

DKFORUM

Nr. 9

Ausgabe 2 | 2017

Das Magazin des Departements Klinische Forschung Basel



IM ZENTRUM

«Forschung über Forschung»
Empirie und Innovation für die Praxis

06

FORSCHUNG IM FOKUS

Berichte über Innovationen aus der
Basler Methodikforschung

10

GESICHTER AUS DER DIENSTLEISTUNG

«360 Grad Feedback»
J. Willers und L. Hemkens im Interview

22

- 05 | Editorial
- 06 | Im Zentrum
Forschung über Forschung
- 10 | Forschung im Fokus
Hype um klinische Studien mit mobilen Applikationen – was steckt dahinter?
- 12 | Patientenrekrutierung verstehen und verbessern
- 14 | Wie Meta-Forschung die Zuverlässigkeit erster Studienergebnisse besser einschätzen lässt
- 16 | Wie teuer sind randomisierte klinische Studien tatsächlich?
- 18 | Vom Befundtext zur Wissensbasis: automatisierte Informations-Extraktion aus Radiologie-Berichten
- 20 | GoogleAdWords und FacebookAds zur Online-Rekrutierung
- 22 | Gesichter aus der Dienstleistung
Rundum-Beratung für klinische Forschungsprojekte – was bedeutet das?
- 28 | Neues vom Nachwuchs
Methodik vom und für den Nachwuchs
- 30 | Auszeichnungen
- 32 | Willkommen im Departement Klinische Forschung

Impressum

| | |
|------------|---|
| Redaktion: | Matthias Briel, Annett Fröhlich, Christiane Pauli-Magnus, Barbara Peters |
| Interview: | Barbara Peters |
| Berichte: | Rita Achermann, Matthias Briel, Julia Bielicki, Lars Hemkens, Viviane Hess, Benjamin Kasenda, Aviv Ladanie, Belinda von Niederhäusern, Michael Scharfe, Benjamin Speich, Jörg Willers |
| Layout: | Annett Fröhlich |
| Druck: | Kössinger AG |
| Auflage: | 1'400 |
| Anschrift: | Universität Basel Departement Klinische Forschung c/o Universitätsspital Basel Schanzenstrasse 55 CH-4031 Basel dkf.unibas.ch |

Liebe Kolleginnen und Kollegen

Die Sommer-Ausgabe des DKForum steht unter dem Motto «Forschung über Forschung». Darunter verbirgt sich eine Vielzahl von Forschungsaktivitäten, die sich hinter den Kulissen der grossen Studien abspielen. Gemeinsam ist diesen Projekten, dass sie eine evidenzbasierte Grundlage für methodische Vorgehensweisen in der klinischen Forschung schaffen wollen. Steht bei klinischen Forschungsprojekten die Patientenrelevanz im Zentrum, so ist bei methodischen Projekten die Bedeutung für die Forschenden bzw. den Studienerfolg an erster Stelle. Das Spektrum dieser Projekte ist sehr breit und deckt verschiedene Themen ab wie die Analyse der Kosteneffizienz verschiedener Monitoringstrategien, die Validierung neuer Ansätze zur Vorbeugung von Rekrutierungsproblemen oder den Einbezug von Routinedaten in prospektive klinische Studien.

Die Methodikforschung ist in Basel seit vielen Jahren etabliert und wurde sehr erfolgreich vom Institut für Klinische Epidemiologie vorangetrieben. Mit der Gründung des Departement Klinische Forschung (DKF) hat dieser Forschungszweig einen weiteren Schub erhalten und sich zu einem in dieser Form schweizweit einzigartigen Schwerpunkt weiterentwickelt. Unter dem gemeinsamen Dach des DKF konnte in den letzten vier Jahren eine sehr produktive Zusammenarbeit von methodischen Forscherinnen und Forschern aus unterschiedlichen Forschungsgruppen und Institutionen etabliert werden, die national und international sehr gut vernetzt sind. Eine Auswahl der laufenden Aktivitäten und Projekte mit ihren Protagonisten stellen wir Ihnen auf den nächsten Seiten vor.

Ganz wichtig ist uns dabei, dass Erkenntnisse aus diesen methodischen Projekten wieder in die tägliche Beratung

und Projektunterstützung am DKF zurückfliessen. Ein ganz konkretes Beispiel aus jüngster Zeit ist die Neuausrichtung unserer Monitoringaktivitäten nach einer retrospektiven Kosten-Effektivitätsanalyse der bisherigen Ansätze. Im Interview zeigen Jörg Willers, Teamleiter Beratung an der Clinical Trial Unit und Lars Hemkens, wissenschaftlicher Oberarzt am Institut für Klinische Epidemiologie auf, wie die Studienberatung für Forschende am DKF von neuen methodischen Ansätzen und einer weiteren Bündelung der im DKF vorhandenen Kompetenzen profitieren kann.

