

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

Langversion

Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)

In Zusammenarbeit mit der
Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS),
Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP)
Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft (IBS-DR)
TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V.
mit dem
Deutschen Netzwerk Versorgungsforschung (DNVF) e.V.

Aktualisierung September 2018

Mit Ergänzung durch Gute Praxis Gesundheitsberichterstattung
2017

Mit Ergänzung durch Gute Kartographische Praxis im Gesundheitswesen (GKPiG)
2016

Mit Ergänzung durch Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS)
3. Fassung 2012, geringfügig modifiziert 2014

Mit Ergänzung durch Ausführungsbestimmung zur
Guten Praxis Sekundärdaten Analyse (GPS) Juli 2008

Mit Änderungen nach Evaluation April 2004

Redaktionelle Bearbeitung der Aktualisierung von September 2018:

Wolfgang Hoffmann

Institut für Community Medicine, Universitätsmedizin Greifswald

Ute Latza

Fachbereich Arbeit und Gesundheit, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Berlin

Neeltje van den Berg

Institut für Community Medicine, Universitätsmedizin Greifswald

Arbeitsgruppe (alphabetisch):

Sebastian E. Baumeister

Lehrstuhl für Epidemiologie der LMU München am UNIKA-T Augsburg

Martin Brünger

Institut für Medizinische Soziologie und Rehabilitationswissenschaft, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Nina Buttmann-Schweiger

Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch-Institut, Berlin

Juliane Hardt

Berlin Institute of Health (BIH), Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE), Charité – Universitätsmedizin Berlin

Verena Hoffmann

Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München

Wolfgang Hoffmann

Institut für Community Medicine, Universitätsmedizin Greifswald

André Karch

Abteilung Epidemiologie, Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig

Ute Latza

Fachbereich Arbeit und Gesundheit, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Berlin

Adrian Richter

Institut für Community Medicine, Universitätsmedizin Greifswald

Carsten Oliver Schmidt

Institut für Community Medicine, Universitätsmedizin Greifswald

Irene Schmidtman

Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Enno Swart

Institut für Sozialmedizin und Gesundheitsökonomie,
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Neeltje van den Berg

Institut für Community Medicine, Universitätsmedizin Greifswald

Redaktionelle Bearbeitung der überarbeiteten Auflage 2004 nach

Evaluation

Wolfgang Hoffmann

Institut für Community Medicine, Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald

Ute Latza

Ordinariat für Arbeitsmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Claudia Terschüren

Institut für Community Medicine, Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald

Unter Mitarbeit von:

Klaus Berger, Manuela Bergmann, Andreas Dahl, Konstanze Fendrich, Sylke Gierer, Rolf Holle, Ingeborg Jahn, Michael Schümann, Karen Steindorf

Redaktionelle Bearbeitung der ersten Auflage 1999:

Bärbel-Maria Kurth

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

Vorwort zur Aktualisierung September 2018

Im Sommer 2016 hat der Vorstand der DGEpi Wolfgang Hoffmann und Ute Latza beauftragt, gemeinsam mit der AG Epidemiologische Methoden und der Initiativgruppe Besser Forschen eine Aktualisierung der Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) zu initiieren.

Am 31. August 2016 fand die konstituierende Sitzung der ad hoc-Arbeitsgruppe im Rahmen der DGEpi Jahrestagung in München statt.

Für die Aktualisierung wurde eine Reihe von Eckpunkten konsentiert:

- Die GEP sollte fortgeschrieben, aktualisiert und erweitert werden.
- In der Aktualisierung sollen die in der Zwischenzeit erstellten Empfehlungen für spezielle Themenbereiche der Epidemiologie einbezogen werden: Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS, 3. Fassung 2012, geringfügig modifiziert 2014), Gute Kartographische Praxis im Gesundheitswesen (GKPiG, 2016), Gute Praxis Gesundheitsberichterstattung (2017). Die GEP ist weiterhin gemeinsame Basis aller Spezifikationen. Vorhandene und weitere zukünftig erstellte Spezifikationen ergänzen die Leitlinien der GEP, indem diese für bestimmte Forschungsbereiche konkretisiert und präzisiert werden.
- Im Zuge der Aktualisierung wurden weitere Leitlinien, Empfehlungen und Portale recherchiert und referenziert (u.a. TMF-Papiere (Datenschutz, Datenqualität), Equator Netzwerk (Reporting guidelines), DeGEval – Gesellschaft für Evaluation (Standards für Evaluation), FORCE11 (Nachnutzung und Zitation von Daten), Informationsplattform open-access.net; Schwerpunktinitiative "Digitale Information" der Allianz der Wissenschaftsorganisationen, DFG-Leitlinien zum Umgang mit Forschungsdaten).
- Mit Blick auf aktuelle Entwicklungen wurden u.a. folgende neue Aspekte aufgegriffen:
 - Ausdrücklicher Bezug auf die Anforderungen an Informed Consent, Privacy und Pseudonymisierung,
 - Beteiligung von Betroffenen an der Auswahl von Forschungsthemen, Fragestellungen, Studiendesigns, insbesondere bei Interventionen,
 - Neue Studientypen und Methoden,
 - Spezielle Qualitätsaspekte von Big Data Analysen und
 - Datenverfügbarkeit und Open Access

Die Leitlinie zum Datenschutz wurde weiter nach vorne platziert und ist jetzt Leitlinie 4.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Weibliche Bezeichnungen im Text sind geschlechtsneutral zu verstehen.

Die hier vorliegende aktualisierte Fassung wurde in September 2018 vom Vorstand der DGEpi verabschiedet.

Ergänzung der Leitlinien für Gute Epidemiologische Praxis (GEP) durch spezifische Ausführungsbestimmungen für einzelne Fachgebiete innerhalb der Epidemiologie

Die Weiterentwicklung der GEP auf der Basis der Evaluation und des nachfolgenden Diskussionsprozesses in den beteiligten Fachgesellschaften haben die umfassende Anwendung der GEP in allen Bereichen der Epidemiologie weiter gefördert. Die GEP werden heute von der großen Mehrheit der epidemiologisch Tätigen, der öffentlichen und vieler privater Förderer sowie von Gutachtern, Reviewern und Editoren von Publikationen und Fachzeitschriften akzeptiert. Die Anwendung betrifft derzeit alle Bereiche der deskriptiven und analytischen Epidemiologie und das gesamte Spektrum der epidemiologischen Fachgebiete. In der Praxis ergibt sich hieraus die Notwendigkeit, die allgemeingültigen Empfehlungen der GEP auf die spezifischen Fragestellungen, Datengrundlagen und methodischen Kontexte verschiedener Fachgebiete innerhalb der Epidemiologie anzuwenden und umzusetzen. Hierbei kann es vorkommen, dass für ein bestimmtes Fachgebiet eine GEP Leitlinie oder ausgesuchte Empfehlungen nicht anwendbar sind und/oder umgekehrt relevante Anforderungen spezieller Fachgebiete in den Leitlinien nicht explizit angesprochen werden. Um sowohl die inhaltliche und methodische Abdeckung der unterschiedlichen Anforderungen aller epidemiologischen Fachgebiete als auch die erforderliche Detailtiefe besser zu gewährleisten, können die GEP durch Ausführungsbestimmungen ergänzt werden. In diesen werden die relevanten Leitlinien und Empfehlungen der GEP für die praktische Anwendung in einzelnen Fachgebieten der Epidemiologie interpretiert und in praxisrelevante Handlungsempfehlungen umgesetzt. Ergänzungsvorschläge werden in einem Diskussion- und Abstimmungsprozess formuliert und den Vorständen aller beteiligten Fachgesellschaften zur Prüfung vorgelegt. Akzeptierte Ergänzungsvorschläge werden als Anhang zur jeweils aktuellen Version der GEP aufgenommen und sind damit Bestandteil der GEP. Ausgehend von einem Vorschlag der Arbeitsgemeinschaft Sekundärdatenanalyse (AGENS) der DGSMP wurden die GEP um eine Ausführungsbestimmung zur Guten Praxis Sekundärdaten Analyse ergänzt. Die Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS) spezifiziert und ergänzt die Leitlinien und Empfehlungen der GEP für die Anwendungen im Bereich der epidemiologischen Analyse von Sekundärdaten. Die aktuelle Fassung wurde in enger Abstimmung und Kooperation zwischen Vertretern der AGENS (Sprecher Enno Swart, Magdeburg und Peter Ihle, Köln), der AG Epidemiologische Methoden (Sprecher Stefanie Klug und Thomas Lampert) und des Vorstandes der DGEpi (Wolfgang Hoffmann) unter aktiver Beteiligung vieler weiterer Kolleginnen und Kollegen formuliert.

