

Optimierung klinischer Prüfungen aus Sicht des Studienleiters

Prof. Dr. Jalid Sehouli¹, Isil Ücücü¹, Dr. Elke Heidrich-Lorsbach² und Dr. Gülten Oskay-Özcelik¹

Europäisches Kompetenzzentrum für Eierstockkrebs (EKZE), Charité / Campus Virchow-Klinikum, Universitätsmedizin Berlin¹, Berlin, und Alcedis GmbH², Gießen

Der nachfolgende Beitrag möchte aus Sicht eines Studienleitungsteams, das seit Jahren verschiedene Phase-I, -II und -III-Studien auf dem Gebiet der gynäkologischen Onkologie durchführt, Anregungen zur Optimierung von klinischen Studien im Studienzentrum geben, ohne den Anspruch auf Vollständigkeit haben zu wollen. Vielmehr sollten die Ausführungen als Diskussionsgrundlage für das gesamte Studienpersonal, aber auch für den Sponsor und Studienleiter dienen.

Ziele und Nutzen klinischer Studien

Die Bedeutung von klinischen Studien ist inzwischen aufgrund der vielfältigen Vorteile unbestritten. Nur über systematische Forschungsaktivitäten lassen sich Behandlungsergebnisse verbessern. Studien gelten zudem auch als Qualitätsmerkmal bei Zertifizierungen.

Für die verschiedenen Organzentren, wie z. B. Brust- oder Darmzentrum, wird von der Deutschen Krebsgesellschaft eingefordert, dass ein bestimmter Anteil der Patienten im Rahmen von kontrollierten Studien behandelt wird.

Eine multizentrische Untersuchung der Organkommission OVAR der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) an über 240 deutschen Kliniken konnte eindrucksvoll zeigen, dass Patientinnen in „Studienkliniken“ im Vergleich zu Kliniken, die nicht an Studien der AGO und NOGGO (Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie) teilnahmen, eine deutlich höhere Chance hatten, auch außerhalb von klinischen Studien sowohl die operative als auch medikamentöse Standardtherapie zu erhalten. Nur 58% der Patientinnen in Kliniken, die sich nicht an der Durchführung von Studien beteiligten, erhielten eine Chemotherapie gemäß den derzeitigen Leitlinien. Zudem haben Patientinnen der Studienkliniken einen signifikanten Überlebensvorteil. Somit beschreibt die Teilnahme an Studien auch die Qualität einer Klinik (duBois et al. 2001).

Gnant und Mitarbeiter verglichen insgesamt 5773 Patientinnen mit Mammakarzinom, die im Rahmen von klinischen Studien behandelt wurden, mit 1965 Patientinnen mit der gleichen Erkrankung, die außerhalb von Studien, aber nach Standardempfehlungen therapiert wurden. Die Verteilung der bekann-

ten Risiko- und Prognosefaktoren war in beiden Gruppen ähnlich. Von den Patientinnen, die im Rahmen von klinischen Studien betreut wurden, überlebten 84% mehr als 5 Jahre, von den Frauen, die nach allgemeinen Standards außerhalb von klinischen Studien behandelt wurden, waren es hingegen nur 78%. Auch nach 10 Jahren waren die Überlebensraten für Patientinnen innerhalb von Studien deutlich besser.

Dieser *Vorteil* einer Behandlung im Rahmen von klinischen Studien wird auch zunehmend von Patienten und Selbsthilfegruppen erkannt; Patienten fragen ihren behandelnden Arzt nach der Teilnahme an Studien. Diesen Trend müssen Ärzte in ihrer klinischen Arbeit mit berücksichtigen. Dabei geht es den Patienten nicht nur darum, z. B. Zugang zu einer modernen Krebstherapie zu erhalten, sondern einen (Eigen-)Beitrag für die Weiterentwicklung der Krebstherapie leisten zu können, der in der Zukunft von anderen Patienten genutzt werden kann (Tab. 1).

Neben der Tatsache, dass ein Zentrum an Studien teilnimmt, wird zunehmend die Quantität und Qualität der eingebrachten und dokumentierten Patienten sowohl von

Tab. 1: Ziele und Nutzen klinischer Studien.

