

B.-M. Bellach
Robert Koch-Institut, Berlin

Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP)

Eine Mitteilung der Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie (DAE)

Vorwort

Eine international zusammengesetzte Kommission, die im Auftrag des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zusammengetreten war, formulierte im Dezember 1997 unter anderem folgenden Auftrag: "Wissenschaftliche Fachgesellschaften sollen für ihren Wirkungsbereich Maßstäbe für gute wissenschaftliche Praxis erarbeiten, ihre Mitglieder darauf verpflichten und sie öffentlich bekannt geben."

Die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE) hat daraufhin im Verlauf ihrer Mitgliederversammlung am 17. März 1998 die Arbeitsgruppe "Epidemiologische Methoden" beauftragt, einen Entwurf für "Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP)" zu erarbeiten. Ein erster Entwurf dieser Empfehlungen wurde während eines zweitägigen Workshops im Mai 1999 am Robert Koch-Institut in Berlin öffentlich diskutiert. Die sich aus der Diskussion ergebenden Korrekturen und Modifikationen wurden von einem Redaktionskomitee umgesetzt und dem Vorstand der DAE sowie den Vorständen der wissenschaftlichen Fachgesellschaften GMDS, DGSMF und der Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft zur Kenntnis gegeben. In einem ausführlichen Konsensus-Verfahren entstanden die hier vorliegenden

Empfehlungen, die von allen beteiligten Fachgesellschaften im Februar 2000 endgültig verabschiedet wurden.

Die "Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP)" werden in einer Kurz- und in einer Langversion zur Verfügung stehen. Die Kurzversion soll eine prägnante Übersicht vermitteln und umfasst deshalb nur die elf Leitlinien und die zugehörigen Empfehlungen. Die Langversion, die auf der DAE-Webseite (<http://medweb.uni-muenster.de/institute/epi/dae>) publiziert ist, enthält darüber hinaus Erläuterungen zu jeder Leitlinie. Im Verlauf einer zweijährigen Erprobungsphase sollen die Leitlinien auf ihre Praktikabilität überprüft werden. Es ist beabsichtigt, ihre Eignung für die Sicherung guter epidemiologischer Praxis nach diesem Zeitraum zu evaluieren und sie bei Bedarf zu überarbeiten.

Adressaten dieser Leitlinien und Empfehlungen sind alle Personen, die sich mit der Planung, Vorbereitung, Durchführung, Auswertung und Beurteilung epidemiologischer Studien beschäftigen, sowie Institutionen der Forschungsförderung und Auftraggeber epidemiologischer Forschung. Grundlage der hier vorgeschlagenen Leitlinien und Empfehlungen sind bereits existierende und allseits akzeptierte Standards in der epidemiologischen Forschung, die im allgemeinen auch international Anwendung finden. Die Ausformulierung

einzelner Leitlinien und Empfehlungen erfolgte dabei in dem oben beschriebenen Konsensus-Prozess.

Gegenstand epidemiologischer Studien ist die Untersuchung der Bedingungen von Gesundheit sowie von Ursachen, Auftreten, Verlauf und Folgen von Erkrankungen in menschlichen Populationen bzw. in definierten Bevölkerungsgruppen. Epidemiologische Untersuchungen haben primär einen beob-

Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie (DAE), in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS), Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMF) Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft (DR-IBS).

Bärbel-Maria Bellach, Robert Koch-Institut Berlin, Hans-Werner Hense, Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Universität Münster, Wolfgang Hoffmann, Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin.

Unter Mitarbeit von: Wolfgang Ahrens, Birgit Babitsch, Heiko Becher, Maria Blettner, Sabine Brasche, Hermann Brenner, Gottfried Enderlein, Karin Halina Greiser, Ingeborg Jahn, Karl-Heinz Jöckel, Wolf Kirschner, Thomas Kohlmann, Angela Liese, Matthias Möhner, Ulrich Mueller, Ralf Reintjes, Andreas Stang, Matthias Wjst

Dr. B.-M. Bellach
Robert Koch-Institut, Postfach 65 02 80,
13302 Berlin

achtenden Charakter und sind deshalb von randomisierten Interventionsstudien in der klinischen Forschung zu unterscheiden.

Die hier vorliegenden Leitlinien sollen dazu dienen, einen Qualitätsstandard für die epidemiologische Forschung in Deutschland zu etablieren. Sie sollen helfen, Unredlichkeit und wissenschaftliche Fälschung zu vermeiden und einen vertrauensvollen Umgang unter Wissenschaftlern zu gewährleisten. Dennoch sollen die Leitlinien kein enges und starres Handlungskorsett sein, welches die Freiheit der wissenschaftlichen Forschung in der Epidemiologie bedrohen würde. Vielmehr soll durch sie ein Handlungskorridor definiert werden, in dem sich epidemiologische Forschung in ihren vielfältigen Varianten und Anwendungsbereichen voll entfalten kann.

So ist es durchaus möglich, dass es in speziellen Fällen zu begründeten Abweichungen von den Leitlinien kommen kann und manchmal sogar muss. Die explizite Benennung dieser Abweichung und ihre valide Begründung stellt dann sicher, dass diese Abweichung mit einer guten epidemiologischen Praxis in Einklang steht. Obgleich viele der beschriebenen Elemente schon lange Zeit zur guten wissenschaftlichen Praxis in der Epidemiologie zählen, werden die Leitlinien insbesondere im Hinblick auf zukünftig geplante und durchzuführende Studien ihre volle Bedeutung erlangen.

Es ist wichtig, dass sich jeder in der Epidemiologie Tätige die Grundzüge guter wissenschaftlicher Praxis bewusst macht und sie im täglichen Handeln umsetzt. Gravierende Fälle wissenschaftlicher Unredlichkeit bringen die Wissenschaft selbst in eine große Gefahr, denn sie können das Vertrauen der Öffentlichkeit ebenso untergraben wie das Verhältnis der Wissenschaftler untereinander. Gerade die Epidemiologie baut jedoch auf diesen beiden Grundelementen auf. Die "Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP)" sollen dies auch für die Zukunft gewährleisten.

