DZKF

2-2016
20. Jahrgang
April 2016
www.dzkf.de

DEUTSCHE ZEITSCHRIFT FÜR KLINISCHE FORSCHUNG, INNOVATION UND PRAXIS

Topthema

Klinische Pharmakologie

CME
cme.mgo-fachverlage.de

Standpunkt – Der Spagat zwischen Zulassung und Nutzenbewertung
Von der Clinical Trials Directive zur Clinical Trials Regulation – was ändert sich in den nächsten Jahren?
Prozessorientierte gesundheitsökonomische Analyse – Durchführung von klinischen Studien
Hepatitis C – ein Problem für Individuum und Gesellschaft

MEDIENGRUPPE OBERFRANKEN
FACHVERLAGE

Prozessorientierte gesundheitsökonomische Analyse der Durchführung von klinischen Studien

Klinische Forschung ist Voraussetzung und Motor für medizinischen Fortschritt. Bevor neue Arzneimittel, medizinische Geräte oder Therapien standardisiert angewendet werden, sind sie eingehend zu prüfen. Für eine innovative und qualitativ bestmögliche Versorgung der Patienten haben klinische Studien eine entscheidende Bedeutung. Doch auch für Kliniken ist es im Wettbewerb wichtig belegen zu können, dass ihr Leistungsangebot auf dem neuesten Wissensstand ist. Viele Universitätskliniken beteiligen sich an klinischen Studien, um einen Beitrag zur Erforschung neuer und wirksamer Methoden zur Bekämpfung von Krankheiten zu leisten. Für die forschenden Kliniken ist dabei besonders relevant, dass die Kosten, die bei der Durchführung der Studien entstehen, durch das Honorar des Sponsors gedeckt sind. Gewinne werden in dem Zusammenhang nicht erzielt, Verluste sollten jedoch auch nicht entstehen. Daher ist eine realitätsgetreue Berechnung des erforderlichen Honorars wichtig.

© PhotoSG – StudioLaMagica

Klinische Studien

Sobald die experimentelle Forschung, zum Beispiel zur Entwicklung eines neuen Arzneimittels, abgeschlossen ist und der berechtigte Grund zur Annahme besteht, dass die neue Therapie Erfolg bei der Behandlung von bestimmten Erkrankungen verspricht, erfolgt die patientenorientierte klinische Forschung zumeist mit Hilfe von klinischen Studien. Der Begriff „klinische Studien“ umfasst sogenannte interventionelle und nicht-interventionelle Studien. In interventionellen Studien beschäftigen sich die Forscher mit der Wirksamkeit und Sicherheit von neuen Therapien, die innerhalb der Studie „intervenierend“ zum Einsatz am Menschen kommen. Nicht-interventionelle Studien erfolgen ohne Behandlung, hierin spielen allein Beobachtung und Dokumentation durch den Forscher eine Rolle [1]. Dieser Beitrag fokussiert interventionelle Studien zur Erprobung und Zulassung von neuen Arzneimitteln, die in vier Phasen eingeteilt werden [2]. Die verursachungsgerechteste Methode zur Berechnung des Honorars wird anhand eines Beispiels vorgestellt.

Phase-I-Studien umfassen die klinische Erprobung von Arzneimitteln, die nach ausführlicher Testung in Tierversuchen erstmals bei der Behandlung von Patienten zur Anwendung kommen. Hier liegt das Hauptaugenmerk darauf Informationen über die Verträglichkeit und Toxizität sowie deren Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung zu gewinnen. In vielen medizinischen Bereichen finden diese Studien unter besonderer Beobachtung und Kontrolle angesunden Probanden statt. Nach erfolgreichem Abschluss