- Therapieverbesserung nur über Studien möglich
- Hohe Transparenz der Behandlungsergebnisse
- Moderne Behandlung
- Systematische Erfassung von Wirkungen und Nebenwirkungen
- Gesamtkonzept für den Patienten
- Meist Kostenersparnis für die teilnehmenden Kliniken (z.B. durch Prüfpräparate)
- Qualitätsmerkmal
- Selbstbeitrag des Patienten kann genutzt werden
- Möglichkeit zu kontinuierlichen Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen (Studientreffen, Kongresse, Publikationen)
- Erkenntnisse und Transparenz auch für Patienten

Tab. 2: Grundprinzipien der Aufklärung.

- Gute Vorbereitung
- Auf Ruhe und ausreichende Zeit achten
- Nicht „One-stop-Technik“ (nicht alles auf einmal erklären)
- Zuerst besprechen (bevor Schriftstücke wie Studienaufklärungsbögen ausgehändigt werden)
- Auf verbale und non-verbale Kommunikation achten
- Gespräch, nicht Monolog
- Organisatorische Aspekte besprechen
- Wenn erwünscht, Familie oder Bekannte frühzeitig einbinden

den Studienleitern als auch von den Behörden beurteilt. Der Prüfarzt und die Study Nurse haben im Management einer klinischen Studie eine zentrale Rolle und müssen sich bewusst sein, dass sie wesentlich zum Erfolg oder Misserfolg einer Studie beitragen und frühzeitig auf Defizite des Studienzentrums im Management reagieren müssen.

Das ärztliche Aufklärungsgespräch ist von entscheidender Bedeutung bei jeglicher Behandlungsempfehlung. Hierbei zeigen sich häufig Defizite in der Aus- und Weiterbildung. Dies verwundert sehr, da die Grundprinzipien leicht erlernbar sind (Tab. 2). Die Kostenträger und Verantwortlichen im Gesundheitswesen sollten hierbei das medizinische Personal besser als bisher in der Weiterbildung unterstützen. Dies würde allen Patienten zu Gute kommen, völlig unabhängig von der Studienthematik.

Vor Beginn der Studie

Sind Zeit und Interesse für die Studie vorhanden?

- Nur wer echtes Interesse an der Verbesserung einer Diagnostik oder Therapie im Rahmen einer Studie besitzt, sollte auch Studien durchführen.
- Der Prüfarzt muss sich klar machen, dass die Durchführung einer Studie ein erhebliches Verantwortungsbewusstsein erfordert und stets zusätzliche Ressourcen (Zeit, Kosten) benötigt. Dabei wird im Allgemeinen der Zeitaufwand eher unter- als überschätzt.
- Lässt sich die Studie in die klinische Routine integrieren?

Sind die infrastrukturellen Voraussetzungen und eine entsprechende Einstellung der Mitarbeiter gegeben, lässt sich klinische Forschung sehr gut in die klinische Routine integrieren. Hierbei ist es aber wichtig, bereits vor der Studie die „eigenen“ (klinikinternen) Behandlungsabläufe zu analysieren und diese mit dem Studienprotokoll zu vergleichen. Dies beugt zudem beim Monitoring unnötigen „Fehlern“ durch „missing values“ vor.

Wer unterstützt bei der Studie?

Eine Studie kann kein „Privatvergnügen“ einer einzelnen Person sein. Die Anforderungen an eine Studie können in der Regel nur von einem motivierten Team erfüllt werden.

- Welche Kolleginnen oder Kollegen können dabei unterstützen?
- Existieren medizinische Dokumentare, Studienassistentenpersonal (study nurses), oder besteht die Möglichkeit, eine studentische Hilfskraft einzustellen?