Leitlinie 1 (Ethik)

Epidemiologische Untersuchungen müssen im Einklang mit ethischen Prinzipien durchgeführt werden und Menschenwürde sowie Menschenrechte respektieren.

Die ethischen Prinzipien ergeben sich aus den nationalen und internationalen Rechtsgrundlagen über allgemeine Menschen- und Bürgerrechte sowie über Patienten-, Probanden- und Forscherrechte. Diese ethischen Prinzipien sind in der epidemiologischen Forschung auch dann anzuwenden, wenn eine explizite rechtliche Verpflichtung hierzu nicht besteht.

Empfehlung 1.1

Vor der Durchführung einer epidemiologischen Studie soll die Stellungnahme einer Ethikkommission eingeholt werden.

Grundlagen der Begutachtung sind in der Checkliste zur ethischen Begutachtung epidemiologischer Studien (Deutsche Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie, Entwurf 1999, <http://medweb.uni-muenster.de/institute/epi/dae>) niedergelegt.

Leitlinie 2 (Forschungsfrage)

Die Planung jeder epidemiologischen Studie erfordert explizite und operationalisierbare Fragestellungen, die spezifisch und so präzise wie möglich formuliert sein müssen. Die Auswahl der zu untersuchenden Bevölkerungsgruppen muss im Hinblick auf die Forschungsfrage begründet werden.

Die Forschungsfrage ist unverzichtbarer Ausgangspunkt einer Beurteilung des potentiellen Nutzens einer epidemiologischen Studie. Anhand der Forschungsfrage muss erkennbar werden, ob und inwieweit eine Untersuchung einem medizinischen oder naturwissenschaftlichen, präventiven, gesundheits- oder sozialpolitischen oder sonstigen gesellschaftlichen Interesse dient bzw. einen vergleichbaren anderen Nutzen verspricht.

Die explizite Formulierung der Forschungsfrage ist wesentliche Voraussetzung für Planung und Bewertung des Studiendesigns und der Erhebungsinstrumente, aber auch des Zeit- und Kostenrahmens der geplanten Untersuchung. Die Operationalisierbarkeit der Forschungsfrage ermöglicht erst die Auswahl, Entwicklung und Verwendung geeigneter Designelemente einer epi-

miologischen Studie (Auswahl der Untersuchungsgruppe, Erhebungsinstrumente, Fallzahlschätzung zur vorgegebenen Genauigkeitsanforderung etc.).

Die Präzisierung und Spezifizierung der Forschungsfrage ist Voraussetzung für die Erschließung und Auswertung der vorhandenen wissenschaftlichen Evidenz im Vorfeld einer Untersuchung. Sie hilft damit, obsoleete Hypothesen und unbeabsichtigte Doppeluntersuchungen zu vermeiden.

Empfehlung 2.1

Wenn in einer Studie Hypothesen konfirmatorisch geprüft werden sollen, müssen diese vor Beginn der Studie formuliert werden.

Die Anwendung analytischer statistischer Verfahren setzt die a priori Formulierung der zu testenden Hypothesen voraus. Grundlage dieser Hypothesen ist eine operationalisierbare und quantifizierbare Forschungsfrage. In analytischen Studien muss diese vor dem Beginn der Studie formuliert werden.

Bei hypothesenprüfenden Studien muss die Auswahl der Studienteilnehmer so erfolgen, dass die Voraussetzungen der anzuwendenden statistischen Verfahren erfüllt sind.

Leitlinie 3 (Studienplan)

Grundlage einer epidemiologischen Studie ist ein detaillierter und verbindlicher Studienplan, in dem die Studiencharakteristika schriftlich festgelegt werden.

Die Erstellung eines Studienplans (Arbeitsplan, engl. study protocol, study plan) vor Beginn einer Studie ist eine wesentliche methodische Voraussetzung für die Qualität der Studie. Der Studienplan ist eine Zusammenstellung der wichtigsten Angaben, die für die Beantragung und Beurteilung der Studie als Forschungsvorhaben und für ihre Durchführung notwendig sind.

Bestandteile des Studienplans sollten sein:

- Die Fragestellung und Arbeitshypothesen,
- Der Studientyp,
- Die Studienbasis (Zielpopulation) und Studienpopulation,
- Der Studienumfang und dessen Begründung,

Empfehlungen

- ▶ Auswahl- und Rekrutierungsverfahren der Studienteilnehmer,
- ▶ Definition sowie das Mess- und Erhebungsverfahren für die Zielvariablen (Endpunkte, engl. endpoints, outcome variables),
- ▶ Expositionen bzw. Risikofaktoren,
- ▶ potentielle Confounder und Effektmodifikatoren,
- ▶ Datenerfassungs- und Archivierungskonzeption,
- ▶ Auswertungsstrategie einschließlich der statistischen Modelle,
- ▶ Maßnahmen zur Qualitätssicherung,
- ▶ Maßnahmen für die Gewährleistung des Datenschutzes und ethischer Prinzipien,
- ▶ Zeitplan mit Festlegung der Verantwortlichkeiten.

Empfehlung 3.1

Der Studientyp soll beschrieben und seine Wahl angemessen begründet werden.

- ▶ Die Wahl des Studientyps ist von den sich aus der Fragestellung ergebenden methodischen Gesichtspunkten (Häufigkeit der betrachteten Erkrankungen und der interessierenden Einflussfaktoren, Skalierung der Zielvariablen, Möglichkeiten der Vermeidung von Verfälschungen) und den zur Verfügung stehenden Ressourcen (Zugänglichkeit von Datenquellen, Patienten und Kohorten, Aufwand, Dauer) abhängig. Eine wichtige Bedeutung haben unter Umständen auch publizierte Studien mit vergleichbarer Zielstellung.