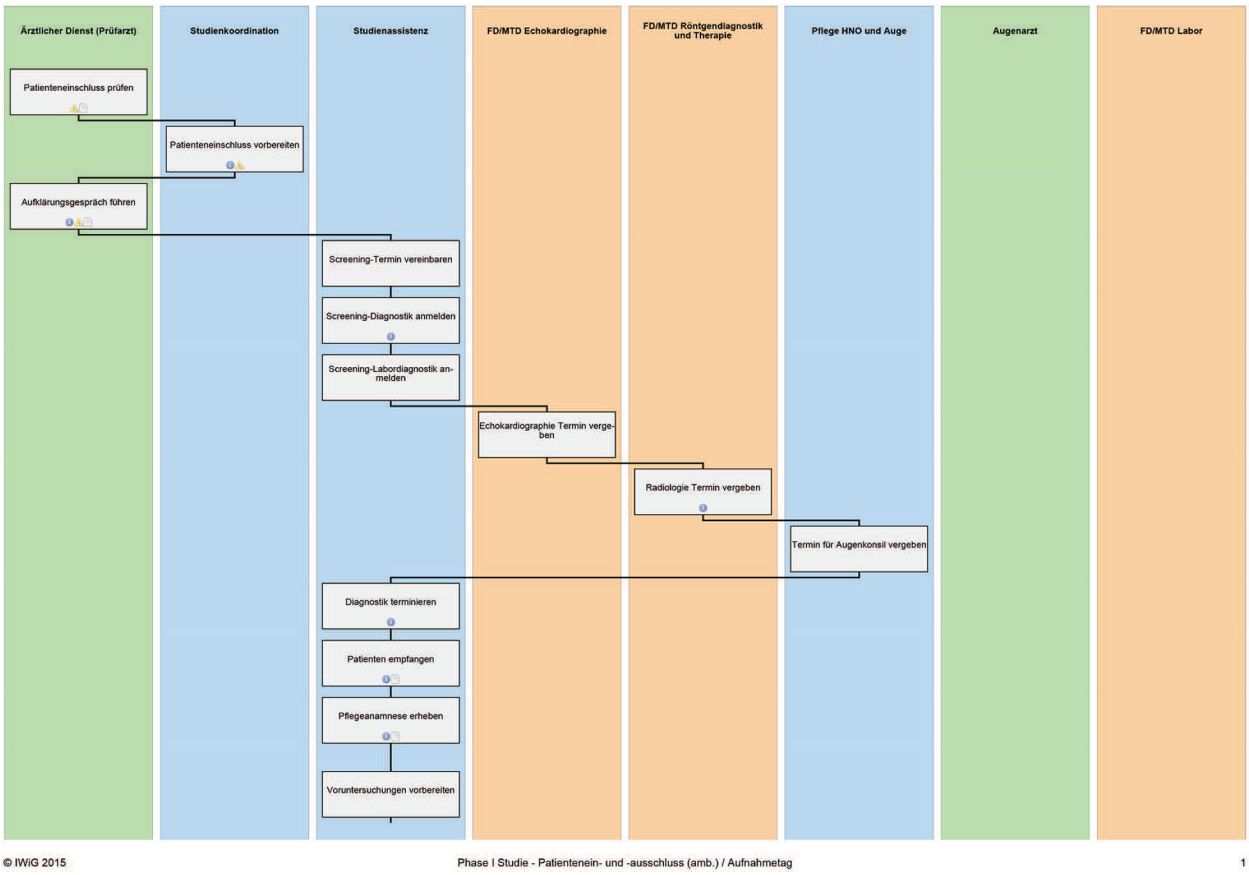
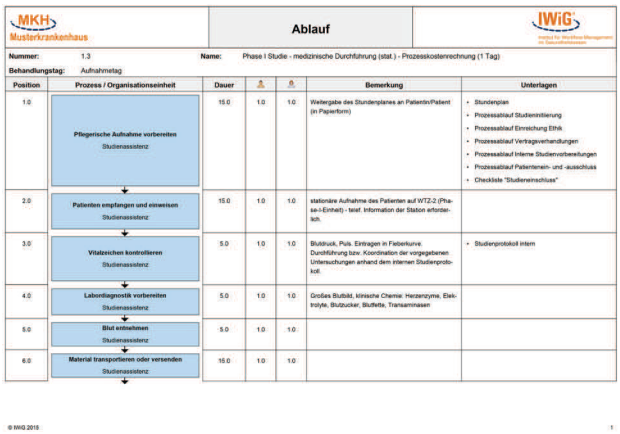


