

Interprofessionelle Kooperation in klinischen Studien. Zunehmender Bedarf, Komplexität und Anregungen am Beispiel einer prospektiv-onkologischen Multicenter-Studie.

Zippel, C.; Giesel, F.; Kopka, K.;

Originally published:

February 2020

Klinikerzt 49(2020)01/02, 39-46

DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1096-9216>

Perma-Link to Publication Repository of HZDR:

<https://www.hzdr.de/publications/Publ-30594>

Release of the secondary publication
on the basis of the German Copyright Law § 38 Section 4.

Interprofessionelle Kooperation in klinischen Studien:

Zunehmender Bedarf, Komplexität und Anregungen am
Beispiel einer prospektiv-onkologischen Multicenter-Studie

Originalartikel

zur Veröffentlichung angenommen

Claus Zippel, Frederik L. Giesel, Klaus Kopka: Interprofessionelle Kooperation in klinischen Studien: Zunehmender Bedarf, Komplexität und Anregungen am Beispiel einer prospektiv-onkologischen Multicenter-Studie. Der Kliniker 2020; 49(01/02): 39-46, DOI: 10.1055/a-1096-9216

Verfügbar unter: [https://www.hzdr.de > publications](https://www.hzdr.de/publications)

Die finale Version dieses Beitrags wurde in der Zeitschrift „Der Kliniker“ veröffentlicht und ist unter dem folgenden Link verfügbar:

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1096-9216>

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Klaus Kopka und Dr. Claus Zippel
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Abteilung für Radiopharmazeutische Chemie
Im Neuenheimer Feld 223, 69120 Heidelberg
Neue Adresse: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf
Bautzner Landstraße 400, 01328 Dresden
k.kopka@hzdr.de

Interprofessionelle Kooperation in klinischen Studien:
Zunehmender Bedarf, Komplexität und Anregungen am Beispiel
einer prospektiv-onkologischen Multicenter-Studie
Claus Zippel, Frederik L. Giesel, Klaus Kopka
Abteilung für Radiopharmazeutische Chemie
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

ZUSAMMENFASSUNG

Um neue Erkenntnisse in für Patienten nützliche Behandlungsansätze überführen zu können, werden in der medizinischen (onkologischen) Translationsforschung zunehmend prospektive klinische Studien initiiert. Damit diese Studien möglichst effizient und effektiv durchgeführt werden können, bedarf es der engen Kooperation und Kommunikation von Experten aus verschiedenen Berufsgruppen. In diesem Aufsatz beleuchten wir am Beispiel der prospektiven onkologisch-klinischen DKTK-PSMA-Studie der Phasen-I/-II „⁶⁸Ga-PSMA-11 in Hochrisiko-Prostatakrebs“, welche wesentlichen Professionen bei der Planung, Vorbereitung und Durchführung von (nuklearmedizinisch)klinischen Studien involviert sein können und welche essentiellen Aufgaben diese zur Verwirklichung der Studie leisten. Darauf aufbauend führen wir allgemeine organisatorische Maßnahmen an, durch welche die interprofessionelle Zusammenarbeit bei künftig weiteren (nicht nur onkologischen) Studien gefördert werden kann.

Schlüsselwörter: *Interprofessionelle Kooperation, Onkologie, prospektive klinische Studie, PSMA-Bildgebung, Kommunikation*

Interprofessional Collaboration in Clinical Research Studies Increasing Demand, Complexity and Suggestions using the Example of a Prospective Oncological Multicenter Clinical Trial

ABSTRACT

In order to translate new findings into treatment approaches that are useful for patients, clinical trials are increasingly being initiated in the context of medical (oncology) translational research. In order to be able to carry out these trials as efficiently and effectively as possible, experts from various professional groups cooperate and communicate closely with each other. In the following, we will use the example of the prospective DKTK-PSMA multicenter clinical trial (phases-I/-II) "⁶⁸Ga-PSMA-11 in high-risk prostate cancer" localized in the field Nuclear Medicine, to show which professions can be involved in the planning, preparation and implementation of clinical trials and which tasks they take over for the realization of the trial. On this basis, we name some general organizational measures that can support interprofessional collaboration in future (not only oncologic) clinical trials. **Keywords:** *Interprofessional cooperation, Oncology, prospective clinical trial, PSMA-Imaging, communication*

Interprofessionelle Kooperation in klinischen Studien

Zunehmender Bedarf, Komplexität und Anregungen am Beispiel einer prospektiv-onkologischen Multicenter-Studie

1 Kooperation der Gesundheitsberufe

In den letzten Jahren haben in der medizinischen Forschung zunehmend Ansätze und Projekte zur interprofessionellen Kooperation und Kommunikation der verschiedenen Gesundheitsberufe sowie damit verbundene Chancen für eine qualitativ hochwertige, sichere und effiziente und effektive Gesundheitsversorgung an Bedeutung gewonnen [1-5]. Dies spiegelt sich u. a. in der Anzahl der Suchergebnisse hierzu in der medizinischen Literaturdatenbank Medline/ Pubmed wieder, die in den letzten 15 Jahren im Trend deutlich angestiegen ist (vgl. Abb. 1). Bislang vorliegende Arbeiten hierzu für Deutschland fokussieren sich dabei in erster Linie auf interprofessionelle Lehrkonzepte (wie z. B. die Etablierung interprofessioneller Ausbildungs-/ Trainingsstationen [6,7], Lehrprojekte [8] oder interprofessioneller Gesundheitsstudiengänge [9]) sowie konkrete Ansätze zur interprofessionellen Zusammenarbeit in verschiedenen Situationen des Klinikalltags, etwa in der Geriatrie, Onkologie oder Palliativversorgung [10-16].

Abb. 1

Ziel dieses Aufsatzes ist es, in Ergänzung dazu die spezifische Relevanz und Komplexität wie auch den Nutzen interprofessioneller Zusammenarbeit im Kontext prospektiver klinischer Studien zu beleuchten, und zwar konkret am Beispiel der prospektiven DKTK-PSMA-Multicenter-Studie „⁶⁸Ga-PSMA-11 in Hochrisiko-Prostatakrebs“, die in der Fachrichtung Nuklearmedizin angesiedelt ist [17]. Hierzu zeigen wir im Folgenden, welche wesentlichen Professionen über die Nuklearmedizin hinaus in die DKTK-PSMA-Studie involviert sind, und führen organisatorische Maßnahmen an, durch welche die berufsgruppenübergreifende Koordination und Kommunikation bei künftig weiteren (nuklearmedizinisch getriebenen) klinischen Studien gefördert werden kann. Unter interprofessioneller Zusammenarbeit wird dabei im Besonderen gemäß Definition der Weltgesundheitsorganisation verstanden, „wenn Fachleute von mindestens zwei Professionen gemeinsam arbeiten und voneinander lernen im Sinne einer effektiven Kollaboration, welche die Gesundheitsresultate verbessert“ [18].

2 Interprofessionelle Kooperation in der Forschung am Beispiel der prospektiv-onkologischen DKTK-PSMA-Multicenter-Studie

Mit der DKTK-PSMA-Multicenter-Studie soll die PET/CT- resp. PET/MRT-Bildgebungs-methode mit [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 zur nicht-invasiven Prostatakrebsdiagnostik [19-21] weiter etabliert werden. In diese klinische Multicenter-Studie der Phasen-I und -II, die mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum als Sponsor gemäß § 4 Abs. 24 AMG und unter dem Dach des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK, engl. German Cancer Consortium) [22] durchgeführt wird, sind Partner aus der klinischen Forschung, Radiopharmazeutischer Herstellung sowie regulatorischem und administrativen Bereich aus elf Prüfzentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz involviert.