Die aktuelle ergänzte Fassung wurde von den Vorständen der DGEpi, der gmds, der DGSMP und der DR-IBS akzeptiert.

29. Juli 2008

Vorwort zur überarbeiteten Version

Bei der Verabschiedung der Leitlinien wurde in der Präambel festgelegt, dass nach etwa zwei Jahren eine Evaluation durchgeführt und die Leitlinien bei Bedarf überarbeitet werden sollten. Mit der Durchführung der Evaluation beauftragte die DAE im September 2001 die AG Epidemiologische Methoden. Zur Festlegung des Designs und Entwicklung des Erhebungsinstrumentes wurde die Querschnittsarbeitsgruppe „Evaluation der Leitlinien für GEP“ gegründet, in der neben Mitgliedern der AG Epidemiologische Methoden Mitglieder weiterer AGs der DAE und ihrer Trägergesellschaften vertreten waren. Ziel war es, von in Deutschland epidemiologisch Tätigen ein breites Meinungsbild und eine möglichst repräsentative Übersicht zum Bekanntheitsgrad, der Anwendung und Nützlichkeit der Leitlinien zu erhalten. Alle Teilnehmer wurden aufgefordert, Verbesserungsvorschläge bzw. Rückmeldungen zu den Formulierungen der einzelnen Leitlinien und Empfehlungen einzubringen.

Die Querschnittsarbeitsgruppe entwickelte einen Papierfragebogen zur Evaluation der Leitlinien, der sechs Seiten mit insgesamt 34 Einzelfragen umfasste. Die Abteilung Versorgungsepidemiologie und Community Health des Institutes für Community Medicine der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald koordinierte die Datenerhebung. Nach Abstimmung mit den Vorständen der DAE und ihrer Trägergesellschaften wurde der Fragebogen postalisch an alle Mitglieder der DAE und die Mitglieder des Fachbereiches Epidemiologie der DGSMP versandt. Für die Evaluation wurden insgesamt 457 Kollegen angeschrieben, von denen sich 138 (30%) beteiligten.

Den Teilnehmern der Mitgliederbefragung in der DAE und DGSMP wurde alternativ zur Papierversion die Möglichkeit angeboten, den Fragebogen online über eine mit individuellem Passwort abrufbare, geschützte Internetseite auszufüllen. Dieser wurde vom Deutschen Institut für Ernährungsforschung, Abt. Epidemiologie, erstellt.

In Abstimmung mit den Vorständen der weiteren Trägergesellschaften erhielten die Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) und der Internationalen Biometrischen Gesellschaft - Deutsche Region (IBG-DR) die Möglichkeit von der Homepage ihrer jeweiligen Fachgesellschaft eine Druckversion des Fragebogens abzurufen.

Die Zusammenführung der Rohdaten aus den Papierfragebögen und der Internetversion in eine gemeinsame Datenbank übernahm das Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Westfälische Wilhelms-Universität Münster.

Im September 2003 stimmte die Querschnittsarbeitsgruppe die Konzeption der Auswertung ab. Die Ergebnisse der Evaluation wurden in einer Plenarsitzung auf der 11. Jahrestagung der DAE erläutert und anschließend zur Diskussion gestellt. Die daraus resultierenden Änderungen der Formulierungen der Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung Guter Epidemiologische Praxis sind in diese überarbeitete Version eingeflossen.

Vom Vorstand der DAE verabschiedet am

19. August 2004

Vorwort zur ersten Fassung

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, DGSMP 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 11 Leitlinien und die zugehörigen Empfehlungen. Die Langversion 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 beobachtenden 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 stellen 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.

Dezember 1999

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 allgemeinen Menschen- und Bürgerrechten sowie aus Patientinnen-, Probandinnen- und Forscherinnenrechten^{1,2}. 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) niedergelegt³.

Empfehlung 1.2

Grundlage jeder epidemiologischen Studie ist die Wahrung der Autonomie der Studienteilnehmerinnen und das Vermeiden von unzumutbaren Risiken.

Diese wird in der Regel durch informierte Einwilligung dokumentiert (Informed Consent).

Die Aufklärung soll stets das Angebot enthalten, jederzeit die gespeicherten Forschungsdaten zu löschen, solange keine vollständige Anonymisierung erfolgt ist.

Empfehlung 1.3

Bei der Festlegung der Fragestellung, Definition der Endpunkte und Wahl der Instrumente sollen möglichst Vertreterinnen der betroffenen Populationen einbezogen werden.

Dies kann beispielsweise in Form von Praxisbeiräten oder qualitativen Verfahren (z.B. Gruppendiskussionen) erfolgen. Bei dafür geeigneten Studien können Nicht-Wissenschaftlerinnen bei der Auswahl von Forschungsthemen, Planung und Durchführung einbezogen werden (Citizen Science).

¹ World Medical Association. WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. Zuletzt fortgeschrieben auf der 64. WMA-Generalversammlung, Fortaleza (Brasilien), Oktober 2013

² Europarat. Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin: Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin (Bioethik Konvention). ETS No.164, Oviedo 4.4.1997.

³ Harnischmacher U, Ihle P, Berger B, Goebel JW, Scheller J. Checkliste und Leitfaden zur Patienteneinwilligung - Grundlagen und Anleitung für die klinische Forschung. 1. Auflage, Dezember 2006. ; Deutsche Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie, Entwurf 1999
<https://dgepi.de/fileadmin/doc/checkliste-entwurf.doc>

Leitlinie 2 (Forschungsfrage)

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

Die Forschungsfrage ist unverzichtbarer Ausgangspunkt zur 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.

Die explizite Formulierung der Forschungsfrage ist wesentliche Voraussetzung für die Planung und Bewertung des Studiendesigns und der Erhebungsinstrumente, aber auch des Zeit- und Kostenrahmens der geplanten Untersuchung. Die Operationalisierung der Forschungsfrage ermöglicht erst die Auswahl, Entwicklung und Verwendung geeigneter Designelemente einer epidemiologischen Studie (Auswahl der Untersuchungsgruppe, Erhebungsinstrumente, Fallzahlschätzung zur vorgegebenen Genauigkeitsanforderung etc.).

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

Empfehlung 2.1

Bei der Darstellung der Forschungsfrage sind primäre Fragestellungen, für die die Studie statistisch optimiert wurde, von sekundären Fragestellungen zu unterscheiden.

Empfehlung 2.2

Wenn mit einer Studie Hypothesen konfirmatorisch geprüft werden, müssen diese in der Studienplanung (a priori) formuliert werden.

Die Anwendung konfirmatorischer statistischer Verfahren setzt die a priori Formulierung der zu testenden Hypothesen voraus. Diese muss bereits in der Designphase, auf jedem Fall vor Beginn der Datenerhebung, erfolgen. Grundlage dieser Hypothesen ist eine operationalisierbare, quantifizierbare und testbare Forschungsfrage.

Empfehlung 2.3

Wenn Daten über ihren originären, vorrangigen Verwendungszweck (Sekundärdaten⁴) oder über ihren primären Erhebungsanlass hinaus ausgewertet werden, ist dies in der Methodik kenntlich zu machen.

Transparenz über den primären Verwendungszweck, die Erfassungsregeln und Auswertungsprozeduren muss hergestellt werden. Bei der Nutzung bereits vorhandener

⁴ Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS): http://www.dgepi.de/fileadmin/pdf/leitlinien/GPS_revision2-final_august2014.pdf

Daten ist immer der ursprüngliche Erhebungskontext und -zweck zu nennen und zu beachten. Die aus den Besonderheiten von Sekundärdaten folgenden Einschränkungen sind bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Empfehlung 2.4

Die Anwendung von Methoden zur hypothesenfreien Forschung kann gerechtfertigt sein.