Empfehlung 3.2

Die Studienbasis und das Auswahlverfahren der Studienteilnehmer sollen beschrieben und angemessen begründet werden.

- ▶ Sowohl die interne Validität als auch die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse sind in hohem Maß von der Wahl der Studienbasis und dem Auswahlverfahren der Studienteilnehmer abhängig. Unterschiede in den Häufigkeiten der zu untersuchenden Erkrankungen oder Einflussfaktoren sowie der Verfügbarkeit oder der Vergleichbarkeit von erhobenen Informationen zwingen oftmals dazu, die Studienbasis auf bestimmte Teilpopulationen einzu-

grenzen. Sowohl Einschluss- als auch Ausschlusskriterien sollten a priori definiert und angemessen begründet werden. Zum Beispiel sind Studiendesign und Untersuchungsmethodik so anzulegen, dass die geschlechtsspezifischen Aspekte des Themas bzw. der Fragestellung angemessen erfasst und entdeckt werden können. Bei Themen und Fragestellungen, die beide Geschlechter betreffen, ist eine Begründung erforderlich, wenn nur ein Geschlecht in die Studien eingeschlossen wird.

Empfehlung 3.3

Bereits bei der Planung epidemiologischer Studien soll möglichen Verzerrungen (Bias) der Ergebnisse entgegen gewirkt werden.

- ▶ Bereits bei der Planung einer Studie sollten Maßnahmen zur Abwehr von Biases ergriffen werden, die durch Selektion, Confounding etc. entstehen können. Dazu zählen zum Beispiel das Matching oder eine Einschränkung der Variabilität von Störfaktoren oder aber die Erfassung von Informationen, die zur Kontrolle von Confounding erforderlich sind. Zur Abschätzung der Auswirkungen von Messfehlern auf das Studienergebnis können zusätzliche Erhebungen zur Durchführung von Sensitivitätsanalysen geplant werden.

Empfehlung 3.4

Das Konzept zur Minimierung und Kontrolle potentieller Selektionsverzerrungen auf Grund von Nichtteilnahmen und Nichtverfügbarkeit der Daten zu ausgewählten Studienteilnehmern soll im Studienplan festgehalten werden.

- ▶ Ein solches Konzept schließt eine probandenbezogene Dokumentation der Gründe für die Nichtteilnahme oder den nachträglichen Ausschluss aus der Studie ein. Im Verlauf der Studie sollte versucht werden, Minimalinformationen auch von den Nichtteilnehmern zu erhalten. Ziel der Erfassung ist es, Richtung und Ausmaß eines möglichen Selektionsbias auf Grund des Non-response abzuschätzen. Bei Kohortenstudien sind die Gründe des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie zu erfassen. Zur Dokumentation der Nichtteilnahme

müssen vorab die verschiedenen Kategorien der Nichtteilnahme definiert werden. Für eine detaillierte Response-Analyse sollten sowohl erfolgreiche als auch erfolglose Kontaktversuche nach Art, Inhalt und Zeitpunkt dokumentiert werden. Zur Vermeidung von Selektionseffekten ist eine stratifizierte Analyse des Rücklaufs, z.B. nach Geschlecht, notwendig.

Empfehlung 3.5

Alle interessierenden Variablen sollen präzise definiert und möglichst standardisiert operationalisiert werden. Für die Bestimmung sind möglichst valide und reliable Mess- und Erhebungsinstrumente einzusetzen.

- ▶ Neben der qualitativen Beschreibung sollten insbesondere für Expositionen auch Angaben zur Quantität und zum zeitlichen Verlauf gemacht werden. Krankheiten bzw. Todesursachen sollen anhand international anerkannter diagnostischer Standards definiert und kodiert werden. Zusätzlich sollen für Klassifikationen von Diagnosen und Schweregraden international anerkannte Schlüssel verwendet werden (z.B. ICD, TNM, NYHA-Klassifikation etc.).

Die Validität und Reliabilität der eingesetzten Instrumente sollte differenziert (z.B. nach Geschlecht) beschrieben bzw. geprüft werden. Nach Möglichkeit sind standardisierte, bereits validierte Instrumente zu verwenden. Die Wahl der eingesetzten Mess- und Erhebungsinstrumente sollte stets begründet werden.

Grundsätzlich sollen alle Datenquellen, aus denen Informationen für die Studienpopulationen gewonnen werden, beschrieben werden (Krankenhausentlassungsdiagnosen, Todesbescheinigung, Probandenbefragungen, Arbeitsplatzbeschreibungen betriebsärztlicher Stellen etc.).

Empfehlung 3.6

Im Studienplan ist eine Begründung und quantitative Abschätzung des Studienumfangs anzugeben.

- ▶ Die Abschätzung des Studienumfangs (Probandenanzahl, bei Kohortenstudien auch Beobachtungsdauer) dient nicht nur dazu, den veranschlagten Aufwand (Kosten, Arbeits-

zeit etc.) für die Beantwortung der epidemiologischen Fragestellung zu beziffern. Es sollte darüber hinaus gezeigt werden, dass zwischen Aufwand und Nutzen (im Sinne der zu erwartenden Genauigkeit der Aussage aus dem gewählten statistischen Analyseverfahren) ein angemessenes und in gewissem Sinne auch optimales Verhältnis besteht.

Die dieser Abschätzung zugrundeliegenden Annahmen, zum Beispiel zur erwarteten Effektstärke, zur Prävalenz der Exposition, zum α - und β -Fehler etc., sollen explizit angegeben werden.

Empfehlung 3.7

Ergänzend zum Studienplan sollten in einem Operationshandbuch sämtliche organisatorischen Festlegungen zur Vorbereitung und Durchführung der Studie einschließlich der Erhebungsinstrumente dokumentiert werden.