Auf die Aufgaben und Pflichten des Prüfarztes und des Studienzentrums muss detailliert hingewiesen werden; es muss auch allen Mitarbeitern transparent dargestellt werden. Die Größe des Studienteams hat sich an dem Ausmaß der Studienaktivitäten zu orientieren. Der Prüfarzt behält jedoch die Hauptverantwortung

– ungeachtet der Möglichkeit, bestimmte Aufgaben an andere Personen zu delegieren. Fortbildungen und Schulungen zu Studien allgemein und den GCP-Richtlinien sollten allen Mitgliedern des Studienteams angeboten werden. Hierfür bieten verschiedene Institutionen (z. B. Deutsche Krebsgesellschaft, NOGGO) regelmäßig Veranstaltungen an. Der Nachweis der Teilnahme wird in der Regel bereits vor der Erteilung des Ethik-Votums von den Ethik-Kommissionen und den Regierungsbehörden eingefordert.

Wie und wann ist die Publikation geplant?

Hierzu sollten sich detaillierte Angaben im Studienprotokoll finden, ansonsten ist eine Rücksprache mit dem Studienleiter vorzunehmen. Dies gilt auch für Vorträge auf nationalen und internationalen Kongressen. Es empfiehlt sich eine derartige Diskussion noch vor dem Beginn der Studie.

Sind die infrastrukturellen Voraussetzungen im Zentrum gegeben?

Ist z.B. ein geeigneter Raum für das Arzt-Patient-Gespräch, für die Dokumentation und Archivierung der Studienunterlagen vorhanden? Existieren im Studienzentrum Dokumentare und/oder study nurses?

Welche Unterstützungsmöglichkeiten bestehen durch Sponsor oder Auftraggeber?

Mit dem Sponsor oder Auftraggeber ist vorab zu klären, ob z.B. das Prüfpräparat kostenlos gestellt wird, wie hoch die Dokumentationshonorare sind und welche sonstigen Möglichkeiten der Unterstützung im Rahmen der gesetzlichen Bestimmungen vertraglich möglich sind (z.B. Site Manager, Dokumentarkraft).

Weitere Fragen vor Studienbeginn

- Das Studienprotokoll muss genau durchgelesen, und es muss realistisch eingeschätzt werden, ob und wie viele Patienten in die geplante Studie aufgenommen und betreut werden können. Die Erfahrung

zeigt, dass die Rekrutierungszahlen vom Prüfarzt im Allgemeinen eher über- als unterschätzt werden. Der Prüfarzt sollte abklären, wie viele geeignete Patienten im letzten Jahr behandelt wurden. Hatte der Prüfarzt überhaupt direkten Kontakt zu geeigneten Patienten, oder welcher Kollege könnte bei der Rekrutierung helfen?

- Welche Möglichkeiten (z. B. Fortbildungsveranstaltungen, Newsletter, Aushänge, Zeitungsannoncen) bestehen im Studienzentrum, für die Studie zu werben? Ist hierfür eine zusätzliche Finanzierung mit vertraglicher Vereinbarung möglich?
- Wenn die Erwartungen des Sponsors und Studienleiters zu hoch geschraubt werden, sind Enttäuschung und Unzufriedenheit vorprogrammiert.
- Außerdem ist vorab zu klären, wer die notwendigen Formalitäten erledigt, z. B. die Einreichung des Studienprotokolls bei der zuständigen Ethik-Kommission, die Einholung der Genehmigung durch die jeweilige Behörde und die Meldungen bei den zuständigen Landesbehörden.

Rechte und Pflichten des Prüfarztes

Grundvoraussetzungen für die Ausübung einer Tätigkeit als Prüfarzt ist ausreichende Erfahrung in der regelrechten und verantwortungsbewussten Durchführung von klinischen Studien. Der Nachweis der Qualifikation als Prüfarzt muss meist in Form eines aktuellen und detaillierten Lebenslaufs belegt werden.