Basis der DKTK-PSMA-Multicenter-Studie bildet der in Abb. 2 visualisierte Behandlungspfad [23]. Daraus wird ersichtlich, dass die Behandlung der teilnehmenden Studienpatienten an den Prüfzentren einschließlich dezentraler GMP-konformer Herstellung des kurzlebigen PSMA-Tracers (hier: [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 als Injektionslösung; $T_{1/2}({}^{68}\text{Ga}) = \text{ca. } 68 \text{ min}$), hybridbildgestützter Diagnose und abschließender histologischer Auswertung in enger Zusammenarbeit zwischen forschenden Partnern aus den Fachrichtungen Nuklearmedizin, Radiopharmazie, Urologie und Pathologie erfolgt.

Abb. 2

Im Folgenden gehen wir auf wesentliche Professionen ein, die in der DKTK-PSMA-Studie beim AMG-Sponsor und an den Prüfzentren berufsgruppenübergreifend zusammenarbeiten (s. Abb. 3). Hierzu sind die Autoren alle wesentlichen Tätigkeiten, die bei der Vorbereitung, Initiierung, Durchführung und Auswertung der DKTK-PSMA-Studie zu erfüllen und abzustimmen sind, systematisch durchgegangen. Die Tätigkeiten wurden dann den involvierten Berufsgruppen zugeordnet und diese wiederum in thematisch zusammenhängende Fachgebiete resp. -richtungen gruppiert. Abschließend wurde für jede Profession die Berufsausbildung sowie ggf. die benötigte Expertise zur Durchführung von (Multicenter-)Studien zusammengetragen. Die Detailauflistung der Professionen nach Fachgebiet/-richtung mit beruflichem Hintergrund und beispielhaftem Studieninput findet sich zusammenfassend in Tab. 1.

Zur besseren Übersicht werden im Folgenden zunächst die Professionen nach Fachgebiet untergliedert, die unmittelbar an dem in Abb. 2 dargestellten Studienbehandlungspfad beteiligt sind („interprofessionelle Kooperation im engeren medizinisch-fachlichen Kreis“). Im Anschluss daran werden die Professionen exemplarisch angeführt, mit denen die Studienleitung

darüber hinaus für die erfolgreiche Studieninitiierung und -durchführung zusammenarbeitet („interprofessionelle Kooperation im weiteren fachlichen Kreis“).¹

Tab. 1, Abb. 3

Interprofessionelle Kooperation im engeren medizinisch-fachlichen Kreis

In der Nuklearmedizin erfolgen die intravenöse Injektion des PSMA-PET-Radiopharmakons wie auch die bildgestützte Diagnose der Studienteilnehmer. Wesentliche involvierte Professionen sind:

- **Nuklearmediziner/in:** ist jeweils für die Bildgebung sowie als Prüfer zusätzlich für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Studie am Prüfzentrum nach den allgemein rechtlichen Vorschriften und dem behörden-seitig genehmigten Prüfprotokoll verantwortlich.
- **MTA-R:** ist in der Studie v. a. bei den Untersuchungen zur hybridbildgebungsgestützten Bilderzeugung und der Patientenverwaltung involviert.
- **Studienassistent:** unterstützt bei der prüfplangerechten Studienvorbereitung und -durchführung (z. B. durch Erfassung studienbezogener (PET-)Daten, Datenmanagement/EDV-Dokumentation) und fungiert in dieser Rolle als kommunikative Schnittstelle zwischen Probanden, Prüfer, klinischem Projektmanagement und Monitor.

Die Radiopharmazie koordiniert und übernimmt beim Sponsor und an den Prüfzentren die zentrumsübergreifend harmonisierte dezentrale Herstellung und Freigabe des PET-Tracers ⁶⁸Ga-PSMA-11 als klinisches Prüfpräparat als Injektionslösung nach den Vorgaben des Pharmazeutischen Dossiers, engl. Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) [17]. Hierbei sind v. a. folgende Berufsgruppen beteiligt:

- **Radiochemiker/in/-pharmazeut/in:** verantwortet die Herstellung, Qualitätskontrolle und Freigabe des Herstellungserlaubnis-pflichtigen PET-Tracers als Prüfpräparat, engl. Investigational Medicinal Product, und ist federführend eingebunden in regulatorische Anforderungen (z. B. IMPD-Erstellung, Beantragung der Herstellungserlaubnis).

¹ Es sei angemerkt, dass an den Prüfzentren teils Experten aus weiteren Professionen in die Studie involviert sein können. So mag es beispielsweise sein, dass zur Studienvertragsgestaltung Experten aus den Bereichen Finanzwirtschaft, Personalwesen, Lizenzmanagement usw. eingebunden werden. Auch werden zur Studienplanung und -auswertung i. d. R. Experten aus Biometrie, Datenmanagement, Arzneimittelsicherheit usw. hinzugezogen. Diese studienspezifischen Dienstleistungen können teils an Dritte wie etwa ein universitäres Koordinierungszentrum für Klinische Studien oder ein Auftragsforschungsinstitut (Clinical Research Organisation, CRO) übertragen werden. Im Folgenden werden auch Abteilungen und Professionen wie die (Medizin- und Strahlenschutz-)Technik oder (Medizin-)Physik mit Fach- und Sachkunde in der Nuklearmedizin und Radiologie nicht angeführt, da wir davon ausgehen, dass die für den Beginn einer klinischen Prüfung nötige räumliche und technische (Geräte- und Strahlenschutz-)Infrastruktur in den teilnehmenden Universitätskliniken/Einrichtungen vorhanden ist.

- **BTA/CTA/Laborant/in:** unterstützt u. a. bei der Herstellung und Qualitätskontrolle des klinischen Prüfpräparats im Reinraum und beim Radiopharmakon-Transport in die Nuklearmedizin des Zentrums.

Die Urologie ist bei der DKTK-PSMA-Studie sowohl bei der Voruntersuchung und etwaigen Zuweisung als auch bei der – nach Studienprotokoll als Teil der Regelversorgung geplanten – Prostatektomie beteiligt. Tätige Professionen sind hier in erster Linie:

- **Urologe/in:** ist in der Studie besonders beim Patientenscreening, bei den Nachfolgeuntersuchungen zur Patientensicherheit und als Operateur bei der Prostatektomie und Lymphknotenentnahme eingebunden.
- **Gesundheits- und Krankenpfleger/in:** übernimmt v. a. die Vorbereitung, Betreuung und Pflege der Studienpatienten sowie die damit verbundene Dokumentation in der Urologie.

Abschließend findet eine (de)zentrale histologische Auswertung der Probandenproben in den Pathologien der Prüfzentren sowie einer Referenzpathologie statt. Hier sind primär involviert:

- **Pathologe/in:** führt (de)zentral u. a. die histopathologische Aufarbeitung, Befundung und (Korrelations-)Auswertung der Probandenproben durch.
- **MTA:** unterstützt bei Aufbereitung der Proben für die histopathologische Untersuchung.

Interprofessionelle Kooperation im weiteren fachlichen Kreis

Mit Blick auf die hohen regulatorischen (Dokumentations-)Anforderungen, insbesondere bei der harmonierten GMP-konformen Herstellung und Qualitätskontrolle, der sich anschließenden Freigabe und letztlich der Verabreichung des radioaktiven PET-Tracers als Prüfpräparat, werden bei der DKTK-PSMA-Studie sowohl beim AMG-Sponsor als auch an den Prüfzentren weitere Experten mit Ausbildung und Spezialkenntnis im regulatorischen Bereich eingebunden. Hierzu zählen:

- **Strahlenschutzbeauftragter/-verantwortlicher:** wird insbesondere zur Berücksichtigung der aufgrund des studienbezogenen Einsatzes von radioaktiven Stoffen bzw. ionisierender Strahlung am Menschen gesetzlich geltenden Strahlenschutzvorschriften hinzugezogen.
- **Qualitätsmanager/in:** wirkt v. a. darauf hin, dass (inter-)nationale regulatorische Vorgaben zur klinischen Prüfung radioaktiver Arzneimittel bei Studienvorbereitung/-durchführung eingehalten und studienbedingte Risiken für Patienten/Organisation minimiert werden.
- **Pharmazeutischer Chemiker/Pharmazeut:** kann Detailinput bei Erstellung des pharmazeutischen Dossiers (IMPD) für das klinische Prüfpräparat (IMP) leisten, welches ein

wesentlicher Bestandteil für die Prüfenehmigungen durch die Bundes(ober)- und Landesbehörden darstellt.

