

Grundzüge guter epidemiologischer Praxis

Ein Beitrag zur Förderung der Qualität der epidemiologischen Forschung in der Schweiz

In Anbetracht der Bedeutung von epidemiologischen Studien für die Entscheidungsfindung im öffentlichen Gesundheitswesen und bei der individuellen Gesundheitspflege legt die Fachgruppe Epidemiologie der Schweizerischen Gesellschaft für Prävention und Gesundheitswesen die folgenden Grundzüge guter epidemiologischer Praxis (GGEP) vor. Diese Empfehlungen werden zuhandeden all derjenigen Personen und Institutionen abgegeben, welche epidemiologische Studien in Auftrag geben, planen, vorbereiten, durchführen oder finanziell unterstützen, deren Daten auswerten oder deren Ergebnisse beurteilen, zusammenfassen oder in die Praxis umsetzen.

Unsere Vorschläge für minimale Standards für das praktische Vorgehen mögen dazu beitragen, gute Qualität und Integrität epidemiologischer Forschung zu gewährleisten, und eine adäquate Berichterstattung von Forschungsergebnissen zu begünstigen. Die GGEP schreiben nicht bestimmte Forschungsmethoden vor, sondern halten allgemeine und grundlegende Prinzipien fest und liefern:

1. Epidemiologen und verwandten Wissenschaftlern der Public-Health-Forschung Grundlagen zur Wahl guter epidemiologischer Vorgehensweisen,
2. einen Rahmen zur Beurteilung epidemiologischer Arbeit,
3. eine Struktur zur Erleichterung von Kommunikation und Zusammenarbeit in und mit epidemiologischen Studien, und
4. Hinweise auf zusätzliche Informationen und Beratungsmöglichkeiten.

Es bestand weder die Absicht, bestehende Werke neu zu formulieren (IEA 2004; IEA 1991; DAE 2004; ADELFF et al. 1998; MRC 2000; American College of Epidemiology 2000; International Society for Pharmacoepidemiology 1996; Weiss 2000), noch sollten ethische Prinzipien der Epidemiologie diskutiert werden. Es wird auf die entsprechenden Dokumente verwiesen.

Epidemiologie ist eine wissenschaftliche Disziplin zur Erforschung der Häufigkeit, Verteilung und Ursachen von Krankheiten oder Gesundheitsstörungen in definierten Bevölkerungen. Epidemiologen untersuchen Bedingungen guter Gesundheit und die unterschiedlichen Einflussfaktoren auf Entstehung, Verlauf und Folgen von Krankheiten sowie die Möglichkeiten der Prävention (Last 2001).

In der Epidemiologie können zwei Haupttypen von Studien unterschieden werden: Beobachtungsstudien und Interventionsstudien. Ethische Leitlinien für die Medizinische Forschung (Good Clinical Practice (U.S. Food and Drug Administration 2004; European Union 2001; International Conference on Harmonisation of Technical Requirements 1996), Helsinki Declaration (World Medical Association 2004)) befassen sich hauptsächlich mit dem experimentellen Design in der klinischen Forschung. Sie lassen viele Fragen zu den in der Public-Health-Forschung häufig angewendeten Beobachtungsstudien unbeantwortet. Die Guideline der Europäischen Föderation des Internationalen Epidemiologenverbandes (IEA 2004) wird durch vier allgemein anerkannte ethische Prinzipien strukturiert, welche die GGEP als ethische Basis übernimmt:

1. Autonomie (*Respekt für Personen*): Personen haben ein Selbstbestimmungsrecht und also das Recht, die persönlichen Konsequenzen der Teilnahme an einer Studie zu kennen.
2. Wohltätigkeitsprinzip (*Tue Gutes*): Studienteilnehmer sollen gut behandelt werden. Die Forschungsarbeit soll anstreben, für die Menschheit nützliche Resultate hervorzubringen.
3. Prinzip, nicht zu schaden: Studienteilnehmer sollen nicht ungerechtfertigten oder vermeidbaren Belastungen unterworfen werden. Die Würde der Person soll nicht verletzt werden. Irreführende Veröffentlichungen sind unethisch.
4. Gerechtigkeit: Für alle Menschen und in jedem Land sind dieselben ethischen Standards anzuwenden. Es ist unan-

nehmbar, riskante Forschungsaktivitäten in benachteiligte Länder zu exportieren oder gefährliche oder stark belastende Forschung mit schutzlosen Menschen zum Nutzen anderer auszuführen. Kollegiales Verhalten soll angemessen und gerecht sein.

In Anbetracht beschränkter Ressourcen sollen Prioritäten gesetzt werden, was die Ausrichtung und Intensität einer epidemiologischen Studie oder Forschung betrifft. Forscher sollen vermeiden, definitiv gelöste Forschungsfragen erneut zu bearbeiten.

