

Klinische Medizinprodukte-Studien als Wachstumsmarkt: Organisationale Chancen und Handlungsfelder für Krankenhäuser

Originalartikel

zur Veröffentlichung angenommen

Zippel C, Krummenauer F, Bohnet-Joschko S (2017): Klinische Medizinprodukte-Studien als Wachstumsmarkt: Organisationale Chancen und Handlungsfelder für Krankenhäuser. *Das Krankenhaus*, 109 (9), S. 748-755.

Verfügbar unter: <http://www.uni-wh.de/MIG>

Die finale Version dieses Beitrags wurde in der Fachzeitschrift *Das Krankenhaus* veröffentlicht und ist nun unter folgenden Link verfügbar: <https://www.daskrankenhaus.de>

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Sabine Bohnet-Joschko/Dr. Claus Zippel
Walcker Stiftungsprofessur für
Management und Innovation im Gesundheitswesen
Fakultät für Wirtschaftswissenschaft
Universität Witten/Herdecke (UW/H)
Alfred-Herrhausen-Straße 50
D-58448 Witten, Deutschland
Tel.: +49 2302 / 926-505
E-Mail: Sabine.Bohnet-Joschko@uni-wh.de;
Claus Zippel@uni-wh.de

Klinische Medizinprodukte-Studien als Wachstumsmarkt:
Organisationale Chancen und Handlungsfelder für Krankenhäuser
Claus Zippel, Frank Krummenauer und Sabine Bohnet-Joschko
Fakultät für Wirtschaftswissenschaft
Universität Witten/Herdecke
September 2017

ZUSAMMENFASSUNG

Klinische Prüfungen von und mit Medizinprodukten stellen einen Wachstumsmarkt im Gesundheitswesen dar. Angesichts des intensiven Wettbewerbs im Krankensektor wie auch der zunehmenden regulatorischen und methodischen Vorgaben für klinische Medizinprodukte-Studien und -Prüfungen können sich Kliniken hier aus unternehmensstrategischer Entwicklungssicht breiter aufstellen und von den Mitbewerbern differenzieren. Kliniken, die in diesem Bereich ergänzende organisationale Strukturen und Kompetenzen aufbauen, können leistungsfähiger und damit präferierter Ansprechpartner für beauftragende Studienleiter bei medizinproduktebezogenen Forschungsfragen in allen Phasen von klinischen Studien, HTA etc. sein. In der Folge können mehr medizinprodukteassoziierte Studienmittel aus Industrie und Forschung beantragt und eingeworben werden. Die in diesem Beitrag aufgezeigten Handlungsfelder können dem Management der (Universitäts-)Kliniken als Orientierungsrahmen und Ansatzpunkte dienen, diesen Bereich aus organisationaler Sicht zu stärken. Von einer zunehmenden Anzahl professionell koordinierter klinischer Medizinprodukte-Studien werden dann auch die Patienten im klinischen Versorgungsalltag profitieren.

Klinische Medizinprodukte-Studien als Wachstumsmarkt: Organisationale Chancen und Handlungsfelder für Krankenhäuser

INTENSIVER MEDIZINPRODUKTE-EINSATZ IN DER KLINISCHEN VERSORGUNG

Das deutsche Gesundheitswesen ist gekennzeichnet durch einen zunehmenden Einsatz von innovativen Medizinprodukten. Gründe dafür stellen u. a. der medizinisch-technologische Fortschritt sowie der demografische Wandel und die Veränderung bei der Lebenserwartung dar.¹⁾ Für die medizinische Versorgungsqualität sind dabei vor allem die Medizinprodukte relevant, denen ein mittleres bis hohes Gefahrenpotenzial für Patienten zugeschrieben wird. Hierzu zählen in erster Linie aktive und inaktive implantierbare Medizinprodukte der sogenannten Risikoklasse IIb und III sowie ausgewählte Labordiagnostika²⁾. Beispiele dafür sind künstliche Hüft- und Kniegelenke sowie Herzschrittmacher oder implantierbare Defibrillatoren.

Die hohe Bedeutung des Einsatzes dieser Medizinprodukte für das Versorgungsgeschehen in den rund 2 000 Kliniken in Deutschland verdeutlichen Daten der fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes. Danach hat sich zwischen 2005 und 2015 die Zahl der Implantationen einer Hüft-Endoprothese von 194 000 auf 227 000 um 17 %, die Zahl der Implantationen einer Knie-Endoprothese von 129 000 auf 173 000 um 34 % sowie die Zahl der Implantationen eines Herzschrittmachers/Defibrillators von 82 000 auf 137 000 um 66 % erhöht (siehe Abbildung 1).³⁾ Damit fielen all diese Implantationen, bezogen auf das Jahr 2015, unter die 30 der am häufigsten bei vollstationären Patienten in deutschen Krankenhäusern durchgeführten Operationen. Den häufigen Einsatz dieser Medizinprodukte wie auch ihre damit verbundene hohe Relevanz für die stationär-klinische Versorgung bestätigen Ergebnisse einer 2012 vom Deutschen Krankenhausinstitut (DKI) durchgeführten Sekundärdatenanalyse zur Mengenentwicklung und Indikationsstellung in deutschen Krankenhäusern.⁴⁾

STEIGENDER BEDARF AN KLINISCHEN MEDIZINPRODUKTESTUDIEN UND –PRÜFUNGEN

Angesichts der teils hohen Risiken, die mit dem Einsatz von Medizinprodukten verbunden sind, schreibt der Gesetzgeber verschiedene Qualitätssicherungsmaßnahmen wie die Implementierung eines umfassenden Qualitätsmanagementsystems zur Sicherstellung der Produktsicherheit und -leistungsfähigkeit oder die Durchführung von technischen Tests nach Prüfnorm vor.⁵⁾ Ein zentrales Instrument, um die Sicherheit und klinische Wirksamkeit von neu entwickelten bzw. bereits im Markt befindlichen (Hochrisiko-)Produkten systematisch und evidenzbasiert beobachten zu können, sind dabei klinische Studien. Hierbei wird jedoch bei Medizinprodukten – anders als bei Arzneimitteln – grundsätzlich primär die Wirkungsweise (und nicht die Wirksamkeit und damit verbunden der Patientennutzen) an einer vorab festgelegten Patientengruppe bewertet. Dies geschieht – wie in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln – auf der Grundlage international anerkannter wissenschaftlicher Standards, konkret den Richtlinien zur Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP), welche wiederum aus der Deklaration von Helsinki erwachsen.^{6), 7)} Die „Nuance“ einer Bewertung der Wirkungsweise eines

Medizinproduktes statt der Wirksamkeit erwächst aus der zugrunde liegenden Rechtsnorm, dem Medizinprodukte-Gesetz, und bedingt neben der zur Arzneimittel-Prüfung vergleichbaren prozeduralen Umsetzung der Klinischen Prüfungen von Medizinprodukten jedoch im Ansatz anderweitige Studiendesigns und Studienziele. Erst in jüngster Vergangenheit hat sich – in Konsequenz allfällig bekannter Skandale – eine Angleichung der Zielsetzung von Medizinprodukte-Prüfungen an die von Arzneimittel-Prüfungen ergeben, indem der Fokus auf den Patienten und den Beleg des patientenseitigen Nutzens gerichtet wird statt auf den Beleg „technischer“ Wirkungsweisen des Produktes selbst. Diese Perspektiven-Änderung im Ziel der notwendigen klinischen Prüfungen bedingt die Adressierung umfangreicherer Studien und methodisch stärkerer Designs, was wiederum in jüngster Vergangenheit eine Vielzahl klinischer Medizinprodukte-Prüfungen einfordert.

