

Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Information und Kommunikation
Direktor: Dipl.-Math. Franz Jobst

Integrierter Ansatz zur systematischen Erfassung klinischer Studien im Krankenhausinformationssystem

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Humanbiologie
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

vorgelegt von

Bernd Vögel

Ulm

2012

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Richard Schlenk
2. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Franz Schweiggert
Tag der Promotion: 03. Mai 2013

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Beschreibung der Studiensituation am Uniklinikum Ulm	1
1.2 Good Clinical Practice.....	4
1.3 Daten- und EDV-Situation	9
2 Fragestellung	11
3 Methodik	12
3.1 Systembasis KIS	12
3.2 Web-Dynpro für ABAP	13
3.3 Sperrkonzept	19
3.4 Dokumentenablage.....	20
3.5 Systemanpassungen	20
3.6 IS-H Kommunikationsmodul	20
3.7 Berechtigungskonzept.....	21
3.8 Auswertungssoftware.....	22
3.9 Integrationsobjekte	23
3.10 Entwicklungsansatz	28
3.11 Datenbankmodellierung	28
3.12 Definitionen und Begriffe.....	29
4 Ergebnisse	35
4.1 Transaktion UTMS	35
4.2 Thematische Integration der CCCU Module	59
4.3 Integrationspunkte Studie ⇔ KIS	61
4.4 Werkzeuge/Auswertungen/Aussagen auf Basis UTMS.....	65
4.5 Unterstützung bei Dokumentation	66
4.6 Ermittlung potentieller Studienteilnehmer.....	68
4.7 Studienstatistiken.....	70
4.8 Entitäts- und zeitbezogene Aussagen	76
4.9 Außenwirkung.....	76
4.10 Qualitätsindikatoren.....	77
5 Diskussion.....	80
5.1 Bewertung der Integration und klinikweiter Verfügbarkeit	80
5.2 Ziele und Metriken.....	81

5.3	Bewertung Unterstützung der Einhaltung gesetzlicher Vorgaben.....	84
5.4	Anreicherung KIS	86
5.5	Außenwirkung	87
5.6	Bewertung Unterstützung Studiendokumentation	88
5.7	Bewertung Strategieunterstützung	89
5.8	Schlussfolgerung und Ausblick	92
6	Zusammenfassung	95
7	Literaturverzeichnis	97
8	Abbildungsverzeichnis	102
9	Tabellenverzeichnis.....	103
10	Anhang	104
	Danksagung.....	105
	Lebenslauf	106

Abkürzungsverzeichnis

ABAP	Advanced Business Application Programming, früher: Allgemeiner-Berichts-Aufbereitungs Prozessor
AE	Adverse Event
AMG	Arzneimittelgesetz
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BI	Business Intelligence
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BOB	Bundesoberbehörde
CCCU	Comprehensive Cancer Center Ulm
CREDOS	Cancer Retrieval Evaluation and Documentation System
CRF	Case Report Form
CRO	Clinical Research Organisation
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe Gesellschaft
DRG	Diagnosis Related Groups
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EMA	European Medicines Agency
ERP	Enterprise Resource Planning
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
GCP	Good Clinical Practice (dt: "Gute Klinische Praxis")
GCP-V	Verordnung über die Anwendung der Guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen
GUI	Graphical User Interface
HCM	Hospital Communication Modul
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IS-H	Industry Solution Healthcare
IS-HCM	Hospital Communication Module, Bestandteil von IS-H
i.s.h.med	Industry Solution Healthcare Medicine
KIS	Klinik-Informationssystem
LKP	Leiter der klinischen Prüfung
MHRA	UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
OLAP	Online Analytical Processing
RFC	Remote Function Call
SAE	Serious Adverse Event
SAP	Systeme, Anwendungen, Produkte in der Datenverarbeitung AG
SD	Sales and Distribution; SAP Vertriebsmodul
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
UI	User Interface
UKU	Universitätsklinikum Ulm
ULTIMA	Ulmer Tumorboard Informations Management System
URL	Uniform Resource Locator
UTMS	Ulmer Trial Management System
VMA	Verantwortlicher Mitarbeiter (Identifikationsnummer von Personal im i.s.h.med)
WD4A	Web Dynpro für ABAP
ZIK	Zentrum für Information und Kommunikation

1 Einleitung

1.1 Beschreibung der Studiensituation am Uniklinikum Ulm

Im Prozess der Translation neuer Therapieprinzipien von der Grundlagenforschung in die klinische Praxis kommt den klinischen Studien eine Schlüsselrolle zu. Sie bilden das Bindeglied zwischen der biologischen Forschung im Labor an Zellkulturen bzw. im Tierexperiment und dem klinischen Alltag mit ambulanter und stationärer Versorgung von Patienten. Durch die Entschlüsselung des humanen Genoms [32] und weitere enormer Fortschritte in dem biologischen Verständnis der malignen Transformation von Tumorzellen wurden in jüngster Zeit völlig neue Ansätze der Therapie in der Onkologie eröffnet, die so genannte „Targeted Therapy“. Die Hoffnungen, die in die zielgerichtete Therapie onkologischer Krankheitsbilder gesetzt werden, sind groß [30]; Hintergrund und Rationale sind spezifische genetische Veränderungen in den Tumorzellen [26], die durch neu entwickelte Medikamente zielgerichtet behandelt werden können.

Allerdings stellt die große genetische Heterogenität innerhalb der bekannten klinischen Entitäten, wie beispielsweise die akute myeloische Leukämie [46], eine große Herausforderung für die klinische Erprobung neuer Substanzen im Rahmen klinischer Studien dar; rasche molekular- und zytogenetische Diagnostik muss mit einer gut organisierten klinischen Studieneinheit in engem Austausch stehen, um den Patienten innovative Therapieangebote im Rahmen klinischer Studien machen zu können.

Diese Integration unterstützt die Deutsche Krebshilfe und hat eigens dafür ein Programm zur Förderung von onkologischen Spitzenzentren geschaffen.

Krebsmedizin soll künftig auf höchstem Niveau und interdisziplinär stattfinden, Forschungsergebnisse sollen schneller als bisher Einzug in Behandlungskonzepte für Krebs-Patienten finden und stationäre und ambulante Behandlung sollen besser verzahnt werden [55]. Wesentliche Kriterien für onkologische Spitzenzentren sind [18]:

- Fachübergreifende interdisziplinäre Onkologie für alle Tumorerkrankungen mit zentraler Anlaufstelle für Patienten,
- Einrichtung von interdisziplinären Konferenzen („Tumor-Boards“),
- Entwicklung und/oder Umsetzung von Behandlungspfaden im Sinne von Leitlinien,
- Einbringung von Patienten in klinische Studien,
- Enge Verzahnung von Forschung und Klinik (translationale Forschung),
- Interaktion mit niedergelassenen Ärzten und Krankenhäusern der Umgebung,
- Nachweis eines Qualitätssicherungssystems,
- Dokumentation durch klinische Krebsregister.

Ein Hauptziel ist die Behandlung von Patienten im Rahmen klinischer Studien. Nur durch die Behandlung onkologischer Patienten in prospektiven, kontrollierten, klinischen Studien ist es möglich, wissenschaftlich fundierte Erkenntnisse zu neuen, diagnostischen und therapeutischen Methoden gewinnen zu können. Neben diesen allgemeinen Überlegungen scheinen die Patienten auch in Form einer höheren Behandlungsqualität in klinischen Studien zu profitieren. In einer Auswertung von du Bois et al. [20] wurden die Daten von 501 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom FIGO II B-IV im dritten Quartal 2000 evaluiert. Auf Studienteilnehmer wurden signifikant häufiger die aktuellen Behandlungsstandards angewendet, welche somit eine bessere Behandlung erhielten. Jedoch profitiert nicht nur der

Studienteilnehmer als einzelner, sondern auch die Gesamtheit der zukünftigen Patienten. Die Ergebnisse multizentrischer Studien bei der kindlichen, akuten, lymphatischen Leukämie haben großen Anteil an einer von ca. 25% auf über 70% gesteigerten 5 Jahresüberlebensrate [7]. Die Auffassung, dass die Durchführung klinischer Studien sehr starke Bedeutung für die Verbesserung der Behandlungsqualität hat, wird auch durch den Ansatz der „Evidenzbasierten Medizin“ (EbM) unterstützt [15]. Wissenschaftlich aussagekräftigere Level der EbM können nur durch nachgewiesene Wirksamkeit spezifischer Therapie im Rahmen klinischer Studien erreicht werden. Der Ansatz der EbM wird auch vom Bundesministerium für Gesundheit und dem Universitätsklinikum Freiburg über das Cochrane Zentrum gefördert [14].

Die erwähnten Punkte verdeutlichen, warum es ein Ziel der DKH ist, dass möglichst viele Patienten im Rahmen klinischer Studien behandelt werden. Für den einzelnen Patienten kann die Teilnahme an einer klinischen Studie eine Verbesserung der Behandlungsqualität und eine Erhöhung seiner Überlebenschance bedeuten.

Im medizinischen Alltag ist es jedoch häufig schwierig, für die betroffenen Patienten die passende Studie zu finden bzw. für eine Studie die relevante Patientenpopulation zu identifizieren. Möglichkeiten zur Informationsbeschaffung über klinische Studien sind vor allem Internetauftritte der Kliniken, Tumorboards und die klinischen Krebsregister.

Niedergelassene Ärzte können sich über die Internetseiten der Kliniken mehr oder weniger über aktuell angebotene Studien informieren. Durch die Einrichtung von Tumorboards werden in interdisziplinären Gremien der beteiligten Fachrichtungen, und z.T. auch beteiligter externer Ärzte, Therapieoptionen und Studienteilnahmen von Krebspatienten diskutiert.

In klinischen Krebsregistern liegt ebenfalls großes Potential zur Identifikation der möglichen Patientenpopulation. Zur Erschließung dieser Datenquelle ist jedoch eine Zuordnung zum einzelnen Patienten bzw. zur einzelnen Entität und zum Stadium der Krankheit notwendig. Am Universitätsklinikum Ulm (UKU) wird hier die Tumordatenbank CREDOS (**C**ancer **R**etrieval **E**valuation and **D**Ocumentation **S**ystem) eingesetzt.

Diese Einzelinformationen in Internet, Klinik-internen Intranet, Tumorboards und CREDOS sind auf unterschiedlichen Plattformen vorhanden. Durch die geeignete Kombination und Integration der Einzelinformationen der verschiedenen Plattformen in einer konsolidierten Darstellungsweise der Gesamtinformationen ist ein erheblicher Informationsgewinn möglich. Somit würde eine Verknüpfung dieser Daten und ein aktueller, redundanzfreier und synchroner Informationspool einen deutlichen Mehrwert für Arzt und Patienten darstellen.

1.2 Good Clinical Practice

1.2.1 Motivation und Inhalte

Der individuelle Schutz und die individuellen Rechte eines Menschen standen in den westlichen Demokratien im letzten Jahrhundert zunehmend im Fokus des Wertewandels. Für Good Clinical Practice (GCP) bedeutet dies, dass neue wissenschaftliche Erkenntnisse nicht über das Selbstbestimmungsrecht und über das Wohl des einzelnen Patienten gestellt werden dürfen.

In der Vergangenheit erfolgte die Teilnahme an klinisch wissenschaftlichen Untersuchungen zum Teil nicht freiwillig sondern unter Zwang. Manchmal wurden die Teilnehmer nicht korrekt über mögliche bzw. absehbare Folgen aufgeklärt.

Extreme Beispiele für ethisch inkorrektes Verhalten sind die Menschenversuche während des Nationalsozialismus.

Aufgrund dieser Erfahrungen und Vorgänge wurde kurz nach Ende des 2. Weltkriegs, in Zusammenhang mit den Prozessen gegen Ärzte, die in Konzentrationslagern Menschenversuche durchführten, der Nürnberger Kodex im Jahre 1947 veröffentlicht. Zentrale Punkte sind die freiwillige Teilnahme, der Schutz des Teilnehmers vor unnötigem Leid und Schmerz sowie die Durchführung durch qualifiziertes Personal in klinisch-wissenschaftlichen Untersuchungen inklusive klinischer Therapiestudien.

Auch in jüngerer Vergangenheit kam es durch nicht korrekte Planung und Durchführung zur gesundheitlichen Schädigung von Studienteilnehmern. 2006 wurde eine sogenannte „first in men“ (FIM) Studie mit dem Antikörper TGN1412 der Firma TeGenero durchgeführt. Bei einer FIM Studie kommen erstmals Menschen, in diesem Falle gesunde Probanden, in Kontakt mit dem Wirkstoff, nachdem zuvor Tierversuche und in Vitro Untersuchungen an Zellkulturen und Zelllinien durchgeführt wurden. Im März 2006 erlitten sechs männliche Probanden am Northwick Park Hospital in London schwere Schädigungen, nachdem sie in einer Phase-I Studie gleichzeitig mit dem Antikörper TGN1412 behandelt wurden. Durch die gleichzeitige Behandlung in dieser „first in men“ Studie konnten Erfahrungen zuvor exponierter Menschen nicht für die dann entstehende schwierige Situation herangezogen werden.

Die Britische Aufsichtsbehörde (MHRA) beauftragte eine Expertengruppe mit der Untersuchung des Vorfalls. Diese kam in ihrem finalen Abschlussbericht [51] zum Ergebnis, dass die Studie administrativ korrekt durchgeführt wurde. Es gab Mängel in der Protokoll Adhärenz, die jedoch höchstwahrscheinlich nicht zum Auftreten der Schädigungen beigetragen haben.

Als eine Konsequenz aus dieser Studie verlangt die europäische Arzneiagentur (European Medicines Agency, EMA) mittlerweile, dass bei Phase-I Studien und insbesondere „first in men“ Studien mit Risikomedikamenten eine sequenzielle Rekrutierung stattfindet. Dadurch ist es möglich aus dem Behandlungsverlauf vorhergehender Patienten für den nachfolgenden Patienten Konsequenzen zu ziehen [24]. „Diese einfache Vorschrift hätte vermutlich fünf der sechs Probanden der TGN1412-Studie vor den schweren Folgen bewahrt.“[13]

Ein Beispiel für nachweislichen Betrug bei der Studiendurchführung ist die klinische Prüfung (Phase-III) „Hochdosis-Chemotherapie (HDC) versus Standard-Chemotherapie(CAF)“. Die Studie wurde von Werner Bezwoda bei Patientinnen mit Brustkrebs durchgeführt und ihre Ergebnisse wurden auf dem Jahreskongress der Amerikanischen Gesellschaft für Onkologie (ASCO) unter großer Beachtung vorgestellt. Im Nachhinein stellte sich heraus, dass bei der Studiendurchführung und der Datenaufbereitung folgende Mängel festgestellt wurden [42]:

- fehlende Einwilligungserklärung der Patientinnen,
- fehlende Patientenakten,
- keine Zustimmung durch Ethikkommissionen bzw. staatliche Aufsichtsbehörden,
- eine vom Prüfplan abweichende Therapie; Probanden erhielten Therapien, die als Ausschlusskriterien definiert waren; die Patientinnen des Kontrollarms erhielten eine andere Chemotherapie als definiert war.

Ein Beispiel für mangelnde Sicherheitsüberwachung ist die Markteinführung von Thalidomid, bekannt unter dem Handelsnamen Contergan. Das Medikament wurde sofort für die Anwendung während der Schwangerschaft freigegeben, ohne dass es ausreichend Sicherheitsdaten aus Studien für diese Personengruppe gab. Fatal war allerdings eine unzureichend durchgeführte Pharmakovigilanz. Trotz

zahlreicher Warnungen über Fehlbildungen bei Neugeborenen erfolgte die Marktrücknahme durch den Hersteller nach heutigem Empfinden verspätet.

In diesen Zusammenhang muss die aktuelle Forderung der öffentlichen Bereitstellung aller Studienergebnisse, positive sowie negative, eingeordnet werden. In der Vergangenheit wurden negative Studienergebnisse teilweise nicht publiziert, da mit diesen Ergebnissen auf wissenschaftlichen Kongressen häufig auch kein Interesse geweckt werden konnte. Schott et al. [48, 49] konnten in ihren Untersuchungen den sogenannten Publikationsbias nachweisen. Diesem Umstand wird aktuell entgegengewirkt, indem mittlerweile alle Studien in Datenbanken der Behörden, aber auch bei öffentlich zugänglichen Datenbanken registriert werden müssen und im GCP-V (§13(9)) eine Berichtspflicht nach Abschluss der Studie verankert wurde.

Durch die aktuellen Regularien ist die kontinuierliche Prüfung des Schutzes der Patienten in klinischen Studien und vor allem deren Dokumentation zwingende Voraussetzung für die Prüfzentren und Sponsoren. Insgesamt spiegeln die Entwicklungen der letzten Jahre die Bestrebung wider, einheitliche Vorgaben international umzusetzen. Dies stellt eine kontinuierliche Entwicklung seit Ende des zweiten Weltkrieges und dem Nürnberger Kodex bis zur heutigen Ausgestaltung der aktuellen Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) dar.

Dabei werden Bestrebungen für eine einheitliche Regulierung der Genehmigung und der Durchführung von Studien sowie Vorgaben für die Studienplanung immer stärker verfolgt.

In diesem Zusammenhang wurden die Vorgaben zur "Good Clinical Practice" (Gute Klinische Praxis) entwickelt. Die ICH-GCP Guideline von 1996 legt die Grundsätze der GCP fest. Die zentrale Motivation und der Zweck der Verordnung ist es, „die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der betroffenen Personen“ [5] zu schützen.

Nach Sickmüller [45] werden durch die GCP folgende grundsätzliche Forderungen berücksichtigt:

- Schutz der Rechte und der Integrität der in klinischen Prüfungen einbezogenen Personen,
- Anhörung einer unabhängigen Ethikkommission,
- Einwilligung des Prüfungsteilnehmers (Patienten/Probanden) nach Aufklärung,
- Definition der Verantwortlichkeiten von Ethikkommission, Sponsor, Monitor und Prüfer,
- Sicherstellung der Glaubwürdigkeit der erhobenen Daten durch Monitoring und Auditing bzw. Einrichten eines Qualitätssicherungssystems.

Durch die Umsetzung ICH-GCP Guideline in die ICH-GCP Directive (Richtlinie 2001/20/EG) auf Ebene der Europäischen Union bekamen die GCP Vorgaben Gesetzescharakter.

1.2.2 Auswirkungen auf das Arzneimittelgesetz

2004 wurde die Europäische Richtlinie 2001/20/EG in der 12. Novelle des AMGs in ein bindendes, nationales Recht umgesetzt. Die zugehörigen Details findet man in der *Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen* (GCP-Verordnung - GCP-V). Die Verordnung leitet sich aus der Verordnungsermächtigung in Paragraph 12 Abs. 1b Nr. 2 und Paragraph 42 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes ab. Die Anforderungen an die Studiendurchführung wurden hierin deutlich angehoben.

1.2.3 Auswirkungen auf die Studiendokumentation

Die GCP-V ist ein verbindliches, umfangreiches Regelwerk für die Durchführung klinischer Prüfungen. In diesem Zusammenhang ist die

Durchführung für die beteiligten Studienzentren deutlich aufwändiger geworden. Gleichzeitig sind durch die klaren Vorgaben innerhalb des Genehmigungsprozesses die Aufgaben und Pflichten der beteiligten Institutionen und Personen klarer und besser als in der Vergangenheit definiert.

Durch die strenge Überwachung und die Zunahme der notwendigen Dokumentation scheinen auch die Patienten zu profitieren. Im Sinne des Qualitätsmanagements müssen alle medizinischen Befunde von einem Prüfarzt bewertet werden, medizinische Entscheidungsprozesse sind detailliert schriftlich zu hinterlegen und in der Regel vom Hauptprüfer zu treffen.

1.3 Daten- und EDV-Situation

Die Kommission der IT Infrastruktur der Deutsche Forschungsgemeinschaft empfiehlt für die medizinische Forschung eine „Mehrfachnutzung von Patientendaten, die im Kontext der Krankenversorgung gewonnen wurden. Dies betrifft sowohl Patientendaten für die medizinische Grundlagenforschung als auch Daten, die für die Planung und Durchführung klinischer Studien erhoben werden. Da im Bereich klinischer Studien in Deutschland ein Nachholbedarf besteht und hier sowohl in der Methodenentwicklung als auch in der Durchführung der Studien verschiedene neue Förderprogramme seitens der DFG und des BMBF initiiert wurden, ist in naher Zukunft ein wachsender Bedarf an der Implementierung der entwickelten notwendigen IT-Tools und neuer IT-gestützter Infrastruktur zu erwarten“ [16].

Am UKU gibt es beispielhaft diverse Datenbestände, die administrative und medizinische Informationen zu klinischen Studien enthalten. Diese Daten sind häufig digital verfügbar, teilweise aber nicht maschinell auswertbar, da die Inhalte unstrukturiert archiviert sind. Durch die dezentrale Organisation und aufgrund historischer Entwicklungen gibt

es selten Verknüpfungsobjekte zu anderen Datenbeständen noch werden solche gepflegt. Daraus folgt, dass keine ganzheitliche Sicht auf die Daten existiert; die Informationen müssen mühsam durch einzelne Zugriffe auf die verschiedenen Datenquellen zusammengetragen und quasi „von Hand“ verknüpft werden. Oft ist der Zugriff für beteiligte Berufsgruppen kaum oder nur sehr schwer möglich, obwohl die Informationen von Relevanz sind. Bei der Bearbeitung der Verträge mit Verweisen auf das zugehörige Prüfprotokoll, steht beispielsweise der Rechtsabteilung das referenzierte Dokument meist nicht zur Verfügung. Über dieses administrative Beispiel hinaus können in der Notaufnahme tätige Ärzte häufig nicht erkennen, ob ein gerade aufgenommener Patient im Rahmen einer klinischen Studie behandelt wird und welche Auswirkungen durch das verabreichte Prüfpräparat auf die akute Notfallsituation zu erwarten sind. Diese Beispiele zeigen deutlich die Notwendigkeit und den potentiellen Nutzen integrierter Ansätze.

2 Fragestellung

Aus der geschilderten Situation und den gesetzlichen Vorgaben entspringt der Wunsch und das Bedürfnis nach einer EDV-basierten Anwendung zur strukturierten und systematischen Erfassung von Daten klinischer Studien sowie die Einbettung dieser Anwendung in das klinische Informationssystem.

Das System soll die Einhaltung der nationalen und internationalen behördlichen Vorgaben unterstützen. Hierunter fallen vor allem die Inhalte der GCP-V und des AMG, inklusive der Anforderungen zuständiger Behörden und Ethikkommissionen.

Als Nebenprodukt soll die Erfassung der Zielvorgaben der DKH durch das System unterstützt und dokumentiert werden.

Das System soll klinikumsweit verfügbar und einsetzbar sein. Es soll in das klinische Informationssystem (KIS) integriert werden und möglichst viele verfügbare Stammdaten als Verknüpfungsobjekte verwenden. In diesem System sollen alle klinischen Studien dokumentiert und in einer einheitlichen Plattform dargestellt werden.

Auf Basis dieser Anforderungen stellen sich folgende Fragen:

- a) Ergeben sich Synergien und damit verbundene Vorteile für die tägliche Arbeit und die Qualität der Studiendokumentation? Kann das System nicht nur Informationen sammeln, sondern auch das KIS mit Informationen anreichern?
- b) Können studierendurchführende Abteilungen ihre Stärken und Schwächen identifizieren? Lassen sich diese Informationen bei der Studien- und Patientenakquise sowie der Personalplanung strategisch verwenden?
- c) Lassen sich Qualitätsindikatoren und zugehörige Metriken ableiten und somit die Zielerreichung und Zielunterstützung messbar machen?

3 Methodik

Die Umsetzung des integrativen Ansatzes erfolgte mit SAP Entwicklungswerkzeugen auf der Systembasis KIS. In den nachfolgenden Kapiteln werden das System, die gewählte Entwicklungsumgebung und zugrunde liegende Funktionalitäten und Prinzipien erläutert.

3.1 Systembasis KIS

Am UKU ist als KIS ein SAP Enterprise Resource Planning (ERP) System mit der Branchenlösung Industry Solution Healthcare (IS-H) und dem Zusatzmodul i.s.h.med der Firma Siemens im Einsatz. Dieses System ist das führende System und bietet sich deshalb als Integrationsplattform an. Neben der klinischen und medizinischen Dokumentation werden alle klassischen Prozesse eines Wirtschaftsunternehmens wie Beschaffung, Finanzbuchhaltung und Controlling in diesem System abgebildet. Alle Module verwenden eine gemeinsame Oberflächentechnik und haben damit ein einheitliches „look and feel“ [28]. Nachfolgende Grafik illustriert das Zusammenwirken der Standardmodule, der Branchenlösung IS-H von SAP und den Siemens-Entwicklungen auf einem System, sowie die Offenheit des Systems.

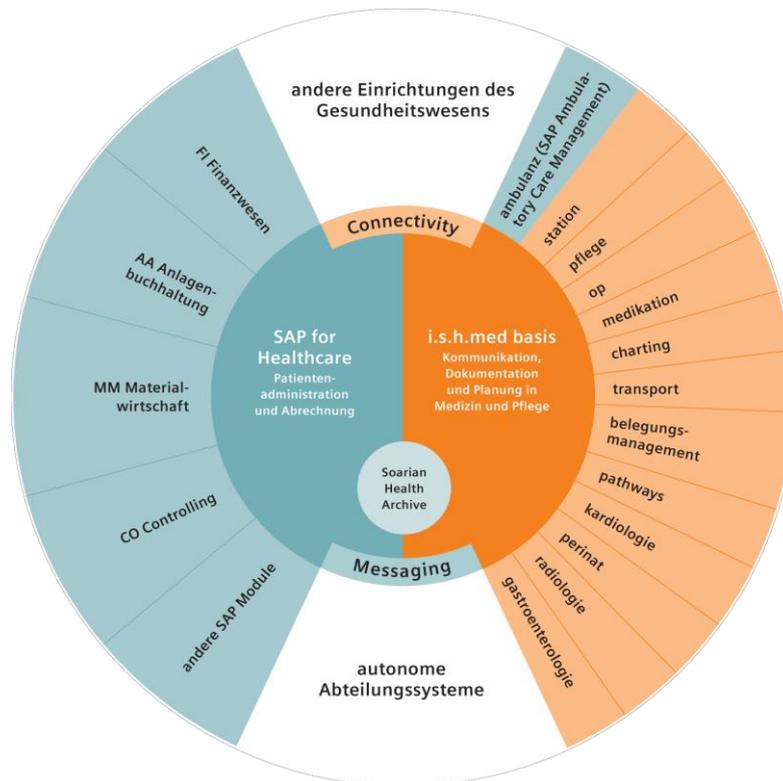


Abbildung 1: Zusammenwirken ERP/KIS Module (übernommen aus [50])

Das System hat eine hohe Verfügbarkeit. Des Weiteren erfüllt es viele Anforderungen des PIC/S-Leitfaden PI011 §19 [29] an die Systemsicherheit. Die Passwortsicherheit ist hoch, User werden nach der dritten Falschanmeldung gesperrt. Die Datenbank ist gespiegelt und es werden regelmäßige Sicherungen von allen Daten, d.h. Datenbank und Dateisysteme, erstellt.