Die Verfügbarkeit großer Datenquellen (*Big Data*), aber auch die Verwendung neuer Messmethoden (z.B. *OMICS-Daten*, *Sensordaten*, *Bilddaten*) können die Anwendung herkömmlicher statistischer Methoden einschränken^{5,6}. In diesem Fall kann die Verwendung der mittlerweile großen Bandbreite alternativer Auswertungsmethoden gerechtfertigt sein, die hypothesenfrei mögliche Zusammenhänge untersuchen. Die Limitationen des Studiendesigns, der Datenquelle und des Analyse-Verfahrens müssen bei Ergebnispräsentationen benannt werden.

Fehlende Standards der Kodierung oder die unstrukturierte und/oder unvollständige Form der Erhebung haben möglicherweise einen verzerrenden Einfluss auf die Ergebnisse. Hinsichtlich der angewandten Methode muss ausgewiesen werden, wie beispielsweise mit Confounding by Indication, Sampling Bias, Selection Bias, Ascertainment Bias und Überschätzung von Effekten umgegangen wird und wie die Ergebnisse im Vergleich zu herkömmlichen statistischen Methoden interpretiert werden können^{7,8}. Ein Beispiel sind Ergebnisse von Machine-Learning-Algorithmen, deren Validierung in externen Daten wird empfohlen.

⁵ Hansen, M., et al., Big data in science and healthcare: A review of recent literature and perspectives: Contribution of the IMIA social media working group. Yearbook of medical informatics, 2014. 9(1): p. 21.

⁶ Binder, H. and M. Blettner, Big Data in Medical Science—a Biostatistical View: Part 21 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. Deutsches Ärzteblatt International, 2015. 112(9): p. 137.

⁷ Lipworth W et al.. Ethics and Epistemology in Big Data Research. Journal of bioethical inquiry. 2017

⁸ Kaplan RM et al. Big data and large sample size: a cautionary note on the potential for bias. Clinical and translational science. 2014;7:342-6.

Leitlinie 3 (Studienplan und Operationshandbuch)

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:

- Fragestellung, ggf Arbeitshypothesen
- Studientyp
- Zielpopulation (Target Population), Studienbasis (Source Population) und Studienpopulation (Study Population)
- Studienumfang (Probandinnenanzahl, bei Kohortenstudien auch Beobachtungsdauer) und dessen Begründung
- Auswahl- und Rekrutierungsverfahren der Studienteilnehmer
- Definition sowie die Mess- und Erhebungsverfahren für
 - die Zielvariablen (Endpunkte)
 - Expositionen bzw. Risikofaktoren
 - potentielle Confounder, Effektmodifikatoren und -mediatoren
 - Stratifizierungsvariablen (z.B. für Subgruppen-Analysen)
- Maßnahmen zur Reduktion von Verzerrungen
- Nennung aller Datenquellen
- Datenerfassungs- und Archivierungskonzeption
- Datenmanagement
- Auswertungsstrategie einschließlich der statistischen Modelle
- Maßnahmen zur Qualitätssicherung
- Umgang mit klinischen / inzidenten Befunden
- Maßnahmen für die Gewährleistung des Datenschutzes und ethischer Prinzipien
- Zeitplan mit Festlegung der Verantwortlichkeiten.

Bei der Studienplanung sollten bestehende Empfehlungen für das Design und die Analyse von Beobachtungsstudien⁹ sowie Aspekte der Studien- und Berichtsqualität gemäß der jeweiligen aktuellen Reporting Guidelines (vgl. Empfehlung 10.1) berücksichtigt werden^{10,11,12}.

Empfehlung 3.1

Der Studientyp soll beschrieben und seine Wahl angemessen begründet werden.

⁹ STRATOS (STRengthening Analytical Thinking for Observational Studies) initiative. Online: <http://www.stratos-initiative.org> [5.10.18]

¹⁰ Sauerbrei W, Abrahamowicz M, Altman DG, le Cessie S and Carpenter J on behalf of STRATOS initiative. STRengthening Analytical Thinking for Observational Studies: The STRATOS initiative. *Statistics in Medicine*, 2014. DOI: 10.1002/sim.6265. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sim.6265/full>

¹¹ Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS). Online: http://www.dgepi.de/fileadmin/pdf/leitlinien/GPS_revision2-final_august2014.pdf [5.10.18]

¹² Gute Kartographische Praxis im Gesundheitswesen (GKPiG). Online: <https://www.ssoar.info/ssoar/handle/document/52071> [5.10.18]

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

Epidemiologische Studientypen umfassen alle zur Beantwortung epidemiologischer Forschungsfragen geeigneten Studiendesigns. Die Terminologie ist vielfältig und nicht immer einheitlich. Hierzu zählen neben den klassischen Beobachtungsstudien (Kohorten-, Fall-Kontroll- und Querschnittstudien), Diagnosestudien, weitere deskriptive Darstellungen von Prävalenz oder Inzidenz (z.B. Surveillance oder Registerstudien, Monitoring), ökologische Studien (Korrelationsstudien oder Studien mit aggregierten Daten) sowie Misch- bzw. moderne Studiendesigns (z.B. Case-Cohort-, Case-Crossover- oder Case-Only-Studien). Epidemiologische Interventionsstudien orientieren sich im Vergleich zu klinischen Studien eher an primär gesunden Populationen in verschiedenen Settings bzw. Gruppen. Neben experimentellen Studien mit Randomisierung (z.B. cluster-randomisierte Studien) sind Interventionen ohne zufällige Zuweisung (z.B. pragmatische Studien oder Vorher-Nachher-Studien) möglich. Eine Ergänzung der epidemiologischen Studien durch Kombination mit qualitativen Methoden (mixed-methods-Ansatz) ist möglich. Verschiedene Formen von Reviews und Metaanalysen unter Einschluss von epidemiologischen Primärstudien ergänzen als Sekundärforschung das Spektrum der epidemiologischen Studientypen¹³.

Empfehlung 3.2

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

Sowohl die externe Validität (Generalisierbarkeit) als in bestimmten Fällen auch die interne Validität der Studienergebnisse sind in hohem Maß von der Wahl der Studienbasis und dem Auswahlverfahren der Studienteilnehmerinnen 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 einzugrenzen. Sowohl Einschluss- als auch Ausschlusskriterien sollten a priori definiert und angemessen begründet werden. Zum Beispiel sind Studiendesign und Untersuchungsmethodik so anzulegen, dass die geschlechts- und altersspezifischen Aspekte des Themas bzw. der Fragestellung angemessen erfasst und entdeckt werden können. Bei Themen und Fragestellungen, die alle Geschlechter und/oder alle Altersgruppen betreffen, ist eine Begründung erforderlich, wenn nur ein bestimmtes Geschlecht und/oder Altersgruppe in die Studien eingeschlossen wird.

¹³ Röhrig B; du Prel, J-B; Wachtlin D, Blettner M. Studiendesign in der medizinischen Forschung. Teil 2 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(11): 184-9; Teil 3 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl Int 2009;106(15): 262-8 zu Evaluationen siehe auch DeGEval – Gesellschaft für Evaluation. Standards für Evaluation. Erste Revision auf Basis der Fassung 2002. Verabschiedet durch die Mitgliederversammlung der DeGEval e.V. am 21. September 2016. Online: <http://www.degeval.de/degeval-standards/standards-fuer-evaluation/> (zuletzt geändert: 11. Mai 2017) [5.10.18]

Empfehlung 3.3

Die Auswahl der Studienteilnehmerinnen muss so erfolgen, dass die Voraussetzungen der anzuwendenden statistischen Verfahren erfüllt sind.

Empfehlung 3.4

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

Bereits bei der Planung einer Studie sollten Maßnahmen zur Abwehr von Verzerrungen ergriffen werden, die durch Selektion, Messfehler und Störgrößen (Confounding) etc. entstehen können. Dazu zählen zum Beispiel eine Reduktion der Variabilität von Störgrößen durch Einschränkung der Stichprobenauswahl oder die Erfassung von Informationen, die z.B. zur Kontrolle von Confoundern erforderlich sind. Zur Abschätzung der Auswirkungen von Verzerrungen auf das Studienergebnis sollten zusätzliche Erhebungen bspw. zur Überprüfung der Validität von Messverfahren, Validierung, Kalibrierung und die Durchführung von Sensitivitätsanalysen geplant werden.

