



Qualitätsmanagement in Kohortenstudien - Anforderungen an Studienimplementierung- und Studienablauf

Carsten Oliver Schmidt, Fabian Bamberg, Klaus Berger, Cornelia Enzenbach, Thomas Hendel, Panagiotis Kamtsiuris, Christine Krabbe, Michael Nonnemacher, Christa Meisinger, Susanne Moebus, Janka Schössow, Sonja Selder, Jürgen Stausberg

Avoidable waste in the production and reporting of research evidence

Iain Chalmers, Paul Glasziou

Lancet 2009; 374: 86–89

Published Online

June 15, 2009

DOI:10.1016/S0140-6736(09)60329-9

James Lind Library, James Lind Initiative, Oxford, UK (Sir I Chalmers DSc); and Centre

Without accessible and usable reports, research cannot help patients and their clinicians. In a published Personal View,¹ a medical researcher with myeloma reflected on the way that the results of four randomised trials relevant to his condition had still not been published, years after preliminary findings had been presented in meeting abstracts:

research involving patients have been powerful disincentives for those who might otherwise have become involved in research in treatment evaluation. In recent years, there has been recognition of the need to address both of these disincentives. In the UK, the Cooksey enquiry concluded that government support for applied research should be increased,³ and the



Research: increasing value, reducing waste 2

Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis

John P A Ioannidis, Sander Greenland, Mark A Hlatky, Muin J Khoury, Malcolm R Macleod, David Moher, Kenneth F Schulz, Robert Tibshirani

Lancet 2014; 383: 166–75

Published Online

January 8, 2014

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62227-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62227-8)

This is the second in a Series of five papers about research

Stanford Prevention Research Center (Prof J P A Ioannidis MD), and Division of Cardiovascular Medicine (Prof M A Hlatky MD), Department of Medicine, School of Medicine, Stanford University, Stanford, CA, USA; Division of Epidemiology, School of Medicine, Stanford University, Stanford, CA, USA