Der Client des ERP Systems bzw. des KIS ist eine SAP eigene Entwicklung. Das SAP Graphical User Interface (GUI), die sogenannte SAP-GUI, umfasst die grafischen Benutzeroberflächen und das zugehörige Programm.

3.2 Web-Dynpro für ABAP

Neben der klassischen SAP-GUI gibt es seit einigen Jahren die Technik *Web Dynpro for ABAP* (WD4A). Die Anwendung läuft im Browser und benötigt keine SAP-GUI Installation. Aktuell stellt diese Technik die modernste und komfortabelste Entwicklungsumgebung für SAP-

Oberflächen dar. Die entstandene Anwendung wurde mit dieser Technik erstellt.

Analog zur klassischen Dynpro Entwicklung für die SAP-GUI werden bei WD4A die gleichen Entwicklungswerkzeuge und Techniken unterstützt. Das heißt die erzeugten Objekte unterliegen dem SAP-Transportsystem und der Versionsverwaltung. Werkzeuge für Tests, Performanz Analysen und Debugging stehen zur Verfügung [44]. In der Regel besteht eine SAP Systemlandschaft aus drei Systemen: Entwicklung, Qualitätssicherungssystem und Produktion. Die Benutzerverwaltung und das Berechtigungswesen kommen daraus ebenfalls zur Anwendung.

Der Entwicklung geschieht unabhängig von Client Aspekten. "Im WD4A-Framework wird die User-Interface-Entwicklung auf einem Abstraktions-Layer implementiert, der die Client-Technologie vom UI-Entwickler fernhält bzw. kapselt. Der Entwickler soll sich losgelöst von den clientspezifischen Techniken und Protokollen lediglich um die für das User-Interface relevanten Bestandteile und Abläufe kümmern müssen. Hierzu zählen die zu implementierenden UI-Controls und Datenflüsse. Die vom Entwickler vorgenommenen Entwicklungen werden als Metadaten abgelegt. Das WD4A-Framework selbst verwendet dann verschiedene Client-Implementierungen in seiner Laufzeit, die diese Metadaten für die Kommunikation mit und der Darstellung im Client aufbereiten." [31] WD4A baut auf dem deklarativen Programmiermodell auf. Benutzeroberflächen und deren Beziehungen werden in einem grafischen Editor konstruiert, der die Ergebnisse deklarativ als Metadaten abspeichert. Definierte Ausstiegspunkte innerhalb des Quellcodes erlauben dem Entwickler eigenen Quellcode in die Anwendung zu implementieren [41].

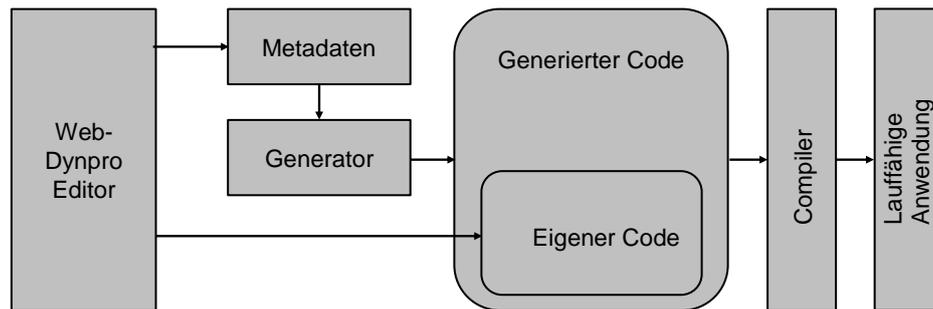


Abbildung 2: Web-Dynpro-Programmiermodell (übernommen aus [41], S.33)

Die Verwendung eines Frameworks hat den Vorteil, dass Anwendungen sich schneller entwickeln lassen. Anwendungen auf Basis desselben Frameworks haben ähnliche Strukturen, sind einfacher zu warten und sind konsistenter [27].

Das WD4A-Framework ist eine Model-View-Controller Architektur.

3.2.1 Wichtige Elemente

Nachfolgend werden die wichtigsten Objekte im WD4A-Framework beschrieben. Die Grundlage hierfür sind die Inhalte des Lehrbuchs „Einstieg in Web Dynpro ABAP“ [41].

3.2.1.1 Component

Components sind die zentralen Bausteine von Web Dynpro. Sie gruppieren logisch zusammengehörende Web-Dynpro-Objekte und Abläufe.

3.2.1.2 Anwendung

Eine Web-Dynpro-Anwendung ist Einstiegspunkt in eine Component, die aus einer vom Webbrowser aufrufbaren Serviceadresse und einer internen Verknüpfung zu einem View besteht. Dies bedeutet, dass jede Anwendung eine eigene URL (Uniform Resource Locator) und damit einen eigenen Knoten im SAP Internet Communication Framework bekommt. Diese Knoten können separat aktiviert bzw. deaktiviert und mit Berechtigungsprüfungen versehen werden.

3.2.1.3 Component-Controller

Es gibt pro Web-Dynpro-Component immer genau einen Component-Controller. Dieser verfügt über Attribute, Methoden, Ereignisse und einen Context.

3.2.1.4 View

Views stellen den visuellen Teil, die Masken von Web-Dynpro-Components dar und beinhalten die Oberflächenelemente.

3.2.1.5 Window

Windows integrieren Views und erlauben die Navigation zwischen Views. Es gibt mindestens ein Window pro Web-Dynpro-Component

3.2.1.6 Context

Der Context ist der zentrale Baustein für die Datenspeicherung und den Austausch von UI-relevanten Daten zwischen Browser, Views, Controllern und Components. Jeder Web-Dynpro Controller besitzt exakt einen Context. Der Context ist eine hierarchische Baumstruktur und besteht aus Knoten und Attributen. Die Kardinalität eines Knotens gibt an, wie viele Elemente bzw. Exemplare dieses Knotens zur Laufzeit erstellt werden dürfen:

- 0..1: kein oder ein Exemplar kann erstellt werden
- 1..1: es existiert genau ein Exemplar
- 1..n: mindestens ein Exemplar existiert; beliebig viele Exemplare können angelegt werden
- 0..n: beliebig viele Exemplare können existieren; kein Exemplar ist erlaubt.

Elegant ist die Möglichkeit, Inhalte von Kontextattributen (-variablen) an Eigenschaften von Oberflächenelementen zu binden. Dies bedeutet beispielsweise, dass man die Eigenschaft „sichtbar“ einer Registerkarte mit einem Attribut eines Kontextknotens verbinden kann. Durch Ändern

dieses Wertes von TRUE nach FALSE und umgekehrt kann die Registerkarte ein- bzw. ausgeblendet werden.

3.2.2 Programmiersprachen

Das ABAP Programmiermodell wird auch als hybrides Programmiermodell bezeichnet. Es besteht zum einen aus ABAP-Objects, einem auf Klassen und Interfaces von ABAP Objects basierendem, objektorientiertem Programmiermodell, und zum anderen aus ABAP, einem auf Prozeduraufrufen und Systemereignisbehandlung basierendem, prozeduralem Programmiermodell [33].

Das Framework der Web-Dynpros for ABAP läuft in ABAP-Objects. Die Verwendung von prozeduralem ABAP ist jedoch ebenfalls möglich und findet häufig im Aufruf von freigegebenen Standard-Bausteinen, wie z.B. Patienten- oder Geschäftspartnersuche Verwendung.

In diesem Framework können weder HTML noch Java-Skript verwendet werden.

3.2.3 Verfügbare Controls

Die Entwicklungsumgebung stellt eine Reihe moderner Oberflächenelemente zur Verfügung. Beispielhaft sind hier folgende erklärt:

3.2.3.1 Table Control

Ein *Table-Control* ist ein UI-Element zur Darstellung von Kontextknoten mit Kardinalität 0..n oder 1..n. Das Table-Control bietet diverse Ereignisse, deren Auslösen die zugehörigen Ereignisbehandlungsmethoden aufrufen. Diese Methoden werden vom Entwickler ausprogrammiert; so kann beispielsweise die Selektion einer Zeile eine Navigation auslösen. Andere Ereignisse sind das Sortieren einer Spalte oder die Anwendung eines Filters.

ID Studien	Studien (Kurzname)	Org.-Einh. (Studien)	Studienbeginn	Abschluss der Rekrut	Abschl. Nachbeobacht	Studienende
000982	AML HD98-B	IM3	15.04.1998	17.11.2004	17.05.2008	17.05.2006
000485	AML Profiler - PROT-015	IM3	27.05.2011			
000980	AMLHD98A	IM3	01.05.1998	24.12.2004	01.05.2007	01.05.2005
000774	AMLSG 06-04	IM3	01.08.2004	05.06.2008		05.06.2008
000295	AMLSG 07-04	IM3	09.11.2004	12.08.2009		12.08.2009
000014	AMLSG 08-07	IM3	09.01.2009	10.05.2011	10.05.2011	10.05.2011
000064	AMLSG 09-09	IM3	05.03.2010			
000011	AMLSG 10-07	IM3	11.11.2008	06.04.2011		06.04.2011
000015	AMLSG 11-08	IM3	25.06.2009			
000241	AMLSG 12-09	IM3	22.10.2010			

Abbildung 3: Table-Control

3.2.3.2 Register

Register und zugehörige Registerkarten sind eine gute Möglichkeit zur logischen Kapselung und Gruppierung von Daten. Die Navigationspfeile und das Auswahlfeld zur direkten Registerkartenauswahl werden vom WD4A Framework automatisch bereitgestellt. Die Controls auf einer Registerkarte können direkt eingefügt werden oder sich aber auf einem eingebetteten View befinden.

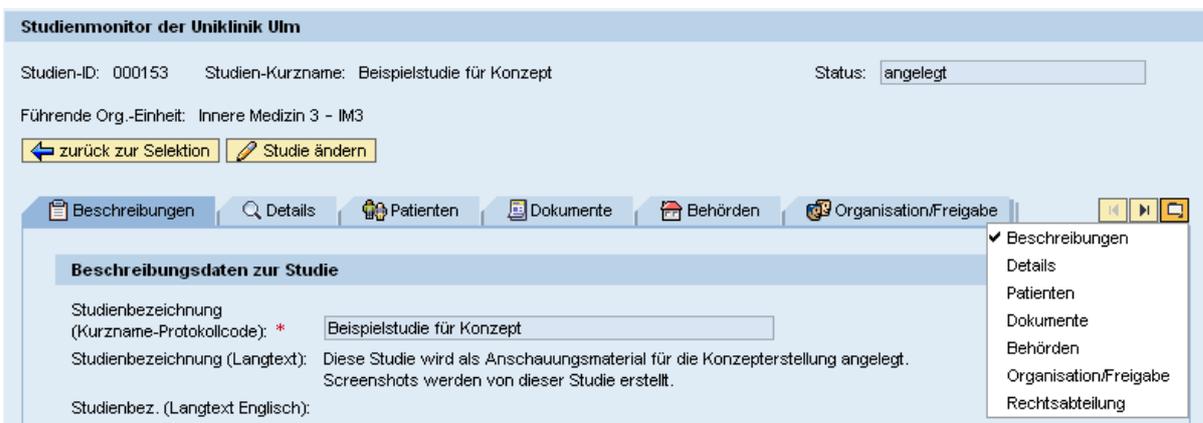


Abbildung 4: Registerkarten Control

3.2.3.3 Drop-Down by Key

In SAP gibt es das Konzept der Werte-Domänen. D.h. es können feste Werte für einen Feldinhalt definiert und zugelassen werden und sprechende Texte zu diesen Werten gepflegt werden. Das *Control Drop-Down by Key* speichert den Domänenwert und zeigt den zugehörigen Text an.

Am Beispiel der „Randomisierung“ wird dies grafisch dargestellt. Links ist die Domänendefinition im Data Dictionary, rechts die Darstellung als Drop-Down by Key im Webdynpro.



Abbildung 5: Domänenkonzept

3.2.4 Suchhilfe

„Im ABAP Dictionary wird ein Mechanismus für Wertehilfen auf Eingabefeldebene angeboten, der als Suchhilfe bezeichnet wird. Diese Suchhilfe stellt eine gekapselte Funktionalität dar, die zur Selektion von Werten dient“ [41]. Suchhilfen können ebenfalls entwickelt werden und stehen auf identischer Art und Weise in der SAP-GUI und auch für Felder in einer WD4A Anwendung zur Verfügung. Für die Pflege von Daten über Verwendung von Fremdschlüsseln sind Suchhilfen unverzichtbar.

Suchhilfen unterstützen Muster und Anwender können persönliche Hitlisten, d.h. eine Art Favoriten, erstellen.

3.3 Sperrkonzept

SAP Systeme verfügen über ein integriertes Sperrkonzept, welches den exklusiven, ändernden Zugriff eines SAP-Benutzers/einer SAP-Anmeldung auf Objekte ermöglicht. Diese Sperren existieren ohne Kopplung oder Verwendung des Sperrsystems von Datenbankmanagementsystemen. Für definierte Sperrobjekte werden sogenannte Enqueue- (Sperr-) und Dequeue- (Entsperr-) Bausteine generiert. Mithilfe dieser Bausteine ist ein explizites Sperren bzw. Entsperrern möglich. Implizit werden durch WD4A Anwendungen gesperrte Objekte bei folgenden Aktionen und Ereignissen entsperrt:

-
- Ungültigkeit der Session nach Timeout
 - Schließen des Browserfensters
 - Wegnavigieren auf eine andere Seite (innerhalb des Browserfensters)

3.4 Dokumentenablage

WD4A bietet die Möglichkeit, Dokumente vom Client an den Webserver zu senden und den Zugriff auf Dokumente per Link zu ermöglichen. Diese Dokumente werden auf einem zentralen Server des ZIK abgelegt. Dieser Server ist in das Active Directory des Klinikums eingebunden. Unter Berücksichtigung der Berechtigungen kann auf diese Dateien nicht nur über WD4A zugegriffen werden, sondern auch über Windowstechniken innerhalb des Klinikumsnetzes. Beispielsweise können Prüfprotokolle für Intra-/Internetseiten angeboten bzw. exportiert werden.

3.5 Systemanpassungen

In SAP-Systemen haben die Betreiber des Systems die Möglichkeit, modifikationsfrei einen alternativen oder zusätzlichen eigenen ABAP-Quellcode auszuführen. Diese definierten Punkte im Programmablauf werden als Business Add In (BADI) bezeichnet.

Häufig kann der Betreiber des Systems in BADIs zusätzliche Vorbelegungen von Dialogen oder Prüfungen einbauen. In den klinischen Arbeitsplätzen des IS-H/i.s.h.med, wie beispielsweise die Belegungsliste einer Station, können auch neue Spalten eingefügt und eigene Funktionen aufgerufen werden.

3.6 IS-H Kommunikationsmodul

Im IS-H ist das Kommunikationsmodul Hospital Communication Module (IS-HCM) integriert. IS-HCM ist ein proprietäres, ereignisorientiertes

Nachrichtenformat des IS-H, dessen Struktur ähnlich zu HL7 ist [28]. Definierte Ereignisse innerhalb des IS-H lösen die Generierung und Versendung von HCM Nachrichten aus. Die Ereignisse, z.B. stationäre Ist-Aufnahme eines Patienten, werden durch Aktionen der Anwender ausgelöst. Alle IS-HCM Nachrichten gehen zum zentralen Kommunikationsserver.

3.7 Berechtigungskonzept

Grundlage für den Datenschutz an öffentlichen Krankenhäusern in Baden-Württemberg ist v.a. das Landesdatenschutzgesetz Baden-Württemberg (bei privaten Trägern und Bundeseinrichtungen gilt das Bundesdatenschutzgesetz), das Landeskrankenhausgesetz Baden-Württemberg und das Sozialgesetzbuch fünftes Buch (SGB V).

SAP-Systeme unterstützen im Standard die Verwaltung und Zuweisung von Berechtigungsobjekten und entsprechender Berechtigungen. Eine Differenzierung nach Datenart, z.B. Patientenstammsatz oder Diagnosen, sowie nach Zugriffsart, z.B. lesend oder schreibend, ist möglich.

Die Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben, der Detaillierungsgrad der Berechtigungserstellung und die Art und Weise der Dokumentation zur Berechtigungsvergabe werden in aller Regel in Zusammenarbeit der EDV-Abteilung des Krankenhauses mit dem zuständigen Datenschützer festgelegt.

Im aktuellen Berechtigungskonzept des UKU werden Benutzer verschiedenen Tätigkeitsbereichen zugeordnet, z.B. dem ärztlichen Dienst, dem Pflegedienst, der EDV-Betreuung (Abteilungsinformatiker, Pflege-MDAs etc.), dem ZIK und der Klinikumsverwaltung. Die Tätigkeitsmerkmale eines Benutzers bzw. der Benutzer eines Bereiches sind die Grundlage dafür, welche Funktionalität ihm zur Verfügung stehen soll. Diese Anforderungen werden vom Berechtigungsverwalter in Rollen und Profile umgesetzt. Bei den Berechtigungen werden

Faktoren, wie eigene Fachabteilung, Behandlungszusammenhang, Rolle in der Fachabteilung und Berufsgruppe berücksichtigt [12].

Änderungen und Ergänzungen an den Berechtigungsobjekten werden fortlaufend dokumentiert. Änderungen an der Berechtigungszuweisung eines einzelnen Benutzers werden ebenfalls dokumentiert. Konsequenterweise muss ein zentrales Werkzeug zum Lesen und Bearbeiten studienrelevanter Daten ein entsprechendes Berechtigungskonzept beinhalten und unterstützen.

3.8 Auswertungssoftware

Die meisten wichtigen Auswertungen am UKU werden in einem SAP Netweaver BUSINESS INTELLIGENCE System (BI) durchgeführt. Hierbei „handelt es sich um ein Data Warehouse System, das Funktionen zum Datenmanagement (Data Manager), zur Behandlung von Abfragen (OLAP-Prozessor) und zur Definition, Steuerung und Überwachung von Datenflüssen (Staging Engine) bereitstellt.“ [38]

Allgemein versteht man unter einem Data Warehouse ein System zur zentralen Bereitstellung von Informationen für Kontroll- und Entscheidungsprozesse [38].

Die Originaldaten des KIS werden periodisch und nach Bedarf mithilfe von Extraktoren durch das BI System importiert.

Neben BI finden einige Auswertungen auch direkt im KIS bzw. nach einem Export im Open-Source BI-System Pentaho, sowie MS-Excel und MS-Access statt.

Der Einsatz von Auswertungssystemen erlaubt es, die Systemlast des ERP Systems zu reduzieren. Des Weiteren können durch die Überleitungsprozesse Daten angereichert und andersartig verknüpft werden.

3.9 Integrationsobjekte

Die Idee des integrierten Ansatzes bedeutet nicht nur, dass die Lösung auf einer Systembasis mit einer Benutzerkennung erstellt wird. Es bedeutet auch, dass möglichst viele verfügbare Stammdaten verwendet und referenziert werden. Im Folgenden werden mögliche Integrationsobjekte dargestellt.

3.9.1 SAP: Standard Objekte

3.9.1.1 Mitarbeiterdaten

Die Identifikation von Mitarbeitern im KIS kann auf zwei Arten geschehen. Zum einen über den SAP-Benutzer (User-ID) und zum anderen über die IS-H Geschäftspartnerverwaltung.

Nichtärztliche Mitarbeiter können über ihre SAP-Benutzerkennung referenziert werden.

Alle ärztlichen Mitarbeiter sind zusätzlich als IS-H Geschäftspartner angelegt und dort als Mitarbeiter und Person gekennzeichnet. Der Geschäftspartnerschlüssel wird in diesem Fall als verantwortlicher Mitarbeiter (VMA) bezeichnet. Der VMA hat einen höheren Informationsgehalt als die SAP-Benutzerkennung, da diese z.B. auch mit der Zuordnung zu einer Fachabteilung oder mit der Anforderung einer Röntgenuntersuchung für einen Patienten verknüpft ist. Es existieren differenzierte Suchhilfen für VMAs.

In beiden Fällen ist ein Zugriff auf die Kontaktdaten möglich.

3.9.1.2 Patientendaten

Jeder Patient erhält ein lebenslanges eindeutiges Pseudonym, die sogenannte Patientenummer. Mit dieser ID sind die wichtigsten Stammdaten wie Vorname, Nachname, Geburtsdatum und Adresse verknüpft.

Diese vom KIS als führendes System vergebene Patientenummer ist die maßgebliche ID für den Masterpatientenindex. Alle im SAP integrierten Anwendungen und alle angebundenen Subsysteme verwenden diese ID zur eindeutigen Patientenidentifikation.

IS-H ist ein System, das vor allem die Patientenadministration und Abrechnung unterstützt. Zum Zwecke der finanziellen „In Rechnung Stellung“ werden die medizinischen Behandlungen in Fällen zusammengefasst. Im IS-H kann ein Fall die technische Ausprägung stationär (stationärer Aufenthalt), teilstationär (Tagesklinik) und ambulant (Quartalsfall, ähnlich wie im Niedergelassenenbereich) haben.

Rückschlüsse auf die Behandlung innerhalb eines Falls kann aus den Bewegungen gezogen werden. Die Bewegungen enthalten die spezifischen Charakteristika, wie beispielsweise Tag und Uhrzeiten eines Vorgangs. Somit wird nachvollziehbar, wann der Patient auf welcher Station lag oder an welchen Tagen der Patient eine Röntgenuntersuchung oder eine Chemotherapie in der medizinisch onkologischen Tagesklinik erhielt.

Das stationäre Abrechnungssystem in Deutschland basiert auf diagnosebezogenen Fallgruppen (Diagnosis Related Groups (DRG)). Nach ICD-10 verschlüsselte Diagnosen spielen hierfür eine wesentliche Rolle, und in Folge dessen sind v.a. bei stationären Fällen strukturiert codierte Diagnosen vorhanden. Diese Diagnosen sind Fachabteilungen zugeordnet und beschreiben Sachverhalte wie Aufnahme diagnose, Krankenhaushauptdiagnose und DRG-relevante Nebendiagnosen.

3.9.1.3 Finanzbuchhaltungsmodul FI

Die Finanzabteilung am UKU übernimmt die komplette monetäre Abwicklung nach außen. Im SAP Modul FI werden die Debitoren und Kreditoren administriert. Alle Sponsoren klinischer Studien und vom Sponsor beauftragte Clinical Research Organisations (CRO) sind als Debitoren mit entsprechender Debitorennummer in FI angelegt.

3.9.1.4 Projektsystemmodul PS

Im Projektsystem werden unter anderem Zahlungen von Sponsoren klinischer Studien bzw. CRO verwaltet. Neben der Verbuchung im FI werden Gelder auf sogenannten Projektkonten im PS verbucht. Für jedes Projektkonto gibt es einen verantwortlichen Projektleiter. Diese Projektkonten dienen dazu, eine transparente Sicht auf alle Zahlungsein- und -ausgänge zur Verfügung zu stellen. Es ist ein Hilfsmittel für Verwaltung und Projektleiter, die Geldflüsse zu beobachten und zu kontrollieren. Der Projektleiter bekommt im Projektleiterbericht eine Übersicht der Geldflüsse auf Projektkonten.

3.9.1.5 Vertriebsmodul SD

Rechnungen über Leistungen in klinischen Studien werden über das Sales and Distribution Modul (SD) gestellt. Es werden Vertriebsaufträge angelegt, die jeweils auf eine Debitorennummer und gegebenenfalls auf mehrere Projektkonten referenzieren. Mit der Fakturierung wird der Vertriebsauftrag in das Finanzbuchhaltungsmodul übergeleitet und generiert dort eine Finanzbuchhaltungsbelegnummer. Auf dem Debitorenkonto des Rechnungsempfängers entsteht ein offener Posten. Zahlungseingänge werden entsprechend verbucht und die Rechnungen unterliegen dem Standard Mahnverfahren.

Mithilfe dieser Belegnummern und den erwähnten Referenzen kann der Rechnungseingang verfolgt und den Projektkonten gutgeschrieben werden.

3.9.2 SAP: Nicht-Standard Objekte

3.9.2.1 CREDOS

Das CCCU setzt für die Tumordokumentation das eigen entwickelte System CREDOS ein. In CREDOS werden alle Patienten mit malignen Tumoren des UKU erfasst. Es werden die Diagnosen, Therapien und Verläufe der Tumorerkrankungen dokumentiert. Die Daten werden

strukturiert erfasst. Diese Daten umfassen auch die notwendigen Informationen für den einheitlichen onkologischen Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Dieser Basisdatensatz ermöglicht eine „vergleichbare Erfassung und Auswertungen von Krebsbehandlungen“[1]. Das CCCU sendet die Basisdatensätze regelmäßig an das Landeskrebsregister Baden-Württemberg. Die Software wird zentrumsübergreifend von allen Zentren des CCCU eingesetzt und unterstützt z.T. auch die von der Krebshilfe geforderte notwendige medizinische Spezialdokumentationen, z.B. für das Darmzentrum, Prostatazentrum oder Brustzentrum.

Als Datenbasis dienen die SAP und IS-H Stammdaten. Die Verknüpfung zum Patienten geschieht über die Patientenummer.

Todesinformationen zu Patienten werden im IS-H nur gepflegt, wenn der Patient während eines stationären Aufenthaltes verstirbt. Um eine höhere Verfügbarkeit der Todesinformationen in CREDOS zu erhalten, wird darüber hinaus ein regelmäßiger Abgleich mit Daten der Einwohnermeldeämter zu Sterbefällen durchgeführt.

CREDOS ist mit dem in i.s.h.med integrierten Werkzeug „Parametrierbare Medizinische Dokumentation“ (PMD) erstellt. Die hierbei generierten Datenbanktabellen sind Bestandteil der KIS-Datenbank. Die Daten können direkt mit ABAP integrierten SQL-Abfragen oder mithilfe von Funktionsbausteinen gelesen werden.

Stand Juli 2012 wird Credos noch in 12 weiteren deutschen Kliniken zur Tumordokumentation eingesetzt.

3.9.2.2 ULTIMA

Tumorboards sind interdisziplinär mit medizinischen Experten besetzte Gremien zur Festlegung eines spezifisch therapeutischen Vorgehens bei einem Patienten in einer bestimmten medizinischen Situation, zu einem bestimmten Zeitpunkt. Über das **Ulmer Tumorboard Informations**

Management System (ULTIMA) können Patienten für Tumorboards angemeldet werden. In ULTIMA erfolgt die Dokumentation des bisherigen Krankheitsverlaufes samt aller entscheidungsrelevanter Befunde sowie die im Gremium herausgearbeitete Therapieempfehlung. Die Tumorboardempfehlung steht als ausdrucksfähiges Dokument internen sowie niedergelassenen Ärzten zu Verfügung.

Eine wichtige Aufgabe der Boards ist die Prüfung, ob ein Patient in eine klinische Studie eingeschlossen werden kann. Eine entsprechende Empfehlung wird dokumentiert.

ULTIMA ist eine WD4A Anwendung, in der alle Daten in eigenerstellten SAP-Tabellen zur Verfügung stehen. Diese Tabelleninhalte können analog zu CREDOS ausgelesen und verwendet werden.