Empfehlung 3.5

Das Konzept zur Minimierung und Kontrolle potentieller Selektionsverzerrungen auf Grund von Nichtteilnahme und Nichtverfügbarkeit der Daten (Non-response) zu ausgewählten Studienteilnehmerinnen 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 Nichtteilnehmerinnen zu erhalten. Ziel der Erfassung ist es, Richtung und Ausmaß eines möglichen Non-response Bias abzuschätzen. Zur Dokumentation müssen vorab die verschiedenen Kategorien der Nicht-Teilnahme definiert und fortlaufend erfasst werden. Für eine detaillierte Response-Analyse sollten sowohl erfolgreiche als auch erfolglose Kontaktversuche nach Art, Inhalt und Zeitpunkt dokumentiert werden

Um mögliche Verzerrungen durch selektive Teilnahme besser bewerten und zwischen Studien vergleichen zu können, sollen im Ergebnisbericht einer epidemiologischen Studie möglichst mindestens folgende Kategorien ausgewiesen werden:

Anzahl Probandinnen:

- mit vollständiger Teilnahme
- mit unvollständiger Teilnahme
- mit Verweigerung der Teilnahme
- die für eine Teilnahme zu krank waren
- die nach Studienplan nicht geeignet sind, also die Einschlusskriterien nicht erfüllen und/oder Ausschlusskriterien erfüllen
- die nicht erreicht wurden (separate Ausweisung der Verzogenen und Verstorbenen).

Zur Vermeidung von Selektionseffekten ist eine stratifizierte Analyse des Rücklaufs, zum Beispiel nach Geschlecht und Alter, notwendig. Bei Kohortenstudien sind die Gründe des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie zu erfassen und zu berichten.

Empfehlung 3.6

Alle interessierenden Variablen sollen präzise definiert und möglichst

standardisiert operationalisiert werden. Für die Bestimmung sind möglichst valide und reliable Mess- und Erhebungsinstrumente einzusetzen. Soweit vorhanden, sollten Standardbezeichnungen verwendet werden¹⁴.

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, Leistungen, Schweregraden usw. 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, Alter) beschrieben bzw. geprüft werden. Nach Möglichkeit sind standardisierte, bereits validierte Instrumente zu verwenden¹⁵. Die Wahl der eingesetzten Mess- und Erhebungsinstrumente sollte begründet werden.

Empfehlung 3.7

Alle verwendeten Datenquellen sind im Studienplan zu nennen.

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

Empfehlung 3.8

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

Die Abschätzung des Studienumfangs dient nicht nur dazu, den veranschlagten Aufwand (Kosten, Arbeitszeit 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 und Inzidenz der interessierenden Endpunkte, zum Signifikanzniveau und statistischen Power, zur Höhe des Wertes, ab dem eine Effektstärke relevant ist etc., sollen explizit angegeben werden.

Empfehlung 3.9

Für die Auswertungsphase der Studie sind im Studienplan ausreichende zeitliche, personelle und technische Ressourcen einzuplanen.

¹⁴ Rienhoff O, Semler SC (Hrsg.). Terminologien und Ordnungssysteme in der Medizin - Standortbestimmung und Handlungsbedarf in den deutschsprachigen Ländern. 1. Auflage, September 2015

¹⁵Messung-und-Quantifizierung-soziodemographischer-Merkmale. Online: <https://www.dgepi.de/assets/Leitlinien-und-Empfehlungen/708cf24a3d/Messung-und-Quantifizierung-soziodemographischer-Merkmale.pdf> [5.10.18]

Die sachgemäße Analyse der Daten epidemiologischer Studien ist nur möglich, wenn Zeit, fachlich geeignetes Personal und technische Ausstattung in ausreichendem Umfang zur Verfügung stehen¹⁶.

Empfehlung 3.10

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

Bei epidemiologischen Studien sollte ein Operationshandbuch mit allen für die Studie festgelegten Standardvorgehensweisen (Standard Operating Procedures (SOPs)) angefertigt werden. Neben den eingesetzten Erhebungsinstrumenten sollten hierin vorab organisatorische Vorgaben zu Zeitplan, Ablauf, Personaleinsatz, Methoden der Kontaktaufnahme und Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen, 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 in SOPs beschrieben werden.

Empfehlung 3.11

Studiendesign und Studienplan sollten registriert und möglichst publiziert werden.

Studiendesign und -plan sollen möglichst vor Studienbeginn offen gelegt werden, um die Transparenz des Forschungsprojekts zu erhöhen und den Publikationsbias zu reduzieren.

¹⁶ Michalik C, Ngounongo S, Stausberg J: Von der Evaluierung zur Konsolidierung : Anforderungen an Kohortenstudien & Register IT – KoRegIT. Berlin2015

Leitlinie 4 (Datenschutz)

Bei der Planung und Durchführung epidemiologischer Studien ist auf die Einhaltung der geltenden Datenschutzvorschriften und die Gewährleistung 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 Erkenntnisgewinn, der der Allgemeinheit zugutekommt, 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 anonymisierten Daten unterliegt keinen datenschutzrechtlichen Einschränkungen außer der Zweckbindung für wissenschaftliche Forschung und ggf. der Verpflichtung zur Löschung der Daten nach Erreichen des Forschungszwecks^{17,18}.

Als personenbezogenen Daten bezeichnet die EU-Datenschutz-Grundverordnung (2016/679) alle Informationen, die sich auf eine identifizierte oder identifizierbare natürliche Person beziehen. Diese sind in epidemiologischen Studien in der Regel zu pseudonymisieren¹⁹.

Empfehlung 4.1

Alle Personen, die im Rahmen eines Forschungsprojektes Umgang mit personenbezogenen Daten haben, müssen über Inhalte, Reichweite und Möglichkeiten der einschlägigen gesetzlichen Bestimmungen informiert werden und dies schriftlich bestätigen.

Empfehlung 4.2

Personenidentifizierende Daten und Forschungsdaten müssen separat aufbewahrt werden.

Dem Schutz personenidentifizierender Daten (Name, Geburtstag, Wohnort) kommt eine besondere Bedeutung zu. Dies kann beispielsweise durch Implementierung unabhängiger Netzwerke oder Netzwerkzonen sowie durch die strenge Trennung von Personen mit Zugangsberechtigungen zu personenidentifizierenden und Forschungsdaten umgesetzt werden. Bei geeigneten Studien kann eine unabhängige

¹⁷ Online: <https://www.dgepi.de/assets/Leitlinien-und-Empfehlungen/02f5f11feb/Epidemiologie-und-Datenschutz.pdf> [5.10.18]

¹⁸ Pommerening K, Drepper J, Helbing K, Ganslandt T. Leitfaden zum Datenschutz in medizinischen Forschungsprojekten - Generische Lösungen der TMF 2.0 . 1. Auflage, 240 Seiten, September 2014

¹⁹ Pseudonymisierung ist die Verarbeitung personenbezogener Daten in einer Weise, dass die personenbezogenen Daten ohne Hinzuziehung zusätzlicher Informationen nicht mehr einer spezifischen betroffenen Person zugeordnet werden können, sofern diese zusätzlichen Informationen gesondert aufbewahrt werden und technischen und organisatorischen Maßnahmen unterliegen, die gewährleisten, dass die personenbezogenen Daten nicht einer identifizierten oder identifizierbaren natürlichen Person zugewiesen werden (EU-Datenschutz-Grundverordnung (2016/679))

Treuhandstelle für personenidentifizierende Daten eingesetzt werden²⁰.

Empfehlung 4.3

Ein differenziertes Management von Patientinnenidentifikatoren (PID) ist anzustreben.

Für die Phase der Datenerhebung sowie die spätere Datennutzung wird die Verwendung unterschiedlicher PID empfohlen. Im Falle komplexer Studien unter Verwendung von Datenquellen aus verschiedenen Organisationen ist weiterhin die Verwendung quellenspezifischer PIDs empfehlenswert.

