zwischen 1998 und 2003 durchgeführt. Die Dokumentartreffen dauern 1,5 - 2 Tage. Eine Übersicht zu den bisherigen Dokumentartreffen gibt die folgende Tabelle 9:

Jahr	Ort	Teilnehmer (ohne Gastgeber)	Referenten	Gastgeber
1998	Kronberg	15	2	GABG
1999	Freiburg	11	2	Methodisches Zentrum
2000	Berlin	11	2	SKM
2001	Freiburg	11	3	Methodisches Zentrum
2002	Kronberg	23	3	GABG/ AGO OVAR
2003	Berlin	33	4	GABG/AGO-OVAR

Tabelle 9: Arbeitstreffen für Dokumentare der GABG-Kliniken

Die Inhalte der Dokumentartreffen richten sich nach den Bedürfnissen der GABG und denen der Teilnehmer und werden z.T. in Absprache mit den Dokumentaren gestaltet.

Dabei gibt es je nach Gastgeber unterschiedliche Schwerpunkte, z.B.:

- Beim Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik die Vorstellung der Arbeit des Methodischen Zentrums, Datenmanagement in den GABG-Studien, Besuch im Dokumentationszentrum.
- Bei SKM Oncology Research das Monitoring und die Dokumentation der GABG Studien, Dokumentationsbögen der einzelnen Studien, sowie auch Probleme, Schwachstellen und Abstimmung in der Zusammenarbeit zwischen dem Datenmanagement im Methodischen Zentrum und dem Monitoring.
- Bei der GABG die Besonderheiten einzelner GABG-Studien und Erarbeitung von Verbesserungsvorschlägen und von Empfehlungen für die Durchführung der Studien in den „GABG-Kliniken“. Aktuelle und zukünftige Studienprojekte der GABG und Brainstorming zu den Themen: Bessere Vorbereitung auf die Teilnahme an Studien, Organisation der GABG-Studien, Bedingungen der Dokumentation, Kommunikation mit den Prüfärzten und anderen an den Studien Beteiligten, Unterstützung bei den Arbeitsabläufen, Kooperation mit den niedergelassenen Ärzten, Organisation der Nachsorge, Ausfüllen der Dokumentationsbögen, Finanzierung einer Dokumentar-Stelle etc.

Spezialthemen waren z.B.:

- Onkologische Fortbildung
- Tumorbologie des Mammakarzinoms.
- Bedeutung der Teilnahme an klinischen Studien von der GABG Studienkoordination.
- Good Clinical Practice (GCP)
- Zertifizierungskriterien von Kliniken zur Studienteilnahme durch die Deutsche Krebsgesellschaft
- Präsentation des "Projekt Schmetterling" an der Universitätsklinik Frankfurt

- Video-Präsentation „Innenansichten“, „Was Frauen mit Brustkrebs wissen und vermissen“ vom Mammazone e.V.
- Auswirkungen der neuen EU-Direktive auf die Durchführung klinischer Studien.
- Vorteile des Datenmanagements durch Online Dokumentation in der klinischen Forschung.

Hierbei werden angrenzende Themenbereiche, die nicht im direkten Zusammenhang mit der Durchführung von Studien stehen, berücksichtigt, damit der Blickwinkel nicht zu starr auf die Dokumentation gerichtet ist.

1.4.2 Andere Fortbildungsangebote für Dokumentare

Über die reinen Dokumentartreffen hinaus werden weitere Fortbildungsangebote für Ärzte und Dokumentare gemeinsam angeboten. Da Ärzte und Dokumentare mit der Durchführung von Studien vor die gleichen Probleme gestellt sind, ist dies z.T. sinnvoll. Zudem ist es zur Optimierung der Studiendurchführung generell notwendig, die Zusammenarbeit von Ärzten und Dokumentaren zu fördern.

Die Seminare zur Good Clinical Practice (GCP) und zum Kompaktkurs „Biometrische Aspekte klinischer Studien“ sind bereits unter „Andere Fortbildungsangebote für Ärzte“ hinreichend beschrieben. Diese Seminare erfreuen sich großer Beliebtheit, an dem zweiten für Dokumentare geöffneten GCP Seminar haben sieben, am Kompaktkurs für Biometrie haben 13 Dokumentare teilgenommen (s. Kapitel IV 1.3.2).

Vor dem Hintergrund der bei einigen Dokumentationskräften eher kurzen Ausbildung (von einigen Tagen bis zu sechs Wochen), haben diese Seminare einen vertiefenden Charakter. Das GCP-Seminar wurde von Referenten der Pharmaindustrie gehalten (AstraZeneca), der Kompaktkurs Biometrie von Mitarbeitern des Methodischen Zentrums des Instituts für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik. Die Weiterbildung war durch den Einsatz von qualifizierten Wissenschaftlern hochwertig.

1.4.3 Vermittlung in Kurse für Studienassistentinnen

Die GABG verfolgt in den letzten Jahren verstärkt das Ziel, den Anteil der Dokumentare in den Kliniken zu erhöhen. Deshalb wird bei den Studientreffen an die Ärzte appelliert, von den ausgezahlten Dokumentationshonoraren auch Dokumentare zu beschäftigen.

Zur besseren Qualifizierung des Personals gibt es inzwischen in Deutschland verschiedene Fortbildungsangebote. Eins davon ist die Ausbildung zur „Studienassistentin im Prüfzentrum“, die zunächst von der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und später von dem Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Zusammenarbeit mit der Koordinierungsstelle Klinische Studien an den Fachbereichen Medizin der Universitäten Marburg und Mainz weiterentwickelt und fortgeführt wurde. Hauptfächer sind die Onkologie, HIV und die Kardiologie.

Der Kurs wird in drei Modulen durchgeführt und kann berufsbegleitend absolviert werden. Die Ausbildung geht über einen Zeitraum von insgesamt drei Monaten mit zwei Modulen von je einer und einem Modul von zwei Wochen. Im ersten Modul werden die „Grundlagen“ für die Bearbeitung von Klinischen Studien vermittelt, im zweiten Modul „Kommunikation – Organisation der Studie im Prüfzentrum – Vorbereitung“ und im dritten Modul die „Organisation der Studie im Prüfzentrum – Studiendurchführung“.

Mit einem Pilotkurs wurde im Jahr 1999 begonnen, im Sommer 2003 werden 10 Kurse abgeschlossen sein. Dadurch konnten bisher ca. 300 Teilnehmer für die Durchführung klinischer Studien qualifiziert werden. Die Teilnehmer kommen vor allem aus den Berufsgruppen Pflege, Arzthelferinnen/MTA und Diätassistenten. Bisher fanden zwei bundesweite Treffen aller bisherigen Kursteilnehmer mit jeweils 150 Teilnehmern statt.

Die GABG hat durch die Pharmazeutische Industrie die Möglichkeit, Dokumentare aus teilnehmenden Kliniken in eine Fortbildung zur „Dokumentationsassistentin im Prüfzentrum“ zu vermitteln. Die Unternehmen AstraZeneca und Hoffmann La Roche fördern mit dem Sponsoring der Gebühren für diese Ausbildung die Teilnahme von an Studien interessierten Mitarbeitern in den Krankenhäusern oder Onkologischen Schwerpunktpraxen, sofern sie an den GABG Studien teilnehmen.

Die Kursgebühr beträgt ca. Euro 2.500,- zuzüglich Übernachtung und Verpflegung. Inzwischen konnten von GABG-Kliniken 23 Teilnehmer in den o.g. Kurs vermittelt werden. Die Fortbildung wird mit einer Prüfung zur „Studienassistentin im Prüfzentrum“ beendet. Der Name der Fortbildung wurde in langwierigen Gesprächen ausgehandelt. Trotzdem hat sich umgangssprachlich der Begriff „Study Nurse Kurs“ eingebürgert.

Die Erfahrung zeigt, dass die Kliniken, die eine Study Nurse beschäftigen, die Qualität der Dokumentation verbessern. Dazu kommt, dass die Study Nurse als Ansprechpartner für die Studien vorhanden und zu den normalen Bürozeiten besser als ein klinisch tätiger Arzt erreichbar ist. Dies ist für alle, die mit der Klinik in Bezug auf Studien in Kontakt treten müssen, ein unschätzbare Vorteil. Deshalb sollten z.B. die Pharmazeutische Industrie, Clinical Research Organisations, Unternehmen, Krankenkassen sowie Forschungsgruppen wie die GABG verstärktes Interesse an der Qualifizierung von an klinischer Forschung beteiligtem Personal haben: „Für die Zukunft gibt es die Forderung, ein umschriebenes Berufsbild, ein einheitliches Tätigkeitsprofil der Study Nurse oder Forschungs- und Studienassistent/in zu schaffen. Eine beginnende Professionalisierung hat bereits an unterschiedlichen Orten und Einrichtungen in Deutschland eingesetzt“ (Laupert, 2002, S. 14).

1.4.4 Benefits

Die Benefits der Dokumentartreffen entsprechen im Wesentlichen denen der Ärztetreffen.

Die relativ kleine Gruppe von Dokumentaren gilt es besonders zu fördern und zu festigen, indem auch ihnen einmal im Jahr ein eigenes Forum zur Verfügung steht. Zu den Dokumentartreffen werden bewusst keine Ärzte eingeladen, um den Dokumentaren „stressfreies“ Arbeiten zu ermöglichen und ein von der Ärzteschaft unabhängiges „Wir-Gefühl“ entstehen lassen zu können. Die Arbeit mit den Ärzten ist im alltäglichen Umgang auch durch fehlende Kooperation und Kommunikation geprägt, die nur selbstbewusste, fordernde, sich selbst wichtig nehmende Dokumentare verbessern können.

Dokumentare sind gegenüber den Ärzten oft in der „Holschuld“, da die Ärzte kein Bewusstsein für ihre „Bringschuld“ entwickelt haben. Daten und Unterlagen müssen den Ärzten oft mühselig abgefordert werden. Voraussetzung für diese Tätigkeit sind eine gute Einstellung zu den Studien, Ausdauer und Geduld.

Da Ärzte z.T. Studienablauf und Durchführung nicht genügend kennen, muss hier unter Beachtung der hierarchischen Distanz dennoch eine Belehrung durch die Dokumentare stattfinden. Dokumentare müssen fast erzieherische Maßnahmen ergreifen, um ihre Arbeit ohne Behinderungen, oder besser mit genügender Unterstützung, ausüben zu können. Dazu gehört die Erziehung zur korrekten und vollständigen Führung der Patientenakten.

Auf den Dokumentartreffen kann mit Gleichgesinnten und Gleichbetroffenen der Umgang mit Studien und damit mit Ärzten durchgesprochen und geübt werden. Es werden Tricks und Vorschläge für Arbeitserleichterungen ausgetauscht, die im Alltag eine große Rolle spielen.

Die Rückmeldung der Dokumentare zeigt, dass ein lose strukturiertes übergreifendes Netzwerk entstanden ist und einzelne Dokumentare sich bei Problemen austauschen. Man trifft sich beim jährlich stattfindenden Studientreffen und etwas länger beim Dokumentartreffen. Dieses Kennenlernen ermutigt dazu, sich in unklaren Situationen und bei Fragen, die man eben nicht dem Arzt stellen möchte, zu kontaktieren.

Durch die gemeinsamen Treffen von Dokumentaren und Ärzten wird die Verbesserung der Zusammenarbeit ermöglicht.

1.5 Dokumentationshilfen

1.5.1 Externe Dokumentation

Externe Dokumentation nennt sich ein relativ junges Angebot der GABG, Dokumentare auszuleihen. Das Modell sieht vor, dass größere Prüfzentren einen Dokumentar einstellen, der bei Bedarf in die Zentren fährt, die die Dokumentation aus eigener Kraft zeitweise oder generell nicht leisten können, aber gerne an Studien teilnehmen möchten. Die Klinik meldet den Bedarf bei der Studienkoordination an. Der Dokumentar wird von der Studienkoordination nach regionalen Gesichtspunkten für die nachfragende Klinik von der ausleihenden Klinik angefordert.

Das zwischen GABG und Klinik vertraglich festgelegte Dokumentationshonorar (investigator fee) wird in der Höhe der vom externen Dokumentar in der anfordernden Klinik geleisteten Arbeit zurückbehalten. Die Klinik, die den Dokumentar ausgeliehen hat, kann dann über die geleistete Arbeit eine Rechnung an die GABG stellen. Der Prüfarzt der anfordernden Klinik unterschreibt vorher, dass er auf diese Zahlung des Dokumentationshonorars zugunsten der externen Dokumentation verzichtet.

Der externe Dokumentar kann bei geringer „externer“ Auslastung auch die Dokumentation in der Klinik, in der er ursprünglich angestellt ist, leisten. Auf diese Weise wird die Finanzierung des Dokumentars auch durch die Dokumentationshonorare für die Patientinnen in der eigenen Klinik sichergestellt.

Bisher meldeten 11 von 175 Kliniken Bedarf an, einige Kliniken werden schon regelmäßig von einem externen Dokumentar besucht. Der Bedarf an externer Dokumentation ist einem gewissen Wechsel unterlegen, da sich die Situation in den Kliniken ständig ändert, sei es durch die Personalfuktuation oder die Rotation der Ärzte, sei es durch die Beendigung der Studie im Zentrum oder durch die zu geringere Patientinnen-Einbringung. Insgesamt ist der tatsächlich angemeldete Bedarf im Verhältnis zu der von der GABG eingeschätzten „Bedürftigkeit“ eher gering.

Ein anderes Angebot der GABG bezog sich auf die mobile Dokumentation im Jahr 1999. Monitore von der Firma SKM Oncology Research konnten für DM 80,-- die Stunde „ausgeliehen“ werden, um in der Klinik zu dokumentieren. Dies wurde im Jahr 1999 von einigen wenigen Kliniken wahrgenommen, hat sich aber nicht durchgesetzt. Streng genommen stellt diese Form des „Verleihens“ eine GCP-Verletzung dar, da die gleiche Firma Monitore und Dokumentare, auch wenn es nicht dieselben Personen sind, aus ihrem Personal stellt.

1.5.2 Online-Dokumentation

Seit der Zusammenarbeit mit der Creative Research Solutions GmbH (CRS) bietet die GABG auch die Möglichkeit der Online-Dokumentation mit dem dafür entwickelten Instrument „InfTrial“ an. Im Rahmen der Gepartrio-Studie nutzen ca. 70 % der Prüfzentren die elektronische Dateneingabe.

Die Online-Dokumentation bietet laut Befragung der Mitarbeiter von CRS zusätzlich besondere Vorteile für das Monitoring.

- Der Monitor kann die Dokumentationsbögen (CRF) bereits vor seinem Besuch im Zentrum sichten und sich dadurch besser auf den Besuch vorbereiten.
- Die Information über die in den Zentren geleistete Dokumentation steht erheblich schneller zur Verfügung. Systematische Dokumentationsfehler und -probleme können früher erkannt und bereinigt werden.
- Der Monitor kann sich gründlicher auf den Besuch im Prüfzentrum vorbereiten. Prioritäten für das Monitoring können schon vor dem Besuch gesetzt werden.
- Monitore fahren nicht mehr vergeblich in das Zentrum, da sie wissen, was und in welchem Umfang dokumentiert worden ist. Böse Überraschungen durch nicht geleistete Dokumentation, die dementsprechend auch nicht monitoriert werden kann, werden vermieden (der Sponsor finanziert im schlechtesten Fall das Arbeitsentgelt und die Reisekosten für einen Monitor, der vor Ort keine Gelegenheit hatte, seine Arbeit zu leisten).
- Ein wesentlicher Vorteil liegt darin, dass die Beziehung zwischen Prüfarzt und Monitor dadurch weniger belastet wird. Der Druck, den Arzt zum Dokumentieren zu motivieren, liegt nicht allein auf dem Monitor, sondern wird vorverlagert auf das Datenmanagement bei CRS. Der Datenmanager nimmt Kontakt zum Prüfarzt bzw. dem dokumentierenden Personal im Prüfzentrum auf und weist auf die Mängel im elektronisch eingegangenen CRF hin.
- Zusätzlich liegt ein großer Vorteil in der Kostenersparnis. Druck-, Versand- und Lagerkosten werden durch den elektronischen Versand minimiert. Notwendige Updates durch veränderte oder ergänzte Forschungsziele können jederzeit ohne großen Mehraufwand eingeführt werden. Das geänderte elektronische CRF-Buch wird weitergeleitet und vom Prüfarzt/Dokumentar ausgetauscht.

Die Datensicherheit wird sowohl durch die Nutzung eines Passworts zum Eintritt in das Programm als auch durch die Abfrage eines Passworts in der Eingabemaske vor dem Versenden des Dokumentationsbogens sichergestellt. Die einmal abgesandte Dokumentation kann nicht mehr verändert werden.

1.6 Fortbildungsangebote für niedergelassene Ärzte

1.6.1 Fortbildungsangebote der teilnehmenden Kliniken für niedergelassene Ärzte

Der niedergelassene Arzt kann eine wichtige Rolle bei der Durchführung von klinischen Studien einnehmen. Die Kooperation mit dem niedergelassenen Arzt ist v.a. für die Beschaffung der Follow-Up-Daten der Patientin maßgeblich. Unkooperative niedergelassene Ärzte kosten Zeit und Nerven. Deshalb ist es für einen Prüfarzt enorm wichtig, den Kontakt zu den niedergelassenen Ärzten zu pflegen. Die befragten Prüfarzte halten laut mündlicher Befragung Kontakt durch:

- Telefonate
- Arztbriefe, Briefe mit Anfragen zur Dokumentation
- Fortbildungsveranstaltungen

- Tumorkonferenzen
- Onkologischer Arbeitskreis
- Stammtisch
- Einladung zur Weihnachtsfeier
- Merkblätter der GABG
- Selbst erstellte Informationsblätter
- Vorträge

Neben Telefonaten und Briefen sind die Fortbildungsveranstaltungen der Kliniken für die niedergelassenen Ärzte das Mittel zur Kontaktpflege. Fortbildungen werden im Durchschnitt ein- bis mehrmals jährlich auch von kleineren Kliniken angeboten. Es gibt verschiedenste Varianten, die von den Ärzten so beschrieben werden:

- „Unsere Fortbildung findet beim onkologischen Stammtisch statt; früher waren das nur 20-30 Personen heute über 100. Er findet vier Mal jährlich statt. Ein leitender Prüfarzt der AGO war da und hat neue Studien vorgestellt; er hat ein kleines Thema für Schwestern angehängt. Zusätzlich tagt zweimal pro Jahr die „Mamma AG“. Alle 14 Tage haben wir den onkologischen Arbeitskreis für onkologische Chirurgen, Strahlentherapeuten und Gynäkologen“.
- „Wir haben ein monatliches Kolloquium (jeden ersten Dienstag,) zu dem wir die Ärzte einladen. Neulich haben wir eine Fortbildung zum Mammakarzinom angeboten mit verschiedenen GABG-Vertretern. Die Niedergelassenen sind auch zum Tumorboard eingeladen, sie kommen aber nicht. Wir würden gerne die GABG dort vorstellen. Ein Termin im Oktober ist anvisiert“.
- „Fortbildung findet einmal im Jahr statt. Zum Mammakarzinom haben schon zwei Veranstaltungen stattgefunden. Da wurden Studien angesprochen. Es waren über 100 Teilnehmer da. Die Veranstaltung lief über einen Tag“.
- „Anfang April werden die wichtigsten Studien vorgestellt in einem netten Lokal. Es kommen ca. 40 Ärzte dahin. Das findet einmal jährlich statt“.
- „Alle zwei bis drei Monate gibt es eine Fortbildung für niedergelassene Ärzte, an der immerhin jeweils 20-30 Ärzte teilnehmen“.
- „Zweimal jährlich haben wir ein Treffen mit denen, entweder in der Klinik oder im Restaurant. Dort habe ich einmal einen Vortrag über die Studien gehalten, der ist bei den niedergelassenen Ärzten gut angekommen“.
- „Wir halten ein Mal pro Jahr eine Fortbildung für niedergelassene Ärzte ab“.
- „Wir machen hier relativ viel Fortbildung, z. B. mit 80 Teilnehmern. Mittwochs gibt es eine Fortbildung ab 17.00 Uhr für zwei Stunden. Dann sind alle um 20.00 Uhr wieder zuhause“.
- „Wir bieten viertel-jährlich Fortbildungen in verschiedenen Regionen an. Bei der letzten GEPARDO-Sitzung waren 80 niedergelassene Ärzte da!“.
- „Wir haben eine onkologische AG Schleswig-Flensburg gegründet, mit Chirurgen und einem niedergelassenen Arzt als Kassenwart, der Beitrag beträgt 50,- DM jährlich, es wird zwei Mal im Jahr getagt. Wir unterstützen es z.B., wenn Assistenten sich an die Auswertung von Daten machen.“
- „Jeden Dienstag haben wir eine Tumorkonferenz, zu der alle niedergelassenen Ärzte eingeladen werden. Es werden alle Fachdisziplinen eingeladen. Die Konferenz dauert eine dreiviertel Stunde. Die Ärzte melden sich vorher an“.

- „Wir geben einmal jährlich im November den niedergelassenen Ärzten einen Überblick über uns und die GABG-Studien. Dieses Jahr laden wir die Ärzte zu einem Martinsgans-Essen ein“.

Nicht alle angebotenen Fortbildungsveranstaltungen werden von den Niedergelassenen gut besucht. Es mangelt nicht unbedingt an Angeboten der Kliniken, sondern teilweise am Interesse der niedergelassenen Ärzte.

- „Wenn wir bisher Fortbildungsveranstaltungen angeboten haben, sind so wenige Ärzte gekommen, dass wir das nicht mehr anbieten“.
- „Die niedergelassenen Ärzte kommen ja gar nicht. Sogar die Fortbildungsveranstaltungen werden gering wahrgenommen! Wir haben Fortbildungen angesetzt, und keiner ist gekommen!“

1.6.2 Fortbildungsangebote der GABG für niedergelassene Ärzte

Schwerpunkt der o.g. Fortbildungen der Kliniken für die niedergelassenen Ärzte sind nur in Einzelfällen laufende oder klinische Studienprotokolle, geschweige denn Fortbildung zum besseren Verständnis von klinischen Studien. Die niedergelassenen Ärzte haben i. A. wenig Kenntnis von Studienabläufen, sowie von den Anforderungen spezieller Studien an den Arzt und an die Patientin. Diese Kenntnisse sind aber unabdingbar, um die für die Studie geforderten Abläufe, z.B. zu Art, Zeitpunkt und Dosis der Medikation und zu den (meistens zusätzlich) geforderten Untersuchungen, den Patientinnen gegenüber vertreten und rechtzeitig einfordern zu können.

Deshalb werden in einigen Regionen von den größeren Forschungsgruppen regionale Veranstaltungen für die niedergelassenen Ärzte und Klinikärzte aus dem näheren Umland angeboten. Zahlreiche „Post-Kongress Treffen“, bei denen u.a. die Standards der Brustkrebstherapie festgelegt werden, werden angeboten, z.B. das von der GABG ausgerichtete Post-ASCO Treffen, der Post St. Gallen Kongress oder das State of the Art Meeting der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologie Onkologie (Mamma) in Gravenbruch (s. Kapitel IV 1.7). Bei diesen Treffen werden die derzeit laufenden und geplanten Studien der GABG, aber auch assoziierte Studien anderer Gruppen vorgestellt.

Ein Arzt betonte die Wichtigkeit solcher Fortbildungsangebote: „Solche Veranstaltungen sind wichtig, um die Ärzte hier zu motivieren, die Patientinnen auch studiengemäß nachzusorgen! Oft wird in Selbstherrlichkeit einfach beschlossen, ein anderes Medikament oder gar kein Medikament mehr zu geben. Daran scheitert dann die Teilnahme in der Studie, wenn die Patientinnen kommen und mitteilen, der niedergelassene Kollege habe gesagt, sie könne ruhig bei ihrem bisherigen Medikament bleiben!“.

Eine andere Form der Fortbildung sind Vorträge von Mitgliedern des Vorstandes, der Leitkommission oder der Studienkoordination in den Kliniken selbst (s. Kap. IV 1.7.). Dazu werden auch die niedergelassenen Kollegen eingeladen.

1.7 Veranstaltungen

Studientreffen

Einmal im Jahr findet ein Gesamt-Studientreffen der GABG statt. Daran nehmen etwa 120 Personen aus ca. 170 Kliniken teil. Die GABG fördert die Teilnahme von bis zu zwei Personen, dies wird von einigen Kliniken wahrgenommen. Die Veranstaltung findet i.d.R. nur an einem Tag statt, so dass die Klinikärzte nur einen Arbeitstag abwesend sind. Zu einem Abendessen wird am Abend vorher oder nach der Veranstaltung eingeladen, dies wird von ca. 20 – 40 Personen besucht.

Inhalt des Studientreffens sind z.B.:

- Rechenschaftsbericht des Schatzmeisters
- Darstellung der Aktivitäten der Studienkoordination
- Ergebnisse der Studien, aktuelle und geplante Studien
- Umfrageergebnisse von Klinikbefragungen
- Wahl der Mitglieder der Studienleitkommission
- Spezielle Probleme der Dokumentation
- Neue Studienprotokolle.

Dazu kommen Vorträge von angrenzenden Fachgebieten, z.B.:

- Einsatz der EDV in der Dokumentation
- Evidence Based Medicine und die Cochrane Library
- Bestimmung von Testung der Her2neu Expression
- Ergebnisse internationaler Studien
- Probleme bei der Nicht-Beachtung von GCP/ICH-Regeln
- Ergebnisse von Konsensus Konferenzen zu Behandlungs-Standards.

Zum Teil werden Arbeitsgruppen angeboten. Das hat den Vorteil, dass Themen, die nicht für alle Ärzte interessant sind, in kleinen Gruppen besprochen werden können.

Bei internationalen Studientreffen oder Kongressen werden parallele Veranstaltungen für Dokumentare und Study Nurses abgehalten. Solche Parallelveranstaltungen zu den gleichen Studien sind nur bei den Ländern und Studiengruppen sinnvoll, bei denen Ärzte sich nicht selbst intensiv mit der Dokumentation befassen müssen. Dies ist in Deutschland nicht der Fall, so dass das Studientreffen für Ärzte, die häufig selbst die Dokumentare sind, und für Dokumentare gemeinsam abgehalten wird. Sofern die Klinik Dokumentationspersonal hat, wird dieses auch zum Studientreffen eingeladen. Allerdings wird das Personal nur gesponsert, wenn die beiden von der GABG geförderten Plätze noch nicht von den Prüfarzten in Anspruch genommen werden. Die Studientreffen werden von den Ärzten als sehr motivierend angesehen.

Investigator Meetings

Für jede Studie wird im regelmäßigen Abstand - meistens einmal jährlich, aber zumindest am Anfang und am Rekrutierungsende einer Studie - ein Investigator Meeting durchgeführt. Alle Prüfarzte des Prüfzentrums, die mit der Studie beauftragt sind, werden dazu eingeladen. Hier werden neue Studien vorgestellt, über die Fortschritte und Entwicklungen der bereits begonnen Studien informiert und die Studien

vor dem Hintergrund neuer Forschungsergebnisse diskutiert. Mit der Zunahme der Studien werden Investigator Meetings verstärkt in das jährliche Studientreffen integriert.

Staff Meetings

Zu jeder Studie werden regelmäßig Staff Meetings im 6 - 12-wöchigen Abstand durchgeführt. Diese dienen der Besprechung der praktischen Studiendurchführung. Neben dem Studienleiter nehmen die Vertreter der Biometrie und Statistik, des Monitorings, sowie die Vertreter der beteiligten pharmazeutischen Unternehmen, bzw. des Sponsors und der GABG-Studienkoordination teil. Inhalt ist vor allem der Fortschritt der Studie. Bei Problemen mit der Rekrutierung und Dokumentation werden Maßnahmen wie z.B. Mahnung und/oder Ein- und Ausschluss von Kliniken, weitere Monitorbesuche, schriftliche Aussendungen mit Appellen an alle beteiligten Prüfzentren, telefonische oder persönliche Aufforderungen zur Beteiligung sowie die Vermittlung von Amendments, d.h. Veränderungen in den Prüfprotokollen beschlossen.

Vorträge

Auf zahlreichen Veranstaltungen wie Kongressen, Tagungen, Arbeitstreffen, aber auch in den Kliniken selbst, wird die GABG als Studiengruppe mit den laufenden und geplanten Studien vorgestellt. Zielgruppe sind in erster Linie die Ärzte in den Kliniken, v.a. die neuen Mitarbeiter und, soweit vorhanden, alle in die Studie einbezogenen Mitarbeiter. Die Vorträge werden von einem ärztlichen Mitglied der Leitkommission oder von der Studienkoordination gehalten. Alle GABG-Kliniken haben als Studienteilnehmer Anrecht auf einen Vortrag eines Mitgliedes des Vorstandes oder der Studienleitkommission.

Zielgruppe können aber auch die Außendienst-Mitarbeiter der pharmazeutischen Unternehmen sein, die v.a. durch den Kontakt mit den niedergelassenen Ärzten diesen die Wichtigkeit der Studienteilnahme der Patientinnen nahe bringen. Der Außendienst sollte eben nicht nur die Produkte der Firma dem „verschreibenden Arzt“ vorstellen, sondern auch die Forschung auf dem Weg zum Einsatz des Medikamentes. Der niedergelassene Arzt übernimmt insofern eine wichtige Funktion, als er eine Patientin zur Teilnahme an einer Studie und randomisierte Patientinnen zur „Compliance“ in Bezug auf die Studie anhalten sollte (s. Kapitel IV 2.8). Eher selten kommen Ärzte aus der Klinik, Krankenkassenvertreter und Mitarbeiter des Außendienstes der Sponsoren der Studien an einen Tisch.

Eine andere Zielgruppe sind die Patientinnen selbst. Bei „Patientinnentagen“ soll z.B. mit einem Vortrag zum Thema „Warum ist die Teilnahme an Studien sinnvoll?“ die Angst vor dem üblichen Vorurteil, ein Versuchskaninchen zu sein, genommen werden und der Ablauf von Studien aus Sicht der Patientinnen verständlich gemacht werden (z.B. Krebsinformationstag Ibbenbüren des Arbeitskreises Tecklenburger Land).

Road Shows

Für eine internationale Studie hat die GABG mit dem Sponsor der Studie sog. Road Shows organisiert. Road Shows dienen der Vorstellung einer klinischen Studie durch den Studienleiter in den verschiedenen Bundesländern. Eingeladen werden Kliniken, die von der GABG und/oder vom Außendienst des Sponsors als potenzielle Prüfzentren angesehen werden, um sie für die Teilnahme an der jeweiligen Studie zu werben. Road Shows werden vor allem zu Beginn der Studien ausgerichtet, so dass die angestrebte Zahl von Prüfzentren schnell erreicht werden kann.

Bei den GABG 11 BOND-Studien (Kooperation mit der BCIRG) wurden die Road Shows nur mit mäßigem Erfolg durchgeführt. Nur in vier von sechs Außendienstregionen des Sponsors bestand im Vorfeld genügend Interesse; tatsächlich nahmen dann durchschnittlich zehn Klinikärzte teil. Dies steht in keinem Verhältnis zum Aufwand der Veranstalter, die mit Vertretern des Sponsors, Projektmanagern, Studienleitern und Vertretern der CRO die Veranstaltung vorbereitet hatten und in die entsprechende Region gereist waren.

1.8 Kongresse

1.8.1 Nationale Kongresse

Wie im Kapitel IV 1.2.2 beschrieben, ist die GABG mit einem eigenen Messe-Stand auf den einschlägigen Fach-Kongressen vertreten. Die GABG tritt auf folgenden Kongressen regelmäßig in Erscheinung:

- Deutscher Krebskongress (Deutsche Krebshilfe und Deutsche Krebsgesellschaft)
- Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Senologie
- Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
- Gynäkologie und Geburtshilfe Kongress
- Norddeutsches Onkologie Forum
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologie Onkologie – Mamma – State of the Art Meeting (Gravenbruch)
- Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer International Conference St. Gallen
- Post-ASCO Treffen
- Post St. Gallen Treffen

Beim „Post-ASCO“ und beim „Post St. Gallen“ Treffen in Deutschland werden den Ärzten, die keine Gelegenheit haben, auf die großen internationalen Kongresse zu fahren, an einem Tag die wichtigsten Ergebnisse des jeweiligen Kongresses präsentiert. Vor allem neu festgelegte Standards werden vermittelt, an die sich die Fachwelt und damit auch die kleineren Kliniken sowie der niedergelassene Arzt halten sollten. Es wird vermittelt, dass Abweichungen nur im Rahmen von randomisierten, kontrollierten Studien erwünscht sind.

1.8.2 Internationale Kongresse

Der einzige internationale Kongress, bei dem die GABG auch mit einem Stand vertreten ist, ist bisher die Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer International Conference St. Gallen. Dieser für die weltweite „Brustkrebsszene“ wichtigste Kongress neben dem ASCO in den USA, hat sich als Anziehungspunkt auch vieler deutscher Ärzte und Prüfärzte erwiesen. Hier werden Therapiestandards festgelegt, die von der Fachwelt befolgt werden sollten und zum großen Teil auch befolgt werden.

Die einmalige Teilnahme mit einem Stand beim ECCO Kongress im Ausland hat gezeigt, dass die Resonanz und die Besucherzahl eher gering waren. Sobald ein europäischer Kongress in Deutschland stattfindet, wird die GABG dort mit ihrem Stand vertreten sein.

Auf internationalen Kongressen wird die GABG i. A. durch Teilnahme, Posterpräsentation oder Vorträge der Vorstandsmitglieder, der Studienleitkommission oder von anderen Prüfärzten repräsentiert. Von der Studienkoordination besuchte Kongresse sind:

- Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer International Conference St. Gallen
- American Society of Clinical Oncology ASCO
- San Antonio Breast Cancer Symposium
- The European Cancer Conference (ECCO)
- European Society of Medical Oncology (ESMO).

Die Kongressdichte für Ärzte, auf denen zumindest z.T. das Thema Brustkrebs behandelt wird, war schon in den 80er Jahren so groß, dass der verstorbene Mitgründer der GABG, Fred Kubli, zwischen den „Front-Onkologen“ und den „Flug-Onkologen“ unterschied. Wer zum „Onko-Jet-Set“ gehören will, ist ständig unterwegs auf Kongressen. Wer die größeren Kongresse in Deutschland und im Ausland wahrnehmen möchte, kann jederzeit einen Kongress besuchen. Da die meisten Gynäkologen in Deutschland auch Kliniker sind und das Berufsbild des „Forschungs-Arzt“ (noch) nicht existiert, können sie Kongressreisen größeren Ausmaßes nur nachkommen, wenn sie ihre Pflichten „an der Front“ in der Klinik (inklusive OP-Programm), in ihrer Praxis und/oder bei der Lehre erheblich reduzieren.

2 Hinderliche Faktoren bei der Durchführung von Studien in der GABG

Die hinderlichen Bedingungen für die Durchführung klinischer Forschung in den Kliniken sollen im Folgenden ausführlich beschrieben werden. In diesem Kapitel soll gezeigt werden, dass die strukturellen und die praktischen Voraussetzungen für die Durchführung klinischer Studien am Patienten nur in geringem Masse förderlich bzw. vorhanden sind.

Zuerst wird auf die strukturellen Faktoren wie die Stellung und den Status der klinischen Forschung in Deutschland im Allgemeinen eingegangen. Dazu gehört zunächst die Betrachtung der Rahmenbedingungen

- die Stellung der Grundlagenforschung
- die Ressourcen und ihr Einsatz
- die Personalpolitik in den Kliniken.

Die Strukturproblematik wird dann anhand der Institutionalisierung der klinischen Forschung in den Universitäten mit ihrer speziellen Position als Drittmittelnehmer der Industrie und der damit verbundenen Problematik des Verdachts auf „Korruption“ analysiert.

Danach liegt der Fokus auf den praktischen Gründen, die einen Arzt/Dokumentar in der Durchführung der klinischen Forschung behindern oder dazu führen, dass ein Arzt klinische Forschung gar nicht erst zum eigenen Thema macht. Warum diese einen Mangel ausdrücken, wird anhand der Situation der Ärzte und Dokumentare / Study Nurses in den an GABG-Studien teilnehmenden Kliniken ausführlicher diskutiert. In folgende Kapitel werden vor allem die Ergebnisse der empirischen Forschung, d.h. der mündlichen und schriftlichen Befragung der Ärzte bzw. Dokumentare, die in den teilnehmenden Kliniken arbeiten, eingehen:

- Fehlende Ausbildung zur klinischen Forschung
- Rekrutierungsprobleme
- Dokumentationsprobleme
- Prüfarztwechsel
- Arbeitsbedingungen
- Kulturelle Faktoren
- Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Ärzten
- Geringe Verwertung der klinischen Forschung.