Wie bei CREDOS werden die SAP-Stammdaten und Patientendaten referenziert.

3.9.3 Nicht SAP Datenquellen

3.9.3.1 Drittmittel-Vertragsdaten Datenbank

Die Abteilung Recht ist für die Vertragsgestaltung in klinischen Studien zuständig. Die Verträge werden hier administriert und mit einer eindeutigen Identifikation (aktuelles Jahr + laufende Nummer) versehen. Diese Identifikation kann als Fremdschlüssel verwendet werden.

Zur internen Administration und Vertragsverwaltung, sowie zur Kommunikation mit der Rechtsabteilung verwendet die Abteilung zur Verwaltung der Drittmittelkonten eine individual Software auf Basis PHP und MySQL. Diese Anwendung stellt einen Webservice zur Verfügung, der zu einer Vertrags-ID gehörende Freitextinformationen der bearbeitenden Bereiche liefert. Diese Informationen beinhalten meist den aktuellen Fortschritt der Bearbeitung des Neuvertrags.

3.10 Entwicklungsansatz

Die Entwicklung wurde im Prototyping Verfahren realisiert. Im Abstand von 3 – 4 Wochen fanden regelmäßige Treffen zwischen klinisch tätigen ärztlichen Wissenschaftlern und den Entwicklern statt. In diesen Treffen wurde der erzeugte Prototyp begutachtet und die Änderungen bzw. zusätzliche Anforderungen definiert. Dieses Vorgehen erlaubte eine schnelle und flexible Umsetzung der Anforderungen und eine hohe Integration der Fachabteilung in den Entwicklungsprozess.

3.11 Datenbankmodellierung

Bei der Konzeption eines EDV Systems ist die Erarbeitung des Datenbankschemas ein grundlegender Arbeitsschritt. Für die Darstellung des abstrakten Datenmodells wird häufig ein Entity-Relationship-Modell (ERM) verwendet. Ein ERM ist ein semantisches Datenmodell. „Semantische Datenmodelle beschreiben einen Weltausschnitt als Menge von Gegenständen (Objekten), zwischen denen wohldefinierte Beziehungen existieren und die durch Eigenschaften charakterisiert werden.“[36]

Die grafische Darstellung des ERM ist das ER-Diagramm.

Bei der Erstellung des ER-Modells gibt es drei Hauptaufgaben:

- Identifikation der Entitätstypen
- Identifikation der Beziehungstypen
- Bestimmung der Kardinalitäten bzw. Komplexitätsgrade

Entitätstypen sind die Zusammenfassung gleichartige Objekte (Entity), z.B. sind die Objekte Studienprotokoll und Vertrag beide vom Typ Dokument. Entitätstypen werden im ER-Diagramm als Rechteck dargestellt.

Eine Beziehung ist die logische Verknüpfung von zwei oder mehreren Objekten. Beispielsweise hat ein Objekt *Interventionsstudie* zugehörige

Objekte *Prüfprotokolle*. Gleichartige Beziehungen werden zu Beziehungstypen abstrahiert, welche im ER-Diagramm als Raute dargestellt werden.

Die quantitative Beschreibung der Beziehungstypen wird als Kardinalität bezeichnet. Die Kardinalitätsangaben fungieren als Teilnahmezahlen eines Objekts an einer Beziehung und beschreiben den Komplexitätsgrad [36].

Nachfolgende Tabelle 1 beinhaltet mögliche Komplexitätsgrade $kgrad(f,E)$ eines Entitätstypen E in der Beziehung f.

Tabelle 1: Notation der Komplexitätsgrade (übernommen aus [39])

$kgrad(f,E)$	Assoziation	Wie oft
1	einfach	1
c	choice	0 oder 1
m	multiple	≥ 1
mc	multiple choice	≥ 0

3.12 Definitionen und Begriffe

Die in der Einleitung aufgeführten Regelwerke beschreiben die notwendigen Rollen, deren Pflichten und Aufgaben. Die aufgelisteten Punkte stammen aus der GCP-V §3 [5] und dem AMG. Eine vollständige Dokumentation im Sinne dieser Vorgaben umfasst die Besetzung nachfolgender Rollen. Häufig sind die Rollen auch Teil der Meldekette bei unerwünschten Ereignissen. Exakte Definitionen der unterschiedlichen Ereignisse sind hierfür notwendig.

3.12.1 Sponsor

Der „Sponsor trägt die Gesamtverantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Studie“ [37]. Er hat geeignete verantwortliche Personen für die Durchführung der Studie einzusetzen [45].

Bei akademischen-initiierten (durch Mitgliedern der Universität inititerten) Studien, den sogenannten *Investigator initiated Trials* kann beispielsweise das Klinikum selbst, in Person der Vorstand des Klinikums, die Rolle des Sponsors übernehmen und muss dessen Aufgaben und Pflichten erfüllen.

Der Sponsor muss sicherstellen, dass kontrollierende und überwachende Stellen/Behörden jederzeit Zugriff auf die relevanten Studiendokumente haben können. Die Aufbewahrungsfristen variieren nach Stand der Zulassung und Direktiven. Die Richtlinie 2005/28/EG schreibt eine Aufbewahrung der wesentlichen Dokumente über alle klinischen Prüfungen durch Sponsor und Prüfer von mindestens 5 Jahren nach Abschluss der Prüfung vor [22]. Wenn der Sponsor der Eigentümer der Daten ist, so sind es bei zugelassenen Arzneimitteln 15 Jahre nach Abschluss oder Abbruch der Prüfung [23].

Änderungen in Studienprotokollen müssen möglich sein. Diese Änderungen müssen von den zuständigen Behörden und der Ethikkommission genehmigt werden. Bei Änderungen des Studienprotokolls oder vorzeitigem Abbruch der Studie durch den Sponsor oder die Bundesoberbehörde besteht gegenüber den teilnehmenden Patienten eine unverzügliche Informationspflicht.

3.12.2 Prüfer

Der *Prüfer* ist ein Arzt, der für die Durchführung der klinischen Prüfung in einer Prüfstelle verantwortlich ist. Gibt es in einem Prüfzentrum mehr als einen Prüfer, so wird der verantwortliche Leiter der klinischen Prüfung als *Hauptprüfer* bezeichnet.

Der Prüfer benötigt ausreichende Qualifikation im medizinischen, organisatorischen und regulatorischen Bereich. Dies gilt im Allgemeinen und im Speziellen, d.h. der Prüfer muss mit dem Umgang des speziellen Studienprodukts vertraut sein und Erfahrungen bei der Behandlung der relevanten Diagnosen vorweisen. Der Prüfer ist verpflichtet, sich vor

Beginn der Studie von der für ihn zuständigen Ethikkommission beraten zu lassen [47].

Des Weiteren müssen ausreichende Ressourcen zur Durchführung der Studie zur Verfügung stehen. Die Anzahl der möglichen Patienten muss groß genug sein, um in der definierten Rekrutierungsperiode die geforderte Anzahl an Patienten in die Studie aufnehmen zu können. Qualifiziertes medizinisches Personal und die entsprechende klinische Infrastruktur müssen in adäquater Menge vorhanden und verfügbar sein.

Der Prüfer muss sicherstellen, dass allen behandelnden Personen der aktuelle Prüfplan bekannt und einsehbar ist. Die Behandlung der Patienten ist im Prüfplan festgelegt und muss sich zwingend am Prüfplan orientieren. Deshalb ist der direkte Zugriff auf den aktuell gültigen Prüfplan in der täglichen Praxis häufig erforderlich.

Der einfache Zugriff auf weitere relevante Studiendokumente, wie Patienteninformation und Einwilligungserklärung, ist weiterhin sinnvoll.

3.12.3 Leiter der klinischen Prüfung (LKP)

Diese Rolle gibt es bei multizentrischen Studien. Der Sponsor benennt einen zentrumsübergreifenden *Leiter der klinischen Prüfung (LKP)*.

3.12.4 Monitoring und Source data verification

Monitoring wird durch den Sponsor veranlasst, wobei die handelnden Personen Monitore genannt werden. Monitore sind für die Kommunikation zwischen Sponsor und Prüfer ein entscheidender Schlüssel. Der Monitor prüft und unterstützt die protokollgerechte Studiendurchführung am Prüfzentrum. Besonderer Wert wird auf die Dokumentation der notwendigen Daten in den Krankenakten, den Source data, gelegt sowie auf die Übertragung dieser Daten in die sogenannten Case Report Forms (CRF) [45].

Diese Rolle ist für die interne Studiendokumentation nicht relevant

3.12.5 Ethikkommission

Dieses Verfahren ist in Deutschland zum Beispiel für jede klinische Prüfung (die für die Zulassung von Arzneimitteln durchgeführt werden muss) gesetzlich vorgeschrieben (siehe unten).

Eine Ethikkommission ist ein unabhängiges Gremium aus im Gesundheitswesen und in nichtmedizinischen Bereichen tätigen Personen. Übergreifendes Ziel ist die Beurteilung von Forschungsvorhaben, die an Lebewesen durchgeführt werden, aus ethischer, rechtlicher und sozialer Sicht sowie der Schutz des Individuums vor den Folgen der (klinischen) Forschung am Lebewesen. Die Ethikkommissionen erstellen ein schriftliches Votum für oder gegen das beantragte Forschungsvorhaben. Bei klinischen Studien nimmt sie unter anderem Stellung zum Prüfplan, der Eignung der Prüfer und der Angemessenheit der Einrichtungen [5]. Eine Ethikkommission „arbeitet auf Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes in der jeweils geltenden Fassung sowie derjenigen Gesetze, die (wie z.B. §§ 40 ff. AMG, 20 ff. MPG) eine Bewertung eines Forschungsprojektes durch eine Ethikkommission vorsehen“ [57].

Beispielhaft werden anhand der Checkliste auf Basis des AMG [56] der Ethikkommission der Universität Ulm die Aufgaben bei der Beurteilung klinischer Studien näher erläutert.

Folgende Punkte werden unter anderem geprüft:

- Identifikation des Sponsors
- Korrekt vorliegender und unterzeichneter Prüfplan
- Identifikation der Prüfzentren und der Hauptprüfer bzw. Leiter der klinischen Prüfung
- Qualifikation der Prüfer
- Bezeichnung und Charakterisierung der Prüfpräparate und ihrer Wirkstoffe

-
- Gegenstand der klinischen Prüfung und ihrer Ziele

Eine positive Bewertung der Studie durch die Ethikkommission ist gesetzliche Bedingung für den Beginn einer klinischen Studie [37].

Die Ethikkommission ist ebenfalls in die Meldekette integriert, die bei unerwarteten, unerwünschten Ereignissen während der Durchführung einer klinischen Studie einzuhalten ist. Sollten solche Ereignisse auftreten und diese „die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung des Forschungsvorhabens beeinträchtigen, ist der Vorsitzende und der stellvertretende Vorsitzende der Ethikkommission unverzüglich zu unterrichten.“ [57]

3.12.6 Begriffsbestimmung unerwünschter Ereignisse

Die GCP-V [5] definiert in §3 folgende Begriffe für Vorfälle bei Patienten/Probanden, die während der Durchführung klinischer Studien auftreten können:

- Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event (AE)): jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.
- Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event (SAE)): jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung das oder die tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat.
- Nebenwirkung (Adverse (Drug) Reaction (ADR)): jede nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat, unabhängig von dessen Dosierung.

-
- Unerwartete Nebenwirkung (Suspected unexpected serious adverse reaction (SUSAR)): ein SAE, das in Zusammenhang mit der Verabreichung des Prüfpräparates steht und bei dem die aufgetretenen Nebenwirkungen in Art und Schweregrad nicht zu den Informationen des Prüfpräparats passen.

Im Prüfplan, GCP-V §§ 12,13 und AMG sind die Meldewege und Meldefristen bei Auftreten dieser Ereignisse definiert. Diese Definitionen und Fristen sind eine wichtige Voraussetzung für eine vollständige und zeitnahe Überwachung der Arzneimittelsicherheit. Die Einstufung, ob ein unerwünschtes Ereignis schwerwiegend ist, wird vom Prüfarzt vorgenommen. Tritt ein SAE an einem teilnehmenden Prüfzentrum auf, so ist der Sponsor unverzüglich (in der Regel innerhalb 24 Stunden) zu informieren. Wird das Ereignis als SUSAR eingestuft, so ist zusätzlich die Ethikkommission zu informieren.

Der Sponsor ist verantwortlich für die inhaltliche Prüfung. Der LKP oder ein vom Sponsor beauftragter Arzt entscheidet, ob es sich um ein SUSAR handelt. Für diesen Fall gibt es definierte Meldefristen (7 Tage bei Tod oder Lebensgefahr, ansonsten 15 Tage), innerhalb derer die BOB, die Ethikkommission und die Prüfärzte informiert werden müssen.

In jedem Falle sind alle unerwünschten Ereignisse im CRF zu dokumentieren.

4 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Arbeit lassen sich in drei größere Blöcke aufteilen.

Der erste Block ist die als Ulmer Trial Management System (UTMS) bezeichnete Anwendung. In dieser Anwendung werden die Studien strukturiert dokumentiert. Zum Block UTMS gehören alle Bildschirmdialoge und die notwendigen Dictionary Objekte wie Domänen, Datenbanktabellen und ABAP Programmcode. Ein umfangreiches Berechtigungskonzept stellt den datenschutzkonformen Einsatz sicher.

Die strukturierte Erfassung der Studien ist die Basis für die inhaltliche Umsetzung der weiteren Blöcke.

Der zweite Block besteht aus den Bestandteilen für die Vernetzung des UTMS mit dem KIS. Im KIS stehen Studieninformationen im Behandlungskontext eines Patienten zur Verfügung. Definierte Ereignisse führen zu Benachrichtigungen der Studienbetreuer.

Der dritte Block umfasst den neu gewonnene Datenbestand und die daraus resultierenden Anwendungsmöglichkeiten. Die Daten sind eine weitere, verknüpfte Dimension des klinikweiten Datenportfolios. Werkzeuge zur Unterstützung der täglichen Arbeit setzen darauf auf und ermöglichen neue, auch dimensionsübergreifende Aussagen und Auswertungen.

4.1 Transaktion UTMS

Der Name der entstandenen WD4A Anwendung ist Ulmer Trial Management System, der Arbeitsname war *Studienmonitor*. Die Anwendung wurde ausschließlich mit SAP-Werkzeugen erstellt und steht auf allen Applikationsservern des ERP/KIS zur Verfügung. Das UTMS unterstützt das SAP Loadbalancing, ein Mechanismus der Lastverteilung, und hat eine sehr hohe Systemverfügbarkeit.

Der Aufruf des UTMS geschieht direkt in einem Browser und benötigt weder eine SAP-GUI Installation, noch spezielle Add-Ons für den Internetbrowser. Die Authentifizierung geschieht mithilfe der SAP Benutzerkennung. Ein direktes Öffnen einer Studie ist über optionale Parameter in der URL des UTMS möglich.

Anwender, die schon in der SAP-GUI arbeiten, können alternativ die kundeneigene SAP-Transaktion „ZSTUDMON“ aufrufen, mit der das UTMS in der SAP-GUI integriert zur Verfügung steht. Eine zusätzliche Authentifizierung ist nicht notwendig.

Die Anwendung ist in logische Einheiten aufgeteilt, deren Inhalte jeweils auf einer Registerkarte zu finden sind. Folgende Registerkarten wurden definiert (Kürzel in Klammern):

- Beschreibungen (BES)
- Details (DET)
- Patienten (PAT)
- Dokumente (DOK)
- Behörden (BEH)
- Organisation/Freigabe (ORG)
- Rechtsabteilung (REC)
- Geplant:
 - Finanzen (FIN)
 - Datenschutz (DAT)

Der schreibende Zugriff erfolgt exklusiv auf Ebene der Studie, d.h. klinikumsweit kann nur ein Anwender schreibend auf eine spezielle Studie und ihre abhängigen Objekte zugreifen.

4.1.1 Integrationsszenario

Im Kapitel 3.9.1 wurden die möglichen Integrationsobjekte beschrieben. Die Standard Integrationsobjekte wurden folgendermaßen mit Studien verknüpft.

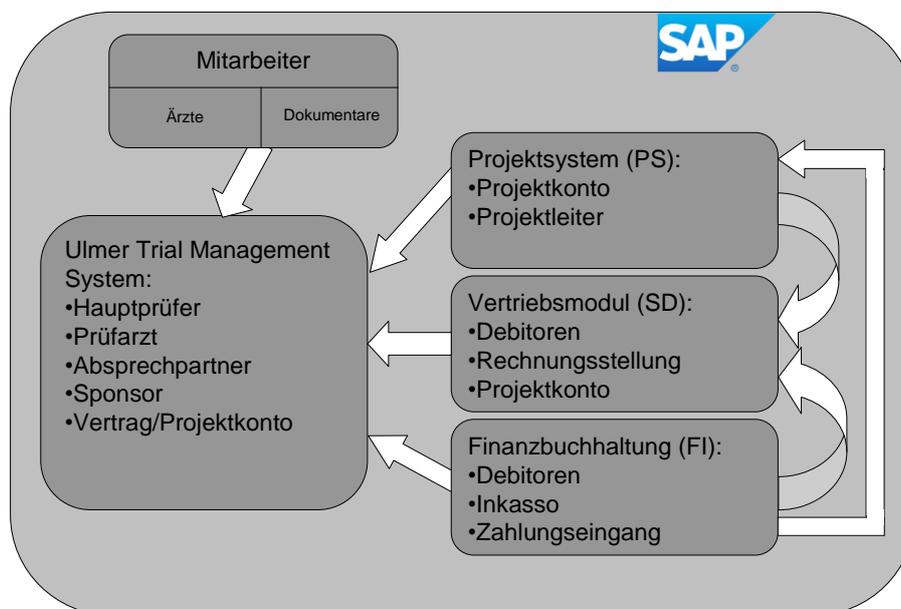


Abbildung 6: SAP-Integrationsszenario

Ein wesentliches Ziel war es, möglichst alle vorhandenen Datenbestände für die UTMS Anwendung zu nutzen. Die Rollen Prüfarzt und zuständige Dokumentationskraft bzw. Studienassistenten werden im UTMS zugewiesen, die Daten sind für nichtärztliche Studienbetreuer in Form von SAP Benutzer und für ärztliche Mitarbeiter in Form der VMA-Nummer bereits im SAP verfügbar. Analog wird die Rollenzuweisung Externer Sponsor/CRO im UTMS hergestellt. Die Verknüpfung geschieht über die Debitorennummer des FI-Moduls. In gleicher Weise können Daten zur Finanzierung der Studien aus dem PS System der Drittmittelverwaltung in Kombination mit der im SD System verankerten Rechnungserstellung im UTMS einfach einzelnen Studien zugeordnet werden. Auch die Zuordnung der Patienten zu den einzelnen Studien erfolgt im UTMS mit den in SAP bereits erfassten Stammdaten.

4.1.2 Datenmodell

Das Datenmodell wurde von der Fragestellung ausgehend entwickelt, und die notwendigen Entitäten, deren Beziehungen zueinander und die zugehörigen Kardinalitäten identifiziert.

Die Studie wurde als Anker für studienbezogene Dokumentationen herausgearbeitet und aufgrund der Überlegungen, als zentrale Entität festgelegt. Alle anderen abhängigen Entitäten stehen mit genau einer Studie in Beziehung.

Für jede Studie kann es nachfolgende Entitäten geben:

- Studienteilnehmer (Patienten)
- Medizinische Entitäten (ICD-10 Diagnoseschlüssel)
- Prüferärzte
- Ansprechpartner (Betreuer in den Studienzentralen)
- Dokumente (Protokolle, Verträge, Zustimmungen der Behörden)
- Beteiligte Abteilungen: weitere Organisationseinheiten, die Leistungen für die Studie erbringen, z.B. Labor und Röntgen; wichtig für die Berechtigungssteuerung

Das zugehörige ER-Diagramm stellt sich folgendermaßen dar:

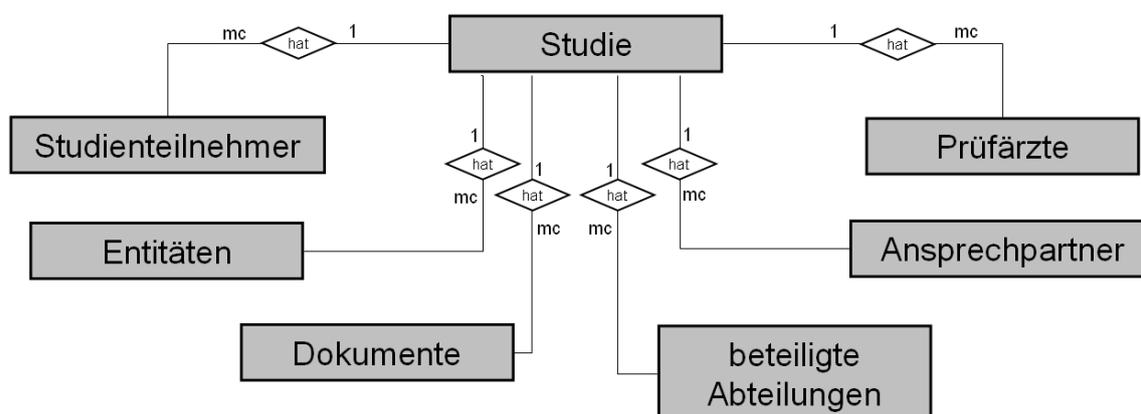


Abbildung 7: ER-Diagramm der primären Daten

Bei der Erstellung des ER-Diagramms wurde die modifizierte Chen Notation verwendet. Das Kürzel *mc* steht für *multiple choice* (Vgl. Kapitel 3.11). Dies bedeutet beispielsweise, dass es zu einer Studie mehrere Dokumente geben kann, aber dass es keines geben muss.

Dieses ERM wurde auf das relationale Datenmodell abgebildet.

4.1.3 Tabellenfelder

Nachfolgend werden die wichtigsten Felder und Inhalte der erstellten Tabellen beschrieben. Technische Hilfsfelder werden hierbei nicht betrachtet, der Fokus liegt auf der Motivation, warum einzelne Felder bzw. Feldergruppen in das UTMS aufgenommen wurden. Die Felder dienen zum einen der Dokumentation, zum anderen den Plausibilitätsprüfungen und der Kategorisierung von Studien.

4.1.3.1 Identifizierende und beschreibende Felder

Studien-ID:

Die Studien-ID ist eine fortlaufende Nummer und stellt den Primärschlüssel in der Studientabelle dar. Diese Nummer identifiziert die jeweilige Studie eindeutig und wird als Referenzierungsobjekt verwendet.

Studien-Kurzname:

Der Studien-Kurzname ist eine Arbeitsbezeichnung für die jeweilige Studie. Häufig weist der Kurzname auf die Tumorart und den Sponsor hin. Klinikumsweit wird bei Ergebnislisten der Studiensuche, E-Mails an Studienbetreuer und Information an behandelnde Ärzte dieser Kurzname verwendet. Er ist eine eindeutige Bezeichnung der Studie. Die Eindeutigkeit wird durch einen Unique-Index durch die Datenbank sichergestellt.

Studienbezeichnung:

Die Studienbezeichnung ist die offizielle, ausführliche Bezeichnung der Studie in Deutsch und Englisch. Sie entstammt dem zugrundeliegenden Protokoll und findet sich auf Informationsmedien wie Flyer und Internetseiten wieder.

Führende/beteiligte Organisationseinheiten:

Die Studienzentralen am UKU sind i.d.R. den einzelnen Kliniken zugeordnet. Diese Kliniken werden als führende Organisationseinheit und gegebenenfalls beteiligte Organisationseinheiten zur Studie erfasst. Es werden dieselben Organisationseinheiten wie in IS-H verwendet. Die Pflege dieser Werte dient zur Selektion und v.a. zur Steuerung der Berechtigungen.

4.1.3.2 Gesetzliche Vorgaben

Nachfolgende Felder sind aus dem Kontext gesetzlicher bzw. regulatorischer Vorgaben entstanden. Die Inhalte sind häufig Personen, Aktenzeichen bzw. Ausführungszeitpunkte. Fehlende Werte können für Vollständigkeitsprüfungen im Sinne der GCP-V verwendet werden.

Sponsor:

Der Zusammenhang zwischen einer klinischen Studie und deren Sponsor ist untrennbar und für die Studiendurchführung wichtig, Name/Firma und Anschrift des Sponsors sind Pflichtbestandteile von Meldungen an Behörden und Ethikkommission. Bei Industrie gesponserten Studien und bei Investigator initiated Trials anderer Universitäten wird die Debitorennummer als Fremdschlüssel verwendet. Ansonsten gibt es ein Kennzeichen, falls das UKU selbst als Sponsor fungiert.

Leiter klinische Prüfung:

Die Rolle LKP ist im AMG definiert. Die Besetzung ist Bestandteil der Dokumentation jeder Studie (siehe 3.12.3). Für die möglichen Personen gibt es eine eigene Stammdatentabelle innerhalb des UTMS. Falls der Ulmer Hauptprüfer diese Rolle innehat, kann ein entsprechendes Kennzeichen gesetzt werden.

Hauptprüfer/Prüfer:

Hauptprüfer bzw. Prüfer eines Prüfzentrums sind definiert in AMG §4 Abs. 25 + ICH GCP. Es handelt sich um Prüfärzte und wie in 3.9.1.1 beschrieben, wird die VMA Nummer der Geschäftspartnerverwaltung als Referenz verwendet.

Die namentliche Besetzung dieser Rolle dient zum einen für die notwendigen behördlichen Meldungen, zum anderen als wichtige Information bei der primären Krankenversorgung.

(Federführende) Ethikkommission:

In Kapitel 3.12.5 wurde beschrieben, dass ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission eine notwendige Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Studie nach AMG ist. Die zuständige Ethikkommission ist die für den Leiter der klinischen Prüfung zuständige Ethikkommission. Neben der Ethikkommission selbst wird auch das Datum der Erstzustimmung und das interne Referenzkennzeichen der Ulmer Ethikkommission in den Funktionen federführende oder beteiligte Ethikkommission erfasst.

Zuständige Bundesoberbehörde:

Die zuständige Bundesoberbehörde (BOB) bei der Genehmigung von klinischen Studien ist entweder das Bundesinstitut für Arzneimittel und

Medizinprodukte (BfArM) oder das Paul-Ehrlich-Institut (Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel). Das Genehmigungsverfahren bei der BOB ist im AMG §42 definiert. Ohne Vorliegen der Genehmigung durch die zuständige BOB kann eine klinische Studie nach AMG nicht aktiviert werden. Die Behörde, deren internes Referenzkennzeichen und das Datum der Erstgenehmigung werden gepflegt.

EudraCT-Nummer:

Die GCP-V schreibt vor, dass jede Studie im zentralen europäischen Studienregister EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials) registriert werden muss. Die Registrierung ist Voraussetzung für den Genehmigungsantrag bei der BOB und der Ethikkommission. Die EudraCT-Nummer ist europaweit eine eindeutige Identifikation klinischer Studien.