Die Verwendung verschiedener PIDs erleichtert die Wahrung hoher Datenschutzstandards, weil die nicht intendierte Kopplung verschiedener Datenmengen erschwert wird.

²⁰ Pommerening K, Drepper J, Helbing K, Ganslandt T. Leitfaden zum Datenschutz in medizinischen Forschungsprojekten - Generische Lösungen der TMF 2.0 . 1. Auflage, 240 Seiten, September 2014

Leitlinie 5 (Probenbanken)

In vielen epidemiologischen Studien ist die Anlage einer biologischen Probenbank notwendig bzw. sinnvoll. Hierfür, für die aktuelle und vorgesehene zukünftige Nutzung der Proben, ist die dokumentierte Einwilligung aller Probandinnen 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 Studienlaufzeit durchgeführten Analysen der Proben ist häufig eine simultane Analyse aller Proben nach Abschluss der Probandinnenrekrutierung erforderlich, um ein einheitliches labortechnisches Vorgehen unter Wahrung höchstmöglicher Qualitätsstandards zu gewährleisten. Da sich die Rekrutierung der Probandinnen 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 Studienlaufzeit erstreckenden Anlage einer Probenbank verknüpft.

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

Zugleich ist sicherzustellen, dass die Probandinnen über die Aufbewahrung und die aktuelle und geplante künftige Nutzung der biologischen Proben umfassend informiert und Verfahren für die Löschung bzw. Vernichtung der individuellen biologischen Probe etabliert werden. Die Modalitäten einer eventuellen Mitteilung der Ergebnisse von Laboranalysen an die Probandinnen 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^{21,22}.

²¹ Kiehntopf M, Böer K. Biomaterialbanken – Checkliste zur Qualitätssicherung (unter Mitarbeit von J. W. Goebel). 1. Auflage, Februar 2008.

²² Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik zu genetischen Zusatzbefunden in Diagnostik und Forschung vom 28.5.2013. Online: https://www.gfhev.de/de/leitlinien/LL_und_Stellungnahmen/2013_05_28_Stellungnahme_zu_genetischen_Zusatzbefunden.pdf [5.10.18]

Empfehlung 5.1

Die verantwortliche Institution und die verantwortlichen Personen, die für die Führung der Probenbank zuständig sind, sollen den Probandinnen gegenüber benannt werden. Dabei sollen Art und Menge des entnommenen biologischen Materials zusammen mit Lagerungsform, -ort und -dauer beschrieben werden. Die Probandinnen 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 5.2

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

Vor der Durchführung späterer, zum Zeitpunkt der Probandinnenaufklärung noch nicht absehbarer Untersuchungen (z. B. Daten-Pooling, Zusammenführen von Proben im Rahmen internationaler Studien), sind die Voraussetzungen, wie z.B. die erneute Einholung einer Einverständniserklärung, Grad der Anonymisierung, Mitteilung der Ergebnisse an die Probandinnen etc. unter neuerlicher Einbeziehung einer zuständigen Ethik-Kommission gesondert zu prüfen.

Leitlinie 6 (Qualitätssicherung)

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

Eine interne Qualitätssicherung ist unabdingbarer Bestandteil jeder epidemiologischen Studie. Sie ist durch die Beschreibung ihrer Inhalte und der verantwortlichen Personen sicherzustellen. Ihr Umfang muss aufgrund der damit verbundenen Kosten in angemessener Relation zum Gesamtumfang und zu den Kosten der Studie stehen. Zielvorgabe für die Qualitätssicherung sind die im Studienplan und Operationshandbuch festgelegten zeitlichen, organisatorischen und technischen Durchführungsregeln.

Empfehlung 6.1

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. Eine Pilotstudie unterscheidet sich damit von einer Pilotphase (Run-In-Phase). 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 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 Pilotstudie 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 6.2

Modifikationen von Instrumenten oder die Einführung von neuen Instrumenten in eine Studie sind durch Pretests zu überprüfen.

Ein Pretest beschreibt im Gegensatz zu einer Pilotstudie die gezielte Simulation einer Untersuchung oder einer Gruppe von Untersuchungen. Im Gegensatz zur Pilotstudie wird nicht der Ablauf der ganzen Studie simuliert. Ein Pretest wird in aller Regel erforderlich sein, wenn ein neues Erhebungsinstrument oder –medium oder ein neuer Zugangsweg eingesetzt werden soll. Soweit erforderlich, kann auch eine Validierung von Instrumenten im Rahmen eines Pretests zu einer geplanten Studie erfolgen. Auch in Pilotstudien und Pretests sind alle Datenschutz- und ethischen Aspekte zu berücksichtigen.

Empfehlung 6.3

Ergibt sich während der Durchführung einer Studie die Notwendigkeit, die festgelegten Verfahrensweisen zu verändern (Amendment), so sind diese Änderungen zu begründen, schriftlich zu dokumentieren und allen

Studienmitarbeiterinnen rechtzeitig bekannt zu machen.

Ein Amendment sollte der zuständigen Ethikkommission vorgelegt werden.

Empfehlung 6.4

Vor Beginn der Feldarbeit sollen die an der Datenerhebung beteiligten Personen ausführlich geschult, ausgebildet und ihre Tätigkeiten laufend überprüft werden.

Das Datenerhebungspersonal ist sorgfältig auszuwählen und die soziale und fachliche Qualifikation sicherzustellen. Im Verlauf der Erhebung sollte ggf. nachgeschult werden. Bei größeren, zeitlich langdauernden und/oder multizentrischen Studien sollte die korrekte Durchführung der Tätigkeiten regelmäßig in strukturierter Weise überprüft werden (Zertifizierung, Re-Zertifizierung).

Empfehlung 6.5

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.

Die externe Qualitätssicherung ist kein Ersatz für die interne Qualitätssicherung, sondern überprüft deren Abläufe, Ergebnisse und Konsequenzen. Bei der Beantragung von Fördermitteln sind gegebenenfalls Mittel für die externe Qualitätssicherung mit zu berücksichtigen.

Empfehlung 6.6

Datenerhebungen sollen durch ein kontinuierliches Datenmonitoring mit einem standardisierten Reporting begleitet werden.

Um Datenauffälligkeiten frühzeitig zu entdecken, sollen epidemiologische Datenerhebungen durch ein standardisiertes Datenmonitoring begleitet werden. Dieses sollte auf Aspekte wie fehlende Werte, unplausible Werte oder Werteverteilungen fokussieren.

Empfehlung 6.7

Datenerhebung und Qualitätssicherung sollen nicht in derselben Person oder Personengruppe vereint sein.

Ein effizientes Qualitätsmanagement ist eine hoch komplexe Aufgabe, die nach Möglichkeit einem eigens geschulten Team oder einzelnen Personen übertragen werden sollte. Nach Möglichkeit ist die Funktion der Qualitätssicherung außerhalb des Untersucherteams zu verorten, um Interessenkonflikte zu vermeiden.

Empfehlung 6.8

Die Datenerfassung erfolgt nach Möglichkeit elektronisch.

Die Erhebungsmethode soll der Population und der Situation angepasst sein und begründet werden. Manuelle Dateneingaben sollten möglichst vermieden werden wenn die Art der Daten dies zulässt. Stattdessen ist in allen Fällen, wo dies möglich ist, eine elektronische Erfassung mittels eCRFs (electronic Case Report Form) vorzuziehen²³.

²³ Nonnemacher M, Nasseh D, Stausberg J. Datenqualität in der medizinischen Forschung - Leitlinie zum adaptiven Management von Datenqualität in Kohortenstudien und Registern 2. Aktualisierte und erweiterte Auflage, 244 Seiten, September 2014

Leitlinie 7 (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 7.1

Für die Erfassung und Haltung der Daten soll ein einheitliches Datenmanagement genutzt werden.

Aus logistischen und Qualitätsgründen ist eine zentralisierte Haltung der Daten der Vorzug zu geben. Bei einem dezentralen Vorgehen ist das Einhalten einheitlicher Standards zu beachten.

Angesichts der Komplexität eines effizienten und qualitativ hochwertigen Datenmanagements soll ein eigenes Handbuch erstellt werden.