Bei allen epidemiologischen Studien sollte ein Operationshandbuch angefertigt werden. Neben den eingesetzten Erhebungsinstrumenten sollten hierin vorab organisatorische Vorgaben zu Zeitplan, Ablauf, Personaleinsatz, Methoden der Kontaktaufnahme und Rekrutierung der Studienteilnehmer, technischen Abläufen (z.B. Laboruntersuchungen) formuliert werden. Darüber hinaus sollten auch die Vorbereitungsschritte wie Interviewerschulung, die organisatorischen Maßnahmen der Qualitätssicherung und -kontrolle sowie die prozessbegleitende Evaluation beschrieben werden.

Empfehlung 3.8

Für die Auswertungsphase der Studie sind ausreichende zeitliche und personelle Ressourcen vorzusehen.

Die sachgemäße Analyse der Daten epidemiologischer Studien ist nur möglich, wenn genügend Zeit sowie fachlich geeignetes Personal in ausreichendem Umfang zur Verfügung steht. Nur so sind große "Datenfriedhöfe" vermeidbar.

Leitlinie 4 (Probenbanken)

In vielen epidemiologischen Studien ist die Anlage einer biologischen Proben-

bank notwendig bzw. sinnvoll. Hierfür und für die aktuelle und vorgesehene zukünftige Nutzung der Proben ist die dokumentierte Einwilligung aller Probanden erforderlich.

In vielen epidemiologischen Studien ist es notwendig bzw. sinnvoll, Banken biologischer Proben (z.B. Serum, Vollblut, andere Körperflüssigkeiten und -gewebe) anzulegen. Selbst bei unmittelbar während der primären Studienlaufzeit durchgeführten Analysen der Proben ist häufig eine simultane Analyse aller Proben nach Abschluss der Probandenrekrutierung erforderlich, um ein einheitliches labortechnisches Vorgehen unter Wahrung höchstmöglicher Qualitätsstandards zu gewährleisten. Da sich die Rekrutierung der Probanden in den meisten epidemiologischen Studien über einen längeren Zeitraum erstreckt, ist die Gewinnung von biologischen Proben daher fast immer mit einer sich zumindest über die primäre Studienlaufzeit erstreckenden Anlage einer Probenbank verknüpft.

Darüber hinaus ist es in vielen Fällen sinnvoll, biologische Proben auch über die primäre Studienlaufzeit hinaus in Probenbanken aufzubewahren. Dies ermöglicht u.a. die Re-Analyse und Prüfung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei Zweifeln an der Validität der primären Laboranalysen, die spätere Durchführung zuverlässigerer bzw. differenzierterer Analysen zu den primären Fragestellungen der Studie unter Nutzung zwischenzeitlich weiterentwickelter und verbesserter Labortechniken oder die Analyse zusätzlicher, zwischenzeitlich identifizierter Marker, die als potentielle eigenständige Risikofaktoren sowie als potentielle Effekt-Modifikatoren oder Confounder von Bedeutung sein können. Das Postulat zur Sicherstellung einer langfristigen Asservierung und der Möglichkeit späterer Untersuchungen biologischer Proben stellt sich insbesondere in prospektiven Langzeit-Kohortenstudien, deren Auswertung in vielen Fällen Jahrzehnte nach der primären Gewinnung der biologischen Proben erfolgt.

Zugleich ist sicherzustellen, dass die Probanden über die Aufbewahrung und die aktuelle und geplante künftige Nutzung der biologischen Proben umfassend informiert werden. Die Modalität

ten einer eventuellen Mitteilung der Ergebnisse von Laboranalysen an die Probanden sowie die Sicherstellung der Vertraulichkeit der Ergebnisse sind eindeutig zu regeln. Dies betrifft insbesondere die Bestimmung von Parametern mit hoher individueller Bedeutung für Krankheitsrisiken, Diagnose, Prophylaxe und Therapie, z.B. bestimmte genetische Analysen.

Empfehlung 4.1

Die verantwortliche Institution und die verantwortlichen Personen, die für die Führung der Probenbank zuständig sind, sollen den Probanden gegenüber benannt werden. Dabei sollen Art und Menge des entnommenen biologischen Materials zusammen mit Lagerungsform, -ort und -dauer beschrieben werden. Die Probanden sind über die Eigentumsverhältnisse an dem entnommenen Material aufzuklären.

Interessenkonflikte, etwa im Rahmen kommerzieller Kooperationen, sind anzugeben. Die Aufklärung soll stets das Angebot enthalten, jederzeit die Lagerung von Material in der Probenbank zu widerrufen, solange keine vollständige Anonymisierung erfolgt ist.

Empfehlung 4.2

Bei der Nutzung von in Probenbanken asserviertem Material für primär nicht geplante Fragestellungen sind die Leitlinien für GEP erneut zu berücksichtigen.

Vor der Durchführung späterer, zum Zeitpunkt der Probandenaufklärung noch nicht absehbarer Untersuchungen sind die Voraussetzungen, wie Einholung eines erneuten informed consent, Grad der Anonymisierung, Mitteilung der Ergebnisse an die Probanden etc. unter neuerlicher Einbeziehung einer zuständigen Ethik-Kommission gesondert zu prüfen. Eine Konsequenz wäre, den Personenbezug irreversibel zu löschen, so dass keine Möglichkeit zur Re-Identifizierung mehr gegeben ist.

Leitlinie 5 (Qualitätssicherung)

In epidemiologischen Studien ist eine begleitende Qualitätssicherung aller relevanten Instrumente und Verfahren sicherzustellen.

Empfehlungen

- ▶ Zielvorgabe für die Qualitätssicherung sind die im Studienplan und Operationshandbuch festgelegten zeitlichen, organisatorischen und technischen Durchführungsregeln.

Empfehlung 5.1

In jeder epidemiologischen Untersuchung, bei der Primärdaten erhoben werden, ist zu prüfen, ob vor Beginn der Hauptstudie eine separate Pilotstudie erforderlich ist.