Aus Sicht der Autoren ist davon auszugehen, dass dieser Bedarf und damit die Nachfrage nach klinischen Prüfungen von und mit Medizinprodukten bzw. Leistungsbewertungsprüfungen von In-vitro-Diagnostika (IVD) noch weiter steigen wird, und dies aus verschiedenen Gründen. Zum einen müssen die Hersteller im Zulassungsprozess infolge der oben erwähnten Novellierungen der Medizinprodukte-Gesetzgebung die Sicherheit, klinische Wirksamkeit und den Patientennutzen für ein immer größeres Spektrum an Medizinprodukte-Gruppen mittels klinischer Prüfungen darlegen. So wurden Mitte der 2000er- Jahre diverse Medizinprodukte der Risikoklasse II b, darunter inaktive Implantate wie künstliche Hüft-, Knie- oder Schultergelenke aufgrund erkannter metallischer Abrieb-Konzentrationen im Serum von Patientenblut, als Hochrisikoprodukt eingestuft und in die Risikoklasse III reklassifiziert. Zudem werden die jüngst in Kraft getretenen EU-Verordnungen für Medizinprodukte und IVD^{8), 9)}, welche die bestehenden EU-Medizinprodukte- Richtlinien schrittweise ersetzen, die Relevanz von klinischen Medizinprodukte-Prüfungen stärken, u. a. als ein zentrales Instrument zur Generierung produktbezogener klinischer Daten aus den der Herstellung nachgelagerten Phasen im Zuge der sogenannten Post Market Surveillance.¹⁰⁾

Zum anderen ist eine Zunahme bei wissenschaftsseitig initiierten klinischen Prüfungen von und mit Medizinprodukten (Investigator Initiated Trial, IIT) festzustellen. Eine von den Autoren jüngst durchgeführte Analyse zu klinischen Medizinprodukte- Studien im Spiegel des Deutschen Registers für klinische Studien (DRKS, www.drks.de) ergab, dass die Anzahl der dort von Studienleitern registrierten klinischen Medizinprodukte- Prüfungen im Zeitraum von 2008 bis 2016 im Trend kontinuierlich anstieg. Daneben fokussieren medizinwissenschaftliche Institute, Lehrstühle und Arbeitsgruppen vermehrt medizinproduktbezogene klinische Forschungsfragen, inzwischen werden sogar spezifische Forschungsstrukturen mit Blick auf die Evaluation von Medizinprodukten inauguriert. Solche verstärkten Forschungsaktivitäten führen dazu, dass immer mehr auf Medizinprodukte bezogene klinische Daten aus der Patientenversorgung mittels Studien erhoben bzw. als Sekundärdaten analysiert werden.^{2), 11)} Ein wachsendes Tätigkeitsfeld sind hier sogenannte Health Technology Assessments (HTA), durch die Medizinprodukte systematisch und transparent bewertet werden, etwa hinsichtlich Wirksamkeit bei der beanspruchten Indikation oder der faktisch aus publizierten Studien ableitbaren Risiko-/ Nutzen-Relation.^{12)–14)} Die durch HTAs gewonnenen Erkenntnisse können Entscheidungsträgern in der Gesundheitspolitik und im Gesundheitswesen dann als Entscheidungsgrundlage dienen, etwa bei Anfragen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Kostenerstattung von Medizinprodukten und darauf basierter Versorgungskonzepte durch Gesetzliche Krankenversicherungen.

KLINISCHE MEDIZINPRODUKTE-STUDIEN ALS CHANCE FÜR KLINIKEN

Wie eingangs erwähnt stellen klinische Prüfungen von und mit Medizinprodukten durchaus auch eine Herausforderung und Chance für Kliniken der Maximal- sowie der Grund- und Regelversorgung dar. Hierbei muss betont werden, dass solche klinischen Prüfungen nur in den seltensten Fällen „regulatorische Studien“ in sich bergen, also Prüfungen von Medizinprodukten mit dem Ziel der erstmaligen CE-Zertifizierung. Der Löwenanteil von Studien wird vielmehr auf bereits zertifizierte Medizinprodukte zugreifen und deren Einsatzoptimierung im klinischen Alltag zum Ziel haben. Exemplarisch erwähnt seien klinische Prüfungen zum bestmöglichen Zugangsweg bei der Implantation einer CE-zertifizierten im Verkehr stehenden Hüft-Endoprothese: Während der Einsatz des Medizinprodukts gänzlich gemäß bestehender Zertifizierung erfolgt, besteht für den Operateur die Freiheit in der Wahl des Zugangsweges bei der eigentlichen Implantation (etwa dorsolateral versus transgluteal). Eine solche klinische Prüfung „mit“ einem Medizinprodukt bewertet somit das Produkt im Versorgungs-Setting und stellt nicht eine klinische Prüfung „von“ einem Medizinprodukt dar. Solche klinischen Studien/Prüfungen „mit“ Medizinprodukten sind nur im klinischen Setting möglich und bedingen eine zunehmende Adressierung von Kliniken durch Hersteller.

Verstehen auf dieser Grundlage Entscheider im Krankenhaus medizinproduktbezogene klinische Studien als Wachstumsfeld im Gesundheitswesen, ist es sinnvoll zu prüfen, inwieweit es sich aus unternehmensstrategischer Sicht lohnt, diesen Bereich in der Organisation verstärkt zu fokussieren, um sich als Anbieter von entsprechenden Studienleistungen im Wettbewerb positionieren und Marktpotenziale erschließen zu können. Als Vorteile können zum Beispiel höhere Chancen bei der Einwerbung von studienbezogenen Industrie- und Drittmitteln sowie eine damit verbundene Stärkung der Profilbildung und Sichtbarkeit genannt werden. Eingeworbene Forschungsmittel können sich dann auch positiv auf andere Bereiche wie die Personalbindung und -motivation auswirken, etwa, wenn IITs über den Einsatz von Medizinprodukten oder damit verbundene Krankheitsbilder Bestandteil von Promotions- und Habilitationsvorhaben sind, sodass an Fragen zur Medizinprodukteentwicklung und -anwendung interessierte Nachwuchskräfte gezielt gefördert werden. Die anwachsende Studienexpertise und der höhere Publikationsoutput in diesem Bereich können dann zur Durchführung weiterer forschungsbezogener IIT-Vorhaben mit spezifischem Medizinprodukte-Bezug führen und damit ggf. eine Basis für künftige medizinproduktassoziierte (Forschungs-) Kooperationen oder Entwicklungen und Ausgründungen mit etwaigen Lizeineinnahmen bilden.