2.1 Strukturelle Faktoren

2.1.1 Stellung der Klinischen Forschung in Deutschland

Laut einer Analyse der Boston Consulting Group hat Deutschland einige hervorragende Voraussetzungen zu bieten, um klinische Forschung zu betreiben:

- Deutschland ist der drittgrößte Markt für die Pharmazeutische Industrie weltweit,
- Das Land kann durch die hohe Bevölkerungsdichte eine überdurchschnittlich hohe Patientinnenzahl aufweisen
- Deutschland verfügt über eine höhere Facharztdichte als andere Industriestaaten sowie über hochwertige medizinische Versorgungseinrichtungen, z.B. Universitätskliniken (vgl. BCG, 2001, S. 46).

Trotz dieser Voraussetzungen wird in Deutschland nicht im entsprechenden Umfang geforscht und adäquate Investitionen aus dem Ausland in klinische Forschung in Deutschland bleiben aus (vgl. ebd.). Die Gründe dafür liegen nicht nur in der strukturellen Unterversorgung der klinischen Forschung und der geringen

Professionalität, mit der klinische Forschung in Deutschland heute zum Teil noch durchgeführt wird, sondern sie lassen sich auf den geringen Status klinischer Forschung in Deutschland zurückführen, der sich an folgenden Mangelerscheinungen festmacht:

- Suboptimale Rahmenbedingungen
- Bevorzugung der Grundlagenforschung
- Begrenzte Ressourcen
- Ressourceneinsatz
- Personalpolitik in den Kliniken

2.1.1.1 Suboptimale Rahmenbedingungen

Der Verband forschender Arzneimittelhersteller (VfA) stellte in seiner letzten offiziellen Standortbestimmung fest, dass „die Tendenz zur Verlagerung nicht nur von biotechnologischen, sondern auch von klinischen Forschungsvorhaben ins Ausland unübersehbar ist“ (VfA, 1999, S. 14).

Dies bestätigt sich in den fallenden Ausgaben der Pharmazeutischen Industrie für klinische Forschungsvorhaben an Universitätskliniken und anderen Einrichtungen: „Klinische Forschung wird zunehmend dort angesiedelt, wo die Rahmenbedingungen – nicht nur die durch den Gesetzgeber vorgegebenen – optimales Arbeiten bei möglichst günstiger Kostenstruktur ermöglichen. Bei diesen Rahmenbedingungen hat Deutschland erheblichen Nachholbedarf“ (ebd.).

Die Stimme eines großen pharmazeutischen Unternehmens muss als stellvertretend für viele andere potenzielle Drittmittelgeber angesehen werden: „Die großen multinationalen Firmen, die sich zum Ziel gesetzt haben, nur noch wirklich neue Therapieprinzipien zu generieren, sind inzwischen so global organisiert, dass sie auf dem gesamten Weltmarkt nach geeigneten Prüfern Ausschau halten können. Sie sind nicht mehr darauf angewiesen, die Prüfung in einem bestimmten Land durchzuführen (Neis, 1995, S. 28). Die Pharmazeutische Industrie ist heute nicht mehr auf deutsche Forschung angewiesen.

Vor allem die suboptimalen Rahmenbedingungen sind Gegenstand der nachfolgenden Kapitel IV 2.2. – IV 2.9.

2.1.1.2 Bevorzugung der Grundlagenforschung

Ein anderer Grund liegt darin, dass in der Bundesrepublik grundsätzlich die Bevorzugung der Förderung der Grundlagenforschung festzustellen ist. So zitiert Rolf Kreienberg den Medizin-Journalisten Rainer Flöhl: „Die Förderung klinischer Forschung ist nicht ausreichend. Sie ist überwiegend Grundlagen-Labor-orientiert und wird von den Klinikern häufig nur als Alibi benützt“ (Kreienberg, 1998, S. 27). In seinem Beitrag zur Situation der klinischen Forschung in Deutschland stellt Rainer Flöhl weiter fest, dass die Finanzierung der klinischen Forschung umso schwieriger ist,

je eher sie Anwendungsforschung am Patienten ist (Flöhl, 1996, S. 1633). Dies sieht er im Zusammenhang damit, dass epidemiologische oder methodologische Forschung als intellektuell nicht anspruchsvoll angesehen werden und damit nicht als „richtige“ Forschung gelten (ebd.).

Dazu ein „Praktiker“ der klinischen Forschung eines großen pharmazeutischen Unternehmens: „Ein weiterer Standortnachteil ist die Tatsache, dass die klinische Arzneimittelforschung an unseren Hochschulen vielfach als ‚inferior‘ gegenüber der ‚hehren‘ Forschung angesehen wird. Das Beforschen eines esoterischen Seitenzweiges im Grundlagenbereich gilt als nobler als die Durchführung einer Arzneimittelprüfung“ (Neis, 1995, S. 28).

Auch Jürgen Dunst sieht einen klaren Zusammenhang zwischen dem Image der klinischen Forschung und der Bevorzugung der Grundlagenforschung: „Allerdings sollte man betonen, dass viele klinische Projekte ebenso anspruchsvoll sind wie experimentelle Projekte, und es dauert eben länger, bis sie Früchte in Form von verwertbaren (d.h. publizierbaren) Ergebnissen hervorbringen. Klinische Forschung erfordert deshalb mehr Kontinuität, häufig auch ein hohes Maß an klinischer Erfahrung. Für erfolgreiche klinische Forschung erscheint es deshalb wichtig, dass sich gute Forscher engagiert und langfristig mit entsprechenden Projekten befassen können“ (Dunst, 2001, S. 40).

2.1.1.3 Begrenzte Ressourcen

Die Ausgaben für den Schwerpunkt „Klinische Forschung“ sind im Verhältnis zu den USA sehr gering: „Entscheidend ist jedoch, dass in den USA 18% der Forschungsressourcen für klinisch-onkologische Therapiemaßnahmen eingesetzt werden. In der Bundesrepublik werden dagegen nur etwa 1% der Forschungsgelder für diesen Schwerpunkt ausgegeben“ (Kreienberg, 1998, S. 26). Darüber hinaus entspricht der Input der begrenzten Mittel für klinische Forschung nicht dem Output: „Es besteht eine auffallende Diskrepanz zwischen dem Einsatz finanzieller Mittel und wissenschaftlichen Ergebnissen“ (ebd., S. 27).

Aber schon 1998 war die Einsicht, dass die Ressourcen begrenzt sind und eine Forderung nach mehr Mitteln nur begrenzten Erfolg bringen könnte, vorhanden: „Da die Ressourcen begrenzt sind, ist es müßig, mehr Geld für die klinische Krebsforschung zu fordern. Finanzielle Anreize alleine führen auch nicht zur Verbesserung der Forschung. Hier ist jedes Klagen nach mehr Geld sinnlos. Wichtiger scheint es zu sein, über die Strukturen, Inhalte und die Aufgaben der klinischen Forschung grundlegend nachzudenken“ (ebd.).

Auch im Jahr 2001 wurde auf einem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie festgestellt, dass „Deutschland auf dem Gebiet der klinischen Forschung – mit wenigen Ausnahmen – längst nicht mehr auf dem internationalen Parkett mitspielt. Die Verknappung der Ressourcen im Gesundheitssystem kann jedoch nur zu einem

geringen Teil dafür verantwortlich gemacht werden. Strukturelle und mentale Probleme stehen vielen Wissenschaftlern im Wege“ (Zylka-Menhorn, 1994, S. 1)

Um wie viel mehr gelten diese Einsichten angesichts heute immer knapper werdender Kassen in Deutschland. Das Ansinnen einiger Krankenkassen die Medikation der Standardtherapie einer Studienpatientin nicht mehr zu bezahlen, bestätigt die auf Sparmaßnahmen hin orientierte Zielrichtung. Die Umsetzung dieses Vorschlags würde der klinischen Forschung in Deutschland das Ende bereiten. Dann wären auch Struktur-, Inhalts- und Aufgabendiskussionen zur klinischen Forschung in Deutschland kein Thema mehr.

Eine weitere Einschränkung durch die Budgetdeckelung im Gesundheitswesen betrifft auch die Studienmedikation selbst. Die Angst vor Regressforderungen der Krankenkassen führt bei niedergelassenen Ärzten - auf die klinische Forschung auch angewiesen ist - (s. Kapitel IV 2.8) zu gemischten Gefühlen bei der Behandlung von onkologischen Studienpatientinnen.

2.1.1.4 Ressourceneinsatz

Das Bundesministerium widerspricht der Ansicht, dass begrenzte Ressourcen die Ursache für Defizite in der klinischen Forschung sind: „Zumindest auf dem Papier stehen Mittel in erheblicher Größenordnung zur Verfügung, nur werden diese nicht für die Forschung eingesetzt, sondern anderweitig eingesetzt“ (Zylka-Menhorn, 1994, S. 1). Die exakten Ausgaben für klinische Forschung sind tatsächlich schwer zu ermitteln, da die Finanzierungsstrukturen für klinische Forschung in Deutschland eine Zuordnung schwer möglich machen: „Forschungsgelder werden in Deutschland als sog. ‚gemischte‘ Budgets an die Kliniken verteilt, so dass das Nachvollziehen ihres Einsatzes dadurch unmöglich wird“ (ebd.). Es ist also nicht ausgeschlossen, dass Mittel in die Krankenversorgung statt in die Forschung fließen.

Im 8. Dialogforum „Krebsforschung im Spannungsfeld der Ökonomie“ der Deutschen Krebsgesellschaft wurde zur gleichen Zeit festgestellt: „Es ist außerordentlich schwierig, wenn nicht unmöglich, exakt zusammenzutragen, wie viel Geld pro Jahr tatsächlich über die verschiedensten Förderinstitutionen in die klinisch-onkologische Forschung fließt“ (Kreienberg, 1998, S. 26).

2.1.1.5 Personalpolitik in den Kliniken

In deutschen Kliniken gibt es keine Personalpolitik klinische Studien betreffend. Klinische Forscher sind schlichtweg in der Stellenplanung nicht vorgesehen. Wenn in der Stellenbeschreibung eines Klinikers von „Lehre und Forschung“ die Rede ist, dann in erster Linie im Hinblick auf die Lehre und auf die Grundlagenforschung.

Die Zeit, die ein Kliniker für klinische Forschung in Deutschland zur Verfügung hat, liegt bei zwei Stunden wöchentlich im Gegensatz zu acht Stunden eines Arztes in

England (Flöhl, 1996, S. 1633). Auch im Verhältnis zur USA steht ein klinischer Forscher sehr schlecht da (s. Kapitel IV 2.4.2, 2.6.1).

Aber nicht nur die Zeit fehlt, sondern auch die spezifischen Kenntnisse, um klinische Forschung effizient durchzuführen. Ohne anerkannte Ausbildung, in der Regel ausgebildet durch „learning by doing“, und in ständiger Zeitnot vollbringt der deutsche Arzt das Wunder, trotzdem klinische Forschung zu leisten. Aus Mangel an Zeit werden die Studien an junge oder in Ausbildung befindliche Ärzte delegiert, die noch weniger von Studien verstehen.

Im diametralen Gegensatz dazu stehen die Anforderungen an die Teilnehmer klinischer Studien, die einen hochprofessionellen Standard der Prüfärzte erfordern und voraussetzen (s. Kapitel IV 2.2). Klinische Studien müssen darüber hinaus von hochprofessionellen Projektmanagern begleitet werden (vgl. v. Minckwitz, 2001 a, S. 45). Die Zusammenarbeit zwischen Prüfarzt und Monitor ist heute nicht mehr die allein ausreichende Basis, auf der klinische Forschung betrieben werden kann. Die GABG hat seit dem Jahr 2001 mehrere Projektmanager, i.d.R. promovierte Naturwissenschaftler und erfahrene CRAs, eingestellt (s. Kapitel II 1.2). Die meisten anderen deutschen Forschungsgruppen zum Mammakarzinom haben kein spezielles Forschungs-Personal eingestellt.

2.1.2 Klinische Forschung in den Universitäten

2.1.2.1 Mangelnde Institutionalisierung der klinischen Forschung

Die zunehmenden Anforderungen multizentrischer internationaler Studien müssten in den Kliniken zu einer neuen Perspektive in der Personalpolitik führen. Die Verwaltung der Kliniken ist gefordert geeignete Stellen für klinische Forschung zu schaffen und Personal einzustellen. Solange die Verwaltung einer Klinik nicht weiß, wozu ein Projektmanager, eine Study Nurse oder ein Dokumentar in einer Klinik gebraucht werden, wird sie allerdings keine Notwendigkeit sehen, eben dieses Personal einzustellen.

Selbst in den für klinische Forschung prädestinierten Universitätskliniken gibt es keine Dauerstellen wie für die Grundlagenforschung. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft beklagt in ihrer „Denkschrift Klinische Forschung“ die mangelnde Institutionalisierung der klinischen Forschung in deutschen Universitätskliniken: „In den meisten Universitätskliniken gibt es keine definierten Einheiten, die, von kompetenten klinischen Forschern (Medizinern oder Naturwissenschaftlern) geleitet, sich ausschließlich der klinischen Forschung auf fachspezifischem Gebiet widmen können und als Ausbildungs- und Anlaufstelle für die wissenschaftlich tätigen Ärztinnen und Ärzte in der Klinik wirksam werden. Attraktive -zeitlich begrenzte oder permanente - Hochschullehrerpositionen für Forscher in der Klinik, verbunden mit der Einrichtung von selbständigen Forschungseinheiten, wie sie das erfolgreiche Programm Klinische Forschergruppen durch die DGF 1988 initiiert hat, sind nur vereinzelt vorhanden“ (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG, 2001, S. 8).

Ohne diese Institutionalisierung kann man nicht von förderlichen Bedingungen für Forschung ausgehen: „Leider sind in dieser Hinsicht zumindest in den Versorgungseinrichtungen die tatsächlichen Gegebenheiten ausgesprochen forschungsfeindlich“ (Marx, 1998, S. 34).

Neben der geforderten Institutionalisierung ist eine gewisse Flexibilisierung des Beamten- und Angestellten-Tarifs des öffentlichen Dienstes nötig. Personal muss leistungsorientiert arbeiten, dementsprechend bezahlt werden können und bei mangelnder Leistungserbringung notfalls kündbar sein. Der „Innovationskiller BAT“ würde in den Universitäten forschungsfeindliche Strukturen etablieren und eine „Beamtenmentalität“ mit sich bringen.

Universitätskliniken sind derzeit als Arbeitgeber des öffentlichen Dienstes mit „Zwangsjacken“ wie Unkündbarkeit und enger Arbeitszeitregelung belastet. Untätigkeit führt heute bei Beamten und Angestellten des öffentlichen Dienstes nicht zur Entlassung: „Jegliche Innovation wird im BAT und ähnlichen Rahmenverträgen beerdigt. Auf der einen Seite sind diese in vielen Fällen zu hart, in noch mehr Fällen zu unflexibel und nicht leistungsorientiert. Kündigungen, ein normales Regulativ des Arbeitsmarktes sind ebenfalls faktisch nicht durchführbar. Die Universität wird wie eine Badeanstalt oder ein Kindergarten geführt. ... Eine ungeeignete MTA kann über 20 Jahre eine Stelle blockieren und wichtigen Forschungsfortschritt zumindest erschweren“ (Dietel, 1998, S. 24).

Vorstellbar wären für den Autor „selbstverantwortliche Forschungsgruppen von fünf bis zehn Wissenschaftlern“ als eine „überschaubare und intellektuell führende Gruppengröße“. Notwendig ist - dazu passend - ein grundlegend verändertes Personalmanagement.

2.1.2.2 Die Universität als Drittmittelnehmer der Industrie

Die qualitativen Mängel klinischer Forschung in Deutschland führen zu einer geringeren Anzahl klinisch-onkologischer Arzneimittelprüfungen: „Die Zusammenarbeit zwischen den Universitätskliniken und der Industrie am Standort Deutschland wird deutlich geringer“ (Kreienberg, 1998, S. 28).

Aus Sicht der Industrie ist der Drittmittelfluss von der Industrie zu den Universitätskliniken geringer als möglich: „Das gelegentlich etwas ideologisierte Verhältnis zwischen Industrie und Akademie hat auch dazu geführt, dass sich bei uns Berührungspunkte besonders auf der Seite einiger Hochschulmediziner ausgebildet haben, die es in anderen Ländern (z.B. den USA) nicht gibt, was dort zu einem wesentlich besseren wechselseitigen Befruchten geführt hat“ (Neis, 1995, S. 28).

Das Bundesministerium für Bildung und Wissenschaft (BMBF) hat diesen Zustand mit Sorge bemerkt und zur Verbesserung der Situation die Einführung von zehn Kompetenzzentren für Klinische Forschung (KKS) an Universitätskliniken gefördert. Die ersten KKS-Zentren wurden im Jahr 1999 eingerichtet, so dass eine abschließende

Evaluierung zu früh ist. Eine erste vorläufige Evaluation dieser Zentren durch die Boston Consulting Group im Jahr 2001 mit Hilfe einer Benchmarkanalyse ergab, dass „aus Sicht der Industrie noch große Defizite bei der Mehrzahl der beschriebenen Erfolgsfaktoren in fast allen Koordinierungszentren (KKS, die Verfasserin) bestehen“ (BCG, 2001, S. 62 ff.). Im Jahr 2001 jedoch wurde deutlich: „Kaum ein Koordinierungszentrum kann sich auf die Unterstützung der breiten Mehrheit seiner Abteilungsdirektoren verlassen, zu selten ist ein transparentes und plausibles Geschäftsmodell zu erkennen“ (ebd.). Dies zeigt, dass die Förderung solcher Koordinierungszentren allein wahrscheinlich kein Garant für die Verbesserung der Forschungssituation ist. Erst eine spätere Evaluierung wird hierüber Aufschluss geben können.

2.1.2.3 Vorteilsannahme und Bestechlichkeit

Speziell die Universitätskliniken sind durch ihre Teilnahme an von der Pharmazeutischen Industrie gesponserten Forschungsprojekten grundsätzlich dem Vorwurf der Korruption, in der Sprache des öffentlichen Dienstes der „Vorteilsannahme und Bestechlichkeit“ ausgesetzt. Umso wichtiger ist die eindeutige Zuordnung der Mittel, sowie die Einbeziehung der Verwaltung bei der Gestaltung der Forschungsverträge. So beschreibt Manfred Stapff in seinem umfassenden Buch zu „Arzneimittelstudien“ zum Problem der Drittmittelbeschaffung: „Die Nähe zu strafrechtlicher Relevanz bei der Drittmittelinwerbung kann dadurch eingeschränkt werden, dass die Drittmittelrichtlinien klare Vorgaben für die Einwerbung von Drittmitteln, für Vertragsgestaltung und Durchführung der Beschaffung enthalten. Dazu zählen:

- Beschaffungsentscheidungen dürfen nicht von Drittmittelzuwendungen abhängig gemacht werden
- Bei Zuwendungen zur Forschung ist eine Einwilligung (vorherige Genehmigung) der Hochschule einzuholen
- Bei Abschluss von Verträgen über die Durchführung von Drittmittel-Forschungsvorhaben muss die Vertragsgestaltung klar die Hochschule, nicht den einzelnen Professor als Vertragspartner ausweisen
- Das Verfahren bei Beschaffungen muss eine klare personelle Trennung von Bedarfsbeschreibung und Auftragsvergabe ... andererseits treffen“ (Stapff, 2001 a, S. 201/202).

Diesen Anforderungen trägt die GABG durch die individuelle Vertragsgestaltung mit den Sponsoren und den teilnehmenden Zentren Rechnung. Die Durchführung von klinischen Studien führt mit zunehmenden Einschränkungen zu immer umfangreicheren und komplizierteren Verträgen mit den Kliniken. Hochschulen und Sponsoren haben sich auf die Vorgaben inzwischen eingestellt. Bei der „Durchführung von Forschungsaufträgen“ oder „Zuwendungen zur Forschung“ wird peinlichst darauf geachtet, dass der Einsatz der Drittmittel im Hinblick auf ihre Wissenschaftlichkeit gewahrt ist. Veranstaltungen im Rahmen der Studien (s. Kapitel IV 1.7), die rein wissenschaftlichen Charakter haben, werden als solche besonders ausgewiesen, obwohl deren wissenschaftlicher Charakter nie in Zweifel gezogen worden war.

2.2 Ausbildung

2.2.1 Ausbildung der Mediziner für klinische Forschung

Während die Qualität der medizinischen Ausbildung in Deutschland als hervorragend eingestuft wird, ist die Ausbildung der Mediziner für die Durchführung klinischer Studien nicht vorhanden. Das Curriculum des Medizinstudiums verzeichnet an keiner Stelle „Klinische Studien“.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG, zählt in ihrer Denkschrift von 2001 auf, welche Aufgaben die Universitäten für die Förderung des wissenschaftlichen Forschungsnachwuchses eigentlich haben: „ Zu den wichtigsten Aufgaben von Hochschullehrerinnen und -lehrern gehört die Förderung von Studierenden der Medizin und Naturwissenschaften, die sich für klinische Forschung interessieren und dafür begabt sind. Vieles wird hier dem Zufall beziehungsweise der Eigeninitiative überlassen. Dagegen erfordern diese Aufgaben spezifische Förderkonzepte, Betreuungsprogramme, Leitfiguren/Vorbilder und Mentoren, die neben ihrer beruflichen Qualifikation ein ausreichendes Maß an Zeit hierfür mitbringen. Die wenigsten akademischen Lehrer haben angesichts ihrer umfangreichen Aufgaben in der Krankenversorgung, der Selbstverwaltung und der Lehre ausreichend Zeit für die Anleitung des wissenschaftlichen Nachwuchses in der klinischen Forschung. Ausbildungsprogramme, Förderstrukturen und Forschungsseminare als Orientierungshilfen für den interessierten studentischen Nachwuchs fehlen an unseren Universitätskliniken in der Regel“ (DFG, 2001, S. 9).

Auch der Verband forschender Arzneimittelhersteller, VfA, weist darauf hin, dass „bei Projekten der Klinischen Forschung eine schleichende Verschlechterung der Standortqualitäten zu verzeichnen“ ist.... „Dabei fehlt es in Deutschland nicht an klinisch erfahrenen Ärzten, vielmehr fehlen diesen häufig notwendige spezifische Kenntnisse der klinischen Prüfung“ (VfA, 1999, S. 13). Für die mit klinischer Forschung verbundenen zusätzlichen administrativen Aufgaben sind die Ärzte unzureichend oder gar nicht ausgebildet, „ sie sind in erster Linie für die Sicherstellung der Krankenversorgung zuständig und wollen mit der anfallenden zusätzlichen „Bürokratie“ häufig nichts zu tun haben“ (VfA, 1999, S. 16). Diese Aussagen wurden 1997 getroffen. Die Broschüre wurde bis heute nicht erneuert, da laut VfA keine wesentliche Veränderung zum Positiven stattgefunden hat.

Daher wundert es auch nicht, dass „...im Rahmen der universitären Ausbildung zu wenig über den Stellenwert von Studienprotokollen im wissenschaftlichen Erkenntnisprozess, über Durchführungsmodalitäten und Interpretation der Ergebnisse von Studien gelehrt und gelernt wird Es ist eindeutig festzustellen, dass das Verständnis für die Notwendigkeit der eigenen Mehrarbeit an klinischen Studien bei der nachwachsenden Ärztesgeneration äußerst gering ist“ (Marx, 1998, S. 34).

Ohne passende Ausbildung ist es außerdem nicht verwunderlich, dass es das Berufsbild des Prüf- bzw. Studienarztes in Deutschland nicht gibt (Victor, 1997 a, S. 491). Woher sollen Medizinstudenten die Vision für das Anstreben eines nicht vorhandenen

Berufsbildes nehmen? Eine Berufsrichtung kann sich nicht entwickeln, wenn es weder inhaltliche, karriereorientierte Berufsziele noch monetäre Anreize gibt.

Wenn dann eine „learning by doing“ (s.u.) „Ausbildung“ zur Durchführung klinischer Forschung in der Klinik stattgefunden hat, ist die Mühe nicht selten vergeblich gewesen. Viele der so „ausgebildeten“ Ärzte verlassen die Klinik entweder, um in eine Klinik zu gehen, die nicht an Studien teilnimmt, oder um sich niederzulassen. In den meisten Fällen ist damit die „Forscherkarriere“ beendet: „Nach langer Ausbildung zum klinischen Forscher enden viele hoffnungsvolle Talente in der Praxis oder in kleinen Krankenhäusern“ so Rainer Flöhl (Kreienberg, 1998, S. 27).

Die GABG ist inzwischen dazu übergegangen, auch onkologische Schwerpunktpraxen mit ambulanter Chemotherapie-Zulassung als Studien-Zentrum zuzulassen. Wenn ein Arzt nachweisen kann, dass er schon vorher im Krankenhaus Studien erfolgreich betreut hat und in seiner Praxis die notwendige Patientenzahl nachweisen kann, um Studien überhaupt durchführen zu können, steht einer Teilnahme nichts im Weg. Allein sechs solcher Praxen sind in die GABG integriert, oftmals arbeiten sie eng mit einer Klinik zusammen.

Da es in Deutschland kaum institutionalisierte Ausbildungsprogramme für klinische Forscher gibt, wird über die Zukunft der Ausbildung für Mediziner zu klinischer Forschung selten diskutiert. Internationale Kongresse zu Fragen der Ausbildung finden fast ohne deutsche Beteiligung statt. Hier spiegelt sich die geringe Bedeutung deutscher Forschung generell und in der Ausbildung wieder.

2.2.2 Learning by doing

Wenn ein angehender Arzt klinische Studien durchführt, muss er ohne solide Kenntnisse über klinische Studien damit beginnen. Ausbildung für klinische Forschung findet im Allgemeinen in der Klinik durch „Learning by doing“ statt. Dies ist für den Arzt im Praktikum oder für den Assistenzarzt in der Klinik eine zusätzliche starke Belastung.

Klinikärzte können sich das Wissen über klinische Forschung auch in Fortbildungsangeboten der Pharmazeutischen Industrie oder von unabhängigen Anbietern aneignen. Wenn man jedoch Kursteilnehmer dieser Kurse betrachtet, finden sich dort weniger angehende Prüfer als vielmehr Teilnehmer, die im Umfeld klinischer Studien arbeiten, wie z.B. Studienkoordinatoren, Projektmanager, CRAs, Medizinische Dokumentare, Studienschwestern oder sonstige Mitarbeiter der Pharmazeutischen Industrie, z.B. aus den Abteilungen Marketing oder Forschung und Entwicklung, die mit klinischen Studien befasst sind.

Die GABG organisiert selbst Fortbildung zu Teilbereichen der klinischen Forschung, z.B. zu Good Clinical Practice und zur Biometrie (s. Kapitel IV.1.4, IV 1.6.). Im Vorhinein stoßen diese Angebote auf großes Interesse bei den Ärzten. Tatsächlich nehmen an den Kursen dann höchstens jeweils 10 Teilnehmer teil, ein Bruchteil derer,

die Interesse gezeigt hatten, bzw. der ca. 450 mit klinischen Studien befassten Ärzte, die angeschrieben wurden.

Die Nicht-Teilnahme, trotz großen Interesses, wird mit der Unabkömmlichkeit aus der Klinik begründet. Auch die Anzahl angemeldeter, aber zur Fortbildung nicht erscheinender Ärzte ist relativ groß. Dies liegt an der täglich sich ändernden Arbeitssituation in der Klinik, die oft erst am Morgen des Kurses zur Entscheidung führt, wer an dem Tag unbedingt anwesend sein muss. Die plötzliche Erkrankung eines Kollegen führt aufgrund einer immer dünner werdenden „Personaldecke“ zur Übernahme unaufschiebbarer Operationen, Sprechstunden und Diensten. Wenn Ärzte sämtliche Hürden bis zur Freistellung hinter sich gebracht haben und schließlich zur Fortbildung erscheinen, kann man nicht selten beobachten wie sie vor Übermüdung, z.B. nach absolviertem Dienst, einschlafen.

2.2.3 Kommunikation mit dem Patienten

2.2.3.1 Das Aufklärungsgespräch

Auch der Umgang mit Patienten in Bezug auf Studien wird nicht gelehrt. In der Ausbildung fehlt die Kommunikation mit Patienten in jeglicher Form (FAZ, 18.7.2001). Dies trifft in besonderem Masse die „heiklen“ Aufklärungsgespräche, die der Arzt mit dem Patienten zur Teilnahme an einer klinischen Studie führen muss.

Diese Gespräche sind (neben der Beachtung von zahlreichen Ein- und Ausschlusskriterien) Voraussetzung für die Teilnahme des Patienten an einer Studie: „Vor jeglicher studienspezifischer Maßnahme muss der Patient nach entsprechender Aufklärung sein Einverständnis geben und dies persönlich bestätigen und datieren (Stapff, 2001 a, S. 78). Zur hier beschriebenen Wichtigkeit der schriftlichen Bestätigung gehört unweigerlich die Art und Weise, wie der Arzt die Studien seinem Patienten nahe bringt. Ein Patient sollte nur dann eine Unterschrift unter die sog. Einverständniserklärung setzen, wenn er davon überzeugt ist, dass die Teilnahme an der vorgestellten Studie für ihn sinnvoll und richtig ist“ (vgl. ebd.).

Das Aufklärungsgespräch muss außerdem die wichtige Funktion des Angstabbaus vor klinischen Studien bei den Patientinnen erfüllen: „Durch das intensive Aufklärungsgespräch, welches der Arzt mit dem Patienten führt, kann diese Furcht abgebaut werden. Wichtig ist es dabei, den Kranken zu ermuntern, Fragen zu stellen und seine Ängste, die er äußert, ernst zu nehmen. Die Antworten, die ihm gegeben werden, müssen so gehalten sein, dass er beziehungsweise die Angehörigen sie auch verstehen. Dabei sollten Rückfragen erfolgen und dem Patienten das Gefühl gegeben werden, dass es völlig normal ist, dass seine Gefühle ambivalent sind. Er muss erfahren, dass die Betreuung und Aufmerksamkeit durch die Ärzte und das Pflegepersonal während der Durchführung der Studie besonders intensiv sein werden. Dass seinen Empfehlungen, Beschwerden und Fragen größte Aufmerksamkeit entgegengebracht werden, dass er nicht allein gelassen wird. Man muss ihm sagen, dass er niemals eine Therapie erhält, die schlechter ist, als irgendeine andere bekannte, dass ihm keine

finanziellen Belastungen entstehen..... Je umfassender die klinische Prüfung mit dem Patienten besprochen wird, je aufgeklärter der Kranke ist, umso größer ist sein Vertrauen in seinen Prüfarzt und die geplante Studie“ (Fehrmann, 1999, S. 715 ff).

2.2.3.2 Unerfahrenheit der Ärzte

Die meisten Ärzte erhalten keinerlei Anleitung für ein solches Aufklärungsgespräch. Sie sind auf ihre eigenen Erfahrungen angewiesen. Die Befragung der Ärzte in GABG-Kliniken ergab folgende interessante Bemerkungen: „Man muss aufpassen, wohin das Gespräch läuft“; „Beeinflussung vs. Beratung sind die beiden Pole“; „Die eigene Entscheidung der Patientin ist wichtig“. Manche Ärzte empfinden das Aufklärungsgespräch als angenehmes Gespräch: „...weil die Patientinnen dankbar sind, dass sie jemand direkt befragen können“. Schwierig wird es für den Arzt, wenn er auf starke Skepsis und/oder an die intellektuellen Grenzen und berechtigten Fragen der Patientin kommt: „Unangenehm ist das Versuchskaninchenthema“, „Das Verstehen der Randomisation ist schwierig, intellektuell und emotional. Sie fragen: Warum soll der Computer über mich entscheiden?“.

Inhalt des Gesprächs ist u.a. die Erklärung des Randomisationsprinzips, d.h. dass der Arzt keinen Einfluss auf die Auswahl der Therapie hat. Dies ist für Patientinnen auch heute noch ein gewisser Schock, da sie sich im Zusammenhang mit dem Zufallsprinzip bei der Therapieauswahl in einer Studie von der bequemen Vorstellung des allwissenden Arztes verabschieden müssen.

Oft trifft die Unerfahrenheit, Unsensibilität des Arztes, die Belastungen des Krankenhausalltags und die emotional schwierige Situation der Patientin aufeinander. Für die Patientinnen, die im Begriff sind sich mit der Diagnose Krebs auseinander zu setzen und die Operation zu überwinden, ist die Sensibilität des Arztes bei dem Aufklärungsgespräch sehr wichtig. Ein Arzt erklärte: „Man muss sich für die Patientin Zeit lassen. Sie muss zunächst OP und ggf. die Diagnose Krebs verarbeiten. Nach einem Tag gehe ich erst hin und erkläre, was Studien sind etc. Dann lasse ich ihr wieder einen Tag Zeit, um die Teilnahme an einer Studie zu überdenken. Ich sage den Patientinnen, dass sie sich einen Zettel nehmen sollen, um ihre Fragen zu notieren und sie mir dann zu stellen. Man muss sehr einfühlsam sein, ´wann man was bringt!` Manche Patientin hat sehr viel Angst. Das Gespräch verläuft evtl. schwieriger, wenn man ohne Vorwarnung z.B. aus dem Kreißsaal kommt und die Patientin mal eben aufklären soll“. Die hier gezeigte Sensibilität kann nicht bei jedem Arzt vorausgesetzt werden.

Zeitpunkt und Dauer des Aufklärungsgesprächs waren Teil der Interviews mit GABG-Klinikärzten. Die Aufklärungsgespräche dauern zwischen 30 und 90 Minuten, meistens verteilt auf zwei Gespräche. Der erste Teil dient dem Gespräch mit der Patientin allein zum Erklären von Studien allgemein und der vorgeschlagenen Studie im Speziellen, der zweite Teil der Vertiefung des Gesprächs und der Beantwortung von offen gebliebenen Fragen meistens zusammen mit dem Partner und/oder anderen Angehörigen.

Dazu äußerten die befragten Ärzte: „Das ist extrem unterschiedlich, je nach Natur der Patientin, kritische Patientinnen haben 1000 Fragen, andere wiederum fragen nichts“ und „Bei Patientinnen mit hohem Bildungsstand dauert es etwas länger, in der Regel wollen die Verwandten auch noch etwas wissen“. Aufklärungsgespräche können für den Arzt bei Verweigerung der Zustimmung der Patientin sehr frustrierend sein, da sehr viel Zeit investiert wurde: „...Das ist riesig viel Aufwand. In der letzten Zeit haben sechs Patientinnen nach dieser ganzen Prozedur die vorher fast zugesagte Teilnahme abgesagt“.

Der Zeitpunkt des Gesprächs liegt von: „Wenn es passt“, „nach der Dienstzeit, meistens mit den Angehörigen“, „meistens im Dienst abends in Ruhe“, „unterschiedlich nach Feierabend oder im Dienst, am liebsten außerhalb des Routinebetriebs!“ oder „alle an einem Tag in der Woche“.

Die Gespräche werden vom Chefarzt, dem Stationsarzt oder den für die Studien zusätzlich benannten Assistenzärzten durchgeführt. Nicht selten bereitet der Chef die Patientin vor und ein anderer Arzt erklärt das Procedere ausführlich.

Die Patientin bekommt in der Regel genug Zeit, um die Entscheidung zu überdenken. Allerdings lässt manchmal die Klinikroutine nicht viel Zeit und es muss schnell entschieden werden. Dies ist für viele Patientinnen eine Überforderung.

2.2.4 Ausbildung von Dokumentationspersonal

Erst sehr spät und sehr langsam setzt sich in Deutschland die Erkenntnis durch, dass klinische Forschung nur mit zusätzlichem und für klinische Forschung ausgebildetem Personal zu bewältigen ist.

„In den USA wurde als erstes erkannt, dass diese Anforderungen nicht allein mit der herkömmlichen personellen Ausstattung zu leisten sind. Dort entstand ein neuer Ausbildungsweg zur Studienassistentin bzw. Study Nurse: Die „Study Nurse“ unterstützt Prüfarzte, da sie nicht nur mit der Krankenversorgung, sondern auch mit Dokumentationsarbeit im Rahmen von Studien vertraut ist“ (VfA, 1999, S. 17).

In Deutschland gibt es seit einigen Jahren verschiedene, jedoch nicht staatlich anerkannte Ausbildungen für die Dokumentation klinischer Studien. Es gibt staatlich anerkannte Studiengänge von drei Jahren zum „Medizinischen Dokumentar“ und von zwei Jahren zum „Medizinischen Dokumentationsassistenten“ z.B. in Marburg, Ulm und Gießen. Medizinische Dokumentare, bzw. Dokumentationsassistenten sind in verschiedenen Einrichtungen sehr gesucht und gehen, wenn sie im Bereich der klinischen Studien arbeiten, eher in das Datenmanagement von klinischen Studien als in deren Dokumentation. Da dieses Personal sehr gesucht ist, übersteigt die Nachfrage deutlich das Angebot.

