

Nicht-kommerzielle klinische Forschung – ärztliches Hobby oder zwingende Notwendigkeit für eine Evidenz-gestützte Versorgungsmedizin ?*

Holger Baumgartner^{1,2}, Wolfgang Schimetta¹, Gabriele Pölz¹, Franz Aichner^{1,3}

¹ Arbeitsgruppe zur Systemoptimierung klinischer Forschungsprojekte
(ASOKLIF), Institut für Systemwissenschaften, Johannes Kepler Universität
Linz

² Institut für Biochemische Pharmakologie, Leopold-Franzens-Universität
Innsbruck

³ Neurologische Abteilung, Landes-Nervenklinik Wagner-Jauregg Linz

Korrespondenzadresse:

Dr. Holger Baumgartner
Institut für Biochemische Pharmakologie
Leopold-Franzens-Universität Innsbruck
Peter-Mayr-Straße 1
A-6020 Innsbruck

* Basierend auf folgender Originalpublikation:

Schimetta W, Baumgartner H, Pölz G, Pölz W, Aichner F. Nicht-kommerzielle
klinische Forschung - Medizinische Verpflichtung oder ärztliches Hobby?
Österreichische Krankenhauszeitung 2003; (4): 10-14.

Das Bestreben, die Leistungen ständig zu verbessern, ist ein Wesensmerkmal der modernen Medizin. In der Vergangenheit wurde dabei aber nicht immer ausreichend Rücksicht auf die "Ergebnislieferanten", nämlich die für die Forschung herangezogenen Patienten und Probanden genommen. In der Nachkriegszeit setzte diesbezüglich ein grundlegender Wandel ein. Den Anstoß gab die Aufarbeitung der Verbrechen, die im Namen der medizinischen Forschung während des NS-Regimes verübt wurden [1]. In den USA wiederum sorgte die Aufdeckung von gröblichem Missbrauch von Patienten im Rahmen

einer großangelegten Syphilis-Studie für eine heftige öffentliche Auseinandersetzung [2]. Auch die Contergankatastrophe und Neuerungen in der Forschungsmethodik (randomisierte kontrollierte Studien) beeinflussten diese Entwicklung. In der Folge wurden die Grundregeln für eine ethisch akzeptierbare Forschung am Menschen vor dem jeweiligen kulturellen, rechtlichen und sozialen Hintergrund in den USA und in Europa zunehmend spezifiziert. Das bis dahin übliche paternalistische Beziehungsmodell zwischen Patient und Arzt war nicht mehr zeitgemäß und wurde allmählich durch ein partnerschaftliches Konzept abgelöst. Heute existiert ein passables Instrumentarium, um Patienten bei der klinischen Forschung vor unangebrachter Risikoexposition und Übervorteilung schützen zu können. Dazu zählen allgemeine Forschungsempfehlungen, wie die Helsinki-Deklaration des Weltärztebundes [3], und internationale Übereinkommen, wie die ICH-GCP-Richtlinien [4] oder diverse EU-Regelungen. Vor Ort entscheidend sind letztlich die einschlägigen nationalen Vorschriften, wie das Krankenanstalten- (KAG) [5], Arzneimittel- (AMG) [6] und Medizinproduktegesetz (MPG) [7]. Grundanforderungen, wie Einwilligung nach Aufklärung ("Informed Consent"), und Einrichtungen, wie Ethikkommissionen und behördliche Inspektionen, sollten einen ausreichenden Schutz bieten.

Neben der Pflicht, das Risiko für die teilnehmenden Patienten möglichst gering zu halten und eine positive Nutzen-Risiko-Kalkulation zu demonstrieren, hat ein klinisches Forschungsprojekt darauf abzielen, dass seine Ergebnisse nach Möglichkeit für die Allgemeinheit, also für spätere Patienten von Nutzen sein können. Um diese Forderung zu erfüllen, müssen derartige Projekte so seriös und fachkundig geplant und in ihrer Qualität kontrolliert werden, dass einerseits die ermittelten Daten richtig und andererseits die daraus gewonnenen Erkenntnisse wahr sind. Planungs- und Durchführungsfehler sowie unerkannte Verzerrungen können zu falschen Ergebnissen und folglich zu falschen Rückschlüssen führen.