HOHE MARKTEINTRITTSBARRIEREN DURCH VIELE STAKEHOLDER

Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass das wachsende Geschäftsfeld „klinische Medizinprodukte-Studien“ durch relativ hohe Markteintrittsbarrieren gekennzeichnet ist. So bedarf es zur Planung, Konzeption und Durchführung der klinischen Prüfungen von und mit Medizinprodukten eines hohen Maßes an klinisch-methodischer und regulatorischer Expertise. Darüber hinaus gibt es bei klinischen Medizinprodukte-Studien vergleichsweise viele Anspruchsgruppen (Stakeholder), die es durch die Organisation Krankenhaus respektive den verantwortlichen Studienleiter zu bedienen und zu koordinieren gilt (siehe Abbildung 2). Beides ist mit dem Einsatz finanzieller und personeller Ressourcen verbunden.

Zu den Stakeholdern im engeren Sinne zählen die Parteien, die unmittelbar an der klinischen Prüfung des Medizinprodukts respektive Leitungsbewertungsprüfung des IVD beteiligt sind: – Patienten: Oberstes Ziel klinischer Studien ist die sichere Anwendung des eingesetzten Medizinprodukts. Um dies zu gewährleisten, ist vor Studienbeginn u. a. das Votum einer Ethikkommission (EK) zu beantragen. Hierzu sind diverse Unterlagen wie beispielsweise Studienprotokoll und Einverständniserklärung einzureichen. Auf dieser Unterlagenbasis prüft die EK die geplanten Studienabläufe und fordert ggf. Änderungen zum Patientenschutz wie den Abschluss einer studienbedingten Haftpflicht- und/oder Wegeunfall-Versicherung oder sprachliche sowie inhaltliche Detaillierungen zur Patienteninformation.

- **Behörden:** Ebenfalls zum Patientenschutz sind regulatorische klinische Prüfungen zu genehmigen, üblicherweise durch Bundesober- und Landesbehörden wie das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) sowie ggf. das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS). Hier werden in der Regel eine Vielzahl von regulatorischen Vorgaben geprüft, die vor Beginn der klinischen Studie durch die für den organisationalen Ablauf zuständige Organisation (Sponsor) zu erfüllen bzw. studienbegleitend nachzuweisen sind. Bei klinischen Medizinprodukte- Studien betrifft dies z. B. den Prüfplan inklusive des darin und darüber hinaus fixierten Evaluationskonzeptes, die präklinische Bewertung oder die Beschreibung des Verfahrens zur Dokumentation, Bewertung und Meldung von schwerwiegenden unerwünschten medizinproduktebezogenen Ereignissen (Serious Adverse Events, SAE) an die zuständige Behörde.
- **Management:** Die organisationale Ausrichtung zur aktiven Förderung klinischer (Medizinprodukte-) Studien ist in erster Linie eine strategische Entscheidung des (Klinik-) Managements. Aus Sicht der Entscheider sind die aus den Studien (in-) direkt resultierenden finanziellen Vorteile und Chancen gegen die Risiken und Ansprüche abzuwägen, die mit klinischen Medizinprodukte-Studien für das Krankenhaus verbunden sein können. Dies betrifft etwa (sponsorbezogene) Haftungsfragen gegenüber Patienten und Studienpartnern sowie damit ggf. verbundene Organisationshaftungsrisiken und finanzielle (Image-) Schäden.
- **Mitarbeiter:** Zentral für die erfolgreiche Planung, Konzeption und Durchführung von klinischen Studien sind die dafür verantwortlichen Mitarbeiter. Diese gilt es durch den Einsatz von Personalwerbungsmaßnahmen für die Organisation im Wettbewerb zu gewinnen sowie durch Strategien der Personalerhaltung und -bindung bestmöglich einzubinden und motivierend zu fördern. Bei klinischen Medizinprodukte- Studien betrifft dies neben den die Studie vorantreibenden (leitenden) Prüfärzten, Studienleitern und -koordinatoren etc. auch die Mitarbeiter aus der Medizintechnik, die durch ihr produktspezifisches Fach- und Erfahrungswissen einen wertvollen Beitrag zur Medizinprodukte-Sicherheit leisten können.¹⁵⁾ Exemplarisch seien hier Schwierigkeiten im Umgang mit spezifischen Implantaten oder Hinweise zur MPGkonformen SAE-Meldung genannt.
- **Lieferanten/Vendor-Konzept:** Viele der für klinische Studien nötigen Produkte/Leistungen können am Markt beschafft bzw. extern fremdvergeben werden. Ersteres betrifft etwa die Beschaffung eines durch die Studie zu bewertenden Medizinprodukts beim Hersteller. Ein Beispiel für Letzteres ist die Übertragung von studienspezifischen Dienstleistungen an ein Studienzentrum und eine Core Facility zur Studienlogistik wie eine universitäre Zentrale für klinische Studien innert des KKS-Netzwerks (KKSNet) oder ein Auftragsforschungsinstitut (CRO).

- **Eigentümer/Finanziers:** Auch die Geldgeber klinischer Studien sind zu berücksichtigen. So ist etwa der zweckgebundene Mitteleinsatz gegenüber dem Studienfinanzier zu dokumentieren und nachzuweisen. Weiter ist dieser in der Regel bei Publikationen entsprechend offenzulegen bzw. in der Danksagung zu erwähnen. Bei industrieseitig initiierten Studien ist der Hersteller entsprechend anzugeben, auch wegen eines möglichen Interessenkonflikts, insbesondere wenn beispielsweise das klinisch zu prüfende Medizinprodukt respektive IVD für die Studie kostenfrei bzw. gegenüber dem Marktpreis zu günstigeren Konditionen überlassen wurde.
- **Studien-/Prüfzentren:** Bei einem sogenannten Multicenter- Trial werden Patienten aus mehreren Krankenhäusern für eine klinische Studie rekrutiert. In diesem Fall sind eine Vielzahl von Prozessen und Details zwischen dem leitenden Studienzentrum, an dem meist der zuständige Leiter der klinischen Prüfung (LKP) tätig ist, und den teilnehmenden Prüfzentren abzustimmen und (vertraglich) festzuhalten. Die Abstimmungskomplexität bei medizinproduktbezogenen Multicenter-Trials verdeutlicht u. a. die regulatorische Besonderheit, dass in die Studienbeantragung und -genehmigung nicht nur die Bundesbehörde, sondern auch die jeweiligen Landesbehörden der Bundesländer einzubeziehen sind, in denen die an der klinischen Medizinprodukte-Studie teilnehmenden Prüfzentren ihren Sitz haben.