Idealer Weise läuft ein Forschungsprojekt in drei Phasen ab: (1) Die Festlegung der Forschungsfrage und die Erstellung des Forschungsprotokolls, (2) die Ausführung der Studie, und (3) die Veröffentlichung der Resultate. Die folgenden Empfehlungen sind entsprechend diesen Phasen gegliedert.

Studienprotokoll

Das Studienprotokoll hält die wesentlichen Elemente eines epidemiologischen Forschungsprojekts in schriftlicher Form fest. Das Ziel der Studie, das Design, die Zielbevölkerung und die geplante Auswertung werden darin sorgfältig beschrieben; administrative Aspekte, potentielle Probleme und Einschränkungen sollen erwähnt werden. Weil die Entwicklung guter Protokolle eine grundlegende professionelle Verantwortung und ethische Notwendigkeit darstellt, soll in der Vorbereitungsphase einer Studie Beratung und Unterstützung durch erfahrene Epidemiologen und Statistiker gesucht werden.

Das Studienprotokoll soll folgende Teile beinhalten:

1. Ziel
 - 1.1 Beschreibe im Abschnitt „Ziel der Studie“ das Wissen oder die Information, welche mit der Studie gewonnen werden soll. Der gesundheitsbezogene Endpunkt, die zu untersuchende Bevölkerung, der geplante Vergleich (Exposition versus Nichtexposition) und der Studientyp sollen festgehalten werden.
 - 1.2 Halte fest, was die geplante Studie zum bestehenden Wissen beitragen kann, berücksichtige dabei die wesentlichen vorliegenden Veröffentlichungen.
2. Hypothese
Halte die Hypothesen und ihre Operationalisierung vor Beginn der Studie fest.
3. Bevölkerung und Stichprobenziehung
 - 3.1 Lege die der Forschungsfrage entsprechende Studienpopulation fest.
 - 3.2 Wähle das Verfahren der Stichprobenziehung sorgfältig. Plane Massnahmen zur Minimierung der Stichprobenverzerrung, die durch eine spontane Rekrutierung von Teilnehmern, durch vorzeitiges Ausscheiden von

Probanden, durch Teilnahmeverweigerung und fehlende Daten entstehen könnte. Versuche, die Stichprobenvarianz zu verkleinern.

- 3.3 Bestimme eine angemessene Stichprobengrösse.
4. Datenerhebung
 - 4.1 Lege fest, welche Daten zur Beantwortung der Fragestellung notwendig sind, unter Berücksichtigung der möglichen Stärken und Schwächen der zu sammelnden Daten.
 - 4.2 Lege die benötigten Instrumente und Methoden fest, bevorzuge existierende Instrumente von guter Qualität. Validiere neue Instrumente oder Methoden. Verwende besondere Aufmerksamkeit bei der Konstruktion neuer Variablen; dokumentiere den Aufbau klar.
 - 4.3 Bestimme die erklärenden Variablen und diejenigen zur Messung der Effekte, verbinde diese Variablen mit den Hypothesen.
 - 4.4 Spezifiziere technische Vorgehensweisen und organisatorische Massnahmen für Qualitätsüberprüfungen.
5. Statistische Auswertung
 - 5.1 Entwickle einen detaillierten Plan für die statistische Auswertung.
 - 5.2 Plane und begründe das Vorgehen für die Effektschätzung und die Testung der Hypothesen.
 - 5.3 Bestimme mögliche Konfundierungs- und effektmodifizierende Variablen. Erkläre, wie diese in der Analyse berücksichtigt werden.
 - 5.4 Plane die Analyse so, dass mögliche Anomalien in den Daten berücksichtigt werden.
6. Gesetzliche und ethische Überlegungen
 - 6.1 Prüfe die gesetzlichen Anforderungen an die Durchführung der Studie.
 - 6.2 Beschreibe die Methoden des Datenschutzes.
 - 6.3 Bereite, wenn nötig, das Vorgehen zur Einholung des Einverständnisses zur Teilnahme (*informed consent*) vor.
 - 6.4 Deklarriere Interessenskonflikte.
 - 6.5 Nenne die berücksichtigten Standards guter epidemiologischer Praxis.
7. Qualität
 - 7.1 Plane ein System des Qualitätsmanagements in der Studie, mit besonderer Aufmerksamkeit auf die Korrektheit von Messungen, Datenerhebung, Codierung der Daten, Dateneingabe, und -bereinigung, Plausibilitätskontrollen und Datensicherheit.
 - 7.2 Plane die Schulung der Mitarbeiter.
8. Ressourcen und Bedarf
 - 8.1 Plane genügend Zeit, finanzielle Mittel und Personal ein.
 - 8.2 Plane genügend Mittel für Publikationen.