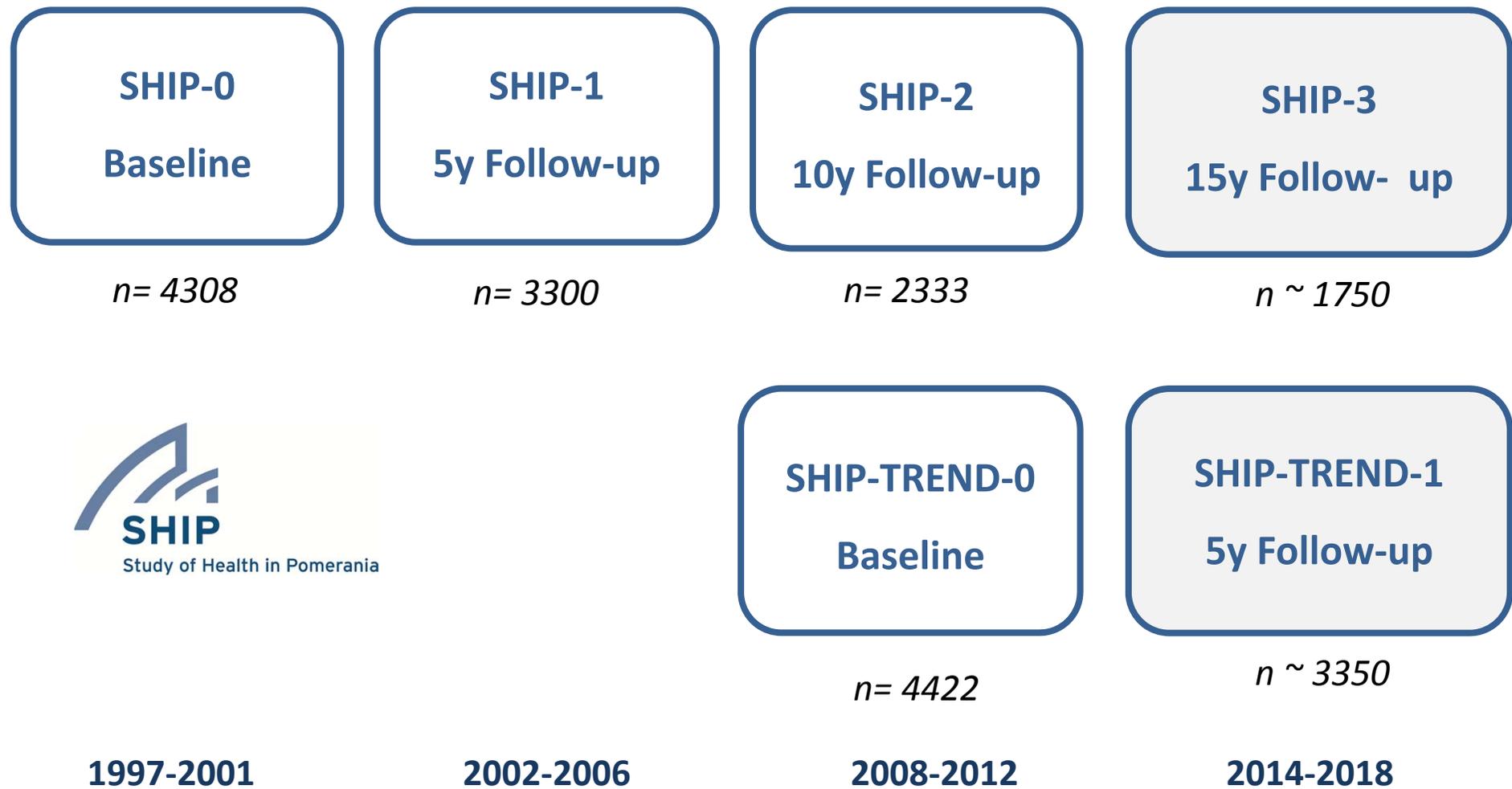
Correctable weaknesses in the design, conduct, and analysis of biomedical and public health research studies can produce misleading results and waste valuable resources. Small effects can be difficult to distinguish from bias introduced by study design and analyses. An absence of detailed written protocols and poor documentation of research is common. Information obtained might not be useful or important, and statistical precision or power is often too low or used in a misleading way. Insufficient consideration might be given to both previous and continuing studies. Arbitrary choice of analyses and an overemphasis on random extremes might affect the reported findings. Several problems relate to the research workforce, including failure to involve experienced statisticians and methodologists, failure to train clinical researchers and laboratory scientists in research methods and design, and the involvement of stakeholders with conflicts of interest. Inadequate emphasis is placed on recording of research decisions and on reproducibility of research. Finally, reward systems incentivise quantity more than quality, and novelty more than reliability. We propose potential solutions for these problems, including improvements in protocols and documentation, consideration of evidence from studies in progress, standardisation of research efforts, optimisation and training of an experienced and non-conflicted scientific workforce, and reconsideration of scientific reward systems.