Hinzu kommen die Stakeholder im weiteren Sinne. Dies sind Gruppen, die von klinischen Medizinprodukte-Prüfungen indirekt betroffen sind; beispielsweise Patientenverbände, die Presse- und Öffentlichkeitsabteilung des Sponsors oder konkurrierende Mitbewerber.

WETTBEWERBSVORTEIL FÜR UNIVERSITÄTSKLINIKEN

Angesichts der vielen Stakeholder bieten vor allem die Universitätskliniken gute Voraussetzungen zur Markterschließung und -bearbeitung, da diese in der Regel bereits über ein relativ hohes Maß an methodischem und regulatorischem Know-how sowie organisationale Ressourcen für technische Spitzengeräte und Labore verfügen, die für klinische Studien nötig sind. Beides ist organisational oftmals in forschungsunterstützenden Studien-/Koordinierungszentren, Stabstellen oder (Early) Clinical Trial Units gebündelt. Dies und der damit verbundene Wissensvorsprung resultieren u. a. daher, dass die überwiegende Anzahl von neu- bzw. weiterentwickelten Arzneimitteln und Medizinprodukten zunächst in Universitätskliniken mittels klinischer Studien getestet werden, bevor diese im Rahmen der Regelversorgung in der Breite eingesetzt werden.¹⁶⁾ Dies liegt wiederum vor allem daran, dass Universitätskliniken aufgrund ihrer Größe und des breiten Versorgungsspektrums viele Patienten mit verschiedenen Krankheitsbildern sehen und damit über Zugang zu einer großen Anzahl an potenziell zu rekrutierenden Studienteilnehmern verfügen. Hinzu kommt, dass hier die personelle Ausstattung zur Studieninitiierung und -durchführung in der Regel größer ist, etwa bei LKPs und Prüfärzten mit den spezifischen Studien(management)-Kenntnissen. Universitätskliniken verfügen damit über gute Voraussetzungen, ihr Erfahrungs- und Produktwissen, das sie aufgrund vieler klinischer (Arzneimittel-) Prüfungen bereits besitzen, im Sinne einer horizontalen Produktdiversifikation auf klinische Medizinprodukte- Studien zu übertragen und sich für dieses Wachstumsfeld strategisch gezielt aufzustellen und organisationales Wissen anzueignen.

Der durch die Größenvorteile resultierende höhere Auslastungsgrad sowie damit verbundene Lern- und Größendegressionseffekte führen dazu, dass sich die Kosten zur Wissensgenerierung wie auch der Aufbau der internen Koordinationsstrukturen und (Schnittstellen-)Prozesse auf eine größere Zahl von klinischen Medizinprodukte-Studien verteilen, sodass diese mit einer kostengünstigeren (Verwaltungs-)Kostenumlage pro Studie durchgeführt werden können. Diese Kostenvorteile (Economies of Scale) führen dazu, dass sich die Investitionen der Klinik in organisationale Abläufe und Studienwissen wiederum schneller amortisieren und damit eher lohnen. Aus Klinik-sicht ist es somit sinnvoll zu prüfen, ob sich der Aufbau organisationaler Strukturen im Bereich klinischer Medizinprodukte-Studien wertschöpfungserhöhend auswirkt und die Wettbewerbsposition der Organisation dadurch gestärkt werden kann.

Vor diesem Hintergrund sollten erste organisationale Handlungsfelder identifiziert werden, durch die sich die an klinischen Medizinprodukte-Studien interessierten Kliniken bestmöglich aufstellen und diesen Bereich noch besser fokussieren können. Die Handlungsfelder ergänzen damit die vielen spezifischen Strukturvorgaben, Normen, Standard Operating Procedures und praxisnahen Hinweise, die für das Management klinischer (Arzneimittel-) Prüfungen bereits veröffentlicht und allgemein zu beachten sind.^{6), 7), 17), 18)} Als Basis für die Identifizierung der Handlungsfelder dienten Ergebnisse einer deskriptiven Registerdatenanalyse, für welche das Autorenteam n=830 standardisierte Datensätze zu klinischen Medizinprodukte-Studien, die von 2008 bis 2016 an das DRKS berichtet wurden, speziell im Hinblick auf organisationale Studienaspekte systematisch auswertete.

HANDLUNGSFELDER FÜR DAS KLINIKMANAGEMENT

In medizinspezifische Studienexpertise investieren

Für den genannten Zeitraum war am Beispiel des DRKS ein kontinuierlicher Anstieg bei den registrierten klinischen Medizinprodukte-Studien festzustellen (siehe Abbildung 3). 73 % der Studien wurden von Wissenschaftlern als IIT initiiert. Auffallend war, dass sich die registrierten Studien vom Design her (also bezüglich Studientyp, Verblindungs-Grad, Einbringung einer Kontrolle etc.) heterogen zeigten. Darüber hinaus fokussierten die klinischen Studien viele verschiedene Medizinprodukte, die für die Krankheitsdiagnose und -therapie eingesetzt werden, und betrachteten insgesamt ein sehr breites Spektrum an zu untersuchenden Gesundheitsproblemen.

Um angesichts der hohen Studienheterogenität den Beratungsbedarf und die produktspezifischen Anforderungen der mitteleinwerbenden Studienleiter sowie organisationsspezifische (Haftungs-)Fragen aus (Sponsor-)Klinik-sicht bestmöglich berücksichtigen zu können, gilt es, das hierfür nötige Spezialwissen im Haus aufzubauen und abzudecken:

- **Quality Management/Regulatory Affairs:** Um die Zuverlässigkeit von eingesetzten Medizinprodukten sicherzustellen und medizinspezifische Risiken zu reduzieren, sind bei der Planung und Umsetzung von klinischen Medizinprodukte-Studien eine Vielzahl regulatorischer Vorgaben zu beachten und zu prüfen. Diese resultieren aus diversen europäischen und nationalen Vorschriften und Verordnungen wie dem Medizinproduktegesetz oder der Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung.^{19)–21)} Bei Einsatz von radioaktiven Stoffen bzw. Röntgenstrahlung am Menschen ist zusätzlich der Strahlenschutzbeauftragte zur Berücksichtigung und Genehmigung der Strahlenschutz-Vorgaben hinzuzuziehen. Im Klinikum sollte daher