Abb. 1: Ablauf als Schwimmbahngrafik.

der Phase-I-Studien können Medikamente in einem nächsten Schritt in Phase-II-Studien an einem größeren Patientengut (100 bis 500 Patienten) getestet werden [3]. Somit werden erstmals repräsentative Daten zu Wirkung und Dosisfindung, z.B. minimal und maximal wirksamer Dosis, gewonnen [4].

Nach erfolgreichem Abschluss der Phase-II-Studie wird das Arzneimittel in einer Phase-III-Studie an einem wiederum größeren Patientengut (1.500 bis 5.000 Patienten) und meist auch über einen längeren Zeitraum getestet [5]. Hier liegt der Fokus nun auf der Gewinnung von Erfahrungen bezüglich Wechselwirkungen des Medikaments mit typischen Begleittherapien sowie Langzeituntersuchungen und Vergleichsstudien mit am Markt verfügbaren Standardtherapien [6]. Nach erfolgreichem Abschluss einer Phase-III-Studie und Erteilung eines Zulassungsbescheids darf das Medikament für die Behandlung der Erkrankungen, die Gegenstand der vorhergehenden Studien waren, in Verkehr gebracht werden [7].

In den darauf folgenden Phase-IV-Studien können an einem ebenfalls großen Patientengut (2.000 bis 10.000 Patienten) [8] speziellere Fragestellungen geklärt werden, wie



MKH Musterkrankenhaus — Ablauf — IWiG

Nummer: 1.3 Name: Phase I Studie - medizinische Durchführung (stat.) - Prozesskostenrechnung (1 Tag)

Behandlungstag: Aufnahmetag

Position	Prozess / Organisationseinheit	Dauer			Bemerkung	Unterlagen
1.0	Pflegerische Aufnahme vorbereiten Studienassistenz	15.0	1.0	1.0	Weitergabe des Stundenplanes an Patientin/Patient (in Papierform)	• Stundenplan • Prozessablauf Studieninitiierung • Prozessablauf Einreichung Ethik • Prozessablauf Vertragsverhandlungen • Prozessablauf Interne Studienvorbereitungen • Prozessablauf Patientenein- und -ausschluss • Checkliste "Studieneinschluss"
2.0	Patienten empfangen und einweisen Studienassistenz	15.0	1.0	1.0	stationäre Aufnahme des Patienten auf WTZ-2 (Phase-I-Einheit) - telef. Information der Station erforderlich.	
3.0	Vitalzeichen kontrollieren Studienassistenz	5.0	1.0	1.0	Blutdruck, Puls. Eintragen in Fieberkurve. Durchführung bzw. Koordination der vorgegebenen Untersuchungen anhand dem internen Studienprotokoll.	• Studienprotokoll intern
4.0	Labordiagnostik vorbereiten Studienassistenz	5.0	1.0	1.0	Großes Blutbild, klinische Chemie: Herzenzyme, Elektrolyte, Blutzucker, Blutfette, Transaminasen	
5.0	Blut entnehmen Studienassistenz	5.0	1.0	1.0		
6.0	Material transportieren oder versenden Studienassistenz	15.0	1.0	1.0		

© IWiG 2015 1

Abb. 2: Ablauf in Tabellenform.