- **Klinischer Monitor:** ist v. a. verantwortlich für die Pre-Study-, Monitoring- und Close-Out-Visits an den Prüfzentren und die damit verbundene Studienverlaufsdokumentation.

Weiter gilt es die studienbezogenen Vorgänge und Absprachen zwischen Sponsor und Prüfzentren wie auch den Transfer und die Verarbeitung der Studiendaten schriftlich zu regeln:

- **Jurist/in:** ist für alle studienbezogenen Vertragsangelegenheiten zuständig, mit denen etwa die Übertragung und Einhaltung der gesetzlichen Studienvorschriften geregelt wird.
- **Datenschutzbeauftragte/r:** ist Ansprechpartner bei den studienbezogenen Vorgängen mit Bezug zur EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) oder zum Bundesdatenschutzgesetz.

Angesichts der Vielzahl involvierter Partner aus forschender Klinik, Radiopharmazie sowie Regulatorik und Administration wird die DKTK-PSMA-Studie schließlich in den Bereichen Projektmanagement und administrative Studienkoordination unterstützt:

- **Projektmanager/in:** erstellt u. a. Dokumente zur Studienvorbereitung und -durchführung und kommuniziert für das Management der Prüfzentren mit AMG-Sponsor und Prüfern, Bundes(ober)- und Landesbehörden und Ethikkommissionen.
- **Studienkoordinator/in:** unterstützt auf Seiten des Sponsors insbesondere im administrativen Projektmanagement und als koordinierende und kommunikative Schnittstelle zwischen der Studienleitung und den Fachabteilungen des Sponsors und der (DKTK-) Prüfzentren [24].

Mit Blick auf die vielen in die DKTK-PSMA-Studie involvierten Professionen (vgl. Tab. 1) wird beispielhaft deutlich, wie äußerst komplex und wichtig die berufsgruppenübergreifende Kooperation und Kommunikation unterschiedlicher Professionen aus Medizin, Herstellung, Regulatorik, Administration usw. sowie eine damit verbundene Bündelung von Expertisen für die erfolgreiche Initiierung und Durchführung von klinischen Studien (in der Nuklearmedizin) ist. In der Folge gilt es die professionsübergreifende Zusammenarbeit bei klinischen Studien in der Praxis gezielt zu fördern. Vor diesem Hintergrund gehen wir im Weiteren auf ausgewählte organisatorische Aspekte ein, durch die die interprofessionelle Kooperation bei klinischen Studienprojekten gestärkt werden kann, bevor wir abschließend einen Ausblick auf die Entwicklung zukünftiger prospektiver Studien in der Nuklearmedizin werfen.

3 Interprofessionelle Kooperation bei prospektiven klinischen Studien – Organisatorische Anregungen und Ausblick

Organisatorische Anregungen

Die berufsübergreifende Zusammenarbeit bei (prospektiven) klinischen Studien lässt sich in erster Linie durch die üblichen Regeln der interprofessionellen Kooperation fördern: So bedarf es u. a. der grundlegenden Bereitschaft, sich in andere (Tätigkeits-)Rollen hineinversetzen und über Professionsgrenzen hinaus zusammenarbeiten zu wollen, ausreichend Zeit zum gegenseitigen Austausch, Fähigkeit und Fertigkeiten (engl. skills) zum berufsübergreifenden (Konflikt)Management sowie eine integrale Betrachtung der benötigten Expertisen durch die Leitungsebene [25,26].

Die Grundvoraussetzungen dafür sind nach Ansicht der Autoren besonders im Bereich der Bildgebung relativ gut. Dies liegt v. a. daran, dass es hier angesichts hoher regulatorischer (Strahlenschutz-)Vorgaben und intensivem Technikeinsatz traditionell einen hohen Grad der berufsgruppenübergreifenden Zusammenarbeit in der nuklearmedizinischen Krankenversorgung und Forschung gibt. So kooperieren (Nuklear-)Mediziner, Medizinphysiker/Medizinphysikexperten, Medizintechniker, MTA-Rs, Qualitätsmanager und Strahlenschutzbeauftragte eng im direkten und indirekten klinischen Versorgungsalltag bei der Untersuchung und Behandlung von Patienten an radiologischen und nuklearmedizinischen Geräten oder auf nuklearmedizinischen Stationen mit Abklinganlage für die Planung und Durchführung der Endoradiotherapie (z.B. mit Radioiod) [27]. Die Bedeutung der Kooperation zwischen Mediziner und Radiopharmazeut für die Radiotracerherstellung (als klinisches Prüfpräparat) wurde in Tab. 1 bereits ausführlich dargestellt [17]. Und auch in der Bildgebungsforschung kommt es mehr und mehr zu interprofessioneller Zusammenarbeit, etwa zwischen Mediziner und (Medizin-)Physiker und -Informatiker bei Digitalisierungsfragen im Bereich künstlicher Intelligenz, maschinellem Lernen usw. [28,29]. Aus diesem Grund könnte die Bildgebung insgesamt künftig eine noch stärkere Vorreiterrolle bei der interprofessionellen Kooperation und Kommunikation in klinischen Forschungsprojekten und -studien einnehmen.

Interprofessionelle Forschungsräume etablieren

Darüber hinaus werden professionsübergreifende Kooperationschancen und -grenzen in der Praxis durch die räumliche Lokalisation von Experten und Partnern beeinflusst. So wirkt sich räumliche Nähe i. d. R. positiv auf die interprofessionelle Kooperation aus, wohingegen räumliche Trennung (ggf. über mehreren Sektoren hinweg) dies negativ beeinflussen kann. Dies gilt

(entsprechend der medizinischen Ausbildung und Lehre oder Versorgung) auch für klinische (onkologische) Studien. Vor diesem Hintergrund ist es zu begrüßen, dass – analog zur räumlichen Etablierung interprofessioneller Ausbildungs-/Lehrstationen [6] oder dem Bau spezialisierter Zentren zur Vereinigung (u.a. onkologischer) Patientenversorgung und Forschung [30,31] – zunehmend spezialisierte Forschungsräume etabliert werden, in denen unterschiedliche Professionen in einem gemeinsamem Setting räumlich nah zusammenarbeiten und kommunizieren können. Ein aktuelles Beispiel aus dem Imaging ist der Neubau des Radiologischen Entwicklungszentrums für Bildgebung und Radioonkologie (REZ) in Heidelberg, in dem Professionen aus Radiologie, Nuklearmedizin, Radiopharmazeutischen Wissenschaften, Strahlentherapie und Medizinphysik sowie (Medizinischer) Informatik, Data Science und Bildverarbeitung unter einem Dach sitzen [32].

Professionsübergreifende Kommunikation stärken

Zudem ist es für die interprofessionelle Zusammenarbeit bei (prospektiven) klinischen Studien essentiell, die Kommunikation zwischen den involvierten Berufsgruppen explizit zu stärken. Hier ist die (Studien-)Leitung gefragt: Wichtig ist, dass bei den Entscheidern in den betroffenen Fachrichtungen Klarheit darüber herrscht, dass die berufsgruppenübergreifende Kooperation und Kommunikation im klinischen (Studien-)Projekt ausdrücklich gewünscht und aktiv zu fördern ist. Deutlich zeigt sich dies etwa durch die Bereitstellung ausreichender personeller (teilweise zeitlich begrenzter) Ressourcen, etwa für die Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung interprofessioneller Projekttreffen oder Auditbesuche in den teilnehmenden Radiopharmazien und Prüfzentren usw. wie auch den damit verbundenen Abstimmungs- und Wissenstransferprozessen.