stets eine qualifizierte Fachkraft zentral ansprechbar sein, die als Qualitätsmanagement-Beauftragte/ r (QMB) einschlägig mit den aktuellsten regulatorischen Studienvorgaben für Medizinprodukte vertraut ist und damit verbundene Risiken einschätzen und bewerten kann. Auch kann besagte/r QMB bei der Erstellung der nötigen Studienunterlagen für BfArM, EK etc. oder bei Behördeninspektionen unterstützen. Die kontinuierlichen Novellierungen des Medizinprodukte-Rechts in den letzten Jahren stellen dabei eine besondere Herausforderung dar.²⁾ Hinzu kommt, dass zunehmend mehr Medizinprodukte hergestellt und in klinischen Prüfungen beobachtet werden, für welche die regulatorischen Vorgaben sowohl des Medizinprodukte als auch des Arzneimittelrechts gelten. Exemplarisch seien hier Medizinprodukte mit ergänzendem Arzneimittelbestandteil oder Arzneistoff (Hybrid) wie medikamentebesetzte Stents genannt. Einen umfassenden Überblick über die regulatorischen Grundlagen und Aufgaben bei klinischer Bewertung, klinischen Studien und HTA für Medizinprodukte gibt der von der AG Medizintechnik der TMF herausgegebene Ergebnisbericht zum Projekt „Werkzeuge MP-Entwicklung“.²²⁾ Unterstützung bieten auch die vom Arbeitskreis medizinischer Ethikkommissionen zur Verfügung gestellten Unterlagen und Muster zur Durchführung klinischer Medizinprodukte-Prüfungen, u. a. für die Patienteninformation und -einwilligung oder zur Datenschutz-Einwilligung²³⁾. Daneben ist die Teilnahme von Klinikern, die als (Haupt-) Prüfer/Stellvertreter eine Prüfgruppe bzw. ein Prüferteam bei klinischen Prüfungen nach dem Medizinproduktegesetz leiten, an Grund- bzw. Aufbau-/Auffrischkursen zur Guten klinischen Praxis (GCP) zu fördern.^{24), 25)}

- **Datenmanagement/-auswertung:** Im Projektverlauf gilt es, am Klinikum sämtliche Leistungen zur wissenschaftlich-methodischen Unterstützung der Medizinprodukte-Studien in ausreichendem Maß vorzuhalten bzw. extern zu beschaffen. In vielen der zur Planung und Durchführung klinischer Medizinprodukte-Studien relevanten Bereiche wie der Studienplanung (Designwahl, Fallzahlbestimmung, Endpunkt-Fixierung), der biometrischen Parametrisierung (Analyse-Planung und Ergebnisdarstellung sowie Berichterstellung), aber auch einem GCP-konformen Data Management und dem damit eng einhergehenden Monitoring-Konzept bedarf es studienspezifischer Expertise. Exemplarisch sei hier die Aufbereitung und Interpretation von Registerdaten zu künstlichem Gelenkersatz oder die „non standard“-Fallzahlplanung bei Studien zu Medizinprodukten für paarige Organe wie etwa Intraokularlinsen genannt. Auch operative Fragen zu klinischen Medizinprodukte-Studien wie die Kalkulation des Studienbudgets oder die Sicherstellung einer ordnungsgemäßen Studiendokumentation gehören dazu.
- **Vertragsrecht:** Angesichts der Vielzahl an regulatorischen Vorgaben sowie zunehmend komplexerer Studienstrukturen wird schließlich Expertise benötigt, um die medizinproduktebezogenen Studienverträge für die Organisation möglichst zeitnah und rechtssicher erstellen sowie bestmöglich gegenüber Partnern und Dritten wie etwa Medizinprodukte- Herstellern oder (Unter-) Auftragnehmern (zum Beispiel CROs) verhandeln zu können. Dies wird angesichts tendenziell steigender (Sponsor-) Haftungsfragen und Studienbudgets immer wichtiger. Die steigende Zahl von Multicenter- Trials, insbesondere aber auch deren Tendenz zur Überschreitung der westeuropäischen Landesgrenzen, stellt mit Blick auf die vertragliche Abstimmung zwischen den kooperierenden Studienzentren eine besondere Herausforderung dar. Hier sei etwa die Verhandlung von Eigentumsrechten bei der klinischen Prüfung eines neu entwickelten IVD genannt. Bei internationalen Studien bedarf es ferner der Kenntnisse der internationalen (regulatorischen) Vorgaben bei klinischen Medizinprodukte-Studien. Auch sind die Verträge hier teils in anderen Sprachen zu verfassen und müssen zugleich lokal geltende Umsetzungen europäischer Rechtsnormen im Einzelnen darlegen.

Kooperationen aufbauen und Netzwerke fördern

Bei 32 % der vom Autorenteam analysierten Registerstudien handelt es sich um einen Multicenter-Trial. In 14 % der Fälle wird mit mindestens einem Studien- respektive Prüfzentrum im Ausland kooperiert: Hauptrekrutierungsländer sind neben Deutschland die Schweiz, Österreich, das Vereinigte Königreich, Frankreich und Italien. Die Ergebnisse spiegeln damit die allgemein steigende Entwicklung an Klinikkooperationen wider, um die Patientenzahlen sehen zu können, die angesichts tendenziell zunehmender Fallzahlen und strengerer Einschlusskriterien nötig sind.

In diesem Zusammenhang spielen Klinikkooperationen und -verbände als Plattform für medizinproduktespezifische Studienvorhaben eine immer wichtigere Rolle. Bereits vorhandene Netzwerke der medizinischen Fachgesellschaften o. ä. können die Basis für Studien bilden, etwa bei Medizinprodukten zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. In Abhängigkeit der interessierenden Medizinprodukte-Gruppe kommen als Studien- respektive Prüfzentrum neben den Fachabteilungen der großen (Universitäts-) Kliniken auch Kliniken der Grund- und Regelversorgung für die Patientenrekrutierung infrage, die sich in den für einzelne Medizinprodukte relevanten Bereichen spezialisiert haben – oder schlichtweg mit Blick auf ihren generischen Versorgungsauftrag größere Fallzahlen in kürzerer Zeit aufbringen als die primär in der Indikationsbreite agierenden Maximalversorger-Kliniken. Hier sind etwa ophthalmologische Zentren für Studien an Intraokularlinsen oder orthopädische Spezialkliniken für Endoprothesen-Studien zu nennen.