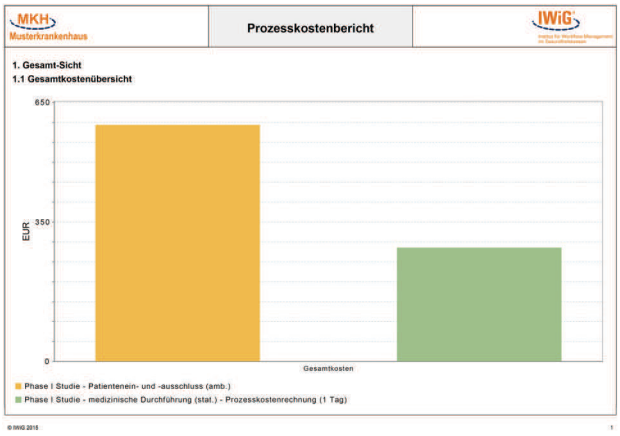


Abb. 3: Prozesskosten-Benchmark-Bericht.

die Erfassung seltener Nebenwirkungen, die Klärung gesundheitsökonomischer Fragen, oder die Durchführung weiterer Vergleichsstudien mit den wichtigsten Standardtherapeutika [9].

Initiierung von Studien

Die Initiative zur Durchführung einer klinischen Studie ergreift zumeist der Sponsor, dies ist in der Regel ein Pharmakonzern oder auch ein nicht-kommerzielles Unternehmen, zum Beispiel eine Patientenorganisation, eine öffentliche Organisation, oder der Forscher selbst. Nicht-kommerziell initiierte Studien werden als Investigator Initiated Trial (IIT) bezeichnet [10]. Sie kommen meist dann zur Anwendung, wenn kein ökonomisches Interesse an der Studie vorhanden ist, oder es nicht um die Zulassung eines neuen Präparates geht [11]. Die Vergütung der Studie erfolgt in den allermeisten Fällen in Form von Fallpauschalen je Patient und Visite (der Begriff steht gleichbedeutend für einen ambulanten oder stationären Aufenthalt des Patienten, also einen Studientag). Im Vorfeld bietet der Sponsor der Klinik die Teilnahme an der Studie an. Die Klinik fordert daraufhin vom Sponsor ein Budget in bestimmter Höhe und das Studienprotokoll an. Wie bei der DRG-Fallpauschalen-Regelung muss das durchführende Klinikum so kalkulieren, dass der Aufwand für die Durchführung der Studie gedeckt ist. Dabei ist zu beachten, dass unterschiedliche Aufwände innerhalb der Studie zum Tragen kommen. Der Sponsor akzeptiert das geforderte Budget oder verhandelt nach, bevor ein Vertrag zwischen Klinikum und Sponsor zur Durchführung der Studie zustande kommt. Um den Aufwand und den Nutzen realistisch bewerten zu können stellt die prozessuale Betrachtung der Studiendurchführung eine solide Grundlage dar.

Das IWiG (An-Institut der praxisHochschule Köln, Rheine, Heidelberg – Duale Hochschule für Gesundheit und Soziales sowie staatlich anerkannte Hochschule der pHfG Trägergesellschaft mbH) hat sich als Experte für Prozess- und Workflow-Management in zahlreichen nationalen und internationalen Projekten, Studien und Publikationen intensiv mit dem Thema Prozessqualität und Prozesskosten befasst. In wissenschaftlichen Forschungsarbeiten und anwendungsorientierten Entwicklungen werden die Zusammenhänge von Prozess-, Struktur- und Ergebnisqualität aufgezeigt, die ursächlich verantwortlich sind für das Ergebnis von Leistungen.

Das Projekt

Das IWiG hat ein Projekt zur Evaluation des Ablaufes von klinischen Studien in Universitätskliniken ins Leben gerufen mit dem Ziel, Gemeinsamkeiten und Unterschiede in den Abläufen der Studienzentrale zu erfassen und Unterschiede im Sinne einer Best-Practice-Lösung zu vereinheitlichen. Voraussetzung für eine spätere Analyse ist die grafische Darstellung des aktuellen Ablaufs einer Studie von den Vertragsverhandlungen bis zu einer exemplarischen, standardisierten Visite (Studientag). Hierzu wurde zu Beginn gemeinsam ein allgemeingültiges Prozessreferenzmodell entwickelt. Die Arbeitsabläufe und daraus abzuleitende Optimierungspotenziale wurden in einer Arbeitsgruppe erhoben.