Zur Förderung von Kommunikation und Informationsflüssen zwischen den involvierten Professionen ist es sinnvoll, etwa monatlich zu einem (telefonischen) Projekttreffen einzuladen. Angesichts des täglichen Termindrucks hat es sich darüber hinaus bewährt, Ressourcen für einen studien erfahrenen Mitarbeiter/in einzuplanen, der als Fachrichtungs-übergreifende Koordinator/Projektmanager studienrelevante Informationen über die Laufzeit sammelt und als zentraler Ansprechpartner/in an der Schnittstelle zwischen Studienleitung, Administration und Prüfzentren den Studienverlauf sowie die damit verbundene interprofessionelle Kommunikation unterstützt [24]. Dies kann konkret dabei helfen, Abstimmungsschleifen und Gesprächsredundanzen im Studienablauf zu minimieren sowie die Transparenz unter den involvierten Professionen im Projektteam, etwa zum Studienstatus, zu erhöhen. Die dafür benötigten

zusätzlichen (Koordinations-)Ressourcen sind dabei im Vorfeld bei der Studien(finanz)planung zu berücksichtigen.

Ausblick

Nach Einschätzung der Autoren sind interprofessionelle Kooperation und Kommunikation in der klinischen Forschung im Allgemeinen sowie bei (prospektiven) klinischen Studien im Besonderen (und damit die genannten organisatorischen Maßnahmen) von außerordentlicher Wichtigkeit für den Erfolg der klinischen Studie. Ein Hauptgrund ist die derzeit zunehmende Stärkung translationaler Forschung(-netzwerke), durch die neue, vielversprechende Forschungsergebnisse mittels enger Verzahnung von präklinischer und klinischer Forschung (insb. mittels klinischer (Multicenter)-Studien) zeitnah in die klinische Anwendung und Entwicklung gelangen sollen. Ein Beispiel dafür ist die Etablierung des DKTK, unter dessen Dach die beispielhaft dargestellte DKTK-PSMA-Multicenter-Studie durchgeführt wird. Abb. 4 veranschaulicht die dort verankerte translationale Forschung als Schnittstelle zwischen präklinischer und klinischer Forschung..

Abb. 4

Als Folge der zunehmenden Forschungsvernetzung werden bei zukünftigen oftmals multizentrischen klinischen Studien natürlicherweise Experten verschiedener Professionen zusammenarbeiten. Schon heute können viele Forschungsprojekte nur dann erfolgreich in die klinische Anwendung und Entwicklung transferiert werden, wenn Mediziner mit Experten aus den Lebenswissenschaften [33,34], der Informatik [28,29], Ökonomie [35] usw. berufsübergreifend kooperieren und kommunizieren. In Ergänzung zu den in Abb. 3 dargestellten Professionen sind hier etwa involviert:

- (Radio)pharmakologe;
- (Radio)pharmazeuten/-radiochemiker;
- (Radio-/Molekular-)Biologe;
- (Human-/Molekular-)Genetiker;
- (Bio-)Informatiker;
- (Medizin-)Informatiker;
- Datenmanager;
- Gesundheitsökonom;
- usw.

Schnellerer Studienstart, geringe Kosten

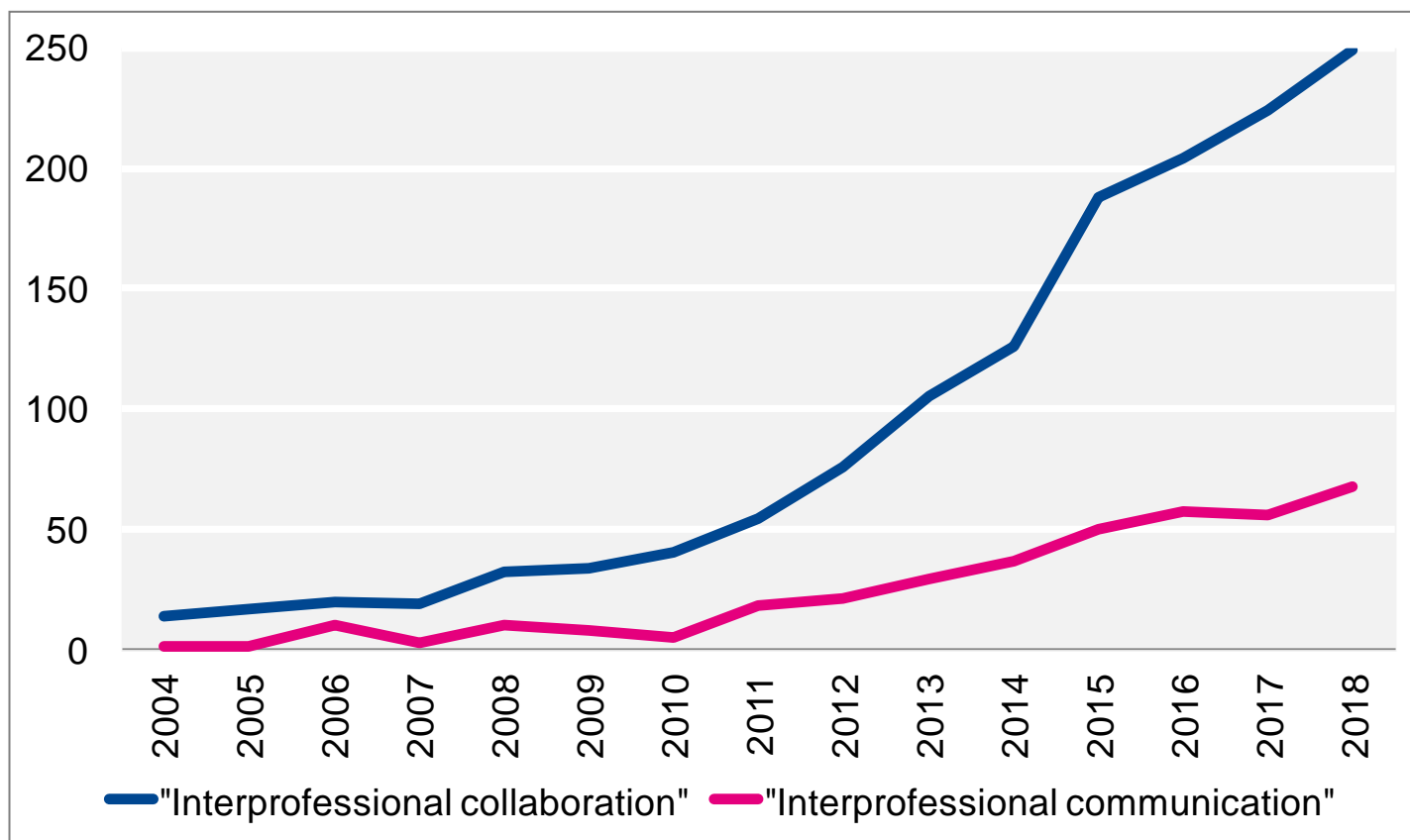
Anhand des komplexen berufsübergreifenden Zusammenspiels bei der DKTK-PSMA-Studie wird beispielhaft deutlich, wie wichtig es ist, dass Experten aus verschiedenen Professionen bei klinischen Studien über die Berufsgruppen hinweg eng kooperieren und kommunizieren. Wird dadurch schneller mit der Patientenaufnahme bei einer (Multicenter-)Studien begonnen, kommt dies in erster Linie den Patienten zugute. Weiterhin lassen sich bei reibungsloser Patientenrekutierung angesichts „laufender“ Kostenblöcke bei (multizentrisch) klinischen Studien (z.B. für Infrastruktur, Studienmanagement, Qualitätssicherung an allen Zentren usw.) [36-37] Kosten- und Ressourceneinsparungen realisieren, die dann etwa zur Vorbereitung und Planung einer weiteren (nuklearmedizinischen) Studie eingesetzt werden können.