Diese heutigen hohen Qualitätsvorgaben und das rapid angewachsene Know-How für die effiziente Abwicklung von klinischen Forschungsprojekten bedingen einen gestiegenen und noch immer weiter steigenden Durchführungsaufwand. Der zunehmend interdisziplinäre Charakter von klinischen Forschungsprojekten trägt zu dieser Entwicklung bei. Die Einbindung von Biometrikern, Projektplanern, Projektkoordinatoren u.a. ist unverzichtbar geworden. Im Vergleich zu früher fallen vermehrt Kosten für Versicherungen und externe Dienstleistungen wie Qualitätskontrolle, Datenmanagement, Datenauswertung etc. an. Dieser personelle und finanzielle Aufwand wird von der Pharma- und Medizinproduktindustrie relativ problemlos bewältigt. Schwieriger gestaltet sich dieses Unterfangen, wenn Kliniker selbst, also ohne

kommerziellen Auftraggeber, ein Forschungsprojekt durchführen möchten. Beinahe zwangsläufig drängt sich hier die Frage auf, ob derartige Studien (nicht-kommerzielle, akademische Studien, Investigator-Driven Studies) sinnvoll und notwendig sind, oder ob es sich dabei um zweitklassige Projekte handelt, auf die man - insbesondere im außeruniversitären Bereich - ohne weiteres verzichten könnte.

Fast scheint letzteres der Fall zu sein, betrachtet man die Hürden, die einer akademischen Studie den Weg zu einem erstklassigen bzw. hochqualitativen Projekt verstellen. Das größte Problem liegt sicherlich in der Finanzierung. Industriebudgets von einigen Hunderttausend Euro stehen bei vergleichbaren Projekten oft akademische Budgets von maximal einigen Tausend Euro - oft sogar weniger - gegenüber. Dennoch können auch solche beschränkten (häufig von der Industrie akquirierten) Projektbudgets für die Realisierung einer qualitativ akzeptablen Studie ausreichen, wenn sich Idealismus, Improvisationstalent und großer persönlicher Einsatz dazu gesellen. Ein weiteres, mit der mangelnden Verfügbarkeit von Geldmitteln indirekt zusammenhängendes und in letzter Zeit zunehmend an Bedeutung gewinnendes Problem stellt die oft unzureichende Unterstützung vor Ort dar. Ohne Mithilfe des Abteilungspersonals, ohne die aus therapeutischen oder diagnostischen Gründen benötigte Kooperation mit Partnerabteilungen, aber auch ohne Unterstützung von Seiten der Krankenhausverwaltungen- und -träger kann eine akademische Studie kaum durchgeführt werden.

Im Falle des Personals geht es darum, dass projektspezifische Tätigkeiten (Behandlungen, Kontrollen, Untersuchungen) zusätzlich zur Routine geleistet werden müssen. Erschwerend kommt hinzu, dass dafür fast nirgends spezifisch ausgebildetes Studienpersonal (Research Nurses, Study Nurses) zur Verfügung steht. Darüber hinaus müssen diese Tätigkeiten ohne - die bei Firmenstudien übliche - Bezahlung durchgeführt werden. Auch ideelle Vergütungen oder "Belohnungen" in Form einer Co-Autorenschaft bei der späteren Publikation kommen nur für einen bestimmten Personenkreis in Frage, können daher nur beschränkt zur Anwendung kommen und vermögen damit die fehlende Honorierung zumeist nicht zu kompensieren.

Für den Krankenhausträger stellen sich vor allem die zeitweilige "Zweckentfremdung" des Personals - einschließlich des Projektbetreibers - sowie die direkte finanzielle Mehrbelastung durch die Bereitstellung von Prüfpräparaten und die Duldung von zusätzlichen Untersuchungen als unerwünschte Aspekte dar. Angesichts solcher Ressentiments und Widerstände gibt selbst der engagierte und vom festen Willen zur Projektrealisierung beseelte Arzt nicht selten von selbst auf. Nach heutiger Rechtslage kann er - außer an

Universitätskliniken und unter gewissen Umständen an Zentralkrankenanstalten - auch durch ein Veto des Krankenhausträgers dazu gezwungen werden.