Was der Klinikarzt braucht, ist in erster Linie Assistenz bei der praktischen Durchführung der Studie, d.h. bevorzugt Personal, welches nahe am Patienten arbeitet. Dazu sind Schwestern und Pfleger besonders geeignet, die die Klinikabläufe kennen

und sich das Wissen um klinische Studien berufsbegleitend in Ausbildungen von kürzerer Dauer aneignen müssen.

Eine davon ist z.B. die etwa vierwöchige Ausbildung plus Hospitation und Praktikum zur „Studienassistentin im Prüfzentrum“ (Study Nurse, s. Kapitel IV 1.4.3). Diese Ausbildung wird meistens in Zusammenarbeit von Universitätskliniken mit den Koordinierungszentren Klinische Studien (KKS) angeboten. In kompakter Form wird die Ausbildung „Studienkoordination in Kliniken“ von verschiedenen Contract Research Organisations (CRO), z.B. von der SKM Oncology Research GmbH in drei zweitägigen Modulen über drei Monate, aber auch von der Pharmazeutischen Industrie selbst angeboten.

Die GABG hat ein großes Interesse daran, dass mehr und mehr Personal durch zusätzliche Ausbildungen qualifiziert wird. In Kliniken, die eine Studienassistentin/Study Nurse haben, ist in der Regel die Dokumentation wesentlich besser als in Kliniken ohne Unterstützung für den Prüfarzt. Prüfarzte mit Dokumentationshilfe sind wesentlich motivierter und können Studien effizienter bearbeiten. Insgesamt trägt die Beschäftigung von Personal zur Durchführung von Studien zur Professionalität erheblich bei. Die deutschen Zentren sind jedoch noch immer zu zögerlich bei der Einstellung von Studien-Personal, da sie befürchten, dieses Personal nicht allein aus Drittmitteln, z.B. Dokumentationshonoraren finanzieren zu können (s. Kapitel IV, 2.3).

2.2.5 Kenntnis der GCP/ICH-Richtlinien und der FDA Regularien

Die Kenntnisse zu den Abläufen von klinischer Forschung wie sie in der Good Clinical Practice (GCP) nach der International Conference on Harmonization (ICH) beschrieben werden, sind bei den Ärzten und auch bei ungenügend ausgebildetem Dokumentationspersonal nicht ausreichend. Der Verband forschender Arzneimittelhersteller (VfA) stellt fest, dass klinische Forschung in Deutschland nicht mit der gebotenen Professionalität durchgeführt wird: „In einer kürzlich veröffentlichten Übersicht der US-amerikanischen Zulassungsbehörde, der Food and Drug Administration (FDA) klagen die Autoren über ernstzunehmende Qualitätsmängel in der Umsetzung der Richtlinien der Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice) in Deutschland und anderen Ländern außerhalb der USA“ (VfA, 1999, S. 17). Diese beziehen sich hauptsächlich auf die ungenaue und unvollständige Aufnahme von Studiendaten, die Nichteinhaltung des Prüfplans sowie unzureichende Patienteninformation (vgl. ebd.).

Mangelndes Wissen führt zu unzureichendem Projektmanagement: „Bei nicht ausgeprägtem Projektmanagement solcher Studien kann es zu kleinen Variationen des Studienprotokolls kommen, die den Erfolg der Studie insgesamt gefährden können. Um es zu verdeutlichen: GCP ist kein Willkürakt der Industrie, sondern eine regulatorische Pflicht, die inzwischen im ICH-Prozess (International Conference on Harmonization) weltweit harmonisiert wird“ (Stock, 1998, S. 38).

Routine Inspektionen der FDA haben ergeben, dass die deutschen Zentren mehr als andere Länder GCP-Verstöße zu verzeichnen haben und im Durchschnitt 64 queries (fehlerhafte Dokumentationsbögen) statt global 42 zu verzeichnen haben: „Nur etwa 36% der Fallberichtsbögen werden korrekt ausgefüllt... Die Nacharbeit der Fallberichtsbögen und der Aufwand der Monitoring Visiten....bedeuten ein Defizit der Produktivität von ca. 20 – 30%. Es gab 29% Protokollverletzungen, 23% Source Data Verification Probleme, 15% Informed Consent Verletzungen, 14% SAEs, 2% Drug Accountability Verstöße (Weber, 2002).

Dokumentationsfehler sind auch auf mangelndes Verständnis für die Notwendigkeit von Nachfragen bei den Prüfarzten zurückzuführen. Die Genauigkeit der geforderten Angaben in den Dokumentationsbögen trifft oft auf Unverständnis. Die Prüfarzte verstehen nicht oder wollen nicht akzeptieren, warum Änderungen in den Dokumentationsbögen notwendig sind: „Im Rahmen klinischer Studien jedoch herrschen andere Gesetze! Die Art und Weise der Dokumentation, selbst die Korrektur von Schreibfehlern und die Ergänzung fehlender Daten wird entsprechend internationaler Regeln penibel zelebriert. Nur so kann sichergestellt werden, dass auch noch Jahre später und auch durch vollkommen unbeteiligte Personen alle Daten und alle darauf gründenden Entscheidungen nachvollzogen werden können“ (Stapff, 2001 a, S. 117).

Die mangelnde Einsicht in diesen Prozess, der letztlich auf mangelnder Ausbildung des Prüfarztes beruht, führt dazu, dass Prüfarzte Monitore nicht ernst nehmen, sich über deren „Übergenauigkeit“ ärgern und sie in „herabwürdigender Weise“ behandeln. Eine „Schwarze Liste“ unseriöser Prüfarzte - wie in den USA - könnte hier vielleicht Abhilfe schaffen (vgl. Stapff, 2001 a, S. 116). Prüfarzte sollten die Monitore nicht bekämpfen, sondern in ihnen einen Partner sehen, der ihnen bei der professionellen Durchführung der Studien hilft (ebd.).

Die Mehrzahl der GABG-Ärzte sieht in den Monitoren den „Freund und Helfer“. Allerdings dient die Besuchsankündigung noch zu oft der Erinnerung an die zu leistende Dokumentation. Manche Prüfarzte sehen sich erst am Tag des Monitorbesuches veranlasst, sich der Studie anzunehmen. Dies führt zur Frustration auf allen Seiten, da der Monitor keine oder unvollständige Dokumentation vorfindet. In vielen Fällen ist auch das Heraussuchen der Patientenakten nicht im geeigneten Umfang geschehen. Gelegentlich wird vom Monitor erwartet, dass er sich selbst die notwendigen Unterlagen im Krankenhaus zusammensucht. Die „Compliance“ der Ärzte lässt teilweise zu wünschen übrig

Die vom Monitor aufgedeckten Fehler liegen im Allgemeinen hauptsächlich in leichten Verstößen gegen GCP: „Oft wird einfach nur sehr naiv gehandelt: So werden erhobene Daten verändert, um Einschlusskriterien zu erfüllen, ... um Nebenwirkungen zu unterdrücken, um Folgearbeit oder lästige Rückfragen des Monitors zu vermeiden, um Untersuchungsaufwand zu sparen oder ganz einfach um dem Sponsor komplette Bögen abzuliefern“ (Stapff, 2001 a, S. 115).

Auch in der GABG muss zuweilen Überzeugungsarbeit des Monitors geleistet sowie durch Eingriffe der Studienkoordination, der GABG-Leitkommission oder - als letzte Maßnahme des Vorstandes - dem Prüfarzt die Tragweite seiner Handlungen verdeutlicht werden, um damit einfachen Verstößen vorzubeugen und/oder diese so weit wie möglich auszuräumen.

Wichtigste Voraussetzung für die Durchführung klinischer Studien ist heute die Beherrschung der englischen Sprache. Sprachprobleme verhindern das Verständnis für die Durchführung internationaler, ausschließlich in englischer Sprache abgefasster Studienprotokolle. Mangelhaftes Englisch erschwert die Bearbeitung der Studie, das Ausfüllen der Dokumentationsbögen ist häufig inkorrekt, Rückfragen der Monitore werden vervielfacht und damit die Qualität der Studie gemindert. Vor dem Hintergrund von möglichen „Audits“, d.h. Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie nach den geltenden Standards internationaler Agenturen wie der FDA, ist dies eine fatale Entwicklung. Da die Studien in Deutschland und auch die Mammakarzinom-Studien der GABG mit der zunehmenden Internationalität Zulassungsstudien sind, muss mit solchen Audits gerechnet werden.

2.3 Dokumentation in den Kliniken

2.3.1 Dokumentationspersonal

2.3.1.1 Einstellung von Dokumentationspersonal

Die wichtigste Voraussetzung für die Durchführung von klinischen Studien ist die Einstellung von (geeignetem) Personal. Dass die Einstellung von Personal in deutschen Kliniken ein Problem ist, wurde schon an anderer Stelle problematisiert (s. Kapitel IV 2.2.2, 2.3.2)

In den meisten GABG-Kliniken hat der Prüfarzt die ganze Last der Dokumentation allein zu tragen. Unterstützung gibt es höchstens durch andere Ärzte, z.B. den „Arzt im Praktikum“ (AiPler) oder den Arzt im „Praktischen Jahr“ (PJler), die vorübergehend angeleitet werden, um die Dokumentation überhaupt einigermaßen zeitgerecht aufrechtzuerhalten.

Die schriftliche Mitgliederbefragung der Prüfarzte von 146 teilnehmenden Kliniken mit 100 auswertbaren Fragebögen im Mai 2001 ergab folgendes Studienprofil: In mehr als zwei Drittel aller Kliniken führt der Assistenzarzt die Dokumentation alleine durch, über die Hälfte der Oberärzte dokumentiert ebenfalls und in einem gutem Viertel der Kliniken dokumentieren Assistent und Oberarzt gemeinsam. In 13% der Kliniken dokumentiert sogar der Klinikchef selbst.

Nur in 16% der Kliniken steht ein Dokumentar und nur in 9% der Kliniken eine Study Nurse (s. Kapitel IV 1.5.3) zur Verfügung. In 15% wird der Arzt im Praktikum oder der Arzt im Praktischen Jahr zur Dokumentation herangezogen (s. Tabelle 10):

Wer dokumentiert die Studien?	Anzahl in %
Klinikchef	13
Oberarzt/ Oberärztin	56
Assistent / in	78
AiPler / PJler	15
Studienschwester	9
Dokumentar/ in	16
Sonstige	4

Mehrfachnennung möglich (100 Fragebögen)

Tabelle 10: Dokumentation der Studien in den GABG-Kliniken

Ein Vortrag der Firma Pharmanet beim ersten bundesweiten Treffen der Studienassistenten im Mai 2001 in Frankfurt/ Main bestätigte durch eine Umfrage, dass drei von 15 Zentren in Deutschland eine Study Nurse haben. Dies entspricht der Relation von ca. 30 Dokumentaren in ca. 150 GABG-Kliniken. Wenn es Study Nurses gibt, werden diese aber sehr gerne von Clinical Research Organisations (CRO) abgeworben, damit sie dort als Monitor/Clinical Research Associate (CRA) arbeiten können. Die Qualifikation ist dann für die Klinik wieder verloren. Ein weiteres Ergebnis zeigt - wie nicht anders zu erwarten -, dass die Zentren mit Study Nurse eindeutig bessere Qualität bei der Durchführung der klinischen Forschung bieten.

Durch die Zusammenarbeit mit den GABG-Zentren sind der GABG-Studienkoordination viele der Dokumentare/Study Nurses, die schon länger in den Kliniken arbeiten, bekannt. Allerdings sind gewisse Abwanderungstendenzen z.B. zu anderen Organisationen oder in pharmazeutische Unternehmen festzustellen. Da das Dokumentationspersonal in den Kliniken unterbewertet wird, muss damit gerechnet werden. Die Bezahlung entspricht nicht immer den geforderten Leistungen, sodass Arbeitsplätze mit leistungsgerechter Bezahlung und mit anspruchsvolleren Aufgaben vorgezogen werden.

2.3.1.2 Zeitpunkt der Dokumentation

Wenn in den Kliniken nur wenig Dokumentationspersonal angestellt ist, stellt sich die Frage, wann im Klinikalltag vom Prüfarzt eigentlich dokumentiert wird.

Für die befragten GABG-Kliniken gilt: Über die Hälfte der Dokumentation wird in der Regelarbeitszeit durchgeführt. In diese Gruppe fallen die o.g. Dokumentationskräfte. Mehr als ein Drittel der Ärzte gibt aber an, dass sie die Dokumentation im Nachtdienst leisten und mehr als zwei Drittel aller Dokumentationsstunden werden in unbezahlten Überstunden abgeleistet. Bezahlte Überstunden sind die absolute Ausnahme (s. Tabelle 11):

Wann werden Studien dokumentiert?	Anzahl
während der Regelarbeitszeit	57
im Nachtdienst	39
bezahlte Überstunden	5
unbezahlte Überstunden	72
Mehrfachnennung möglich (100 Fragebögen)	

Tabelle 11: Zeitpunkt der Dokumentation in den GABG-Kliniken

2.3.1.3 Zeit für Dokumentation

Aber nicht nur die Frage, wann vom wem dokumentiert wird, sondern auch die Frage, wie viel Zeit der Prüfarzt, bzw. der mit der Dokumentation beauftragte Arzt tatsächlich für die Dokumentation zur Verfügung hat, bestätigt die strukturelle Unterversorgung der Kliniken für die Durchführung klinischer Forschung: Die Antworten umfassen das Spektrum zwischen einer halben Stunde bis zu 32 Stunden monatlich, wobei die Anzahl der Nennungen zwischen 2 – 5 Stunden und 6 – 8 Stunden gleich häufig war. Ein Arzt wusste nicht, wie viel Zeit er für Studien aufbringt, da er „es schon lange nicht mehr gemacht hatte“.

Die mündliche Befragung wurde in einem Zeitraum durchgeführt, in welchem die GABG noch nicht an internationalen Studien beteiligt war. In den Prüfzentren wurden hauptsächlich die GABG IV-Studien dokumentiert. Heute könnte und müsste die aufzubringende Zeit bei den Kliniken, die bei internationalen Studien mitmachen, notgedrungen höher ausfallen. Die Zeit, die ein Prüfarzt für die Dokumentation ansetzt, ist immer noch wesentlich zu gering.

2.3.1.4 Hinderungsgründe für das Einstellen von Dokumentations-Personal

Da das Einstellen von Personal immer die Verwaltung der Klinik tangiert, wurden die Prüfarzte gefragt, welche Gründe sie an der Einstellung von Dokumentationspersonal hindern.

Als Haupthinderungsgrund für das Einstellen von mehr Personal wird die mangelnde Finanzierung durch Verwaltung und Drittmittel angesehen. Sofern der Drittmittelzugang als sicher eingeschätzt wird, ist die Verwaltung in fast einem Drittel aller Fälle bereit, Dokumentationspersonal einzustellen.

Allerdings wird diese Zusage bei 14% der Klinikverwaltungen wieder dadurch eingeschränkt, dass diese Drittmittel vor Studienbeginn eingehen müssen. Klinische Studien werden aber nicht in Vorleistung finanziert, sondern erst mit dem Eingang der ordnungsgemäßen, korrekten und zeitgerechten Dokumentation finanziell durch die sog. Dokumentationshonorare abgegolten. Diese werden gestaffelt nach Leistungserbringung angewiesen (s. Tabelle 12):

Wenn sie keine Studienschwester bzw. Dokumentar/ in haben, was hindert Sie an der Einstellung?	Anzahl
kein Bedarf	4
Verwaltung sieht keinen Bedarf	8
Verwaltung stellt dafür grundsätzlich keine Mittel zur Verfügung	36
Verwaltung stimmt zu, wenn Drittmiteleingang gesichert	31
Verwaltung stimmt nur zu, wenn Drittmittel vor Studienbeginn eingehen	14
kein Arbeitsplatz/ keine Arbeitsmittel vorhanden	5
bisher kein geeignetes Personal gefunden	3
Sonstiges	9
Mehrfachnennung möglich (100 Fragebögen)	

Tabelle 12: Gründe für die Nicht-Einstellung von Personal in GABG-Kliniken

Die Abläufe von klinischen Studien stehen den Abläufen in Klinikverwaltungen also diametral entgegen, so dass die Anstellung von Dokumentationspersonal in Kliniken nur mit gutem Willen von allen Seiten möglich ist. Die Mitgliederbefragung zeigte dagegen deutlich, dass mehr Studien durchgeführt werden könnten, wenn mehr Personal zur Verfügung stünde (s. Tabelle 13):

Könnten Sie mehr Patientinnen in Studien behandeln, wenn Sie mehr personelle Unterstützung hätten?	Anzahl
nein	22
ja, Ärzte	36
ja, Studienschwestern	45
ja, Dokumentare/ innen	46
ja, Sonstige	2

Mehrfachnennung möglich (100 Fragebögen)

Tabelle 13: Personelle Unterstützung und gesteigerte Patientinnenrekrutierung

Für ein Drittel würde die Einstellung von Ärzten zu vermehrter Teilnahme an Studien führen, für jeweils fast die Hälfte würde die Einstellung von Dokumentaren und Studienschwestern die Situation erheblich erleichtern. Nur knapp weniger als ein Viertel (22%) könnte auch mit Personalaufstockung die Studienkapazitäten nicht erhöhen.

Andere Hinderungsgründe können in der Qualifikation der potentiellen Study Nurse liegen. Ohne Beherrschung der englischen Sprache ist die Durchführung von immer häufiger im internationalen Rahmen durchgeführten klinischen Studien nicht mehr denkbar. Ob allerdings tatsächlich mehr Patientinnen in Studien eingebracht würden, bleibt offen. Diese Problematik wird im Kapitel IV 2.4.1 angesprochen.

Das Nicht-Vorhandensein eines Arbeitsplatzes sowie von Arbeitsmitteln oder das Fehlen von Personal spielen für die Einstellung von Klinikpersonal keine Rolle.

2.3.1.5 Dokumentationsrückstände

Das Fehlen von Personal zur Durchführung von Studien führt zu Dokumentationsrückständen. Diese werden meistens vom Monitoring entdeckt und dem Sponsor mitgeteilt, da entweder die vereinbarten Monitor-Termine nicht eingehalten oder erst gar nicht vereinbart werden.

Die Gründe für Dokumentationsrückstände sind vielfältig:

- Schlecht entworfene und unverständliche Studienprotokolle
- Frustration durch hohe Fehlerquote (viele „Queries“, d.h. fehlerhafte Fragebögen)
- Design, Statistik, Biometrie wurden nicht überprüft und werden nicht verstanden
- Mangelnde Professionalität durch Unkenntnis der Abläufe in der klinischen Forschung
- Verzögerungen durch die Tendenz, alles liegen zu lassen und zum „geeigneten“ Zeitpunkt abzuarbeiten (z.B. „alle drei Monate samstags“)
- Überarbeitung in der Klinik
- Abbau des aufgehäuften Dokumentationsberges schreckt ab
- Desinteresse, v.a. wenn Studienbearbeitung von oben „verordnet“ wurde
- Kein Honorar für den Dokumentierenden
- Telefonate und Korrespondenz mit niedergelassenen Ärzten schluckt viel Zeit
- Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Ärzten ist für diesen zu zeitaufwendig
- Niedergelassene Ärzte sind ohne Vergütung ihres Zeitaufwandes nicht kooperativ.

Die Rückstände der Dokumentation bei einfachem Studiendesign und in deutscher Sprache mögen leicht aufzuarbeiten sein. Sobald an internationalen Studien teilgenommen wird, ist jeder Rückstand fatal und fast uneinholbar.

Internationale Studien verlangen Professionalität: „die häufig praktizierte Dokumentation durch den Prüfarzt selbst, z.B. im Nachtdienst, erfüllt die Anforderungen nicht mehr“ (v. Minckwitz, 2001 a, S. 44). Schon die Ausstattung mit mehrbändigen Dokumentationsordnern ist erheblich umfangreicher und erfordert die zeitnahe Übertragung der Patientendaten in die Dokumentationsordner. Die Erfüllung internationaler Standards der USamerikanischen Food and Drug Administration (FDA) erfordern eine konsequente und genaue Einhaltung der GCP/ICH-Regeln v.a. bzgl. der Dokumentation.

Die Meldungen von Serious Adverse Events (SAEs) innerhalb von zwei Arbeitstagen an den Sponsor kann ein in der Klinik tätiger Arzt nicht unbedingt gewährleisten. Dies kann nur durch Delegation der Zuständigkeiten an Studienpersonal sichergestellt werden: „In vielen deutschen Kliniken besteht diese Infrastruktur heute noch nicht, entsprechende Erfahrungen mit dieser Art von Studien liegen nicht vor. Manchmal scheitert die Studienteilnahme schon an nicht vorhandenen Englischkenntnissen der Prüfarzte“ (ebd.).

In Deutschland ist heutzutage die ordentliche, vollständige, zeitnahe und korrekte Dokumentation immer noch eine Herausforderung für alle Beteiligten.

2.3.2 Finanzierung der Dokumentation

2.3.2.1 Dokumentationshonorare

Das Thema Prüfarzthonorare oder Dokumentationshonorare wird in der Literatur kaum angesprochen. Die Bezahlung der Durchführung einer Studie pro eingebrachten Patienten oder die pauschale Zahlung für definierte erbrachte Leistungspakete ist aber die Grundlage für die Durchführung jeder klinischen Studie. Häufig werden die Kosten für die Durchführung von klinischen Studien auch von der Pharmazeutischen Industrie unterschätzt.

Im Rahmen der Klinikbesuche in den GABG-Kliniken wurde auch das Thema Finanzierung angesprochen. Es wurde gefragt, ob der dokumentierende Arzt eine finanzielle Vergütung bekommt, bzw. wer tatsächlich die Honorierung für die Dokumentation erhält.

In ca. 60 besuchten Kliniken gaben nur 6 (10%) dokumentierende Ärzte an, dass sie das Dokumentationshonorar für ihre geleistete Arbeit persönlich erhalten. Davon wurde in zwei Fällen angegeben, dass ein Teil des Honorars (z.B. 30% oder 50%) auf das Konto des dokumentierenden Arztes überwiesen wird. In einem Fall erhielt die Verwaltung 10% und der Prüfarzt 90%. Nur in zwei Fällen wurde mitgeteilt, dass das Dokumentationshonorar auf das private Konto des Klinikchefs überwiesen wird. Die Ärzte wurden von der GABG darauf hingewiesen, dass diese Einnahmen steuerpflichtig sind.

Im Allgemeinen werden die eingehenden Dokumentationshonorare auf die sog. Drittmittelkonten der Klinik überwiesen. Viele dokumentierende, jüngere Ärzte sagen aus, dass sie über die Verwendung der eingehenden Mittel nicht Bescheid wissen. Die eine Hälfte der Befragten bestätigte die Zuordnung der Dokumentationshonorare zu folgenden Ausgaben (in abnehmender Reihenfolge):

- Kongressbesuche
- Fortbildungen
- Gerätebeschaffung (Ultraschall, selten Büroausstattung)
- Labor
- Renovierung.

Einige Ärzte gaben an, dass sie statt des Geldes Hilfe bei der Dokumentation bevorzugen würden. Die Abfrage bei einem Studententreffen Mitte der 90er Jahre, welche „Bezahlung“ die Ärzte bevorzugen würden, ergab eindeutig, dass sie vor der Überweisung von Honoraren der personellen Unterstützung durch die GABG den Vorzug gaben (s. Kapitel IV 1.5).

Die andere Hälfte der Befragten profitiert überhaupt nicht von der hauptsächlich in Überstunden geleisteten Dokumentationstätigkeit (s. Kapitel IV 2.3). Diese Ärzte erhalten weder Geld, noch die Möglichkeit, Kongresse oder Fortbildungen zu besuchen oder die Vorteile eines neuen Gerätes nutzen zu können. Eine Ärztin dazu: „Wir wissen teilweise gar nicht, dass es Geld dafür gibt!“

2.3.2.2 Finanzierung des Dokumentationspersonals

Sofern eine Studie mit Hilfe von Dokumentaren, Studienschwestern bzw. Study Nurses durchgeführt wird, stellt sich zunächst die Frage, aus welchen Mitteln diese finanziert werden kann. Wie schon im vorigen Kapitel gezeigt, würden die Kliniken gerne mehr Personal einstellen, wenn sie von der Verwaltung die Mittel und Stellen dafür bekämen.

Die Honorare befinden sich nicht selten auf Konten der Klinikverwaltung und gehen damit in allgemeinen Ausgaben für die gesamte Klinik auf. Dazu die Aussagen zweier Ärzte: „Die Gelder gehen auf dem Drittmittelkonto unter“ oder „Das Geld kommt direkt auf das Konto vom Chef. Besondere Aktivitäten werden nicht von GABG-Geldern bezahlt, da keiner weiß, welches Geld der GABG zusteht“.

Aber auch viele Klinikchefs haben nicht einmal auf Nachfrage Zugang zu diesen Konten, obwohl sie mit der Teilnahme an Studien den Eingang von Mitteln auf dem Drittmittelkonto sicherstellen. Offensichtlich findet keinerlei Zweck-Mittel-Bindung statt. Eingehende Dokumentationshonorare werden in keiner Weise für die Dokumentation ausgegeben. Sehr selten wurde angegeben, dass von den Mitteln eine weitere Kraft für die Durchführung von Studien eingestellt bzw. finanziert wird, und wenn, dann eher für einen Arzt im Praktikum als für eine Study Nurse. Die Zahlung von Dokumentationshonoraren müsste im Sinne des Sponsors der Studie auch zur optimalen Durchführung der Studie genutzt werden und nicht auf einem allgemeinen Drittmittelkonto „versacken“. Die Finanzierung von Dokumentationspersonal und/oder der sachgerechten Infrastruktur zur Durchführung von klinischen Studien (s. Kapitel IV 2.6) sollte eigentlich erste Priorität haben.

Mit einer direkten Zuordnung der Dokumentationsgelder zu dem mit der Studie beschäftigten Personal wäre die Einstellung von mehr Personal denkbar. Ein Arzt formulierte es so: „Die Gelder für die GABG-Patientinnen müssten auf ein Drittmittelkonto speziell für die GABG eingehen, damit eine Zweckbestimmung möglich ist. Ich könnte eine ¼-Stelle finanzieren, wenn die Honorare frühzeitig kommen. Deshalb wäre die Auszahlung des gesamten Honorars gleich zur Randomisation gut“.

Das Problem der frühzeitigen Zahlung des gesamten Honorars schon zum Zeitpunkt der Randomisation liegt in der Compliance bei der Durchführung der Studie. Es ist allgemein üblich, die Honorare in Chargen nach bestimmten zeitlichen Abläufen auszuzahlen, z.B. bei Randomisation, dann nach sinnvollen zeitlichen Abschnitten wie z.B. nach Jahren des durchgeführten Follow Up und/oder inhaltlich abgeschlossenen Abschnitten, z.B. nach dem Ende der Chemotherapie, sowie einen Endbetrag nach Beendigung des letzten Follow Up. Damit wird ein Anreiz geschaffen, die Dokumentation stetig fortzuführen. Hört eine Klinik vorzeitig mit der Nachbeobachtung der Patientin auf, wird durch die Aufteilung sichergestellt, dass sie keine weiteren Mittel erhält bzw. für nicht geleistete Arbeiten vorzeitig Mittel erhalten hat.

Die direkte Bindung der Mittel an die Studie zeigt allerdings nur bedingte Wirkung, da die Mitarbeiter an Studien keinen oder nur indirekten Zugriff auf die

Dokumentationshonorare haben (s.o.). Solange die Honorare nicht an den dokumentierenden Arzt weitergeleitet werden, bringt eine genaue Zuordnung sowie eine Erhöhung nur bedingt Vorteile für eine Verbesserung der Studien im Hinblick auf die Rekrutierung und die Dokumentation: „Für den Chef ist das ein Anreiz, für mich jedoch nicht“, so ein dokumentierender Arzt.

Für wesentlich sinnvoller halten die Prüfarzte eine Freistellung vom Klinikalltag zur Bearbeitung der Studien. Dies ist jedoch angesichts einer immer geringer werdenden Personaldecke und erhöhten Kostendrucks eine Utopie. Damit würden Kosten für die Durchführung von Studien auf die Klinik verlagert. Dies würde letztlich die Anerkennung der Durchführung von klinischen Studien als eigenständige Aufgabe eher behindern als fördern.

Generell stimmt jedoch, dass ein gut bemessenes Dokumentationshonorar die Chancen auf Einstellung von Dokumentationspersonal und damit die bessere Durchführung klinischer Studien erhöht. Sofern die Gehälter für die Dokumentation klinischer Studien an den BAT gebunden werden, sind diese Stellen mit BAT V c oder IV b niedrig eingestuft. Die Bezahlung entspricht nicht den erforderlichen Kenntnissen und dem Können, welches mit klinischen Studien verbunden ist.

Umfrageergebnisse zum Gehalt von 33 Studienassistentinnen konnten von den Veranstalterinnen der Ausbildung zur „Studienassistentin im Prüfzentrum“ Mitte 2002 beim ersten bundesweiten Study Nurse Treffen in Frankfurt vorgestellt werden. Es wurde gezeigt, dass für die gleiche Arbeit bis zu doppelt so viel Gehalt gezahlt wird. In der nachfolgenden Tabelle 14 wird die Unterschiedlichkeit der Einkommenssituationen dargestellt:

Arbeits-Stunden	Medianes Gehalt	Minimum Gehalt	Maximum Gehalt
19 Stunden	DM 1.269,--	DM 800,--	DM 1.689,--
20 Stunden	DM 1.423,--	DM 1.050,--	DM 1.600,--
24 Stunden	DM 1.550,--	DM 1.550,--	DM 1.550,--
28 Stunden	DM 2.400,--	DM 2.400,--	DM 2.400,--
36 Stunden	DM 1.964,--	DM 1.964,--	DM 1.964,--
38 Stunden	DM 2.438,--	DM 1.663,--	DM 3.216,--
40 Stunden	DM 2.016,--	DM 1.294,--	DM 2.550,--

Tabelle 12: Gehälter von Studienassistentinnen im Prüfzentrum im Jahr 2001

(B. Fisk, 1. Bundesdeutsches Treffen der „Studienassistentinnen“, 2002)

Als Begründung wurde vermutet, dass schon allein das Wort „Studienassistentin“ hinderlich bei der Bezahlung nach einer höheren BAT-Gehaltstufe ist. Dazu kommt, dass die Finanzierung über Drittmittelkonten generell unsicher ist, da Gehälter nur nach eingegangenen Zahlungen geleistet werden. Auch die Vertragssituation für das Dokumentationspersonal ist häufig unsicher. Befristete Verträge, zum Teil nur für die Dauer von drei Monaten, sind angesichts der in Abhängigkeit von Rekrutierung und

Dokumentation bei klinischen Studien gezahlt und damit schwankenden Drittmitteleinkünften normal.

Die Situation für die Einstellung von Dokumentationspersonal ist derzeit noch von Unsicherheit und Unkenntnis über die Finanzierung- und Anstellungsmöglichkeiten gekennzeichnet. Aufgrund der Länderhoheit gibt es dafür bundesweit kein Patentrezept. Um der geringen Bezahlung von Dokumentationspersonal entgegenzuwirken, wurde in der geringeren Arbeitszeit bei gleichem Gehalt, z.B. der 4 Tage Woche mit 5 bezahlten Tagen, eine Lösungsmöglichkeit gesehen.

2.4 Rekrutierung

2.4.1 Eingebachte Patientinnen

Langsam und gering rekrutierende Studien wirken sich negativ auf die Dauer einer Studie aus (s. Tabelle 4, Kap. II 4). Studien, die zu lange laufen, können erst spät ausgewertet und analysiert werden. Zu spät gewonnene Ergebnisse werden durch andere Studien „überholt“ oder Studien werden wegen zu geringer Rekrutierung geschlossen, da die Ergebnisse in einer absehbaren Zeitspanne nicht mehr relevant sind.

Der prozentuale Anteil der Patientinnen, die in Studien randomisiert werden, ist international sehr unterschiedlich. In Deutschland nehmen nur etwa 3 % aller Betroffenen an Studien teil, d.h., dass von den 50.000 Neu-Erkrankungen nur 1.410 Patientinnen in eine Studie eingebracht werden. Das Potenzial ist da, aber es wird nicht genutzt.

Die Lage ist in anderen Ländern nicht unbedingt viel besser. Z.B. nehmen in den USA nur zwischen 3 % und 5 % der Patientinnen an Studien teil (vgl. Lara, 2001, S. 1728). Aufgrund der mehr als dreimal so großen Bevölkerungszahl gibt es eine absolut größere Patientinnenzahl, die ein schnelleres Erreichen der Sollzahl für eine Studie verspricht als in einem kleineren Land mit geringerer Bevölkerungszahl.

Österreich hat mit ca. 30% einen sehr hohen Anteil an Studienpatientinnen. Hier scheint ein eher zentralistisches System zu funktionieren, viele Kliniken arbeiten einer großen Universitätsklinik zu.

Auch die Schnelligkeit, mit der Studien gefüllt werden, ist in Deutschland gering. Ein Beobachter der Pharmazeutischen Industrie verglich die Rekrutierung einer multizentrischen Studie in Belgien mit sieben belgischen und vier deutschen Zentren. Dies ergab, dass bei gleichzeitigem Studienbeginn in Belgien 17 Patientinnen, in Deutschland dagegen nur drei Patientinnen eingebracht worden waren (vgl. Stock, 1998, S. 38). Und die Beobachtung eines Vertreters der Pharmazeutischen Industrie zeigt: „Wir hinken in der Patientenrekrutierung hinterher, indem pro Zentrum annähernd zwei Drittel weniger Patienten eingeschlossen werden als dies z. T. in anderen Ländern der Fall ist“ (Weber, 2001, S. 48).

Interessant ist auch das Verhältnis eingebrachter Patientinnen zu der Anzahl der Kliniken. Die regelmäßig erstellten Rekrutierungs-Ranglisten bieten eine Übersicht über alle Prüfzentren mit den GABG IV-Studien und allen zeitlich darauf folgenden GABG-Studien ohne die assoziierten Studien. Im Juli 2003 hatten demnach 167 Prüfzentren 6.607 Patientinnen eingebracht. Die Rangliste zeigt, dass in der GABG die Hälfte aller Patientinnen von nur 10%, d.h. von 16 der 170 Prüfzentren eingebracht wird. Auf der anderen Seite haben aber fast 40% der Prüfzentren jeweils nur unter zehn Patientinnen, 24% der Prüfzentren sogar nur unter fünf Patientinnen eingebracht. Letztere können in Zukunft schon allein aus Kostengründen nicht mehr als Teilnehmer akzeptiert werden.

Wenn nur wenige Kliniken den größten Teil der Patientinnen einbringen, bedeutet dies, dass sehr viele Kliniken „unterrekrutieren“. Die GABG schließt seit mehreren Jahren Verträge ab, die eine Mindestzahl einzubringender Patientinnen vorsehen. Wird diese Zahl nicht erreicht, behält die GABG sich vor Teile des Dokumentationshonorars einzubehalten.

2.4.2 Mangelnde Rekrutierung von Patientinnen in den USA

Trotz aller inzwischen unter förderlichen Bedingungen genannten teilweise guten infrastrukturellen und mentalen Voraussetzungen, gibt es auch in den USA immer noch einen großen Unterschied zwischen potenzieller und tatsächlich eingebrachter Patientinnenzahl.

Eine internationale Studie im Journal of Clinical Oncology zur Frage, warum Patientinnen nicht in Studien aufgenommen worden sind, ist dazu sehr aufschlussreich. Die Analyse der amerikanischen Forschungsgruppe der University of California am Davis Cancer Center zeigt, dass von 276 neu erkrankten Mammakarzinom-Patientinnen nur 171 von den behandelnden Onkologen als Studienteilnehmer in Erwägung gezogen wurden.

Für 91 von 171 hatte der behandelnde Onkologe kein passendes Studienprotokoll zur Verfügung. Nur 76 der restlichen 90 Patientinnen erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien eines vorhandenen Studienprotokolls. Von diesen 76 Patientinnen stimmten nur 39 einer Studienteilnahme zu. Von den 39 wollten 13 Patientinnen eine andere als in der Studie angebotene Behandlung. Für fünf Patientinnen war die Entfernung zum Davis Cancer Research Center zu weit, vier Patientinnen verweigerten die Teilnahme ohne Angabe von Gründen, drei hatten Angst, dass ihre Versicherung bei Studienteilnahme die Kosten nicht übernehmen würde.

Für die übrig gebliebenen 14 Patientinnen wurden folgende Gründe für die Nicht-Teilnahme an einer Studie genannt: Angst vor Randomisation, Datenmanagement-Probleme, vor Randomisation verstorben, Angst vor Toxizität der Therapie, Verlegung in ein Hospiz, Zeitfenster der Randomisation überschritten, Familie lehnte Studienteilnahme ab, Patientin bevorzugt keine Behandlung, Besuch beim Arzt war nur als „second opinion“ gedacht.