- ▶ Unter Pilotstudie im engeren Sinne wird hier eine Simulation der Hauptstudie oder die Überprüfung wesentlicher Elemente der Hauptstudie verstanden. Prozeduren und Verfahrensabläufe einschließlich Erhebungsmethoden werden in identischer Weise wie in der geplanten Hauptstudie, lediglich in kleinerem Maßstab, getestet und angewendet. Eine Pilotstudie wird in aller Regel erforderlich sein, wenn ein neues Erhebungsinstrument eingesetzt werden soll, eine besondere Stichprobe gezogen wurde, ungewohnte Kontaktbedingungen herrschen oder andere studienrelevante Aspekte noch unerprobt sind. Soweit erforderlich, kann auch eine Validierung von Instrumenten im Rahmen einer Pilotphase zu einer geplanten Studie erfolgen.

Die Pilotstudie sollte vor Beginn der Hauptstudie ausgewertet und dokumentiert werden, damit evtl. erforderliche Modifikationen im Studienplan und Operationshandbuch der Hauptstudie eingeführt werden können.

Empfehlung 5.2

Ergibt sich während der Durchführung einer Studie die Notwendigkeit, die dort festgelegten Verfahrensweisen zu verändern (amendment), so sind diese zu begründen, zu dokumentieren und allen Studienmitarbeitern rechtzeitig bekannt zu machen.

Empfehlung 5.3

Vor Beginn der Feldarbeit sollen die an der Datenerhebung beteiligten Personen ausführlich geschult und ausgebildet werden.

- ▶ Das Datenerhebungspersonal ist sorgfältig auszuwählen und die soziale und fachliche Qualifikation sicherzustellen. Im Verlauf der Erhebung sollte ggf. nachgeschult werden.

Empfehlung 5.4

Regeln und Erläuterungen für die Durchführung der Erhebung sollen in Form eines Erhebungshandbuches schriftlich fixiert werden und dem Erhebungspersonal zur Verfügung stehen. Das Erhebungshandbuch wird Bestandteil des Operationshandbuches.

Empfehlung 5.5

Insbesondere bei großen, zeitlich lang dauernden und multizentrischen Untersuchungen ist zu überprüfen, ob eine Qualitätssicherung der Verfahren über eine externe Person oder Institution erfolgen sollte.

Leitlinie 6 (Datenhaltung und -dokumentation)

Für die Erfassung und Haltung aller während der Studie erhobenen Daten sowie für die Aufbereitung, Plausibilitätsprüfung, Kodierung und Bereitstellung der Daten ist vorab ein detailliertes Konzept zu erstellen.

Empfehlung 6.1

Alle während der Studie erhobenen Daten (Dokumentationsbögen, Fragebögen, Mess- und Laborwerte etc.) sollen zeitnah in eine Datenbank überführt werden, die eine sichere Erfassung und Haltung der Daten gewährleistet.

- ▶ Eine Datenbankstruktur ist Voraussetzung für Datenprüfungen, die regelmäßig parallel und zeitnah zur Felderhebung durchgeführt werden müssen. So können bereits während der laufenden Feldphase qualitative und quantitative Mängel in der Datenbasis erkannt werden und entsprechende Interventionen erfolgen. Die Originalunterlagen sollten in geeigneter Form (Originale, Mikroverfilmung, elektronisch gescannt o.ä.) bis mindestens zehn Jahre nach Studienende aufbewahrt werden.

Die Erfassung von Klartexten ermöglicht die spätere Überprüfung von ver-

gebenen Kodes und macht zusätzlich die Klartexte späteren vertiefenden Auswertungen zugänglich.

Empfehlung 6.2

Der nach Prüfeingabe erhaltene Rohdatensatz soll in unveränderter Form aufbewahrt werden.

- ▶ Eine Zweit- bzw. Prüfeingabe sollte zumindest für numerische Variablen erfolgen. Bei der Prüfeingabe ist besonderes Augenmerk auf diejenigen Variablen zu richten, die einer späteren Plausibilitätsprüfung nur beschränkt zugänglich sind (z.B. Alter, Datum, Kalenderjahr).

Empfehlung 6.3

Eine Kodierung von Daten hat stets unabhängig zu erfolgen, d.h., blind für den jeweiligen Status bzw. die Gruppenzugehörigkeit der betreffenden Person.

- ▶ In vielen Fällen wird eine Kategorisierung mit anschließender Kodierung erforderlich. Jede Kodierung von Klartexten sollte anhand von Standardklassifikationen (z.B. ICD-Klassifikation, Berufsklassifikation, Branchenklassifikation) erfolgen. Als Qualitätssicherungsmaßnahme empfiehlt sich entweder eine unabhängige Zweitverschlüsselung oder aber eine zumindest stichprobenartige Nachkodierung durch eine unbeteiligte Person. Wünschenswert ist eine komplette Zweitverschlüsselung aller Rohdaten. Wo dies nicht möglich ist, kann die Kontrolle der Qualität der Verschlüsselung zunächst anhand einer Stichprobe erfolgen.

Bei der Kodierung von Daten ist darauf hinzuwirken, dass eine möglichst weitgehende Blindung bezüglich des Fall- und Expositionsstatus gewährleistet wird.

Empfehlung 6.4

Plausibilitätskontrollen erfolgen prinzipiell auf der Grundlage des prüfeingegebenen Rohdatensatzes. Eventuell erforderliche Änderungen der Variablenwerte oder die Bildung neuer Variablen sind in jedem Einzelfall schriftlich zu dokumentieren.

- ▶ Ein Teil der Plausibilitätsprüfungen kann bereits während der Dateneingabe durch entsprechende Maskensteuerung erfolgen, wobei insbesondere zulässige Wertebereiche sowie die Einhaltung der Filterführung zu prüfen bzw. sicherzustellen sind. In Einzelfällen kann zur Prüfung unplausibler Angaben auf Originalerhebungsbögen oder andere Rohdatenquellen (z.B. Tonbandaufzeichnungen von Interviews) zurückgegriffen werden.
- ▶ Die Dokumentation von Änderungen der Variablenwerte soll mindestens folgende Angaben enthalten:
 - ▶ Datum der Änderung,
 - ▶ Variablenbezeichnung,
 - ▶ alter Variablenwert,
 - ▶ neuer Variablenwert,
 - ▶ Art des Fehlers/Grund der Änderung,
 - ▶ durchführende Person.