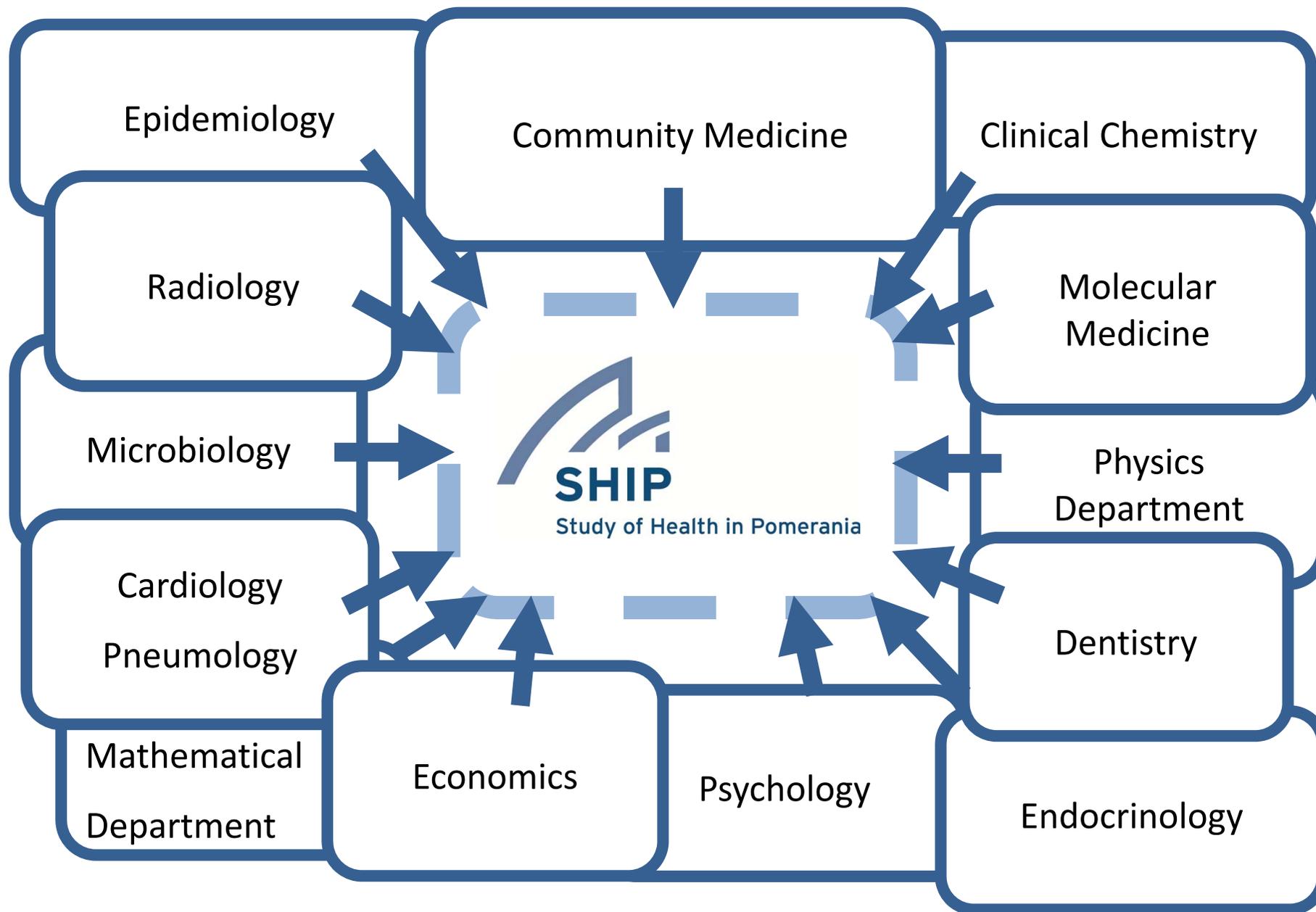


Study of Health in Pomerania



SHIP - Studienüberblick





TMF Projekt - Qualitätssicherungsstandards in Kohortenstudien

Qualitätsmerkmale systematisch zusammenfassen, die Kohortenstudien im Hinblick auf deren Eignung charakterisieren, eine hohe Datenqualität zu erreichen.

1. BIDIRECT
2. KORA, Augsburg
3. LIFE
4. Nationale Kohorte - MRT
5. Heinz Nixdorf Recall
6. RKI – DEGS
7. SHIP-Studie



Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von

Guter Epidemiologischer Praxis

1. Ethik
2. Forschungsfrage
3. Studienplan
4. Probenbanken
5. **Qualitätssicherung** →
6. Datenhaltung- und Dokumentation
7. Datenauswertung
8. Datenschutz
9. Vertragliche Rahmenbedingungen
10. Interpretation der Forschungsergebnisse
11. Kommunikation und Public Health

Empfehlungen

1. *..prüfen, ob vor Beginn der Hauptstudie eine separate Pilotstudie erforderlich ist*
2. *Änderungen im Studienablauf sind zu begründen, dokumentieren, mitzuteilen*
3. *..datenerhebende Personen ausführlich schulen und ausbilden*
4. *Durchführung der Erhebung in Form eines Erhebungshandbuches schriftlich fixieren*
5. *..prüfen, ob externe QS bei großen Studien sinnvoll*

TMF Projekt - Ablauf

1. Erstellung einer Rahmenstruktur
2. Definition von Anforderungen
3. Bewertung von deren Wichtigkeit
4. Implementation in den Kohorten

Merkmal	ID	Prüfpunkt	Wichtigkeit	Implementierung
Studiendokumente				
Studienprotokoll	1	Ein Studienprotokoll für die Studie mit Elementen laut GEP ist verfügbar.	<ul style="list-style-type: none">1 essentiell2 wichtig3 weniger wichtig4 unwichtig5 trifft nicht zu6 keine Angabe	<ul style="list-style-type: none">1 überwiegend implementiert2 teilweise implementiert3 geplant0 nicht implementiert4 trifft nicht zu5 keine Angabe