2.4.3 Mangelnde Rekrutierung von Patientinnen in den GABG-Prüfzentren

Ein- und Ausschlusskriterien

Geht man auf die Ebene der einzelnen Kliniken, ist festzustellen, dass von durchschnittlich 100 primären Mammakarzinomen einer Klinik nur etwa drei Patientinnen in Studien eingebracht werden. Dies gilt, obwohl die Klinik mehr Patientinnen in Studien einbringen möchte und sich sogar vertraglich dazu verpflichtet hat.

Von diesen 100 Patientinnen erfüllt laut Angaben der Prüfarzte der größte Teil nicht die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, so dass sie nicht in Frage kommen. Ein spezielles Problem der klinischen Forschung ist, dass die biologische Variabilität der Krankheitsbilder zu groß ist: „Für prospektive Studien mit definierten Eingangskriterien kommen deshalb oft nur kleine Subgruppen von Patienten mit einer bestimmten Tumorentität in Frage“ (Dunst, 2001, S. 40).

„Allwissenheitsanspruch“ der Chefarzte

Ein wesentlicher Grund, Patientinnen die Teilnahme an einer Studie gar nicht erst vorzuschlagen, ist die Tatsache, dass der Arzt zu wissen glaubt, welche Behandlung die Patientin braucht.

Die unheilige Allianz von Arzt und Patientin mit einem „Allwissenheitsanspruch“ an den Arzt führt zur Verordnung einer bestimmten Therapie. Dies gilt auch, wenn diese Therapie längst auf dem Prüfstand, veraltet oder sogar als Standardtherapie nicht mehr zulässig ist. Der Chefarzt hält sich nicht an die sog. Standards, bzw. an die Empfehlungen des im zweijährlichen Abstand stattfindenden weltweit anerkannten Consensus-Meetings in St. Gallen. Leitungen von Kliniken glauben auch heute noch, ihre eigene Meinung durchsetzen zu müssen. Diese beruht jedoch auf ihrer eigenen Erfahrung mit einer sehr begrenzten Patientinnenzahl.

„Chefwissen“ kann allerdings auch negative Folgen haben, z.B. mit dem Vorschlag, an einer von ihm selbst bevorzugten Studie teilzunehmen: „Durch die Zuordnung bestimmter Therapien zu bestimmten, dafür geeignet erscheinenden Patientinnen wird ein beabsichtigtes oder unbeabsichtigtes „bias“ in die Studien eingeführt. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch das außer Kraft gesetzte Zufallsprinzip ist das unbeabsichtigte Ergebnis. Auch die Teilnahme an Konkurrenzstudien kann dazu führen, dass ein Arzt verschiedene Subgruppen von Patientinnen nach eigenem Ermessen und nach eigenen, aus der Erfahrung gewonnenen Auswahlkriterien in Studien einbringt. Diesen Ärzten ist von einer Studienteilnahme dringend abzuraten“ (Stapff, 2001 a, S. 117).

Kliniken sind oft noch vom streng individualistischen Vorgehen des Chefarztes geprägt. Dieses wird bis zu einem gewissen Grad verlangt, da es vornehmliche Aufgabe des Arztes ist, in eigener Verantwortung die Diagnose zu stellen und die geeignete Therapie vorzuschlagen. Bei Teilnahme an einer Studie wird ihm diese Aufgabe vom Prüfplan abgenommen: „Die ärztliche Souveränität muss sogar unterdrückt und das medizinische ‚Hirn‘ bis zu einem gewissen Grad abgeschaltet werden. Aus diesem Grund ist eine

sorgfältige Prüfung des Studienprotokolls vor Annahme der Studie so extrem wichtig. Ist der Prüfplan akzeptabel und medizinisch sowie ethisch vertretbar, dann gibt dieser für den gesamten Studienverlauf alle Diagnosen und Therapieentscheidungen vor. Bestehen Zweifel an den Vorschriften des Prüfplans, dann darf er nicht akzeptiert werden, weil sonst die notwendige Unterwerfung unter dessen Vorschriften zu Konflikten, Frust und zu ständigen Protokollverletzungen führen würde“ (Stapff, 2001 a, ebd.).

Arzt-Patient-Beziehung

Einer Patientin vorzuschlagen, an einer Studie teilzunehmen, bedeutet für jeden Arzt offen zuzugeben, dass er eben nicht weiß, welche Therapie die beste ist. Es bedeutet einzuräumen, dass es möglicherweise neue, bessere Therapien gibt, die sich aber auch als nicht vorteilhafter erweisen können. Zu diesem Eingeständnis gehört ein neues Selbstverständnis des Arztes, welches mit der Allwissenheit des „Halbgott in Weiß“ bricht, „Unwissenheit“ zugibt und der Patientin einen Teil der Entscheidung mit aufbürdet.

Aber auch das Selbstverständnis der Patientin als „mündige Patientin“, die einen behandelnden Arzt als „unwissend“ akzeptieren kann, gehört als Grundvoraussetzung zur Einwilligung in eine Studienteilnahme dazu.

Arbeitsüberlastung

Manche Ärzte halten sich bewusst zurück mit der Rekrutierung von Patientinnen, da dies zusätzliche, nicht vergoltene weitere Arbeit bedeutet, die nicht mit einem Ansehens- oder Prestigeerwerb einhergeht. Dieses ist vor dem Hintergrund der Arbeitsbelastung von Ärzten in Kliniken prinzipiell verständlich, jedoch nicht akzeptabel, wenn die Studienteilnahme vertraglich zugesichert wurde.

Eine Frage in der mündlichen Befragung der Ärzte lautete: „Warum werden wenig Patientinnen rekrutiert?“ Dazu antwortete eine Ärztin: „Eine ganze Woche wollte ich mit der Patientin reden, hatte aber keine Zeit. Am Entlassungstermin war es dann zu spät, dann lässt man`s“. Hier ist noch das Bemühen zu erkennen, die Patientin für die Studien zu gewinnen, aber die Zeit bis zur Entlassung war zu schnell vergangen. Angesichts kürzerer Verweildauern in den Krankenhäusern ist das ein Problem.

Durch das Prinzip der Rotation arbeiten Prüfarzte nicht mehr auf der onkologischen Station, sind aber nach wie vor für die Einbringung von Patientinnen in onkologische Studien zuständig. Bis die Kunde einer potentiell passenden Studien-Patientin zu ihnen gedrungen ist, stehen die Patientinnen kurz vor ihrer Entlassung oder sind bereits zu Hause. Die erneute Einbestellung der Patientin, nur um sie in eine Studie aufzunehmen, erscheint dann zu aufwendig (s. Kapitel IV 2.5).

Verweigerung der Studienteilnahme

Ein gewisser - von Klinik zu Klinik sehr unterschiedlicher - Prozentsatz von Patientinnen verweigert die Studienteilnahme trotz ausführlicher Aufklärung. Die

Gründe dafür liegen laut befragten Prüfarzten hauptsächlich in der Angst, als „Versuchskaninchen“ missbraucht zu werden und in der negativen Besetzung des Wortes „Studien“.

Weitere Gründe liegen im Unverständnis des Prinzips der Randomisation, dem Abraten der Therapie durch Verwandte, Freunde oder Mitpatienten, der Einstellung des Hausarztes gegen die in der Studie vorgesehene Therapie, sowie die lange Zeit der Nachbeobachtung. Auch die „Egozentrik der Patienten“, z.B. unbedingt in der Verumgruppe sein zu wollen, verhindert oftmals die Teilnahme an der Studie (vgl. Zylka-Menhorn, 1994, S. 2).

2.5 Prüfarztwechsel

2.5.1 Rotation in den Kliniken

Ein weiteres Problem bei der Durchführung klinischer Studien in Kliniken ist die Rotation der Ärzte. Die nebenbei durchgeführte Forschungstätigkeit bei klinischen Studien in Deutschland führt in der Regel zur Weitergabe der tatsächlichen Arbeit an einen jungen Assistenzarzt. Diese Ärzte wiederum wechseln turnusgemäß im Rahmen ihres Ausbildungscurriculums in alle gynäkologischen und geburtshilflichen Abteilungen. Durch das häufige Wechseln zu einer anderen Abteilung im Fachbereich ist die Kontinuität bei der Betreuung von Studien nicht mehr gewährleistet: „Die Studiendurchführung wird häufig den jüngsten Mitarbeitern übertragen, die darüber hinaus durch ihr Ausbildungscurriculum kurzfristig wechseln, was Qualität und Kontinuität in der Studienbetreuung unmöglich macht“ (Kreienberg, 1998, S. 28). Eine Prüfarztin arbeitete mehrere junge „rotierende“ Ärzte in die Studien ein und kommentierte: „Die wissen oft gar nicht, wovon die Rede ist, und wenn sie es dann begriffen haben, wechseln sie wieder“.

In vielen Kliniken bleibt die Studienbetreuung trotz Präsenz in einer anderen Abteilung / Station die Aufgabe des Prüfarztes. Dadurch entsteht eine Abhängigkeit von den Informationen derjenigen Kollegen, welche die onkologischen Fälle auf „ihrer Station“ sehen. Diese müssten den zuständigen Arzt über jede in Frage kommende Patientin informieren. Um beurteilen zu können, ob eine Patientin in Frage kommt, müssen die Kollegen ebenfalls soweit mit den Studien vertraut sein, dass sie beurteilen können, welche Patientin in die Studie passt. Sobald dieser Informationsfluss gestört ist, ist die Chance auf zeitgerechtes Einbringen von Patientinnen in Studien erheblich gemindert. Die mündliche Befragung der Ärzte unterstützt die Vermutung, dass der Informationsfluss nicht optimal ist: „Die Patientinnen kommen nicht in die Studie, da der Stationsarzt uns zu spät Bescheid sagt“. Von ca. 80 primären Mammakarzinomen in der Klinik einer Befragten, werden 30 auf anderen Stationen behandelt: „Viele Patientinnen werden mir gar nicht genannt von den anderen Stationen“.

Geht die Verantwortung für die Betreuung der Studie auf einen Arzt über, der z.B. von der Geburtshilfe auf die Onkologie gewechselt hat, liegt das Problem eher im Wissensdefizit. Zu der fehlenden Fachkenntnis kommt diejenige zur Durchführung

klinischer Studien. Bis dieser Arzt sich eingearbeitet und Dokumentationsdefizite aufgearbeitet hat, vergeht Zeit und die Teilnahme der potenziellen Studienpatientinnen ist gefährdet. Ein Arzt sagt dazu: „Eigentlich bin ich nicht mehr bereit, die GABG-Studien zu machen. Es hat mich eine Woche Freizeit gekostet, die nicht gemachte Dokumentation der anderen aufzuarbeiten“.

Ein anderer Arzt kommt als Folge der Rotation in Zeitnot: „Wir bräuchten, wie schon gesagt, eine personelle Aufstockung. Allein das Randomisationsgespräch nimmt pro Patientin eine Stunde in Anspruch. Das muss ich doch meistens selbst machen, da durch die Rotation der Ärzte zu wenig Ärzte auf der onkologischen Station sind, die sich mit den Studien auskennen“.

Eine Studie, die nicht kontinuierlich bearbeitet wird, wird unweigerlich ineffizient. Es werden häufig Fehler produziert, z.B. die Einbringung von Patienten wird aus Mangel an Kenntnissen, z.B. der Ein- und Ausschlusskriterien, nicht erwogen oder das Zeitfenster bis zur Einbringung in die Studie wird verpasst. Schließlich wird aus Zeitmangel und/oder aus Angst vor zu viel Folgearbeit auf das Mitmachen bei der Studie ganz verzichtet: „Es wird vom Arzt nicht genügend nachgehakt“.

2.5.2 Verlassen der Klinik

Klinische Studien sind nicht nur von der Rotation der Ärzte betroffen, sondern auch von der Abwanderung der Ärzte der Klinik. Im schlechtesten Fall wechselt ein Arzt in eine Klinik, in der keine klinischen Studien durchgeführt werden. Als niedergelassener Arzt nimmt er nur in Ausnahmefällen an groß angelegten klinischen Studien teil.

Das gelernte Wissen für die klinischen Studien wäre nur dann nicht verloren, wenn der Prüfartz seine mühsam erworbenen Kenntnisse zu klinischen Studien in einem anderen Prüfzentrum einbringt. Manche Kliniken werden gerade durch den Wechsel eines studien erfahrenen Arztes in ihre Klinik oder in eine onkologische Schwerpunkt-Praxis, in die Lage versetzt, Studien durchführen zu können.

Eine Grundforderung zur kontinuierlichen Bearbeitung klinischer Studien muss daher die Einführung von Stellen für Prüfärzte ähnlich wie in der Grundlagenforschung sein: „Der schwierigste Problemkreis für die klinisch-onkologische Forschung ist ihr mangelhafter Status innerhalb unseres Wissenschaftssystems.... Dauerstellen für Grundlagenwissenschaftler müssen in Arbeitsgruppen der einzelnen Fächer oder Fächergruppen geschaffen werden“ (Kreienberg, 1998, S. 31). Nur so kann sichergestellt werden, dass Ärzte attraktive Arbeitsplätze in Kliniken behalten wollen, die als Prüfzentrum langfristig an Studien beteiligt und qualitativ hoch stehend sind.

2.5.3 Wechsel des Klinikchefs

Die weitaus unangenehmste Variante eines Prüfarztwechsels kann der Chefwechsel sein. Im schlimmsten Fall kommt es zum völligen Brachliegen der Studien. Dies kann begründet sein in der Einstellung des neuen Chefs, z.B. im Desinteresse an:

- Studien generell
- den in der Klinik bisher mit den Studien verfolgten Fragestellungen
- der Zusammenarbeit mit der Studiengruppe, die der Vorgänger bevorzugte
- der Kooperation mit dem „alten“ Klinikchef.

Die Rechtslage sieht vor, dass der Prüfarzt, die Erfüllung des von ihm unterschriebenen Vertrages auch gewährleisten muss. Faktisch würde das bedeuten, dass der Prüfarzt, auch wenn er längst nicht mehr in der Klinik tätig ist, für die Durchführung und das Follow Up der Studie sorgen muss. Dies ist angesichts der Kooperationen deutscher Kliniken und ihrer Chefs eine belastete Situation. Die praktischen Probleme zeigen sich hier vor allem in der Frage des Umgangs mit den Dokumentationshonoraren, mit der Nachsorge und dem Follow Up der Patientinnen. Der Umgang mit dieser Situation ist sehr unterschiedlich. Einige Vorgänger und Nachfolger in GABG-Kliniken einigten sich auf die Mitnahme von Patientinnen, sofern diese gerne bei dem betreffenden Arzt weiterbehandelt werden wollten. Dies ist häufig bei einem Wechsel der Chefstelle im näheren Umkreis der Fall. In diesem Fall gehen die Dokumentationshonorare an die neue Klinik, die auch das Follow Up sicherstellt.

In der alten Klinik gibt es wiederum zwei Varianten: Entweder werden keine Studien mehr durchgeführt, oder der Nachfolger hat Interesse an den Studien und bringt weitere Patientinnen ein.

Die andere Möglichkeit liegt darin, die eingebrachten Patientinnen wie bisher in der ursprünglichen Klinik zu behandeln und das Follow Up der Studienpatientin dort weiter durchzuführen. Dann geht die Verantwortung vom Arzt, der die Klinik verlässt, auf den Nachfolger über. Diese Variante ist umso wahrscheinlicher, wenn die Dokumentationshonorare an die Klinik und nicht an den Chef selbst gezahlt wurden. Voraussetzung ist das Interesse des neuen Chefs in der alten Klinik an der Durchführung von Studien. Er wird dann in der Regel einen neuen Vertrag mit der GABG unterzeichnen.

Möglich ist auch eine Kombination von beidem, so dass einige Patientinnen in der alten und andere Patientinnen in der neuen Klinik behandelt und dokumentiert werden.

Im schlechtesten Fall kann man sich nicht einigen und die Studie wird nicht weiter verfolgt. Das hat zur Folge, dass sich keiner um das Follow Up kümmert und die Dokumentation unbearbeitet bleibt. Dies ist dann der Fall, wenn man Patienten aus Angst vor finanziellen oder vor Reputationsverlusten nicht abgeben kann oder will. Oft verlässt mit dem Chef auch das Interesse an Studien die Klinik. Das Interesse für Studien und das hohe Engagement, welches in Deutschland unter derzeitigen strukturellen Bedingungen notgedrungen gefordert wird, kann bei einem Klinikwechsel nicht automatisch vorausgesetzt werden. Dann ist auch das Einbringen neuer Patientinnen in die Studie in Frage gestellt.

Die Variationsmöglichkeiten werden umso vielfältiger, je differenzierter das Gesundheitssystem wird, z.B. durch die zunehmend ambulante Behandlung der Studienpatientinnen außerhalb der Kliniken. Dann gilt es auch die Interessen der niedergelassenen Ärzte zu berücksichtigen.

Die Erfahrung zeigt, dass die ausgehandelten Kompromisse so unterschiedlich sein können wie die beteiligten Personen und Institutionen. Auch die Größe der Klinik kann eine Rolle spielen. In einer Universitätsklinik, in welche der neue Chef i.A. mit einer ganzen Korona von Mitarbeitern der früheren Arbeitsstelle einzieht, wird in kurzer Zeit die Infrastruktur für klinische Studien geschaffen werden können.

Klinikchefs haben im Gegensatz zur freien Wirtschaft häufig immer noch den Nimbus eines in der Hierarchie weit über allen anderen Mitarbeitern stehenden „Herrschers“, der als quasi unkündbarer Beamter nach Gutdünken mit den ihm anvertrauten Mitarbeitern umgehen kann. Dieser Habitus färbt naturgemäß auch auf den Umgang mit klinischen Studien ab. Andererseits gewinnen die Verwaltungen von Kliniken immer stärker an Einfluss und sind in der Lage, ausgehandelte Kompromisse in Bezug auf Studien abzulehnen und ihre eigenen Vorstellungen durchzusetzen. Dies geschieht jedoch in weitgehender Unkenntnis der Abläufe klinischer Studien.

Insgesamt fehlen eindeutige Regelungen zur Frage des Chefwechsels in einer Klinik und zu den Folgen für die Durchführung klinischer Studien.

2.6 Arbeitsbedingungen für Prüfarzte

2.6.1 Arbeitszeiten

Die Durchführung klinischer Studien erfordert Zeit. Ohne Stellen für klinische Forscher oder Freistellung vom Klinikalltag wird Forschung Nebensache bleiben: „Die fehlende Institutionalisierung der Ausbildung zur klinischen Forschung ist an der vielerorts noch nicht etablierten Freistellung klinischer Wissenschaftler von der Krankenversorgung zugunsten der Forschung zu erkennen. Zwischen Ärzten, die überwiegend in der Forschung und solchen, die überwiegend in der Krankenversorgung tätig sind, wird nicht unterschieden. Solche Organisationsformen sind eine der Voraussetzungen für qualifizierte klinische Forschung. Sie sind weder im Personalschlüssel transparent ausgewiesen, noch im Bewusstsein der ärztlichen Direktoren bzw. der Klinikverwaltung verankert. Forschung wird mehrheitlich noch als Feizeittätigkeit verstanden, zumal in vielen Arbeitsverträgen zwar die Lehre, nicht aber die Forschung erwähnt ist“ (DFG, 2001, S. 9).

Wenn Forschung „unerwähnt“ bleibt, ist naturgemäß das Interesse an ihr gering. Würden ökonomische Gründe im Vordergrund stehen, dürften deutsche Klinikchefs nicht an Forschung, sondern ausschließlich an der Patientenversorgung interessiert sein. Die für Forschung aufgewendete Zeit wird weder honoriert, noch im Kollegenkreis besonders anerkannt. Nur im kleinen Kreis der „Eingeweihten“, an Studien und damit

letztendlich auch an der besseren Patientenversorgung grundsätzlich Interessierten, wird die in Feierabend- und Wochenendarbeit geleistete Arbeit anerkannt.

Die Arbeitszeitstruktur von Ärzten in Deutschland unterscheidet sich wesentlich von der in den USA: „Ein amerikanischer Kliniker verbringt 50 – 70% seiner Arbeitszeit mit Forschung, 10% mit Lehre und nur 20 – 40% mit der Patientenversorgung. In Deutschland sind die Verhältnisse umgekehrt: Hierzulande „verschlingt“ der klinische Betrieb 60 – 80% der Arbeitszeit, aber nur 10 bis 20% entfallen auf die Forschung. Der Zeitaufwand für die Lehre ist in beiden Ländern gleich“ (Zylka-Menhorn, 1994, S. 2).

Die GABG trifft dieser Vergleich umso härter, als im Unterschied zu den USA in Deutschland die Gynäkologen die chirurgischen Eingriffe vornehmen. In den USA führt allein der Chirurg die Operationen am Mammakarzinom durch. Der Gynäkologe in einer deutschen Klinik verbringt jedoch einen großen Teil seiner Arbeitszeit im Operationssaal. Daher kommt es, dass deutsche Ärzte auch ohne klinische Forschung ihre Arbeitszeiten an der Fülle der Aufgaben als zu knapp bemessen empfinden.

Um wie viel mehr stellt sich die Frage, wie überarbeitete, übernachtigte Ärzte sich auch noch mit klinischer Forschung beschäftigen sollen? Seitdem die Regelung gesetzlich verankert ist, dass Ärzte nach dem Dienst nach Hause gehen müssen, ist die Personalsituation in der Klinik noch angespannter und die Zeit für Forschung damit noch knapper: „Zur Fatalität eines primär knappen Stellenschlüssels, der in vielen Institutionen noch dadurch zusätzlich bedroht ist, dass bei... einer Budgetüberschreitung ein Besetzungsstopp ausgesprochen wird, addieren sich die Daumenschrauben des Arbeitszeitgesetzes, das vor allem an operativen Kliniken schon die optimale Krankenversorgung gefährdet“ (Marx, 1998, S. 34).

2.6.2 Räumlichkeiten und Ausstattung der Kliniken

Die Räumlichkeiten, die in den Kliniken für klinische Forschung zur Verfügung stehen, weisen oft große Defizite auf. Die Unterbringung in Abstellräumen oder Kellern ist symptomatisch für den Stellenwert der klinischen Forschung in den Kliniken. Kliniker haben häufig keine Vorstellung von geeigneten Büroarbeitsplätzen, da sie in einer Umgebung tätig sind, die nicht vom Umgang mit typischem Büromaterial, wie z.B. von Akten- und Papierbergen gekennzeichnet ist. Wenn sie aber eine richtige Vorstellung von Büroarbeit haben, können sie diese aufgrund der vorhandenen Bedingungen in der Klinik oft nicht umsetzen: „Nur an wenigen Kliniken und klinischen Instituten der Medizinischen Fakultäten ist die Forschung institutionalisiert. Dies zeigt sich z.B. daran, dass an einigen Universitätsklinika Forschungsflächen nicht in ausreichendem Masse zur Verfügung stehen oder gar bei der Bauplanung vergessen wurden“ (DFG, 2001, S. 8).

Auch die Mitarbeiter von Studienzentralen, Studienkoordinationen, Prüfärzte, Study Nurses sowie sonstiges Dokumentationspersonal müssen oft unter unzumutbaren Arbeitsbedingungen arbeiten. Platzmangel, hoher Lärmpegel und extreme Beengtheit sind tägliches Brot in den Kliniken. Es ist klar, dass man „eigentlich hier nicht hin

gehört“. Platz für die Bearbeitung von Studien wird kreiert und nicht bereitgestellt. Bei Besuchen in den Kliniken eröffnete sich ein breites Spektrum an Möglichkeiten: Dokumentiert wird in einem mit einem Vorhang abgeteilten Untersuchungsraum für Patientinnen; in Zimmern ohne Tageslicht; in Abstellkammern oder Archivräumen; in feuchten, schimmeligen Kellerräumen; in im Sommer zu heißen und im Winter zu kalten Containern etc.

Unter diesen Bedingungen hohe Professionalität aller Beteiligten zu garantieren und hochqualitative Forschung zu leisten, ist schwer: „Die patientenorientierte klinische Forschung leidet in Deutschland sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich vornehmlich unter einem Defizit an eigens zur Verfügung gestellter räumlicher Infrastruktur und entsprechend zugeordnetem Personal“ (BCG, 2001, S. 49).

Die Ausstattung der Kliniken mit Bürotechnik, Büromöbeln, Personal Computern oder gar Laptops zum Zweck der Studiendurchführung ist nur teilweise vorhanden. Die mündliche Befragung ergab für ca. 80% aller Prüfärzte und Dokumentare leichten Zugang zu Fax, Kopierer, PC und Telefon. Die übrigen Befragten kämpfen mit erheblichen Schwierigkeiten bei der Durchführung klinischer Studien:

- Telefone ohne Außenfreischaltung
- Faxgeräte in einem anderen Haus
- Fax nur im Chefsekretariat
- Fax im Archiv
- Kopierer in einer anderen Abteilung, für die man einen Schlüssel holen und das Papier selbst mitbringen muss
- Keine Geräte vorhanden
- Kein Internet-Zugang, keine E-Mail.

Eine Ärztin einer mittelgroßen Kreisstadt der alten Bundesländer: „Wir haben keinen PC, das Krankenhaus ist total rückständig, es gibt kein Geld. Auch die Büromöbel sind vorsintflutlich. ISDN ist langfristig geplant“ und eine andere: „Dort, wo die Dokumentation gut zu machen wäre, ist kein Telefon. Nur im Sekretariat gibt es Telefon und Fax“.

Diese Übersicht und die letzten Aussagen zeigen, dass klinische Forschung und damit die Dokumentation der Studien mit Umständlichkeiten einhergeht, die die Durchführung der Studien eher behindern als fördern. Es ist schwer nachzuvollziehen, warum Dokumentationshonorare nicht dazu genutzt werden, die Arbeit der Prüfärzte und Dokumentare zu erleichtern. Diese Mittel sind für die Durchführung von Studien gedacht und sollen zu verbesserten Arbeitsbedingungen führen. Da die Befragung der Kliniken sich auf die Besuche im Laufe der letzten Jahre bezieht, ist anzunehmen, dass der Prozentsatz von Kliniken mit schlechter Ausstattung inzwischen gesunken ist.

2.7 Kulturelle Faktoren

2.7.1 Das Ansehen klinischer Forschung

Grundsätzlich bringt in Deutschland die Grundlagenforschung mehr Meriten und wird stärker gefördert als die klinische Forschung. Darüber hinaus ist ein „mangelnder Status der klinischen Forschung in der Onkologie innerhalb unseres Wissenschaftssystems“ zu beklagen (Kreienberg, 1998, S. 31). Deshalb fordert Rolf Kreienberg, dass „wissenschaftliche Forschung in Kliniken und von Förderinstitutionen ernst genommen“ werden muss (ebd.).

Wo Forschung nicht ernsthaft betrieben wird, kann sie nicht ernst genommen werden. Ihr werden keine Prioritäten eingeräumt, wenn es um Privilegien in Kliniken geht, z.B. Zeit für Forschung, Personal zur Unterstützung oder Räume. Wie in den Kapiteln III 2.5. und IV 2.7 ausführlich dargestellt, hat Deutschland keine „Studienkultur“ (vgl. Victor, 1997 b). Zudem hat das Ansehen gelitten, da klinische Forscher sich in Deutschland nicht einig sind und Forschung eher gegeneinander statt miteinander betrieben wird. Die Eitelkeit der Chefs und der Fachgesellschaften verhindert eine sinnvolle und gemeinsam durchgeführte klinische Forschung. Häufig wird das Ansehen klinischer Forschung durch offen zutage tretenden Neid und missgünstiges Verhalten auf Erfolge von Kollegen geschädigt.

Solange große Kliniken ihre eigenen Studien durchführen wollen und sich nicht mit anderen Kliniken auf gemeinsame Multizenter-Studien einigen, werden zu viele kleine Studien mit geringen Fallzahlen und wenig aussagekräftigen Ergebnissen produziert: „Entscheidend jedoch ist immer die Anzahl der Patientinnen, die in jede Studie eingeschlossen werden, wenn man stichhaltige statistische Analysen durchführen will“ (Costa, 1998, S. 136). Dies gilt nach wie vor: „Ausreichend große Zahlen von Patientinnen sind bislang lediglich in den Studien zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms und neuerdings in der AGO-OVAR beim Ovarialkarzinom erreicht worden“ (ebd.).

Diese das Ansehen der klinischen Forschung bestimmende Voraussetzung trägt nicht zur Motivation junger Ärzte bei, sich an klinischer Forschung zu beteiligen. Solange klinische Forschung weder national noch international ein Renommé erreicht, wird auch das Ansehen der Forschung zum Mammakarzinom in der Bevölkerung und bei betroffenen Frauen und Patientinnen nicht steigen (s. Kapitel III 2.5). Nur große multizentrisch angelegte Studien mit international anerkannten verwertbaren Ergebnissen werden dazu beitragen, klinische Forschung in Deutschland nicht mehr automatisch mit der Vorstellung des Experimentierens und Herumprobierens mit Versuchskaninchen zu verbinden.

2.7.2 Das Engagement deutscher Ärzte

Das Interesse und damit auch das Engagement von Ärzten an klinischen Studien ist eher gering. Dies ist begründet in der Ausbildung von Medizinern und in der Organisation des deutschen Klinikalltags. Weder die theoretische noch die klinische Ausbildung berücksichtigen klinische Studien in ausreichendem Masse (s. Kapitel IV 2.2). Im Klinikalltag laufen Studien nur peripher mit. In Universitätskliniken wird Zeit für klinische Forschung in geringem Masse, in anderen Krankenhäusern in der Regel überhaupt nicht zur Verfügung gestellt.

Wenn keine „intrinsische“, d.h. von innen heraus kommende Motivation des Prüfarztes vorhanden ist, besteht kein großes Interesse, sich für klinische Studien einzusetzen. Selten fühlt ein angehender Arzt eine „Berufung zu Studien“. Die Bearbeitung von Studien bringt demjenigen, der die Arbeit leistet, kaum materielle oder immaterielle Meriten, bestenfalls die Anerkennung des Chefs. Zusätzliche finanzielle Vergütung ist nicht vorgesehen. Die Bearbeitung der Studien neben der Klinikroutine ist in der Freizeit oder im Dienst erbracht, zudem anstrengend und ermüdend, und wird in vielen Fällen nur auf Anweisung des Klinikchefs durchgeführt.

Die persönlichen Gespräche mit jungen Ärzten der an der GABG teilnehmenden Kliniken ergab fast überall das gleiche Bild: Die Studien werden durchgeführt, doch eher, weil der Chef es will, denn als sinnvoll angesehene Aufgabe der Ärzte selbst. Vor allem jüngere Ärzte bekommen die Studien vom Chef „aufgedrückt“. Eine Ärztin gab an, dass ihre Teilnahme an Studien „mehr oder weniger Zwang“ sei. Die jungen Ärzte, aber teilweise auch ihre Chefs, haben häufig keine Vorstellung vom Aufwand, den die Bearbeitung dieser Studien erfordert. Da sie in die Klinikhierarchie eingebunden sind, haben sie keine Möglichkeit, der ihnen angetragenen Aufgabe zu entgehen. Außerdem ist die Aufforderung, Studien zu bearbeiten, in vielen Fällen mit der Einstellung des Chefarztes gekoppelt, dass die jungen Ärzte froh sein können, wenn sie überhaupt in seiner Klinik arbeiten dürfen.

Diese so „motivierten“ Ärzte sehen nicht den Nutzen, den die Studien für ihre eigene Karriere bedeuten können. Sie sehen zwar den Wissenszuwachs durch Therapieoptimierungsstudien, aber der Aufwand dafür wird als enorme Bürde empfunden. Nicht zuletzt dies führt dazu, dass Ärzte, die gerade eingearbeitet sind, die Studien auch gerne wieder abgeben, wenn sie auf eine andere Station wechseln. Dass dies den Studien nicht zuträglich ist, ist selbstverständlich (s. Kapitel IV 2.5).

Die Durchführung der Studien unter Druck und Zwang führt zu geringer Compliance der Ärzte in Bezug auf ihre Durchführung und zu einer Mentalität, die Klinische Forschung als notwendiges Übel ansieht. Dementsprechend gering ist der Einsatz für Studien. Dazu kommt ein Wertewandel in der Gesellschaft, wie wir ihn in den letzten Jahrzehnten in Deutschland zu verzeichnen haben: „Ein großer Teil der jüngeren (und nicht nur der jüngeren) Ärzte ist nicht oder nur mit größter Mühe dazu zu bewegen, zusätzliche Aufgaben neben der Patientenversorgung und administrativer Arbeit zu übernehmen. Es ist völlig klar, dass ein Studienprotokoll immer Mehrarbeit bedeutet. Häufig ist die Motivation nicht einmal durch finanzielle Zuwendung zu erreichen, da

Freizeit und „Selbstverwirklichung“ auf verschiedensten extraprofessionellen Ebenen den absolut höchsten Stellenwert genießen“ (Marx, 1998, S. 34).

Allerdings ist diese Aussage bzgl. der Mediziner zu relativieren. Es ist ein Unterschied, ob Selbstverwirklichung darin besteht, dass man nach einem „Acht Stunden Tag“ den Arbeitsplatz verlässt, um „sich wie auch immer zu verwirklichen“ oder, ob man nach einem 12- bis 24stündigen Klinikalltag, „nach (Dienst nach) Hause geht“, um sich auszuschlafen, bzw. seine Arbeitskraft auf eine andere Weise zu regenerieren. Die Alternative, stattdessen Studien durchzuführen, stellt sich für manche Ärzte aufgrund ihrer physischen Kapazitäten eben nicht.

2.7.3 Klinische Forschung als Karriere-Killer

Unter den oben aufgeführten Bedingungen ist es verständlich, dass das Engagement für klinische Studien als karrierefördernd eingeschätzt wird. Wer Studien betreut, ist mit seiner Arbeitskraft für die Klinik limitiert und/oder ständig überarbeitet. Dies trifft besonders für Ärzte in der Gynäkologie zu, die in Deutschland durch Operationen und häufige, anstrengende Nachtdienste mehr als die Gynäkologen im Ausland belastet sind. Die für Studien eingesetzte Arbeitszeit geht für die Arbeit an der klinikinternen und auch der klinikexternen Karriere verloren. Ärzte, die klinische Forschung betreiben, werden z.T. von Klinikern, die ihre Karriere nach Kosten-Nutzen Erwägungen berechnen, belächelt.

„Ein Engagement in der Studienforschung bringt wenig Ansehen und ist nicht karrierefördernd....Für Wissenschaftler ist ein Engagement in diesem Forschungsbereich unergiebig, da die Publikationsmöglichkeiten beschränkt sind und eine Profilierung in der Grundlagenforschung größere wissenschaftliche Reputation mit sich bringt. Auch für eine normale Arztkarriere ist eine Studientätigkeit eher hinderlich: Sie wird in Deutschland z.B. nicht auf eine Facharztausbildung angerechnet und das Berufsbild Prüf- bzw. Studienarzt existiert nicht“ (Victor, 1997 a, S. 491). Klinische Forschung muss so attraktiv gemacht werden, dass es nicht mehr vorkommen kann, dass - wie ein Prüfarzt berichtete - sein Chef den Ärzten in seiner Klinik riet, sich nicht zu sehr zu engagieren, da das Engagement für klinische Studien prinzipiell nicht karriereförderlich sei.

Sofern man keine Grundlagenforschung betreibt, sondern „nur“ klinische Forschung, „wird man mit ausführlicher Dokumentation, ständig präsenten Monitoren und einer Flut von Rückfragen des Datencontrollings konfrontiert, die sehr viel Zeit in Anspruch nehmen. Diese Aufgaben müssen meist nach Feierabend erledigt werden, da tagsüber die `klinische Routine` keinen Raum lässt. Die Karriere wird jedoch durch diese Fleißarbeit wenig gefördert. Große multizentrische Studien werden oft erst Jahre später publiziert und Studien in frühen Phasen werden meist nur von den Hauptuntersuchern veröffentlicht“ (Costa, 1998, S. 135).

Die Situation im englischsprachigen Raum und in vielen anderen Ländern ist anders. Sowohl in England als auch in den USA gibt es Forschungsstellen in der Klinik. Es wird nicht als karrierefördernd angesehen, sich der Forschung zu widmen. Forschung

ist dort eine ebenso wichtige Aufgabe wie Klinikarbeit. Das Ansehen eines Forschers ist nicht geringer als das des Klinikers. Die Karriere eines Mediziners kann unter diesen Bedingungen ohne Verlust des Ansehens und ohne finanzielle Einbußen die Forschungsrichtung einschlagen.