Dieser Zustand ist nicht nur fortschrittsfeindlich, er behindert geradezu die ständig notwendige Qualitätskontrolle und Verbesserung des medizinischen Leistungsangebotes. Dahinter dürfte eine weitverbreitete Verkennung der zunehmend komplexen medizinischen Wirklichkeit, eine Fehleinschätzung des heutigen Innovationsprozesses und ein veraltetes gesundheitspolitisches Selbstverständnis stehen. Betrachtet man zunächst die von der Industrie veranlassten - weithin akzeptierten, da finanzierten - Forschungsprojekte bzw. klinischen Studien, so handelt es sich dabei naturgemäß um profitorientierte Projekte. Diese zielen auf die Zulassung bzw. Vermarktung eines neuen Produktes ab, oder sie sollen die Marktchancen eines zugelassenen Arzneimittels verbessern. Die von den Behörden für die Zulassung verlangten Daten werden größtenteils an speziellen Untergruppen von Patienten und häufig unter sehr spezifischen Bedingungen ("Studienbedingungen") gewonnen. Nach der Zulassung kommt das Produkt allerdings nicht nur unter "Studienbedingungen" und bei weitem nicht nur an ausgewählten Patientengruppen zum Einsatz. Mit der Markteinführung beginnt überhaupt erst die echte Bewährungsprobe. Die Folgen für die medizinische Alltagspraxis lassen sich an einigen Beispielen darstellen: Zytostatika werden in der Regel nach der Erprobung an etwa 1000 Patienten zugelassen, die begleitende Information umfasst grobe Dosierungsangaben und basale Toxizitätsdaten. Danach folgt ein mühevoller, aufwendiger und langwieriger Prozess: Dosisoptimierung, die Wirksamkeit in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder mit der Strahlentherapie, selbst das wahre Wirkungsspektrum - alles für den praktischen Einsatz in der Versorgungsmedizin wichtige Kenntnisse - müssen vielfach erst nach der Zulassung erhoben werden. In der Vermarktungsphase durchgeführte Firmenstudien schließen derartige Informationslücken nur zum Teil. Den Nachteil einer möglicherweise suboptimalen Behandlung haben die Patienten zu tragen. Besonders krass ist das Informationsdefizit in der Kinderheilkunde. An die 90% der Medikamente, die an neonatologischen Intensivpatienten zum Einsatz kommen, sind für Neugeborene nicht zugelassen [8]. Die Ärzte müssen die oft lebensrettenden Medikamente auf eigenes Risiko einsetzen, denn zur Verfügung stehen ihnen häufig lediglich Angaben, die sich auf Zulassungsdaten für Erwachsene stützen. Ähnlich ist die Lage bei alten Menschen. Nur sehr wenige Medikamente wurden von der Industrie für diese - zunehmend umfangreiche - Personengruppe klinisch geprüft, und wenn schon, dann nicht an multimorbiden Patienten, welche oft im klinischen Alltag die größte Zielgruppe darstellen [9]. Die pharmakologische "Diskriminierung" von Frauen ist ein anderes Beispiel. Bis vor kurzem war es üblich, Arzneimittel überwiegend an Männern zu erproben, dann aber auch Frauen damit zu behandeln [10]. Erst

massive Proteste - vor allem amerikanischer Frauen - haben zu einer Änderung der Situation geführt. Seit kurzem hat nun bei den Zulassungsbehörden weltweit ein gewisser Umdenkprozess eingesetzt. Man nimmt zunehmend zur Kenntnis, wie wichtig die Erprobung und die Beurteilung unter realen Behandlungsbedingungen sind. Als Konsequenz werden heute für die Zulassung immer häufiger auch Daten von Kindern, Frauen und alten Menschen gefordert. Wie bedeutend der Faktor Profit in Wirklichkeit ist, beweisen Patientengruppen mit seltenen Erkrankungen. Da kommerziell uninteressant, sind sie Stiefkinder des medizinischen Fortschrittes. Zur Verbesserung ihrer Lage haben die USA und jetzt auch die EU spezielle Förderungsmaßnahmen ergriffen, um die Entwicklung von Medikamenten ("Orphan Drugs") für diese benachteiligten Patienten attraktiv zu machen [11].