Empfehlung 6.5

Der nach Plausibilitätsprüfung und Datenkorrektur überarbeitete Datensatz ist als Auswertungsdatensatz zu kennzeichnen und unabhängig vom Rohdaten-File zu speichern.

- ▶ Das unter Umständen erforderliche Erstellen aktualisierter Auswertungsdatensätze nach Datenkorrekturen bzw. Plausibilitätskontrollen muss eindeutig dokumentiert werden. Ein Rückgriff auf die Rohdaten muss für eine spätere Überprüfung der gewonnenen Ergebnisse jederzeit möglich bleiben.

Leitlinie 7 (Auswertung)

Die Auswertung epidemiologischer Studien soll unter Verwendung adäquater Methoden und ohne unangemessene Verzögerung erfolgen. Die den Ergebnissen zugrunde liegenden Daten sind in vollständig reproduzierbarer Form für mindestens zehn Jahre aufzubewahren.

- ▶ Die Auswertung epidemiologischer Studien soll auf der Grundlage der Festlegungen zum Auswertekonzept im Studienprotokoll zügig, valide, transparent und jederzeit für Dritte nachvollziehbar erfolgen. Die Forderung nach einer zügigen Auswertung epidemiologischer Studien ergibt sich im allgemeinen aus dem öffentlichen Interesse an diesen Resultaten.

Untersuchungen z.B. von Risiken am Arbeitsplatz oder im Zusammenhang mit Umweltbelastungen erfolgen oft im gesundheitspolitisch ausgerichteten Auftrag durch Behörden, Ministerien u.a. Diese Auftraggeber haben einen Anspruch auf die möglichst frühzeitige Fertigstellung der wichtigsten Analysen, um ihrem Auftrag einer Abwendung gesundheitlichen Schadens von der Bevölkerung effektiv nachkommen zu können.

Empfehlung 7.1

Die Auswertung zu den einzelnen Fragestellungen soll nach einem zuvor erstellten Analyseplan erfolgen.

- ▶ Der Analyseplan enthält die Spezifikation der einzubeziehenden Daten und Variablen, daneben Verfahren zur Modellauswahl und -anpassung und die anzuwendenden statistischen Methoden, Umgang mit missing data, Ausreißern etc.

Hauptfragestellungen sind vorab definierte und formulierte Studienhypothesen, die durch die Spezifikation der Forschungsfrage im Studiendesign und in der Studiendurchführung verankert sind (auch: zentrale oder Zielhypothese). Ihre Beantwortung begründet und rechtfertigt letztendlich die Durchführung der Studie. Sie sollten primär bearbeitet werden.

Empfehlung 7.2

Zwischenauswertungen sollen nur begründet durchgeführt werden.

- ▶ Epidemiologische Studien sollen mit Ausnahme von Längsschnittstudien in der Regel erst nach Abschluss der Rekrutierung sowie der Datenerhebung ausgewertet werden. Falls analytische Zwischenauswertungen geplant sind, sollten diese im Studienprotokoll erwähnt und begründet werden. Ungeplante Zwischenauswertungen können in Ausnahmefällen aufgrund drängender Forschungsfragen sinnvoll erscheinen, allerdings sind sie dann vor Analysebeginn explizit zu begründen.

Empfehlung 7.3

Die Auswertungen epidemiologischer Studiendaten sollen vor der Publikation

der Gegenprüfung unterzogen werden. Die ihnen zugrunde liegenden Daten und Programme sollen anschließend in vollständig reproduzierbarer Form archiviert werden.

- ▶ Um zu vermeiden, dass fehlerhafte Analysen Eingang in eine Publikation erhalten, empfiehlt es sich, sämtliche Ergebnisse unabhängig nachvollziehen zu lassen. Inkonsistenzen in den Resultaten zwischen ursprünglicher Auswertung und unabhängiger Gegenprüfung bedürfen der vollständigen Abklärung; Konsistenz belegt dagegen die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse auf der Basis des beschriebenen Vorgehens.

Bevor die gegengeprüften Analysen als wissenschaftliche Ergebnisse publiziert werden (Vortrag auf nationalen oder internationalen Tagungen, öffentlich zugängliche Berichte, Originalarbeit in wissenschaftlichen Zeitschriften), muss sichergestellt sein, dass diese Resultate jederzeit durch Dritte reproduzierbar sind. Dazu ist eine sichere Archivierung aller publikationsrelevanten Datensätze und Programme auf haltbaren Medien (z.B. Disketten, CDs, Bändern) wie auch in Papierform angeraten. Weiterhin besteht die Pflicht zur eindeutigen Zuweisung der Auswertung zu den verwendeten Auswertungsdatensätzen mit Namen, Erzeugungsdatum sowie Speicherort. Dazu gehört auch eine nachvollziehbare Dokumentation aller im Verfahren der Analysen erzeugten neuen Variablen (Transformationen, Verknüpfungen etc.) sowie aller Programme.

Leitlinie 8 (Datenschutz)

Bei der Planung und Durchführung epidemiologischer Studien ist auf die Einhaltung der geltenden Datenschutzvorschriften zum Schutz der informationellen Selbstbestimmung zu achten.