Wenn sich ein Kliniker den klinischen Studien in Deutschland intensiv zuwendet, dann macht sich zuweilen das Gerücht breit: „Der kann ja gar nicht mehr operieren!“. Der fragwürdige Gewinn an Status auf der einen Seite, kann in der Welt der Kliniker zum Reputationsverlust auf der anderen Seite führen. Die Hürde zu nehmen, um sich klinischer Forschung zuzuwenden, ist umso größer, je stärker eine Klinik-Karriere für den Betreffenden von Interesse ist. Da dem keine anerkannte Forscher-Karriere entgegensteht, ist es heute ein Schritt in eine sehr ungewisse Zukunft, wenn man sich in Deutschland auf eine „Klinische-Forscher-Karriere“ einlässt.

2.8 Zusammenarbeit mit niedergelassenen Ärzten

2.8.1 Informationsaustausch

Für die erfolgreiche Durchführung der klinischen Studien ist die Zusammenarbeit mit dem niedergelassenen Arzt extrem wichtig. Der Prüfarzt bzw. der Dokumentar ist durch die ambulante Nachsorge der Patientin, sofern sie außerhalb der Klinik durchgeführt wird, auf Informationen vom niedergelassenen Arzt angewiesen. Der Informationsfluss muss von beiden Seiten sichergestellt werden. Die GABG hat deshalb Merkblätter für den niedergelassenen Arzt erstellt, um ihm die Studie und deren Anforderungen an ihn und an die Patientin zu verdeutlichen. Außerdem wurden Patientinnenpässe (s. Kapitel IV 1.2) zur Vereinfachung der Nachsorge entwickelt, die sowohl der Patientin als auch dem behandelnden Arzt die Untersuchungsabläufe und -zeitpunkte, die von der Studienpatientin einzuhalten sind, aufzeigen.

Wenn ein niedergelassener Arzt den Sinn von Studien nicht nachvollziehen kann, wird die „Compliance“ gegenüber der Klinik evtl. zu gering sein. Nicht selten ist bekannt geworden, dass der niedergelassene Arzt die Medikation umstellt, obwohl er weiß, dass die Patientin an einer Studie teilnimmt und damit an die Medikation gebunden ist. Die Umstellung kann aus eigenem Gutdünken erfolgen, oder weil die Patientin wegen zu erwartender bzw. schon aufgetretener Nebenwirkungen oder sonstiger Gründe nicht mehr bei der Studie mitmachen möchte.

Prüfärzte sind grundsätzlich auf die Unterstützung der Studien durch den niedergelassenen Arzt angewiesen. Ein befragter Arzt aus einem Kreiskrankenhaus formulierte es so: „Niedergelassene sind ein neuralgischer Punkt. Die wollen vor Beginn der Studien mit einbezogen werden. Wir bekommen aus der weiteren Umgebung Frauen geschickt, weil man dort weiß, dass wir hier Studien durchführen. Auch viele von den Allgemeinärzten vom Dorf, da es dort keine Gynäkologen gibt“.

Der niedergelassene Arzt sollte daher auch die Inhalte der Studien, an denen seine Patientinnen teilnehmen, kennen. Nur wenn er den Sinn der Teilnahme „seiner“

Patientin an einer Studie erkennt und sie zur Erfüllung ihrer eingegangenen Verpflichtung anhält, sind die Ergebnisse langfristig sichergestellt. Die Compliance des niedergelassenen Arztes ist umso größer, je besser die Beziehung zum Klinikarzt ist: „Insbesondere bei Langzeitstudien ist eine optimale Verzahnung zwischen Klinik und ambulanter Betreuung notwendig, der jedoch häufig Rivalitäten und ‚Futterneid‘ zwischen beiden Bereichen entgegenstehen“ (Neis, 1995, S. 28).

Schwierig ist auch bei besten Kontakten das Langzeit-Follow Up von Daten für Studien, die Jahrzehnte zurückliegen. Doch genau diese Daten zu Rezidiven und zum Überleben der Patientin sind in wissenschaftlicher Hinsicht wichtig und interessant. Die Dateneinholung bei Patientinnen, die z.B. vor langer Zeit am Mammakarzinom erkrankt waren, ist extrem umständlich und deshalb oft zeitaufwendig. Der niedergelassene Arzt oder seine Helfer müssen Patientinnen einbestellen, die nicht leicht erreichbar sind, evtl. den Namen und die Adresse gewechselt haben oder umgezogen sind. Honorare für die Bereitstellung von Daten wurden bisher selten von niedergelassenen Ärzten angefragt. Der niedergelassene Arzt (aber auch mancher Klinikarzt) ist ungern bereit, die älteren bis sehr alten Patientinnen anzurufen, um sie auf ihre oft Jahrzehnte zurückliegende Krankheit anzusprechen oder ihren Aufenthaltsort zu ermitteln, wenn sie nicht mehr erreichbar sind. Ein Prüfarzt hat sich die Daten schließlich selbst geholt: „Für die Aufarbeitung der GABG I und II bin ich sogar zu den niedergelassenen Ärzten hingefahren, um die Daten zu holen“.

Ein außergewöhnliches Beispiel für Probleme mit dem Informationsfluss berichtet ein Prüfarzt aus Niedersachsen: „In Niedersachsen gibt es eine Tumorleitzentrale, an die alle Patientinnen mit einem Brief vom Krankenhaus gemeldet werden. Von dort kommen i.d.R. auch die Informationen zurück. Aber seitdem in der Leitzentrale gespart wird und die Niedergelassenen das Porto für die Briefe nicht mehr bekommen, schicken sie uns keine Informationen mehr“.

Ein möglicher Grund für den niedergelassenen Arzt den Kontakt mit der Klinik zu meiden, könnte die Angst vor unterschiedlicher Einschätzung seiner Behandlung durch den Klinikarzt oder auch vor der Entdeckung von Fehldiagnosen sein. „Die niedergelassenen Gynäkologen haben Angst vor der Entdeckung von falschen Diagnosen oder Operationen. Neulich hatte ich eine Patientin, der der niedergelassene Kollege einen mehr als 2 cm großen Tumor herausoperiert hatte, ohne Lymphknotenentfernung und ohne Bestrahlung. Sie kam jetzt wieder mit einem sehr großen Rezidiv“ berichtet ein befragter Prüfarzt.

2.8.2 Die Angst des niedergelassenen Arztes

Niedergelassene Ärzte haben grundsätzlich Angst, Patientinnen an die Klinik zu verlieren. Dies bestätigen die meisten der darauf angesprochenen Ärzte. Als Prüfarzt muss man ein Gefühl dafür entwickeln, wie der Umgang mit den niedergelassenen Ärzten gestaltet werden muss, dass die Studiennachsorge überhaupt durchzuhalten ist. Bei den meisten Kliniken geht die Patientin entweder regelmäßig zum niedergelassenen

Arzt oder regelmäßig in die Klinik. In ersterem Fall sind die Prüfarzte auf die Informationen des niedergelassenen Arztes angewiesen.

Häufig gibt es Vereinbarungen zwischen den Kliniken und den niedergelassenen Ärzten, zur abwechselnden Nachsorge der Patientinnen: „Die Nachsorge läuft im Wechsel, ... nach drei Monaten Nachsorge bei uns, nach sechs Monaten Nachsorge beim niedergelassenen Arzt. Diese Regelung stellt sicher, dass die niedergelassenen Ärzte keine Angst haben müssen, dass wir ihnen die Patientinnen wegnehmen“.

Ein anderer Arzt berichtet: „Wir haben ein Agreement mit den Niedergelassenen, dass sie uns einmal jährlich die Patientin schicken. Der niedergelassene Arzt selbst macht die regelmäßige Nachsorge. Es kamen von den Niedergelassenen massive Beschwerden, dass die Patientinnen zur Nachsorge in die Klinik gehen. Zum Teil finden die Patientinnen die Nachsorge in der Klinik aber viel praktischer, weil sie dann alle Untersuchungen in einer Klinik in kurzer Zeit hinter sich haben“.

Die Studienmedikation wird häufig nur zur Hälfte, d.h. nur für jede zweite Patientin, gestellt. Die niedergelassenen Ärzte befürchten einen möglichen Regress durch die Krankenkassen, wenn sie ihr durch die Kostendeckelung festgelegtes Budget überschritten haben. Dazu einige befragte Ärzte: „Die Studienmedikation ist ein Problem, gerade bei Zoladex. Bei Tamoxifen ist es nicht so problematisch, da es billigen Ersatz gibt. Frauenärzte geben nicht gerne Zoladex (keine Ersatzmöglichkeit). 26 Applikationen bei zwei Jahren sind für niedergelassene Ärzte zu teuer. Patienten müssten zum niedergelassenen Onkologen gehen, der Zoladex verschreibt. Da gehen die Patienten aber ungern hin, weil dies eine ständige Konfrontation mit ihrer Krankheit bedeutet oder mit der Chemotherapie anderer Patientinnen“. „Zoladex müsste gestellt werden. Die Pharma-Industrie hat eine zu große Lobby. Die brauchen sich nicht nach den niedergelassenen Ärzten richten“.

Sofern die Medikation für eine Studie nicht vollständig gestellt wird, muss der niedergelassene Arzt die in der Studie vorgesehene Therapie aus seinem Budget bestreiten. Niedergelassene Ärzte können leicht berechnen, wie viele Patientinnen sie - ohne Regressforderungen durch die Kassen befürchten zu müssen - behandeln können. Unter diesen Umständen ist es verständlich, dass der niedergelassene Arzt über die Studienpatientin, die z.B. in der Follow Up Phase zwei Jahre „Zoladex“ bekommt, nicht sonderlich erfreut ist.

2.9 Die Verwertung der Ergebnisse klinischer Forschung

2.9.1 Veröffentlichung der Ergebnisse

2.9.1.1 Akzeptanz deutscher Veröffentlichungen im internationalen Umfeld

Die Akzeptanz deutscher Artikel in internationalen Journalen ist sehr gering. „Deutsche klinische onkologische Publikationen erfahren nur minimal internationales Interesse“ (Kreienberg, 1998, S. 27). Deutsche Studien werden wegen Qualitätsmängeln häufig nicht zur Publikation angenommen und die Mehrzahl der Forscher begnügt sich mit einer Veröffentlichung in deutscher Sprache (Zylka-Menhorn, 1994, S. 1). Dazu ein Mitarbeiter des Bundesforschungsministerium (BMBF): „Es ist notwendig auf englisch zu publizieren, um eine weltweite Beachtung zu erreichen. Eine Studie, die keine Beachtung findet, ist eine vergebliche“ (ebd.).

Aber auch in englischer Sprache eingereichte Abstracts für Poster, Vorträge und wissenschaftliche Artikel werden in weitaus geringerem Masse berücksichtigt als dies von Forschern aus anderen Ländern der Fall ist. Laut Boston Consulting Group „kommen etwa nur 6% der weltweiten klinischen Publikationen aus Deutschland, aber 15% aus Großbritannien, obwohl der Inselstaat nicht mehr Geld für klinische Forschung zur Verfügung hat als Deutschland“ (ebd.).

J. Dunst interpretiert die Lage Deutschlands im internationalen Vergleich so: „Im internationalen Vergleich mit anderen Industrienationen (EU, Nordamerika, Japan) belegt die deutsche Forschung insgesamt nur einen mittleren Rang, wenn man als Maß für die Effektivität das Verhältnis von Mittelaufwendungen und Publikationserfolg heranzieht. ... die klinische Forschung ist in Deutschland unterdurchschnittlich effektiv. Wenngleich dies viele Ursachen haben kann (z.B. Vorteil der englischsprachigen Länder durch die Publikationssprache Englisch)....“ (Dunst, 2001, S. 40).

Die Qualität der eingereichten Beiträge bemisst sich an dem sog. Citation Index, d.h. an der Häufigkeit der Zitate aus dem veröffentlichten Artikel. Die Bedeutung der deutschen wissenschaftlichen Beiträge zur klinischen Forschung ist gering: „So finden sich in den renommierten Fachzeitschriften „New England Journal of Medicine“ und „Lancet“ nur wenige Publikationen zu klinischen Studien, in denen ein „Corresponding Author“ aus Deutschland genannt wird“ (BCG, 2001, S. 46).

Ergebnisse klinischer Forschung aus Deutschland werden außerdem nur in drei von 20 führenden wissenschaftlichen Zeitschriften mit hohem Impact Faktor, d.h. von Zeitschriften mit einer hohen durchschnittlichen Zitierhäufigkeit, veröffentlicht (vgl. BCG, 2001, S.47).

Im Verhältnis zur Einwohnerzahl müssten die Publikationen in Deutschland z.B. im Vergleich zu den Niederlanden erheblich höher sein. Dies ist jedoch nicht der Fall, denn Deutschland belegt im Vergleich zu Ländern mit gleich starken Einwohnerzahlen, wie z.B. Großbritannien und Frankreich, nur den letzten Rang (ebd.).

Die Begründung für die geringe Anzahl Publikationen zur klinischen Forschung liegt nicht nur im Nachteil der Publikationssprache Englisch. Der Mangel an Stellenwert der klinischen Forschung in Deutschland im Verhältnis zur Grundlagenforschung bringt zwangsläufig einen Mangel an Veröffentlichungen mit sich. Die patientenorientierte Forschung ist zu wenig attraktiv für junge Wissenschaftler (vgl. BCG, 2001, S. 47).

Wo keine langfristig engagierten Forscher sind, ist das Interesse an nur langfristig zu erzielenden Resultaten eben gering. Ein junger Forscher wird sich nicht darauf verlassen können, dass erzielbare Resultate in der ihm zur Verfügung stehenden Zeit erreicht werden. Er muss außerdem mit personellen Veränderungen rechnen, durch die sich das Interesse an der langfristigen Weiterverfolgung der Forschungsergebnisse verlieren oder ganz erlöschen kann.

2.9.1.2 Veröffentlichungen der GABG

Eine Rundfrage bei den Mitgliedern des Vorstandes und der Studienleitkommission ergab, dass die GABG-Studien und - sofern vorhanden - ihre Ergebnisse von fast allen Mitgliedern regelmäßig auf Kongressen, Tagungen und sonstigen Veranstaltungen vorgestellt werden.

Die Erstellung, Einreichung und Akzeptanz von offiziellen Publikationen ist im Laufe der Zeit von sehr gering auf häufig angestiegen. Inzwischen hat sich der Standard der Studien deutlich verbessert, so dass viele eingereichte Abstracts mit Studienergebnissen der GABG-Studien in renommierten Journalen wie z.B. im `Journal of Clinical Oncology` angenommen wurden. Die Studien werden von verschiedenen Mitgliedern des Vorstandes und von der Studienleitkommission, die neueren Studien i.d.R. mehrfach unter Nennung wechselnder Erstautoren, veröffentlicht.

Die GABG hat zu den älteren Studien bisher relativ wenig veröffentlicht. Dies hat mehrere Gründe. Zum einen sind die meisten der von der GABG abgeschlossenen Studien zwar ausgewertet, aber die Überprüfung der Daten würde internationalen Standards eventuell schwer standhalten können. Die in den 80er Jahren durchgeführten Studien wurden noch nicht gemäß heute geltenden GCP/ICH Anforderungen durchgeführt. Zu Beginn der GABG-Studien wurden zum Teil nicht rechtzeitig Patientinnen-Einverständniserklärungen unterschrieben, es gab kein Monitoring und nicht immer einen verantwortlichen Statistiker. Erst seit der GABG IV wurden die Studien regelmäßig monitoriert (s. Kapitel II 1.3). Zum anderen gibt es für einige ältere Studien ein eher unvollständiges Daten Follow Up.

Zur den GABG-Studien wurden mehrere Publikationen erstellt: GABG I (Kaufmann, 1989), GABG II (Kaufmann, 1993) und GABG I, II, III, IV (Kaufmann, 1998). Die Ergebnisse der GABG III wurden von Heinrich Maass beim ASCO 2000, New Orleans, eingereicht und trotz des Hinweises auf fehlende Daten, mangelnde Datenqualität und andere Maßstäbe für die Durchführung von Studien Ende der 80er Jahre als Vortrag akzeptiert (Maass, 2000). Walter Jonat hat den Vortrag beim ASCO 2000 in New Orleans erfolgreich gehalten.

Zur GABG IV E-Studie wurde zunächst eine erste Zwischenauswertung durchgeführt. Die Studie E wurde als Poster beim ASCO 2001 (San Francisco) vorgestellt (Eiermann, 2001).

Zur ZEBRA-Studie wurden die Ergebnisse eines Langzeit Follow Up im European Journal of Cancer von Manfred Kaufmann im Jahr 2003 (vgl. Kaufmann, 2003) und im Jahr 2002 von Walter Jonat im Journal of Clinical Oncology veröffentlicht (vgl. Jonat, 2002).

Zu den an die GABG IV assoziierten Studien wurden die Ergebnisse zur uPA-Studie von Fritz Jaenicke im Journal of the National Cancer Institute im Jahr 2001 veröffentlicht (vgl. Jaenicke, 2001). Die Ergebnisse der GABG IV-EH Studie zur hochdosierten Chemotherapie wurden 1996 im Journal „Bone marrow transplantation“ von Axel Zander, Hamburg, veröffentlicht (vgl. Zander, 1996).

Zur GISS-Studie konnten erste Erfahrungen auf dem 54. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) mit einem Poster vorgestellt werden (v. Minckwitz 2002, a).

Mit den von Gunter v. Minckwitz initiierten Studien hat ein Paradigmenwechsel zu den primär systemischen Therapiestudien stattgefunden. Die präoperative - oder auch neoadjuvant genannte - Chemotherapie der GEPARDO / GEPARDUO / GEPARTRIO - Studien hat eine neue Dimension der Behandlung eingeführt, die es schon vor der Operation der Patientin ermöglicht, das Ansprechen des Tumors festzustellen und ggf. einen Therapiewechsel vorzunehmen. Zu den GEPARDO / GEPARDUO / GEPARTRIO- Studien zur primären Chemotherapie wurden inzwischen zahlreiche Artikel von den Mitgliedern der Studienleitkommission bzw. der Studienleitzentren veröffentlicht (z.B. v. Minckwitz, 2001 b, von Minckwitz, 2002 b; Raab, 2003). Hier kann kein teilnehmendes Zentrum über zu geringe Publikationsfreudigkeit klagen. Außerdem wechseln sich die Leiter der Studienleitzentren mit der Nennung als Erstautor ab.

2.9.1.3 Kritik der teilnehmenden Zentren

Trotzdem haben die zu geringen Veröffentlichungen und der teilweise viel zu späte Zeitpunkt der Veröffentlichung noch vor einigen Jahren direkte Auswirkungen auf die teilnehmenden Zentren gehabt: „Große multizentrische Studien werden oft erst Jahre später publiziert“ (Costa, 1998, S. 135). Dieser Zustand hat bei einigen teilnehmenden Zentren als „Zuarbeiter“ zu den GABG-Studien zu Verärgerung und zu Spekulationen geführt und sie zu deutlicher Kritik veranlasst:

- „Wir sind frustriert über das Verhalten, d.h. die nicht vorhandenen Veröffentlichungen der GABG“.
- „Man bringt Patientinnen ein und erfährt dann nichts über die Ergebnisse“.
- „Viele Kliniken machen die Arbeit und einige wenige vom GABG-Vorstand heimsen die Lorbeeren ein. Man erfährt noch nicht einmal, was dabei herausgekommen ist“.

- „Bestimmte Personen wollen als Lehrstuhlinhaber zu gerne im Rampenlicht stehen und nach dem Motto ´publish or perish` die Studien nur durchziehen, um was zu werden“.
- Früher waren Multizenter-Studien tabu – jeder wollte sich und seinen Namen herausstellen“.
- „ ...Außerdem wurde nur ausgewertet, aber nicht veröffentlicht! Das ärgert die Teilnehmer! Das war aber die GABG vor 1990. Die Teilnehmer der GABG waren sauer über die Selbstherrlichkeit der Vorstände..., wir haben mehrere Jahre keine Patientin mehr rekrutiert“.
- Enttäuschend ist, dass beim Studientreffen keine Ergebnisse von Studien veröffentlicht werden. Wenigstens Vorabergebnisse, wie man es bei den Ovarial-Studien auch macht und den Trend preisgibt für die, die an den Studien teilnehmen“.
- „Wie werden die teilnehmenden Kliniken in Veröffentlichungen berücksichtigt? Die, die am meisten einbringen, sollten in Publikationen berücksichtigt werden!“.

Tatsächlich sind die Studienleiter oder die Zentren der Vorstands- bzw. Leitkommissionsmitglieder nicht unbedingt die am besten rekrutierenden Zentren. Das Ernten der Lorbeeren von den „immer Gleichen“, d.h. den Lehrstuhlinhabern und nicht von den oft aus kleineren Kliniken stammenden Prüffärzten, lähmt das Interesse und den Enthusiasmus für Studien, der gerade in Deutschland die Triebfeder für das Mitmachen an Studien ist. Die intrinsische Motivation ist der entscheidende Faktor für das Gelingen von Studien in Deutschland.

Die Forschungsanstrengungen der anderen, z.T. kleineren Prüffzentren, die in Einzelfällen sogar mehr Patienten einbringen als die großen Zentren, werden zu wenig gesehen und belohnt. Letztlich führt das Nicht-Einbeziehen der Prüffärzte/Dokumentare in die Publikationen zur Verschleppung der Rekrutierung und zu mangelnder Compliance bei der Dokumentation. Dies wiederum senkt den Standard der klinischen Studien in Deutschland und verhindert die weltweite Anerkennung ihrer Ergebnisse.

2.9.2 Interessenkonflikte

Publikationen

Multizentrische Studien bringen verschiedene Probleme bei der Veröffentlichung mit sich. Schon vor Beginn einer Studie stellt sich die Frage, wer die Studienergebnisse veröffentlicht: „Auch unser auf ´publish or perish` angelegtes Habilitationssystem macht eine Teilnahme an einer multizentrischen, multinationalen Therapiestudie nicht attraktiv, da sie oftmals nicht zu einer Individualpublikation führt“ (Neis, S. 28) und „Studien in frühen Phasen werden meist nur von den Hauptuntersuchern veröffentlicht“ (Costa, 1998, S. 135).

Häufig ist die Person, welche die Studie offiziell durchgeführt hat, und die Person, die die tatsächliche Arbeit geleistet hat, nicht identisch. Es ist nicht sichergestellt, dass der Durchführende der Studie auch derjenige ist, der überhaupt bzw. als erster Autor genannt wird.

Auch die Reihenfolge der Namensnennungen ist ein Diskussionspunkt, der immer wieder zu Auseinandersetzungen führt. Deshalb hat die GABG im Jahr 2000 folgende Reihenfolge für die Namensnennung für Veröffentlichungen der Studienergebnisse der GABG vorgesehen:

1. Der Studienleiter (LKP)
2. Derjenige, der am meisten für die Studie getan hat oder an der Erstellung des Manuskriptes mitgewirkt hat
3. Die Kliniken nach Anzahl eingebrachter Patientinnen und Vollständigkeit der Dokumentation (in der Regel die fünf „besten“ Kliniken)
4. Der Statistiker (falls nicht unter zwei genannt)
5. Der Senior-LKP (falls nicht unter 1. genannt)
6. Ein Appendix mit allen Kliniken (maximal zwei Namen pro Klinik, die mindestens drei Patientinnen rekrutiert haben müssen).

Am Schluss jeder Veröffentlichung soll den teilnehmenden Kliniken ein Dank ausgesprochen werden. Bei der Einreichung von Abstracts für Vorträge, Poster etc. soll der Name des Einreichenden mit dem Zusatz „für die GABG / for the GABG“ stehen. Lediglich zu Punkt zwei könnte es weitere Diskussionen über die Beurteilung der Leistung geben. Wer hat tatsächlich „am meisten für die Studie getan“ oder wer hat tatsächlich „am meisten bei der Erstellung des Manuskriptes mitgewirkt?“.

Vorträge und Präsentationen

Auch die Frage, wer die Studie mit einer Präsentation auf Kongressen vorträgt, muss geregelt werden. Die Teilnehmer der Studienleitkommission haben sich auf eine abwechselnde Reihenfolge geeinigt.

Vorgesehen ist, dass diese deutlich als von der GABG durchgeführte Studien dargestellt werden. In der Praxis wird diese Zuordnung durch die Benutzung des GABG LOGO erreicht. Nicht immer wird das LOGO bei der Präsentation der Ergebnisse gezeigt, so dass der Eindruck entstehen könnte, die Präsentation sei das alleinige Ergebnis der Arbeit des Vortragenden. Ob dies aus Versehen oder aus Eigeninteresse geschieht, ist letztlich nicht genau zu ergründen. Trotz der abgestimmten Vorgehensweise bei Publikationen gibt es Besitzansprüche auf Studien.

Dieses Gerangel trägt nicht zu einer einheitlichen Präsentation deutscher Studienergebnisse in der internationalen Fachwelt bei. Internationale Kongresse werden im Wesentlichen ohne die Deutschen geplant. In den Gremien der großen internationalen Studiengruppen sind nur vereinzelt Deutsche vertreten. Vorträge deutscher Forscher sind auf diesen internationalen Bühnen deshalb eine Seltenheit. Im abschließenden Konsensus Meeting des o.g. Kongresses in St. Gallen ist nur ein Deutscher, Manfred Kaufmann, Universitätsklinikum Frankfurt, vertreten.

Dies führt zu dem im Ausland gezogenen fatalen Schluss: „In Deutschland läuft nichts“. Dies ist das Image der deutschen klinischen Forschung im Ausland. Die Zersplitterung in viele kleine Forschungsgruppen trägt nicht zuletzt zu der fehlenden Präsenz auf internationalem Parkett bei.

Zwischenanalysen

Das Interesse der Pharmazeutischen Industrie, aber auch der teilnehmenden Kliniken ist naturgemäß die schnelle Auswertung der Ergebnisse. Die Äußerung eines Ergebnistrends z.B. einer Therapieoptimierungsstudie bzgl. der besseren Entwicklung eines Studienarms oder der Gleichheit mit einem anderen in Frage stehenden Therapiearm, kann enorme Folgen vor allem für die Pharmazeutische Industrie und für die Vermarktungschancen ihrer Medikamente haben. Sobald Empfehlungen ausgesprochen werden, sind die behandelnden Ärzte geneigt, diesen auch zu folgen, um der Patientin die bestmögliche, durch Studien abgesicherte Therapie zu geben. Da Studienergebnisse sich während der langen Zeit der Nachbeobachtung deutlich verändern können, ist hier höchste Vorsicht bei der Bekanntgabe von Trends geboten.

Frühzeitige Veröffentlichungen von Studienergebnissen sind jedoch aus Sicht der Statistiker unseriös, da sie lediglich einen Trend zeigen, nicht aber auf einen bei der Planung der Studie abgestimmten Zeithorizont abgestellt sind. Die biometrischen Grundsätze, die bei der Auswertung der Studien berücksichtigt werden müssen, werden durch vorzeitig veröffentlichte Analysen in Frage gestellt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Zwischenanalysen regelmäßig durchgeführt werden müssen, um zu entscheiden, ob eine Studie in ihrem ursprünglichen Design weitergeführt werden kann, oder ob sie aus wissenschaftlichen und/oder ethischen Gründen abgeändert oder sogar vorzeitig abgebrochen werden muss.

V Weiterentwicklung der klinischen Forschung zum Mammakarzinom in Deutschland

1 Was braucht klinische Forschung zum Mammakarzinom in Deutschland?

Dieses Kapitel soll anhand der in Kapitel III 2 und im Kapitel IV 2 dargestellten Problematik bei der Planung und Durchführung von klinischen Studien einen Ausblick auf mögliche Lösungen geben. Maßnahmen zur Qualitätssteigerung klinischer Forschung in Deutschland werden aufgezeigt. Die vorgeschlagenen Maßnahmen sollen die patientenorientierte klinische Forschung stärken, die Wertschätzung dieses Bereiches fördern und somit letztendlich zur Verbesserung der Behandlung des Mammakarzinoms beitragen.

1.1 Institutionalisation der klinischen Forschung in Deutschland

Steigerung des Stellenwertes klinischer Forschung

Die hervorragenden Voraussetzungen wie drittgrößter Markt der Pharmazeutischen Industrie weltweit, hohe Patientenzahl und Facharztdichte in Deutschland sowie hochwertige medizinische Versorgungseinrichtungen müssen besser genutzt werden. Mammakarzinom-Studien in Deutschland könnten mit sehr viel mehr Erfolg durchgeführt werden. Der Stellenwert der klinischen Forschung ist dem der bisher bevorzugten Grundlagenforschung anzugleichen. Die Wertschätzung von patientenorientierter Forschung muss im Verhältnis zur Grundlagenforschung erhöht werden.

Stärkere Förderung durch Bund und Länder

Wenn klinische Forschung zum Mammakarzinom in Deutschland und international eine größere Rolle spielen soll, müssten Bund und Länder klinische Forschergruppen mit interdisziplinären Zentren für klinische Forschung stärker fördern. Eine Förderung z.B. mit Mitteln der Deutschen Forschungsgesellschaft (DFG) könnte die Unabhängigkeit der Forschung ermöglichen. Unabhängigkeit bedeutet hier, dass Studienkonzepte hauptsächlich aus der Wissenschaft, z.B. aus dem Potential der Studiengruppen, und nicht aus der Industrie kommen.

Der Ansatz der Förderung von Kompetenzzentren für klinische Forschung (KKS) ist notwendig zur Unterstützung klinischer Forschung, aber noch nicht hinreichend zur Stärkung der bestehenden Forschungsgruppen und Studienzentren in den Kliniken. Um den Ressourceneinsatz nachvollziehbar zu machen, müsste diese Förderung transparenter und die Zuordnung der Mittel zum Empfänger eindeutiger sein.

Das National Institute of Health (NIH) in den USA hält hoch qualifizierte klinische Forscher für unentbehrlich, und fördert daher systematisch die patientenorientierte klinische Forschung, indem z.B. die räumlichen und personellen Infrastrukturen

geschaffen und Ausbildungsförderprogramme über den gesamten Karriereweg des klinischen Forschers aufgelegt werden. Dort gibt es z.B. Programme zum Wettbewerb um das beste Studienprogramm zur klinischen Forschung, ein einjähriges Stipendium für Medizinstudenten oder die finanzielle Unterstützung für die Betreuung durch einen erfahrenen klinischen Forscher als Mentor über mehrere Jahre (vgl. BCG, 2001, S.64 ff).

Deutschland braucht die Förderung eines konsistenten, systematischen Programms zur Ausbildungsförderung ähnlich wie in den USA. Vorstellbar ist, dass das BMBF ein Ausbildungsförderprogramm zur Unterstützung der klinischen Forschung einrichtet, indem spezifische Aufbaustudiengänge an öffentlichen Universitäten etabliert werden und Forschungsstipendien an interessierte Medizinstudenten im Rahmen ihres Studiums vergeben werden. Diese Förderung könnte durch Forschungsförderungsprogramme für junge und auch für erfahrene klinische Forscher fortgesetzt werden (vgl. ebd.).

Drittmittelrichtlinien lockern

Zur Steigerung der Investitionsfreudigkeit der Pharmazeutischen Industrie in deutsche oder internationale Studien mit deutscher Beteiligung müssten die strengen Kriterien der Drittmittelrichtlinien gelockert werden. Die Beweisnot von Studienleitern und Prüfzentren zum Ausschluss des Verdachts der Vorteilsannahme und der Bestechlichkeit (Antikorruptionsverdacht) bei der Durchführung von Forschungsaufträgen verleidet das Engagement für klinische Forschung.

Unter den geltenden Bedingungen ist das Herausgehen klinischer Forschung aus dem öffentlichen Dienst bzw. aus den Kliniken vorprogrammiert. Die Loslösung von der Hochschulpolitik mit eigenständigem Finanz- und Personal-Management ist derzeit eine wichtige Möglichkeit, dem als Damoklesschwert über klinischer Forschung schwebenden Vorwurf der Korruption, Vorteilsnahme und Bestechlichkeit entgegenzuwirken.

1.2 Verstärkung der Kooperation

Kooperationen mit der Pharmazeutischen Industrie

Bei der Kooperation mit der Pharmazeutischen Industrie muss eine Studiengruppe wie die GABG auf ihre Unabhängigkeit achten und sich trotz Sponsoring durch die Pharmazeutische Industrie zu großer Einflussnahme entziehen. Studien sollten kein reines Marketing-Instrument der Industrie sein, sondern der Therapieoptimierung für die Patienten dienen.

Es sollte in Erwägung gezogen werden, die von der Boston Consulting Group vorgeschlagenen „Clinical trial offices“ zur Vermittlung von Forschungsk Kooperationen zwischen Pharmazeutischer Industrie und Studiengruppen für Deutschland einzuführen.

Kooperation mit anderen Studiengruppen

Die Zusammenarbeit mit anderen Studiengruppen ist eine der Vorbedingungen für die effiziente Erforschung neuer Therapien. Sie trägt dazu bei, Ergebnisse schneller zu erzielen und zur Etablierung neuer Standards beizutragen. Kooperationen mit anderen Studiengruppen zum Mammakarzinom in Deutschland müssen daher unbedingt angestrebt werden. Solange kleinere Studiengruppen oder gar einzelne Kliniken im Alleingang Studien durchführen, wird Deutschland keine internationale Anerkennung erreichen. Neid, Missgunst und Eitelkeiten von Klinikchefs, Kollegen und Fachgesellschaften müssten überwunden werden.

Internationale Anerkennung wird Deutschland nur durch groß angelegte, multizentrische Studien mit großen Patientenzahlen erlangen. Die so erreichte weltweite Akzeptanz würde das Ansehen klinischer Forschung in der Fachwelt, bei der gesunden Bevölkerung, aber auch bei bereits erkrankten Frauen steigern.

Die Zusammenarbeit könnte durch Verträge zwischen den Studiengruppen unterstützt werden. Vorstellbar wäre die Festlegung von arbeitsteilig erbrachten Leistungen, indem z.B. die eine Studiengruppe Randomisation und Rekrutierung, die andere das Datenmanagement und eine dritte die Fortbildung von Prüfarzten und Dokumentationspersonal übernimmt.

Fachübergreifende Kooperation in und zwischen den Kliniken

Die Kooperation der Gynäkologen mit verschiedenen Fachrichtungen wie z.B. Pathologen, Kardiologen und Internisten ist für klinische Forschung unabdingbar und sollte selbstverständlich werden. Die Beziehungen zu der Klinikapotheke müssen verbessert werden. Eine Beteiligung der Fachkollegen und der Apotheker am Prüfhonorar ist durch den mit internationalen Studien verbundenen Aufwand notwendig.

Qualitätskriterium der im Aufbau befindlichen „Mammazentren“, ist die Auflage, alle Fach-Disziplinen „baulich unter einem Dach“ unterzubringen. Die Realisierung dieser Zielvorgabe wäre förderlich für die fachübergreifende Kooperation bei der Durchführung klinischer Forschung. Es bleibt zu hoffen, dass eine weitere Anforderung zur Erlangung des Status „Mammazentrum“, nämlich klinische Forschung tatsächlich durchzuführen, auch zu höherer Kooperationsfreudigkeit, zu mehr Kompetenz und zu gesteigerter Qualität bei der Durchführung von klinischen Studien beiträgt.

Kooperation mit der Administration der Prüfzentren

Der Vorgang von der Vertragsgestaltung bis zum Abschluss des Vertrages mit dem Sponsor und mit den Prüfzentren muss beschleunigt werden. Die Finanzströme zwischen Sponsor, Studiengruppen und Prüfzentren sind transparenter zu gestalten. Einzelnachweise von Überweisungen an Prüfzentren müssen durch projektspezifische Buchführung jederzeit schnell möglich sein. Eine auf die Verwaltung von Kliniken abgestellte Schulung zum Ablauf und zur Vertragsgestaltung von klinischen Studien würde zum gegenseitigen Verständnis beitragen.

Kooperation mit dem niedergelassenen Arzt

Der niedergelassene Arzt ist so in die Studien einzubinden, dass er die Patientin als Studienpatientin akzeptiert und ihre „Compliance“ fördert. Seine Mitarbeit bei der Studie mit der Unterstützung der Patientin bei der Erfüllung der Therapieentscheidung ist elementar. Da die Prüfarzte auf die Hilfe der niedergelassenen Kollegen beim „Follow Up“ der Studiendaten angewiesen sind, sollten sie kooperative Modelle der Betreuung der Patientinnen entwickeln. Um die Zusammenarbeit nicht zu gefährden, muss die Nachsorge der Patientin für beide Seiten befriedigend geregelt werden. Dem niedergelassenen Arzt muss die Angst vor dem Verlust der Studienpatientin, aber auch die Angst vor Regressforderungen für teure, vom Sponsor der Studie nicht getragene Therapien genommen werden. Über eine Honorierung des niedergelassenen Arztes ist nachzudenken.