Die verwendete Software unterstützte die standardisierte Prozessdarstellung durch eine grafische Darstellung der Arbeitsabläufe, die Zuweisung von Zuständigkeiten (▶ Abb. 1) und das Hinterlegen von weiteren Informationen wie Verlinkungen zu Dokumenten aus dem Dokumentenmanagement (▶ Abb. 2). Das Pilotprojekt hat gezeigt, dass die Software die Prozessoptimierung sowohl durch eine unkomplizierte, vollständige Erfassung der Abläufe, als auch durch die übersichtliche Darstellung administrativer und klinischer Prozesse sehr gut unterstützen kann. Zuständigkeiten oder Arbeitsabläufe können selbstständig in das System übertragen und angepasst werden. Verlinkungen zu Dokumenten sowie eine Markierung von Schwachstellen und die Angabe der Dauer einzelner Prozessschritte können ebenfalls schnell eingefügt werden.

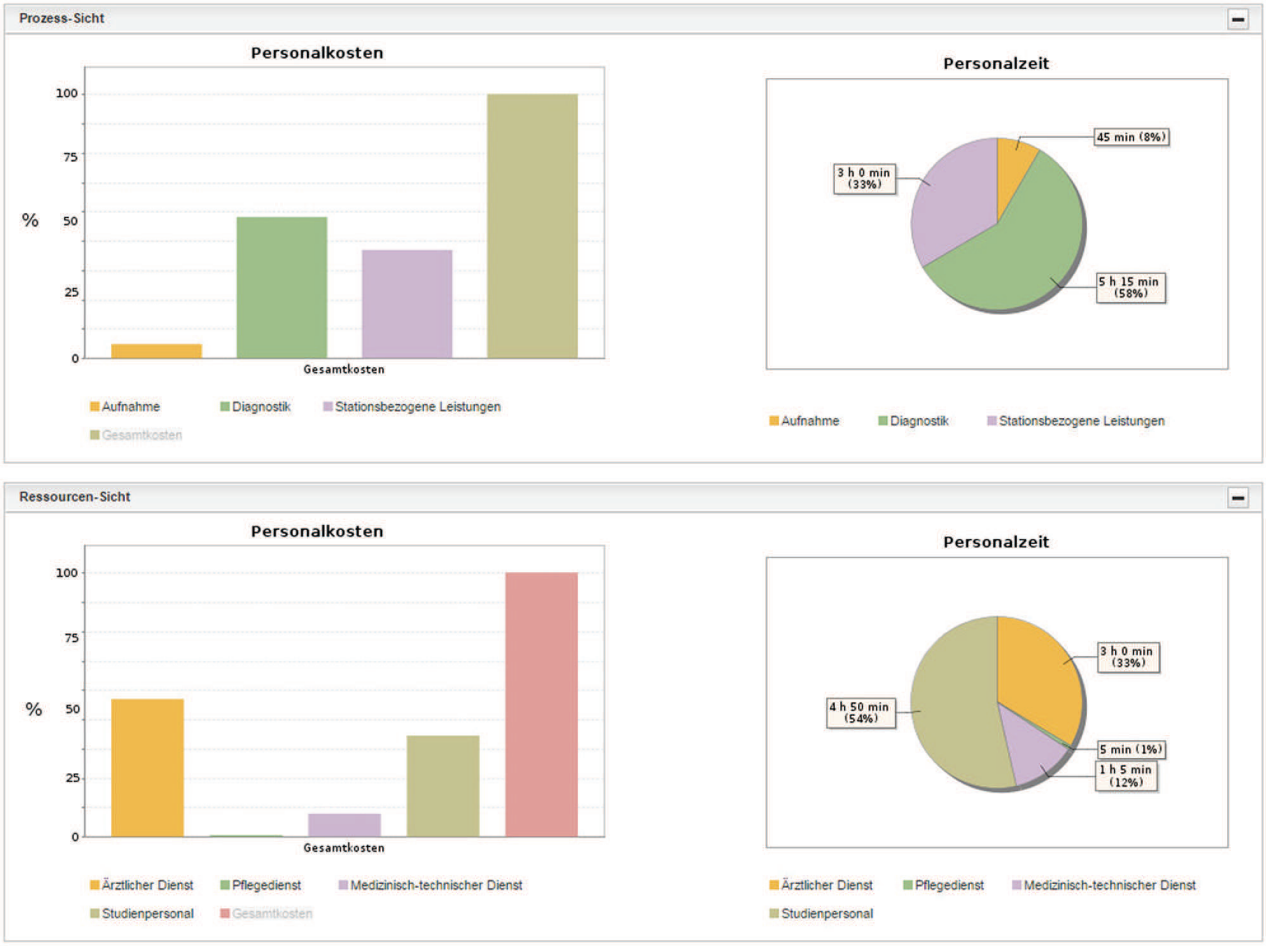


Abb. 4: Cockpit Prozesskosten „Patientenein- bzw. ausschluss"

Nach abgeschlossener Prozessdokumentation kann der Arbeitsablauf als Schwimmbahngrafik (▶ Abb. 1) oder als Tabelle (▶ Abb. 2) in Form einer PDF-Datei in das Dokumentenmanagement überführt werden. Die Notwendigkeit einer erneuten Prozessdarstellung in anderen Programmen entfällt. Die Prozessdarstellung wurde nach interner Evaluation als übersichtlich und verständlich beurteilt. patienten- und mitarbeiterbezogene Daten werden in der Software nicht gespeichert. Die verursachungsgerechte Überprüfung der Wirtschaftlichkeit einer Studie erfolgte im Anschluss an die Prozessdokumentation durch eine Prozesskostenrechnung.