Eine weitere medizinische, ökonomische und gesundheitspolitische Herausforderung ist die Langzeitmedikation. Angesichts der demographischen Entwicklung wächst die Bedeutung von chronischen Leiden und Mehrfacherkrankungen. Der wahre Stellenwert von Medikamenten zur Behandlung chronischer Krankheiten zeichnet sich vielfach erst nach Jahrzehnten ab. Ein Musterbeispiel dafür ist der Positionierungskampf bei der medikamentösen Behandlung der arteriellen Hypertonie [12]. Paradoxe Weise wird die Zulassung für die Langzeitanwendung von Arzneimitteln aber auf Grund von Erkenntnissen aus kurzzeitiger, z.B. einjähriger Anwendung unter Studienbedingungen erteilt. Daher gilt auch hier: Den unverzichtbaren Beweis für die praktische Bewährung neuer Medikamente unter den realen Bedingungen der Langzeitanwendung, also den Nachweis der Langzeitsicherheit und Nützlichkeit, müssen akademische Studien liefern, wie sich kürzlich bei der postmenopausalen Hormonersatztherapie wieder bestätigt hat [13]. Den Aufwand, und damit auch die Kosten trägt letztlich wieder die Allgemeinheit. Verzicht auf die nötigen Langzeitstudien bedeutet ein erhöhtes Risiko für die Patienten. Ähnliches gilt auch für Medizinprodukte, deren Palette von Sehhilfen über Implantate bis zu medizinisch-technischen Großgeräten reicht. Selbstverständlich gilt es hier klar zu differenzieren zwischen Krankheiten, für die bereits wirksame Therapiemöglichkeiten bestehen, und bedrohlichen Krankheiten, für die es keine wirksame Therapie gibt. In letzteren Fällen wird ein wesentlich höheres Behandlungsrisiko akzeptabel sein. Wie sehr Studienbedingungen und klinische Realität in der Praxis auseinanderklaffen können, zeigen immer wieder überraschende Marktrücknahmen. Jüngstes Beispiel: Der weitverbreitete Cholesterinsenker "Lipobay[®]", welcher mit einer Reihe von Todesfällen in Zusammenhang gebracht wurde; in diesem Falle werden Wechselwirkungen mit einem anderen Langzeitpräparat vermutet [14].

Es ist offensichtlich: Kommerzielle Studien behandeln viele für die Alltagsmedizin, den Krankenhausträger, den Versicherer und das Gesundheitswesen wichtige Fragestellungen nicht. Wie die oben angeführten Beispiele zeigen, wäre es daher völlig falsch und unrealistisch anzunehmen, dass mit der Zulassung eines Produktes, sei es Arzneimittel oder Medizinprodukt, alle anwendungsrelevanten Aspekte hinreichend geklärt sind. Die Zulassung stützt sich auf zwischen Behörde und Industrie ausverhandelte und akkordierte Mindestanforderungen. Um den Rest müssen sich letztlich die anderen Akteure des Gesundheitswesens kümmern. Es darf daher nicht verwundern, dass man bei kommerziellen Studien auch weitere praktisch wichtige Fragestellungen wie Ersetzbarkeit eines teuren durch ein billigeres Produkt, Dosisreduktion bei gleicher Wirksamkeit, Sinnhaftigkeit und Nützlichkeit von handelsüblichen "althergebrachten" Therapien etc. kaum finden wird. Warum sollte ein Hersteller medizinischer Präparate ohne kommerzielle Vorteile die Gleichwertigkeit oder Ungleichwertigkeit von komplexen Behandlungsschemata prüfen, Therapieoptimierungsstudien veranlassen oder die Nutzen/Risiko Analyse von diversen Diagnose- bzw. Behandlungsverfahren gegeneinander abwägen? Wer sollte Interesse an den klinischen Einsatzmöglichkeiten von selbst oder hausintern hergestellten Produkten, Verfahren oder Verbesserungsmöglichkeiten haben, wenn diese nicht vermarktet sind? Sind alle diese Fragestellungen für den Krankenhausträger, die Sozialversicherung und für das Gesundheitswesen insgesamt nichts wert, nur weil sie keinen industriellen Profit erwarten lassen? In Zukunft werden Sicherheit, Nützlichkeit, Wirtschaftlichkeit und Nachhaltigkeit zu zentralen Fragen für ein modernes Evidenz-orientiertes Gesundheitswesen.

Alleine die bei routinemäßigen Untersuchungen und Behandlungen von Patienten in den Krankenanstalten und in den niedergelassenen Praxen anfallenden enormen Datenmengen stellen eine Herausforderung dar. Dazu kommen noch all jene Informationen aus dem schulärztlichen Bereich, den Stellungsuntersuchungen des Bundesheeres, den Gesundheitsämtern etc. Aus diesem enormen Datenfundus lassen sich mit modernen Methoden mit Sicherheit höchst wichtige Erkenntnisse für das Gesundheitswesen gewinnen. Diese Möglichkeiten nicht zu nutzen, bedeutet letztlich den Verzicht auf wichtige Informationen für Diagnostik und Therapie zum Nachteil von gegenwärtigen und zukünftigen Patienten, ist ineffizient und höchst unverantwortlich. Allerdings haben solche Beobachtungen und Datenbankanalysen auch ihre Grenzen. Mit Hilfe von derartigen retrospektiven Untersuchungen lassen sich nur grobe Effekte bzw. Veränderungen feststellen. Eine prospektive Festlegung von Erfassungsschwerpunkten kann die Aussagekraft zwar verbessern, das "Herausschälen" auch von kleineren Effekten und die Gewinnung gut gesicherter objektiver Ergebnisse setzt aber den Einsatz

einer dafür geeigneten Forschungsmethodik voraus. Dazu gehört eine prospektive systematische Vorgangsweise, die sich des modernen Forschungsinstrumentariums bedient.