- 8.3 Skizziere die Verantwortlichkeiten und Verpflichtungen des Geldgebers und des Studienleiters.
- 8.4 Entwerfe einen Mechanismus zur Konfliktlösung, z.B. mit dem Geldgeber.
- 9. Vorzeitiger Abbruch der Studie
- 9.1 Diskutiere die Bedingungen, unter welchen ein vorzeitiger Abbruch der Studie notwendig wird.
- 9.2 Setze wenn nötig zum Voraus ein Gremium ein, das über einen vorzeitigen Studienabbruch entscheidet.

Durchführung der Studie

In diesem Abschnitt werden Empfehlungen bezüglich der Studienphase gegeben, in welcher die Datensammlung und -analyse erfolgt.

1. Voraussetzungen und Verantwortlichkeiten
 - 1.1 Keine Studie sollte ohne schriftliches Studienprotokoll unternommen werden. Diskutiere den Studienplan mit dem gesamten Forschungsteam unter Einbezug des Statistikers und/oder erfahrenen externen Beratern.
 - 1.2 Der Studienleiter ist für die tägliche Arbeit an der Studie verantwortlich. Falls die Arbeit in einem Team erfolgt, sollen die individuellen Verantwortlichkeiten definiert, dokumentiert und eingehalten werden.
2. Handhabung der Information
 - 2.1 Gib allen Mitarbeitern der Studie alle notwendigen Informationen. Wenn spezielle Fertigkeiten verlangt sind, sollen die Mitarbeiter entsprechend ausgebildet werden.
 - 2.2 Informiere die Studienteilnehmer über alle Aspekte der Studie, welche für deren Teilnahmeentscheid bedeutsam sind; und erlange eine angemessene Zustimmung.
 - 2.3. Regle den Informationsfluss unter Berücksichtigung des Vorranges von Persönlichkeits- und Datenschutz. Mitarbeiter müssen angehalten werden, die Datenschutzbestimmungen einzuhalten.
3. Umgang mit den Daten
 - 3.1 Führe die Datensammlung, -validierung und -dokumentation aus wie im Studienprotokoll festgelegt. Erwäge, ein Tagebuch zu führen, in welchem alle wichtigen Schritte und Ereignisse der Studie festgehalten werden. Falls Ergänzungen oder Änderungen des Studienprotokolls notwendig werden, sollen diese ausdrücklich entschieden, schriftlich festgehalten, begründet und mit einem Datum versehen werden. Alle Studiendokumente sollen datiert und auf eine zugängliche Weise archiviert werden.
 - 3.2 Analysiere die Daten gemäss dem Studienprotokoll, Schritt für Schritt, beginnend mit der beschreibenden und weiterführend mit der schliessenden Statistik. Halte jede nötigen Änderungen des Analyseplans im Studi-

entagebuch fest und begründe sie. Suche wenn nötig qualifizierte Beratung.

4. Dokumentation
 - 4.1 Erstelle eine strukturierte und dokumentierte Datenbank, welche als Datenarchiv gesichert wird und für Kontrollzwecke und Sekundäranalysen zugänglich ist.
 - 4.2 Erstelle und archiviere eine Dokumentation bezüglich der durchgeführten Analysen, in der festgehalten wird, welche Daten (*data sets*) und Analyseprogramme verwendet wurden, zusammen mit dem Datum der Analyse, den Ergebnissen und Kommentaren.
 - 4.3 Verfolge und berücksichtige die aktuelle Literatur, ergänzt durch Informationen von Workshops, Konferenzen usw.

Veröffentlichung der Studienresultate

Die Veröffentlichung der Studienresultate ist ein unentbehrlicher Teil der wissenschaftlichen Tätigkeit und notwendig für den Transport wissenschaftlicher Ergebnisse in den Alltag. Der folgende Abschnitt der GGEP soll die Berichterstattung erleichtern.

1. Veröffentliche Forschungsergebnisse ohne unnötige Verzögerungen, verbreite sie wahrheitsgemäss und mit angemessener Dokumentation. Es kann nützlich sein, einen vorläufigen Bericht an ein ausgewähltes Publikum zur Durchsicht und Kommentierung abzugeben. Studien, welche die ursprüngliche Hypothese nicht bestätigen, sollen ebenfalls publiziert werden.
2. Berücksichtige Standardempfehlungen wie die Uniform requirements for biomedical publications (International Committee of Medical Journal Editors 2004) und das CONSORT Statement (Moher et al. 2001). Autoren epidemiologischer Artikel sollen diese dem *peer review*-Prozess unterwerfen.
3. Fasse die fertiggestellte Studie in einer endgültigen Publikation zusammen, welche die Studienziele, die Methoden, die Ergebnisse und ihre Interpretation akkurat beschreibt. Übermittle die Schlüsselinformationen so klar wie möglich.
4. Im Minimum soll die Veröffentlichung beinhalten:
 - 4.1 Einen aussagekräftigen Titel.
 - 4.2 Die Namen, akademischen Titel, Adressen und institutionelle Zugehörigkeit des Studienleiters und aller Co-Autoren.
 - 4.3 Eine strukturierte und prägnante Zusammenfassung. Beachte, dass MEDLINE maximal 250 Wörter abspeichert.
 - 4.4 Eine Einführung mit Hintergrund, Absicht und spezifischen Zielen der Studie. Halte Absicht und Forschungsziele gleich wie im Studienprotokoll fest. Falls

sie im Verlauf der Arbeit geändert wurden, erkläre den Grund.