4 Fazit für die Praxis

- Damit translationale klinische Studien effizient und effektiv durchgeführt werden können, gilt es Experten mit Spezialkenntnissen aus verschiedenen Professionen zusammenzubringen und die Kooperation zwischen den Berufsgruppen zu fördern.
- Für prospektive onkologische Studien wie die nuklearmedizinische DKTK-PSMA-Multicenter-Studie sind dies im wesentlichen Experten aus forschender Klinik und Wirkstoff-Herstellung wie auch Strahlenschutz/Qualitätsmanagement/Regulatory Affairs, Recht und Datenschutz sowie Projektmanagement und Studienkoordination.
- Durch die spezifische Etablierung von interprofessionellen Forschungsteams wie auch die Stärkung professionsübergreifender Kommunikation kann die interprofessionelle Zusammenarbeit für künftige prospektive Multicenter-Studien gefördert werden.
- Angesichts langjähriger Erfahrung in der interprofessionellen Kooperation im klinischen Versorgungsalltag kann die Bildgebung hier prinzipiell Vorreiter für andere klinische (u.a. onkologisch ausgerichtete) Forschungsbereiche sein.

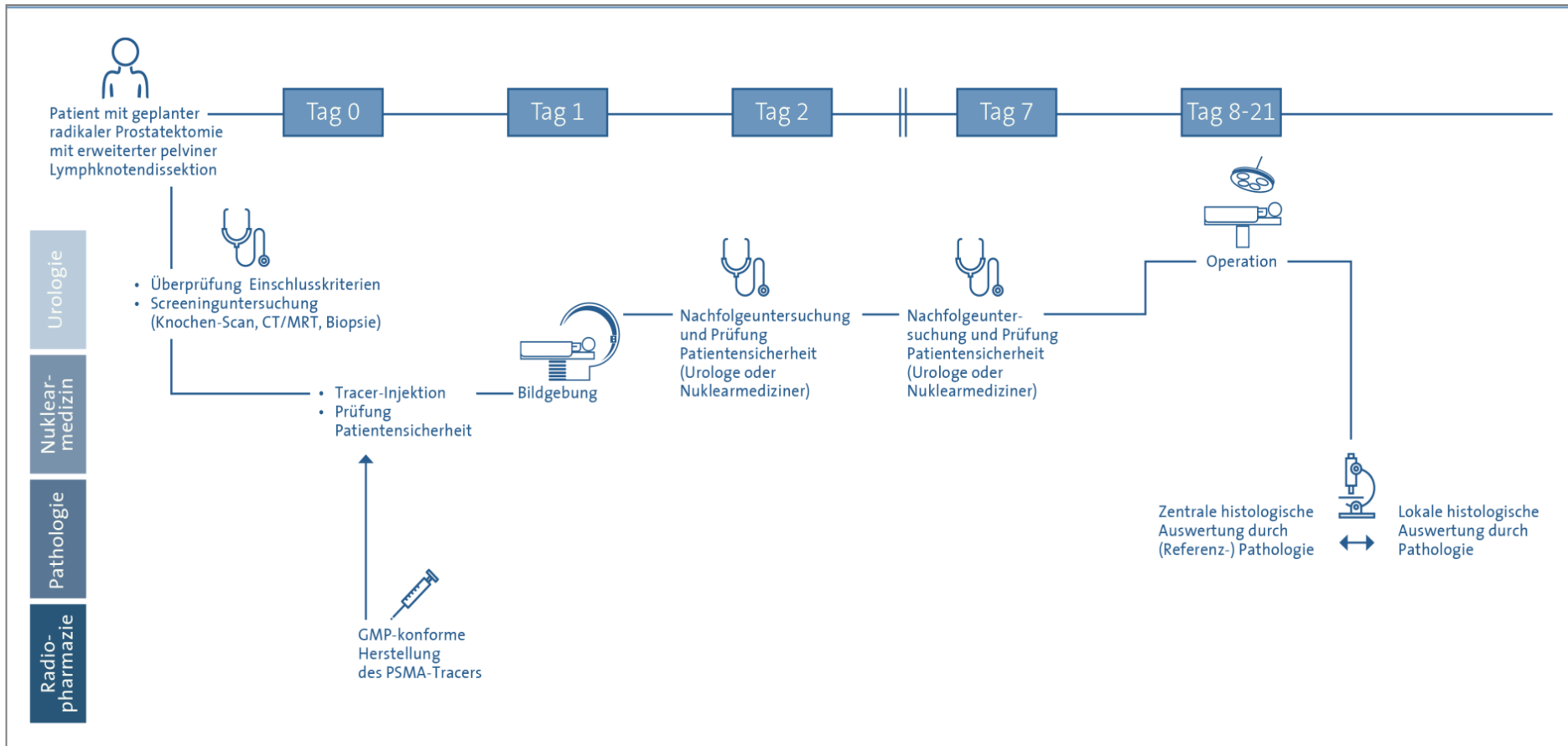
Abbildungen

Abb. 1: Anzahl der Suchergebnisse in der medizinischen Literaturdatenbank Medline/Pubmed für die Suchbegriffe „Interprofessional collaboration“ und „Interprofessional communication“ nach Publikationsjahr für den Zeitraum von 2004 bis 2018.



Quelle: Eigene Darstellung. Literatursuche im Internet unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

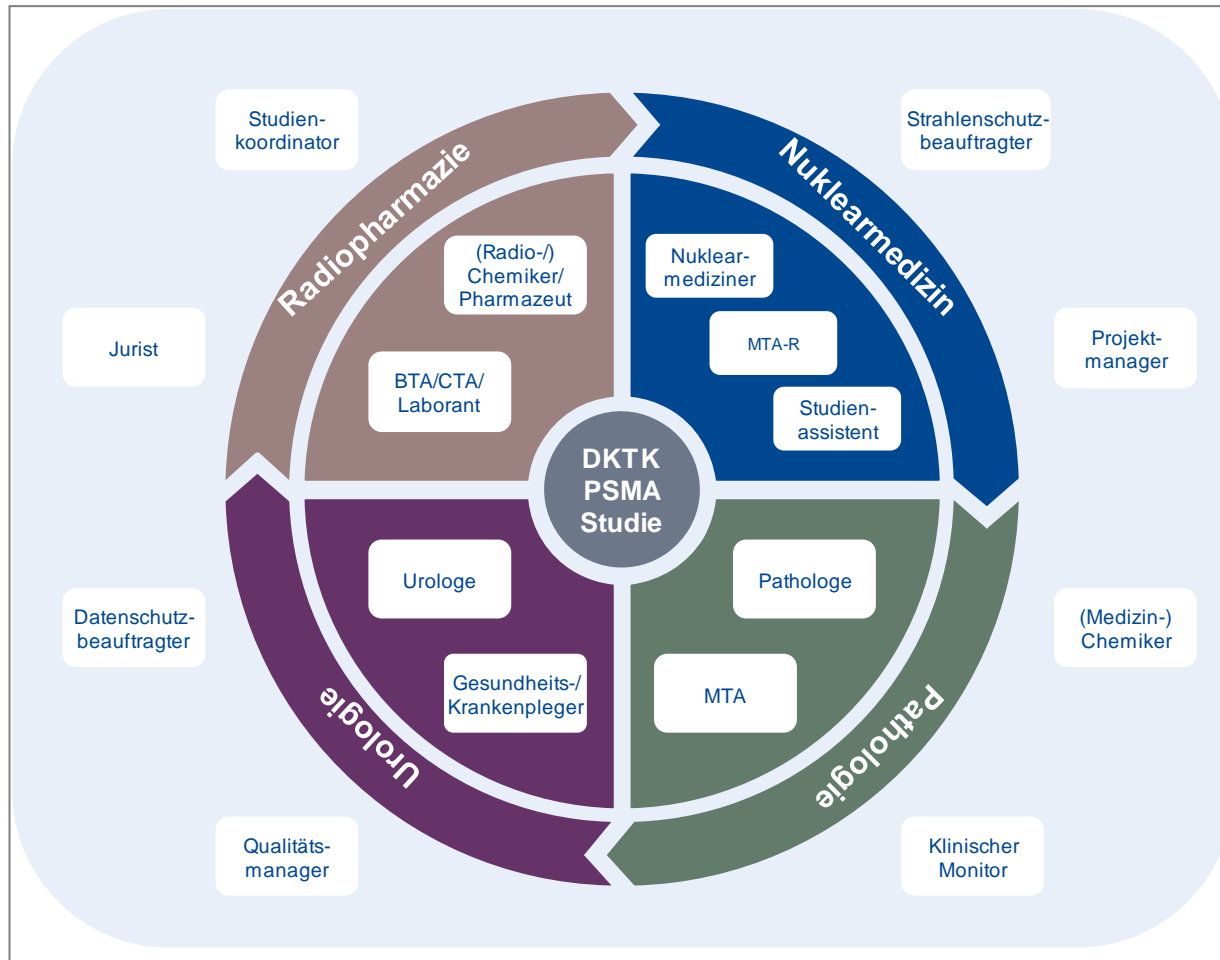
Abb. 2: Überblick über die wesentlichen Schritte, den zeitlichen Ablauf und die Zuständigkeiten von Nuklearmedizin, Radiopharmazie, Urologie und Pathologie nach Prüfplan bei der klinischen DKTK-PSMA-Multicenter-Studie (Identifier bei clinicaltrials.gov: NCT03362359) [17,24].