Prospektive Überprüfungen sollten heute - im Zeitalter einer Evidenz-gestützten Medizin - auch bei der Einführung von neu zugelassenen medizinischen Maßnahmen zur systematischen Kontrolle und objektiven Bewertung eine Selbstverständlichkeit sein. Grundsätzlich sind klinische Studien in allen Bereichen des medizinischen Handelns sinnvoll, sei es beim Einsatz von Arzneimitteln, Medizinprodukten oder Operationsmethoden, sei es bei neuen Diagnoseverfahren, präventiven, pflegerischen oder nutritiven Maßnahmen. Welches Untersuchungsverfahren das günstigste ist, hängt von der Fragestellung und den näheren Umständen ab. Das Instrumentarium für die begleitende Beobachtung und objektive Bewertung von neuen Maßnahmen wächst ständig und reicht von der für den Arzneimittelbereich definierten Anwendungsbeobachtung [15] über Kohortenstudien bis hin zur klassischen randomisierten, kontrollierten Studie. Letztere ist nach wie vor das verlässlichste und sensitivste Instrument der Erkenntnisgewinnung in der Humanmedizin. Große praktische Bedeutung kommt Vergleichsuntersuchungen zwischen gängigen Produkten oder Methoden (Therapieoptimierungsstudien) zu. Häufig im Verbund mit mehreren Krankenanstalten als multizentrische Studien organisiert fördern sie zusätzlich die Standardisierung und den Erfahrungsaustausch. Studien die auch den extramuralen Bereich integrieren, können wichtige Informationslücken schließen und die strukturübergreifende Zusammenarbeit verbessern. Für selteneren Krankheiten ist ein multizentrisches Vorgehen überhaupt das einzig Zweckmäßige. Derartige akademische Studien weichen naturgemäß nur wenig von der klinischen Routine ab, auch wenn sie als randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt werden. Sie sind daher für den Patienten mit sehr geringen Belastungen und Risiken verbunden, liefern aber Ergebnisse von unmittelbarer Relevanz für die Teilnehmer - darin unterscheiden sich derartige Untersuchungen von vielen Zulassungsstudien.

Aus dem Gesagten kann logisch gefolgert werden: Das Bemühen des Klinikers, durch den Vergleich etablierter Verfahren oder durch eine oft nur geringfügige Abänderung der klinischen Routine neue medizinische Erkenntnisse zu gewinnen, stellt eine wichtige Maßnahme dar, um mit Hilfe von Evidenz-gestützten Ergebnissen eine Patienten-nahe medizinische Leistungskontrolle und Leistungsverbesserung zu erreichen. Wichtig ist die Grenzziehung zwischen Qualitätsverbesserung und Forschung [16]. Selbstverständlich sind dabei sämtliche ethischen und rechtlichen Empfehlungen und Vorschriften einzuhalten. Als freiwillige Studienteilnehmer können die Patienten einen unverzichtbaren Beitrag zur Weiterentwicklung der medizinischen Versorgung

leisten. Sie haben u.U. auch einen unmittelbaren Nutzen aus ihrer Mitwirkung, ohne dass sie einer relevanten Risikoerhöhung ausgesetzt sind. Im Gegenteil: Therapieoptimierungsstudien mit ihrem studienbedingten systematischen Vorgehen und engeren Kontrollen wirken sich in vielen Fällen sogar risikomindernd aus, verbessern vielfach die Lebensqualität - u.U. sogar die Lebenserwartung. Dazu kommt noch der spezielle Versicherungsschutz für die Teilnehmer von klinischen Studien. Somit sollte bzw. müsste die Durchführung von akademischen Studien ein Anliegen aller Beteiligten, also der Patienten, der Ärzteschaft, des Krankenhauspersonals, aber auch des Krankenhausträgers sein.