Anforderungen – Struktur

Studiendokumente	20
Instrumentenauswahl, Klassifikationen	4
Untersuchungsplanung	16
Organisationsstruktur	14
Qualifizierung und Zertifizierung	27
Rekrutierung	4
Untersuchungsvorbereitung, -durchführung, -nachbereitung	15
Logistik - Instandhaltung	10
Datenerfassung- und -management	14
Reporting und Monitoring	15

Anforderungsliste – Beispiel SOPs

ID	Anforderung	Wichtigkeit			Implementatio		
		essenziell	wichtig	ww, uw, tnz	überwiegend	teilweise	geplant
14	SOPs verschiedener Untersuchungsmodulen weisen einheitliche Strukturen zur besseren Vergleichbarkeit auf	■	■	■	■	■	
15	Eine Person mit festgelegtem Expertisegrad kontrolliert und nimmt mit schriftlicher Dokumentation Handbücher ab.	■	■	■	■		■
16	Prüfer und Autor eines Handbuches sind nicht identisch.	■	■	■	■	■	■
17	Die Freigabe von Handbüchern erfolgt schriftlich durch eine dritte Person der Studienleitung.	■	■	■	■	■	■
18	Alle Untersuchungsänderungen sind im Handbuch nachvollziehbar integriert.	■	■		■	■	
19	Es liegt eine einheitliche Versionierung der Studiendokumente vor, die nach einem festgeschrieben Schema erstellt wird und deren Umlauf, zur Kenntnisnahme und	■	■		■	■	

Anforderungen – Struktur

Studiendokumente	20
Instrumentenauswahl, Klassifikationen	4
Untersuchungsplanung	16
Organisationsstruktur	14
Qualifizierung und Zertifizierung	27
Rekrutierung	4
Untersuchungsvorbereitung, -durchführung, -nachbereitung	15
Logistik - Instandhaltung	10
Datenerfassung- und -management	14
Reporting und Monitoring	15

Anforderungsliste – Beispiel Prätest, Pilotstudie, Messfehler

ID	Anforderung	Wichtigkeit			Implementatio		
		essentiell	wichtig www, uw, tnz	gering	überwiegend	teilweise	geplant nicht tnz
25	Für jedes neue Untersuchungsmodul erfolgt ein eigener Prätest.	2	1	1	2	0	1
26	Für jedes substantiell modifizierte Untersuchungsmodul erfolgt ein eigener Prätest.	1	2	1	2	0	1
27	Für den Prätest werden Probanden rekrutiert, die wesentliche Endpunkte der Untersuchung in ausreichender Zahl abbilden.	1	2	1	2	2	0
28	Die Ergebnisse von jedem Prätest sind in einem Report notiert, der Methodik, statistische Kennwerte und deren Interpretation umfasst.	2	2	0	2	1	0
29	Für das komplette Untersuchungsprogramm erfolgt eine Pilotstudie vor Studienstart.	3	1	0	2	0	0
30	Die Fallzahl der Pilotstudie ist ausreichend, um die Routineabläufe während der Hauptphase der Studie abzubilden.	1	2	1	2	1	0
31	Für die Pilotstudie werden Probanden rekrutiert, die hinsichtlich soziodemographischer Merkmale (Alter, Geschlecht, ggfs. Wohnort, Nationalität) repräsentativ für das	1	2	0	2	2	0
32	Das komplette Untersuchungsteam ist in die Pilotstudie involviert.	0	1	2	1	1	1
33	Die Ergebnisse der Pilotstudie sind in einem Report notiert, der Methodik, statistische Kennwerte und deren Interpretation umfasst.	2	2	1	2	1	1
34	Messwiederholungen werden routinemäßig implementiert, um Messfehler quantifizieren zu können.	1	2	1	1	1	1

Anforderungen – Struktur

Studiendokumente	20
Instrumentenauswahl, Klassifikationen	4
Untersuchungsplanung	16
Organisationsstruktur	14
Qualifizierung und Zertifizierung	27
Rekrutierung	4
Untersuchungsvorbereitung, -durchführung, -nachbereitung	15
Logistik - Instandhaltung	10
Datenerfassung- und -management	14
Reporting und Monitoring	15