Abkürzungen: Good Manufacturing Practice (GMP), Prostata-spezifisches Membranantigen (PSMA), Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT). Die Bildgebung an Studientag 1 erfolgt mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-CT bzw. PET-MRT.

Quelle: Abbildung übernommen aus [23], S. 565.

Abb. 3: Schematische Darstellung wesentlicher Professionen nach Fachgebiet, die im Rahmen der DKTK-PSMA-Multicenter-Studie mit ^{68}Ga -PSMA-11 [17,24] sowohl beim Sponsor als auch an und zwischen den Prüfzentren berufsgruppenübergreifend kooperieren und kommunizieren.

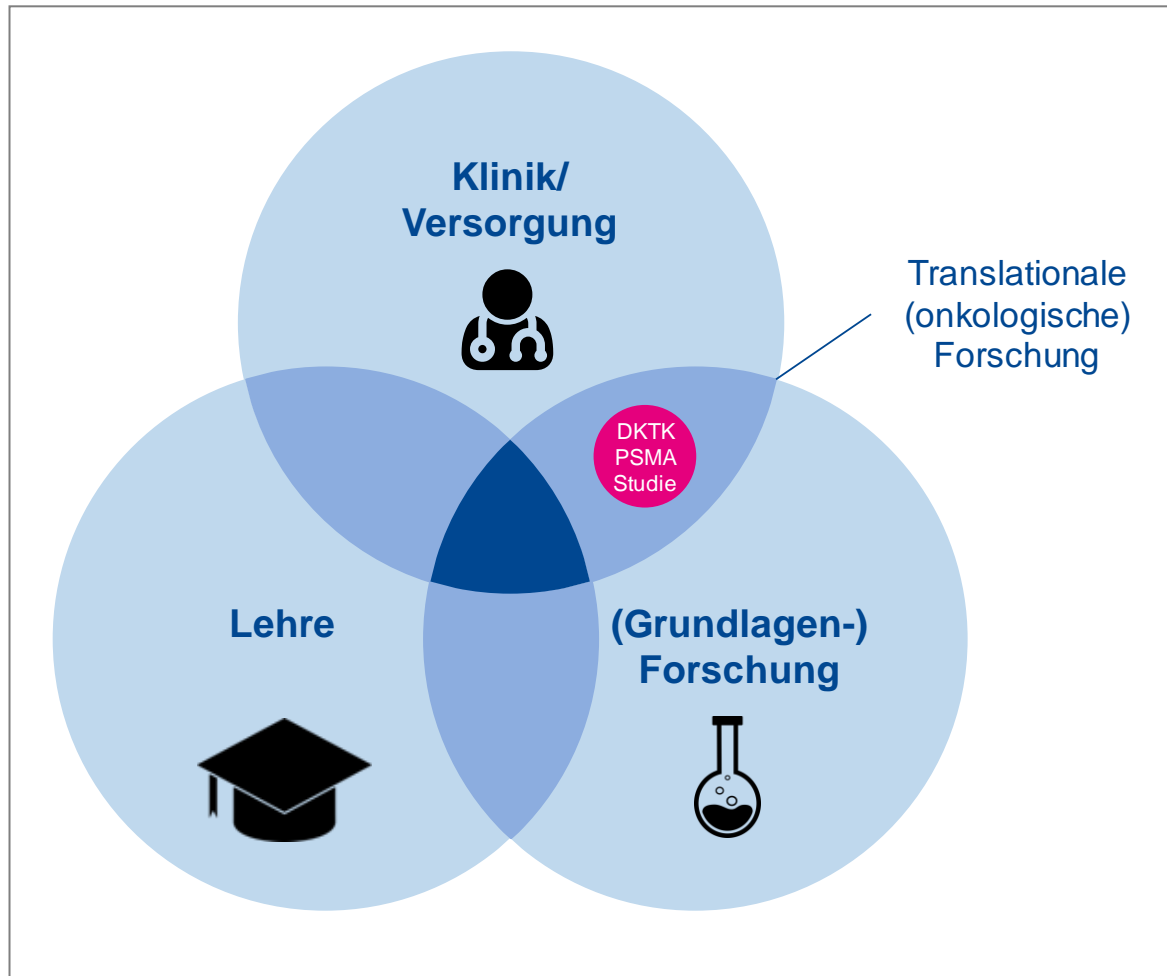


Abkürzungen: Biologisch-technischer Assistent (BTA), Chemisch-technischer Assistent (CTA), Medizinisch-technischer Radiologieassistent (MTA-R), Medizinisch-technischer Assistent (MTA). Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurden Berufs- bzw. Personengruppen lediglich in der männlichen Form genannt. Gemeint sind dabei immer Frauen und Männer.

Quelle: Eigene Darstellung.

Die finale Version dieses Beitrags wurde in der Zeitschrift „Der Klinikarzt“ veröffentlicht und ist unter folgendem Link verfügbar: <https://www.thieme-connect.com/products/e-journals/abstract/10.1055/a-1096-9216>.

Abb. 4: Schematische Darstellung translationaler (onkologischer) Forschung als Schnittmenge zwischen lebenswissenschaftlicher (Grundlagen-) Forschung und medizinischer Versorgung/Klinik, einschließlich Positionierung der nuklearmedizinischen DKTK-PSMA-Multicenter-Studie (Phasen-I/-II).



Quelle: Eigene Darstellung.

Die finale Version dieses Beitrags wurde in der Zeitschrift „Der Klinikarzt“ veröffentlicht und ist unter folgendem Link verfügbar: <https://www.thieme-connect.com/products/e-journals/abstract/10.1055/a-1096-9216>.

Tab. 1: Auflistung wesentlicher Professionen, die beim Sponsor und an den Prüfzentren in die DKTK-PSMA-Multicenter-Studie mit [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 [17,24] im engeren medizinisch-fachlichen und weiteren fachlichen Kreis involviert sind, gruppiert nach Fachgebiet und untergliedert nach jeweils Ausbildung/(Spezial-)Expertise und beispielhaftem Studieninput.