- ▶ Alle Personen, die im Rahmen eines Forschungsprojektes Umgang mit personenbezogenen Daten haben, müssen über Inhalte, Reichweite und Möglichkeiten der einschlägigen gesetzlichen Bestimmungen informiert sein. Bei der Forschung mit personenbezogenen Daten müssen dem Recht des Einzelnen auf informationelle Selbstbestimmung, aber auch dem Recht auf Freiheit von Wissenschaft und Forschung und dem Er-

kenntnisgewinn, der der Allgemeinheit zugute kommt, Rechnung getragen werden. Die in der Epidemiologie Tätigen sollten offensiv das Interesse der Forschung vertreten und auf Verbesserungen der Datenschutzbestimmungen bei der Nutzung personenbezogener Daten für wissenschaftliche Zwecke hinwirken.

Die Speicherung, Auswertung, Weitergabe und Veröffentlichung von vollständig oder faktisch anonymisierten Daten unterliegt keinen datenschutzrechtlichen Einschränkungen außer der Zweckbindung für wissenschaftliche Forschung und ggf. der Verpflichtung zur Löschung der Daten nach Erreichen des Forschungszwecks. Weitere Einzelheiten sind dem Papier "Epidemiologie und Datenschutz" auf der DAE-Webseite (<http://medweb.uni-muenster.de/institute/epi/dae>) zu entnehmen.

Leitlinie 9 (Vertragliche Rahmenbedingungen)

Die Durchführung einer epidemiologischen Studie setzt definierte rechtliche und finanzielle Rahmenbedingungen voraus. Hierzu sind rechtswirksame Vereinbarungen zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer sowie zwischen Partnern von Forschungsoperationen anzustreben.

Größere epidemiologische Studien sind heute in der Regel zumindest zu wesentlichen Anteilen fremdfinanziert. Geldgeber können dabei Institutionen der Forschungsförderung ebenso sein wie Auftraggeber aus dem staatlichen oder privaten Bereich. Die Satzungen einiger Forschungsinstitute geben Rahmenbedingungen für die Durchführung fremdfinanzierter Forschung vor. Auch haben viele Geldgeber bei der Vergabe von Forschungsaufträgen Vorgaben, Bedingungen und Beschränkungen zu berücksichtigen.

Empfehlung 9.1

Mit dem Auftraggeber sollten transparente und realistische Vereinbarungen getroffen werden. Bei der Vielfältigkeit der speziellen Konstellationen sind unterschiedliche Vertragsformen möglich.

Folgende Aspekte sind zu berücksichtigen:

Unabhängigkeit der Forschung. Ein laufendes Forschungsprojekt kann nicht vor dem Abschluss vom Auftraggeber beendet werden, ohne dass hierfür gravierende objektive Gründe vorliegen. Die Verantwortung für die Einhaltung der Leitlinien für Gute Epidemiologische Praxis liegt ausschließlich bei der Studienleitung bzw. den von ihr beauftragten Wissenschaftlern.

Aufsicht und Kontrolle. Art und Umfang externer Aufsichts-, Kontroll- und Prüfverfahren des Auftraggebers sollten in der Vereinbarung spezifiziert sein.

Langfristiger Zugang zu den Daten. Studienleitung und/oder Auftraggeber müssen sicherstellen, dass der einer Publikation zugrundeliegende Datensatz mindestens zehn Jahre nach erfolgter Publikation verfügbar bleibt. Darüber hinaus müssen Dauer, Umfang und Kreis der berechtigten Person(en) für weitere Auswertungen vertraglich geregelt werden (Institutionswechsel, Rechtsnachfolge, Sekundäranalysen etc.).

Empfehlung 9.2

Die Publikation der Ergebnisse einer Auftragsforschung darf weder durch den Auftraggeber noch durch die Studienleitung verhindert, behindert oder unzumutbar verzögert werden.

Sperrfristen etc. müssen in der Vereinbarung explizit aufgeführt und bezüglich ihres zeitlichen Umfangs spezifiziert werden. Die Erstellung der Publikation obliegt in der Regel der Studienleitung. In anderen Fällen ist der Studienleitung ein uneingeschränktes Mitwirkungsrecht einzuräumen.

Empfehlung 9.3

Schriftliche Vereinbarungen sollen grundsätzlich mit allen Kooperationspartnern erfolgen. Dies gilt unabhängig davon, ob es sich um gleichberechtigte Studienzentren im Rahmen einer multizentrischen Studie handelt oder ein Kooperationspartner im Sinne eines Auftragnehmers ein oder mehrere Arbeitspakete innerhalb eines größeren Studienprojektes bearbeitet.

In der Vereinbarung sollten folgende Punkte bedacht werden:

Struktur und Aufgabenverteilung innerhalb des Forschungsprojektes,

- Gesamtzeitplan des Forschungsvorhabens und Zeitpläne aller Kooperationspartner,
- Gesamtfinanzierungsplan und Mittelverteilung,
- Verpflichtung zur Einhaltung von GEP,
- obligate Maßnahmen zur Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung,
- verwendete Instrumente und Verfahren,
- Verfahren und Bedingungen der Vergabe von Unteraufträgen an Dritte,
- Außerdarstellung, Presse- und Öffentlichkeitsarbeit,
- Zugriffs- und Verwertungsrechte der gemeinsam erhobenen Daten während der Datenakquisition und nach Abschluss des Forschungsvorhabens,
- Publikationsvereinbarung,
- langfristige Lagerung der Rohdatenträger,
- Verfahren für Auswertungen, die über die primären und sekundären Hypothesen des Forschungsvorhabens, dem Vertragsgegenstand, hinausgehen,
- Verfahren in Streitfällen,
- Kündigungsbedingungen, -rechte und -verfahren, Umfang und Form der Übergabe bis zur Kündigung erbrachter Teilleistungen,
- Verfahren im Falle eines Studienabbruchs.

Leitlinie 10 (Interpretation)

Die Interpretation der Forschungsergebnisse einer epidemiologischen Studie ist Aufgabe des/der Autor/en einer Publikation. Grundlage jeder Interpretation ist eine kritische Diskussion der Methoden, Daten und Ergebnisse der eigenen Untersuchung im Kontext der vorhandenen Evidenz. Alle Publikationen sollten einem externen Review unterworfen werden.