1.3 Ein Ethik-Votum

Einholung des primären Ethik-Votums

Die Umsetzung der EU-Richtlinie ab Mai 2004 mit einem einzigen Votum einer sog. Master-Kommission muss auch in Deutschland umgesetzt werden. In anderen europäischen Ländern ist das einheitliche Votum durch eine einzige Ethik-Kommission üblich. Die Zeitverzögerungen für den Beginn einer Studie werden dadurch gering gehalten.

Selbst wenn eine bundesdeutsche Ethik-Kommission wegen der geltenden Länderhoheit nicht zu verwirklichen ist, wäre ein gemeinsames Vorgehen der Ethik-Kommissionen denkbar, indem die Ethik-Kommissionen gemeinsam einen Antrag für eine Studie stellen würden. Sebastian Harder, Ethik-Kommission Frankfurt, stellte diesen derzeit in Diskussion befindlichen Lösungsvorschlag in einem Vortrag beim zweiten bundesdeutschen Study Nurse Treffen vor. Der Antrag könnte z.B. durch den Sponsor bei seiner zuständigen Ethik-Kommission eingereicht werden. Letztlich würde diese Erleichterung für die Prüfszentren auf der anderen Seite jedoch den Verzicht der Ethik-Kommissionen auf eine Einnahmequelle bedeuten.

1.4 Aufstockung von Ausstattung und Personal

Ausstattung

Die Infrastruktur für die Durchführung von klinischer Forschung in den Universitätskliniken, aber auch in den anderen Kliniken muss geschaffen bzw. erweitert werden. Der Ausstattung für klinische Forschung sollte forschungsgerecht sein.

Personaleinsatz

Der Stellenwert der klinischen Forschung ist dem der bisher bevorzugten Grundlagenforschung anzugleichen. Eine Angleichung an die Grundlagenforschung findet nur statt, wenn entsprechende Maßnahmen ergriffen werden:

- Schaffung von Dauerstellen für klinische Forscher
- Anerkennung der Forscher-Karriere auch im Bereich klinischer Studien
- Entwicklung des Berufsbildes „Studienarzt“
- „Oberarzt für klinische Studien“ in Vollzeitanstellung
- Einstellung von Dokumentations- bzw. Studienpersonal
- Attraktive Arbeitsplätze für Prüfarzte, Dokumentations- und Assistenzpersonal.

Durch die Aufstockung von Personal würde das Interesse von Ärzten an klinischer Forschung verstärkt, bzw. geweckt. Die in der heutigen Situation vorprogrammierten unvermeidlichen Schwächen klinischer Forschung würden vermindert.

Der Anteil von Kliniken, der überhaupt über Studienpersonal verfügt - bei der GABG ca. 20% -, muss unbedingt erhöht werden. Die Einstellung von mehr Personal wird laut Befragung der an den GABG-Studien teilnehmenden Kliniken eine stärkere Beteiligung an Studien mit sich bringen. Die befragten Kliniken würden zu fast 80% auch an weiteren Studien teilnehmen können und wollen, wenn sie auf mehr Personal zurückgreifen könnten. Fast die Hälfte der Prüffzentren ist zuversichtlich, dass sie schon mit der Einstellung von Studienschwestern und Dokumentaren an mehr Studien teilnehmen könnten.

In den USA und in Großbritannien ist die Studienassistentz bereits weit verbreitet, bewährt und etabliert. Sie wird unterstützt durch die Akademisierung der Pflege, eine klare Verantwortungsteilung, eine andere rechtliche Stellung des Dokumentationspersonals, durch eine wesentlich geringere Hierarchie in der Ärzteschaft sowie durch höhere Kompetenz in der Durchführung klinischer Studien im ärztlichen Bereich. Die Orientierung an diesen Ländern könnte zu einer Reduktion ärztlicher Arbeit und ärztlichen Stresses führen.

Eine weitere wichtige Arbeitserleichterung für den Prüfarzt in Deutschland wäre die Ausstattung des Assistenzpersonals mit rechtlichen Befugnissen, z.B. die Unterschriftsberechtigung des Dokumentars auf Dokumentationsunterlagen. Dokumentationsrückstände, die allein durch Abwesenheit oder Unerreichbarkeit des Arztes entstanden sind, würden gar nicht erst entstehen.

Unterstützung durch die Verwaltung

Der mangelnde Rückhalt durch die Klinikverwaltung bei der Einstellung von Personal muss aufgebrochen werden. Das Prinzip der Auszahlung von Dokumentationshonoraren erst nach erbrachter Leistung müsste zumindest teilweise durchbrochen werden, so dass damit dringend benötigtes Personal vorfinanziert werden kann. Die Vorfinanzierung von Studienpersonal darf kein Hinderungsgrund für das Einstellen von Personal sein. Eine Flexibilisierung dieser Abläufe von Seiten des Sponsors und der Verwaltung ist hier gefordert.

Das gesamte mit klinischer Forschung befasste Personal sollte unabhängig vom Beamten- und Angestellten-Tarif angestellt werden. Selbständige Forschungseinrichtungen, in denen Zeit und Engagement ganz in die klinische Forschung investiert

werden kann, würden die Kontinuität des Personals - vom Chef bis zum Assistenzpersonal - bei der Einbringung und Betreuung von Studienpatientinnen besser gewährleisten.

Potenzial an Patientinnen für Studien nutzen

In Deutschland könnten unter Berücksichtigung der vorgeschlagenen Maßnahmen mit Sicherheit mehr als drei Prozent der Mammakarzinom-Patientinnen in Studien eingebracht werden. Auch die Schnelligkeit bei der Auffüllung von Studien durch eine hohe Zahl von Patientinnen in Mammakarzinom-Studien könnte dem internationalen Standard zumindest angeglichen werden.

Engagement für klinische Studien fördern

Klinische Forschung darf keine vom Chef aufoktroyierte Bürde für junge Ärzte werden. Das Ansehen des Prüfarztes muss durch die Teilnahme an klinischen Studien gesteigert werden. Der gynäkologisch tätige Arzt sollte durch das Engagement für Studien in seiner Karriere gefördert werden. Seine Arbeit als Forscher muss auf die Facharztausbildung angerechnet, sein Name bei Veröffentlichungen genannt, sein Einsatz unter Kosten-Nutzen Erwägungen im Hinblick auf die Karriere als Kliniker Vorteile bringen. Immaterielle oder materielle Meriten sollte nicht nur der Chef erhalten.

1.5 Aus-, Fort- und Weiterbildung für klinische Forschung

Lehrstuhl Klinische Forschung

Ein Lehrstuhl für klinische Forschung muss eingerichtet werden. Mediziner sollten die Möglichkeit haben im Rahmen ihres Studiums einen zertifizierten Abschluss mit der Befähigung zur Durchführung von klinischen Studien erlangen zu können. Das Curriculum des Medizinstudiums sieht bis heute patientenorientierte klinische Studien nicht vor. Nur eine einzige private Hochschule bietet in Deutschland einen postgraduierten Studiengang zum Thema klinische Forschung an. Der Studiengang „Master of Science in Pharmaceutical Medicine“ wurde 1996 an der privaten Hochschule Witten/Herdecke eingerichtet. Dort werden GCP-Regeln, Studiendesign, Monitoring, Biometrie und Zulassungsverfahren in englischer Sprache gelehrt (vgl. BCG, 2001, S. 53). Diese Hochschulausbildung sollte nicht die einzige bleiben.

Das Curriculum muss nicht nur die GCP/ICH-konforme Planung und Durchführung von Studien, sondern auch die Kommunikation mit dem Patienten beinhalten. Der besonders heikle Umgang mit von der schweren Diagnose „Brustkrebs“ betroffenen Patientinnen muss Gegenstand der Ausbildung sein. Ärzte sollten im Hinblick auf die mögliche Studienteilnahme einer Patientin durch ein Kommunikationstraining auf die Aufklärungsgespräche mit der Patientin besser vorbereitet sein. Erfahrene Ärzte oder Psychologen sollten Aufklärungsgespräche in Form von Rollenspielen mit den Ärzten trainieren.

Klinische Forschung muss als eigenständige Fachdisziplin anerkannt werden, damit „Learning by doing“ für den Arzt im Klinikalltag „nebenbei“ nicht mehr die Regel ist. Der Wissenserwerb muss neben der ohnehin starken Belastung des klinischen Alltags durch dafür zugestandene „klinikfreie Zeit“ ermöglicht werden.

Inzwischen übersteigt die Nachfrage nach ausgebildetem Assistenzpersonal das Angebot. In Deutschland wächst die Zahl ausgebildeter Medizinischer Dokumentare und Dokumentationsassistenten mit staatlich anerkanntem Abschluss erst langsam. Um dem steigenden Bedarf gerecht zu werden, sollten die vorhandenen Ausbildungszentren entweder erweitert oder neue Ausbildungsstätten eingerichtet werden.

Fort- und Weiterbildung

Fortbildung muss durch unabhängige Anbieter oder durch die Pharmazeutische Industrie verstärkt angeboten werden. Klinische Forschung erfordert nicht nur von den Prüfärzten, sondern auch von Mitarbeitern der Pharmazeutischen Industrie, von Studienkoordinatoren, Clinical Research Assistants, Study Nurses, Dokumentationspersonal und vom Personal der Klinikverwaltung qualitativ hochwertiges Wissen.

Das Angebot von Weiterbildungsangeboten für medizinisch vorgebildetes Personal ist zu intensivieren. Die Vermittlung z.B. von Krankenschwestern und -pflegern aus teilnehmenden Prüfzentren in geeignete Kurse zur Studienassistentin, zum Studienkoordinator oder zur „Study Nurse“ muss verstärkt werden. Interessiertem Personal, welches bei onkologischen Studien dem Arzt bei der Durchführung klinischer Studien behilflich sein kann, muss die Möglichkeit gegeben werden, Fort- und Weiterbildungsangebote wahrzunehmen.

1.6 Qualitätssicherung

Verringerung der GCP-Verstöße in Deutschland

Die Kenntnisse der Good Clinical Practice GCP/ICH-Richtlinien sind bei Ärzten und Dokumentaren noch unzureichend. Die Verstöße dagegen sind in Deutschland höher als in anderen Ländern. Die Durchführung internationaler Studien erfordert an die FDA angepasste Qualitätsstandards. Englisch ist die Sprache der klinischen Studien. Die Beherrschung der englischen Sprache ist eine notwendige Voraussetzung zur Qualitätssicherung.

Generell fehlen noch Leistungskontrollen von Abläufen der klinischen Studien in den Kliniken. Eine Angleichung des Qualitätsstandards in den Prüfzentren durch eine Zertifizierung ist wünschenswert. Die Zertifizierung von Studienabläufen und/oder Studienzentralen in den Kliniken nach den ISO-Normen der Europäischen Union, wäre ein Anfang zur Sicherstellung grundlegender Voraussetzungen für klinische Forschung in Deutschland. Auch für potenzielle Sponsoren wäre ein Ausweis zur Befähigung der Durchführung klinischer Forschung in den Zentren eine wichtige Grundlage für die Entscheidung, eine Klinik oder auch eine Praxis als Prüfzentrum zuzulassen.

Zeitgerechte „Online Dokumentation“

Die elektronische Variante der Dokumentation, die sog. „Online-Dokumentation“ zur Unterstützung der effektiveren und effizienteren Tätigkeit der CROs, bringt langfristig die Steigerung der Produktivität von klinischer Forschung mit sich. Die elektronische Datenverarbeitung mittels inzwischen ausgereifter Dokumentations-Programme ist zukünftig als Zeit- und Kostenfaktor zu berücksichtigen. Auch wenn der Aufwand für den Prüfarzt zu Beginn der Umstellung größer erscheint, werden sich die Vorteile langfristig zeigen. Die Kompatibilität mit klinikinternen Programmen muss geprüft werden.

1.7 Gerechte Verteilung der Dokumentationshonorare

Anreize schaffen für Prüfarzte und Dokumentare

Der Anteil der Prüfarzte bzw. Dokumentare, die eine direkte Zuwendung von Dokumentationshonoraren bekommen, muss gesteigert werden. Wo keine direkte Zuwendung möglich ist, muss der Zugang zu den Mitteln als Anerkennung für die geleistete Arbeit z.B. durch Kongressbesuche oder Fortbildungen des dokumentierenden Personals oder durch sonstige Anreize, geschaffen werden.

Verwendung der Dokumentationshonorare

Die Transparenz der Drittmittelkonten, auf welchen die Dokumentationshonorare eingehen, muss erhöht und die Verwendung dieser Mittel nachvollziehbar sein. Eine Zweck-Mittel-Bindung der eingehenden Honorare ist zu empfehlen. Dokumentationshonorare sollten zur optimalen Durchführung der Studie und zur Motivation des Personals eingesetzt werden. Monetäre Anreize zur Durchführung klinischer Studien sollten den Prüfarzt, bzw. das Dokumentationspersonal direkt oder indirekt auch erreichen.

1.8 Steigerung des Interesses für klinische Studien in der Öffentlichkeit

Das Interesse der Öffentlichkeit an klinischer Forschung muss durch gezielte Öffentlichkeitsarbeit geweckt werden. Studienergebnisse sollten auch für Laien verständlich aufbereitet dargestellt werden. Das Wissen über die (Überlebens-) Vorteile einer Studienteilnahme für Patienten muss über die (Massen-) Medien stärker verbreitet werden. Die Entwicklung einer Studienkultur kann nur über die gezielte Verbreitung von Wissen und Aufklärung über klinische Forschung geschehen.

Grundsätzlich sollte es eine Werbemöglichkeit für die Patientenrekrutierung geben. Die in den USA geltenden Bestimmungen erlauben Werbung für die Teilnahme an Studien in den öffentlichen Medien. In Deutschland müsste das ärztliche Werbeverbot zumindest im Hinblick auf die Werbung von Patientinnen für klinische Studien gelockert werden.

Wichtig ist auch die Entkräftung des immanenten Vorwurfs der Öffentlichkeit, dass Kooperationen mit Sponsoren immer mit der Abhängigkeit des Gesponserten einhergehen. Die Gesundheitsministerin U. Schmidt wies anlässlich des Krebskongresses 2002 in Berlin darauf hin, dass in Deutschland die Kultur des Gebens immer mit der Angst gekoppelt sei, der Geber möchte sich materielle Vorteile verschaffen. Ein anderes Grundverständnis im Sinne einer partnerschaftlichen Kooperation zwischen Industrie und Studiengruppe, die letztendlich immer die Interessen der Patientin verfolgt, würde die Öffentlichkeit in der Wahrnehmung von Studien positiver stimmen.

1.9 Vermehrte Veröffentlichung deutscher Studienergebnisse

In der Relation zur Einwohnerzahl müssen mehr deutsche Publikationen zu wissenschaftlichen Ergebnissen in Journalen mit hohem „Impact Factor“ veröffentlicht werden. Nur so kann der „Citation Index“ deutscher Autoren gesteigert und die Wahrnehmung deutscher klinischer Forschungsergebnisse im Ausland erhöht werden. Ziel sollte auch die stärkere Platzierung von Studienergebnissen in den großen Mediengruppen der Laienpresse sein.

Wichtig sind eindeutige Publikationsabsprachen innerhalb der Studiengruppen zu Beginn der Studien. Die Nennung der teilnehmenden Prüfärzte, die Autorenreihenfolge und die Präsentation der Ergebnisse auf Kongressen muss vor Studienbeginn festgelegt und kommuniziert werden. Nur so kann sichergestellt werden, dass Forschungsanstrengungen, vor allem auch der jüngeren deutschen Prüfärzte, belohnt werden. Die GABG hat ihre Veröffentlichungspraxis deshalb genau festgelegt.

2 Quo vadis GABG?

Was kann die GABG tun, bzw. was hat die GABG schon initiiert, um die o.g. Missstände zu verringern, bzw. die dargestellten Forderungen und Notwendigkeiten für eine verbesserte klinische Forschung umzusetzen?

Ein großer Teil der Maßnahmen der GABG zur Verbesserung der Planung und Durchführung von Studien wurde jeweils in den Kapiteln III 1. und IV 1. zu den förderlichen Faktoren ausführlich behandelt. Obwohl sich die GABG über die Jahre erneuert, sehr viel gute Ideen entwickelt und umgesetzt hat, die Rekrutierungszahlen und die Dokumentation verbessert worden sind, sind tief greifende strukturelle Veränderungen ausgeblieben.

Die GABG hat sich daher im April 2003 neu strukturiert und damit eine unerwartet neue Richtung eingeschlagen. Mit der Gründung einer **Forschungs GmbH** sind folgende strukturelle Veränderungen einhergegangen:

- Der Leiter der Studienleitkommission, Gunter v. Minckwitz, Oberarzt am Universitätsklinikum Frankfurt, hat seine Karriere als Kliniker aufgegeben, um sich hauptsächlich der klinischen Forschung zu widmen.
- Er wird im Rahmen eines Drittmittelvertrages seine Arbeit in der Klinik in geringem Maße weiterführen, um den Kontakt zur Klinik und zu den Patienten aufrechtzuerhalten.
- G. v. Minckwitz hat eine Gesellschaft mit beschränkter Haftung, die GBG Forschungs GmbH, (GBG) German Breast Group, gegründet.
- G. v. Minckwitz ist Geschäftsführer der GBG.
- Die Mitglieder eines Vereins oder einer Forschungsgruppe unterliegen keiner Haftungsbeschränkung, die GmbH kann diesen wichtigen Schutz bieten.
- Interessenkonflikte werden durch die Auslagerung aus der Universität weitgehend ausgeschaltet.
- Durch die örtliche Trennung vom bisherigen Standort im Universitätsklinikum Frankfurt wird die Unabhängigkeit der Forschungs GmbH demonstriert.

Unterstützung:

- Der Geschäftsführende Vorstand des GABG e.V., Manfred Kaufmann, gleichzeitig Geschäftsführender Direktor des Zentrums für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, hat ihn dabei gefördert und unterstützt.
- Der Vorstand der GABG e.V. und die Studienleitkommission stehen hinter dieser Entscheidung.

Ziele der GBG:

- Ziel ist die verbesserte Brustkrebs-Therapie.
- Das Spektrum für Studien wurde über die adjuvante Fragestellung hinaus auf die Palliation und auf die Prävention ausgeweitet.
- Diese GmbH soll als Plattform für sog. „Investigator Initiated Trials“ gelten.
- Es sollen GCP/ICH-konforme qualitativ hochwertige Studienergebnisse gewonnen werden.
- Die Studien sollen auf der internationalen Bühne anerkannt werden, um mit internationalen Studiengruppen konkurrieren, aber auch zusammenarbeiten zu können.
- Neutralität gegenüber externen Auftraggebern soll gewahrt und eine ausgewogene Verteilung der Aufträge aus der Pharmazeutischen Industrie gewährleistet werden.
- Studien sollen grundsätzlich unter dem Gesichtspunkt der potentiellen Möglichkeit der Verbesserung einer Therapie zum Vorteil der beteiligten Patientinnen entwickelt werden.
- Die neue Struktur soll den gewachsenen Anforderungen der mit über 180 Zentren und fast 500 partizipierenden Prüfarzten größten deutschen Forschungsgruppe zum Mammakarzinom gerecht werden.
- Das von der GABG e.V. und von der Studienzentrale aufgebaute Netzwerk von fast 180 Prüfzentren soll als ein wesentliches Fundament genutzt und ausgeweitet werden.

- Akademisches Wissen, medizinisches Können und wirtschaftliche Flexibilität sollen in der GBG vereint werden.
- Die GBG kooperiert mit einer Vielzahl nationaler und internationaler Studiengruppen, mit denen der GABG e.V. teilweise schon kooperiert hatte. Beispiele sind die in den Kapiteln III 1 und 2 beschriebenen Gruppen.

Organe (s. Abbildung 5):

- Ideen und Konzepte für neue Studien werden in den vier Subboards „Prävention“, „Präoperativ“, „Adjuvant“ und „Palliativ“ entwickelt.
- Die Teilnahme der Subboards ergibt sich aus dem Interesse an der klinischen Forschung auf dem Gebiet des Mammakarzinoms und an der aktiven Mitarbeit.
- Die Subboards tagen drei bis vier Mal jährlich.
- Jeweils zwei Mitglieder des Subboards werden für das Scientific Board gewählt, welches themenübergreifende Aufgabenstellungen hat.
- Die GBG übernimmt die Planung, Organisation und Durchführung der in den Subboards beschlossenen Studien.
- Der Studienleiter soll durch die GBG von zahlreichen studienrelevanten Aufgaben entlastet werden, um diese Funktion trotz der klinischen Tätigkeit wahrnehmen zu können.
- Die Supervision der Studie erfolgt durch den Studienleiter, das Subboard sowie im Allgemeinen durch ein unabhängiges Data Monitoring Committee (DMC).
- Monitoring und Datenmanagement sind zum überwiegenden Teil an unabhängig arbeitende Auftragsforschungsunternehmen abgegeben, um die Möglichkeit einer Einflussnahme auf die Studienergebnisse zu minimieren.

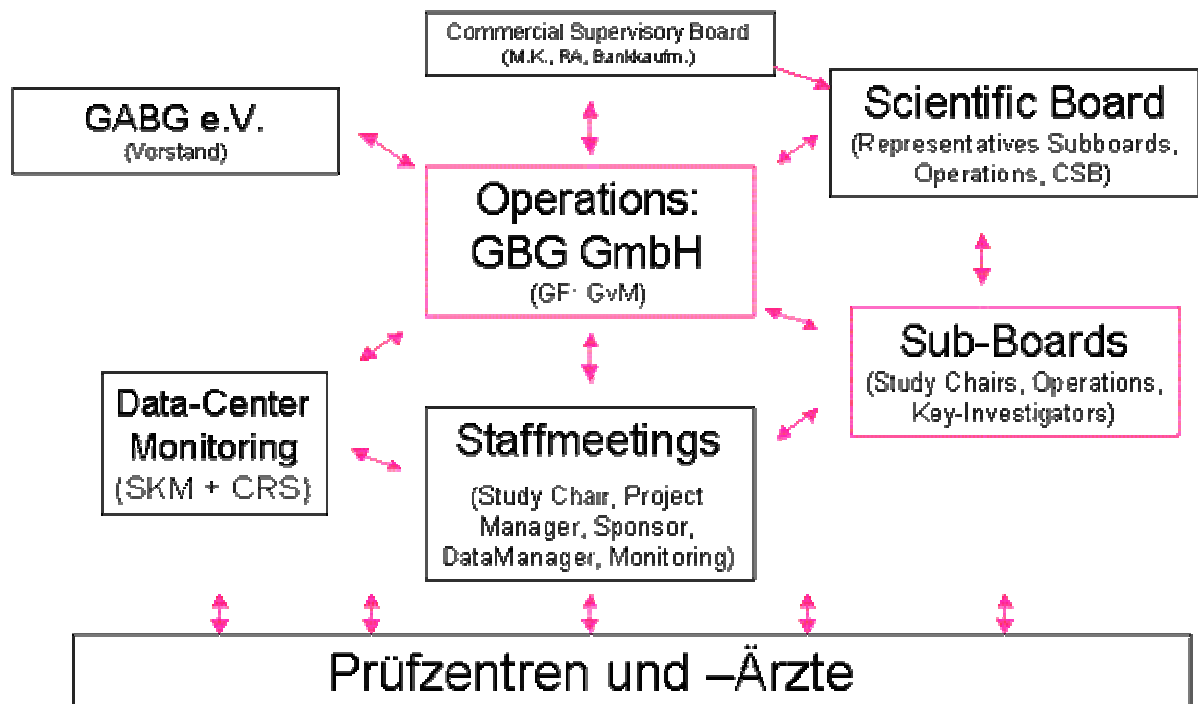


Abbildung 5: Organe der GBG Forschungs GmbH

Qualität:

- Akademische Professionalität wird durch hoch qualifizierte Mitarbeiter v.a. aus dem Bereich der Naturwissenschaften, aber auch der Sozialwissenschaften gewährleistet.
- Die langjährige Erfahrung der bisherigen Mitarbeiter des GABG e.V. wie Studienkoordination, -sekretariat und Projektmanager wird weiter integriert.
- Die Zertifizierung der ZFG-Studienzentrale nach der ISO 2000 Norm soll auch Standard für die GBG werden.

Mitarbeiter:

- Die Mitarbeiterstruktur greift zum einen auf o.g. Mitarbeiter des GABG e.V. zurück. Zum anderen werden Mitarbeiter der Studienzentrale des Zentrums für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (ZFG) aus den Bereichen Dokumentation, Public Relations, EDV Manager, Administration, Human Resources, die bereits für G. v. Minckwitz tätig waren, für die GBG arbeiten.
- Mit der Verabschiedung vom Bundes Angestellten Tarif (BAT) bestehen flexiblere Möglichkeiten der Anstellung von Mitarbeitern.

GABG e.V.:

- Der GABG e.V. bleibt weiterhin bestehen, um die Abwicklung der bisherigen Studienverpflichtungen zu gewährleisten, Fund Raising für Zwecke des nicht kommerziellen GABG-Vereins zu akquirieren und übergreifende Public Relations zu betreiben.
- Die positiven Ansätze der GABG in der Außendarstellung werden grundsätzlich beibehalten. Die GBG greift zurück auf das LOGO des GABG e.V., um an die bisher gute Außenwirkung und das Image des GABG e.V. anzuschließen.
- Die LOGO-Farbe Magenta rot wird beibehalten, die Brust aber rechtsbündig, der Schriftzug der GBG linksbündig dargestellt. Die unauffällige Drehung soll die unveränderte Gruppenidentität erhalten, das Image nach außen soll damit aufrechterhalten werden.



Abbildung 6: Logo der German Breast Group (GBG), GBG Forschungs GmbH

Diese Veränderungen sollen dazu beitragen, klinischer Forschung in Deutschland den ihr gemäßen Stellenwert zu geben. Diese Entwicklung ist in Deutschland als „Pioniertat“ zu bewerten. Es ist ein Versuch, die deutsche klinische Forschung zum Mammakarzinom an internationale Standards anzugleichen.

Durch das Herauslösen der Forschung aus den Strukturen der Universitätsklinik, soll mit der Konzentration auf das privatwirtschaftliche und -rechtliche Management klinischer Forschung, deren Entfaltung besser gelingen. Dies kann nur in enger Zusammenarbeit mit den Prüfarzten und allen anderen an klinischer Forschung teilnehmenden Personen in den Prüfzentren geschehen.

Die GBG bietet eine Plattform für klinische Studien zum Mammakarzinom für alle Studiengruppen in Deutschland. Hoffen wir, dass diese Chance genutzt wird.

Die Unabhängigkeit und die Integrationsmöglichkeiten der GBG sollen dazu beitragen, die Forschungsziele ohne die in dieser Arbeit beschriebenen hinderlichen Faktoren bei der Planung und Durchführung von klinischen Studien zu ermöglichen. Ob dies gelingt, wird die Zukunft zeigen.

VI Zusammenfassung

Klinische Forschung zum Mammakarzinom in Deutschland wird von zahlreichen Faktoren bestimmt. Um die förderlichen und hinderlichen Faktoren bei der Planung und Durchführung von klinischer Forschung darstellen zu können, werden diese am Beispiel der größten deutschen Brustkrebsforschungsgruppe, der German Adjuvant Breast Cancer Group, GABG, dargestellt. In die GABG-Studien wurden seit der Gründung der Forschungsgruppe im Jahr 1981 in 18 Studien 9.692 Patientinnen eingebracht.

Grundlage sind neben den Erfahrungen einer langjährigen Tätigkeit als Studienkoordinatorin dieser Forschungsgruppe die Ergebnisse einer schriftlichen und einer mündlichen Befragung der teilnehmenden Kliniken.

Diese Arbeit beleuchtet die bei der Planung zu berücksichtigenden Kriterien wie, z.B. rechtliche und finanzielle Grundlagen, Kooperation mit der Klinikverwaltung, mit der Pharmazeutischen Industrie und mit anderen Studiengruppen, die Abhängigkeit von Ethikkommissionen und von der Qualität der Zentren sowie das Interesse der Öffentlichkeit an klinischer Forschung generell.

Trotz förderlicher Einflüsse gibt es schon im Anfangsstadium einer klinischen Studie Defizite, die den Beginn einer Mammakarzinom-Studie in Deutschland behindern und teilweise sogar verhindern können.

Die Effizienz von klinischer Forschung zum Mammakarzinom in Deutschland könnte wesentlich besser sein, wenn klinische Forschung in Kooperation statt in einem Nebeneinander gleichartiger Studiengruppen zum Mammakarzinom mit den fast gleichen Studieninhalten stattfinden würde.

Bei der Durchführung der Studien zum Mammakarzinom gibt es im Rahmen der hier dargestellten Studiengruppe Ansätze, die die Effizienz von Studien bereits gesteigert haben. Dazu gehören positive Beispiele von gelungener Kommunikation mit den Prüfzentren, geeignete Fortbildungsangebote für Prüfärzte und für niedergelassene Ärzte sowie für das Dokumentationspersonal der teilnehmenden Kliniken.

Mit der Darstellung der hinderlichen Faktoren bei der Durchführung der Studien in der GABG werden die Defizite der klinischen Forschung zum Mammakarzinom in Deutschland beispielhaft vorgestellt. Defizite sind neben der geringen Stellung der klinischen Forschung in Deutschland in der mangelnden Institutionalisierung und den strukturellen Defiziten klinischer Forschung sowie in den daraus resultierenden rigiden Verwaltungsstrukturen zu finden. Zudem wird auf die fehlende Ausbildung für klinische Forschung und den kaum gelernten Umgang mit dem Patienten als hinderliche Faktoren hingewiesen. Die schlechten Arbeitsbedingungen für Prüfärzte, der ständige Prüfartzwechsell, sowie das geringe kulturelle Ansehen der klinischen Forschung in Deutschland sind weitere Gründe für die mangelnde Patienteneinbringung in Studien und für die zeitverzögerte Dokumentation von klinischen Studien. Die Verwertung der Studienergebnisse ist innerhalb der GABG, aber auch im internationalen Vergleich noch zu gering.

Zum Schluss werden Vorschläge für die Verbesserung der klinischen Forschung zum Mammakarzinom in Deutschland gemacht. Dazu gehört ihre bessere Institutionalisierung, mehr staatliche Förderung (DFG-Mittel) und damit die Stärkung der Unabhängigkeit von der Industrie, die vermehrte Kooperation zwischen allen beteiligten Gruppierungen, die Umsetzung des von der EU geforderten „einen Ethik-Votums“, die Aufstockung und bessere Bezahlung von Personal für klinische Forschung, die Einführung einer Ausbildung und die Verstärkung der Fort- und Weiterbildungsanstrengungen für klinische Forschung. Abgerundet wird dies durch die Forderung nach Qualitätssicherung durch GCP/ICH Konformität bei der Ausführung der mit klinischer Forschung verbundenen Tätigkeiten. Ziel sollte weiterhin die Steigerung der Veröffentlichungen der Forschungsergebnisse in internationalen Journalen, in der Fachpresse, aber auch in der Laienpresse sein. Nur so kann das Interesse der Öffentlichkeit und noch nicht erkrankter Frauen an klinischer Forschung in Deutschland geweckt werden.

Mit dem Ausblick auf eine Neustrukturierung der GABG durch Gründung der German Breast Group (GBG), einer Forschungs GmbH, die als Plattform für klinische Studien zum Mammakarzinom eine schnellere, zielgerichtetere und damit erfolgreichere Umsetzung klinischer Forschung in Deutschland mit verbesserter Therapie zum Wohle des Patienten anstrebt, wird diese Arbeit abgeschlossen.

VII Summary

Clinical research concerning mamma carcinoma in Germany is ruled by several factors. In order to show the furthering and hindering factors during planning and implementation of clinical research, those factors will be analysed looking at the biggest German research group on breast cancer, the German Adjuvant Breast Cancer Group, GABG. Since the founding of the GABG in the year 1981, 9692 patients were recruited in 18 trials.

The analysis is based not only on a long lasting experience as study coordinator of the research group mentioned above, but also on personal and written examination of the participating sites.

The dissertation takes into account those factors in the stage of planning as for example legal and financial background, cooperation with the administration of clinics, with pharmaceutical industry and with other study groups, the dependency on ethics committees and quality of sites as well as the interest of the public in general.

Despite all furthering influences the first stage of a clinical trial shows deficits, which can hinder or prevent a clinical trial from the very beginning.

The efficiency of clinical research concerning mamma carcinoma in Germany could be much better if clinical research were conducted cooperatively instead of the present situation in which similar study groups for mamma carcinoma work in parallel.

The study group analysed in this document shows approaches for the conduct of clinical trials in mamma carcinoma which already have raised the efficiency of trials e.g. positive examples of successful communication with the sites, adequate training for investigators, medical practitioners and documentation personnel of the participating sites.

Describing the hindering factors during the implementation of trials in the GABG the deficits of clinical trials in mamma carcinoma are introduced exemplified. Deficits are, aside from the low status of clinical research in Germany, the lack of institutionalisation and the structural deficits of clinical research as well as the resulting rigid administrative structures. Deficient training and poor educational preparation for contact with the patient are further hindering factors. The sub-standard working conditions for investigators, permanent change of investigators in the sites and the low cultural status of clinical research in Germany are more reasons for the low accrual of patients in clinical trials and for delayed documentation. The publication of study results in the GABG, but also in international comparison is too low.

In closing, proposals for the improvement of clinical research in mamma carcinoma in Germany are given. This includes better institutionalisation, more government aid (e.g. Deutsche Forschungsgesellschaft, DFG) and herewith the strengthening of industrial independence, stronger cooperation among all groups involved, the realisation of the "one clinical vote", the increase and better payment of personnel for clinical trials, the introduction of education and the reinforcement of training in clinical trials. The claim for quality assurance and GCP / ICH conformity while conducting clinical trials is one further request.

Another aim should be the increase of publications of study results in international journals, in the medical journalism, but also in the lay press. This is the only way to awaken the interest of the public and still healthy women in clinical research.

The dissertation finishes with view to the new structure of the GABG by founding the German Breast Group (GBG) Ltd. as platform for clinical trials of the mamma carcinoma, which should lead to quicker, more aim-oriented and more successful clinical trial research in Germany and better therapy for patients.

VIII Literaturverzeichnis

Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (2002): Krebs in Deutschland, Saarbrücken, 3. erweiterte und aktualisierte Auflage

Bild Zeitung (3.2.2000): Frankfurter Ärzte melden sensationelle Erfolge – Pille gegen Brustkrebs

Boston Consulting Group (BCG) (2001): Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands als Standort für Arzneimittelforschung und -entwicklung, Boston Consulting Group, München

Beckerling, Andrée (1999): Theorie und Praxis. Wie viele Ethikvoten sind nötig?, in: Deutsches Ärzteblatt 96, Heft 44

Costa, Serban (1998): Ein Kommentar zur klinischen Forschung in Deutschland am Beispiel der gynäkologischen Onkologie – Wege aus der Sackgasse, in: Geburtshilfe und Frauenheilkunde 58, S. 133 – 138, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Costa, Serban; von Minckwitz, Gunter (2001): Können Interessenskonflikte bei klinischen Studien beseitigt werden?, in: Hessisches Ärzteblatt, Vol. 6, S. 263-265

Comis, Robert L. et al. (2003): Public attitudes toward participation in cancer clinical trials, in: Journal of Clinical Oncology 2003, Jhg. 21, S. 830-835

Deklaration des Weltärztebundes (1996): Declaration of Helsinki, 48th Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, Oct.1996

Deutsch, Erwin (2002): Klinische Prüfung von Arzneimitteln. Eine Europäische Richtlinie setzt Standards und vereinheitlicht Verfahren, in: Forum DKG 02/2002, Jhg. 17, S. 38-42

Deutsche Forschungsgemeinschaft (2001): Denkschrift Klinische Forschung, Bonn 2001

Deutsche Krebshilfe (Hrsg.) (2001): Ziele und Erfolge, Bonn, Deutsche Krebshilfe e.V.

Deutsche Krebshilfe, Deutsche Krebsgesellschaft (2002): Klinische Studien, Die blauen Ratgeber, in: 01/2002, Nr. 39, Bonn

Der Spiegel (2002 a): Katastrophe für die Frauen, in: 15/2002, S. 202 - 212

Dietel, Manfred (1998): Aufgaben und Zukunft der universitären Forschung, in: Forum, DKG 01/1998, Jhg. 13, S. 23 ff.

Dunst, Jürgen (2001): Bedeutung der klinischen Forschung und internationale Konkurrenzfähigkeit, in: Forum, DKG, 03/2001, Jhg. 16, S. 40 ff.