Eine Konsequenz wäre, dass sich die Haltung der Krankenhausträger, der Versicherer und der Gesundheitspolitik gegenüber akademischen Studien ändern muss [17]. Statt akademische Studien als lästiges Übel oder "Kavaliersdelikt" ambitionierter Ärzte zu betrachten, müssten entsprechend gut geplante und relevante Studien als Maßnahmen zur Erhöhung der "medizinischen Treffsicherheit" auch auf lokaler Ebene angesehen werden. Schließlich ist dieser lokale Bereich für den Großteil der Patienten der entscheidende und für den Krankenhausträger der wichtigste. Die Durchführung von klinischen Studien hat aber noch weitere Vorteile. Zwangsläufig ist damit eine kritische Auseinandersetzung mit lokalen, routinemäßig angewandten "bewährten" Maßnahmen und Vorgangsweisen verbunden, deren Hinterfragung, Infragestellung oder Neubewertung durchaus nützlich sein kann. Die studienbedingte Verbesserung der Dokumentationsdisziplin, die Notwendigkeit der konsequenten Einhaltung von Verfahrensvorschriften (SOPs) und die Stärkung des Qualitätsbewußtseins sind sicherlich auch der Alltagsroutine zuträglich. Insgesamt kann daher schon die Studiendurchführung per se zu Verbesserungen bei der Abwicklung der Routinebehandlung und Diagnostik beitragen. Studien, deren Ergebnisse für den medizinischen Alltag verwertbar und nützlich sind, stellen wertvolle Instrumente zur Validierung und Qualitätssicherung bzw. Qualitätsverbesserung - und keine unnötige Zusatzbürde - dar.

Die Forderung nach Evidenz-basierter Medizin kann und darf nicht auf die medizinische Spitzenversorgung oder Zulassungsstudien beschränkt sein. Folglich sollten alle, die im Gesundheitswesen von akademischen Studien profitieren, solche Projekte auch fördern. Keine echte Hilfe wäre allerdings eine Verminderung oder Senkung der Formal- und Qualitätsanforderungen für akademische Studien. Dies würde zwar zu einer Verbilligung dieser Studien führen, aber auch deren Sicherheit und Aussagekraft gefährden. Für eine "Zweiklassengesellschaft" von klinischen Studien - hier erstklassige industrielle Studien, dort zweitklassige akademische Studien - gibt es keine sachliche Rechtfertigung. Viel sinnvoller wäre es, die finanziellen, administrativen und

personellen Rahmenbedingungen für die Realisierung von akademischen Studien zu verbessern und jahrzehntelange Strukturversäumnisse endlich zu korrigieren. In Nordamerika, Skandinavien und Großbritannien existieren der akademischen klinischen Forschung dienende Clinical Trial Centers seit Jahrzehnten, in Deutschland hat man vor wenigen Jahren mit der Errichtung derartiger Strukturen an einigen medizinischen Fakultäten begonnen [17]. In Österreich gibt es bisher nur diesbezügliche Eigeninitiativen einiger Forschergruppen. Selbst so grundlegende Voraussetzungen wie Rahmenversicherungen im Sinne der gesetzlichen Vorschriften [18] für akademische Studien zu Gunsten der teilnehmenden Patienten und des Studienpersonals (Ärzte und Mitarbeiter) durch den Krankenhausträger, Förderung einschlägiger Fort- und Weiterbildung des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals sowie gegebenenfalls die Ermöglichung einer Beziehung auswärtiger Experten (Versuchsplanung, Datenmanagement, Biometrie, Monitoring, Auditing). sind eher die Ausnahme als die Regel.

Von Seiten der öffentlichen Hand muss es Forschungsgelder für die Betreiber von ordnungsgemäß konzipierten Studien und/oder die gezielte Förderung von Institutionen, die einschlägige Unterstützungs- und Servicefunktionen geben, wenn sich Österreich die Chance für eine Beteiligung an der internationalen klinischen Forschung hoher Qualität wahren will [19]. Diverse Forschungsförderungsmittel (Fördertöpfe) decken nur wenige akademische klinische Studien ab, da sie im allgemeinen für die Grundlagenforschung, kaum aber für multizentrische akademische Studien oder gar für Kleinprojekte mit wenig spektakulären dafür umso praxisnäheren Zielen vorgesehen sind. Die fakultative Mittelvergabe nach dem "Gewinnerprinzip" ist außerdem für klinische Studien äußerst ungeeignet, da zumeist im Vorfeld bereits ansehnliche Ressourcen eingesetzt werden müssen.