Regierungspräsidium Tübingen:

In den Anzeige-, Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Prüfers (GCP-V §12) ist vorgeschrieben, welche Informationen der zuständigen lokalen Behörde gemeldet werden müssen. Dies sind beispielsweise Sponsor, Prüfer und EudraCT-Nummer. Die für das UKU zuständige lokale Behörde ist das Regierungspräsidium Tübingen. Zur Nachvollziehbarkeit dieser Meldung werden das Datum und das interne Referenzkennzeichen abgespeichert.

4.1.3.3 Kategorisierende und beschreibende Merkmale

Zur Kategorisierung von Studien werden Daten aus den Studienprotokollen extrahiert und Datumswerte für den zeitlichen Verlauf erfasst.

Für Selektionen und Auswertungen ist es notwendig, Studien zu kategorisieren und ihren zeitlichen Verlauf darzustellen.

Studienkategorien

Studienprotokolle enthalten unter anderem Informationen zu Verblindung, Randomisierung, Strategie und Phase. Falls eine Studie verblindet wird, so kann dies einfach oder doppelt sein. Verblindete Studien sind immer randomisiert. Bei der Strategie können mehrere Werte aus nachfolgender Liste gewählt werden: *1st Line, 2nd Line, 3rd Line, andere, keine*. Falls die Studie eine spezielle Phase abbildet, so können die Phasen 1 bis 4 und Zwischenphasen 1/2 und 2/3 gewählt werden.

Diese Parameter sind für die behandelnden Personen wichtige Merkmale und dienen auch häufig zur Gruppierung bei Selektionen.

Zeitliche Studien-/Rekrutierungsparameter:

Zu jeder Studie können begrenzende Datumswerte der Studie gepflegt werden. Dies sind Studienbeginn, Abschluss der Rekrutierung und der Nachbeobachtung, sowie das Studienende. Diese Werte sind notwendig für die Identifikation aktiver Studien und die Zuordnung neuer Studien in Kalenderjahren. Nur Studien mit offener Rekrutierungsphase können Neupatienten angeboten werden. Zusätzlich stehen Felder für Planzahlen der Rekrutierung zur Verfügung und lassen einen Vergleich auf Zielerreichung zu.

Studienart:

Die Studienart ist ein weiteres Attribut zur Eingruppierung der Studien. Die Studienart kann folgende, hier vom UKU definierte, Werte annehmen:

-
- Registerstudie: Beobachtung von Patienten mit bestimmten Krankheiten
 - Interventionsstudie: Phase 1-3 Studie
 - Anwendungsbeobachtung: Phase 4 Studie; Weiterbeobachtung nach Markteinführung des Medikaments bzw. Einführung des OP Verfahrens in die Routine
 - Biomarkerstudie: häufig korrespondierender Bestandteil von Register- bzw. Interventionsstudien; Messergebnisse spezieller Messgrößen, z.B. Blutbestandteile oder DNA-Sequenzen, werden in Zusammenhang mit dem Auftreten oder Verlauf gewisser Erkrankungen gebracht.

Die klinikumsinternen Statistiken differenzieren nach diesen Studienkategorien und häufig, z.B. bei Statistiken für die DKH, sind in erster Linie Interventionsstudien von Interesse. Des Weiteren schließt sich eine zeitgleiche Teilnahme an mehr als einer Interventionsstudie aus. Eine studienübergreifende, patientenbezogene Plausibilität ist möglich.

Studientyp:

Der Studientyp unterscheidet zwischen akademisch-initiierten Studien, wobei der gesetzliche Sponsor die Universitätsklinik oder die Universitäten selbst sind, oder Industrie-gesponserte Studien.

4.1.4 Stammdatenadministration

Die Pflege der Stammdaten, wie FI-Debitoren, SAP-Benutzerdaten und Geschäftspartnerinformationen geschieht in den Fachabteilungen. Darüber hinaus werden in Hilfstabellen des UTMS, die Auswahllisten für Feldinhalte wie LKP, federführende Ethikkommission etc. vorgehalten. Diese Tabellen werden im CCCU durch Mitarbeiter mit Administratorrechten im UTMS gepflegt.

4.1.5 Suchhilfen

In den nachfolgenden Kapiteln werden die realisierten Dialoge dargestellt und erläutert. Da den Anwendern die Fremdschlüssel für die Verknüpfungen zu anderen Modulen meist nicht bekannt sind, wurden diverse Suchhilfen mit Klartext im UTMS implementiert. Exemplarisch wird die Suche nach Sponsoren klinischer Studien, das bedeutet im Zusammenhang des UKU nach Debitoren im FI, illustriert. In der nachfolgend verwendeten Studie für die Beschreibung der Dialoge ist die *Hannover Medical School* der Sponsor. Das Suchmuster ‚Han*‘ liefert den gesuchten Sponsor und die Debitorennummer kann übernommen werden.

Sponsor: Allgemeine Werteliste

Suchkriterien ausblenden Persönliche Werteliste

Debitor: ↔

Land: ↔

Name: ↔

Name 2: ↔

Postleitzahl: ↔

Ort: ↔

Straße: ↔

Anzahl der Einträge in der Werteliste einschränken auf

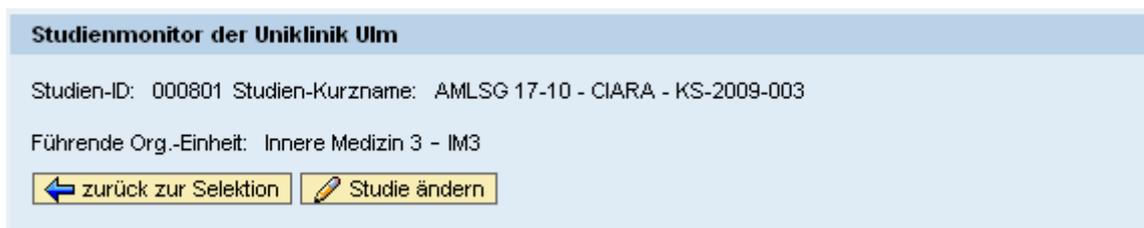
Debitor	L...	Name	Name 2	Postleitzahl	Ort	Straße
60000040	DE	Elwin Staude Verlag		30657	Hannover	Fuchsrain 18a
60000041	DE	Solvay Arzneimittel GmbH		30173	Hannover	Hans-Böckler-Allee 20
60000061	DE	Heraeus Kulzer GmbH	Division Dentistry	63450	Hanau	Grüner Weg 11
60000155	DE	VIRO Pharmaceuticals GmbH & Co.KG		30625	Hannover	Feodor-Lynen-Straße 31
60000392	DE	Innogenetics GmbH		30173	Hannover	Hans-Böckler-Allee 20
60000610	DE	Jutta Hörmann		30451	Hannover	Bethlehjemplatz 2
60001275	DE	Hannover Medical School		30625	Hannover	Carl-Neuberg-Straße 1
60001326	DE	Capnetz Stiftung	Medizinische Hochschule Hannover	30625	Hannover	Carl-Neuberg-Straße 1

Abbildung 8: Suchhilfe Sponsor

4.1.6 Dialoge

Im nachfolgenden Kapitel werden die entwickelten Dialoge dargestellt und die logische Gruppierung der Felder auf die Registerkarten erläutert. Die zur Illustration verwendete Studie ist *AMLSG 17-10 - CIARA - KS-2009-003*, registriert mit der EudraCT Nummer *2010-021719-18*.

4.1.6.1 Kopfbereich



Studienmonitor der Uniklinik Ulm

Studien-ID: 000801 Studien-Kurzname: AMLSG 17-10 - CIARA - KS-2009-003

Führende Org.-Einheit: Innere Medizin 3 - IM3

Abbildung 9: Kopfbereich

Bei geöffneter Studie ist der Kopfbereich stets derselbe. Studien-ID, Kurzbezeichnung sowie die verantwortliche Organisationseinheit sind immer sichtbar.

Bei entsprechender Berechtigung kann der Modus in ÄNDERN umgeschaltet werden. Hierbei wird die Studie exklusiv gesperrt und steht für alle anderen Anwender nur im Lesen-Modus zur Verfügung.

4.1.6.2 Registerkarte Beschreibungen



Beschreibungsdaten zur Studie

Studienbezeichnung (Kurzname-Protokollcode): *

Übergeordnete Studie:

nicht eigenst. Subst:

Studienbez. (Langtext Deutsch): Phase VII Studie zum Einsatz von Cytarabin und Idarubicin in Kombination mit steigenden Dosen von Clofarabin bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und hohem Risiko für Induktionsversagen (CIARA)

Studienbez. (Langtext Englisch): Phase VII study on Cytarabine and Idarubicine combined with escalating doses of Clofarabine as induction therapy in patients with acute myeloid leukemia and high risk for induction failure (CIARA)

Studientyp:

Ges. Grundlage:

Studienart:

Studienkategorie:

Erstzustimmung BOB: [02.12.2011](#)

aktuellstes Amendement: [09.01.2012](#)

Abbildung 10: Registerkarte Beschreibungen

Diese Maske enthält die wichtigsten beschreibenden Inhalte wie Kurzname und Langtext in Deutsch und Englisch. Die Dokumente „aktuellster Prüfplan/Amendment“ und „Erstzustimmung durch die

Bundesoberbehörde“ werden als Link mit dem entsprechenden Datum angezeigt und können vom Anwender direkt geöffnet werden.

4.1.6.3 Registerkarte Details

The screenshot shows a web-based form for 'Studiendetails'. The top navigation bar includes tabs for 'Beschreibungen', 'Details', 'Patienten', 'Dokumente', 'Behörden', 'Organisation/Freigabe', 'Finanzen', and 'Rechtsabteilung'. The 'Details' tab is active. The form fields are as follows:

- Verblindung:** * offen
- Randomisierung:** * nicht randomisiert (Placebo kontrolliert:)
- Beteiligung:** * multizentrisch national
- Strategie:** * 1st line 2nd line 3rd line andere keine
- Studienphase:** * Phase 1/2
- Therapieart:** keine Angabe
- Dokumentation:** prospektiv
- Entität:** C92.00 - Akute myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer...
- Studientyp:** * Investigator Initiated Trial (Trialtyp Abrechnung: separater Vertrag)
- Sponsor nach AMG:** 60001275 (Hannover Medical School)
- Uniklinik Ulm ist Sponsor?:**
- Finanzieller Sponsor:** 60001055 (Genzyme GmbH)
- peer reviewed:**
- Leiter Klinischer Prüfung (LKP):** 258 (Jürgen Krauter (Clinic for Hematology, Hemostasis, Oncology & SCT))
- Hauptprüfer (Ulm):** 107021 (Prof. Dr. med. Schlenk, Richard) (ist auch LKP?)
- Prüfer (Ulm):** Dr. med. Hütter, Marie-Luise; Dr. med. Kayser, Sabine; Dr. med. Mayer-Steinacker, Reg; Dr. med. Paschka, Peter
- Prüfmedikamente (Wirkstoffe):** Clofarabine (Studienware); Cytarabine (Handelsware); Idarubicin (Handelsware)

Abbildung 11: Registerkarte Details

Diese Registerkarte enthält v.a. die beschreibenden und technischen Rahmenparameter der Studie. Die Studiengestaltung wird strukturiert erfasst, damit gemeint sind z.B. die Art der Verblindung, der Randomisierung, aber auch Strategie und Phase.

Weiterhin können die Rollen Sponsor, LKP und alle Ärzte des Prüfzentrums mit (juristischen) Personen verknüpft werden.

Darüber hinaus werden die Krankheitsentitäten zur Studie als ICD-10 Schlüssel gepflegt.

Die Prüfmedikamente bzw. Wirkstoffe werden als Freitexte erfasst. Eine Integration in die SAP Materialwirtschaft ist derzeit nicht sinnvoll

möglich, da dort nur Medikamente mit Angabe des enthaltenen Wirkstoffs als Material definierbar sind. Wirkstoffe sind nicht sinnvoll als Materialstamm abbildbar. Eine Anbindung an das Apothekensystem Zenzy® ist derzeit mangels Schnittstellen ebenfalls nicht möglich. Eine weitere Integration des UTMS mit spezifischen Verweisen in die Materialwirtschaft und in Zenzy® wäre auf jeden Fall wünschenswert, um den spezifischen Anforderungen an Prüfmedikation in klinischen Studien noch besser gerecht zu werden. Es gibt eine Suchhilfe für die Prüfmedikamente/Wirkstoffe, um unterschiedliche Schreibweisen zu vermeiden.

4.1.6.4 Registerkarte Patienten

The screenshot shows a software interface with a navigation bar at the top containing icons for 'Beschreibungen', 'Details', 'Patienten', 'Dokumente', 'Behörden', 'Organisation/Freigabe', and 'Finanzen'. The main content area is titled 'Studie' and includes a 'Bemerkungen' button. Below the title, there are several input fields for study dates and patient counts:

- Studienbeginn: * 15.03.2012
- Abschluss der Rekrutierung: *
- Abschluss der Nachbeobachtung: *
- Studienende:
- Anzahl zu rekrutierende Patienten: 9
- Gesamte Fallzahl: 60

Below these fields, a section titled 'Patienten zur Studie (Anzahl: 1)' contains a table with the following data:

Patient	Name	GebDatum	Beg. Stud.-Teiln...	Ende Stud.-Teilna...	Todesdatum	PatID Studie	Endegrund
75763		03.02.	13.04.2012			05-01	leer

Abbildung 12: Registerkarte Patienten

Auf dieser Karte können zeitliche Abgrenzungen zur Studie, wie Beginn und Ende oder Abschluss der Rekrutierung gepflegt werden. Diese Werte erlauben die Identifizierung aktuell rekrutierender Studien.

Sollzahlen für die Rekrutierungen können für das Prüfzentrum und die gesamte Studie erfasst werden. Nachfolgend sind die Werte für drei Studien mit beendeter Rekrutierungsphase dargestellt.

Tabelle 2: Soll-/Ist Rekrutierungszahlen für Studien

Studien-Kurzname/ EudraCT Nummer	Anzahl Rekrutierte Patienten UKU	Anzahl zu rekrutierende Patienten UKU	Gesamte Fallzahl
AC220-002 (AML) 2009-013093-41	15	3	300
RCC Switch - RCC Sequential- 09072008-13772 (NZ-Ca) 2008-005011-18	4	4	346
RATIFY - CALGB10603/CTSU C10603-CPKC412A2301 (AML) 2006-006852-37	41	15	714

Die Dokumentation der teilnehmenden Patienten ist die zentrale Funktionalität für die Integration in alle anderen zentralen und patientenbezogenen Datenbestände. Durch die Verknüpfung der Patienten mit der Studie entsteht die Möglichkeit, viele andere Datenbestände ebenfalls in Verbindung zu setzen. Die automatische Verarbeitung patientenbezogener Ereignisse und die Anreicherung eines patientenbezogenen Kontexts wären ohne diese Zuordnung nicht möglich.

Häufig haben Patienten, die an onkologischen Studien teilnehmen, zum Teil noch eine sehr begrenzte Lebenserwartung. Die Information, dass und wann ein Patient verstorben ist, stellt für die Auswertung von klinischen Studien auch jenseits der häufigen primären Endpunktes, wie z.B. Ansprechen oder progressionsfreies Überleben, einen unschätzbaren Zugewinn an Information für weiterführende Auswertungen dar. Gleichzeitig ist die Information Grundlage für die Ermittlung von Überlebensraten von Studienteilnehmern. Die Todesinformationen sind im UTMS nicht direkt erfassbar. Sie werden, soweit verfügbar, aus IS-H oder CREDOS gelesen, d.h. das Ergebnis des Abgleichs mit Sterbedaten der Einwohnermeldeämter (siehe Kapitel 3.9.2.1) ist im UTMS sichtbar.

Die Studienteilnahme eines Patienten ist zeitlich abgrenzbar. Neben dem Datum lässt sich der Grund dokumentieren der zum Verlassen der Studie führte, z.B. in Widerspruch oder Ausschlusskriterien. Für die eindeutige Zuordnung in der entsprechenden Studie lässt sich die studieninterne Patienten-ID des Patienten erfassen.

4.1.6.5 Registerkarte Dokumente

Die Registerkarte Dokumente besteht aus zwei nebeneinander angeordneten Tabellen. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit werden diese untereinander dargestellt.

The screenshot shows a software interface with a navigation bar at the top containing icons for 'Beschreibungen', 'Details', 'Patienten', 'Dokumente', and 'Behörden'. Below this, there are two tabs: 'Organisation/Freigabe' and 'Rechtsabteilung'. The main content area is divided into two sections, each with a table.

Dokumentenliste - Allgemein

ID Dok. für Studi...	Erklärung	ref. DokID
0000004757	BfArM - 2011-12-02 Protokoll V.2.0	0000000000
0000004758	BfArM - 2012-01-09 Protokoll V.3.0	0000004762
0000004759	EK - 2011-11-28 Protokoll V.2.0	0000000000
0000004760	EK - 2012-01-24 Protokoll V.3.0	0000004762
0000004761	Patinfo/EVME - 2011-11-17 V.2.0	0000000000
0000005724	RPT - 2012-03-14 Anzeige Klinische Prüfung	0000000000
0000006862	SAE-Formular - 2012-01-05 V.1.1	0000000000
0000006863	Versicherungsbestätigung - 2011-09-19	0000000000

Dokumentenliste - Protokoll/Amendment/Protokoll-Anhänge/Synopsis

ID Dok. für ...	Erklärung	Zustimmung BOB	Zustimmung Ethikkom.
0000004763	Synopsis - 2011-11-14 V.2.0	02.12.2011	28.11.2011
0000004762	Protokoll - 2011-12-12 V.3.0	09.01.2012	24.01.2012

Abbildung 13: Registerkarte Dokumente

Unter Dokumente werden im UTMS, mit der Ausnahme von Verträgen, alle Schriftstücke zusammengefasst, z.B. Prüfprotokolle, Amendments, Votum der Ethikkommission und der Bundesoberbehörde. Die zugehörigen Dateien werden vom Anwender auf den Server geladen und stehen anschließend auf dieser Karte zur Verfügung. Die Pflege von Metadaten wie Kurztitel, Beschreibung, diverse Datumsfelder und die Referenz auf andere Dokumente dieser Studie ist möglich (Beispiel (gelb markierten Zeilen): die Zustimmung der BOB ist das Dokument im oberen Bereich *BfArM - 2012-01-09 Protokoll V.3.0* und verweist auf das zustimmungspflichtige Protokoll im unteren Bereich *Protokoll - 2011-12-12 V.3.0*). Es wird zwischen allgemeinen Dokumenten und Dokumenten mit Bezug zum Prüfplan differenziert. Diese Unterscheidung begründet sich in der Zustimmungspflicht der BOB und der Ethikkommission bei prüfplanrelevanten Dokumenten. Die Erfassung der Datumswerte der Zustimmungen sind in Form von Pflichtfeldern implementiert.

Über einen Algorithmus können spezielle Dokumente, z.B. das aktuell gültige Prüfprotokoll, identifiziert und an anderer Stelle angeboten werden. Das bedeutet, dass zentrale Dokumente nur noch einmalig im UTMS eingepflegt werden und danach für verschiedene Anwendung zur Verfügung stehen, zum Beispiel interne Webseiten als Informationsportal für Prüfärzte und Studienassistenz, sowie Rechts- und Finanzabteilung.

4.1.6.6 Registerkarte Behörden

The screenshot shows a software interface with a navigation bar at the top containing tabs: 'Beschreibungen', 'Details', 'Patienten', 'Dokumente', 'Behörden', and 'Organisation/Freigabe'. The 'Behörden' tab is active. Below the navigation bar is a section titled 'Behördendaten zur Studie'. This section contains a table with the following data:

federführende Ethikkommission: *	<input type="text" value="00011"/>	EK MHH Hannover
Erstzustimmung d. federf. Ethikkommission: *	<input type="text" value="28.11.2011"/>	
Studienkennzeichen d. Ulmer Ethikkommission: *	<input type="text"/>	
Bundesoberbehörde (BOB): *	<input type="text" value="Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte"/>	
Studienkennzeichen BOB: *	<input type="text" value="4037714"/>	
Erstzustimmung BOB:	02.12.2011	
Studienkennzeichen Regierungspräsidium Tübingen (RPT): *	<input type="text"/>	
Datum d. Meldung d. Studie an RPT: *	<input type="text" value="14.03.2012"/>	
Aktuell gültiges Amendement:	09.01.2012	
EudraCT-Nummer:	<input type="text" value="2010-021719-18"/>	
Genehmigung Bundesamt für Strahlenschutz:	<input type="text"/>	

Abbildung 14: Registerkarte Behörden

Die Inhalte dieser Karte spiegeln v.a. gesetzliche Vorgaben wider, wie sie im Kapitel 4.1.3.2 beschrieben wurden. Die zuständigen bzw. betroffenen behördlichen Einrichtungen, deren Zustimmungen und die von diesen Stellen vergebenen internen Identifikationen sind hier zusammengefasst. Beispiele sind die federführende Ethikkommission, die Bundesoberbehörde und die EudraCT-Nummer.

4.1.6.7 Registerkarte Organisation/Freigabe

Studienorganisation Bemerkungen

Führende Org.-Einheit: *

Beteiligte Org.-Einheiten

OE-Bez.	eigener Vertrag	Regelversorgu...	Mail bei Prüfplan
Apotheke			X

Studienfreigabe durch: *

Ansprechpartner:

- Claudia Leis, Med. Dokumentarin B. Sc. ▲
- Daniela Späth, med. Dokumentarin
- Eugenie MARTENS, Med. Dokumentarin (X) ▼

Freigabe

Benachrichtigungsadresse Studienzentrale: * @uniklinik-ulm.de

Abbildung 15: Registerkarte Organisation/Freigabe

Interne Informationen des Prüfzentrums werden auf dieser Karte erfasst. Darunter versteht man die beteiligten klinischen Organisationseinheiten, Ansprechpartner für die Studie sowie eine interne E-Mailadresse für Benachrichtigungen. Die hier gepflegten Fachabteilungen werden bei den Berechtigungsprüfungen verwendet.

4.1.6.8 Registerkarte Rechtsabteilung

vorhandene Dokumente

3.M...	ID Dok. fü...	OE	Erklärung	lfd. Nummer	Vertragsjahr	Angelegt von	Angelegt am
▼	0000005725	IM3	V. - D.2024-1203/11 - MH Hannover	1203	2011	SUMMERERK	09.07.2012

PSP-Element:

intern:

- Am 17.11.11 Eingang des Vertrags per Mail bei Wth.
- s. Vertrag 1214/11 -> am 12.01.11 Mail von Wtn an Hrn. Dr. Maier
- Am 24.01.12 Eingang des Vertrags (4-fach) ->Wth.
- Am 25.01.12 Vertrag geprüft u. unterschrieben von Wth.
- am 25.01.12 zu Scb geschickt.
- 1 Original am 09.02.2012 an Scb geschickt.

extern:

- 4 Originale + DA an Frau Kirschbaum
- 1 Kopie z.d.A.
- 1 Original z.d.A.

Abbildung 16: Registerkarte Rechtsabteilung

Diese Karte ist das Pendant der Karte *Dokumente* (s. 4.1.6.5) für Verträge. Als ein Metadatum wird hier die zum Vertrag gehörende

Identifikation der Rechtsabteilung gepflegt (Jahr + laufende Nummer). Diese Liste bietet die Möglichkeit einen Detailbereich über ein sogenanntes Popin zu öffnen. Diese Aktion löst den Aufruf eines Webservices im gemeinsamen System der Drittmittel- und Rechtsabteilung aus. Dort gespeicherte aktuelle Notizen zum Vertrag und das zugehörige Projektkonto werden im UTMS angezeigt.

4.1.6.9 Bemerkungen

Die Dokumentation einer einzelnen Studie erfolgt z.T. durch unterschiedliche Mitarbeiter. Häufig müssen Kommentare bezüglich fehlender Dokumentationsinhalte oder die Begründung für eine spezielle Ausprägung des Feldinhaltes erfasst werden. Um hierbei einen Medienbruch zu vermeiden, wurde die Möglichkeit geschaffen, für jede Registerkarte eine Freitextbemerkung zu erfassen. Das Vorhandensein einer Bemerkung wird durch eine Ikone angezeigt.

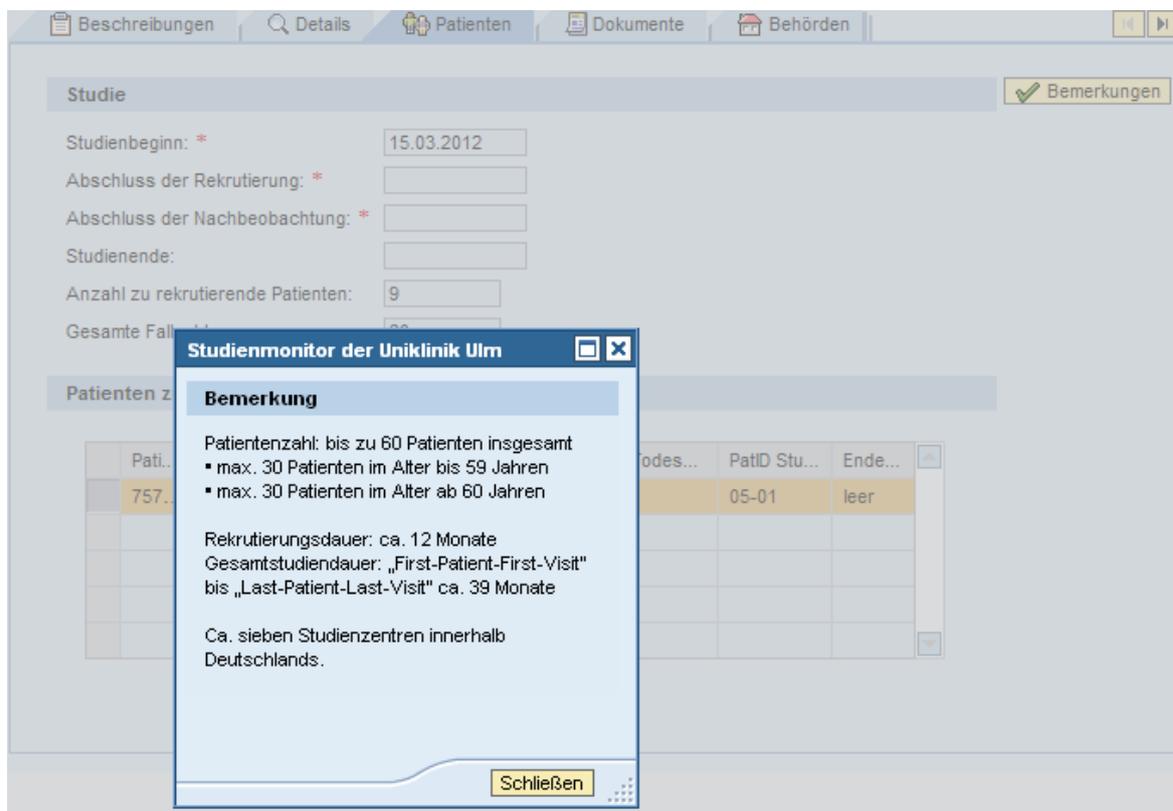


Abbildung 17: Bemerkung zu Registerkarte

4.1.7 Berechtigungen

Der Bezug zu den Registerkarten war der grundsätzliche Ansatz bei der Erstellung des Berechtigungskonzeptes. Diese Registerkarten stellen, wie bereits oben erwähnt, logische Einheiten dar. Dieser Ansatz erlaubt es, die Modellierung der Berechtigung auf dieser Ebene durchzuführen. Die Inhalte einer Karte haben alle denselben Grad an Schutz bzw. Öffentlichkeit. In der Praxis bedeutet dies, dass ein Anwender eine Karte bzw. deren Inhalte komplett oder gar nicht sieht bzw. pflegen darf. Gesteuert wird dies über ein eigens erstelltes, zentrales Berechtigungsobjekt *Z_STUDIEN*. Kürzel für die Registerkarten, IDs der Organisationseinheiten und entsprechende Aktivitäten können gepflegt werden. Beim Öffnen einer Studie wird für jede Registerkarte eine Berechtigungsprüfung für den angemeldeten Benutzer durchgeführt. Mit dem Ergebnis dieser Prüfungen wird ein globaler Kontextknoten gefüllt. Dieser enthält für jede Registerkarte jeweils ein Attribut für die Sichtbarkeit und Änderbarkeit. Diese Attribute sind an die entsprechenden Eigenschaften der Registerkarte gebunden und die Registerkarte somit sichtbar bzw. unsichtbar oder änderbar bzw. nicht änderbar.