Neben persönlicher Integrität und Objektivität sind fachlich-methodische Professionalität, umfassende Information und Beachtung wissenschaftlicher Kriterien notwendige Voraussetzungen für eine sachgerechte Interpretation epidemiologischer Studienergebnisse. Die Beurteilung der Ergebnisse darf deshalb nicht den Auftraggebern, politischen Entscheidungsträgern oder den Medien allein überlassen werden. Sie gehört vielmehr zu den originären

*DIN Deutsches Institut für Normung e.V.,
DIN-Taschenbuch 227*

Medizinische Einmalartikel

*2. Aufl., 1999, 680 S, A5 Brosch. Berlin: Beuth
Verlag, ISBN 3-410-14360-2, DM 231,-*

Die Anzahl der harmonisierten Normen, die von den europäischen Normungsinstitutionen herausgegeben wurden, hat seit Inkrafttreten des Medizinprodukterechts ständig zugenommen. Gerade für das umfangreiche Gebiet der nicht-aktiven Medizinprodukte sind thematisch gegliederte Normensammlungen sehr zu begrüßen.

Die zweite Auflage des DIN-Taschenbuches 227 vom März 1999 enthält auf über 600 Seiten vertikale Produktnormen sowie Normentwürfe für nichtaktive Medizinprodukte, übersichtlich gegliedert in die Sachgebiete

0: Fachgrundnormen,

1: Transfusionsgeräte und Zubehörteile,

2: Infusionsgeräte und Zubehörteile,

3: Einmalspritzen und Kanülen,

4: Hämodialyse-Zubehörteile,

5: Drainagen, Katheter, Sonden,

6: Trachealtuben und Anästhesie-Zubehörteile,

7: Verbandmittel,

8: Medizinische Handschuhe, Kondome,

9: Inkontinenz- und Ostomiehilfen.

Jedes Sachgebiet wird mit einigen nützlichen Hinweisen, wie etwa zur Entwicklung der Norm oder zu geplanten Änderungen, eingeleitet. Auf den Hinweisseiten finden sich außerdem Informationen über anstehende internationale (ISO-) Normungsvorhaben. Bei der Suche nach einer bestimmten Norm ist das DIN-Nummernverzeichnis behilflich. Wer die DIN-Nummer nicht kennt, findet die Norm entweder in dem umfangreichen Stichwortverzeichnis oder in einem nach Sachgebieten geordneten Verzeichnis.

Insgesamt bietet das Buch einen guten Überblick über die zahlreichen Normen für nicht-aktive Medizinprodukte. Da Normen aufgrund der technischen Weiterentwicklung regelmäßig überarbeitet werden, sollte die Aktualität einer Norm vor deren Anwendung grundsätzlich überprüft werden. Bei Normentwürfen ist zu beachten, dass die harmonisierte Schlussfassung von dem Entwurf inhaltlich abweichen kann.

T.Thürich, Berlin

Aufgaben des wissenschaftlich verantwortlichen Leiters eines Forschungsprojektes und des Autoren der jeweiligen Publikation. Den argumentativen Prozess, der seiner Interpretation zugrunde liegt, muss der epidemiologische Experte in einer schriftlichen Diskussion transparent und nachvollziehbar darstellen.

Als generelle Regel sollen Forschungsergebnisse einem unabhängigen Review durch Experten unterzogen werden (Peer Review). Im Gegensatz zur internen Gegenprüfung der Reproduzierbarkeit der Analysen wird bei externen Reviews das Schwergewicht auf die Validität von Studiendesign, Analysestrategie und Interpretation gelegt.

Leitlinie 11 (Kommunikation und Public Health)

Epidemiologische Studien, deren Anliegen die Umsetzung von Ergebnissen in gesundheitswirksame Maßnahmen ist, sollten die betroffenen Bevölkerungsgruppen angemessen einbeziehen und eine qualifizierte Risikokommunikation mit der interessierten Öffentlichkeit anstreben.

Empfehlung 11.1

Ergibt sich nach dem professionellen Urteil des Autors aus den Forschungsergebnissen einer epidemiologischen Studie die Notwendigkeit von Konsequenzen, sollen diese, beispielsweise in Form einer Empfehlung, explizit formuliert werden. Dabei müssen sich Epidemiologen bei Bedarf auch für eine effektive Risikokommunikation mit Nichtepidemiologen verantwortlich fühlen.

► Epidemiologische Risikobewertungen sind immer wieder Anlass für Fehlinterpretationen in den Medien, aber auch in der interessierten Öffentlichkeit. Dies bringt teilweise die Epidemiologie als Wissenschaft selbst in Misskredit. Ein Epidemiologe sollte sich generell der Diskussion stellen und durch sein Auftreten zur Entwicklung einer von Kompetenz und Objektivität getragenen Risikokommunikation in der Bevölkerung beitragen.

Empfehlung 11.2

Die in einer Studie eingesetzten Instrumente sollen Interessierten offengelegt werden.

► Im Sinne einer Nachvollziehbarkeit epidemiologischer Ergebnisse und einer Absicherung vor Vorwürfen der Ergebnismanipulation ist dies eine vertrauensbildende und gleichzeitig qualitätssichernde Maßnahme.

Empfehlung 11.3

Bei jeder Studie sollte geprüft werden, ob und inwieweit der Datensatz der Erhebung der wissenschaftlichen Öffentlichkeit für Forschungsk Kooperationen angeboten wird.

► In der Regel werden epidemiologische Studien mit öffentlichen Geldern durchgeführt und dienen der Überprüfung definierter Fragestellungen. Es stehen aber weitaus mehr Informationen in den erhobenen Daten, als die Studienverantwortlichen selbst nutzen können. Deshalb sollte überprüft werden, inwieweit andere wissenschaftliche Einrichtungen, gegebenenfalls mit vertraglicher Regelung, an diesen Daten partizipieren können.