Anforderungsliste – Beispiel Organisationsstudien

ID	Anforderung	Wichtigkeit			Implementatio			
		essentiell	wichtig www, uw, tnz	tnz	überwiegend	teilweise	geplant	nicht tnz
41	Verantwortlichkeiten in der Studiendurchführung sind schriftlich definiert.	High	Low	Very Low	High	Very Low	Very Low	Very Low
42	Für jedes Untersuchungsmodul steht ein Fachexperte (z.B. Radiologe für MRT; Kardiologe für EKG) für dessen Implementierung und Durchführung zur Verfügung.	High	Low	Very Low	High	Very Low	Very Low	Very Low
43	Für jedes Untersuchungsmodul ist ein Qualitätsmanager im Studienteam vor Ort zur Implementation und zum Qualitätsmonitoring verantwortlich. (Ein Qualitätsmanager	Low	High	Low	High	Low	Low	Low
44	Die Funktion Qualitätsmanager ist außerhalb des Untersucherteams verortet.	Very Low	Low	Low	High	Very Low	Very Low	Very Low
45	Für jeden Gerätetyp gibt es im Studienteam eine zugeordnete Verantwortlichkeit für den Einsatz/Kalibrierung/Qualitätskontrollmessungen/Wartung und den Umgang mit	High	Low	Very Low	High	Very Low	Very Low	Very Low
46	Institutionalisierte Kommunikations- und Workflowstrukturen stellen den regelmäßigen Austausch zwischen allen Prozessbeteiligten sicher.	High	Low	Very Low	High	Low	Very Low	Very Low
47	Übergabemanagement bei Personalwechsel ist definiert	Low	High	Very Low	High	Low	Very Low	Very Low
48	Das gesamte Untersucherteam hat regelmäßig die Möglichkeit, sich zu treffen.	Low	High	Very Low	High	Very Low	Very Low	Very Low
49	Untersucher und Qualitätsmanager jedes Untersuchungsmoduls haben regelmäßig die Möglichkeit, sich zu treffen	Very Low	High	Very Low	High	Very Low	Very Low	Very Low
50	Der Untersuchungsablauf im Untersuchungszentrum sieht ausreichend Zeiten für Nachschulungen und Rezertifizierungen vor.	High	Low	Very Low	High	Very Low	Very Low	Very Low

Anforderungen – Wichtig vs. Unwichtig ??

Studiendokumente	20
Instrumentenauswahl, Klassifikationen	4
Untersuchungsplanung	16
Organisationsstruktur	14
Qualifizierung und Zertifizierung	27
Rekrutierung	4
Untersuchungsvorbereitung, -durchführung, -nachbereitung	15
Logistik - Instandhaltung	10
Datenerfassung- und -management	14
Reporting und Monitoring	15