Im Berechtigungsobjekt *Z_STUDIEN* können folgende Felder geprüft werden:

- ACTVT Aktivität
 - Anlegen (01)
 - Ändern (02)
 - Anzeigen (03)
 - Löschen (06)
- ZSTUKEY Nummer der Studie
- N_ORGFA Fachliche Organisationseinheit
- ZAKTNAM Kurzname des Tabellenreiters

- ZBNAME Benutzername des SAP-Benutzers

Durch den integrativen Ansatz wurde das Berechtigungskonzept in der Form komplexer, indem Anwender in einem Kontext agieren, der ihnen normalerweise nicht zugänglich ist. Beispielsweise arbeiten Mitarbeiter der Abteilungen Recht und Finanzen in einer Anwendung mit Patientendaten. Umgekehrt arbeiten klinische Ärzte in einer Anwendung, die Geldflüsse protokolliert und Vertragsdetails enthält.

Nachfolgender Auszug aus der Berechtigungsmatrix in Tabelle 3 stellt den Ansatz exemplarisch dar.

Folgende Abkürzungen werden verwendet:

eFA	eigene Fachabteilung; entspricht der Studien durchführenden Fachabteilung
fFA	fremde Fachabteilung; entspricht einer beteiligten Fachabteilung
Recht	Mitarbeiter der Abteilung Recht
Fin	Mitarbeiter der Abteilung Finanzen

Die Spaltenbezeichnungen entsprechen den Beschriftungen der einzelnen Register.

Die Symbole bedeuten folgendes:

	berechtigt für Aktion
	nicht berechtigt für Aktion
	Ändern
	lesende Berechtigung
	Registerkarte ist nicht sichtbar

Tabelle 3: Berechtigungsmatrix

Mitarbeiter	Anlage Studie	Beschreibung	Details	Patienten	Dokumente	Behörden	Organisation Freigabe	Rechtsabteilung (Verträge)	Finanzen
Verwalter eFA									
Anwender eFA									
Anwender fFA									
Verwalter Studienzentrale/ CCCU									
anderer Mitarbeiter Studienzentrale/ CCCU									
Mitarbeiter Abteilung Recht									
Stammdatenadministrator									
Administrator Super User eFA									
Super Administrator									
Mitarbeiter Finanzabteilung									
Studienbeteiligte passive Anwender									
Schnittstellenbenutzer									

Die Erstellung der Rollen basiert auf den unterschiedlichen Berufsgruppen und deren Anforderungen. Die Rollen wurden in nachfolgender Art umgesetzt:

- ❑ ZN_STUD_ANW_PASSIV
- ❑ ZN_STUD_RECHT
- ❑ ZN_STUD_VERW_<Fachabteilung>
- ❑

Mitarbeiter der Rechtsabteilung haben z.B. schreibenden Zugriff auf die Registerkarte Rechtsabteilung, sehen aber keine Patientendaten und bekommen die Rolle ZN_STUD_RECHT. Apothekenmitarbeiter dürfen auf alle Studien lesend zugreifen und sind ein Beispiel für „passive Anwender“. Passive Anwender erhalten die Rolle ZNSTUD_ANW_PASSIV. Die Rolle ZN_STUD_VERW_IM3 wird den Studienverwalter für die Abteilung IM3 zugeordnet.

Die Zuteilung der Berechtigung für den einzelnen SAP-User geschieht nach schriftlichem Antrag (siehe Anhang) durch Mitarbeiter des CCCU. Diese prüfen die angeforderten Berechtigungen und dokumentieren die Änderungen am SAP-Benutzerstamm nach den Vorschriften der Innenrevision und des Datenschutzes.

4.1.8 Application Logging

Das UTMS unterstützt Application Logging, d.h. es ist nachvollziehbar, welcher SAP Benutzer welchen Inhalt einer UTMS Tabelle wann und wie geändert hat. Diese Funktionalität wird durch den SAP Standard abgedeckt. Bei allen Datenbanktabellen des UTMS ist auf Data Dictionary-Ebene die Protokollierung eingeschaltet. Bei Bedarf erfolgt der Zugriff über die Transaktion TABELLENHISTORIE (Transaktionscode SCU3).

Änderungsprotokolle anzeigen

ZN2_STUD_ADM Klinische Studien

Datum	Benutzer	Uhrzeit	TCode	Programm	Typ	ID Studien	Studientra	Jahr	lfd. Numm.	Thera.Art	Dokument.	# rek. Pat	Pac. kontr	Studienkat
09.10.2012	VOEGEL	16:36:48		SAPMHTTP	alt	801	SVG				PROSP	9		THERA
				SAPMHTTP	neu	801	SVG				PROSP	15		THERA

Abbildung 18: Tabellenhistorie

In der Abbildung ist dargestellt, wie der SAP Benutzer VOEGEL am 09.10.2012 um 16:36 schreibend auf die Tabelle ZN2_STUD_ADM zugegriffen hat. An der Studie mit der ID 801 wurde der Wert des Feldes mit der Beschriftung # *rek.Pat* von 9 auf 15 geändert.

4.1.9 Verbreitung im Klinikum

Aktuell wird das UTMS ausschließlich zur Dokumentation von Studien in der Onkologie verwendet. Die Dokumentation erfolgt zentral durch Mitarbeiter des CCCU in Zusammenarbeit mit den Kliniken. Für folgende Fachabteilungen sind (Stand Juli 2012) Studien gepflegt und wurden im Jahre 2012 im UTMS Daten aktiv geändert:

- Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
- Klinik für Dermatologie und Allergologie
- Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
- Klinik für Hals-, Nasen und Ohrenheilkunde
- Klinik für Innere Medizin 1
- Klinik für Innere Medizin 2
- Klinik für Innere Medizin 3
- Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Klinik für Neurochirurgie
- Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
- Klinik für Urologie

4.2 Thematische Integration der CCCU Module

UTMS, ULTIMA und CREDOS sind drei Systeme, die vom CCCU derzeit betrieben werden, ins KIS integriert sind und den identischen Masterpatienten-Index nutzen. Zwischen den Systemen gibt es neben dem zentralen Patientenpseudonym eigene, zusätzliche Referenzen. Der Block EPR steht für elektronische Patientenakte. Die EPR repräsentiert

alle anderen verfügbaren Daten des IS-H/i.s.h.med mit Patientenbezug. Dazu gehören beispielsweise medizinische Informationen wie Diagnosen, Prozeduren, Befunde und Laborwerte, aber auch demografische Daten wie Alter, Geschlecht und Region. Daten aller Systeme werden im SAP BW System verknüpft und stehen für gemeinsame Auswertungen zur Verfügung.

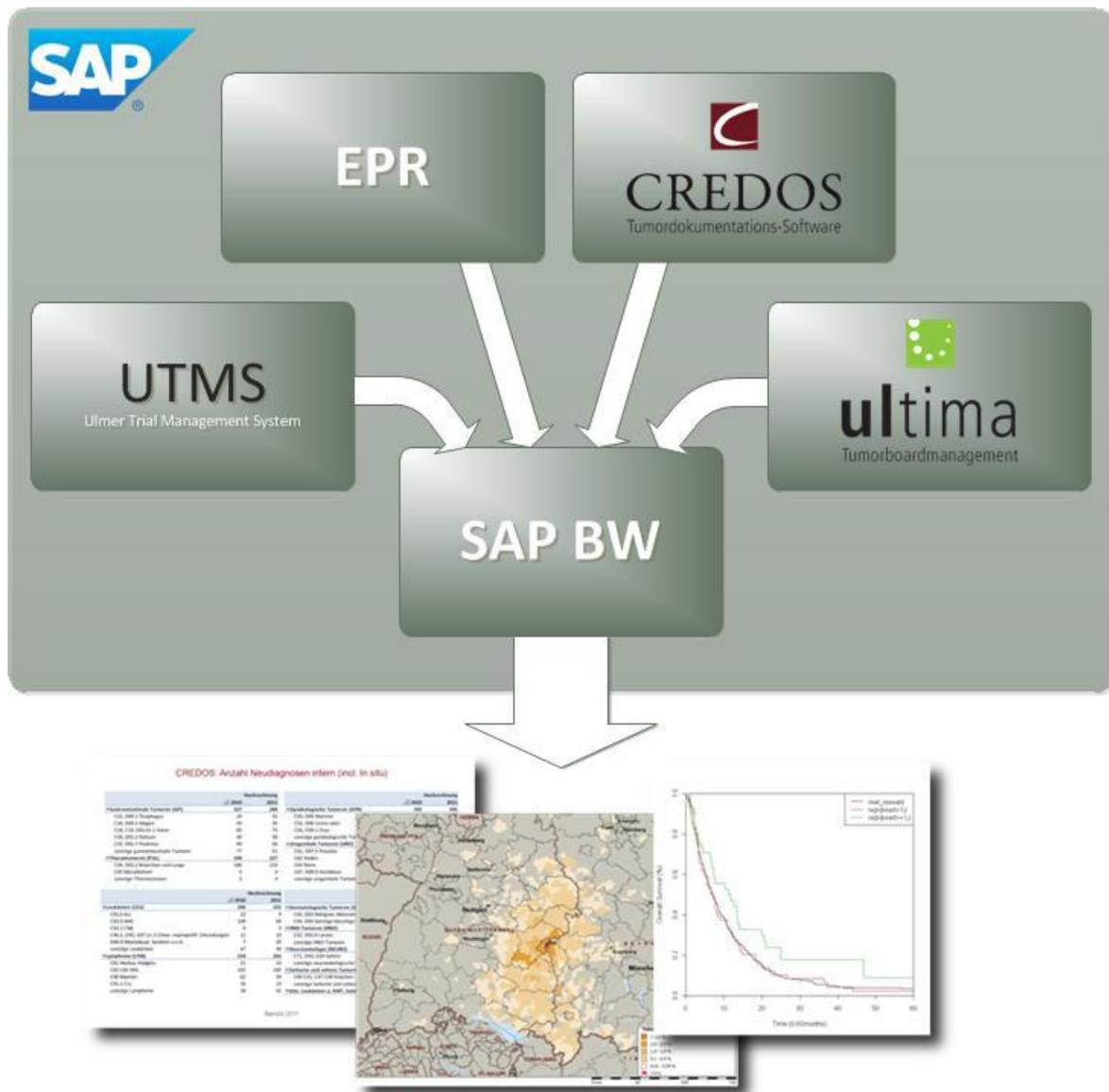


Abbildung 19: CCCU-Modul Integration (übernommen aus[10])

4.3 Integrationspunkte Studie ↔ KIS

4.3.1 Stationäre Aufnahme eines Patienten

Die stationäre Aufnahme eines Patienten, der zum Zeitpunkt der Aufnahme ein aktiver Studienpatient ist, stellt einerseits für die zuständigen Ärzte und Dokumentationskräfte eine wichtige Information dar, andererseits ist diese Aufnahme mit hoher Wahrscheinlichkeit ein meldepflichtiges Ereignis, z.B. ein SAE. Bei Eintritt dieses Ereignisses kann nun nach der Systemintegration eine E-Mail generiert werden. Diese wird an den zur konkreten Studie im UTMS erfassten Verteiler gesendet.

```
Betreff: Stationäre Aufnahme Studienpatient
Diese Nachricht wurde automatisch von einer Regel weitergeleitet.

Studienpatient wurde stationär aufgenommen

Patientenname: Max Mustermann
Patientennummer: 0001234567
Aufnahme: IM3/M4ABP 11.05.2012/14:40:38

Studie
AMLSG 17-10 - CIARA - KS-2009-003

Studienbeschreibung
Phase I/II Studie zum Einsatz von Cytarabin und Idarubicin in Kombination
mit steigenden Dosen von Clofarabin bei Patienten mit akuter myeloischer
Leukämie und hohem Risiko für Induktionsversagen (CIARA)

Direkter Link zu dieser Studie:
http://p11.klinik.uni-ulm.de:8080/sap/bc/webdynpro/sap/zn\_studienmonitor?sap-system-login-basic\_auth=X&sap-client=030&sap-language=DE&studie=000801
```

Abbildung 20: E-Mail bei stationärer Aufnahme

Eine direkte Kopplung einer stationären Aufnahme mit dem UTMS ist nicht möglich. Die Realisierung erfolgt über die Verwendung des IS-HCM. In diesem Fall wird das Ereignis „Anlage stationäre IST-Aufnahme“ als Trigger auf dem Kommunikationsserver verwendet, um dort, außerhalb von SAP, die entsprechende Programmlogik des UTMS anzustoßen. Der Aufruf erfolgt über das SAP-Protokoll Remote Function Call (RFC).

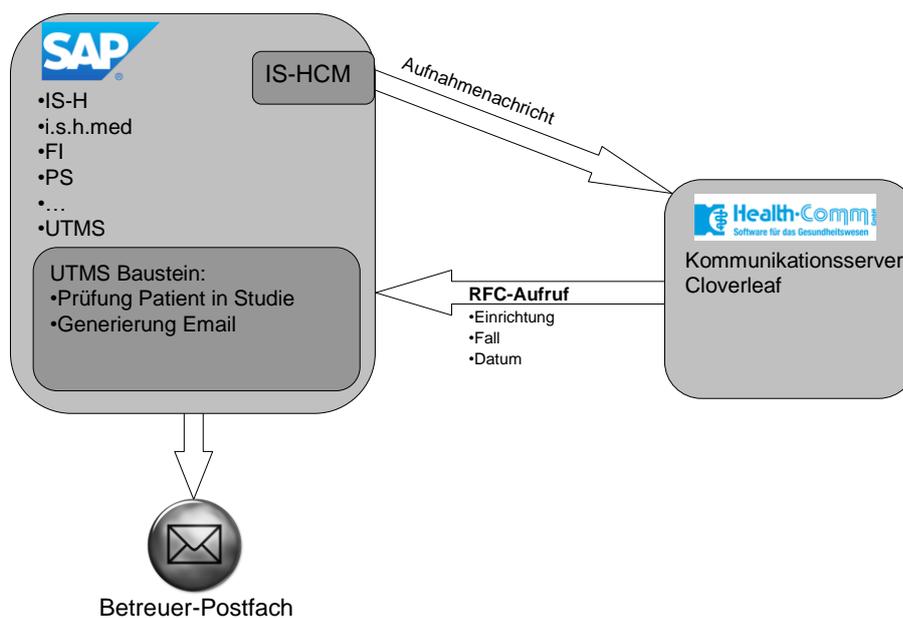


Abbildung 21: Logik bei Aufnahmenachricht

Stationäre Aufnahmen von Studienpatienten in der Studien durchführenden Fachabteilung sind weniger kritisch, da diese häufig geplant sind und die Patienten den Prüfarzten bekannt sind. Werden Studienpatienten in einer anderen Fachabteilung aufgenommen, so ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass diese Information nicht bzw. nicht rechtzeitig bei den Studienverantwortlichen zur Kenntnis kommt.

Nachfolgende Auswertung (Tabelle 4) zeigt, dass ca. 30% der stationären Aufnahmen von Studienpatienten in einer anderen Fachabteilung geschehen. Im betrachteten Zeitraum waren das 378 Patienten.

Tabelle 4: E-Mails bei stationären Aufnahmen, Juli 2010 – Juni 2012

	Anzahl E-Mails/ Stationäre Aufnahmen	Prozentualer Anteil	Anzahl Patienten
Studiendurchführende Fachabteilung	1815	70%	382
andere Fachabteilung	779	30%	378
Gesamt	2594	100%	

4.3.2 Anlage einer Entlassbewegung bei verstorbenen Patienten

Analog zur Logik bei der stationären Aufnahme wird beim Ereignis Entlassung ebenfalls eine entsprechende HCM-Nachricht generiert. Enthält die Entlassbewegung die Information, dass der Patient verstorben ist, so wird eine E-Mail an die Studienbetreuer versendet, da es sich in diesem Fall immer um ein meldepflichtiges Ereignis handelt.

4.3.3 Informationen für behandelnde Personen

Die Information der Studienteilnahme eines Patienten ist für die behandelnden Personen, v.a. Ärzte, Studienassistenten und Pflegekräfte, im Hinblick auf medizinische und organisatorische Zusammenhänge wichtig. Die SAP Transaktion *Klinischer Arbeitsplatz* in der Ausprägung *Belegungssicht* ist das Standardwerkzeug für die an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen während des stationären Aufenthaltes. In diese Übersicht wurde mithilfe BADIs eine weitere, eigene Spalte „Studie“ eingefügt. Eine Ikone zeigt die aktuelle Studienteilnahme des Patienten an.

Belegung Pflege M4ABP vom 21.10.2012 15:20 mit 43 Belegungen							
Zimmer	Bett	Pa...	Studie	Ge...	Deku	Freitext Diagnose	Bemerkung
4386 L	4386 B2	Po...		26...		Bösartige Neubildung: Gehirn, mehrere Te	Patient stat in KH GZ vom 10.09-21.09.12
	4386 B1	Sc...		16...		Sonstige näher bezeichnete Typen des Non	
4385 L	4385 B1	Ba...		12...		Laboruntersuchung	
	4385 B2	Un...		03...			
4384 L	4384 B1	He...		16...			
	4384 B2	Ert...		01...		ZNS-Lymphom	
4376 K	4376 B1	Mu...		02...			
	4376 B2	Hir...		05...			
4375 K	4375 B1	Zi...		27...		Laboruntersuchung	
	4375 B2	Do...		05...		Mantelzell-Lymphom	
4374 K	4374 B2	Eh...		09...		Chronische lymphatische Leukämie vom B-Z	
	4374 B1	Ho...		03...		114014	
4373 K	4373 B1	To...		14...		Purpura anaphylactoides	
	4373 B2	Po...		02...		Koagulopathie, nicht näher bezeichnet	
4372 P	4372 B2	Me...		26...		Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht	
	4372 B1	Fe...		07...			
4371 P	4371 B1	Gn...		10...		Bösartige Neubildung der Prostata	
	4371 B2	Mit...		14...			
4370 P	4370 B2	Ki...		30...			
	4370 B1	Wi...		29...		CUP	
4368 P	4368 B2						
	4368 B1	Pf...		21...		Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht	
4367 K	4367 B1	Yil...		10...		Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK	
	4367 B2	Er...		10...		Sonstige näher bezeichnete Typen des Non	

Abbildung 22: klinischer Arbeitsplatz: Ikone bei Studienteilnahme

Durch Klick auf die Ikone  in der Spalte Studie öffnet sich ein Browserfenster mit den wichtigsten Informationen zur Studie. Die Studienbezeichnung und ein Link auf das aktuell gültige Protokoll/Amendment wird direkt angezeigt. Durch Klick auf die Schaltflächen der sogenannten Trays werden die Ansprechpartner/Beteiligte bzw. die Entitäten und Prüfmedikamente angezeigt. Rückfragen durch betreuendes, medizinisches Personal bei Prüfärzten und Studienassistenten sind dadurch seltener notwendig und teilweise reduzieren sich Wartezeiten für die Studienpatienten. Begleittherapien und Komedikationen, die Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studie verletzen oder im Verlauf der Studie kritisch oder gar verboten sind, können vermieden werden.

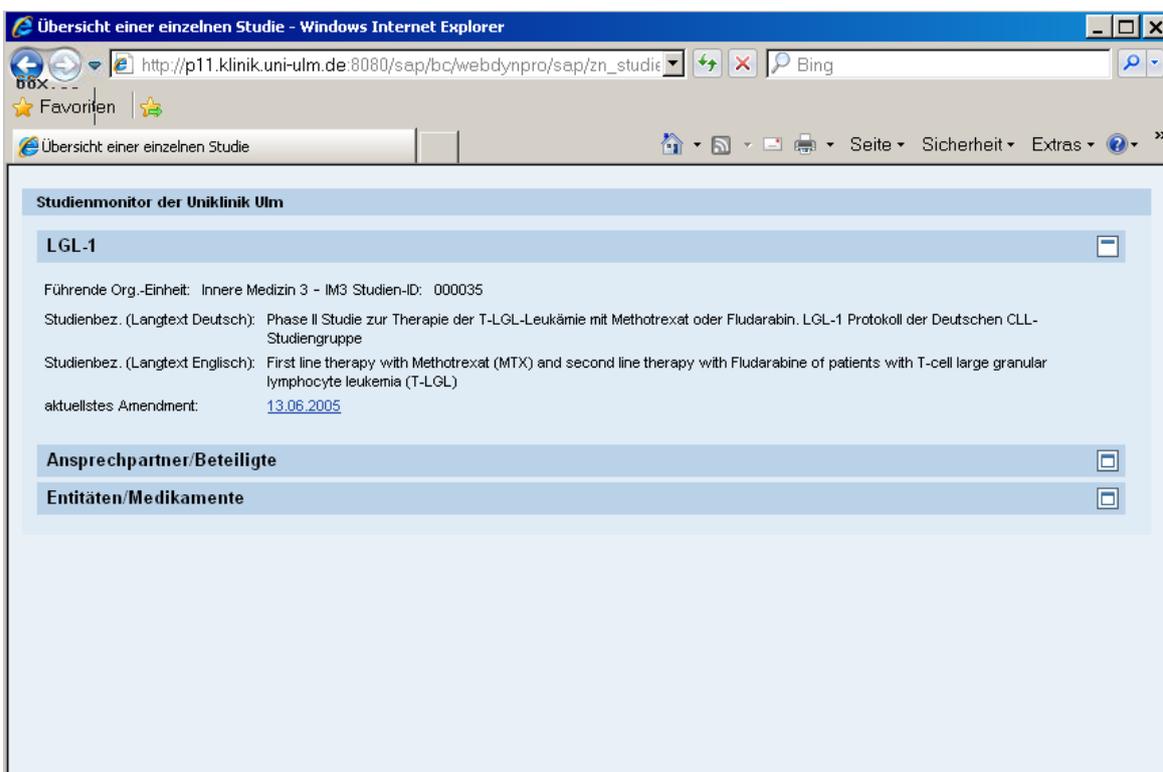


Abbildung 23: Übersicht einzelner Studie

Technisch gesehen ist diese Übersicht eine weitere Anwendung im selben Web-Dynpro Component des UTMS, die jedoch in einem eigenen Window (vgl. Kapitel 3.2.1.5) dargestellt wird. Die Inhalte dieser Übersichtsseite sind alle klinik-öffentlich, d.h. eine flächendeckende,

spezielle UTMS Berechtigung aller IS-H Benutzer ist nicht notwendig. Im zugehörigen Knoten/Port des SAP-Webserver ist eine allgemeine, anonyme Benutzerkennung mit entsprechenden Berechtigungen hinterlegt und eine zusätzliche Authentifizierung ist somit nicht erforderlich.

4.3.4 Information für Apotheke

Die Klinikumsapotheke übernimmt wichtige Aufgaben bei der Durchführung klinischer Studien. Diese Aufgaben sind unter anderem [52]:

- Entgegennahme und sachgerechte Lagerung der Prüfware; Kontrolle des Lagerbestandes
- Applikationsfertige Zubereitung der Prüfware
- Kennzeichnung der Prüfware (Labeling)
- Verteilung der Prüfware
- Sorgfältige und genaue Dokumentation der patientenbezogen abgegebenen Arzneimittel

Um diese Aufgaben erfüllen zu können, ist es für die Klinikumsapotheke notwendig, das aktuellste Prüfprotokoll als Arbeitsgrundlage zur Verfügung zu haben. Aus diesem Grund löst das Einstellen eines neuen Prüfprotokolls bzw. Amendments in das UTMS eine E-Mail an die Klinikumsapotheke aus.

4.4 Werkzeuge/Auswertungen/Aussagen auf Basis UTMS

Die Pflege der Studiendaten im Studienmonitor liefert eine Datenbasis, die auf verschiedenste Art und Weise wieder verwendet und weiter verarbeitet werden kann. Der Einsatz und die gewonnen Informationen auf Basis dieser Daten werden in den nächsten Kapiteln beschrieben.

Häufig spielt in diesem Zusammenhang der Begriff Erstdiagnose eine Rolle. Beispielsweise ist für die DKH ein Patient ein Neupatient bzw. hat

eine onkologische Erstdiagnose, wenn in einem Kalenderjahr folgende Ereignisse stattfinden [19]:

- Diagnosestellung
- Beginn der Therapie am Krebszentrum

Für andere Organisationen oder aufgrund interner Vorgaben sind abweichende Definitionen der Erstdiagnose möglich.

Die Identifikation dieser Neupatienten geschieht über den Datenbestand von CREDOS. In CREDOS sind das zeitliche Auftreten und die medizinische Diagnose (Tumorentität) verknüpft.

4.5 Unterstützung bei Dokumentation

Eine Aufgabe der Dokumentare und der Mitarbeiter der Studienzentralen ist unter anderem die Erstellung und Überwachung der Studiendokumentation in Hinblick auf Vollständigkeit und Korrektheit.

4.5.1 Studienliste

Ein zentrales Werkzeug für Dokumentare und Studienverantwortliche ist die so genannte "Studienliste". Diese Liste wird vollständig aus den Daten des UTMS aufgebaut und durch ein Exportprogramm zur Verfügung gestellt. Die Liste dient dem Überblick über alle Studien am Klinikum und deren Charakteristika. Die Liste kann mit und ohne Auflistung der eingeschlossenen Patienten bereitgestellt werden. Diese sortierbaren und filterbaren Listen sind ein wichtiger Bestandteil der Arbeit der Dokumentare und erlauben einen guten Überblick über die Studienaktivitäten der einzelnen Fachabteilungen.

4.5.1.1 Plausibilitäten im UTMS

Die Studie ist das zentrale Objekt des Datenmodells. Dies bedeutet, dass ohne existierenden Eintrag in der Studientabelle keine abhängigen Objekte angelegt werden können. Die Pflege von z.B. Dokumenten, rekrutierten Patienten oder Wirkstoffen setzt die angelegte Studie

voraus. Um die Studiendokumentation aufgrund fehlender Werte nicht zu blockieren, wurde auf enge Plausibilitäten und Pflichtfeldprüfungen in den Oberflächen verzichtet.