Eiermann, Wolfgang on behalf of the GABG Study group (2001): High-dose epirubicin vs. standard-dose epirubicin-cyclophosphamide followed by CMF in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: First results of a randomised trial of the German Breast Cancer Study Group (GABG). Proc ASCO, 2001, 20: No.127

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (1992): Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy: 133 randomized trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women, in: Lancet, Vol. 339, 71-81, S. 1-15

Fehrmann, Klaus; Haasche, Annegret (1999): Patienteninitiative: Klinische Prüfung aus Sicht der Patienten, in: Forum, DKG, 14/1999, S. 715 - 718

Fisher, Bernhard (1992): The evolution of paradigms for the management of breast cancer. A personal perspective, in: Cancer Research, 52, S. 2371 – 2383

Flöhl, Rainer (1996): The cult of the individual (country profile Germany), in: Lancet, Vol. 348, S. 1631-1639

Frankfurter Allgemeine Zeitung (18.07.2001): Was sollen Mediziner lernen?

Frankfurter Allgemeine Zeitung (10.04.2002): Eierstockkrebs oft unzulänglich behandelt, Mängel bei Chirurgie und Chemotherapie, Impulse durch Studiengruppe

Ganten, Detlev (2001): Das „Wie“ und „Wozu“ der klinischen Forschung, in: Forum DKG, 01/1998, Jhg. 13, S. 21 ff.

Gnant, Michael (2000): Für die Austrian Breast Cancer Study Group, Impact of Participation in Randomized Clinical Trials on survival of women with Early Stage Breast Cancer – an Analysis of 7985 Patients, unveröffentlicher Vortrag beim ASCO 2000, San Francisco

Goldmann-Posch, Ursula (2000): Der Knoten über meinem Herzen. Brustkrebs darf kein Todesurteil sein: Therapien und andere Hilfen, München, Karl Blessing Verlag

Greenhalgh, Trisha (2000): Einführung in die Evidence Based Medicine, Bern, Verlag Hans Huber

Hägele, Ralf (2002): Aktuelle Fragen - europäische Trends. Voten von Ethik-Kommissionen im Rahmen klinischer Arzneimittelstudien, in: Forum DKG, 02/2002, S. 35-37

Hutchinson, David (1997): GCP-Handbuch für Prüfärzte: Ein praktischer Führer zu den Bestimmungen der Internationalen Kommission für Harmonisierung (ICH), Surrey, Brookwood Medical Publications

Jackisch, Christian et al. (2002): Dose-dense biweekly doxorubicin/docetaxel versus sequential neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin/cyclophosphamide/docetaxel in operable breast cancer: second interim analysis, in: *Clinical Breast Cancer*, Vol. 3, S. 276-280

Jaenicke, Fritz et al. (2001): Randomized adjuvant Chemotherapy trial in high risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1, in: *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 93, S. 913-920

Jonat, Walter et al. (2002): Goserelin versus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil as Adjuvant Therapy in Premenopausal Patients with Node-Positive Breast Cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study, in: *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 20, No. 24, S. 4628-4635

Journal für die Frau (1998): Sind die Hormone doch Schuld? Brustkrebs, 18/98, S. 85 - 98

Kaufmann, Manfred; Jonat Walter (1989): Adjuvant Chemo- and Endocrine Therapy Alone or in Combination in Premenopausal Patients (GABG Trial I), in: *Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer*, Springer Verlag

Kaufmann, Manfred et al (1993): Adjuvant Randomized Trials of Doxorubicin/Cyclophosphamide Versus Doxorubicin/Cyclophosphamide/Tamoxifen and CMF Therapy Versus Tamoxifen in Women with Node-Positive Breast Cancer, in: *Journal of Clinical Oncology*, Vol 11, No 3 (March), S. 454-460

Kaufmann, Manfred; v. Minckwitz, Gunter (1996): Das primäre Mammakarzinom. Vorschläge und aktuelle Aspekte zur adjuvanten systemischen Therapie, in: *Deutsches Ärzteblatt*, Jhg. 93/A, S. 755-758

Kaufmann, Manfred for the GABG (1998): Current Trials of the German Adjuvant Breast Cancer Group (GABG), in: *Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer VI*, Springer Verlag, S. 471-478

Kaufmann, Manfred; v. Minckwitz, Gunter (1999): Systemische Therapie metastasierter Mammakarzinome, in: *Deutsches Ärzteblatt* 96/A, S. 2509-2512

Kaufmann, Manfred (2003): Survival analyses from ZEBRA study: goserelin (ZOLADEX) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer, in: *European Journal of Cancer*, Vol. 39, S. 1711-1717

Kettner, Matthias (2002): Ethikberatende Gremien. Eine neue moralische Autorität?, in: *Forum DKG*, 02/2002, Jhg. 17, S. 43-45

Kreienberg, Rolf (1998): Aufgaben und Zukunft der klinisch-onkologischen Forschung, in: *Forum DKG*, 01/1998, Jhg. 13, S. 26 ff.

Kreienberg, Rolf; Volm, Tanja; Möbus, Volker (2002): Management des Mammakarzinoms, Berlin, Springer Verlag, 2. Auflage

Lara, Primo et al. (2001): Prospective evaluation of cancer clinical trial accrual patterns: identifying potential barriers to enrolment, in: Journal of Clinical Oncology, 19/ 2001; Jhg. 6, S. 1728-33.

Laupert, Anette (2002): Klinische Forschung: Kein Buch mit sieben Siegeln, in: Heilberufe, 03/2002, Jhg. 54, Urban und Vogel Verlag

Loibl, Sybille; von Minckwitz, Gunter (2002): Teilnahme an Studien lohnt sich, in: Gynaecologic Tribune, Vol. 3 (21), S. 2

Maass, Heinrich; Jonat, Walter (2000): "3 versus 6 Cycles of CMF in Breast Cancer Patients with 1 to 9 Positive Nodes: Results of the German Breast Cancer Group (GABG) III Trial", unveröffentlichter Vortrag, ASCO, New Orleans, Abstract No: 283

Maass, Heinrich (2001): „ Die Geschichte der German Adjuvant Breast Cancer Group“: Vortrag zur 20-Jahr Feier der GABG, Hamburg 2001

Marx, Franz Josef (1998): Sind die Voraussetzungen für Klinische Forschung gegeben? – Kontra, in: Forum DKG, 01/1998, Jhg. 13, S. 34 ff.

Medicare (2003): Uninsured in America, www.kff.org/content/2000/3013/keyfacts am 14.3.2003

Metgen, Jürgen (2001): Klinische Prüfung? Leider keine Zeit, in: Deutsche Zeitschrift für Klinische Forschung, Magazin für die Pharmazeutische Industrie, Präfärzte und die Klinik (DZKF), 3/4 Sauerlach

Neis, Wolfgang (1995): Handlungsbedarf. W. Neis zur klinischen Arzneimittel-forschung in Deutschland, in: Medizinische Wochenzeitschrift München, 137, Nr.17

Picardie, Ruth (1999): Es wird mir fehlen, das Leben. Reinbek bei Hamburg, Rowohlt Verlag

Raab, Günter (2003): GEPARTRIO-Studie - Prävention Chemotherapie-induzierter Anämien, Remission, Vol. 2-2003

Rauschecker, Helmut (1998) for the German Breast Cancer Study Group: Eight-Year results of a Prospective Non-randomized Study on therapy of Small Breast Cancer, in: European Journal of Cancer, Vol. 34, No. 3, S. 315-323

Sauerbrei, Willi (2000) for the German Breast Cancer Study Group: Randomized 2 x 2 Trial Evaluating Hormonal Treatment and the Duration of Chemotherapy in Node-Positive Breast Cancer patients: An Update Based on 10 Years` Follow Up, in: Journal of Clinical Oncology, Vol. 18, No 1, S. 94 -101

Scheurlen, Hans; Schumacher, Martin (1982): Planning Breast Cancer Trials in the Federal Republic of Germany, in: Statistical Software newsletter, Vol. 8, No. 2

Schmoll, Hans-Joachim (2002): Krebsforschung und Krebstherapie in Deutschland: Die Motivation ist hoch – die Mittel knapp – der Output gering, in: Journal Onkologie, 02/2002, S. 4-6

Schumacher, Martin; Schulgen, Gabi (1994): Planung und Auswertung klinischer Studien, Schriftenreihe des Instituts für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik der Albert-Ludwigs Universität Freiburg, Vol. 1, Version 2.1

Schumacher, Martin; Schulgen, Gabi (2002): Methodik klinischer Studien, Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung, Berlin, Heidelberg

Sickmüller, Barbara (1995): Klinische Arzneimittelprüfungen in der EU, Grundsätze für Standards der Guten Klinischen Praxis (GCP) bei der Durchführung von Studien mit Arzneimitteln am Menschen in der EU, in: EG-GCP-Note for Guidance, Aulendorf, Editio Cantor Verlag

Stapff, Manfred (2001 a): Arzneimittelstudien, Ein Handbuch zur Durchführung von klinischen Prüfungen für Ärzte und medizinisches Assistenzpersonal, München, W. Zuckschwerdt Verlag

Stapff, Manfred (2001 b): Vorbereitung einer klinischen Studie, in: Deutsche Zeitschrift für Klinische Forschung, 3/4 2001, S. 22 ff

Stock, Günter (1998): Ist Klinische Forschung aus Sicht der pharmazeutischen Industrie möglich? – Kontra, in: Forum DKG, 01/1998, Jhg. 13, S. 37 ff.

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (Hrsg.) (1999): Klinische Forschung in Deutschland – Eine Standortbestimmung, in: Zur Sache 2, Bonn

Victor, Norbert (1997 a): Situation der klinischen Forschung in Deutschland, in: Onkologie, Ausgabe 20, S. 490-493

Victor, Norbert (1997 b): Nur am Wochenende, auf ein Wort: Warum ist die klinische Forschung in Deutschland schwach?, in: Die Zeit, 30.1.1997

von Minckwitz, Gunter et al. (1999): Maximized Reduction of Primary Breast Tumor Size Using Preoperative Chemotherapy with Doxorubicin and Docetaxel, in: Journal of Oncology, Vol. 17, No 7, S. 1999 - 2005

von Minckwitz, Gunter (2000): Präoperative systemische Behandlung primärer, operabler Mammakarzinome mit Anthrazyklinen und Taxanen, Habilitationsschrift für das Fach Frauenheilkunde und Geburtshilfe, FB Humanmedizin, Frankfurt am Main

von Minckwitz, Gunter (2001 a): Internationale Kooperation bei klinisch-onkologischen Studien, Erfahrungen eines Studienleiters, in: Forum DKG, 06/2001, S. 43-45

von Minckwitz, Gunter et al. (2001 b): Dose-Dense Doxorubicin, Docetaxel, and Granulocyte Colony-stimulating Factor Support With or Without Tamoxifen as Preoperative therapy in Patients With Operable Carcinoma of the Breast: A Randomized, controlled, Open Phase II b Study, in: Journal of Clinical Oncology, Vol. 19, No 15, S. 3506-3515

von Minckwitz, Gunter (2002 a): Prävention mit Goserelin und Ibandronat bei prämenopausalen Frauen mit familiärem Mammakarzinomrisiko – Erste Erfahrungen der GISS-Studie, Poster, 54. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Düsseldorf, Sept. 2002

von Minckwitz, Gunter (2002 b): An eight weeks dose – Dense versus 24 Weeks sequential Adriamycin/Docetaxel combination as Preoperative Chemotherapy in operable Breast Cancer. Preliminary Results of the GEPARUO-Trial, Cancer Conference Highlights, Vol. 6, S. 6-8

Weber, Hans-Joachim (2001): Chancen klinischer Forschung. Die Zusammenarbeit mit wissenschaftlichen Einrichtungen aus Sicht eines pharmazeutischen Herstellers, in: Forum DKG, 03/2001, S. 48-50

Weber, Hans-Joachim (2002): „Notwendigkeit der Entwicklung eines Berufsbildes zur Sicherung der Qualität klinischer Forschung in Deutschland“. Unveröffentlichter Vortrag, Erstes Deutsches Bundesweites Treffen der Studienassistentinnen im Prüfzentrum, Frankfurt, 2002.

Weiss, Raymond B. et al (2000): High-dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer: an on-site review of the Bezwoda study, in: The Lancet, Vol.355, S. 999-1003

Wessler, Ignaz (2002): Ethik-Kommissionen: Sand im klinischen Wissenschaftsbetrieb? in: Forum DKG 02/2002, Jhg. 17, S. 32-34,

Wilber, Ken (1996): Mut und Gnade, München, Goldmann Verlag

Witte, Peter Uwe et al. (2000): Ordnungsgemäße Klinische Prüfung, in: Good Clinical Practice, Berlin, Habrich Verlag

Zander, Axel et al. (1996): High Dose mitoxantrone with thiotepa, cyclophosphamide and autologous stem cell rescue for high risk stage II and stage III breast cancer, for the German GABG-4/EH-93-Study, in: Bone marrow transplantation, Vol. 18, S. 24-25

Zylka-Menhorn, Vera (1994): Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie: Die klinische Forschung ist in Deutschland defizitär, in: Deutsches Ärzteblatt 94, Heft 16/A-1033

IX Abkürzungsverzeichnis

ABCSG	Austrian Breast Cancer Study Group
AC	Adriamycin
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AMG	Arzneimittelgesetz
ANZBCTG	Australian New Zealand Breast Cancer Trialist Group
ARNO	Arimidex, Nolvadex
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASG	Adjuvante Studiengruppe
B.I.G.	Breast International Group
BCG	Boston Consulting Group
BCIRG	Breast Cancer International Research Group
BET	Brusterhaltende Therapie
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMBF	Bundesministerium für Forschung und Bildung
BMFT	Bundesministerium für Forschung und Technologie
CECOG	Central European Cooperative Group
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat, 5 Fluorouracil
COX	Celecoxib
CRF	Case Report Form
CRO	Contract Research Organisation
CRS	Creative Research Solutions GmbH
DCIS	Ductales Carcinoma in situ
DFG	Deutsche Forschungsgesellschaft
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
DMC	Data Monitoring Committee
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group
EBM	Evidence Based Medicine
EC	Epirubicin
ECCO	European Cancer Conference
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society of Medical Oncology
EU	Europäische Union
FAZ	Frankfurter Allgemeine Zeitung
FDA	Food and Drug Administration
GABG	German Adjuvant Breast Cancer Group
GBG	German Breast Group
gbsg	Gynecological Breast Cancer Study Group
GCP/ICH	Good Clinical Practice / International Conference on Harmonization
GEPARDO / GEPARDUO / GEPARTRIO	German Preoperative Adriamycin-Docetaxel Study
IBCSG	International Breast Cancer Study Group
ICCG	International Collaborative Cancer Group
JCO	Journal of Clinical Oncology
KID	Krebsinformationsdienst

KKS	Kompetenzzentrum für Klinische Forschung
LKP	Leiter klinische Prüfung
M	Metastasen
MCa	Mammakarzinom
MPG	Medizinproduktegesetz
MZ	Methodisches Zentrum
NCI	National Cancer Institute
NIH	National Institute of Health
N	Nodalstatus
NOGGO	Nord-ostdeutsche Gesellschaft für gynäkologische Onkologie
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NX	Vinorelbin, Capecitabin
PSV	Prestudy Site Visit
RiLi	EU Richtlinie
SAE	Serious Adverse Event
SKM	SKM Oncology Research GmbH
SLK	Studienleitkommission
SOP's	Standard Operating Procedures
T	Tumor
TAC	Taxotere, Adriamycin
TAM	Tamoxifen
TBP	Therapy Beyond Progression
UFK	Universitätsfrauenklinik
VfA	Verband forschender Arzneimittelunternehmen
WBC	Westdeutsches Brustzentrum
WSG	Westdeutsche Studiengruppe
ZEBRA	Zoladex Early BReast cancer Association
ZFG	Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

X Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verbesserte Überlebensrate für Patientinnen in Studien (vgl. Gnant, 2000)	61
Abbildung 2: Logo der German Adjuvant Breast Cancer Group e.V. (GABG)	75
Abbildung 3: Kittelkarte zu den GABG-Studien (1998)	76
Abbildung 4: GABG-Kongress-Stand	79
Abbildung 5: Organe der GBG Forschungs GmbH	152
Abbildung 6: Logo der German Breast Group (GBG), GBG Forschungs GmbH	153

XI Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Entwicklung der Anzahl teilnehmender Kliniken in der GABG	24
Tabelle 2: Anzahl der Studien der teilnehmenden Kliniken	25
Tabelle 3: Anzahl der Kliniken mit der Anzahl der Patientinnen in den GABG Studien	26
Tabelle 4: Erfahrung der GABG Kliniken mit klinischen Studien	27
Tabelle 5: Art der Klinik	27
Tabelle 6: Anzahl der gynäkologischen Betten mit primärem Mammakarzinom	27
Tabelle 7: Anzahl Patientinnen mit primärem Mammakarzinom	28
Tabelle 8: Arbeitstreffen für Ärzte der GABG-Kliniken	80
Tabelle 9: Arbeitstreffen für Dokumentare der GABG-Kliniken	86
Tabelle 10: Dokumentation der Studien in den GABG-Kliniken	113
Tabelle 11: Zeitpunkt der Dokumentation in den GABG-Kliniken	114
Tabelle 12: Gründe für die Nicht-Einstellung von Personal in GABG-Kliniken	115
Tabelle 13: Personelle Unterstützung und gesteigerte Patientinnenrekrutierung	115
Tabelle 14: Gehälter von Studienassistentinnen im Prüfzentrum im Jahr 2001	119

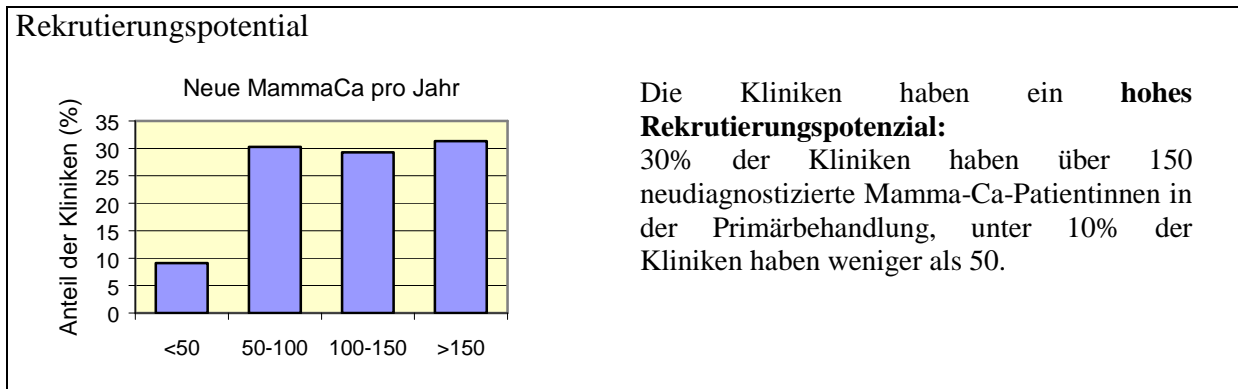
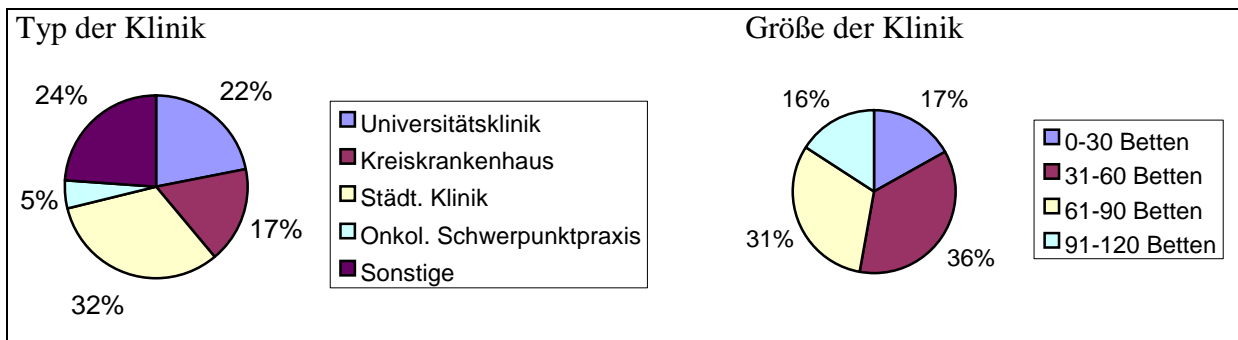
XII Anhang

1 Ergebnisse der Mitgliederbefragung GABG

Da die GABG eine Vielzahl neuer Studienprojekte mit vielfältigen Anforderungen in Angriff genommen hat, haben wir einige Basisdaten erhoben, die über die Kapazitäten unserer teilnehmenden Kliniken zur Durchführung von Studien Auskunft geben.

Ende **Mai 2001** wurden dazu **Fragebögen an alle 146 GABG-Kliniken** verschickt. Die Rücklaufquote von 70% ist mit 100 auswertbaren Fragebögen als sehr gut zu bezeichnen. Die Ergebnisse* wurden auf der Mitgliederversammlung am 22. Juni 2001 präsentiert. Auszüge wollen wir hier kurz vorstellen.

Klinikprofil



Teilnahme an klinischen Studien

Studientyp:	Phase I	Phase II	Phase III	International
Anzahl der Kliniken:	25	57	95	57

* Bei den meisten Fragen waren **Mehrfachnennungen möglich**, daher ergeben sich unterschiedliche Gesamtzahlen

Therapieprofil

Folgende Fragen und Antworten geben Auskunft über das Therapieprofil der GABG-Mitglieder

Die adjuvante Therapieentscheidung wird induziert vom	
Klinikchef	75
Oberarzt	69
Assistent	6

Die Behandlung der Chemotherapiepatientinnen erfolgt	
ambulant	69
teil-stationär	37
stationär	52
über niedergel.	18
Onkologen/Gynäkologen	
Sonstiges	1

Eine interdisziplinäre Tumorkonferenz findet statt	
nein	11
mit Gynäkologie	66
mit Innerer Medizin	48
mit Pathologie	61
mit Radiologie	70
mit Radiotherapie	69
mit Sonstigen	21
89% der Kliniken haben eine interdisziplinäre Tumorkonferenz!	

Die Nachsorge wird durchgeführt	
stationär im Haus	18
ambulant im Haus	76
bei < 3 niedergel.	16
Onkologen/Hämatologen	
bei > 3 niedergel.	23
Onkologen/Hämatologen	
bei niedergel. Gynäkologen	13
mit regelmäßigem Telefonkontakt	37
ohne regelmäßigen Telefonkontakt	22
Die Nachsorge erfolgt überwiegend im Haus und zwar vor allem ambulant.	

Studienprofil

Folgende Fragen und Antworten geben Auskunft über das Studienprofil der GABG-Mitglieder:

Wer dokumentiert die Studien?	
Klinikchef	13
Oberarzt/ärztin	56
Assistent/in	78
AiP	15
Studienschwester	9
Dokumentar/in	16
Sonstige	4

Wann werden die Studien dokumentiert?	
während der Regelarbeitszeit	57
im Nachtdienst	39
bezahlte Überstunden	5
unbezahlte Überstunden	72

Nur in wenigen Kliniken werden die Studien von Dokumentaren dokumentiert. Die überwiegende Arbeit wird von Assistenzärzten geleistet. In vielen Fällen macht dies aber auch der Oberarzt oder gar der Klinikchef selber. Ein Großteil der Dokumentationsarbeit erfolgt während des Nachtdienstes und in unbezahlten Überstunden.

Könnten Sie mehr Patientinnen in Studien behandeln, wenn Sie personelle Unterstützung hätten?	
nein	22
<u>Welcher Art?</u>	
ja, Ärzte	36
ja, Studienschwestern	45
ja, Dokumentare/innen	46
ja, Sonstige	2

Wenn Sie keine Studienschwester bzw. Dokumentar/in haben, was hindert Sie an der Einstellung?	
kein Bedarf	4
Verwaltung sieht keinen Bedarf	8
Verwaltung stellt dafür grunds. keine Mittel zur Verfügung	36
Verwaltung stimmt zu, wenn Drittmiteleingang gesichert	31
Verwaltung stimmt nur zu, wenn Drittmittel <u>vor</u> Studienbeginn eingehen	14
kein Arbeitsplatz/Arbeitsmittel vorhanden	5
bisher kein geeignetes Personal gefunden	3
Sonstiges	9

Die meisten Kliniken könnten mehr Studien durchführen, wenn mehr Personal zur Verfügung stände, vor allem fehlt es an Dokumentaren und Studienschwestern. Haupthinderungsgrund für das Einstellen von mehr Personal ist die mangelnde Finanzierung durch Verwaltung und Drittmittel.

2 Frageleitfaden für Prüfarzte der GABG-Kliniken

1 Rekrutierung von Patientinnen

- 1.1 Wann und von wem erfährt die Patientin zuerst von der Existenz von Studien?
- 1.2 Wer rekrutiert die Patientinnen?
- 1.3 Wieviel Zeit (benötigt derjenige) haben Sie für ein Aufklärungsgespräch?
- 1.4 Wann führen Sie die Aufklärungsgespräche durch? (abends, morgens, nach wievielen Dienststunden?)
- 1.5 Sehen Sie eine Möglichkeit, diese Aufgaben zu delegieren?
- 1.6 Sind die Aufklärungsgespräche für Sie unangenehm?
- 1.7 Welches sind die hauptsächlichen Probleme mit der Patientin im Aufklärungsgespräch?
- 1.8 Kennen Sie die Patientin vorher?
- 1.9 Ist die Patientin über ihre Diagnose (nach OP) vor dem Aufklärungsgespräch informiert?
- 1.10 Wo sehen Sie die Hauptprobleme bei der Rekrutierung von Patientinnen?
- 1.11 Gibt es mit der Rekrutierung in größeren Kliniken bzw. Universitätskliniken Schwierigkeiten?
- 1.12 Wieviele Patientinnen von 100 Patientinnen pro Jahr rekrutieren Sie tatsächlich?
- 1.13 Welche Verbesserungsvorschläge haben Sie für die Rekrutierung von Patientinnen?

2 Dokumentation in der Klinik (Primärdokumentation)

- 2.1 Wie gehen Sie bei der Dokumentation der Patientinnen vor?
(Nachsorge Dokumentation nach zeitlicher Reihenfolge der Einbestellung der Patientinnen oder nach dem fälligen Termin?)
- 2.2 Wie gewährleisten Sie die Identifikation der Patientin anhand der Patientinnenummer?
- 2.3 Haben Sie eine Liste mit Patientinnen Nummer, Namen und Geburtsdatum der Patientinnen?
- 2.4 Welche Büroorganisation haben Sie? (Zugang zu Kopierer, Fax, Telefon?)
- 2.5 Wie erreichbar sind diese Geräte für Sie?
- 2.6 Wäre es Ihrer Meinung nach sinnvoll einen Patientinnenpass mit sämtlichen Nachsorgeterminen für Studienpatientinnen zu erstellen?
- 2.7 Könnten Sie sich vorstellen, dass ein Zeitplan für Einbestellung und /oder Dokumentation pro Patientin eine Unterstützung für Sie wäre ?
- 2.8 Wann füllen Sie die Dokumentationsbögen aus? (z.B. Bogen 01 und 02 gleich bei der Randomisation, Nachsorgebögen gleichzeitig mit der tatsächlichen Nachsorge der Patientin?)
- 2.9 Wie lange dauert es im Durchschnitt bis Sie ihre Patientinnenakte haben?
- 2.10 Wo werden die Patientinnenakten aufbewahrt (Archiv)?
- 2.11 Welche Unterstützung haben Sie bei der Dokumentation (Sekretariat, Dokumentar)?
- 2.12 Wieviel Zeit benötigen bzw. haben Sie für die Dokumentation (wöchentlich, monatlich, vierteljährlich, halbjährlich)?
- 2.13 Wäre es wünschenswert das Pflegepersonal in die Studien mit einzubeziehen? Wird das Pflegepersonal mit einbezogen?

- 2.14 Wieweit ist Ihre Dokumentation EDV gestützt?
- 2.15 Welche Vereinfachungen könnte ihrer Meinung nach die EDV-gestützte Dokumentation bringen?

3 Dokumentation der Nachsorge

- 3.1 Wie ist die Nachbeobachtung der Patientinnen gesichert (z.B. bei Umzug oder Tod der Patientin, Nachforschungen beim niedergelassenen Kollegen, bei der Patientin selbst oder beim Standesamt)?
- 3.2 Halten Sie die Adressen der Patientinnen und der niedergelassenen Ärzte fest?
- 3.3 Sollte die Nachsorgedokumentation in externe Hände gegeben werden?
- 3.4 Wie stellen Sie die Kooperation mit den niedergelassenen Ärzten sicher?
- 3.5 Haben Sie Kontakt zu den niedergelassenen Ärzten, die die Nachsorge durchführen?
- 3.6 Sind die niedergelassenen Kollegen kooperativ?
- 3.7 Wie beeinflussen Sie die Kooperation?
- 3.8 Was machen Sie, wenn Sie eine Patientin in die Studie einbringen möchten und der behandelnde Arzt nicht kooperativ ist (z.B. kein Rekrutierungsgespräch)?
- 3.9 Wären Monitor-Besuche eine Hilfe?
- 3.10 Sehen Sie Verbesserungsvorschläge speziell für die Dokumentation?

4 Finanzierung

- 4.1 Bekommen Sie als rekrutierende oder dokumentierende Ärztin eine finanzielle Vergütung?
- 4.2 Wer erhält tatsächlich die Honorierung für die Dokumentation?
- 4.3 Wäre eine bessere finanzielle Abgeltung ein Anreiz für mehr Rekrutierung und bessere Dokumentation?
- 4.4 Welche Verbesserungsvorschläge haben Sie bezüglich der Finanzierung?

5 GABG Studien

- 5.1 Steht Ihrer Meinung nach das Studiendesign mit dem Erfolg der Studien im Zusammenhang?
- 5.2 Sind andere Studien für Sie interessanter (z.B. weil neue Medikamente ausprobiert werden, weil es mehr Sponsoring gibt)?
- 5.3 Gibt es unterschiedliche Interessen der Ärzte an den GABG-Studien (A, B, D, E, G)?
- 5.4 Wie könnte die GABG Sie besser unterstützen (z.B. Studienmedikation, oder PR in Form von Informationsveranstaltungen für niedergelassene Ärzte von zentraler Stelle)?
- 5.5 Welche Verbesserungsvorschläge haben Sie für die GABG Studien insgesamt?

6 Gestaltung des Studientreffens und der Materialien der GABG? (offene Frage)

3 Abgeschlossene GABG Studien

GABG I Studie

Bereits 1979 wurde unter dem Internisten Peter Drings die erste randomisierte Studie begonnen. Die erste GABG-Studie begann 1981 mit dem von Fred Kubli, Manfred Kaufmann, Heinrich Maass und Walter Jonat entwickelten Studiendesign.

Das Studiendesign der GABG I hat unterschieden nach low risk und high risk Patientinnen:

low risk	high risk
N 1-3 + rezeptor-positiv	N 4 + rezeptor-positiv oder N + rezeptor-negativ
OP + 6 x CMF	OP + 8 x AC
30 mg TAM 2 J.	30 mg TAM 2 J.

Die CMF-Chemotherapie mit Tamoxifen in der rezeptor-positiven low risk-Gruppe unter der Leitung von M. Kaufmann basierte auf folgenden Grundlagen:

1. Die Ergebnisse der klassischen Bonadonna-CMF-Studie hatten gezeigt, dass postmenopausale Patientinnen relativ wenig von der Chemotherapie profitierten.
2. Beim metastasierten Mammakarzinom war inzwischen gesichert, dass Östrogenrezeptorpositive Patientinnen die gleichen Remissionsraten erreichten wie unter einer CMF-Chemotherapie mit in der Regel längeren Remissionsdauern. Dieses Ergebnis wurde insbesondere an postmenopausalen Patientinnen im Rahmen des ersten Bethesda-Meetings des NIH diskutiert.

Damit war ein entsprechendes Konzept für eine adjuvante Therapie ethisch vertretbar, insbesondere bei Patientinnen mit einem geringeren Risiko. In der damaligen Zeit wurden in der Regel nur nodal-positive Patientinnen adjuvant behandelt.

Die low risk-Gruppe, rezeptor-positiver Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten wurde unabhängig vom Menopausenstatus randomisiert behandelt mit 6 x CMF oder mit 30 mg Tamoxifen pro Tag für 2 Jahre. High risk Patientinnen, rezeptor-positiv, mit 4 und mehr befallenen Lymphknoten sowie alle rezeptor-negativen Patientinnen wurden randomisiert behandelt mit 8 Zyklen AC versus AC plus Tamoxifen. Beide Konzepte waren zu Beginn der 80er Jahre hochaktuell und sind es (im Prinzip) nach wie vor. Sie flossen ein in die seit 1990 regelmäßig von Richard Peto erstellten Metaanalysen, so dass die GABG später Mitglied der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) wurde.

Eine möglichst schnelle Einbringung von Patientinnen in die nachfolgende Studie war wünschenswert, da ähnliche rezeptororientierte Studien mit einem alleinigen endokrinen Behandlungsarm in Kürze zu erwarten waren.

Die GABG II-Studie

Die GABG II-Studie folgte 1982 von Fred Kubli, Manfred Kaufmann, Heinrich Maass und Walter Jonat mit einem Design für nodal-negative, rezeptor-positiv low risk Patientinnen. Randomisiert wurde Tamoxifen 30 mg für 2 Jahre gegen eine unbehandelte Kontrolle. Nach heutiger Sicht stellt dies ein für die damalige Zeit sehr

innovatives Studiendesign dar. An dieser Studie war nur ein Teil der GABG-Kliniken beteiligt.

Das Studiendesign der GABG II:

Tamoxifen 30 mg, 2 Jahre
OP
Keine Therapie

Die GABG III-Studie

Auch die GABG III Studie begann 1986 unter der Konzeption der ursprünglichen Studiengruppe mit Fred Kubli, Manfred Kaufmann, Heinrich Maass, Walter Jonat.

Das Konzept beruhte auf dem damaligen Trend, eine effektive adjuvante Therapie bei möglichst gut erhaltener Lebensqualität durchzuführen. Es mußte also geprüft werden, ob eine kurzfristig durchgeführte Chemotherapie nach dem klassischen Dosierungsschema nach Bonadonna bei allen Patientinnen die gleiche Wirksamkeit aufweisen würde. Basis hierfür war ebenfalls die Bonadonna-Studie, die die Überlegenheit von 6 Zyklen CMF über die klassischen 12 Zyklen zeigte.

Bei den rezeptor-positiven postmenopausalen Patientinnen mit gleichem Nodalstatus wurde die auch nach der letzten St. Gallen-Konferenz immer noch aktuelle Frage überprüft, ob die Kombination von Chemo- und endokriner Therapie derjenigen der alleinigen Chemotherapie überlegen ist. Bei einer high risk-Gruppe mit mehr als 10 befallenen Lymphknoten wurde die damals keineswegs geklärte Frage überprüft, ob eine Doxorubicin-haltige Kombination dem klassischen CMF überlegen sei. Die rezeptor-positiven Patientinnen wurden zusätzlich mit Tamoxifen behandelt.

In einer multizentrisch randomisierten Studie wurde bei Patientinnen mit 1-9 befallenen Lymphknoten, prämenopausal rezeptor-unabhängig, postmenopausal rezeptor-negativ 3 x CMF (500/40/600 mg/m² Tag 1 und 8 i.v. alle 28 Tage) mit 6 x CMF verglichen.

Das Studiendesign der GABG III für postmenopausale, rezeptor-negative Patientinnen:

3 x CMF
OP
6 x CMF

Die GABG IV-Studien

Zur weiteren Verbesserung bisheriger Therapiekonzepte beim primären Mammakarzinom und zur Reduktion der operativen, systemischen und radiologischen Radikalität sowie zur Verbesserung der bisherigen Lebensqualität wurden Anfang der 90er Jahre die GABG IV-Studien konzipiert.

In den Therapiestudienarmen sollte verglichen werden:

1. Rezidivfreie Überlebenszeit (Zeit bis Rezidiv oder Tod ohne Rezidiv)
2. Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen
3. Toxizität und Nebenwirkung
4. Lebensqualität

Bei der Analyse fast aller randomisierten adjuvanten Therapiestudien im Rahmen von Metaanalysen zeigte sich bei fast allen Frauen mit nodal-negativem und nodal-positivem Mammakarzinom ein deutlicher Gewinn durch eine adjuvante systemische Therapie. Das Ausmaß des Nutzens hing dabei vor allem von einzelnen Risikofaktoren wie z.B. Lymphknotenbefall, Menopausen- und Rezeptorstatus ab.

Vor diesem Hintergrund wurde der Fragestellung nachgegangen, welche Behandlung sich als wirksamer erweisen würde. Geprüft wurden:

1. Chemotherapie versus Hormontherapie bei prämenopausalen Patientinnen
2. Chemotherapie versus Chemohormontherapie
3. Resistenzumgehung durch sequentielle Hormontherapie.