Bestehen bereits Studienkooperationen, können auch künftige klinische Studien in einem etablierten institutionellen Arrangement relativ effizient und effektiv abgewickelt werden: Viele Studiengrundlagen sind bereits eingespielt und finden unter wiederkehrenden Bedingungen statt. Ein weiterer Kooperationsvorteil ist, dass sich Informationsasymmetrien zwischen den Vertragspartnern im Zeitablauf durch Signaling reduzieren, wodurch Kosten, die bei der (wiederkehrenden) Suche nach potenziellen Kooperations- und Vertragspartnern oder der Verhandlung etwaiger (Verantwortungsabgrenzungs-) Verträge mit entsprechenden Sicherheitsregelungen anfallen, eingespart werden können.²⁶⁾ Beides versetzt Kliniken in die Lage, potenziellen Auftraggebern wie etwa Medizinprodukte-Herstellern attraktivere Studienangebote im Rahmen der Auftragsforschung unterbreiten zu können. Diverse dieser Vorteile wurden und werden bereits umgesetzt bezüglich der regulatorischen und logistischen Untermauerung von Medizinprodukte-Studien durch das bundesweit agierende Netzwerk der universitären Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKSNet, www.kksnetzwerk.de), welches aus initial seitens des Bundesministeriums für Bildung und Forschung geförderten und inzwischen bundesweit selbsttragend agierenden Core Facilities für die infrastrukturelle Untermauerung Klinischer Studien erwachsen ist. Diesem Netzwerk nahe steht zudem die für die Anforderungen europäischer Multicenter-Trials konzipierte ECRIN-Initiative, welche sich explizit der harmonisierten Durchführung multizentrischer klinischer Prüfungen in Europa und hier speziell Medizinprodukte-Prüfungen widmet sowie EU-spezifische regulatorische Kompetenz aufweist (<http://www.ecrin.org/>).

Medizinprodukt assoziiertes Studienwissen abstimmen und koordinieren

Wie die Studienregisteranalyse ergab, werden zunehmend klinische Medizinprodukte-Studien initiiert, die immer häufiger standort- und länderübergreifend konzipiert und durchgeführt werden. Die zunehmenden Studienkooperationen führen dazu, dass der studienspezifische Abstimmungs- und Koordinationsaufwand sowohl innerhalb des leitenden Studienzentrums als auch zwischen den teilnehmenden Partnern und Stakeholdern steigt.

Um medizinprodukteassoziierte klinische Studien bestmöglich durchzuführen zu können, gilt es, den studienspezifischen Transfer sowie die intra- und interorganisationalen Abstimmungsprozesse und die damit verbundene Kommunikation zwischen den beteiligten Studienpartnern bestmöglich zu fördern. Hier gilt es also, Maßnahmen zu ergreifen und zu institutionalisieren, durch die das studienspezifische Wissen zwischen den für die Studie relevanten Bereichen im Klinikum sowie zwischen den kooperierenden Studienzentren und Stakeholdern gefördert sowie bestmöglich koordiniert und abgestimmt wird.

Zur Förderung des Wissenstransfers hat es sich empfohlen, Mitarbeiter zu finden und zu qualifizieren, die als „Kümmerer“ studienbezogene Informationen über die Studienlaufzeit sammeln und die lokalen Gegebenheiten bestmöglich kennen, um als zentraler Wissensträger und Ansprechpartner für die Studienleitung und Stakeholder fungieren zu können. Die Zuständigkeiten und Verantwortlichkeiten der Studienkoordination sind vor Studienbeginn eindeutig zu bestimmen und unter den Studienpartnern zentral zu kommunizieren. Durch gebündeltes Wissen können während der Studienlaufzeit Abstimmungsschleifen und Gesprächsredundanzen minimiert sowie die Transparenz, etwa über den aktuellen Status der Behördengenehmigung oder in die Studie eingeschlossenen Patientenzahl, erhöht werden. Auch kann dadurch die Meldung von unerwünschten Ereignissen vereinheitlicht und der damit verbundene SAE-bezogene Wissenstransfer zu den Behörden und Medizintechnik-Abteilungen der Prüfzentren und deren organisationaler Träger verbessert werden.

ZUSAMMENFASSUNG UND FAZIT

Klinische Prüfungen von und mit Medizinprodukten stellen einen Wachstumsmarkt im Gesundheitswesen dar. Angesichts des intensiven Wettbewerbs im Krankensektor wie auch der zunehmenden regulatorischen und methodischen Vorgaben für klinische Medizinprodukte-Studien und -Prüfungen können sich Kliniken hier aus unternehmensstrategischer Entwicklungssicht breiter aufstellen und von den Mitbewerbern differenzieren. Kliniken, die in diesem Bereich ergänzende organisationale Strukturen und Kompetenzen aufbauen, können leistungsfähiger und damit präferierter Ansprechpartner für beauftragende Studienleiter bei medizinproduktebezogenen Forschungsfragen in allen Phasen von klinischen Studien, HTA etc. sein. In der Folge können mehr medizinprodukteassoziierte Studienmittel aus Industrie und Forschung beantragt und eingeworben werden. Die in diesem Beitrag aufgezeigten Handlungsfelder können dem Management der (Universitäts-)Kliniken als Orientierungsrahmen und Ansatzpunkte dienen, diesen Bereich aus organisationaler Sicht zu stärken. Von einer zunehmenden Anzahl professionell koordinierter klinischer Medizinprodukte-Studien werden dann auch die Patienten im klinischen Versorgungsalltag profitieren.

LITERATUR

- 1) Zippel C., Die Medizinprodukte-Branche in Deutschland – Bedeutungszuwachs, Entwicklungschancen und Innovationsdruck. Die Bedeutung von Post Market-Management in der Medizintechnik: Qualität – Innovation – Wissen. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden, 2016:11–54.
- 2) Baulig C., Hirsch J., Krummenauer F., Novellierung der Medizinprodukte- Gesetzgebung – Konsequenzen für die tägliche Arbeit in der Zahnheilkunde? Z Zahnärztl Impl 2013; 29:256–64.
- 3) Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Die 50 häufigsten Operationen der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (Rang, Anzahl, Anteil in Prozent). Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik), Diagnosen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern, Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn, 2016.
- 4) Blum K., Offermanns M., Einflussfaktoren des Fallzahl- und Case Mix-Anstieges in deutschen Krankenhäusern. Gutachten des Deutschen Krankenhausinstituts (DKI) im Auftrag der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG). Düsseldorf: Deutsches Krankenhausinstitut e.V., 2012.
- 5) Seghezzi H.-D., Wasmer R., Qualitätsmanagementsysteme – Teil 1. In: Wintermantel E, Ha S-W, Hrsg. Medizintechnik: Life Science Engineering. Berlin/ Heidelberg: Springer, 2009: 2107–25.
- 6) Herschel M., Das KliFo-Buch: Praxisbuch klinische Forschung mit 55 Tabellen [abgestimmt auf die 15. AMG-Novelle 2009]. Stuttgart [u.a.]: Schattauer, 2009.
- 7) Schulze A., Hoffmann C., Grählert X., Klinische Studien erfolgreich durchführen: ein Leitfaden und Ratgeber für Praxis und Klinik. Stuttgart: Kohlhammer, 2012.
- 8) Europäische Kommission. Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über Medizinprodukte und zur Änderung der Richtlinie 2001/82/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009. Brüssel, 2012.
- 9) Rat der Europäischen Union. Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/ 83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/ EWG. Interinstitutionelles Dossier: 2012/0266 (COD). Brüssel, 2017.
- 10) Schwegler M., Schübel C., Revidierte EU-Medizinprodukteverordnung: Erhöhte Anforderungen an die klinische Bewertung von Medizinprodukten. Medizinprodukte Journal 2017.
- 11) Baulig C., Grams M., Rohrig B., Linck-Eleftheriadis S., Krummenauer F., Clinical outcome and cost effectiveness of inpatient rehabilitation after total hip and knee arthroplasty. A multi-centre cohort benchmarking study between nine rehabilitation departments in Rhineland-Palatinate (Western Germany). European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine 2015; 51:803–13.
- 12) Perleth M., Busse R., Health Technology Assessment (HTA) – Teil und Methode der Versorgungsforschung. Gesundh ökon Qual manag 2004; 9:172–6.
- 13) Kristensen FB., Lampe K., Chase DL., Lee-Robin SH., Wild C., Moharra M., et al., Practical tools and methods for health technology assessment in Europe: structures, methodologies, and tools developed by the European Network for Health Technology Assessment, EUnetHTA. International Journal of Technology Assessment in Health Care 2009; 25 Suppl 2:1–8.
- 14) Gorennoi V., Schönermark MP., Hagen A., Gelenkendoprothesenregister für Deutschland – HTA-Bericht 92. Köln: DIMDI, 2009.