Ein für die Krankenhaus- und Sozialversicherungsträger, und damit auch für die öffentliche Hand attraktiver ökonomischer Aspekt akademischer Studien ist deren Einsatzspektrum bei der objektiven Überprüfung bzw. Nachprüfung des Nutzens einer Behandlung. Das über ein Produkt oder eine Maßnahme verfügbare Erkenntnismaterial liefert nämlich in der Regel insbesondere im Hinblick auf Wirksamkeit ein zu optimistisches Bild; selbst Zulassungsbehörden sind Opfer dieser „biased“ evidence [20]. Dies rührt daher, dass Studien, die nicht den gewünschten Erfolg erbracht haben, häufig unveröffentlicht bleiben. Leider kommt es auch vor, dass Studien bei Absehbarkeit eines Verfehlens des gesteckten Ziels abgebrochen werden, wodurch die für das Produkt oder die Maßnahme negativen Beobachtungen ebenfalls für die Öffentlichkeit „verlorengehen“. Nun ist es eine statistische Binsenweisheit, dass die in der Medizin akzeptierten Beweisverfahren bei ca. jeder 20. Studie einen fälschlichen

Wirksamkeitsnachweis zulassen. Damit hat die (bewusste oder unbewusste) Positivselektion der öffentlich zugänglichen Daten einen nicht zu unterschätzenden Einfluss, der im Extremfall dazu führen kann, tatsächlich unwirksame Produkte oder Maßnahmen als durchaus wirksam erscheinen zu lassen. Dem so entstehenden Zerrbild (Publication Bias) [21] kann durch die Veröffentlichung der Ergebnisse hochqualitativer akademischer Studien, deren Design darauf ausgerichtet ist, allzu euphorische Produkt- und Maßnahmenprofile gezielt und kritisch zu hinterfragen, entgegengewirkt werden [13].

Zusammenfassend lässt sich folgern: Eine ständige lokale, nationale und internationale Weiterentwicklung der medizinischen Leistungen und des medizinischen Wissens stellt eine gesundheitspolitische Grundforderung und Verpflichtung dar. Unter den heute herrschenden Umständen kann die industriell veranlasste Forschung (Firmenstudien) diese Anforderungen nur zu einem sehr begrenzten Teil erfüllen [12-14,20-22]. Es bleibt daher dem jeweiligen Gesundheitssystem selbst überlassen, jene unverzichtbaren Evidenz-gestützten Ergebnisse zu generieren, die für eine moderne Versorgungsmedizin unverzichtbar geworden sind [12,13,17]. Den jeweiligen Fachgesellschaften kommt dabei eine wichtige Rolle zu [12]. Die Notwendigkeit zur Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung gilt prinzipiell für alle Bereiche des medizinischen Handelns bzw. der Patientenversorgung. Sie ist also nicht nur für stationäre sondern auch für ambulante Versorgungs- und Betreuungssysteme gegeben und keineswegs auf den universitären Bereich beschränkt. Regionale und lokale Unterschiede in den Versorgungsstrukturen determinieren häufig die medizinischen Optionen. Patientenkollektive, Behandlungsstrategien, Untersuchungsmöglichkeiten sowie das Umfeld der Patienten und Ärzte unterscheiden sich oft gravierend zwischen Universitätskliniken und nicht-universitären Krankenanstalten, ganz zu schweigen von den Arztpraxen. Daher sind auch Anregungen und Initiativen, die von außerhalb der Universitätskliniken kommen, in der Praxis als äußerst wichtig und wertvoll anzusehen. Nicht zuletzt auf Grund der ständigen Zunahme chronischer Erkrankungen sind gerade jene Forschungsanstrengungen von größter Wichtigkeit, die unter den realen Versorgungsbedingungen mit dem Ziel durchgeführt werden, die medizinischen Leistungen für Patienten in ihrem Krankheitsalltag zu verbessern. Daher gilt auch der oben skizzierte Förderungsbedarf für akademische Studien keineswegs nur für rein universitäre Studien.

Angesichts der Flut an medizinischer Innovation wird die Patienten-bezogene und Industrie-unabhängige Überprüfung des tatsächlichen Nutzens neuer medizinischer Maßnahmen und deren Nachhaltigkeit zu einem unverzichtbaren Instrument der Qualitätssicherung [12-14] aber auch der Kostenkontrolle [22].