Anforderungen mit hoher Bewertung im Konsens

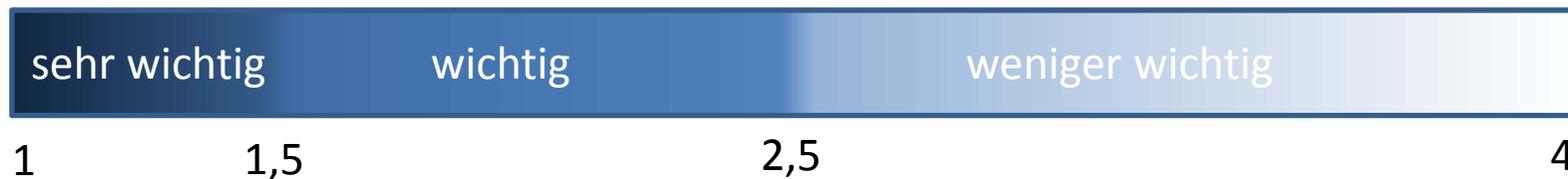
Merkmal	ID	Prüfpunkte	Wichtigkeit		Implementation					
			essentiell	wichtig ww, uw, tnz	überwiegend	teilweise	geplant	nicht	tnz	k.A.
Studienprotokoll	1	Ein Studienprotokoll für die Studie mit Elementen laut GEP ist verfügbar.	100%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%
Operations- handbücher	3	Datenschutz	100%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%
SOPs	13	SOPs zur Durchführung aller Untersuchungen sind verfügbar	100%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%
Einwilligungs- erklärung	20	Es liegt eine mit den zuständigen Datenschutzbeauftragten abgestimmte schriftliche Einwilligungserklärung vor, die umfassend Bezug auf alle Untersuchungsverfahren, sekundäre Datenquellen und Studienziele nimmt.	100%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%
Pilotstudie	29	Für das komplette Untersuchungsprogramm erfolgt ein Testlauf vor Studienstart.	100%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%
Schulungen	56	Für jedes Untersuchungsmodul erfolgt eine Schulung aller Untersucher.	100%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%
Probandenziehung	82	Das Vorgehen bei der Probandenziehung ist vollständig dokumentiert.	100%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%
Teilnahme- dokumentation	83	Eine komplette Teilnahmedokumentation steht zur Verfügung mit Differenzierung nach Responsestatus.	100%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%
Untersuchung	90	Alle Messungen erfolgen in standardisierter Form (standardisierte Abläufe, Messpositionen etc).	100%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%
Dokumentation	93	Methodenänderungen (incl. Labor) sind lückenlos dokumentiert, incl. Angaben zur Gerätehistorie/Geräte austausch, Installation/Updates, Kalibrierungen/Eichungen.	100%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%
Datenmanagement	111	Eine integrierte Studiendatenbank erfasst alle Studiendaten.	100%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%

Wichtigkeit der Prüfpunkte – Gesamteinschätzung

- Berechnung des gewichteten Mittelwertes

$$\underline{\text{essentiell } x1 + \text{wichtig } x2 + \text{weniger wichtig } x3 + \text{unwichtig } x4}$$

- Einteilung des Mittelwertes Anzahl
 - sehr wichtig: wenn >1 und $<1,5$ → 39
 - wichtig: wenn $\geq 1,5$ und $<2,5$ → 92
 - weniger wichtig: wenn $\geq 2,5$ → 5



Wichtigkeit der Merkmale – heterogene Bewertung

Merkmal	ID	Prüfpunkte	Wichtigkeit		Mittelwert	Tricho Mittelwert	Implementation				
			essentiell	wichtig ww, uw, tnz			überwiegend	teilweise geplant	nicht tnz	k.A.	
Schulungen	Global ausdifferenziert	Für jedes Untersuchungsmodul erfolgt eine Schulung aller Untersucher.	■	■	1,1	sehr wichtig	■				
Schulungen		58 Die Schulung wird von einem Gold-Standard Untersucher oder einem Fachverantwortlichem geleitet.	■	■	1,4		■	■			
Schulungen		57 Modulspezifische Anforderungen hinsichtlich erforderlicher Schulungen (Inhalt, Umfang, Medium und Turnus) sind schriftlich definiert.	■	■	1,6		■	■			
Schulungen		60 Schulungen umfassen Soft-Skills zum Teilnehmerumgang zur besseren Bewältigung von schwierigen Situationen mit Probanden.	■	■	2,0		■	■	■		
Schulungen		62 <i>Multizentrische Studien:</i> Es werden Trainer aus den einzelnen Studienzentren zur Durchführung der Untersuchung ausgebildet (Train the Trainer). Diese geben die Expertise an das Untersuchungsteam weiter.	■	■	2,0		wichtig	■	■	■	■
Schulungen		61 Schulungen umfassen Soft-Skills zur Teamkommunikation.	■	■	2,1		■	■	■	■	■
Schulungen		59 Multimediale Methoden unterstützten die Reichweite von Trainingsmaßnahmen.	■	■	2,6		Weniger Wichtig	■	■	■	■

Anforderungen für Studienimplementierung- und Studienablauf

- bilden viele Facetten der Vorbereitung klinisch-epidemiologischer Studien ab.
- sind Work in Progress und werden weiterentwickelt
- bilden eine „ideale“ Welt ab.
- Nichtumsetzung einzelner Punkte ≠ Studie mangelnder Qualität
- unterscheiden sich hinsichtlich Anwendbarkeit nach Studienkontexten
- werden zur Publikation im Sinne einer Checkliste aufbereitet
- können zur Revision von Leitlinien wie GEP dienen

Wir bedanken uns herzlich bei allen Mitwirkenden!