Die Prozesskostenrechnung fragt nicht nur welche Kosten an welcher Stelle anfallen, sondern zusätzlich auch noch wofür. Hierbei werden alle erfassten Leistungen und Abläufe im Rahmen einer klinischen Studie monetär bewertet. Die Abläufe umfassen alle Arbeitsschritte, die im Vorfeld einer klinischen Studie und während ihrer Durchführung erforderlich sind. Vor- und während der Studiendurchführung entstehen vor allem Personalkosten, aber auch die Sach- und Gemeinkosten werden anteilig berechnet. Basierend auf der jeweils benötigten Zeit wurden die Personalkosten der beteiligten Mitarbeiter berechnet, direkte Sachkosten zugeordnet und zusätzlich mittels prozessbasierter Schlüssel sämtliche Gemeinkosten zugewiesen. Die Betrachtung und Berechnung der Prozesse erfolgte für einen einzelnen Patienten. Administrative Prozesse zur Studienvorbereitung fallen im Vorfeld einmalig an, unabhängig von der Anzahl der Probanden in der Studie. Dies sind beispielsweise Prozesse wie Ressourcenplanung, Vorstellung der Studie, Entscheidung über Annahme oder Ablehnung usw. Diese Prozesse stellen daher sogenannte leistungsmengenneutrale Prozesse dar und werden nur einmalig berechnet bzw. bei Betrachtung der Kosten pro Patient auf alle Probanden gleichmäßig aufgeteilt. Auch seitens des Sponsors ist für die administrativen Prozesse im Vorfeld ein Gesamtbetrag vorgesehen, der angenommen oder verhandelt wird, nachdem ihn das Klinikum entsprechend seiner Kalkulation anfordert. Das Prüferhonorar beinhaltet keine Aufteilung in Personal- und Sach- oder Gemeinkosten, daher werden diese Blöcke nicht einzeln verglichen. Grundsätzlich lässt sich aber im Vorfeld der Annahme oder Ablehnung eine Aussage dazu treffen, ob das Honorar die Kosten für einen Probanden und die Visiten (Studientage) deckt. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass die Forschungseinrichtung keinen Gewinn mit der Durchführung von Studien erzielen soll.