Empfehlung 7.2

Vor Beginn der Erhebung ist ein komplettes Variablenmanual (Data Dictionary) zu erstellen und ggf. im Lauf der Studie anzupassen.

Das Data Dictionary umfasst alle zur Datenerfassung notwendigen Informationen für alle vorgesehenen Messinstrumente (z.B. Variablennamen, Labels, Antwortkategorien, Missingcodes, ggfs. weitere Metadaten), logische Regeln zur Abbildung der Abhängigkeiten zwischen Variablen und Untersuchungen sowie relevante Angaben zur Qualitätssicherung wie Plausibilitätsgrenzen bei numerischen Variablen.

Empfehlung 7.3

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, Scans, Rohdatensätze o.ä.) bis mindestens 10 Jahre nach Studienende aufbewahrt werden.

Die Erfassung von Klartexten ermöglicht die spätere Überprüfung von vergebenen Codes und macht zusätzlich die Klartexte späteren vertiefenden Auswertungen zugänglich und wird daher ausdrücklich empfohlen.

Bei jeder Datenerfassung, die manuelle Elemente enthält sollte eine Zweiteingabe, wenn möglich, durch eine andere Person erfolgen. Bei der Zweiteingabe ist besonderes Augenmerk auf diejenigen Variablen zu richten, die einer späteren Plausibilitätsprüfung nur beschränkt zugänglich sind (z.B. Alter, Datum, Kalenderjahr) nach Möglichkeit jedoch sämtliche numerische Variablen umfassen.

Bei elektronischer Datenerfassung soll die Möglichkeit der Implementierung automatischer Prüfalgorithmen geprüft werden.

Empfehlung 7.4

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

Der Rohdatensatz soll in der Regel über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahre nach Abschluss der Studie in geeigneter Form aufbewahrt werden. Er dient z.B. als Ausgangspunkt für nachfolgende Validierungsarbeiten. Nur mit dem Rohdatensatz ist eine vollständige Transparenz über die Aufbereitungs- und Auswertungsschritte, z.B. im Rahmen einer externen Qualitätsprüfung, zu gewährleisten.

Empfehlung 7.5

Eine Kodierung von Daten hat stets unabhängig zu erfolgen, d.h., möglichst blind für den jeweiligen Status bzw. die Gruppenzugehörigkeit der betreffenden Person. Falls verfügbar sollten Standardklassifikationen verwendet werden.

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 eine unabhängige Zweitverschlüsselung. Wo dies nicht möglich ist, kann die Kontrolle der Qualität der Verschlüsselung anhand einer Stichprobe erfolgen, sollte jedoch bei entsprechenden Ergebnissen auf den ganzen Datensatz ausgeweitet werden.

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

Empfehlung 7.6

Plausibilitätskontrollen erfolgen prinzipiell auf der Grundlage des geprüften Rohdatensatzes. Eventuell erforderliche Änderungen der Variablenwerte oder die Bildung neuer Variablen sind schriftlich zu dokumentieren und möglichst per Skript umzusetzen.

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 anderen Rohdatenquellen (z. B. Audiomitschnitte) 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 7.7

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

Das unter Umständen erforderliche Erstellen aktualisierter Auswertungsdatensätze nach Datenkorrekturen bzw. Plausibilitätskontrollen muss eindeutig dokumentiert und das Programm-Skript aufbewahrt werden. Ein Rückgriff auf die Rohdaten muss für eine spätere Überprüfung der gewonnenen Ergebnisse jederzeit möglich bleiben (zum Zeitraum siehe 7.4).

Empfehlung 7.8

Forschungsdaten sollen – unter Berücksichtigung datenschutzrechtlicher, ethischer und weiterer relevanter Aspekte – für die Nachnutzung verfügbar gemacht werden.

Hierbei sind die sogenannten FAIR-Prinzipien zu beachten²⁴:

(1) Die Daten sollen auffindbar sein (findable), u.a. durch die Nutzung von öffentlichen Repositorien (Antworten auf häufige Fragen hierzu sind in der „Handreichung Open Access und Repositorien“ zusammengestellt), die Identifizierbarkeit mittels persistentem Identifikator (z.B. DOI) und die Persistenz der Datenspeicherung über einen langen, mindestens 10-jährigen Zeitraum,

(2) der Zugang zu Daten soll bei Forschungsfragen, die im öffentlichen Interesse sind, möglichst weitreichend gewährleistet sein (accessible), hierbei können jedoch Zugangsbeschränkungen z.B. mittels Scientific Use Files u.a. aus Gründen des Datenschutzes angemessen sein (ggfs. Etablieren einer Vertrauensstelle),

(3) das Datenformat soll kompatibel zu üblichen Datenformaten gewählt werden (interoperable) und

(4) die Daten sollen nachnutzbar sein (re-usable), das heißt die Daten sollten u.a. durch Bereitstellung von Metadaten (u.a. Codeplan, Variablenmanual (Data Dictionary)) so einfach wie möglich nutzbar sein.

Der Zugang durch Dritte sollte in der Regel durch eine transparente Use&Access-Ordnung und klar definierte Nutzungsvoraussetzungen formalisiert werden. Bei besonderen Daten (z.B. Sekundärdaten, speziell Sozialdaten, geografische Daten) kann es Besonderheiten geben, die beachtet werden müssen^{25,26}.

Es stehen oft mehr Informationen in erhobenen Daten zur Verfügung, als die Studienverantwortlichen selbst nutzen können. Forschungsdaten und -skripten als Ergebnis von Forschungsaktivitäten sind außerdem publizierbar und zitierfähig und erhöhen die Sichtbarkeit und Anerkennung der Datenproduzenten. Es wird daher empfohlen, andere wissenschaftliche Einrichtungen, gegebenenfalls mit vertraglicher Regelung, an Daten partizipieren zu lassen²⁷. Hierfür sind personelle, zeitliche und

²⁴ Online: <https://www.force11.org/fairprinciples> [5.10.18]

²⁵ Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS). Online: http://www.dgepi.de/assets/Leitlinien-und-Empfehlungen/1a6f57cb65/GPS_revision2-final_august2014.pdf [5.10.18]

²⁶ Gute Kartographische Praxis im Gesundheitswesen (GKPiG). Online: <https://www.ssoar.info/ssoar/handle/document/52071> [5.10.18]

²⁷ Felix Schönbrodt, Mario Gollwitzer & Andrea Abele-Brehm. Der Umgang mit Forschungsdaten im Fach

technische Ressourcen/Infrastrukturen bereits zu Studienbeginn einzuplanen und zu budgetieren und der Ressourcenaufwand dem Nachnutzungspotential gegenüber abzuwägen.

Empfehlung 7.9

Sofern Datensammlungen zur Nachnutzung zugänglich gemacht werden, sind Verfahrensregeln zur Wahrung der Persönlichkeitsrechte der Probandinnen sowie zur Vermeidung von Datenmissbrauch angemessen umzusetzen.

Nicht alle Forschungsdaten in der Epidemiologie können und sollen generell frei zugänglich gemacht werden. Die Größe der Datensammlungen und der teilweise hohe Anteil der Untersuchten in Bezug auf die Gesamtbevölkerung bergen das Risiko der Re-Identifizierung von Probandinnen und der missbräuchlichen Nutzung der Daten. Auf der anderen Seite sind epidemiologische Daten häufig mit Steuergeldern finanziert und daher dem Charakter nach öffentlich²⁸. Aus diesem Grund muss vor der Bereitstellung der Daten sorgfältig abgewogen werden, wie der Zugang zu den Daten gestaltet werden kann. Ein zu Studienbeginn erstelltes Datenmanagementkonzept kann bereits frühzeitig dabei helfen, sich zusammen mit den verschiedenen Projektbeteiligten ein gemeinsames Bild über die Arbeit mit den Daten zu machen, welche Daten zur Nachnutzung verfügbar gemacht werden können, welche zusätzlichen Dokumente für diesen Zweck aufbereitet werden müssen (bspw. Studienplan, Analyseplan, etc.), wann die Daten verfügbar gemacht werden sollen und über welchen Zugang die Nachnutzung möglich wäre.