Die Umsetzung der Plausibilitäts- und Vollständigkeitsprüfungen geschieht nachgelagert in einem iterativen Verfahren mit der Anwendung von Prüfungen auf den Datenbestand. D.h. in regelmäßigen Zyklen werden nicht abgeschlossene Studiendokumentationen geprüft. Das CCCU analysiert die Fehler, bereinigt diese oder fordert die entsprechenden Informationen von der studierendurchführenden Stelle ein.

Ziel des Verfahrens ist es, eine möglichst vollständige und konsistente Studiendokumentation zu erhalten. In Abhängigkeit des Studiendesigns und der Studienparametrierung werden unterschiedliche Kernfelder geprüft. Registerstudien benötigen beispielsweise keine Zustimmung der Bundesoberbehörde. Zeitliche Inkonsistenzen werden bei Interventionsstudien durch Anwendung des nachfolgenden Zeitschemas aufgedeckt. Der Studienbeginn muss nach der Zustimmung von BOB und Ethikkommission liegen.

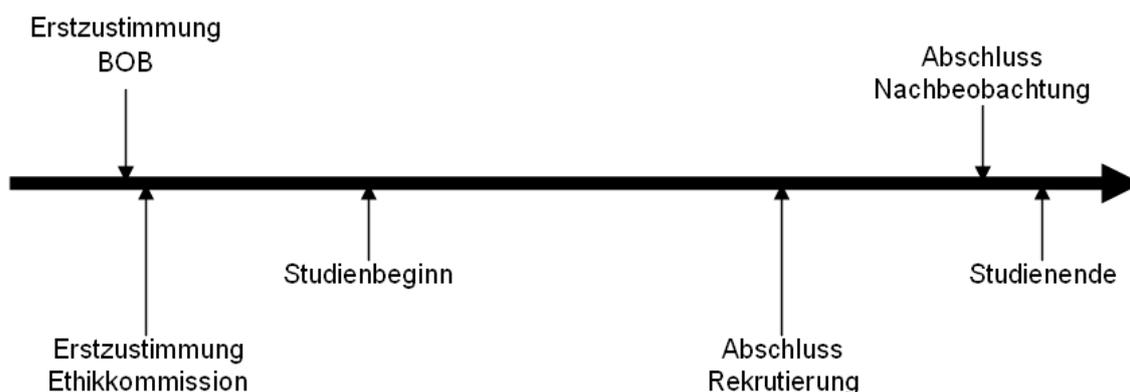


Abbildung 24: beispielhafter zeitlicher Ablauf klinischer Studien

Studienübergreifende Plausibilitäten werden ebenfalls in dieses Verfahren integriert. Parallele Einschlüsse desselben Patienten in zwei Interventionsstudien werden nicht unterstützt.

4.5.1.2 Plausibilitäten im CCCU Datenbestand

Wie in Kapitel 4.2 skizziert, ist das UTMS ein Modul der CCCU und Klinik Softwarelandschaft. Die Verknüpfung und Betrachtung des Gesamtdatenbestandes bietet neue Möglichkeiten der Konsistenzprüfung.

Für Studien mit der Strategie „First Line“ dürfen die eingeschlossenen Patienten nicht schon früher an einer Studie zur selben Entität teilgenommen haben. Bis auf begründete Ausnahmen weisen Abweichungen auf eine Falscherfassung oder auf einen inkorrekten Einschluss in die Studie hin.

Zu den Studien werden die als Einschlusskriterium definierten Diagnoseschlüssel erfasst. Diese können mit den im KIS und CREDOS zum Patienten erfassten Diagnosen abgeglichen und Differenzen identifiziert werden. Die Übereinstimmung mindestens einer der Diagnosen des Patienten mit den Studiendiagnosen in den ersten drei Stellen des ICD Codes wird dabei geprüft.

4.6 Ermittlung potentieller Studienteilnehmer

Bei der Planung der Studiendurchführung ist die Anzahl potentiell in eine Studie mit spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien in einem bestimmten Zeitraum rekrutierbarer Patienten für die Aktivierung eines Studienzentrums neben anderen Kriterien entscheidend. Dabei ist es unerheblich, ob es sich um eine akademisch initiierte Studie (IIT) oder eine Pharma-gesponserte Studie handelt. Im Studienprotokoll ist der Zeithorizont mit Meilensteinen der Studiendurchführung in der Regel explizit dargestellt. Die Meilensteine umfassen unter anderem Datumsangaben zu „First-patient-in“, „Last-patient-in“, „Last-patient-last-visit“. Diese Kennzahlen sind notwendig für die rationale Ressourcenplanung. Die Datenbestände des UTMS und CREDOS liefern dazu wichtige Anhaltspunkte zur Gesamtanzahl potentieller Patienten mit spezifischen Diagnosen (Haupteinschlusskriterien), Therapielinie wie

Erstlinientherapie oder Zweit- und Höhere Therapielinie sowie Studieneinschlüsse in vergleichbare Studien in der Vergangenheit. Dabei bieten die Systeme beschreibende Statistiken zu Häufigkeiten im zeitlichen Verlauf, um Veränderungen über die Zeit Rechnung zu tragen. Über die retrospektiven Betrachtungen der verfügbaren Patientenpopulationen und tatsächlichen Studieneinschlüssen hinaus können durch gezielte Abfragen der am Klinikum in Behandlung befindenden Patienten potentielle Studienteilnehmer identifiziert werden.

Diese Abfragen werden in einem BI System durchgeführt. Dort sind die Daten von UTMS, CREDOS, ULTIMA und KIS in verknüpfter Form verfügbar. Zeitliche Bezüge werden durch das Datum der Erstdiagnose, dem Einschlussdatum in eine Studie sowie den Behandlungstagen im KIS hergestellt. Eine konkrete Fragestellung kann wie folgt aussehen: Für eine Interventionsstudie der Phase I/II werden Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (ICD-Gruppe: C92) und hohem Risiko gesucht. Im Zeitraum 01.03.2012 bis 31.12.2013 sollen am Prüfzentrum (mindestens) 9 Patienten für diese Studie rekrutiert werden. Gibt es am UKU ausreichend Patienten dieses Krankheitsbildes, um bei entsprechender durchschnittlicher Rekrutierungsrate die geforderten Patienteneinschlüsse zu erreichen?

Die Identifikation potentieller Studienteilnehmer ist nicht nur im Vorfeld bei der Initiierung klinischer Studien wichtig. Bei der rückwirkenden Betrachtung wird diese Größe mit abgegrenztem, zeitlichem Bezug als Grundmenge für die Ermittlung der relativen Häufigkeit für die Studienteilnahme verwendet. Ein Beispiel hierfür sind die Einschlussquoten bei onkologischer Erstdiagnose im Sinne der DKH, d.h. mit einer kalenderjährlichen Betrachtungsweise.

4.7 Studienstatistiken

4.7.1 Onkologische Studien am Universitätsklinikum Ulm

Vor Einführung des UTMS gab es keinen klinikweiten, häufig auch keinen abteilungsbezogenen Überblick der aktiven und abgeschlossenen Studien. In UTMS wurden die aktuellen Studien und rückwirkend alle Studien erfasst, deren Ende im Jahr 2009 oder später lag. Durch die Implementierung des UTMS erfolgt nun in standardisierten Abfragen der gruppierte Auszug der zentralen Studientabelle.

Tabelle 5: Anzahl onkologischer Studien in den einzelnen Fachabteilungen

	Inter- ventions- Studien	Anwendungs- beobachtung	Register- studie	Ohne Angabe	gesamt
Abteilung					
Allgemeinchirurgie		1			1
Dermatologie	5			1	6
Frauenheilkunde	35	6	1	1	43
Innere Medizin 1	46	3	3		52
Innere Medizin 2	24	7		1	32
Innere Medizin 3	161	8	12	2	183
Kinderheilkunde	28	1	15	1	45
Neurochirurgie	2				2
Strahlentherapie	8	1	2		11
Urologie	12	2	6		20
gesamt	321	29	39	6	395

(Quelle: CCCU Studienliste, Stand 10.05.2012)

Mit dieser Tabelle können keine direkten Rückschlüsse auf die aktuellen Studienaktivitäten der einzelnen Abteilungen gezogen werden, da keine zeitliche Komponente und kein Bezug zur Anzahl der rekrutierten Patienten vorliegt. Allerdings kann v.a. mit Einbeziehung der Ausprägung der Spalte Interventionsstudien ein Eindruck gewonnen

werden, in welchen Abteilungen ein besonderes Augenmerk auf die Weiterentwicklung der Therapien gelegt wird.

4.7.2 Patienten mit onkologischer (Erst-)Diagnose in klinischen Studien

Beispielhaft für detaillierte Auswertungen wird im Folgenden der Appendix 11 B des Folgeantrags an die DKH [11] mit differenzierten Zahlen zu den Studien und deren Teilnehmern dargestellt. Die Auswertung betrachtete Patienten mit Erstdiagnose einer onkologischen Diagnose, weil diese im Sinne einer engen Definition klar identifizierbar war. Darüber hinaus zeigt eine hohe Rate an Studieneinschlüssen bei Erstdiagnosen ein großes Interesse der Wissenschaftler an der Verbesserung der Therapien an. Die Zahlen wurden für die verschiedenen Entitäten in eigenen Zeilen ausgewiesen. Neben den absoluten und relativen Zahlen der Studienteilnehmer unter den Neuerkrankungen dieser Entität wurden noch Informationen zur Studie und den Prüfern ausgegeben. Die Rekrutierungszahlen in Anwendungsbeobachtungen (Phase IV) und Biomarkerstudien waren hierbei nicht von Bedeutung, es wurden nur Interventionsstudien der Phasen I, II und III berücksichtigt. Die Rolle des UKU bei der Studiendurchführung wurde durch die Unterscheidung akademisch initiierten Studien mit LKP in Ulm bzw. extern und Industrie gesponserten Studien erreicht. Die Zahlen in der Spalte „Gesamtzahl Patienten mit Neudiagnosen für Krankheit“ wurde aus CREDOS-Daten ermittelt, die Rekrutierungszahlen und die Differenzierung wurden aus UTMS geliefert.

In nachfolgender Tabelle 6 sind die Zahlen der Jahre 2009 bis 2011 zusammengefasst.

Tabelle 6: Rekrutierungszahlen in Interventionsstudien bei Neudiagnosen, Stand 02.05.2012

	Jahr	Anzahl Neu-diagnosen am UKU gesamt	Investigator initiated Trials				Industry Initiated Trials	
			Anzahl Studienpatienten				Anzahl Studienpatienten	
			Leiter klinische Prüfung am CCCU		Leiter klinische Prüfung nicht am CCCU			
			absolut	relativ	absolut	relativ	absolut	relativ
Darmkrebs	2009	118	0	0,0%	10	8,5%	0	0,0 %
	2010	143	2	1,4%	1	0,7%	0	0,0 %
	2011	107	5	4,7%	0	0,0%	0	0,0%
Magen	2009	57	0	0,0%	1	1,8%	5	8,8%
	2010	43	0	0,0%	0	0,0%	3	7,0%
	2011	39	0	0,0%	0	0,0%	1	2,6%
Bauchspeicheldrüse	2009	65	0	0,0%	5	7,7%	8	12,3
	2010	51	0	0,0%	5	9,8%	0	0,0%
	2011	59	0	0,0%	2	3,4%	3	5,1%
Speiseröhre	2009	39	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	2010	26	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	2011	36	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Schilddrüse	2009	85	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	2010	52	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	2011	70	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Lymphom	2009	247	1	0,4%	66	26,7%	5	0,0%
	2010	238	2	0,8%	56	23,5%	13	5,5%
	2011	226	1	0,4%	49	21,7%	0	0,0%
Leukämie	2009	187	5	2,7%	33	17,6%	26	13,9%
	2010	219	18	8,2%	29	13,2%	63	28,8%
	2011	197	52	26,4%	18	9,1%	27	13,7%

Diese Auswertung erlaubt den Vergleich der Studienaktivität über die Jahre. Über die relative Häufigkeit kann die Veränderung über die Jahre bewertet werden.

Zur besseren Illustration wurden im Nachfolgenden die Daten exemplarisch für drei Entitäten grafisch dargestellt und analysiert.

Auf der linken Größenachse werden die relativen Häufigkeiten der Einschlüsse in die unterschiedlichen Gruppierungen angezeigt. Die Anzeige erfolgte kumuliert in Blöcken eines Säulendiagramms. Auf der

rechten, sekundären Größenachse sind als Liniendiagramm die Anzahl der Patienten mit Neudiagnose angezeigt.

Zur Vereinfachung werden die Ausprägungen wie folgt abgekürzt:

Investigator Initiated Trial/LKP am CCCU	IIT/CCCU
Investigator Initiated Trial/LKP nicht am CCCU	IIT
Industry Initiated Trial	IndIT

4.7.2.1 Leukämie

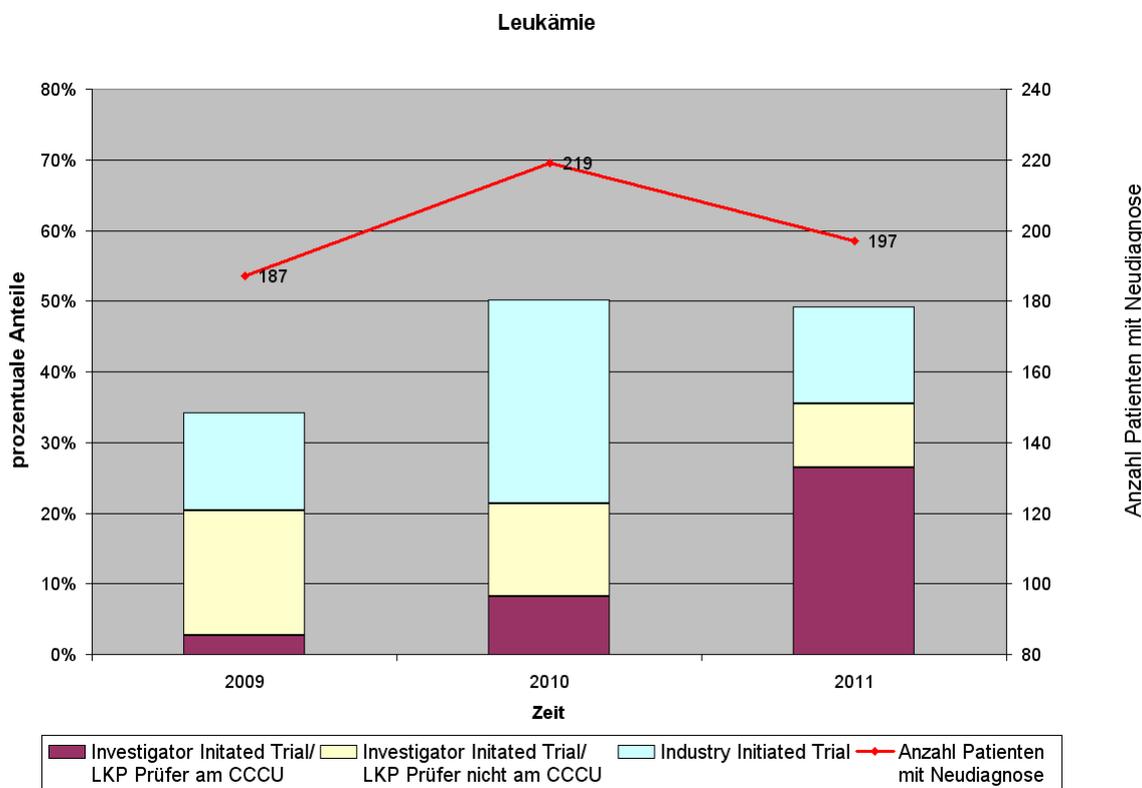


Abbildung 25: Entwicklung Studieneinschlüsse Neudiagnosen bei Leukämie (prozentuale Anteile: Histogramm; Anzahl Patienten: rote Linie)

Die Einschlussquote bei dieser Entität ist von 2009 zu 2010 deutlich angestiegen, darüber hinaus kam es über die drei Jahre zu einer signifikanten Verschiebung der Anteile hin zu akademisch initiierten Studien mit LKP am UKU. Die Steigerung in akademisch initiierten Studien ging vor allem zu Lasten der Industrie-gesponserten Studien.

4.7.2.2 Lymphome

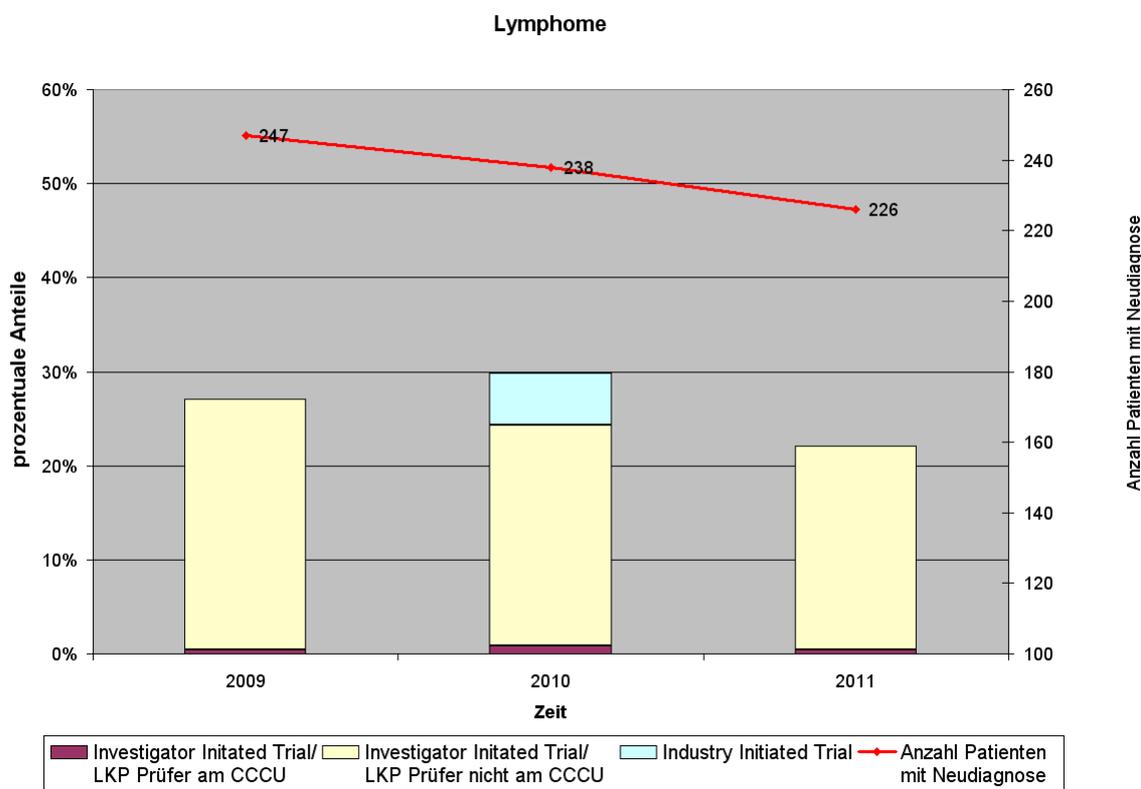


Abbildung 26: Entwicklung Studieneinschlüsse Neudiagnosen bei Lymphomen (prozentuale Anteile: Histogramm; Anzahl Patienten: rote Linie)

Die Gesamtzahl der Patienten mit Erstdiagnose und die relative Einschlussquote bei Lymphomen sind über die letzten drei Jahre leicht gesunken.

Einschlüsse in akademisch-initiierte Studien mit LKP am UKU spielten fast keine Rolle, eine Steigerung war nicht zu verzeichnen. Die Rekrutierungen fand v.a. in akademisch-initiierten Studien mit LKP außerhalb des CCCU statt, d.h. das UKU war Prüfzentrum. Der kleine Anteil an Industrie-gesponserten Studien befand sich im einstelligen Prozentbereich und war im Jahr 2011 auf 0% zurückgegangen.

4.7.2.3 Speiseröhrenkrebs

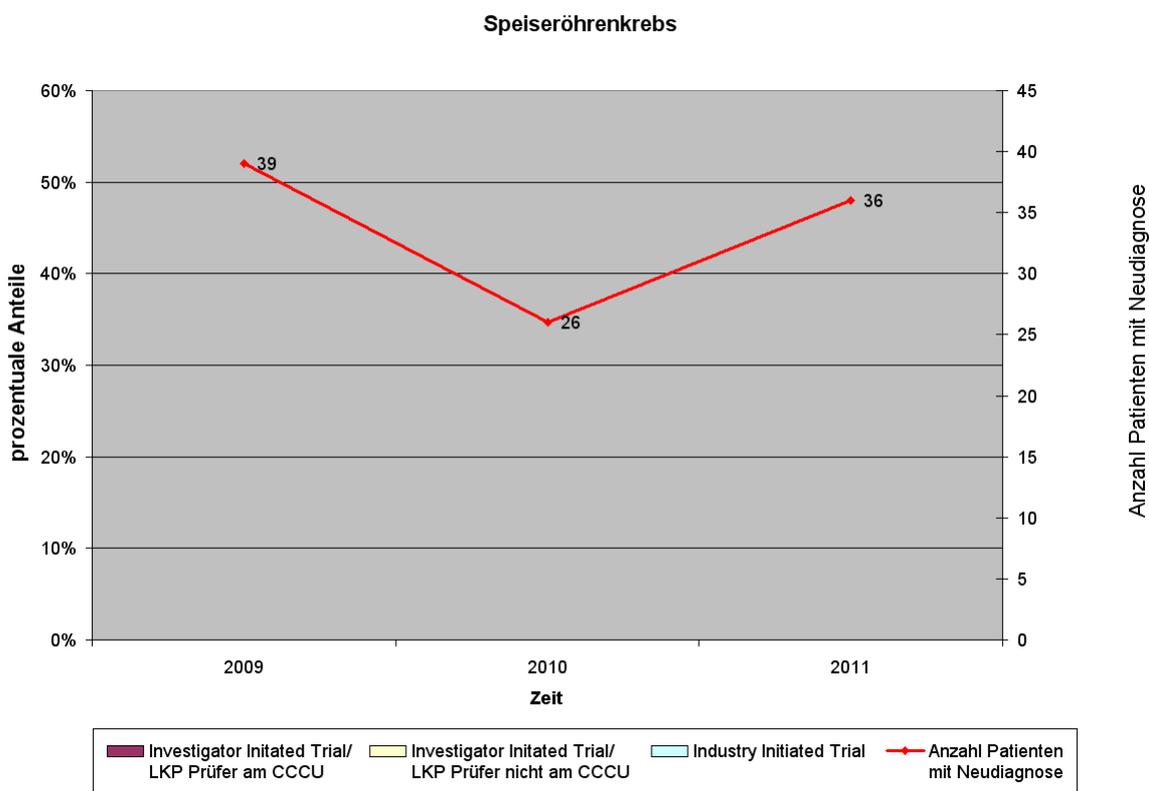


Abbildung 27: Entwicklung Studieneinschlüsse Neudiagnosen bei Speiseröhrenkrebs (prozentuale Anteile: Histogramm; Anzahl Patienten: rote Linie)

Bei onkologischen Erkrankungen der Speiseröhre waren im gesamten Zeitraum von 2009 bis 2011 keine Einschlüsse von Patienten mit Neudiagnosen in Interventionsstudien zu verzeichnen.

4.7.3 Meldung an Krebszentren

Die Erstellung dieser Statistiken diene nicht nur internen Zwecken und Darstellung der Aktivitäten für die DKH, sondern sie sind auch wertvolle Informationen und Datengrundlage für die Studienzentren im Rahmen einer Zertifizierung als Krebszentrum.

Exemplarisch für die verschiedenen Krebszentren wird der Erhebungsbogen für Darmkrebszentren [17] dargestellt. Folgende Unterpunkte des Studienmanagements werden über das UTMS abgedeckt.

- 1.7.1: Liste verfügbarer Studien

-
- 1.7.2: namentliche Angabe studienbeauftragter Ärzte
 - 1.7.6 Anteil Studienpatienten

4.8 Entitäts- und zeitbezogene Aussagen

Den Fachabteilungen werden die oben beschriebenen Studienlisten für ihren Bereich zur Verfügung gestellt. Diese Listen enthalten neben den Studiengrunddaten die eingeschlossenen ICD-10 Diagnoseschlüssel, die Anzahl der Gesamtpatienten und die Aufgliederung der Patienteneinschlüsse nach Kalenderjahren.

Für die Abteilung eröffnet diese Übersicht die Möglichkeit diagnosenbezogene Beurteilungen durchzuführen

4.9 Außenwirkung

Patienten informieren sich zunehmend besser und intensiver über ihre Erkrankung und die angebotenen Behandlungsmöglichkeiten. Diese sind von Klinik zu Klinik unterschiedlich und beeinflussen häufig die Wahl des behandelnden Arztes bzw. Krankenhauses. Das Studienangebot einer Klinik spiegelt die Behandlungsschwerpunkte und die Fortschrittlichkeit der Behandlung wider. Die mögliche Teilnahme an einer Studie ist ein Faktor bei der Meinungsbildung, da dies, wie in Kapitel 1.1 beschrieben, eine Verbesserung der Behandlungsqualität und eine Erhöhung der Überlebenschance bedeuten kann.

Das CCCU bietet auf seinen Internetseiten umfangreiche Informationen zu den aktuellen klinischen Studien an. Auf dem aktuellen Studienbestand sind kombinierte Suchen nach Entitäten, Strategien und Studiendesign sowie eine Freitextsuche möglich.

Die Detailinformationen zu den einzelnen Studien werden ausschließlich durch einen entsprechenden Export des UTMS bereitgestellt.

Kurztitel	LE-MON-5 / RV-MDS-PI-409 (MDS)
EudraCT-Nr	2008-001866-10
Titel	Multizentrische, einarmige, offene Phase II Studie zur Erfassung der Sicherheit und Feststellung von Progressions-Markern einer Monotherapie mit Lenalidomid (Revlimid®) bei Patienten mit MDS (IPSS low oder intermediate-1) und einer isolierten Deletion 5q (Del(5q)) (LE-MON-5)
Titel engl.	A multicenter, single-arm, open-label phase II study of the safety of lenalidomide monotherapy and markers for disease progression in patients with IPSS low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes (MDS) associated with an isolated deletion 5q cytogenetic abnormality (del 5q)
Studiendesign	prospektiv, multizentrisch national, offen, Phase II, Interventionsstudie, nicht randomisiert
Strategie	kurativ, 1st line
Ansprechpartner	PD Dr. med. Richard Schlenk
Klinik	Innere Medizin III

Abbildung 28: Export Studieninformationen im Internet[54]

Das Erstellen der Seiten geschieht halbautomatisch. Durch einen regelmäßigen Export sind die Informationen im Internet (offen, Rekrutierung kürzlich beendet) immer aktuell und basieren auf keinem losgelösten, redundanten Datenbestand.