Im Rahmen der GABG IV Studien A-E wurde daher u.a. zwischen dem Ausmaß der Lymphknotenbeteiligung, dem Rezeptorstatus und dem Menopausenstatus unterschieden (s. Kapitel IV 1.2.1):

- Waren keine Lymphknoten befallen, wurde die prämenopausale Patientin, rezeptor-positiv, zu 3x CMF Chemotherapie oder zu zwei Jahren endokriner Therapie randomisiert (**Studie A, Studienleitung G. v. Minckwitz**).

- Die rezeptor-negative, prämenopausale Patientin mit 0-3 befallenen Lymphknoten bekam 3 x CMF oder bei 4-9 befallenen Lymphknoten 4 x EC gefolgt von 3 x CMF und wurde randomisiert zu zwei Jahren nachfolgender endokriner Therapie oder keiner weiteren Therapie (später Zulassung auch der rezeptor-positiven Patientin mit 1-9 befallenen Lymphknoten) (**Studie B, B*, Studienleitung M. Kaufmann**).

- Bei der rezeptor-positiven, postmenopausalen Gruppe mit 0-9 befallenen Lymphknoten wurde der Vergleich einer länger dauernden Tamoxifen-Behandlung (5 Jahre) mit der sequentiellen Behandlung mit Tamoxifen gefolgt von einem Aromatasehemmer überprüft. Die frühere Studie C wurde in die ARNO-Studie überführt. Diese Studie wird in Kooperation mit der österreichischen Mammakarzinom-Studiengruppe, ABCSG, R. Jakesz ausgewertet. Von 1995 bis 2002 wurden 1059 Patientinnen, davon 532 in den Nolvadex-Arm und 527 in den Arimidex-Arm randomisiert.

Diese Studie hat vor dem Hintergrund der weltweit durchgeführten ATAC Studie (Arimidex and Tamoxifen alone or in combination) an Bedeutung gewonnen. Dort konnte gezeigt werden, dass Arimidex allein besser wirkt als Arimidex und Tamoxifen in Kombination. (**ARNO-Studie, Studienleitung W. Jonat, M. Kaufmann**).

Die rezeptor-negative, postmenopausale Patientin bekam bei 0-3 befallenen Lymphknoten 3 x CMF oder bei 4-9 befallenen Lymphknoten 4 x EC gefolgt von 3 x CMF und wurde randomisiert zu zwei Jahren nachfolgender endokriner Therapie oder keiner weiteren Therapie. Zugrunde lag die Überlegung, im Anschluss an die Chemotherapie rezeptor-positive Tumorklone zu erreichen. (**Studie D, D*, Studienleitung M. Kaufmann**).

- Bei 10 oder mehr befallenen Lymphknoten wurde die Standardtherapie mit 4 x EC gefolgt von 3 x CMF verglichen mit einer höherdosierten Monochemotherapie (E 120 mg/m²), in beiden Fällen simultan zu einer vom Menopausenstatus abhängigen endokrinen Therapie (**Studie E, Studienleitung W. Eiermann**).

- Operation mit oder ohne Axilladissektion bei Patientinnen > 70 Jahre, T < 3cm. Diese Studie wurde in Kooperation mit der International Breast Cancer Study Group (IBCSG, A. Goldhirsch) durchgeführt und gemeinsam ausgewertet (**Studie G, Studienleitung M. Kaufmann**).

Die GABG IV-Studien wurden Ende 2000/Anfang 2001, die ARNO-Studie Mitte 2000 für die Rekrutierung geschlossen.

Die ZEBRA-Studie (Zoladex Early Breast cancer Association)

Gleichzeitig mit der GABG IV wurde die seit 1990 laufende internationale ZEBRA-Studie gemeinsam mit den Kliniken der BMFT-Studiengruppe im Rahmen der GABG unter Leitung von W. Jonat und M. Kaufmann durchgeführt. Nach Abschluss der Rekrutierung wurde das dafür in Frage kommende Patientinnenkollektiv in die B-Studie überführt (**Studienleitung W. Jonat und M. Kaufmann**).

Die ZEBRA Studie wurde durchgeführt

- als offene randomisierte multizentrische europäische Vergleichbarkeitsstudie
- mit 1.640 prä- und perimenopausalen Patientinnen < 50 Jahre
- mit nodal positiven Patientinnen (Stadium 2).

Das Studiendesign der ZEBRA-Studie

Zoladex 3,6 mg/28 Tage, 2 Jahre
 OP
 6 x CMF

Die GABG V Studien - Primär Systemische Therapiestudien

Mit den von Gunter v. Minckwitz initiierten Studien hat ein Paradigmenwechsel zu primär systemischen Therapiestudien stattgefunden. Die präoperative - oder auch neo-adjuvant genannte - Chemotherapie hat eine neue Dimension der Behandlung eingeführt, die es schon vor der Operation der Patientin ermöglicht, das Ansprechen des Tumors festzustellen.

GEPARDO Studie (German Preoperative Adriamycin Docetaxel Study)

In den Jahren 1998 bis 1999 wurden 250 Patientinnen in die erste randomisierte, präoperative Studie eingebracht. Die dosisintensivierte Adriamycin-Docetaxel Chemotherapie mit oder ohne Tamoxifen beim operablen Mammakarzinom zeigte keinen Unterschied in den Therapiearmen. Nachgewiesen wurde, dass eine dosisdichte primäre Chemotherapie mit Anthrazyklinen und Taxanen sicher und schnell wirksam ist und dass Tamoxifen nicht zu einer Wirksamkeitssteigerung führt.

Das Studiendesign der GEPARDO-Studie

(> 70 J., A DOC
 Klin.T ≥ 3cm, **OP** (post OP Tamoxifen 5 J.)
 N0-2, M0) A DOC + Tamoxifen 20

GEPARDUO Studie (German Preoperative Adriamycin Docetaxel Study)

Mit der nachfolgenden GEPARDUO-Studie wurde ein Arm der GEPARDO Studie (A DOC und Tamoxifen) mit einem Arm der NSABP-Studie (B 27) (AC gefolgt von DOC x 4 mit Tamoxifen 20mg) verglichen. In den Jahren 1999 bis 2001 wurden 913 Patientinnen in die Studie eingebracht. Die GEPARDUO-Studie wurde im Sommer 2001 vorzeitig beendet, da unter dem AC – DOC Schema eine deutlich höhere pCR-Rate beobachtet wurde.

Das Studiendesign der GEPARDUO-Studie

(>18 J. Klin. T \geq 2 cm, 5 J.) N0-2, M0	A DOC x 4 (+ Tamoxifen 20)	OP (post OP Tamoxifen)
	AC x 4 gefolgt von DOC x 4	

Aktuelle GABG-Studien (Stand September 2003)

Die GABG hat die Studien seit dem Jahr 2001 nach Art der Indikation, nach dem Indikationszeitpunkt und/oder nach der Art der Kooperation zugeordnet:

- Primäre Chemotherapie
- Primäre systemische Therapiestudien
- Adjuvante und operative Studien
- Kooperationsstudien
- Intergroup-Studien

Primäre Chemotherapie

GABG 12 – GEPARTRIO

Seit Juli 2002 läuft die Phase III der GEPARTRIO – Studie. Die Pilotphase ist im September 2002 geschlossen worden. In dieser Studie werden erstmalig Patientinnen, die nicht auf die präoperative Chemotherapie ansprechen, auf eine andere Therapie umgestellt.

- Design: In dieser Studie werden präoperativ zwei Zyklen TAC gegeben, dann je nach Ansprechen weiterbehandelt. Bei Nicht-Ansprechen erfolgt eine Randomisierung zu weiteren 4 Zyklen TAC oder 4 Zyklen NX (Vinorelbin und Capecitabin), bei frühem Ansprechen erfolgt eine Randomisierung zu weiteren 4 Zyklen TAC (insges. 6 Zyklen) oder weiteren 6 Zyklen TAC (insges. 8 Zyklen TAC)
- Sollzahl: insges. 2.259 Patientinnen,
Stratum I, operables MCa, T \geq 2cm, N0-2, M0: 2.089 Patientinnen, davon 755 Patientinnen mit ungenügendem Ansprechen und 1.334 mit genügendem Ansprechen;
Stratum II, lokal fortgeschrittenes MCa, T4 a-d, N0-3, M0: 170 Patientinnen
- Rekrutierte Patientinnen (September 2003): 930
- Geplantes Rekrutierungsende: Juni 2005
- Studienleiter: G. v. Minckwitz, OA am Universitätsklinikum Frankfurt, Frauenklinik

Primäre systemische Therapiestudien

Der präventive Gedanke wird mit Studien zur Vorbeugung gegen Brustkrebs eingeführt. Prävention von Brustkrebs hat in der Forschung noch nicht den ihr gebührenden Stellenwert bekommen. Die GABG hat sich inzwischen präventiven Studien geöffnet, in denen der präventive Einsatz eines Medikamentes auf die Entstehung von Brustkrebs erforscht werden soll.

GABG 7 – GISS (Pilot-Phase)

Mit der Einführung von randomisierten Studien für das Kollektiv der prämenopausalen erkrankten Frau mit duktalem Carzinoma in situ (DCIS) und der gesunden, aber risikobehafteten Frau wird ein weiteres neues Konzept in die GABG eingeführt. Frauen haben ein höheres Risiko, wenn sie familiär durch Vorerkrankungen belastet sind und/oder ein hohes genetisches Risiko haben, indem sie das BCRA 1 oder das BCRA 2 Gen tragen. Das DCIS wird nach der OP i.A. nicht weiter behandelt, so dass der Effekt von Zoladex und Ibandronat erstmalig „vorbeugend“ beobachtet werden kann. Risikobehaftete Frauen werden i.A. nur beobachtet, in seltenen Fällen wird eine prophylaktische beidseitige Mastektomie durchgeführt.

Die Einbringung von gesunden, genetisch belasteten Frauen in die Studie ist nur langsam möglich, da der Gedanke der vorbeugenden Einnahme von Medikation prämenopausalen, gesunden Frauen erst nahe gebracht werden muss. Patientinnen mit einem DCIS sind aufgrund der Diagnose viel eher zu einer Studienteilnahme bereit.

- Design: Goserelin + Ibandronate + Screening vs. Screening allein
- Sollzahl: 100
- Rekrutierte Patientinnen (September 2003): 27
- Voraussichtliches Ende: 3. Quartal 2005
- Studienleiter: G. v. Minckwitz, OA am Universitätsklinikum Frankfurt, Frauenklinik

GABG 14 - IBIS II (Intergroupstudien mit der IBIS-Gruppe) (in Planung)

Diese beiden internationalen, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studien haben einen präventiven Ansatz und zielen auf die postmenopausale Frau mit erhöhtem Risiko durch familiäre Belastung bzw. durch Erkrankung an DCIS.

- Design: IBIS-II Prävention: Anastrozol versus Placebo bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko (5 Jahre Behandlung, 5 Jahre Follow-up)
- Design: IBIS-II DCIS: Tamoxifen versus Anastrozol bei postmenopausalen Frauen mit duktalem in-situ-Karzinom (5 Jahre Behandlung, 5 Jahre Follow-up)
- Sollzahl: weltweit 6.000 Patientinnen (IBIS-II Prävention), bzw. 4.000 Patientinnen (IBIS-II DCIS)
- Voraussichtlicher Studienbeginn in Deutschland: 3. Quartal 2003
- Studienleiter IBIS-II Prävention: G. v. Minckwitz, OA am Universitätsklinikum Frankfurt, Frauenklinik und M. Kaufmann, Direktor der Frauenklinik am Universitätsklinikum Frankfurt
- Studienleiter IBIS-II DCIS: W. Eiermann, Direktor der Frauenklinik vom Roten Kreuz, München und M. Kaufmann, Direktor der Frauenklinik am Universitätsklinikum Frankfurt

GABG 30 - Zofast (in Planung)

Das primäre Studienziel dieser Studie ist der Vergleich der Veränderung der Knochendichte nach 12 Monaten in der Lendenwirbelsäule (DXA LWK 2-4) bei

postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen unter adjuvanter Aromatasehemmertherapie unter Zoledronat sofort versus verzögertem Beginn.

- Design: An Open-Label, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Use of Zoledronic Acid in the Prevention of Cancer Treatment-Related Bone Loss in Postmenopausal Women with ER+ and/or PgR+ Breast Cancer Receiving Letrozole as Adjuvant Therapy.
- Sollzahl: 200
- Studienbeginn: 4. Quartal 2003
- Studienleiter: H. Eidtmann, Universitätsfrauenklinik Kiel

Adjuvante und operative Studien

GABG 27 - COX 2 Studie (in Planung)

In dieser Studie soll Celecoxib gegen Placebo bei postmenopausalen rezeptorpositiven sowie rezeptornegativen Patientinnen geprüft werden. Die Studie wird in Zusammenarbeit mit der International Collaborative Cancer Group (ICCG) durchgeführt.

- Design: Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie der Phase III zum Vergleich von Celecoxib versus Placebo bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach abgeschlossener Chemotherapie
- Sollzahl: Insgesamt 2.590 Patientinnen
- Voraussichtlicher Studienbeginn in Deutschland: 3. Quartal 2003
- Geplantes Rekrutierungsende: April 2006
- Studienleiter: G. v. Minckwitz, OA am Universitätsklinikum Frankfurt, Frauenklinik

GABG 9 – KiSS (Klinische interdisziplinäre Sentinel Studie)

Diese Studie ist eine prospektiv randomisierte, kontrollierte Multicenter Studie mit Technecium oder Blau-Markierung zur Untersuchung folgender Fragestellung:

- Design: Untersuchung der klinischen Validität der Sentinel-Lymphknotenbiopsie-Technik und dem Äquivalenznachweis zwischen der alleinigen Biopsie und der konventionellen Axilladisektion bei histologisch negativen Sentinel Lymphknoten beim Mammakarzinom
- Rekrutierte Patientinnen: (September 2003) 670
- Studienleiter: W. Jonat, Direktor der Frauenklinik, Universität Kiel, A.Ostertag, OA am Universitätsklinikum Kiel, Frauenklinik

Kooperationsstudie mit der AGO

GABG – ETC-Studie

Diese Studie untersucht bei Patientinnen mit 4-9 (nach Amendment auch mehr als 10) befallenen Lymphknoten, ob eine dosisintensivierte Chemotherapie einer Standard-Chemotherapie überlegen ist.

- Design: Sequentielle Chemotherapie (ETC) Epoetin im dosisintensivierten, intervall-verkürzten Ansatz vs. sequentielle Standard-Chemotherapie (EC-T), Patientinnen 4-9 LK (Amendment auch > 10 LK)
- Rekrutierte Patientinnen: 1.284

- Rekrutierungsende: April 2003
- Studienleiter: V. Möbus, Direktor der Frauenklinik der Städtischen Kliniken, Frankfurt/Höchst

Intergroup-Studien

GABG 11 - BOND 005, Intergroup-Studie mit der BCIRG

Seit dem Jahr 2000 arbeitet die GABG eng mit der BCIRG zusammen. Die erste Studie der BCIRG, in welche die GABG Patientinnen eingebracht hat, war die BCIRG 101-Pilot Studie zu den darauf folgenden BCIRG 005/006 Studien („BOND-Studien“).

- Design: A multicenter phase III randomized trial comparing Docetaxel in combination with Doxorubicin and Cyclophosphamide (TAC) vs. Doxorubicin and Cyclophosphamide followed by Docetaxel (AC - T) as adjuvant treatment of operable breast cancer Her2 negative patients with positive axillary lymph nodes.
- Studienbeginn: 3. Quartal 2000
- Sollzahl: 300
- Rekrutierte Patientinnen: 447
- Rekrutierungsende: Februar 2003
- Studienleiter: G. v. Minckwitz, OA am Universitätsklinikum Frankfurt, Frauenklinik

GABG 11 - BOND 006 Intergroup-Studie mit der BCIRG

In dieser Studie wird erstmalig Herceptin eingesetzt. Ein Screening erfolgt mit FISH Test in einem Zentrallabor in Basel, so dass die Her2neu-positive Patientin in die BOND 006 eingebracht werden kann.

- Design: A multicenter phase III randomized trial comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide followed by Docetaxel (AC-T), with Doxorubicin and Cyclophosphamide followed by Docetaxel and Trastuzumab (AC-TH) and with Docetaxel, Platinum Salt and Trastuzumab (TCH) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative patients with operable breast cancer containing the Her2 alteration
- Studienbeginn: Frühjahr 2001
- Sollzahl: 300
- Rekrutierte Patientinnen: 230
- Voraussichtliches Ende: 2. Quartal 2004
- Studienleiter: W. Eiermann, Direktor der Frauenklinik vom Roten Kreuz, München

GABG 31 - BCIRG 103 mit der BCIRG

- Design: Eine präoperative Studie, um molekulare Veränderungen zu bewerten, die bei menschlichem Brustkrebsgewebe und normaler Haut nach kurzzeitiger Einwirkung von ZD1839 (IRESSA™) auftreten und um diese Veränderungen mit pharmakokinetischen Parametern zu korrelieren. Ziel ist die Identifizierung der molekularen Veränderungen, die bei einer präoperativen Kurzzeitexposition durch ZD 1839 (IRESSA™) in menschlichem Brusttumorgewebe und Hautgewebe auftreten
- Studienbeginn: 2.Quartal 2003 - nur 7 Zentren in Deutschland

- Sollzahl: 10
- Rekrutierte Patientinnen: 4
- Voraussichtliches Ende: 4 Quartal 2003
- Studienleiter: G. Raab, Oberarzt in der Frauenklinik vom Roten Kreuz, München

GABG 13 – HERA trial, Intergroup Studie mit der B.I.G.

Eine Alternative für Her2neu positive, aber bereits vorbehandelte Patientinnen bietet die in Zusammenarbeit mit der in Brüssel ansässigen B.I.G. durchgeführte HERA-Studie an. Patientinnen werden randomisiert zu entweder einem Jahr oder zwei Jahren Herceptin oder zur Beobachtung.

- Design: Mutizentrische, dreiarmlige, randomisierte, Phase III Studie zum Vergleich von einem Jahr bzw. zwei Jahren Herceptin vs. Beobachtung nach abgeschlossener Chemotherapie des Her2neu positiven Mammakarzinoms
- Studienbeginn: 1.Quartal 2002
- Sollzahl international 3.180, Sollzahl Deutschland: 445
- Rekrutierte Patientinnen von 19 B.I.G.-GABG Zentren: 80
- Rekrutierte Patientinnen in Deutschland von 86 deutschen Zentren: 440
- Rekrutierte Patientinnen international: 2.067
- Voraussichtliches Ende: 2. Quartal 2004
- Studienleiter: Ch. Jackisch, Oberarzt am Universitätsklinikum Marburg, Frauenklinik

GABG 15 – Herceptin TBP Studie, geplante Intergroup Studie mit der CECOG

Palliative Therapiestudie: Treatment Beyond Progression für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom und Progression nach Behandlung mit Taxanen und Trastuzumab.

- Design: Eine multizentrische, randomisierte Studie der Phase III zum Vergleich von Capecitabin alleine oder in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen mit HER2 positivem metastasiertem Mammakarzinom und Progression nach vorheriger Behandlung mit Taxanen und Trastuzumab (Behandlung nach Progression, TBP)
- Sollzahl: 482
- Beginn der Rekrutierung: 1. Quartal 2003
- Voraussichtliches Rekrutierungsende: 1. Quartal 2005
- Studienleiter: G. v. Minckwitz, OA am Universitätsklinikum Frankfurt, Frauenklinik

4 Teilnehmende Kliniken

Stand: November 2003

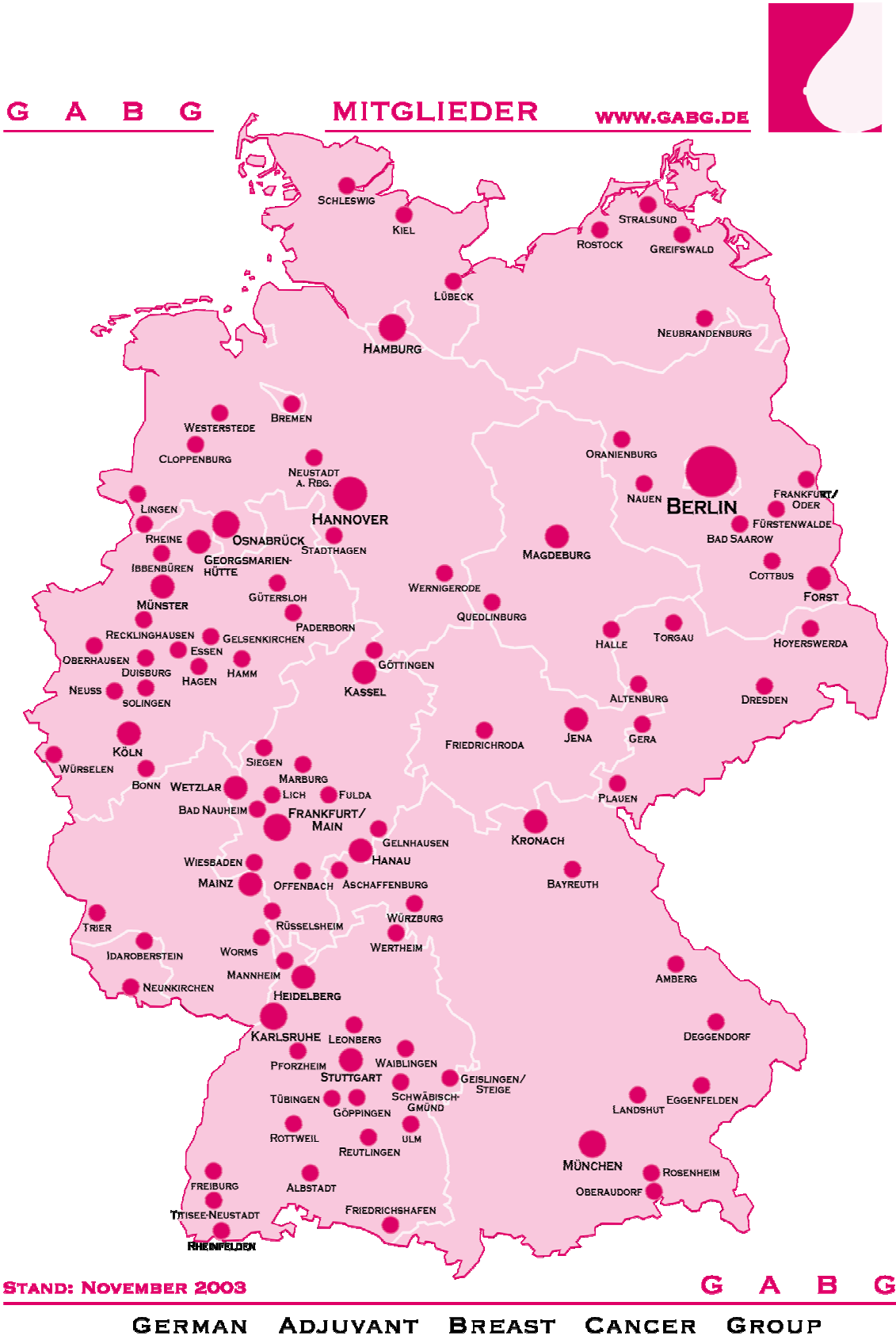
Stadt	Klinik
Aachen	UFK
Ahlen	St. Franziskus Hospital
Albstadt	Kreisklinik Albstadt
Altenburg	Kreis Krankenhaus Altenburg GmbH
Amberg	Klinikum St. Marien
Aschaffenburg	Klinikum Aschaffenburg
Aschersleben	Kreiskliniken
Bad Säckingen	Kreis Krankenhaus
Baden-Baden	Stadtklinik
Bad-Saarow	Humaine Klinikum
Bayreuth	Klinikum Bayreuth
Berlin	UFK Benjamin Franklin
Berlin	Universität Charité Chirurgie
Berlin	Charité Berlin Mitte
Berlin	Waldfrieden Krankenhaus Berlin
Berlin	Praxis Dr. Graffunder und Dr. Schönleber
Berlin	Helios Klinikum Berlin
Berlin	St. Josef Krankenhaus
Berlin	Krankenhaus Friedrichshain
Berlin	Vivantes Humboldt Klinikum
Berlin	DRK-Klinikum im Westend
Berlin	Onkologische Praxis
Berlin	Krankenhaus am Urban
Berlin	Schwerpunktpraxis für gynäkologische Onkologie
Berlin	Vivantes Klinikum Hellersdorf
Berlin	Helios Buch
Berlin	GKH Havelhöhe
Berlin	Charité, Med. Klinik 2
Berlin-Lichtenberg	Krankenhaus Berlin-Lichtenberg
Bielefeld	Franziskus Hospital
Bielefeld	Praxis Schäfer
Böblingen	Kreis Krankenhaus
Bochum	Augusta Krankenhaus
Bonn-Venusberg	UFK
Bottrop	Knappschafts KH
Bünde	Lukas KH
Cloppenburg	St. Josefs-Hospital
Cottbus	Carl-Thiem-Klinikum Cottbus
Cottbus	Praxis Dr. Grünhagen
Cuxhaven	Stadt KH
Darmstadt	Frauenarztpraxis Dr. Neuser
Deggendorf	Klinikum Deggendorf
Dresden	Technische Universität Dresden
Duisburg	Johanniter Krankenhaus
Düsseldorf	UFK
Eggenfelden	Kreis Krankenhaus Rottal Inn GmbH, KH Eggenfelden

Erlangen	UFK
Eschweiler	St. Antonius Hospital
Essen	Kath. Kliniken Essen-NordgGmbH, Marienhospital Altenessen
Essen	Ev. Bethesda Krankenhaus
Essen	UFK
Forst	Krankenhaus Forst, Innere Medizin
Forst	Krankenhaus Forst, Chirurgie
Frankfurt	UFK
Frankfurt	Nordwest KH
Frankfurt / Main	Praxis Dr. Tesch
Frankfurt/ Höchst	Städt. Kliniken Höchst
Frankfurt/ Main	St. Markus Krankenhaus
Frankfurt/ Oder	UFK
Freiburg	UFK
Friedrichshafen	Städtisches Krankenhaus
Friedrichsroda	Krankenhaus Waltershausen-Friedrichsroda GmbH
Fulda	Herz-Jesu-Krankenhaus
Fürstenwalde	Tumorzentrum Fürstenwalde/ Bad Saarow
Geislingen/ Steige	Helfensteinklinik Geislingen
Gelnhausen	Main-Kinzig-Kliniken GmbH
Gelsenkirchen	Evangelisches Krankenhaus
Georgsmarienhütte	Franziskushospital, Senologie
Georgsmarienhütte	Franziskus Hospital, Gynäkologie und Geburtshilfe
Gera	Wald-Klinikum
Gießen	UFK
Göppingen	Klinik am Eichert
Goslar	Praxis Dr. Tessen
Goslar	Harzkliniken
Göttingen	UFK
Göttingen	UFK
Greifswald	UFK
Gütersloh	Städtisches Krankenhaus
Hagen	Allgemeines Krankenhaus Hagen
Halberstadt	St. Salvator KH
Halle	Martin-Luther-Universität
Hamburg	UFK
Hamburg	Albertinen-Krankenhaus
Hamburg	Gynäkologische Gemeinschaftspraxis
Hamburg	Praxis Lerchenfeld
Hamburg	AKH Altona
Hamm	St. Barbara-Klinik Hessen
Hanau	Klinikum Stadt Hanau
Hannover	Henriettenstiftung
Hannover	Vinzenzkrankenhaus
Hannover	Oststadt KH
Hanau	St. Vinzenz Krankenhaus
Heidelberg	UFK
Heidelberg	St. Josefs-Krankenhaus
Hildburghausen	Hennebergkliniken
Homburg / Saar	UFK
Hoyerswerda	Klinikum Hoyerswerda gemeinnützige GmbH

Ibbenbüren	Elisabeth-Hospital
Idar-Oberstein	Klinikum Idar-Oberstein GmbH
Jena	UFK
Jena	UFK
Karlsruhe	Ev. Diakonissen Krankenhaus
Karlsruhe	Städtisches Krankenhaus
Karlsruhe	St. Vincentius Kliniken AG
Kassel	Städtisches Klinikum
Kassel	Elisabeth Krankenhaus gGmbH
Kiel	UFK
Koblenz	Städt. Klinikum Kemperhof
Köln	Ev. Krankenhaus
Köln	UFK
Köln	Praxis Dr. Schmitz
Kronach	Frankenwaldklinik
Kronach	Onkologische Praxis
Landshut	Klinikum Landshut
Leipzig	St. Elisabeth-Krankenhaus
Leonberg	Kreiskrankenhaus Leonberg
Lich	Asklepios-Klinik Lich GmbH
Limburg	St. Vincenz KH
Lingen	St. Bonifatius Hospital
Lübeck	UFK
Magdeburg	Otto-v.-Guericke-Universität
Magdeburg	Städtisches Klinikum
Magdeburg	Städt. Klinikum, Gynäkologie
Magdeburg	Unifrauenklinik
Mainz	St. Vincenz u. St. Elisabeth Hospital
Mainz	UFK
Mannheim	Klinikum der Stadt Mannheim
Marburg	UFK
Marienhospital	Düsseldorf
Moers	Bethanien KH
München	Frauenklinik vom Roten Kreuz
München	Klinikum Rechts der Isar
München	UFK
München	Praxis Petrides
München	Klinikum Großhadern
Münster	UFK
Münster	Clemenshospital GmbH
Mutlangen	Klinikum Schwäbisch-Gmünd
Nauen	Havellandklinik Nauen
Neubrandenburg	Klinikum Neubrandenburg
Neunkirchen	Krankenhaus Neunkirchen GmbH
Neuruppin	Ruppiner Kliniken
Neuss	Johanna Etienne Krankenhaus
Neustadt a. Rbg.	Kreiskrankenhaus
Nordhausen	Südharz KH
Oberaudorf	Klinikum Bad Trissl
Oberhausen	Ev. Krankenhaus Oberhausen
Offenbach	Städtische Kliniken

Oranienburg	Kreisklinik Oranienburg
Osnabrück	Klinikum Osnabrück
Osnabrück	Klinik für Senologie
Paderborn	St. Vincenz-Krankenhaus
Pforzheim	Krankenhaus Siloah
Plauen	Vogtlandklinikum Plauen GmbH
Potsdam	Ernst v. Bergmann GmbH
Quedlinburg	Klinikum Quedlinburg
Recklinghausen	Prosper Hospital
Rehling	Cancer Center, Gem. Praxis
Remscheid	Sana Klinikum
Reutlingen	Kreis Krankenhaus
Rheine	Mathias Spital
Rheinfelden	Frauenklinik Rheinfelden
Rosenheim	Klinikum Rosenheim
Rostock	UFK
Rottweil	Kreis Krankenhaus
Rüsselsheim	Stadtkrankenhaus
Saarbrücken	Caritasklinik
Salzgitter	Städt. Klinikum
Salzgitter-Bad	St. Elisabeth Krankenhaus
Siegen	Ev. Jung-Stilling-Krankenhaus
Sigmaringen	Kliniken
Solingen	Städtisches Klinikum Solingen
Sömmerda	DRK Krankenhaus
Sonneberg	Kreis Krankenhaus
Stade	Praxis Scherpe
Stadthagen	Klinikum Schaumburg
Stendal	Johanniter Krankenhaus
Stralsund	Klinikum Stralsund GmbH
Stuttgart	Frauenklinik Berg
Stuttgart	Marienhospital
Titisee-Neustadt	Helios Klinik Titisee-Neustadt
Torgau	Kreis Krankenhaus
Trier	Mutterhaus der Borromäerinnen
Tübingen	UFK
Uffenheim	Praxis Dr. Postulka
Ulm	UFK
Villingen-Schwenningen	Klinikum
Waiblingen	Kreis Krankenhaus Waiblingen
Wernigerode	Harz-Klinikum
Wertheim	Städtisches Krankenhaus
Westerstede	Ammerland Klinik GmbH Westerstede
Wetzlar	Klinikum Wetzlar-Braunfels, Frauenklinik
Wetzlar	Klinikum Wetzlar-Braunfels, Radioonkologie
Wiesbaden	Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken GmbH
Wiesbaden	St. Josefs Hospital
Witten	Marienhospital
Worms	Stadtkrankenhaus Worms
Würselen	Knappschafts-Krankenhaus Bardenberg
Würzburg	UFK

5 Kliniklandkarte



XII Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei der für diese Arbeit wichtigsten Person bedanken, bei meinem Chef und Doktorvater Prof. Dr. med. Manfred Kaufmann. Er hat mir durch die Annahme und Betreuung des Themas ermöglicht, die Erfahrungen und Erkenntnisse meiner langjährigen Tätigkeit als Studienkoordinatorin der GABG in diese Arbeit einzubringen. Seine zwar knappen, aber dafür sehr zuverlässigen Worte, haben mich viele Berufsjahre und während der Dissertation begleitet.

Mein besonderer Dank gilt auch den Mitgliedern des GABG-Vorstandes sowie der GABG-Leitkommission, die meine Motivation zu dieser Arbeit noch verstärkt haben. PD Dr. med. Gunter von Minckwitz hat als Oberarzt des Zentrums für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Frankfurt und Leiter der Studienzentrale immer ein offenes Ohr für mich gehabt. Unsere intensive Kooperation war der Sache sehr förderlich.

Danken möchte ich auch Dr. Erika Graf und Prof. Dr. Martin Schumacher vom Institut für Biometrie und Statistik des Universitätsklinikums Freiburg, die mich vor allem am Anfang meiner Tätigkeit als Studienkoordinatorin mit viel Geduld und Ausdauer in die Abläufe der klinischen Forschung eingeweiht haben.

Mein Dank gilt auch den ehemaligen MitarbeiterInnen der GABG-Studienkoordination, hier vor allem meiner Assistentin Susanne Wüsthoff und unserer studentischen Hilfskraft Frauke Conrad, die mich tatkräftig unterstützt haben. Für das intensive Korrekturlesen danke ich meiner Freundin Judith Simonis und meiner Nichte Dr. vet. Dr. med. Tanja Neuvians. Für die abschließende grafische Bearbeitung bin ich Maciej Parowicz sehr dankbar.

Ermöglicht wurde diese Analyse durch zahlreiche Interviews und persönliche Gespräche mit Ärzten, Dokumentaren und Study Nurses, der an GABG-Studien teilnehmenden Kliniken, die mir mit großer Offenheit begegneten und mir damit tiefen Einblick in die jeweils besondere Geschichte ihrer Klinik gaben.

Last but not least möchte ich meinem Ehemann Wolfgang Diehl danken, der von Anfang an die Belastung durch meine berufsbegleitende Dissertation mitgetragen hat und in den letzten Jahren einige Wochenenden und Urlaubstage auf mich verzichten musste. Er hat mich immer wieder angespornt weiterzumachen.

Curriculum Vitae

Zur Person:

Name : **Andrea Claudia Diehl**, geb. Rahrbach
Anschrift: Stiftstr. 19
61476 Kronberg
Geboren am: 4.6.1953
Familienstand: verheiratet

Ausbildung:

1958 -1972 Volksschule Heiligenhaus
Goethe-Gymnasium, Düsseldorf, Abitur

1972 – 1977 Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg i.Br.
Zwischensemester Hochschule für Welthandel und
Universität Wien
Abschluss als Diplom Volkswirt

1978 – 1979 University of Massachusetts Amherst,
Department of Sociology; Amherst College,
Institute For Social Research
University of Michigan, Ann Arbor

1980 – 1985 Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Abschluss als Diplom-Soziologe

Berufstätigkeit:

1986 – 1991 Wissenschaftliche Mitarbeiterin,
Battelle-Institut e.V. Frankfurt Main,
Fachbereich Technology Management and Assessment

1992 – 1995 Projektmanagement und Consulting
(selbstständige Tätigkeit)

1993 - 1996 Dozentin für die Fächer Medizin-Soziologie und
Volkswirtschaftslehre

1994 - 2003 Dozentin für Empirische Sozialforschung
Berufsbildungswerk, Staatlich anerkanntes
Fortbildungszentrum für Berufe im Gesundheitswesen

1995 – 1997 Wissenschaftliche Mitarbeiterin,
Institut für Sozialarbeit und Sozialpädagogik (ISS),
Frankfurt am Main

Seit 1997 German Adjuvant Breast Cancer Group e.V.
Studienkoordinatorin für klinische Studien beim
Mammakarzinom

Kronberg, den 24.9.2004

Andrea C. Diehl

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Klinische Studien zum Mammakarzinom in Deutschland:
Probleme bei der Planung und Durchführung –
dargestellt am Beispiel der
German Adjuvant Breast Cancer Group (GABG)

in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Manfred Kaufmann

unter Betreuung und Anleitung von

Prof. Dr. med. Manfred Kaufmann

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Kronberg, den 24.9.2004

Andrea C. Diehl