Um sicherzustellen, dass die Studienverantwortlichen verlässlich identifizierbar und auch referenzierbar bleiben, bietet sich die Nutzung einer eindeutigen Kennung für Wissenschaftlerinnen an (z.B. Open Researcher and Contributor ID: ORCID).

Psychologie: Konkretisierung der DFG-Leitlinien. Im Auftrag des DGPs Vorstands (17. 09. 2016). Psychologische Rundschau (2017), 68, pp. 20-35. Online: <https://doi.org/10.1026/0033-3042/a000341> [5.10.18]

²⁸ DFG-Leitlinien zum Umgang mit Forschungsdaten. Online: http://www.dfg.de/download/pdf/foerderung/antragstellung/forschungsdaten/richtlinien_forschungsdaten.pdf [5.10.18]; Wissenschaftsrat (2016): Empfehlungen zur Spezifikation des Kerndatensatz Forschung (Drs. 5066-16). Online: <http://www.wissenschaftsrat.de/download/archiv/5066-16.pdf> [5.10.18]

Leitlinie 8 (Auswertung epidemiologischer Daten)

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 10 Jahre nach Studienende aufzubewahren.

Die Auswertung epidemiologischer Studien soll auf der Grundlage der Festlegungen zum Auswertekonzept im Studienplan 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 8.1

Die Auswertung zu den einzelnen Forschungsfragen 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 unplausiblen oder fehlenden Werten, Ausreißern, Sensitivitätsanalysen.

Die Differenziertheit des Analyseplans muss in angemessener Relation zur Zielsetzung der Studie und zum Vorwissen stehen.

Empfehlung 8.2

Vor dem Beginn der Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen sollten die Wissenschaftlerinnen sich mit dem Erhebungskontext und den Eigenschaften der Daten intensiv vertraut machen.

Vor dem Beginn der eigentlichen wissenschaftlichen Analysen ist es erforderlich, dass die Wissenschaftlerinnen die Daten und deren Eigenschaften genau kennen, um Analysefehler zu vermeiden bzw. Analysen optimiert vorzunehmen. Die Ergebnisse dieses initialen Schrittes sind zu dokumentieren.

Empfehlung 8.3

Auswertungen vor Abschluss der Datenerhebungen 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 Zwischenauswertungen geplant sind, sollten diese im Studienplan erwähnt und begründet werden. Ungeplante Zwischenauswertungen können in Ausnahmefällen aufgrund drängender Forschungsfragen sinnvoll erscheinen, allerdings sind sie dann vor

Analysebeginn explizit zu begründen. Auswertungen vor Abschluss der Datenerhebung können indes insbesondere zur Bearbeitung methodischer Fragestellungen sinnvoll sein.

Empfehlung 8.4

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.

Den Koautoren sollte durch Bereitstellung der Daten die Möglichkeit gegeben werden, Auswertungsteile selbst nachvollziehen zu können. Um zu vermeiden, dass fehlerhafte Analysen Eingang in eine Publikation erhalten, empfiehlt es sich, sämtliche Ergebnisse durch eine geeignete Person nachvollziehen zu lassen, die bisher nicht an den Auswertungen beteiligt war. 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 die Auswertestrategie, die Auswertungen und ihre Resultate durch Dritte reproduzierbar sind. Die sichere Archivierung aller publikationsrelevanten Datensätze und Auswertungsskripte dazu ist erforderlich.

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 Auswertungsskripte.

Jegliche Auswertungen sollten derart dokumentiert werden, dass außenstehende Personen oder Institutionen die Auswertungsstrategie, die eigentlichen Auswertungen und ihre Resultate verstehen und nachvollziehen können.

Empfehlung 8.5

Statistische Auswertungen sollten möglichst skriptbasiert erfolgen.

Analysen müssen zur Wahrung der Transparenz und Nachvollziehbarkeit vollständig dokumentiert werden, z. B. in Form der verwendeten Auswertungsskripte. Wenn grafische Benutzeroberflächen (z. B. Menüs) genutzt werden, müssen alle Programmschritte in geeigneter Form dokumentiert werden²⁹.

Empfehlung 8.6

Die Nachnutzung von Daten anderer für die eigene Forschung verpflichtet dazu, die zugrundeliegenden Daten adäquat zu zitieren.

Qualitätsgesicherte Forschungsdaten bilden einen Grundpfeiler wissenschaftlicher

²⁹ Huebner M, Vach W, le Cessie S: A systematic approach to initial data analysis is good research practice. J Thorac Cardiovasc Surg 2016; 151: 25-7.

Erkenntnis und können unabhängig von ihrem ursprünglichen Erhebungszweck vielfach Grundlage weiterer Forschung sein [Allianz der Wissenschaften 2010]. Folgende Grundsätze sind bei der Zitation der Daten zu beachten³⁰:

1. Daten sollten als legitime, zitierbare Forschungsprodukte angesehen werden (Importance). Hiermit erhalten Datenzitationen den gleichen Stellenwert wie andere Forschungsergebnisse, beispielsweise Publikationen.
2. Durch die Datenzitation wird die Produktion von Forschungsdaten als eine primäre Wissenschaftsleistung anerkannt (Credit and Attribution).
3. In der wissenschaftlichen Auseinandersetzung soll auf zugrundeliegende Datensätze verwiesen werden, wenn diese als Argumentationsgrundlage verwendet werden (Evidence)³¹.

³⁰ Data Citation Synthesis Group: Joint Declaration of Data Citation Principles. Martone M. (ed.) San Diego CA: FORCE11; 2014

³¹ Joint Declaration of Data Citation Principles. Online: <https://www.force11.org/group/joint-declaration-data-citation-principles-final> [5.10.18] ; Grundsätze zum Umgang mit Forschungsdaten der Allianz der Wissenschaften 2010. Online: https://www.wissenschaftsrat.de/download/archiv/Allianz_Grundsaeetze_Forschungsdaten.pdf [5.10.18]

Leitlinie 9 (Vertragliche Rahmenbedingungen)

Die Durchführung einer epidemiologischen Studie setzt definierte rechtliche und finanzielle Rahmenbedingungen voraus. Hierzu sind rechtswirksame Vereinbarungen zwischen Förderin und Geförderte sowie zwischen Partnerinnen von Forschungsk Kooperationen anzustreben.

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

Empfehlung 9.1

Schriftliche Vereinbarungen sollen grundsätzlich mit allen Kooperationspartnerinnen erfolgen. Dies gilt unabhängig davon, ob es sich um gleichberechtigte Studienzentren im Rahmen einer multizentrischen Studie handelt oder eine Kooperationspartnerin als Auftragnehmerin ein oder mehrere Arbeitspakete innerhalb eines größeren Studienprojektes bearbeitet.

In der Vereinbarung sollten folgende Punkte benannt werden:

- Struktur und Aufgabenverteilung innerhalb des Forschungsprojektes
- Gesamtzeitplan des Forschungsvorhabens und Zeitpläne aller Kooperationspartnerinnen
- Gesamtfinanzierungsplan und Mittelverteilung
- Empfehlung zur Einhaltung der Leitlinien der GEP
- Obligate Maßnahmen zur Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung
- Verwendete Instrumente und Verfahren
- Verfahren und Bedingungen der Vergabe von Unteraufträgen an Dritte
- Außendarstellung, Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
- Zugriffs- und Verwertungsrechte der gemeinsam erhobenen Daten während der Datenakquisition und nach Abschluss des Forschungsvorhabens
- Publikationsvereinbarung
- Pläne zur langfristigen Lagerung der Rohdaten
- 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

Empfehlung 9.2

Mit den Förderinnen, Auftraggeberinnen und Kooperationspartnerinnen müssen transparente und realistische Vereinbarungen getroffen werden, welche die Unabhängigkeit der Forschung wahren. Bei der Vielfältigkeit der speziellen Konstellationen sind unterschiedliche Vertragsformen möglich.