4.10 Qualitätsindikatoren

4.10.1 Die UTMS Anwendung bei der Prüfung von Qualitätszielen des Zentrums für klinische Studien im CCCU

Das Qualitätsziel mit erster Priorität des Zentrums für klinische Studien im CCCU ist die Prüfung der Eignung einer Studienteilnahme von Patienten mit neu diagnostizierten onkologischen Erkrankungen in den entsprechenden Tumorboards. Dabei soll eine Rate von mehr als 80% erreicht werden [8]. Für die Kontrolle der Zielerreichung ist das Zusammenspiel aller drei CCCU-Systeme notwendig. CREDOS liefert die Grundmenge neu diagnostizierter Tumorerkrankungen. In ULTIMA wird die Durchführung der Prüfung dokumentiert. Ein Ankreuzfeld „Prüfung auf Studieneinschluss“ reicht für die Kontrolle des eigentlichen Ziels. In ULTIMA wird darüber hinaus die empfohlene Studie bzw. deren ID dokumentiert. Ein Kontrollmechanismus für die Umsetzung der

Empfehlung zur entsprechenden Studienteilnahme des Patienten im UTMS ist somit geschaffen. Die relative Häufigkeit ist hier das Maß für die Umsetzung der Empfehlungen.

Für spezielle Erkrankungen sind unter diesen Patienten feste Quoten für Studieneinschlüsse als zweites Qualitätsziel definiert. Bei Tumoren des Gastrointestinaltraktes ist die Vorgabe „>10%“ und bei hämatologisch/hämato-onkologischen Erkrankungen liegt das Soll bei „>50%“ [8].

4.10.2 Qualifikation der Prüfarzte

Die Ethikkommission Ulm stellte bis zur 16. Novelle des AMG, konform zu AMG und MPG, Anforderungen an die Zulassung eines Prüfarztes. Bei der Antragstellung musste der vorgesehene Arzt den Nachweis einer zweijährigen Tätigkeit in Klinischen Prüfungen erbringen [21].

Mithilfe einer Liste aller Studien, an denen ein Arzt beteiligt war, konnte dieser Nachweis automatisiert erstellt werden.

4.10.3 Grad der Erreichung der Rekrutierungsvorgaben

Beim Design einer klinischen Studie ist die geplante Rekrutierungszahl, auch Fallzahl genannt, entscheidend für die Auswertbarkeit einer Studie. Sie ist immer vor Beginn der Studie festgelegt und mit Begründung im Studienprotokoll festgehalten. Die Überprüfung der Rekrutierungsrate ist ein wichtiger Aspekt im Rahmen des internen administrativen Monitorings, da abgeschätzt werden kann, ob die im Protokoll getroffenen Annahmen bezüglich der Studiendauer erreicht werden können [47].

Auf der Registerkarte Patienten werden die Sollwerte des Prüfzentrums erfasst und mit den bereits rekrutierten Patienten ins Verhältnis gesetzt. Nachfolgende Tabelle 7 stellt dies exemplarisch dar.

Tabelle 7: relative Häufigkeiten der Rekrutierung bei aktuell rekrutierenden Studien

Studie/ EudraCT Nummer	Studien- beginn	Anzahl rekrutierte Patienten UKU	Anzahl zu rekrutierende Patienten UKU	Relative Häufigkeit
AMLSG 17-10 - CIARA - KS- 2009-003 2010-021719-18	15.03.2012	1	9	11,1%
AMLSG 14-09 - DECIDER - 00332 2009-009916-33	16.11.2011	6	8	75%
ARD12130 2011-001616-57	16.01.2012	4	2	200%

(Stand: 10.10.2012)

Für die Studie AMLSG 14-09 – DECIDER 00332 sieht die zeitliche Entwicklung der absoluten Zahlen folgendermaßen aus:

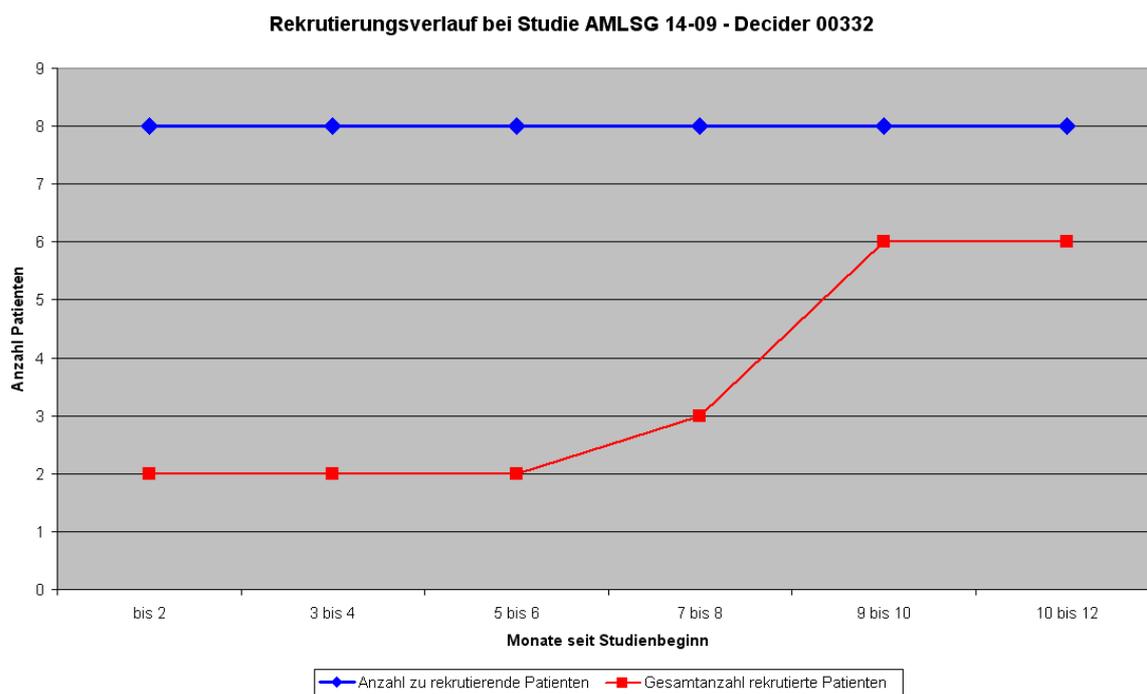


Abbildung 29: Rekrutierungsverlauf Studie AMLSG 14-09 – Decider 00332

Der zuständige Prüfarzt kann mithilfe Grafiken dieser Art den Rekrutierungsverlauf überwachen.

5 Diskussion

Mit dem UTMS wurde eine zentrale und strukturierte Plattform zur Studiendokumentation entwickelt. Die Anwendung ist ein Baustein in der EDV-Systemlandschaft des CCCU mit direkter Integration in das KIS. Die Vorgaben des AMG und der GCP-V sowie der zunehmende Bedarf an strukturierten Daten in Bezug auf klinische Studien hatten einen starken Einfluss auf die Gestaltung des UTMS und die verfolgten Ziele. Neben der Datenerfassung und -aufbereitung war ein vorrangiges Ziel die Schaffung eines Werkzeugs zur Unterstützung und Erleichterung der täglichen Arbeit in klinischen Studien für Studiendokumentare, Studienassistenten und Prüfärzte.

5.1 Bewertung der Integration und klinikweiter Verfügbarkeit

Eine zentrale Forderung an das zu entwickelnde System war eine möglichst tiefe Integration in das KIS und in das zugrunde liegende SAP ERP System. Durch die Verwendung bestehender Infrastruktur und vorhandener Verknüpfungsobjekte wurde eine schnelle Umsetzung der Entwicklung und ein Mehrwert für die Anwendung erreicht. Insbesondere mussten durch die Verwendung der vorhandenen Infrastruktur keine Schnittstellen geschaffen und betrieben werden, was die Entwicklung stark beschleunigt hat.

Die Applikationsserver des SAP-Systems übernehmen die Rolle der Webserver. Dadurch kann der Aufruf sowohl innerhalb der SAP-GUI als auch in einem Internetbrowser geschehen. Innerhalb einer SAP-GUI Anmeldung benötigt man keine zusätzliche Authentifizierung, im Browser geschieht die Authentifizierung über den KIS-Account. Dadurch wurde keine zusätzliche und parallele Benutzerverwaltung benötigt. Die SAP-Benutzererkennung wird auch für CREDOS und ULTIMA verwendet, dadurch hat der Anwender mit einem Benutzerkonto Zugriff auf alle Systeme. Für die Administration der Benutzer und deren

Berechtigungen werden die standardisierten und geregelten Verfahren des KIS angewendet.

Neben den Referenzen der klinischen Daten, wie Patient und Geschäftspartner wurden viele weitere SAP Standardobjekte als Fremdschlüssel in der Datenmodellierung verwendet. Im UTMS werden modulübergreifende Zusammenhänge hergestellt, sowie Informationen und Dokumente zentral gesammelt. Die Anwendung ist nicht nur für klinisch tätige Mitarbeiter, sondern auch für andere Berufsgruppen einsetzbar. So profitieren beispielsweise Mitarbeiter aus der Finanz- und Rechtsabteilung vom System durch genauere Informationen zu den Studien im Onlinezugriff. Die Verknüpfung der Daten im UTMS erlaubt neue Auswertungsansätze.

Das System kann innerhalb des kompletten Kliniknetzes aufgerufen werden. Das CCCU übernimmt die zentrale Pflege der Studien. Durch dieses Vorgehen ist der Erfassungsgrad der onkologischen Studien in diesem System sehr hoch. Die Dokumentation ist einheitlich. Eine zentrale Datenbank mit den kompletten Daten steht zur Verfügung.

5.2 Ziele und Metriken

Die genaue Beschreibung der Ziele und die Messung des Ausmaßes der Erreichbarkeit dieser Ziele sind wesentlich für die Planung und Umsetzung im Rahmen des Prozessmanagements. Unabhängig vom Umfeld findet man in Zusammenhang mit Zielen den Begriff SMART. SMART steht für [2]

- S spezifisch
- M messbar
- A akzeptiert
- R realistisch
- T terminiert

Für die Messbarkeit der Zielerreichung benötigt man entsprechende Metriken.

Die Verknüpfungen bzw. die Integration mit den CCCU Anwendungen CREDOS und ULTIMA bildete die Grundlage für die Erstellung wichtiger Messgrößen und damit verbunden, die Kontrolle der Zielerreichung.

CREDOS liefert die Gesamtmenge möglicher Patienten für Studieneinschlüsse in Abhängigkeit von Krankheitsbild und Diagnosezeitpunkt, ULTIMA verknüpft die in Tumorkonferenzen ausgesprochene Studienempfehlung.

5.2.1 Bewertung DKH Zielunterstützung/Erreichung

Die Anforderungen der DKH an onkologische Spitzenzentren sind breit gestreut, der Aspekt der Nachhaltigkeit ist allen gemeinsam. Mithilfe des entwickelten Systems UTMS kann die Erreichung der Ziele zum einen valide dokumentiert werden, zum anderen unterstützt das System in der täglichen klinischen Arbeit die Zielerreichung.

Die Zuordnung der Patienten zu Studien in einer zentralen Datenbasis ist die notwendige Voraussetzung, um aussagekräftige und valide Daten über die Rekrutierung von Patienten in klinische Studien zu erhalten. Die absolute Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer liefert das UTMS. Die relative Häufigkeit der Teilnahmezahlen liefert die Verknüpfung mit CREDOS. Für eine aussagekräftige Datengrundlage war eine vollständige und rückwirkende Dokumentation der aktuellen und abgeschlossenen Studien durch das CCCU notwendig. Durch die Gruppierung nach Kalenderjahren und die kontinuierliche Fortschreibung der Daten über die Jahre erhielt man Zahlen, mit denen sich die Entwicklung der Studieneinschlüsse gut nachvollziehen und messen lässt. Die zugehörige Metrik in Form der relativen Häufigkeit der Studieneinschlüsse ist ein geeignetes Maß, um die Aktivitäten im Überblick darzustellen.

Ein weiteres Ziel der DKH ist die intensivierete Verknüpfung von Behandlungsdaten mit Forschungsergebnissen. Die im KIS gespeicherten Informationen bieten hier viel Potential. Operative Eingriffe liegen als Prozedurenschlüssel (OPS-CODE) vor und die applizierten Mengen an Wirkstoffen und Blutprodukten sind als Materialverbrauch dokumentiert. Eine Verknüpfung dieser Daten und Auswertungen auf dieser Datenbasis ist für die nächste Entwicklungsstufe des UTMS geplant.

5.2.2 Bewertung Qualitätsindikatoren und Metriken

Das Zentrum für klinische Studien im CCCU hat Qualitätsziele definiert, die v.a. auf der oben beschriebenen Verknüpfung der drei CCCU Anwendungen basierend, klar messbar sind. Die Prüfung der Eignung einer Studienteilnahme von Patienten mit neu diagnostizierten, onkologischen Erkrankungen in den entsprechenden Tumorkonferenzen und das Erreichen einer Quote von über 80% ist Inhalt des ersten Ziels. Die Umsetzung der Studienempfehlung in Form eines Studieneinschlusses beschreibt das zweite Ziel mit Mindestanforderungen in Form von relativen Häufigkeiten entsprechend der Tumorentitäten (siehe Kapitel 4.10.1). Mithilfe des UTMS sind diese Werte einfach erchenbar und die Erreichung der Ziele kann kontinuierlich gemessen werden. Durch die Verknüpfung „Empfehlung Studienteilnahme“ und mit der dokumentierten Rekrutierung des Patienten in eine klinische Studie erhält man über diese relative Häufigkeit ein Maß für die Umsetzung der Empfehlungen.

Neben diesen fest implementierten Zielen gibt es weitere messbare Faktoren, die Qualitätsmerkmale darstellen. Eine hohe Quote bei der Erreichung vorgegebener Patientenzahlen in klinischen Studien (absolut/relativ) kann positiv bei der Bewerbung als Prüfzentrum gegenüber Sponsoren verwendet werden. Quantitative Aussagen zur

Verfügbarkeit qualifizierter Prüfarzte für die unterschiedlichen Krankheitsbilder sind ebenfalls eine positive Größe.

Die hier und in den vorangegangenen Kapiteln dargestellten Messgrößen basieren auf den Daten des UTMS bzw. auf einem erweiterten Datenbestand. Auf dieser Basis lassen sich weitere Ziele und zugehörige Messgrößen ableiten. Beispielsweise ist der Anteil von vorzeitig beendeten Studienteilnahmen durch *Widerspruch* ein mögliches Maß für die Qualität der Rekrutierung und Aufklärung. Die Anzahl der verletzten Plausibilitäten bei der Studiendokumentation ist ein Maß für Vollständigkeit und Korrektheit der Studiendokumentation.

Das UTMS ist eine geeignete Grundlage, um Qualitätsmerkmale und Metriken darauf zu definieren bzw. abzuleiten.

5.3 Bewertung Unterstützung der Einhaltung gesetzlicher Vorgaben

In den ersten Kapiteln dieser Arbeit wurden die hohen gesetzlichen Ansprüche an die Studiendokumentation, an die Vorhaltung wichtiger Dokumente und an die Reaktion auf unerwünschte Ereignisse ausführlich dargestellt. Die Unterstützung zur Einhaltung dieser Vorgaben im klinischen Alltag war ein wichtiges Ziel bei der Konzeption des UTMS.

In der GCP-V sind die Begrifflichkeiten und die Einteilung unerwünschter Ereignisse definiert. Klar vorgeschriebene Meldewege und kurze Meldefristen spiegeln die Wichtigkeit der Reaktion auf unerwünschte Ereignisse wider. Diese Vorgaben sind grundlegend für eine zeitnahe Überwachung der Arzneimittelsicherheit. Zum Schutz der teilnehmenden Patienten ist gerade bei multizentrischen Prüfungen die unverzügliche Meldung eines SAE an den Sponsor sehr wichtig. Bei entsprechender Kommunikation durch den Sponsor können andere Prüfzentren bzw. deren Prüfarzte die neugewonnenen Erkenntnisse unmittelbar in den klinischen Alltag integrieren. Der automatische

E-Mailversand bei den Ereignissen *Stationäre Aufnahme* oder *Tod eines Studienpatienten* stellt eine aktive Sicherheitskomponente für die Studienzentralen dar, um die geforderte Meldefrist von 24 Stunden einzuhalten.

Die Verfügbarkeit und Vorhaltefristen von studienrelevanten Dokumenten sind weitere Punkte, die durch den Gesetzgeber eng definiert sind. Vor Einführung des Studienmonitors waren die studienrelevanten Dokumente zum Teil nur in Papierform in dezentralen Aktenordnern und Archiven verfügbar. Digitalisierte Dokumente lagen in verschiedenen Dateisystemen mit unterschiedlichen Zugriffsberechtigungen vor. Die Bereitstellung für andere beteiligte Kliniken und Personengruppen erfolgte in der Regel durch Weiterleiten der Datei, d.h. es wurden redundante Kopien verwendet. Der Zugriff auf die Dokumente, v.a. nach Ende der Studie, war häufig sehr schwierig und mit hohem Aufwand versehen.

Durch Einführung des UTMS stehen jetzt die Dokumente ubiquitär und digital zur Verfügung. Der klinikweite Zugriff auf die aktuellen Prüfprotokolle ist möglich. Auf alle anderen relevanten Dokumente besteht während und nach der Studie ein Zugriff für entsprechend berechtigte Personen. Durch Auswertung der Metadaten der Dokumente lassen sich alternative Zugriffe auf die Dateien konstruieren und somit redundante Vorhaltung vermieden.

Die Genehmigung klinischer Studien erfolgt nach einem uniformen Prozess, die Art einer zugehörigen zentralen Dokumentation ist im eigentlichen Sinne nicht definiert. Bei Interventionsstudien müssen unter anderem die Zustimmungen der BOB und der federführenden Ethikkommission vorliegen, die Studie muss in der EudraCT Datenbank registriert und die Rollen der Prüfer und des Sponsors müssen zugeordnet sein. Die Anwendung entsprechender Plausibilitäten erzeugt im UTMS Hinweise auf nicht dokumentierte, vorgeschriebene Schritte,

jedoch hat dies keine direkte Auswirkung auf die eigentliche Durchführung der Studie in der Klinik und am Patienten.

Auf Basis dieser Hinweise können neue Qualitätssicherungsprozesse eingeführt werden, wie beispielsweise ein Mindestdatensatz einer Studie vor Studieneinschluss. Systemtechnisch könnte man zur Unterstützung ein vier Augen Prinzip implementieren mit Steuerung der Studienfreigabe durch die Rechtsabteilung vor Rekrutierung des ersten Patienten. Die Einhaltung der gesetzlich vorgeschriebenen Schritte kann in diesem Verfahren durch das UTMS unterstützt werden.

5.4 Anreicherung KIS

Mit der Entwicklung des UTMS und dessen Integration ins KIS wurden Synergien und Mehrwerte für das KIS erreicht.

Vor Einführung des UTMS gab es keinerlei Informationen im KIS, dass ein Patient Teilnehmer einer klinischen Studie ist. Gerade bei Interventionsstudien bestand das Risiko, dass Ärzte, ohne direkten Bezug zur betroffenen Studie, Medikationen und Behandlungen verordneten, die nicht konform zum Studienprotokoll waren. In diesem Fall drohten dem Patienten unter anderem nicht unerhebliche, gesundheitliche Gefahren meist bedingt durch Medikamentenwechselwirkungen.

Durch die integrierte Anzeige einer aktuellen Studienteilnahme des Patienten im klinischen Arbeitsplatz werden diese Gefahren und Risiken reduziert. Die Anwender werden auf Studienteilnahme aufmerksam gemacht und haben darüber hinaus sofort direkten Onlinezugriff auf die wichtigsten Informationen. Die Aufgabe des Prüfers der Bereitstellung des aktuellen Prüfplans für alle behandelnden Personen ist somit systemtechnisch implementiert.

Das Universitätsklinikum Tübingen hat eine ähnliche Spalte in klinischen Arbeitsplätzen implementiert. Die Studienteilnahmen der Patienten

werden in einem PMD (vgl. Kapitel 3.9.2.1) dokumentiert, d.h. in einem i.s.h.med Dokument mit Bezug zum Patienten. Die Verknüpfung geschieht aus Sicht *Patient* zur Studie und wird als Studienakte bezeichnet. Der Stammsatz zur Studie im KIS ist relativ rudimentär und im Umfang nicht mit dem UTMS Stamm vergleichbar.

5.5 Außenwirkung

Die Universitätskliniken stehen zunehmend im Wettbewerb mit anderen, häufig spezialisierten Kliniken und müssen sich aktiv um Patienten bemühen. Die Durchführung klinischer Studien ist ein Aspekt mit positiver Außenwirkung [34], jedoch müssen die zugehörigen Informationen und die laufenden Aktivitäten der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden. Häufig geschieht diese Außendarstellung in Form von Internetseiten und Newslettern. Ein hoher Grad an Aktualität ist hierbei sehr wichtig, da die Besucher von Internetseiten eine höhere Aktualität als von Broschüren oder anderen Printmedien erwarten.

Vor Einführung des UTMS gab es bereits Informationen auf der Homepage des UKU und dessen Kliniken über aktuelle und rekrutierende onkologische Studien. Die Informationen waren jedoch häufig auf den Seiten der jeweiligen Klinik mit zum Teil deutlich eingeschränkter Aktualität. Durch die zentrale Erfassung und Pflege klinischer Studien in UTMS sind alle onkologischen Studien auf den Seiten des CCCU über einen Suchmechanismus verfügbar. Somit sind aktuelle und zeitnah gepflegte Daten für die Außendarstellung verfügbar, die zunehmend durch die Kliniken genutzt werden. Manche Kliniken, z.B. Innere Medizin 1, verweisen ausschließlich auf diese Suche, andere Kliniken, z.B. Innere Medizin 3, bieten weiterhin eigene statische Seiten an. Für beide Fälle stehen durch den regelmäßigen Export der UTMS-Daten aktuelle Informationen für eine maschinelle Weiterverarbeitung zur Verfügung und der Pflegeaufwand der Seiten hat sich verringert.

Für onkologische Studien am Universitätsklinikum Heidelberg findet man auf den Internetseiten ebenfalls viele Informationen. Das angegliederte *Nationale Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg* (NCT) bereitet die Studieninformationen ähnlich wie das CCCU (vgl. Abbildung 28) auf [40].

In beiden Fällen sind die angebotenen Informationen v.a. an Mediziner, d.h. an Einweiser und weniger an Patienten gerichtet.

Die Abteilung *RadioOnkologie und Strahlentherapie* am Universitätsklinikum Heidelberg verzichtet auf technische Informationen wie EudraCT-Nummer und stellt hingegen eine ausführliche Zusammenfassung sowie die wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien zur Verfügung. Darüber hinaus ist der zugehörige Patientenaufklärungs- bzw. Einwilligungsbogen mit zusätzlichen Informationen als Download verfügbar. Ein Beispiel hierfür ist die CINDERELLA Studie [53]. Dieser Ansatz der Informationsaufbereitung entspricht auch dem des Friedrich-Bauer-Instituts des Klinikums der Universität München. Dieses Institut adressiert seine Informationen an alle Gruppen, die auf die Arzt- und Therapiewahl Einfluss nehmen. Dies sind neben dem Patienten auch Angehörige, Patientenorganisationen und einweisende Ärzte [25].

Die primäre Aufgabe des UTMS ist es sicherlich nicht, die Funktion eines Content-Management-Systems für Internetauftritte zu übernehmen. Im Hinblick auf mehr Patientenorientierung und allgemeiner Verständlichkeit wäre es eine Option, ein zusätzliches Freitextfeld mit beispielsweise einer für Patienten verständlichen Zusammenfassung in das UTMS aufzunehmen.

5.6 Bewertung Unterstützung Studiendokumentation

Das CCCU bündelt gegenüber der DKH alle Aktivitäten des UKU und wurde von der DKH als onkologisches Spitzenzentrum ausgezeichnet. Das CCCU ist verantwortlich für die Dokumentation der Maßnahmen im Rahmen der Förderung und für die Erstellung von Zwischenberichten

und Folgeanträgen. Ein wichtiges Ziel des UTMS war die Unterstützung der alltäglichen Dokumentationstätigkeiten und des Reportings an die DKH zu unterstützen und zu verbessern.

Die Dokumentation onkologischer Studien geschah in den jeweiligen Studienzentren. Die Dokumentationsplattform und die inhaltliche Ausprägung waren sehr unterschiedlich und häufig in Papierform.

Durch die Einführung des UTMS ist die Studiendokumentation in einer einheitlichen Form gewährleistet. Die angebotenen Studienlisten sind mittlerweile zu einem zentralen Werkzeug der täglichen Arbeit des medizinischen Studienpersonals geworden. Der Stand der Dokumentation ist übersichtlich dargestellt und die Ansprechpartner sind vermerkt. Die aufwändige Suche nach Informationen in dezentral gelagerten Aktenordnern ist weggefallen. Mithilfe der Bemerkungen zu jeder Registerkarte können Absprachen und Festlegungen bei Unklarheiten zentral dokumentiert werden.

Die Qualität der Studiendokumentation wird durch die Anwendung von Plausibilitäten gesteigert. Nicht korrekt dokumentierte Studien werden identifiziert und die Dokumentare können gezielt nachfragen oder Unstimmigkeiten korrigieren.

Onkologische Spitzenzentren haben eine regelmäßige Berichtspflicht an die DKH und müssen sich nach Ablauf des Förderzeitraums neu bewerben. Die Datenbasis vieler geforderter Dokumente kommt aus dem UTMS und die Erstellung kumulierter Daten ist nunmehr nahezu im Onlinezugriff möglich.

5.7 Bewertung Strategieunterstützung

Die Einschnitte bezüglich der finanziellen Ausstattung öffentlicher Krankenhäuser nehmen zu und auch Häuser der Maximalversorgung wie das UKU müssen sich aus wirtschaftlichen Gründen strategisch am Markt positionieren und ihr Leistungsspektrum anpassen. Neuere

Beispiele des UKU sind der Neubau der *Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie* mit einem Ausbau des stationären Angebotes, aber auch die Schließung des chirurgischen Transplantationszentrums und der Auslagerung der ambulanten Rehabilitationsmedizin.

Mit dem UTMS steht erstmalig eine klinikweite Plattform für onkologische Studien mit entsprechender Statistikunterstützung zur Verfügung. Das CCCU, als zentrale Einrichtung für die Koordination onkologischer Behandlungen und Studien, bekommt aus diesen Statistiken wertvolle Informationen über den Studienstand und deren Entwicklung. Schwächen und Stärken der Fachabteilungen werden sichtbar. Die Studienschwerpunkte der Fachabteilungen werden identifiziert und die Studienabdeckung in den verschiedenen Krankheitsbildern wird quantifiziert. Die Verteilung der Studieneinschlüsse gruppiert nach Diagnosegruppen kann mit der gleich gruppierten Patientengesamtheit der Abteilung verglichen werden.

Bei vielen Entitäten ist die Behandlung sehr komplex und fachübergreifend. Operierende Fächer, Internisten und Radioonkologen sind gemeinsam an der Therapie beteiligt. Neue Therapieansätze sind oft nur mit speziellen Medizingeräten möglich.

Auf Basis dieser Daten können in Zusammenarbeit mit den beteiligten Klinikleitungen und der Leitung des Gesamtklinikums strategische Entscheidungen getroffen werden. Welche Entitäten sollen priorisiert werden? In welchen Bereichen sollen die Ressourcen Mitarbeiter und Medizingerätetechnik gesteigert werden? Ist es bei Berufungsverfahren notwendig, spezielle Forschungsschwerpunkte und -aktivitäten festzulegen?