Fachgebiet	Profession	Ausbildung/spezifische Studienexpertise	Beispielhafter Input für die DKTK-PSMA-Studie
In die PSMA-Studie involvierte Professionen im engeren medizinisch-fachlichen Kreis			
Nuklear-medi- zin	Nuklear-medizi- ner	<ul style="list-style-type: none"> • Approbation als Arzt • Facharzt für Nuklearmedizin • als Prüfer: Kenntnis der Prüfsubstanz gemäß IB • als LKP: mind. 2-jährige Erfahrung in der Durchführung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln 	<ul style="list-style-type: none"> • gesamte Bildgebung (einschließlich Dosis- und Sicherheitsüberprüfung) • als Prüfer: Verantwortlich für ordnungsmäße Studienorganisation/-durchführung am Prüfzentrum gemäß GCP- und Prüfplanvorgaben (z. B. mit Blick auf Drug Accountability, Arzneimittelsicherheit, Archivierung der Studienunterlagen) • als LKP: Leitung des Prüferteams, Ansprechpartner gegenüber Behörden usw.
	MTA-R	<ul style="list-style-type: none"> • Ausbildung zum MTRA bzw. medizinischen Fachangestellten • Fachkunde/Kenntnisse im Strahlenschutz 	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbereitung, Durchführung und Überwachung der Scans bei den Studien-Probanden mittels Hybridbildgebung • Patientenverwaltung/Datenverarbeitung in der Nuklearmedizin des Prüfzentrums
	Studienassistent	<ul style="list-style-type: none"> • Medizinische Grundausbildung (z. B. Krankenpfleger, Medizinischer Dokumentar) • Fort-/Weiterbildung zum Studienassistenten 	<ul style="list-style-type: none"> • studienbegleitende Erfassung, Quantifizierung und Dokumentation der Untersuchungsdaten (einschließlich PET-Bilddaten) gemäß Prüfplan • EDV-gestütztes Studiendatenmanagement, auch mittels eCRF
Radio-pharma- zie	(Radio-/) Chemiker/ Pharmazeut	<ul style="list-style-type: none"> • Approbation als Apotheker oder fachspezifisches Studium der Pharmazie, Chemie, pharmazeutischen Chemie und Technologie, Biologie o. ä. • Qualifikation als Leiter der Herstellung und Leiter der Qualitätskontrolle sowie als Sachkundige Person (QP) für radioaktive Arzneimittel nach §§ 14, 15 AMG 	<ul style="list-style-type: none"> • Herstellung, Qualitätskontrolle und Freigabe des klinischen Prüfpräparats [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 nach radiopharmazeutischen Arzneimittelvorgaben und GMP-Pflichten am Prüfzentrum • Federführender Ansprechpartner für das Setup der dezentral harmonierten Herstellung des kurzlebigen Prüfpräparats nach GMP-Bedingungen am Prüfzentrum (z. B. Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG, IMPD) [17]
	BTA/CTA/ Laborant	<ul style="list-style-type: none"> • Schulische Ausbildung zum BTA, CTA, Laborant • Kenntnisse in moderner radiopharmazeutischer Analytik (z. B. Radio-HPLC) und GMP 	<ul style="list-style-type: none"> • Unterstützung bei Herstellung sowie Weitergabe und Transport des klinischen Prüfpräparats ⁶⁸Ga-PSMA-11
Urologie	Urologe	<ul style="list-style-type: none"> • Approbation als Arzt • Facharzt für Urologie 	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenscreening und Zuweisung entlang der Diagnose-/Einschlusskriterien • Betreuung in der Urologie, Nachfolgeuntersuchungen zur Patientensicherheit
	Gesundheits- u. Krankenpfleger	<ul style="list-style-type: none"> • Schulische Ausbildung zum Gesundheits- und Krankenpfleger 	<ul style="list-style-type: none"> • Unterstützung durch Vorbereitung, Betreuung und Pflege der Patienten vor und nach Studieneinschluss auf den urologischen Krankenstationen
Pathologie	Pathologe	<ul style="list-style-type: none"> • Approbation als Arzt • Facharzt für Pathologie 	<ul style="list-style-type: none"> • Histopathologische Aufarbeitung, Befundung und (Korrelations-)Auswertung der Probandenproben
	MTA	<ul style="list-style-type: none"> • Schulische Ausbildung zum (Medizinisch-) Technischen Assistenten 	<ul style="list-style-type: none"> • Unterstützung bei der Aufbereitung (Zuschnitt, Einbettung, Präparation usw.) und Registrierung sowie beim Versand der Probandenproben

Fachgebiet	Profession	Ausbildung/spezifische Studienexpertise	Beispielhafter Input für die DKTK-PSMA-Studie
In die PSMA-Studie involvierte Professionen im weiteren fachlichen Kreis			
Strahlenschutz/ Qualitäts-ma- nagement/ Re- gulatory Affairs	Strahlenschutz- beauftragter	<ul style="list-style-type: none"> Naturwissenschaftliches/Ingenieurwissen -schaftliches Studium Fachkunde im Strahlenschutz 	<ul style="list-style-type: none"> Wahrnehmung zentraler Strahlenschutz-Aufgaben nach geltenden Vorschriften, etwa mit Blick auf Dosimetrie, Radioaktivität und Qualitätssicherung
	Qualitäts-ma- nager	<ul style="list-style-type: none"> Medizinisches/naturwissenschaftliches Studium Regulatorische Kenntnisse zur Durchführung (multizentrisch) klinischer Arzneimittelprüfungen (QS, GCP, GMP usw.) 	<ul style="list-style-type: none"> Unterstützung bei studienbedingten Prozessaudits und (Behörden-)Inpektionen Erstellung von Prüfberichten als Basis für die Sponsor-seitige Freigabe der dezentralen PSMA-Radiotracer-Herstellung als klinisches Prüfpräparat
	(Medizin-) Chemiker	<ul style="list-style-type: none"> Studium der Chemie/Pharmazeutischen Chemie 	<ul style="list-style-type: none"> Unterstützt bei Erstellung und Aktualisierung des IMPD für [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 (z. B. bzgl. Spezifikation, Dosisparameter usw.)
	Klinischer Monitor	<ul style="list-style-type: none"> Naturwissenschaftliches oder Medizinisches Studium oder geeignete Ausbildung (z. B. Medizinischer Dokumentar) Aus- oder Weiterbildung zum CRA Erfahrung mit klinischen Studien 	<ul style="list-style-type: none"> Zuständig für die routinemäßige Überprüfung der Studienvoraussetzungen und Prüfbögen an den Prüfzentren Ansprechpartner für Prüfarzt und Studienassistent, etwa zu Problemen bei der Patientenaufnahme oder zum Datenmanagement
Recht/ Datenschutz	Jurist	<ul style="list-style-type: none"> Juristisches Staatsexamen, ggf. Master of Laws Rechtskenntnisse im Bereich klinischer Studien 	<ul style="list-style-type: none"> Verhandlung und Abschluss der Studienverträge (Prüfzentrumsvertrag, Vertrag zur Herstellung des klinischen Prüfpräparats nach IMPD, siehe [17])
	Datenschutz-be- auftragter	<ul style="list-style-type: none"> Fachspezifisches Studium (z. B. Rechtswissenschaften, Informatik) Kenntnisse der DGSVO und des BDSG 	<ul style="list-style-type: none"> Unterstützt bei den studienspezifischen Regelungen zur Studiendatenweitergabe und -verarbeitung (z. B. Verzeichnis der Verarbeitungstätigkeiten, Vertrag zur Auftragsdatenverarbeitung)
Projektmanage- ment/ Studien-koordi- nation	Projekt- manager	<ul style="list-style-type: none"> Medizinisches/naturwissenschaftliches Studium Regulatorische Kenntnisse zur Durchführung klinischer Arzneimittelprüfungen (GCP usw.) 	<ul style="list-style-type: none"> Erstellung von Studiendokumenten/SOPs, Kommunikation mit Sponsor/Prüfern, Behörden und Ethikkommissionen zur Studienvorbereitung und -durchführung Beratung und Umsetzung zur Einhaltung der gesetzlichen Studienanforderungen
	Studien- koordinator	<ul style="list-style-type: none"> Wirtschaftswissenschaftliches Studium Projektmanagementenerfahrung und -kenntnisse 	<ul style="list-style-type: none"> Koordination administrativer Studienvorgänge (z. B. Beschaffung und Transport zugelassener Gallium-Generatoren, Abschluss Patientenversicherung) Vor- und Nachbereitung von Studienprojekttreffen/Status-Meetings Systematischer Einsatz von Projektmanagement-Instrumenten/-Methoden [24]

Abkürzungen: Leiter der Klinischen Prüfung (LKP), Investigator's Brochure (IB), Good Clinical Practice (GCP), electronic Case Report Form (eCRF), Qualified Person (QP), Arzneimittelgesetz (AMG), Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD), Good Manufacturing Practice (GMP), Clinical Research Associate (CRA), Datenschutzgrundverordnung (DGSVO), Bundesdatenschutzgesetz (BDSG), Biologisch-technischer Assistent (BTA), Chemisch-technischer Assistent (CTA), Medizinische/r Assistent/in - Radiologie (MTA-R), Medizinisch-technischer Assistent (MTA). Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurden Berufs- bzw. Personengruppen lediglich in der männlichen Form genannt. Gemeint sind dabei immer Frauen und Männer.