Infokasten 1

Prozess-Erfolg durch Weiterbildung

Prof. Dr. rer. oec. Dipl. Soz.-Päd. Michael Greiling wechselt zur praxisHochschule - Duale Hochschule für Gesundheit und Soziales - University of Applied Sciences - und ist für die Etablierung der softwarebasierten akademischen Weiterbildung zum „Certified Workflow-Manager in health care" mit Hochschulzertifikat verantwortlich.
Prof. Greiling als einer der anerkanntesten Experten auf dem Gebiet des Workflow-Managements kooperiert mit der praxisHochschule Köln, Rheine, Heidelberg - staatlich anerkannte Hochschule der pHfG Trägergesellschaft mbH. Die pHfG Trägergesellschaft mbH ist Teil der Stuttgarter Klett Gruppe, ein führendes Bildungsunternehmen in Europa. In den in- und ausländischen Hochschulen sowie Weiterbildungseinrichtungen der Klett Gruppe lernen und studieren jährlich mehr als 185.000 Personen.
In 40 Büchern und 70 Beiträgen tritt Prof. Greiling als Autor auf. Durchgeführte nationale und internationale Projekte sowie die Software-Entwicklungen sind bereits mehrfach ausgezeichnet worden. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse sind jetzt in einer einzigartigen Weiterbildung an der mit elf Innovationspreisen ausgezeichneten Software ClipMed eingeflossen.
Das Weiterbildungskonzept startet im Sommer 2016 und folgt dem Blended Learning Ansatz: Das neue didaktische Konzept kommt Teilnehmern bei der Vereinbarung von Full-Time-Job und Weiterbildung entgegen. Blended Learning kombiniert sinnvoll die Vorteile von Präsenzveranstaltungen mit E-Learning- und Training on the job Bausteinen. Aus der Kombination von 8 Präsenzphasen und PC- bzw. internetbasierten Lernphasen erhalten die Teilnehmer über eine Online-Lernplattform vor, während und nach den Veranstaltungen jeweils Arbeitsunterlagen und Aufträge zur individuellen Bearbeitung. In der Präsenzphase bleibt dann wesentlich mehr Zeit zur Vermittlung von Spezialwissen, Praxisbeispielen, Übungen, Diskussionen und den wertvollen Austausch von Erfahrungen.
Die wichtigsten Zusammenhänge von Prozessmodellierung und Prozesskostenrechnung sowie deren Wirkungsweisen, insbesondere zur Gewinnung langfristig relevanter Informationen für die Bewertung und für die Prozessoptimierung der Indikatoren Zeit, Kosten und Qualität im Rahmen von Patientenbehandlungen, Indikationen, Verfahren und Techniken der Medizin lernen die Teilnehmer kennen und können diese pratisch durch die Softwareunterstützung sofort anwenden.
Die begleitende Literatur zu der softwarebasierten akademischen Weiterbildung mit Hochschulzertifikat lautet: Greiling, M.; Osygus, M. (2014): Prozessmanagement. Der Pfad- und Prozesskostenmanager für die Patientenversorgung

Ergebnisse und Nutzen

Die Prozesskostenrechnung bietet den Vorteil, dass jede einzelne Visite (Studientag) verursachungsgerecht berechnet werden kann. Die einzelnen Tage können in der Höhe der Kosten stark variieren, je nachdem ob aufwändige diagnostische Leistungen erbracht werden, oder der Tag ambulant oder stationär verbracht wird. Im betrachteten Projekt konnte beispielsweise festgestellt werden, dass die Prozesse zum Ein- und Ausschluss des Patienten in die Studie fast doppelt so viele Kosten verursachen wie eine Visite (▶ Abb. 3). Bei genauerer Betrachtung der Abläufe zum Patientenein- und Ausschluss zeigt sich, dass insbesondere die umfangreiche Diagnostik im Vorfeld die Kosten erhöht (▶ Abb. 4).