4.5 Eine Beschreibung der Forschungsmethoden mit:

- a. Auswahl der Studienteilnehmer und Kontrollgruppen,
- b. Die verwendeten Methoden der Datensammlung, mit den Kalenderdaten ihres Beginns und ihres Abchlusses,
- c. Die verwendeten statistischen Methoden der Datenanalyse, einschliesslich der Transformationen, Berechnungen, oder Eingriffe an den Daten.
- d. Eine Beschreibung der erkannten Einschränkungen des Vorgehens und der Methoden zu deren Behandlung (z.B. Antwortraten, fehlende Daten). Beschreibe allfällige Umstände, welche die Qualität oder Vollständigkeit der Daten hätten beeinträchtigen können.

4.6 Einen Abschnitt mit den Ergebnissen, mit einer Übersicht über die Daten und Analysen. Präsentiere genügend Tabellen, Grafiken und Illustrationen, um die Daten und Analysen angemessen wiederzugeben.

4.7 Eine Diskussion einschliesslich:

- a. Einer Erklärung der Schlüsse, welche aus der Analyse der Daten gezogen wurden.
- b. Einen Vergleich der Ergebnisse mit bestehenden Forschungsergebnissen, ihre Abweichung oder Übereinstimmung. Diskutiere mögliche Verzerrungen und Einschränkungen der vorgelegten Resultate.
- c. Überlegungen zu den Konsequenzen der Studienresultate.

4.8 Die Namen und Adressen der Geldgeber. Lege alle möglichen Interessenkonflikte offen.

4.9 Das Literaturverzeichnis.

5. Falls eine Studie nicht voll publiziert werden kann, versuche, das Hauptergebnis als Kurzbericht (*short report*) oder als Leserbrief (*letter to the editor*) zu publizieren.

Originalsprache: Englisch

Deutsche Übersetzung: Christoph Junker

References

ADELFI, ADEREST, AEEMA, EPITER (1998): Professional standards and good practices in Epidemiology. Saint Maurice: ADELFI.

American College of Epidemiology Ethics Guideline (2000). *Ann Epidemiol* 10: 487–97. www.acepidemiology.org/policystmts/EthicsGuide.html.

DAE Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie (2004). Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) www.daepi.de → Empfehlungen.

European Union (2001). Directive 2001/20/EC of the EU Parliament and of the Council on the approximation of laws, regulations and administrative provision of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. http://www.efgcp.org/webdocs/act05_01directive.pdf.

IEA (1991). Guidelines on ethics for epidemiologists. *Soz Präventiv Med* 36: 51–2. [Introductory note by O. Jeanneret].

IEA European Epidemiology Federation (2004). Good epidemiological practice: proper conduct in epidemiologic research. <http://www.dundee.ac.uk/iea/GoodPract.htm>.

International Committee of Medical Journal Editors (2004). Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. <http://www.icmje.org/>.

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (1996). Guideline for good clinical practice. www.ifpma.org/pdf/ifpma/e6.pdf.

International Society for Pharmacoepidemiology (1996). Guidelines for good epidemiology practices for drug, device, and vaccine research in the United States. www.hsph.harvard.edu/Organizations/DDIL/gep_PE.html.

Last JM (2001). A dictionary of epidemiology. 4th ed.. Oxford: Oxford University Press.

Medical Research Council (MRC) (2000). Good research practice. London: MRC. www.mrc.ac.uk.

Moher D, Schulz KF, Altman DG, for the CONSORT Group (2001). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med* 134: 657–62 www.consortstatement.org/revisedstatement.htm.

U.S. Food and Drug Administration (2004). Good clinical practice in FDA-regulated clinical trials. <http://www.fda.gov/oc/gcp/default.htm>.

Weiss M (2000). Ethics in social sciences and health research: draft code of conduct. *Econ Polit Wkly* Feb/March.

World Medical Association (2004). Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. www.wma.net/e/policy/b3.htm.

Address for correspondence

Dr. Christoph Junker
Swiss Federal Statistical Office
Health Section
Espace de l'Europe 10
CH-2010 Neuchâtel
e-mail: christoph.junker@bfs.admin.ch