- 15) Bohnet-Joschko S., Hölscher U., Rimbach-Schurig M., Juditzki I., Siebert H., Medizinprodukte – Risiken beim Einsatz vermeiden. Deutsches Ärzteblatt 2015; 112: A634.
- 16) Reimers L., Wie kommen Innovationen in den Gesundheitsmarkt. GGW 2009; 9:22–30.
- 17) DIN EN ISO 14155:2012-01. Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – Gute klinische Praxis (ISO 14155:2011 + Cor. 1:2011); Deutsche Fassung EN ISO 14155:2011 + AC:2011. Berlin: Beuth Verlag, 2011.
- 18) Schumacher M., Schulgen G., Methodik klinischer Studien: Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung. Berlin/Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2007.
- 19) Vgl. <http://www.dimdi.de/static/de/mpg/recht/index.htm>.
- 20) French-Mowat E., Burnett J., How are medical devices regulated in the European Union? Journal of the Royal Society of Medicine 2012; 105:S22– S8.
- 21) Malkmus A., Qualitätsmanagement in der Medizintechnik: Ziele, Elemente und Strukturen. In: Kramme R., Hrsg., Medizintechnik: Verfahren – Systeme – Informationsverarbeitung. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2016:1–9.
- 22) Mildner RH., Klinische Bewertung, klinische Studien und HTA für Medizinprodukte, Ergebnisbericht zum TMF-Projekt V062-02 „Werkzeuge MPEntwicklung“, Version 1.2. Berlin, 2010.
- 23) Vgl. <http://www.ak-med-ethik-komm.de> – Hinweise für Antragssteller – MPG.
- 24) Curriculare Fortbildung – Grundlagenkurs für Prüfer/Stellvertreter und Mitglieder einer Prüfgruppe bei klinischen Prüfungen nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) und für Prüfer nach dem Medizinproduktegesetz (MPG). Deutsches Ärzteblatt 2013; 110: A1212–1219.
- 25) Curriculare Fortbildung – Auffrischkurs für Prüfer/Stellvertreter und Mitglieder einer Prüfgruppe bei klinischen Prüfungen nach dem Arzneimittelgesetz sowie für Hauptprüfer und Prüfer nach der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 oder nach dem Medizinproduktegesetz. Deutsches Ärzteblatt 2016: DOI: 10.3238/arztbl.2016.Auffrischkurs_AMG_MPG_2016.
- 26) Ebers M., Gotsch W., Institutionenökonomische Theorien der Organisation. In: Kieser A, Ebers M, Hrsg. Organisationstheorien. Stuttgart: Kohlhammer, 2014:195–255.
- 27) Vgl. <http://www.drks.de>.

ABBILDUNGEN

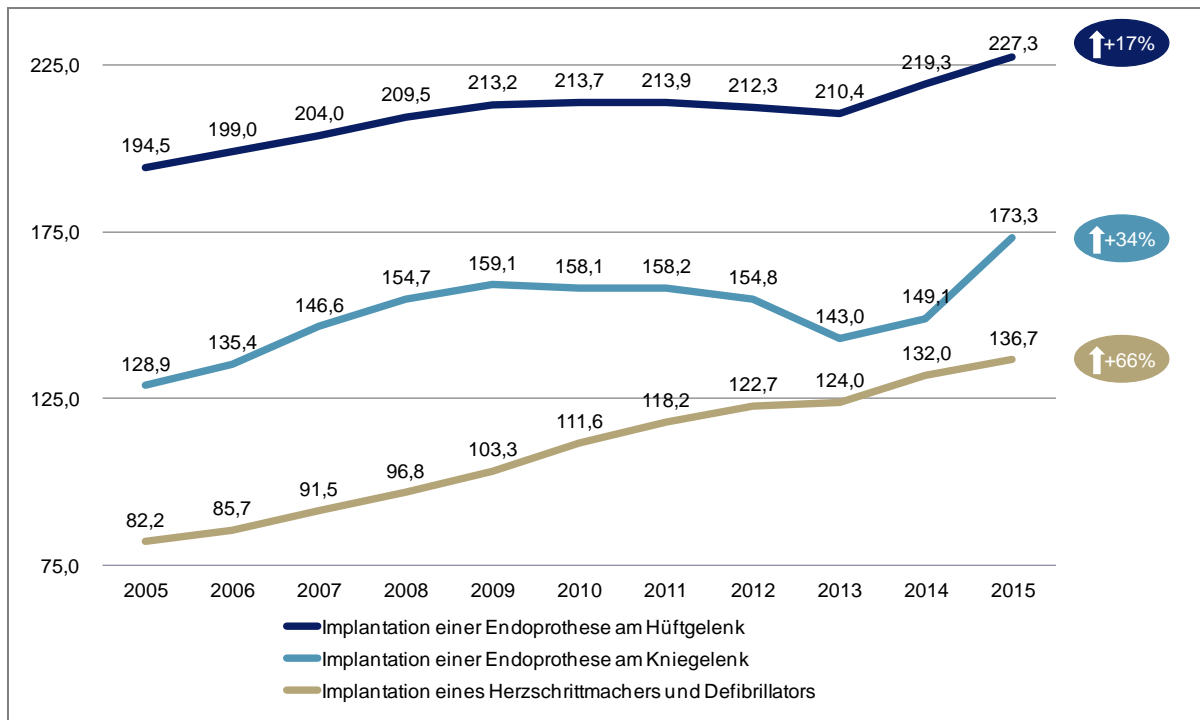


Abb. 1: Absolute Häufigkeiten der Implantation einer Endoprothese am Hüft- und Kniegelenk sowie eines Herzschrittmachers/ Defibrillators bei vollstationären Patientinnen und Patienten in deutschen Krankenhäusern pro Jahr sowie relativer Anstieg dieser Implantationen im Zeitablauf 2005 – 2015.