Können spezielle Therapien mit dem aktuellen Portfolio des UKU angeboten werden?

Die UKU hat im Bereich onkologischer Studien Strategien entwickelt, mit der es sich auch gegenüber externen Geldgebern positioniert. Im

DKH Folgeantrag [9] sind in den Kapiteln 5 und 6 unter anderem die Forschungsschwerpunkte des CCCU und strategische Ausrichtungen beschrieben. Beispielsweise sollen in den Bereichen Leukämie/Lymphome und urologischer Krebserkrankungen spezifische Kompetenzen ausgebaut werden. In der Frauenheilkunde wird die konservative gynäkologische Onkologie durch die Schaffung einer zusätzlichen W3 Professur gestärkt.

Für Strategiebetrachtungen bei speziellen Krankheitsbildern eignet sich eine Analyse der Statistiken wie sie im Kapitel 4.7.2.3 für den Speiseröhrenkrebses erstellt wurden. In den Jahren 2009 bis 2011 gab es keinen Einschluss in Interventionsstudien im Sinne der DKH Erstdiagnosendefinition.

Die Ursache für dieses Ergebnis könnte folgende Ursachen haben:

- es gibt keine Patienten mit aktuellen Erstdiagnosen
- ausgereifte Therapieformen
- es gibt keine Studienangebote in diesem Bereich

Trotz der relativ niedrigen Häufigkeit des Speiseröhrenkarzinoms wäre durch die mögliche, jährliche Patientenpopulation von etwas über 30 Patienten, Potential für Studieneinschlüsse gegeben.

„Die Überlebensaussichten von Patienten mit Ösophaguskarzinom sind trotz erheblicher Verbesserungen in letzter Zeit nach wie vor sehr ungünstig. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen derzeit für Männer bei 16% und für Frauen bei 20%.“ [43] Die aktuellen Therapieoptionen sind noch nicht zufrieden stellend.

ClinicalTrials.gov ist die aktuell weltweit größte öffentliche Datenbank zur Registrierung von klinischen Studien als Grundvoraussetzung für eine spätere Publikation der Ergebnisse. Studien aus über 170 Ländern sind in dieser internationalen Datenbank registriert. Auch Studien des UKU werden dort registriert. Eine Suche auf *ClinicalTrials.gov* nach

Interventionsstudien mit dem Einschlusskriterium Speiseröhrenkrebs liefert diverse Treffer für rekrutierende Studien, die potentiell für Patienten mit Neudiagnosen geeignet sind. Beispiele sind Studien aus Frankreich und Großbritannien (ClinicalTrials.gov Identifier NCT01348217, NCT00450203, NCT00655876, NCT00509561). Folglich findet im europäischen Kontext klinische Forschung im Rahmen von Studien für diese Entität statt.

Betrachtungen dieser Art können als konkrete Entscheidungshilfe verwendet werden.

5.8 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Entwicklung des UTMS ist für das CCCU und das UKU eine logisch sinnvolle Weiterentwicklung zur Stärkung des onkologischen Schwerpunktes der UKU und der medizinischen Fakultät. Das System ist bei den Anwendern etabliert und ein fester Bestandteil der täglichen Arbeit geworden.

Durch die Eigenentwicklung des Systems durch das UKU und dem vorhandenen Know-How im ZIK und CCCU ist das UTMS jederzeit anpassbar und erweiterbar. Zwei weitere Registerkarten für Datenschutz und Finanzen sind schon in der Planung und letztere bereits konzipiert. Das Ziel dieser Karte ist es, den Studienverantwortlichen eine Möglichkeit zu geben, abgerechnete Leistungen und zugehörige Zahlungseingänge in einer Studie einfach nachvollziehen zu können. Erfasste Metadaten erlauben einen Zugriff auf Belege und Buchungsdaten.

Mit der Pflege der Entitäten (ICD-10 Schlüssel) zur Studie ist bereits ein grobes Selektionskriterium für die einzelnen klinischen Studien erfasst, jedoch könnte man die Erfassung von Ein- und Ausschlusskriterien erweitern, um somit im klinischen Alltag schnell verfügbare Prüfungen vorzuhalten. Zusammen mit einer intensivierten Verknüpfung der KIS Daten mit den CCCU Daten würden sich neue Möglichkeiten ergeben.

Einerseits könnte man die Mächtigkeit der Plausibilitäten erhöhen, andererseits potentielle Studienteilnehmer besser identifizieren und gezielte Rekrutierungsmaßnahmen durchführen. Ähnliche Überlegungen liegen dem Verbundforschungsprojekt *KIS-basierte Unterstützung der Patientenrekrutierung in klinischen Studien* des Bundesministeriums für Bildung und Forschung zugrunde [6]. Erste Ergebnisse ergaben im Teilprojekt Münster „eine Steigerungsrate der Rekrutierung in einigen Studien um bis zu 40 Prozent.“ [35]

Für das Rekrutierungsmanagement und administrative Studienmanagement könnte der UTMS unterstützend von den Zentrumsleitungen eingesetzt werden. Studien mit geringer bzw. hoher Rekrutierungsaktivität werden identifiziert. Bedarfsmeldungen an dienstleistende Abteilungen wie Apotheke und Radiologie können angepasst werden. Neben dem Ressourcenbedarf lassen sich aus Rekrutierungszahlen auch Rückschlüsse auf die wirtschaftliche Rentabilität einer Studie ziehen. Bei einer Studieninitiierung oder Vertragsabschluss als Studienzentrum sind immer gewisse zeitliche und monetäre Aufwände zu leisten. V.a. bei Studien mit einer erwarteten geringen Rekrutierungsrate stehen diese Fixkosten in einem sehr schlechten Verhältnis zur Patientenzahl.

Mögliche Gründe für niedrige Rekrutierungsraten sind:

- enge Ein- bzw. Ausschlusskriterien im Studienprotokoll können dazu führen, dass die im Studienprotokoll definierte Population häufig nicht mit der im klinischen Alltag vorkommenden Patientenpopulation übereinstimmt
- Ressourcenproblem: die Prüfärzte und Dokumentare können den hohen Aufwand nicht zusätzlich leisten
- Studie passt nicht mehr zur Strategie der Abteilung
- die verantwortlichen Ärzte sind bei entsprechenden Studie inaktiv

Auf Basis der Ergebnisse dieser Analysen können die Rekrutierungsaktivitäten von Studien gesteuert werden.

Das dritte Qualitätsziel des Zentrums für klinische Studien im CCCU betrifft die Prozessdauer bei der Bearbeitung von Vertragswerken im Kontext mit klinischen Studien. Die Zeit für die Prüfung und Bearbeitung in den Studienzentralen und für die nachgeschalteten Tätigkeiten in der Rechtsabteilung soll weniger als acht Wochen betragen [8]. Einfache Datumsfelder oder die Berücksichtigung der Metadaten spezieller Dokumente würden die Überprüfung dieses Ziels erlauben.

Das UTMS hat die geforderten Erwartungen in hohem Maße erfüllt. Die aufgezählten Perspektiven und Weiterentwicklungspläne sind ein Beleg für die Nachhaltigkeit des Projekts.

6 Zusammenfassung

Das Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU) koordiniert und bündelt die Aktivitäten des Universitätsklinikum Ulm (UKU) im Bereich der Onkologie. Die Unterstützung der Abteilungen bei der Durchführung klinischer Studien ist eine der Hauptaufgaben.

Vor diesem Hintergrund und den gesteigerten Dokumentationspflichten bei klinischen Studien entstand im CCCU die Anforderung, ein System zur einheitlichen, strukturierten und klinikweiten Erfassung klinischer Studien zu entwickeln. Grundlage dieser Arbeit war die Frage, ob die Entwicklung eines solchen Systems mit hoher Integrationstiefe in das Krankenhausinformationssystem (KIS) IS-H/i.s.h.med und in andere SAP Module sowie deren Stammdaten möglich ist. Die Erwartungen an das System waren:

- Unterstützung und eine verbesserte Umsetzung bei der Einhaltung gesetzlicher Vorgaben im Rahmen der Studiendurchführung
- Qualitätssteigerung bei der Studiendokumentation
- Entscheidungshilfen für strategische Planungen und Ressourcenkalkulation
- Unterstützung, Dokumentation und quantitativer Nachweis im Kontext der Deutsche Krebshilfe (DKH) Zielvorgaben

Das System sollte Metriken und Auswertemöglichkeiten für die Kontrolle der Zielerreichung zur Verfügung stellen.

Die Dokumentationsinhalte wurden aus gesetzlichen Vorschriften in Form des Arzneimittelgesetzes und der *Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen* sowie den Anforderungen des CCCU abgeleitet.

Als Entwicklungstechnik wurde *Web-Dynpro for ABAP* gewählt. Diese Technik verbindet die Vorteile des vorhandenen SAP ERP-Systems, wie z.B. das Berechtigungswesen und die Benutzerverwaltung, mit den

modernen Möglichkeiten der Oberflächengestaltung einer Webanwendung. Die Integration wurde über die Referenzierung auf Stammsätze von Patienten, Benutzern, Geschäftspartnern und Debitoren implementiert. Darüber hinaus wurden Nicht-SAP Standardobjekte und auch komplett externe Datenbestände integriert.

Das Ergebnis ist die Anwendung *Ulmer Trial Management System* (UTMS). Im UTMS werden alle onkologischen Studien zentral dokumentiert. Die Studiendokumentation ist erstmalig auf einer gemeinsamen Plattform konsolidiert. Die Ein- und Ausgabefelder sind inhaltlich auf Registerkarten gegliedert und das entwickelte Berechtigungskonzept basiert auf Ebene dieser Reiter. Teilnehmende Patienten werden mit der Studie verknüpft und Studiendokumente sind klinikweit digital verfügbar. Angewandte Plausibilitäten steigern die Qualität der Studiendokumentation und umfangreiche Auswertungen auf den erfassten Daten liefern Statistiken und Kennzahlen. Quantitative Änderungen, z.B. die Quote der Studieneinschlüsse unter Patienten mit Neudiagnose, können nachvollzogen und gemessen werden. Die Überwachung des DKH-Ziels „Einbringung von Patienten in klinische Studien“ kann kontinuierlich durchgeführt werden.

Die Einhaltung der Meldefristen bei Severe Adverse Events und die Anreicherung des KIS Dokumentationsarbeitsplatzes sind wichtige Faktoren zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit. Die erzeugten Statistiken unterstützen die Leistungsverantwortlichen bei Analyse der aktuellen Situation und strategischen Überlegungen.

Das UTMS hat sich am UKU etabliert. Erweiterungen und Anpassungen des Systems sind geplant und können durch vorhandene Mitarbeiter des UKU durchgeführt werden. Eine tiefere Verknüpfung mit Inhalten des KIS und den Systemen zur Tumor- und Tumorboarddokumentation bietet Potential für Auswertungen, Plausibilitäten und Unterstützung bei der Patientenrekrutierung.

7 Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren: Einheitlicher Onkologischer Basisdatensatz, <http://www.tumorzentren.de/onkol-basisdatensatz.html> (22.09.2012)
2. Beims M: IT-Service Management in der Praxis mit ITIL 3, Carl Hanser 2009; S.172 - 173
3. Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, Paul-Ehrlich-Instituts : 3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen. 10.08.2006
4. Bundesministerium der Justiz: "Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S.3394), das zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 28. September 2009 (BGBl. I S. 3172, (3578)) geändert worden ist"
5. Bundesministerium der Justiz, Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V), 09.08.2004
6. Bundesministerium für Bildung und Forschung: Förderung von Instrumenten- und Methodenentwicklung für die patientenorientierte medizinische Forschung, <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/4316.php#kis> (22.10.2012)
7. Caldwell PHY, Murphy SN, Butow PN, Craig JC: Clinical trials in Children, The Lancet 2004; 364:803-11
8. Comprehensive Cancer Center Ulm: QM-Handbuch der Studienzentralen im CCCU, Kapitel Leitungs-Verantwortung, Definition von Qualitätszielen, Version 1, Stand 14.07.2011
9. Comprehensive Cancer Center Ulm: Application for Renewal of Funding the Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU) by the Program for the Development of Interdisciplinary Oncology Centers of Excellence in Germany – 4th Call Issued by the Deutsche Krebshilfe – Grant Application, S.2 - 8
10. Comprehensive Cancer Center Ulm: Application for Renewal of Funding the Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU) by the Program for the Development of Interdisciplinary Oncology Centers of Excellence in Germany – 4th Call Issued by the Deutsche Krebshilfe – Progress Report, S.21
11. Comprehensive Cancer Center Ulm: Application for Renewal of Funding the Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU) by the Program for the Development of Interdisciplinary Oncology

-
- Centers of Excellence in Germany – 4th Call Issued by the Deutsche Krebshilfe – Appendices, Appendix No. 11 B
12. Datenschutzteam Universitätsklinik Ulm: Datenschutzhandbuch, Regel 12 Leitlinie für Zugriffsrechte, <http://www.klinik.uni-ulm.de/ftpdoc/dsb/handbuch/index6032.html> (08.09.2012)
 13. Deutsches Ärzteblatt: EMEA: Neue Regeln für klinische Studien mit Risikomedikamente, <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/27983> (30.06.2012)
 14. Deutsches Cochrane Zentrum, Aufgaben und Ziele, <http://www.cochrane.de/de/aufgaben-und-ziele> (27.12.2011)
 15. Deutsches Cochrane Zentrum, Evidenzbasierte Medizin, <http://www.cochrane.de/de/ebm> (27.12.2011)
 16. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Informationsverarbeitung an Hochschulen – Organisation, Dienste und Systeme – Empfehlungen der Kommission für IT-Infrastruktur für 2011 – 2015, S. 30 - 31
 17. Deutsche Krebsgesellschaft: Erhebungsbogen für Darmkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft, 21.08.2012, http://www.krebsgesellschaft.de/download/eb_darm-d1_21.08.2012.doc, S.15 – 16, (30.09.2012)
 18. Deutsche Krebshilfe: Pressemitteilung, 01.04.2009 Deutsche Krebshilfe fördert weitere Spitzenzentren der Krebsmedizin http://www.krebshilfe.de/archiv-meldungen-einzelansicht.html?&tx_ttnews%5bwords%5d=Spitzenzentren&tx_ttnews%5btt_news%5d=2699&tx_ttnews%5bbackPid%5d=313&cHash=4e7650764e (10.12.2011)
 19. Deutsche Krebshilfe: Program for the Development of Interdisciplinary Oncology Centers of Excellence in Germany, – 4th CALL FOR PROPOSALS, S.13
 20. du Bois, Pfisterer J, Kellermann L, Kreienberg R: Die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland: Welchen Einfluss hat die Teilnahme an klinischen Studien? Geburtsh Frauenheilkd 61: 863-871 (2001)
 21. Ethikkommission der Universität Ulm: Allgemeine Informationen zu Antragstellung, http://www.uni-ulm.de/fileadmin/website_uni_ulm/ethkom/allgem_Formulare/1_Allgemeine_Informationen_zur_Antragsstellung.pdf (16.08.2012)
 22. Europäische Union: Richtlinie 2005/28/EG der Kommission vom 8. April 2005, Amtsblatt der Europäischen Kommission, Kapitel 3 Artikel 17
 23. Europäische Union: Richtlinie 2003/63/EG der Kommission vom 25. Juni 2003, Amtsblatt der Europäischen Kommission, Kapitel 5.2 Absatz c)
-

24. European Medicines Agency: Guideline on Requirements for First-in-Man Clinical Trials for Potential HighRisk medicinal Products. Doc. Ref.EMA/CHMP/SWP/28367/2007 Corr., March 2007
25. Friedrich-Baur-Institut – Klinikum der Universität München – Leitbild www.baur-institut.de/institut/leitbild (10.08.2012)
26. Fröhling S, Döhner H: Chromosomal abnormalities in Cancer, N Engl J Med. 2008 Aug 14;359(7):722-34. Review. No abstract available.
27. Gamma E, Helm R, Johnson R, Vlissides J: Entwurfsmuster – Elemente wiederverwendbarer objektorientierter Software, Addison-Wesley, 2004, S. 37
28. Gell G, Schmücker P, Pedevilla M, Leitner H, Naumann J, Fuchs H, Pitz H, Köle W: SAP and Partners: IS-HTM and IS-H*medTM. Methods Inf Med 42, 2003, S. 17
29. GMP Verlag: Computervalidierung – kleiner GMP-Berater 5, Maas & Peither GMP, 2005, S. 120 - 125
30. Hamburg MA, Collins FS: The Path to Personalized Medicine, N Engl J Med 2010; 363:301-304 July 22, 2010
31. Hoffmann, U: Praxisbuch Web Dynpro for ABAP, Galileo Press, 2006, S. 34
32. International Human Genome Sequencing Consortium: Finishing the euchromatic sequence of the human genome, Nature 431, 931-945 October 21, 2004
33. Keller H, Krüger S: ABAP Objects – ABAP Programmierung mit SAP NetWeaver, Galileo Press, 2006, S.26
34. Klinische Studienzentrale, Universität Magdeburg: Das Team der neuen Klinischen Studienzentrale, <http://wasd.urz.uni-magdeburg.de/UA/dokumente/F-Bestand-12/TF022073.pdf> (10.08.2012)
35. Krüger-Brand H: Vernetzte medizinische Forschung: IT-Strategie erforderlich, <http://www.aerzteblatt.de/archiv/74548> (20.10.2012)
36. Kudraß T: Taschenbuch Datenbanken, Fachbuchverlag Leipzig, 2007, S. 50 - 57
37. Loos S, Wolfschütz A, Sander M. Albrecht M.: Evaluation von Fördermaßnahmen der Strukturförderung im Bereich der patientenorientierten klinischen Forschung (Studie für das Bundesministerium für Bildung und Forschung), IGES Institut GmbH, Berlin 24.10.2011, S.43
38. Mehrwald C: SAP Business Information Warehouse 3, dpunkt, 2003, S. 3

39. Maier M: Generierung von Dialogen zur Standardisierung und Beschleunigung der Entwicklung von Systemen zum Disease Management in der Gastroenterologie. Dissertation, Fakultät Mathematik und Wirtschaftswissenschaften, Universität Ulm: 1998, S.61
40. Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg: Aktuelle Studien, http://www.nct-heidelberg.de/de/aerzte/studien/studien_aktuell.php?c=17 (22.10.2012)
41. Ofenloch D, Schwaiger R: Einstieg in Web Dynpro ABAP, Galileo Press 2009, S.33. 38-40, 80-85, 345
42. Richter E A: Wissenschaftsbetrug: Der Fall Bezwoda. (PDF), Dtsch Arztebl 2000; 97(12): A-752
43. Robert Koch Institut/Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V: Krebs in Deutschland 2007/2008, 8.Ausgabe (PDF), S.28
44. SAP Developer Network: Web Dynpro ABAP, <http://www.sdn.sap.com/irj/sdn/nw-wdabap> (04.01.2012)
45. Sickmüller B: Klinische Arzneimittelprüfungen in der EU, Editio Cantor 1998, S. 9 - 11
46. Schlenk RF, Ganser A, Döhner K: Prognostic and Predictive effect of molecular and cytogenetic aberrations in acute myeloid leukemia. ASCO Educational Book 2010;228-232
47. Schumacher M; Schulgen G: Methodik klinischer Studien, Springer 2007; 172, 207-208, 277
48. Schott G; Pachtl H; Limbach U; Gundert-Remy U; Ludwig W; Lieb K: Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen – Teil 1: Qualitative systematische Literaturübersicht zum Einfluss auf Studienergebnisse, -protokoll und -qualität, Dtsch Arztebl Int 2010; 107(16): 279-85
49. Schott, G; Pachtl, H; Limbach, U; Gundert-Remy, U; Lieb, K; Ludwig, W: Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen – Teil 2: Qualitative systematische Literaturübersicht zum Einfluss auf Autorschaft, Zugang zu Studiendaten sowie auf Studienregistrierung und Publikation, Dtsch Arztebl Int 2010; 107(17): 295-301
50. Siemens AG: Produktbroschüre i.s.h.med basis –das ganzheitliche Krankenhausinformationssystem für effiziente Kommunikation und wirtschaftliches Arbeiten im Krankenhaus, Freigabe 10. April 2012, S. 9
51. The Stationery Office: Expert Scientific Group on Phase One Clinical Trials, 30th November 2006

-
52. Universitätsklinikum Heidelberg, Apotheke
<http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Klinische-Studien.116597.0.html> (21.09.2012)
 53. Universitätsklinikum Heidelberg, RadioOnkologie und Strahlentherapie: CINDERELLA Studie, <http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/CINDERELLA.124252.0.html> (22.10.12)
 54. Universitätsklinikum Ulm, CCCU, klinisch-onkologische Studien
<http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/innere-medizin/klinik-fuer-innere-medizin-iii/home/studienzentrale/therapiestudien/mds.html> (Suchergebnis)
http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/zentren/cccu/home/fuer-mediziner/klinische-studien.html?no_cache=1 (22.10.12)
 55. Universitätsklinikum Ulm, CCCU, Ulmer Tumorzentrum Spitzenzentrum der Krebsmedizin, <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/zentren/cccu/home/ueber-das-cccu/spitzenzentrum-der-krebsmedizin.html> (27.12.2011)
 56. Universität Ulm, Checkliste AMG auf Homepage der Ethikkommission, <http://www.uni-ulm.de/ethikkommission/dateien/formulare/01.%20Formulare%200gem%E4%DF%20neuer%20Gesetzeslage/Checkliste%20AMG.doc>, (30.12.2011)
 57. Universität Ulm, Statut der Ethikkommission der Universität Ulm, 20.07.2006, http://www.uni-ulm.de/fileadmin/website_uni_ulm/ethkom/allgem_Formulare/6_Statut_der_Ethikkommission_Ulm.pdf (16.05.2012), 1 - 3

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammenwirken ERP/KIS Module (übernommen aus [50])	13
Abbildung 2: Web-Dynpro-Programmiermodell (übernommen aus[41], S.33)	15
Abbildung 3: Table-Control	18
Abbildung 4: Registerkarten Control	18
Abbildung 5: Domänenkonzept	19
Abbildung 6: SAP-Integrationsszenario	37
Abbildung 7: ER-Diagramm der primären Daten	38
Abbildung 8: Suchhilfe Sponsor	45
Abbildung 9: Kopfbereich	46
Abbildung 10: Registerkarte Beschreibungen	46
Abbildung 11: Registerkarte Details	47
Abbildung 12: Registerkarte Patienten	48
Abbildung 13: Registerkarte Dokumente	50
Abbildung 14: Registerkarte Behörden	52
Abbildung 15: Registerkarte Organisation/Freigabe	53
Abbildung 16: Registerkarte Rechtsabteilung	53
Abbildung 17: Bemerkung zu Registerkarte	54
Abbildung 18: Tabellenhistorie	58
Abbildung 19: CCCU-Modul Integration (übernommen aus[10])	60
Abbildung 20: E-Mail bei stationärer Aufnahme	61
Abbildung 21: Logik bei Aufnahmenachricht	62
Abbildung 22: klinischer Arbeitsplatz: Ikone bei Studienteilnahme	63
Abbildung 23: Übersicht einzelner Studie	64
Abbildung 24: beispielhafter zeitlicher Ablauf klinischer Studien	67
Abbildung 25: Entwicklung Studieneinschlüsse Neudiagnosen bei Leukämie	73
Abbildung 26: Entwicklung Studieneinschlüsse Neudiagnosen bei Lymphomen	74
Abbildung 27: Entwicklung Studieneinschlüsse Neudiagnosen bei Speiseröhrenkrebs	75
Abbildung 28: Export Studieninformationen im Internet[54]	77
Abbildung 29: Rekrutierungsverlauf Studie AMLSG 14-09 – Decider 00332	79

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Notation der Komplexitätsgrade (übernommen aus [39])	29
Tabelle 2: Soll-/Ist Rekrutierungszahlen für Studien	49
Tabelle 3: Berechtigungsmatrix	57
Tabelle 4: E-Mails bei stationären Aufnahmen, Juli 2010 – Juni 2012	62
Tabelle 5: Anzahl onkologischer Studien in den einzelnen Fachabteilungen	70
Tabelle 6: Rekrutierungszahlen in Interventionsstudien bei Neudiagnosen,	72
Tabelle 7: relative Häufigkeiten der Rekrutierung bei aktuell rekrutierenden Studien.	79

10 Anhang

An: René Steinbock CCCU Albert-Einstein-Allee 23 Fax: 0731/500 56055	<small>Integratives Tumorzentrum des Universitätsklinikums und der Medizinischen Fakultät</small> Comprehensive Cancer Center  Ulm
---	--

Antrag auf Berechtigung für Zugriff auf Studienmonitor im CCCU

(bei Fragen bitte die 56090 anrufen)

Name _____
 Vorname _____
 Mitarbeiternummer _____
 Telefon _____
 für den Zeitraum vom ____ bis ____

SAP-Zugang vorhanden JA NEIN

Abteilung: _____

Funktion: _____

Ziel / Grund _____

als Studienverwalter (Ändern)
 Studienanwender (Nur Lesen)
 Studienadministrator (alles)
 Studienbeteiligter passiver Anwender _____
 Sonstige _____

Berechtigung für Studienmonitor (wird vom CCCU ausgefüllt)

Rolle	
-------	--

_____ Datum, Unterschrift <u>Abteilungsleitung</u>	_____ Datum, Unterschrift <u>AntragstellerIn</u>
---	---

_____ Datum, Unterschrift <u>LeiterIn KKR</u>	_____ Datum, Unterschrift <u>SAP-Verwaltung-CCCU</u>
--	---

Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Entstehung dieser Arbeit unterstützt und immer wieder motiviert haben.

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen meiner beruflichen Tätigkeit am Zentrum für Information und Kommunikation (ZIK) des Universitätsklinikums Ulm und in Zusammenarbeit mit dem Comprehensive Cancer Center Ulm. Mein Dank gilt allen Kolleginnen und Kollegen beider Institutionen für die konstruktive und kollegiale Zusammenarbeit.

Besonderen Dank gilt Herrn Rainer Mannes, der großen Anteil an der Initiierung dieses Projektes hatte. Herzlichen Dank an Frau Karin Schluß, sie hat meinen Weg positiv beeinflusst.

Meinen Vorgesetzten am ZIK, Direktor Herr Franz Jobst und Abteilungsleiter Herr Michael Hausner, gilt ebenfalls ein herzliches Dankeschön. Sie unterstützten mich unbürokratisch bei meinem Zeitmanagement.

Vielen Dank Herrn Prof. Dr. med. Richard Schlenk für die unkomplizierte und spontane Bereitschaft die Betreuung dieser Arbeit zu übernehmen. Ich fühlte mich sehr gut betreut.

Herzlichen Dank an Prof. Dr. rer. nat. Franz Schweiggert für die Übernahme des Koreferats.

Den Dank an meine Familie möchte ich zuletzt nicht vergessen. Meine Frau Claudia und meine Töchter Lilly, Mira und Jule unterstützten mich toll, auch wenn sie auf gemeinsame Zeit verzichten mussten.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.