Folgende Aspekte sind zu berücksichtigen:

- *Unabhängigkeit der Forschung.* Ein laufendes Forschungsprojekt kann nicht vor dessen Abschluss von der Förderin, Auftraggeberin oder von Kooperationspartnerinnen beendet werden, ohne dass hierfür gravierende objektive Gründe vorliegen. Die Verantwortung für die Einhaltung der GEP liegt ausschließlich bei der Studienleitung bzw. den von ihr beauftragten Wissenschaftlerinnen.
- *Aufsicht und Kontrolle.* Art und Umfang externer Aufsichts-, Kontroll- und Prüfverfahren der Förderinnen und der Auftraggeberinnen sollten in der Vereinbarung spezifiziert sein.
- *Langfristiger Zugang zu den Daten.* Studienleitung und/oder Auftraggeberin müssen sicherstellen, dass der einer Publikation zugrunde liegende Datensatz mindestens 10 Jahre nach erfolgter Publikation verfügbar bleibt. Darüber hinaus müssen Dauer, Umfang und Voraussetzungen für externe Datennutzerinnen für weitere Auswertungen vertraglich geregelt werden (Institutionswechsel, Rechtsnachfolge, Sekundäranalysen etc.).

Empfehlung 9.3

Die Publikation der Ergebnisse darf nicht verhindert, behindert oder unzumutbar verzögert werden.

Sperrfristen und Mitwirkungsrechte der Förderin, der Auftraggeberin oder von Kooperationspartnerinnen müssen in den Verträgen und den Vereinbarungen explizit aufgeführt und bezüglich ihres Umfangs spezifiziert und begründet werden. Für Vorhaben, die mit Mitteln öffentlicher Auftraggeberinnen gefördert werden, ist sicher zu stellen, dass den Auftragnehmerinnen die wissenschaftsöffentliche Diskussion und die wissenschaftliche Veröffentlichung nicht durch die Auftraggeberin, beispielsweise durch die Förderinnen, über angemessene Sperrfristen hinaus verwehrt werden können. Für Wissenschaftlerinnen aus Forschungseinrichtungen gilt dies analog auch für die eigene Institution. Die Erstellung der Publikation obliegt in der Regel der Studienleitung. In anderen Fällen ist der Studienleitung ein uneingeschränktes Mitwirkungsrecht einzuräumen.

Empfehlung 9.4

Rechtliche Rahmenbedingungen bei der Nutzung von Routinedaten sind angemessen zu berücksichtigen.

Epidemiologische Forschung greift zunehmend auf Sozialdaten und Versorgungsdaten aus der klinischen Routine zurück. Die erfolgreiche Umsetzung solcher Projekte hängt davon ab, dass einschlägige rechtliche Rahmenbedingungen angemessen berücksichtigt werden, z.B. Bundes- und Landesdatenschutzgesetzgebung, Sozialgesetzgebung³².

³² Schneider UK. Sekundärnutzung klinischer Daten - Rechtliche Rahmenbedingungen mit einem Beitrag von A. Roßnagel und G. Hornung. 1. Auflage, 418 Seiten, August 2015

Leitlinie 10 (Interpretation und wissenschaftliche Publikation)

Die Interpretation der Forschungsergebnisse einer epidemiologischen Studie basiert auf einer kritischer Diskussion der Methoden, Daten und Ergebnisse im Kontext der vorhandenen Evidenz. Die Interpretation gehört zu den Aufgaben der Wissenschaftlerin. 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 Auftraggeberinnen, politischen Entscheidungsträgerinnen oder den Medien allein überlassen werden. Sie gehört vielmehr zu den originären Aufgaben der wissenschaftlich verantwortlichen Leiterin eines Forschungsprojektes und der Autorinnen der jeweiligen Publikation. Den argumentativen Prozess, der ihrer Interpretation zugrunde liegt, muss die epidemiologische Expertin in einer schriftlichen Diskussion transparent und nachvollziehbar darstellen.

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

Empfehlung 10.1

In Berichten und Publikationen epidemiologischer Studien sollen die einschlägigen Reporting Standards verwendet werden^{33,34,35,36}.

Eine Übersicht und Sammlung aller aktuellen, relevanten Reporting Guidelines bietet das EQUATOR-Netzwerk (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research)³⁷. Eine Auswahl relevanter Empfehlungen für epidemiologische Studien sind das STROBE Statement³⁸, das STROBE-ME Statement³⁹, das RECORD Statement⁴⁰, STROSA⁴¹ und

³³ Moher D, Altman D, Schulz K, Simera I, Wager E. Guidelines for reporting health research: a users manual. Hoboken, NJ: Wiley, 2014

³⁴ von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. PLoS Med. 2007 Oct 16;4(10):e296. PMID: 17941714. Online: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040296> [5.10.18]

³⁵ Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, Sørensen HT, von Elm E, Langan SM; RECORD Working Committee. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement. PLoS Med. 2015;12(10): e1001885. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001885>

³⁶ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS medicine. 2009;6(7): e1000097. Online: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097> [5.10.18]

³⁷ Online: <http://www.equator-network.org> [5.10.18]

³⁸ The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies

³⁹ Gallo V et al. STrengthening the reporting of OBServational studies in Epidemiology-Molecular Epidemiology (STROBE-ME): an extension of the STROBE statement. Eur J Epidemiol. 2011 Oct;26(10):797-810.

⁴⁰ The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement

⁴¹ Swart E et al. STandardisierte BerichtsROUTine für Sekundärdaten Analysen (STROSA) – ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. Gesundheitswesen 2016; 78(S 01): e145-e160

das PRISMA Statement⁴². Weitere Leitlinien und Empfehlungen bietet die Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V. (TMF).

Empfehlung 10.2

Das wissenschaftliche Veröffentlichen in Open Access-Formaten ist anzustreben.

Open Access (OA) beschreibt den unbeschränkten und kostenfreien Zugang zu wissenschaftlicher Information. Weiterhin besteht die Möglichkeit, in herkömmlichen Zeitschriften veröffentlichte Artikel zeitnah (d.h. zum Zeitpunkt der Publikation oder wenig später) auf Repositorien oder Dokumentenservern öffentlich zur Verfügung zu stellen⁴³.

⁴² Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement

⁴³ Initiativgruppe „besser forschen“ der DGEpi. Handreichung Open Access und Repositorien. Online: <http://doi.org/10.5281/zenodo.250527> [5.10.18]

Leitlinie 11 (Kommunikation und Public Health)

Epidemiologische Studien sollten die betroffenen Bevölkerungsgruppen angemessen einbeziehen.

Epidemiologinnen sollen die Ergebnisse ihrer Studien den betroffenen Bevölkerungsgruppen sowie anderen Akteuren (z.B. Sozialpartner, Politik, Selbstverwaltung) in verständlicher Sprache vermitteln und dabei geeignete Zugänge und Formate wählen. Auch die qualifizierte Kommunikation mit der interessierten Öffentlichkeit ist Aufgabe der Epidemiologin.

Empfehlung 11.1

Ergibt sich nach dem professionellen Urteil der verantwortlichen Epidemiologinnen aus den Forschungsergebnissen einer epidemiologischen Studie die Notwendigkeit von Konsequenzen, sollen diese, beispielsweise in Form einer Empfehlung, explizit formuliert werden. Dabei sind Epidemiologinnen bei Bedarf auch für die Risikokommunikation mit Nicht-Epidemiologinnen verantwortlich⁴⁴.

Ergebnisse epidemiologischer Studien und daraus abgeleitete Risikobewertungen sind immer wieder Anlass für Fehlinterpretationen in den Medien, aber auch in der interessierten Öffentlichkeit und der Politik. Dies bringt teilweise die Epidemiologie als Wissenschaft selbst in Misskredit. Eine Epidemiologin sollte sich generell der Diskussion stellen und durch öffentlichkeitswirksame Beiträge eine objektive Risikokommunikation ermöglichen. Sie kann so zu einem informierten Umgang mit den jeweiligen Studienergebnissen und den ggf. damit verbundenen Unsicherheiten beitragen.

Empfehlung 11.2

Die in einer Studie eingesetzten Instrumente und Verfahrensweisen sollen Interessierten offen gelegt werden.

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

⁴⁴ Lesch W, Schütt A (Hrsg.). Gesundheitsforschung kommunizieren, Stakeholder Engagement gestalten. Grundlagen, Praxistipps und Trends. 1. Auflage, 210 Seiten, 32 Abb., 2016