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Daten des Statistischen Bundesamtes³⁾

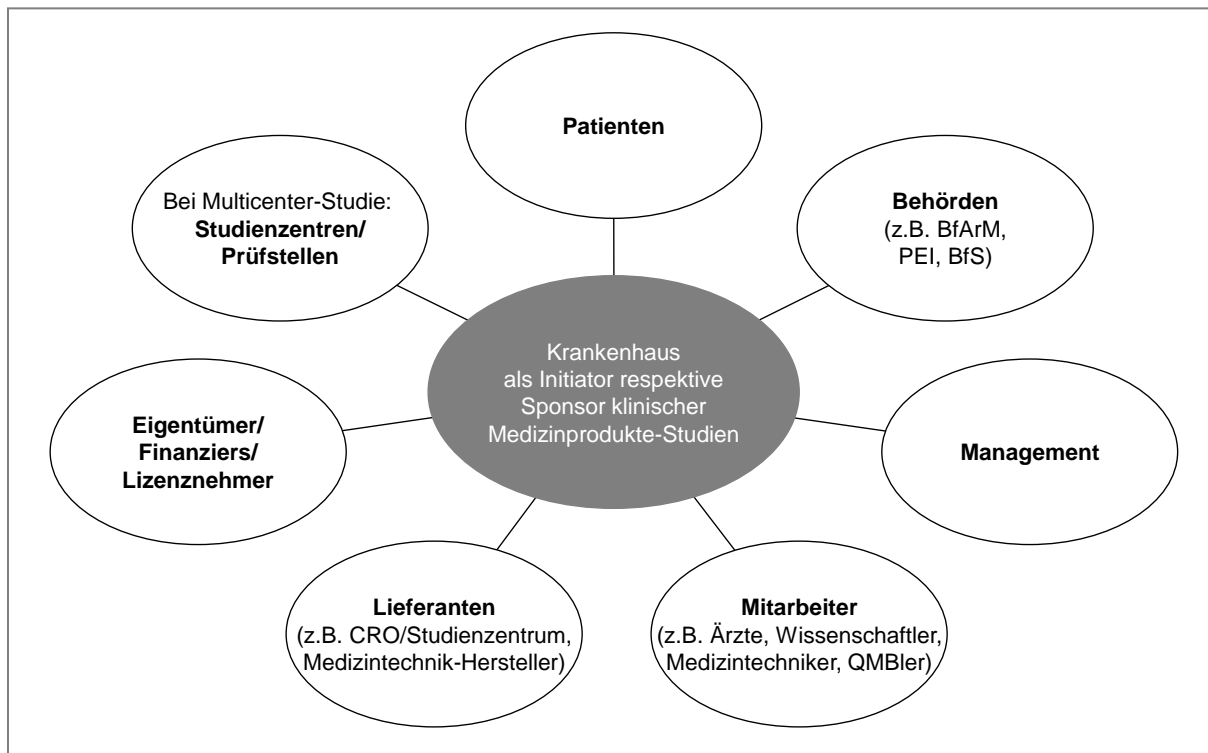


Abb. 2: Stakeholder aus Krankenhaussicht bei Initiierung einer medizinproduktebezogenen klinischen Studie.
Quelle: Eigene Darstellung

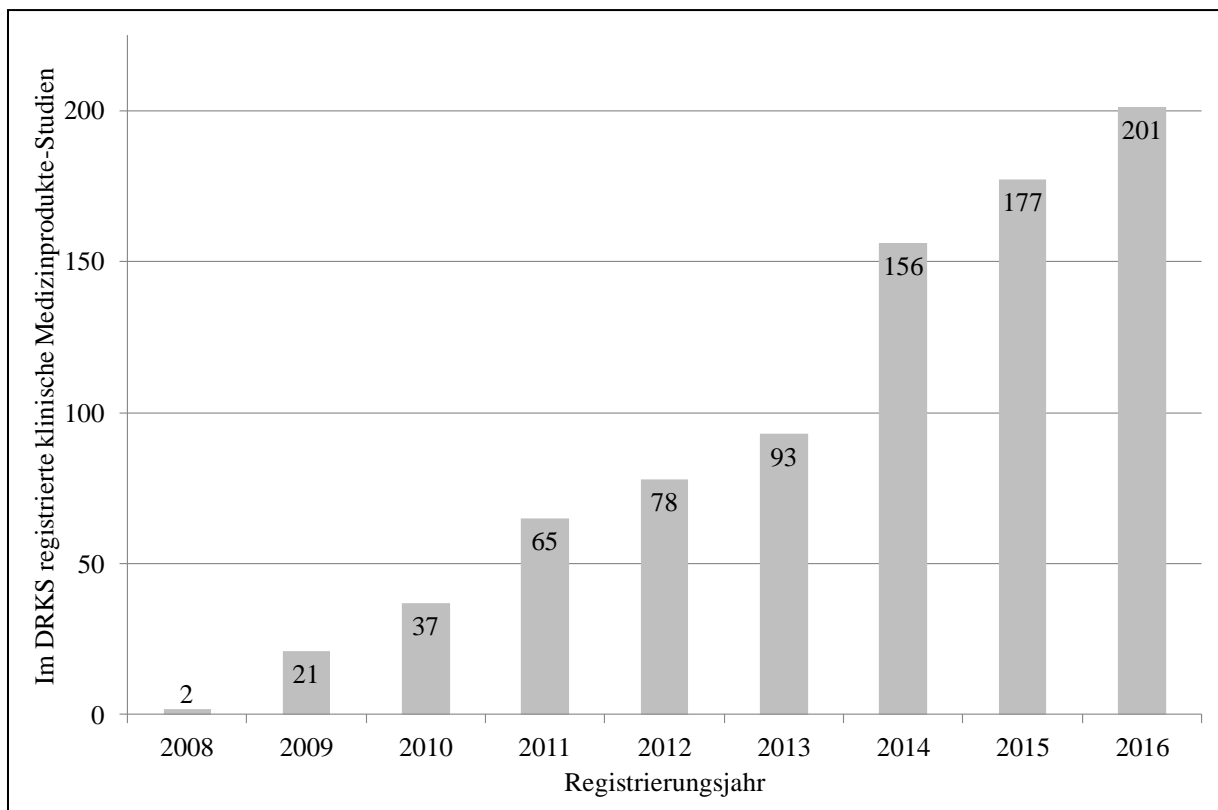


Abb. 3: Anzahl der im DRKS veröffentlichten klinischen Prüfungen von und mit Medizinprodukten nach Registrierungsjahr, Zeitraum 2008–2016 (n = 830).

Quelle: Eigene Auswertung und Darstellung auf Basis von Daten des DRKS ²⁷⁾.