Quelle: Eigene Darstellung.

Referenzen

1. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Die Entwicklung der Zusammenarbeit der Gesundheitsberufe als Beitrag zu einer effizienten und effektiven Gesundheitsversorgung, in: Gutachten 2007: Kooperation und Verantwortung – Voraussetzungen einer zielorientierten Gesundheitsversorgung. Bonn; 2007:41-106
2. Robert Bosch Stiftung (Hrsg.). Ausbildung für die Gesundheitsversorgung von morgen. Stuttgart: Schattauer; 2011
3. Walkenhorst U. The meaning of interprofessional education and collaborative practice for the academisation of health professions. *International Journal of Health Professions*; 2016: 21
4. Reeves S, Pelone F, Harrison R, Goldman J, Zwarenstein M. Interprofessional collaboration to improve professional practice and healthcare outcomes. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017; 6: Cd000072
5. Cichon I, Klapper B. Interprofessionelle Ausbildungsansätze in der Medizin. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2018; 61: 195-200
6. Mette M, Dolken M, Hinrichs J, et al. Comprehension through cooperation: Medical students and physiotherapy apprentices learn in teams - Introducing interprofessional learning at the University Medical Centre Mannheim, Germany. *GMS journal for medical education* 2016; 33: Doc31
7. Mihaljevic AL, Schmidt J, Mitzkat A, et al. Heidelberger Interprofessionelle Ausbildungsstation (HIPSTA): a practice- and theory-guided approach to development and implementation of Germany's first interprofessional training ward. *GMS journal for medical education* 2018; 35: Doc33
8. Bohrer A, Heinze C, Hoppner H, et al. Berlin in Motion: Interprofessional teaching and learning for students in the fields of medicine, occupational therapy, physiotherapy and nursing (INTER-M-E-P-P). *GMS journal for medical education* 2016; 33: Doc34
9. Mahler C, Karstens S, Roos M, Szecsenyi J. Interprofessionelle Ausbildung für eine patientenzentrierte Versorgung der Zukunft. Die Entwicklung eines Kompetenzprofils für den Bachelor-Studiengang „Interprofessionelle Gesundheitsversorgung“. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2012; 106: 523-532
10. Nestler N, Krutter S, Wittling T, Osterbrink J. Aufgaben beruflich Pflegender in der palliativen Schmerzversorgung von Tumorpatienten. *Klinikerarzt* 2018; 47: 372-376
11. Nestler N, Gnass I, Pogatzki-Zahn E, Osterbrink J. Der Weg zu einem interprofessionellen Schmerzmanagement im Krankenhaus – Beispiel des Aktionsbündnisses Schmerzfreie Stadt Münster. *Klinikerarzt* 2013; 42: 88-94
12. Cremer M. Interprofessionelle Kooperation im Kontext von Pränataldiagnostik. In: Steger F, Ehm S, Tchirikov M eds, *Pränatale Diagnostik und Therapie in Ethik, Medizin und Recht*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014: 145-161
13. Fliedner MC, Eychmüller S. Ansprüche an die interprofessionelle Zusammenarbeit. *Der Onkologe* 2016; 22: 631-637
14. Weissenborn M, Haefeli WE, Peters-Klimm F, Seidling HM. Interprofessional communication between community pharmacists and general practitioners: a qualitative study. *International journal of clinical pharmacy* 2017; 39: 495-506
15. Kraus S, Koch R. Interprofessionalität in der Rehabilitation. In, *Rehabilitation: Vom Antrag bis zur Nachsorge – für Ärzte, Psychotherapeuten und andere Gesundheitsberufe*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018: 281-286
16. Müller R, Drennig S, Schulten A, Truffer Summhammer M. Interdisziplinäre Zusammenarbeit in der stationären Traumatherapie: Veranschaulichung an zwei Personenbeispielen. In: Riffer F, Kaiser E, Sprung M, Streibl L eds, *Das Fremde: Flucht – Trauma – Resilienz: Aktuelle traumaspezifische Konzepte in der Psychosomatik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018: 143-162

17. Zippel C, Neels OC, Hennrich U, Giesel FL, Kopka K. Initiierung klinischer Multicenter-Studien mit lokaler Radiotracer-Herstellung. *Nuklearmedizin* 2019; 58: 77-85
18. WHO. Framework for Action on Interprofessional Education & Collaborative Practice. Genf; 2010
19. Afshar-Oromieh A, Babich JW, Kratochwil C, et al. The Rise of PSMA Ligands for Diagnosis and Therapy of Prostate Cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2016; 57: 79s-89s
20. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of Hybrid (6)(8)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2015; 56: 668-674
21. Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2016; 43: 34-41
22. Joos S, Nettelbeck DM, Reil-Held A, et al. German Cancer Consortium (DKTK) - A national consortium for translational cancer research. *Molecular oncology* 2019; 13: 535-542
23. Zippel C, Giesel FL, Kopka K, Moosmann A. Sichtbarkeit onkologisch-klinischer Studien bei Ärzteschaft und Prüfzentren. *Kliniker* 2017; 46: 562-568
24. Zippel C, Giesel FL, Kopka K, Reil-Held A. Administration klinischer Studien in der Nuklearmedizin. *Nuklearmedizin* 2018; 41: 264-270
25. Bridges DR, Davidson RA, Odegard PS, Maki IV, Tomkowiak J. Interprofessional collaboration: three best practice models of interprofessional education. *Med Educ Online* 2011; 16: 10.3402/meo.v34i16i3400.6035
26. Green BN, Johnson CD. Interprofessional collaboration in research, education, and clinical practice: working together for a better future. *J Chiropr Educ* 2015; 29: 1-10
27. Leetz HK, Eipper HH, Gfirtner H, Schneider P, Welker K. Personalbedarf der medizinischen Strahlenphysik in der Strahlentherapie im Vergleich zur aktuellen Richtlinie „Strahlenschutz in der Medizin“. *Strahlentherapie und Onkologie* 2014; 190: 753-757
28. Bonekamp D, Kohl S, Wiesenfarth M, et al. Radiomic Machine Learning for Characterization of Prostate Lesions with MRI: Comparison to ADC Values. *Radiology* 2018; 289: 128-137
29. Bickelhaupt S, Paech D, Kickingereder P, et al. Prediction of malignancy by a radiomic signature from contrast agent-free diffusion MRI in suspicious breast lesions found on screening mammography. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2017; 46: 604-616
30. Im Internet: <https://www.nct-heidelberg.de/>
31. Im Internet: <https://www.uniklinik-freiburg.de/itz.html>
32. Schlemmer HP. Neues Forschungszentrum für Bildgebung und Radioonkologie am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg. *Der Radiologe* 2019; 59: 467-470
33. Groschel S, Hubschmann D, Raimondi F, et al. Defective homologous recombination DNA repair as therapeutic target in advanced chordoma. *Nature communications* 2019; 10: 1635
34. Thewes V, Simon R, Hlevnjak M, et al. The branched-chain amino acid transaminase 1 sustains growth of antiestrogen-resistant and ERalpha-negative breast cancer. *Oncogene* 2017; 36: 4124-4134
35. Buck AK, Herrmann K, Schreyogg J. PET/CT for staging lung cancer: costly or cost-saving? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2011; 38: 799-801
36. Krummenauer F, Al-Nawas B, Baulig C. Studiendesigns in der Implantologie (VI): Budgetierung Klinischer Studien – was kostet das Ganze. *Z Zahnärztl Impl* 2017; 27: 354-361
37. Eisenmenger A, Bergtholdt, B. Prüfzentren-Vergütung: Schätzen Sie noch oder rechnen Sie schon? *pharmazeutische Medizin*, 17: 22-24