Beides, hohe Qualitätsstandards und Kosteneffizienz, müssen heute zentrale Anliegen von Gesundheitspolitik, Krankenversicherung und Krankenhausträger sein. Ohne fundierte Bemühungen zur Therapieoptimierung, ohne systematische Verlaufsuntersuchungen und ohne gezielte Vergleichsstudien werden sich diese Ziele nicht verwirklichen lassen [17]. Die Impulse für derartige Studien müssen zunehmend aus der medizinischen Praxis kommen, da sich die Neuerungen gerade dort zu bewähren haben. Die Realisierung kann sinnvollerweise nur durch qualitativ hochwertige Industrie-unabhängige akademische Studien erfolgen [12-14,17,20-22]. Regionale oder nationale Forschungsverbände könnten hierzu einen wertvollen Beitrag leisten. Praxisbezogene universitäre Einrichtungen hätten eine wichtige Rolle bei der Planung, Koordination und Betreuung von solchen Projekten zur medizinischen Erkenntnisgewinnung zu spielen [17]. Es ist zu hoffen, dass nach Jahrzehnten der Vernachlässigung der Stellenwert der unabhängigen akademischen klinischen Forschung seitens der Gesundheits- und Forschungspolitik, der Versicherungsträger sowie sämtlicher direkt Beteiligter (Ärzte, Krankenhauspersonal und Krankenhausträger) erkannt wird, sodass diese Form der Qualitätssicherung, der Qualitätskontrolle sowie der Gewinnung Evidenz-gestützter Erkenntnisse ein integraler Bestandteil unseres Gesundheitswesens wird. Es ist sicherlich nicht schwer, Patienten zur Teilnahme an derartigen Studien zu motivieren, da die gewonnenen Erkenntnisse ihnen selbst und zukünftigen Leidensgenossen unmittelbar zu Gute kommen.

All dies kann nur bedeuten, dass das Gesundheitswesen nicht nur die von außen kommenden Neuerungen sondern auch seine eigenen medizinischen und organisatorischen Maßnahmen zum Gegenstand naturwissenschaftlich gesicherter Kontrolle, Beobachtung und Forschung zu machen hat. Damit muss sich zwangsweise auch die Haltung gegenüber der akademischen medizinischen Forschung ändern. Statt diese Form der Erkenntnisgewinnung wie bisher bestenfalls zu dulden, hat das moderne Gesundheitswesen die Verpflichtung zur Förderung und Ermöglichung der Anwendung eines derartigen unerlässlichen Instruments zur Selbstkontrolle. Dazu notwendige Kompetenzen werden auf allen Ebenen des Gesundheitswesens – lokal, regional und national – zu entwickeln sein. Die Medizin von heute ist gut - tragen wir gemeinsam dazu bei, dass die Medizin von morgen noch besser wird.

Literatur:

- 1) Barondess JA. Medicine against society. Lessons from the Third Reich. JAMA 1996;276(20):1657-61.

- 2) Brawley OW. The study of untreated syphilis in the negro male. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(1):5-8.
- 3) Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes, Edinburgh 2000.
- 4) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH): ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice (E6), 1996.
- 5) Krankenanstaltengesetz (KAG idF BGBl I Nr.136/2001)
- 6) Arzneimittelgesetz (AMG idF BGBl. 1994/107)
- 7) Medizinproduktegesetz (MPG idF BGBl. 1996/657)
- 8) Knöppel C, Klinger O, Soergel M, Seyberth HW, Leonhardt A. Anwendung von Medikamenten außerhalb der Zulassung oder ohne Zulassung bei Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd* 2000;148:904-8.
- 9) Crome P. Clinical trials in the elderly. *Good Clinical Practice Journal* 2001;8(9):19-22.
- 10) Merkatz RB, Junod SW. Historical background of changes in FDA policy on the study and evaluation of drugs in women. *Acad Med* 1994;69(9):703-7.
- 11) Henkel J. Orphan drug law matures into medical mainstay. *FDA Consumer magazine* 1999 May-June. [cited 2002 Jan 20]. Available from URL: http://www.fda.gov/fdac/features/1999/399_orph.html
- 12) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289: 2560-2572.
- 13) Stephenson J. FDA orders estrogen safety warnings. *JAMA* 2003: 289: 537-538.
- 14) Bruno-Joyce J, Dugas JM, MacCausland OE. Cerivastatin and gemfibrozil-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2001;35(9):1016-9.
- 15) § 2a Abs 2 AMG

- 16) Casarett D, Karlawish JH, Sugarman J. Determining when quality improvement initiatives should be considered research. *JAMA* 2000; 283: 2275-2280.
- 17) Koordinationszentren für klinische Studien. [cited 2003 May 31]. Available from URL: <http://www.kks-info.de/>
- 18) §§ 32 AMG, 47, 48 MPG
- 19) Austrian biomedical research outputs, 1991-2000 (Nov 2002). BMBWuKF. [cited 2003 May 31]. Available from URL: http://www.bmbwk.gv.at/medien/8032_lewison_studie_4net.pdf_
- 20) Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G et al. Evidence b(i)ased medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003; 326: 1171-1173.
- 21) Lexchin J, Bero L A, Djulbegovic B et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 1167- 1170.
- 22) Watkins C, Moore L, Harvey I et al. Characteristics of general practitioners who frequently see drug industry representatives: national cross sectional study. *BMJ* 2003; 326: 1178-1179.