Folgende Voraussetzungen sind darüber hinaus zu erfüllen:

- Interesse an wissenschaftlichen Untersuchungen
- Fähigkeit, die Verantwortung für die gesamte Durchführung der Studie zu übernehmen
- Genaue Kenntnis und uneingeschränkte Einhaltung der GCP-Richtlinien und des Studienprotokolls
- Akzeptanz durch Personal und Kollegium

- Ausreichende Zeit
- Sicherstellung der Zusammenarbeit mit Monitor, Auditor, Behörden und Sponsor
- Sicherstellung der ordnungsgemäßen Erfassung und Meldung von schwerwiegenden Nebenwirkungen (Serious Adverse Events, SAE)
- Sicherstellung der ordnungsgemäßen Rekrutierung, Dokumentation und Archivierung aller Studienunterlagen und Originaldaten unter Einhaltung des Datenschutzes

Der Sponsor muss stets dafür sorgen, dass für die Studie eine sog. *Probandenversicherung* abgeschlossen wurde. Die Ethik-Kommissionen in Deutschland und die Zulassungsbehörden fordern bereits bei der Einreichung des Studienprotokolls den Nachweis einer Probandenversicherung (Haftpflichtversicherung).

Auch der Prüfarzt ist gegen durch die Studienmedikation verursachte Schäden versichert. Eine Ausnahme kann die Therapieoptimierungsstudie (zugelassene Indikation, keine wesentlichen Veränderungen im Therapieschema) sein. Hierbei ist oftmals eine separate Probandenversicherung nicht notwendig, Schädigungen sind durch den normalen Behandlungsvertrag des Patienten mit dem Krankenhaus abgedeckt. Dies bedarf aber einer schriftlichen Bestätigung der zuständigen Ethik-Kommission und Klinikverwaltung.

Die wesentlichen *rechtlichen Rahmenbedingungen* von Studien sind im Arzneimittelgesetz (AMG) festgehalten; dabei beziehen sich die Inhalte der §§ 40, 41 im wesentlichen auf folgende Aspekte:

- Ordnungsgemäße Aufklärung und Einwilligung
- Der Leiter der klinischen Prüfung (LKP) hat mindestens zweijährige Erfahrung in klinischer Prüfung
- Ausreichende pharmakologisch-toxikologische Prüfung des Studienmedikaments
- Vorliegen eines Votums der Ethik-Kommission
- Vorlage der Studie mit Prüfplan, Votum der Ethik-Kommission,

Namen der Prüfarzte etc. bei der Bundesbehörde

- Verpflichtung zum Abschluss einer Probanden-/Patientenversicherung

Während der Studie

Kommunikation ist das A und O

- Es ist wichtig, dass die Kommunikation im Studienteam, aber auch mit den anderen an der Betreuung beteiligten Ärzten und Pflegenden gewährleistet ist. Hierfür sind regelmäßige Teamtreffen zur Besprechung z. B. aktueller Probleme und eine Analyse des Ist- und Sollzustandes abzuhalten. Außerdem sollten schriftliche Monitor- und Auditberichte sowie erhaltene Newsletter allen Mitgliedern des Studienteams ausgehändigt werden. Wichtig ist auch, dass – falls Probleme bei der Dokumentation auftreten – der Prüfarzt unbedingt frühzeitig informiert ist.
- Hilfreich ist ferner, andere Kollegen (z. B. Hausarzt) über die Studie z. B. mittels einer kurzen Studiensynopsis zu informieren, die Angaben zu Rationale und Design enthält. Wenn der betreuende Hausarzt bestimmte Untersuchungen (z. B. Blutbildkontrollen) ambulant in seiner Praxis durchführen soll, ist ein persönliches Gespräch zwingend notwendig. Einen Patientenausweis mit Angaben zur Studie mit Adresse und Telefonnummern der zuständigen Ansprechpersonen sollte jedem Studienpatienten bereits vor Beginn der Studie ausgehändigt werden, um z. B. sicherzustellen, dass das Studienzentrum im Fall einer schwerwiegenden Nebenwirkung, bei Behandlung in einer anderen Klinik oder bei sonstigen Fragen kontaktiert werden kann.
- Der Monitor sowie andere Studienzentren können nach deren Erfahrungen mit den häufigsten Fehlern und Problemen bei der betreffenden Studie befragt werden. Meistens werden ähnliche Fehler gemacht. Dies passiert ins-

besondere dann, wenn z.B. Studienuntersuchungen nicht der klinischen Routine des Zentrums entsprechen. Es passiert leider auch nicht allzu selten, dass z. B. das Fehlen einer Einwilligung beim Monitoring zu einem Zeitpunkt auffällt, zu dem der Patient bereits verstorben ist. Dies lässt sich dadurch verhindern, dass die unterschriebene Einwilligungserklärung kopiert und zusätzlich zur Krankenakte im Studienordner abgehftet wird.