Die Klinik hat mittels der Prozesskostenrechnung die Möglichkeit, die Kosten für jede Visite (Studientag) verursachungsgerecht einzeln zu berechnen und mit dem Sponsor zu verhandeln, die Gesamtkosten auf Grundlage der Prozesskostenrechnung je Visite (Studientag) im Durchschnitt als Budget anzufordern, oder die Gesamtkosten von Beginn bis Ende der Studienphase für einen Patienten anzugeben. Voraussetzung hierfür ist ein bereits feststehendes Studienprotokoll (Ablauf der Studie). Die Prozesskostenrechnung bietet höchstmögliche Transparenz bei der Entstehung und Verteilung der Kosten sowohl auf Ebene der Kostenarten und -stellen, aber auch auf Leistungsebene und damit eine solide Basis sowie sehr hohe Verhandlungssicherheit. Sie ermöglicht ebenso eine schnelle alternative Bewertung der Kosten, wenn beispielsweise Tariferhöhungen, geänderte Zuständigkeiten oder neue Leistungen berücksichtigt werden müssen. Zusätzlich leistet die Prozessdokumentation Unterstützung bei der Einarbeitung neuer Mitarbeiter beziehungsweise in neue Aufgabenbereiche und stellt die Grundlage zur Kommunikation zwischen den Fachbereichen und Schnittstellen sowie für die Optimierung von Fehlerquellen dar.

LITERATUR

1. Vgl. Bundesministerium für Bildung und Forschung, URL: http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/klinische-forschung.php, (Stand: 01.10.2015), letzter Abruf am 29.10.2015.
2. Vgl. Bundesministerium für Bildung und Forschung, URL: http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/4835.php, (Stand: 01.10.2015), letzter Abruf am 29.10.2015.
3. Vgl. Stapff, M. und Stapff, I., Arzneimittelstudien, 2012, S.18.
4. Vgl. Stapff, M. und Stapff, I., Arzneimittelstudien, 2012, S.13 f.
5. Vgl. Stapff, M. und Stapff, I., Arzneimittelstudien, 2012, S.18.
6. Vgl. Stapff, M. und Stapff, I., Arzneimittelstudien, 2012, S.14.
7. Vgl. Stapff, M. und Stapff, I., Arzneimittelstudien, 2012, S.15.
8. Vgl. Stapff, M. und Stapff, I., Arzneimittelstudien, 2012, S.18.
9. Vgl. Stapff, M. und Stapff, I., Arzneimittelstudien, 2012, S.15 f.
10. Vgl. Taupitz, Prof. Dr. J., Ethische und rechtliche Aspekte bei Investigator Initiated Trials, o. D., S. 4, URL: http://www.ibe.med.uni-muenchen.de/organisation/meldungen/archiv/20090430_fortb_klintud/fortb_klinstud/vortrag_taupitz.pdf, letzter Abruf am 29.10.2015.
11. Vgl. Taupitz, Prof. Dr. J., Ethische und rechtliche Aspekte bei Investigator Initiated Trials, o. D., S. 8, URL: http://www.ibe.med.uni-muenchen.de/organisation/meldungen/archiv/20090430_fortb_klinstud/fortb_klinstud/vortrag_taupitz.pdf, letzter Abruf am 29.10.2015.

PROF. DR. RER. OEC. DIPL. SOZ.-PÄD. MICHAEL GREILING
Professur für Workflow-Management im Gesundheitswesen
praxisHochschule - University of Applied Sciences
Duale Hochschule für Gesundheit und Soziales
Institut für Workflow-Management im Gesundheitswesen (IWiG)
An-Institut der praxisHochschule Köln, Rheine, Heidelberg
Ignaz-Reimann-Straße 4
D-48291 Telgte

PROF. DR. RER. OEC. DIPL. SOZ.-PÄD. MICHAEL GREILING