Motivation der Mitarbeiter

Diesem Aspekt sollte prinzipiell besondere Beachtung geschenkt werden. Zur Motivation des Studienteams ist es außerordentlich wichtig, die Arbeit aller an der Studie beteiligten Personen positiv zu bewerten und das auch auszusprechen. Als Instrumente der Anerkennung sollten die Unterstützung von Fort- und Weiterbildungsaktivitäten und die Teilnahme an überregionalen Studienmeetings genutzt werden. Auch bei den Publikationen sollten die beteiligten Personen berücksichtigt werden (z. B. Koautorenschaft, Danksagung).

Nach Abschluss der Studie

Am Ende der Studie sollte eine Abschlussbesprechung erfolgen, um die positiven und negativen Aspekte ihrer Durchführung zusammenzufassen. Dies stellt eine Voraussetzung dar, um mögliche Fehler und Schwierigkeiten bei folgenden Studien vermeiden zu können. Zwischenanalysen und Publikationen zu den Studienergebnissen sollten allen beteiligten Personen vorgestellt werden.

Literatur

- Arzneimittelgesetz, 6. Absatz (Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung), §§ 29, 40 und 41. <http://www.agrar.de/agendalarzneimittelgesetz.htm>.
- du Bois AD, Pfisterer J, Kellermann L, Kreienberg R. Die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland: Welchen Einfluss hat die Teilnahme an klinischen Studien? *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2001; 61: 11.
- Eberhard R, Fortwengel G, Nagel M. Monitoring und Management klinischer Studien. Mit ICH, AMG, MPG und EU-Richtlinien. Ein Handbuch für die Praxis. pharmind serie Dokumentation. 3. Auflage. Aulendorf: ECV · Editio Cantor Verlag; 2004.
- EU-Direktive. Richtlinie 2000 des Europäischen Parlaments und des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln.
- Gnant M. Impact of participation in randomized clinical trials on survival of women with early-stage breast cancer. An analysis of 7985 patients. *Proc Am Soc Oncol.* 2000; 19: 287.
- Lorsbach EH, Förtig P, Sehouli J. Welchen Einfluss hat die neue 12. AMG-Novelle auf die Studienlandschaft Deutschland? In: Sehouli J, Lichtenegger W. Hrsg. *Update 2003/04. Neue Therapien in der Gynäkologischen Onkologie.* Mit den wichtigsten Ergebnissen des 40. Kongresses der American Society of Clinical Oncology (ASCO). 1. Auflage. Hamburg: Akademos Wissenschaftsverlag; 2004. S. 39–50.
- Schwarz JA. Leitfaden Klinische Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten. Good Clinical Practice. Planung, Organisation, Durchführung und Dokumentation. 3. Auflage. Aulendorf: ECV · Editio Cantor Verlag; 2005.
- Sehouli J, Kostromitskaia J, Stengel D, du Bois A. Why institutions do not participate in ovarian cancer trials. Results from a survey in Germany. *Onkologie.* 2005;28.

Sehouli J, Könsgen D, Oskay G, Katsares I, Lichtenegger W. Handbuch Klinische Studien. Ein Ratgeber für Ärzte, Studienassistentinnen (Study Nurses). 2. Auflage. Hamburg: akademos Wissenschaftsverlag; 2005.

Weltärztebund. Handbuch der Deklarationen. Deutsche Fassung. Selbstverlag; 2000.

Witte PU, Schenk J, Schwarz JA, Kori-Lindner C. Ordnungsgemäße klinische Prüfung. 5. Auflage. Berlin: E. Habrich Verlag; 2000.

Korrespondenz:

Prof. Dr. Jalid Sehouli,
Leiter des Europäischen Kompetenzzentrums für Eierstockkrebs (EKZE), Stellv. Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Charité / Campus Virchow-Klinikum, Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13355 Berlin (Germany), e-mail: sehouli@aol.com