Um nachhaltig zu wirken, müssen methodische Erkenntnisse jedoch nicht nur in der Praxis umgesetzt und validiert werden, sondern auch in die Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses einfliessen. Und so schliesst sich am Ende dieser Ausgabe der Bogen der Methodikprojekte mit unserem neuen PhD Journal Club «Methods in Health Sciences», der Methodik vom und für den Nachwuchs greifbar machen soll.

Wir wünschen Ihnen viel Spass auf den kommenden Seiten und einen sonnigen Sommer.



Christiane Pauli-Magnus

Mirjam Christ-Crain



(v. l. n. r.) Prof. Dr. med. Heiner C. Bucher | Aviv Ladanie, PhD Student | Sandra Kohlmaier, PhD Belinda von Niederhäusern, PhD Studentin | Kimberley McCord, PhD Studentin | PD Dr. med. Matthias Briel | Dr. med. Lars Hemkens | Prof. Dr. med. Christiane Pauli-Magnus Dr. med. Benjamin Kasenda

Forschung über Forschung

Empirie und Innovation für die Praxis

SCHLÜSSEL ZUR QUALITÄTSVERBESSERUNG

Methodische und logistische Innovationen durch empirische Forschung sind ein Schlüssel zur Qualitätsverbesserung von klinischen Studien. So wie die evidenzbasierte Medizin in unserer klinischen Praxis Einzug gehalten hat, möchten wir auch die Methodik der klinischen Forschung evidenzbasierter machen. Wir stellen uns Fragen wie «Welche Strategie zur Patientenrekrutierung ist am effektivsten?», «Warum werden randomisierte klinische Studien häufig vorzeitig abgebrochen?», «Können Eltern mit einer neu entwickelten App Verlaufsdaten ihrer Kinder für eine klinische Studie zuverlässig von zu Hause aus erheben?» oder «Wie können wir Routinedaten für randomisierte klinische Studien verwenden?»

EVIDENZ ÜBER DIE EVIDENZ-BASIERTE FORSCHUNG SCHAFFEN

Zur Beantwortung dieser und vieler weiterer Fragen setzen wir verschiedenste Studienarten und Methoden ein:

Retrospektive Kohortenstudien (Kasenda et al. JAMA 2014)

Systematische Übersichtsarbeiten (von Niederhäusern et al. in review)

Fall-Kontroll-Studien (Gloy et al. in review)

Meta-analytische Vergleiche (siehe Artikel von A. Ladanie in dieser Ausgabe)

Meta-epidemiologische Studien (Hemkens et al. BMJ 2016)

Randomisierte Studien innerhalb einer randomisierten Studie, sogenannte «SWATs – Studies Within A Trial» (siehe Artikel von V. Hess in dieser Ausgabe)

Machbarkeitsstudien (siehe Artikel von B. von Niederhäusern et al. in dieser Ausgabe)

Quantitative Analysen, z.B. Regressionsanalysen mit möglichen Prädiktoren für eine ungenügende Rekrutierung (siehe Artikel von B. Kasenda in dieser Ausgabe)

Qualitative Untersuchungen (z.B. Interviewstudien mit klinisch Forschenden und Repräsentanten von forschungsrelevanten Institutionen über Hintergründe und Präventionsmöglichkeiten von Studienabbrüchen und ausbleibender Publikation).

BASEL SETZT AUF METHODENFORSCHUNG

Seit mehr als 10 Jahren ist die Methodikforschung ein etablierter Forschungszweig am Institut für Klinische Epidemiologie und Biostatistik (ceb). Mit der Gründung des DKF und der verstärkten Zusammenarbeit mit der Clinical Trial Unit (CTU) hat die Methodikforschung in Basel in den letzten Jahren einen weiteren Schub erfahren. Eine wachsende Anzahl von Forschenden (siehe Bild und Graphik) führt gegenwärtig fächerübergreifend empirische Arbeiten zur Studienmethodik in lokaler, nationaler und internationaler Kollaboration durch.

Die Themengebiete sind breit gestreut und umfassen unter anderem:

Aspekte der Qualität und der Kosten von klinischen Studien

Neue Ansätze zur Vorbeugung von Problemen bei der Rekrutierung von Studienteilnehmern

Verlinkung von Datenbanken und Registern

Einbeziehung von Routinedaten bei der Durchführung von prospektiven Studien

Innovative digitale Tools, die die Datenerhebung und das Studienmonitoring effizienter gestalten

Pragmatische randomisierte Studien

Meta-epidemiologische Methoden

Sechs Beispiele von laufenden Projekten stellen wir in dieser DKForum Ausgabe ausführlicher vor.

ERKENNTNISSE IN DIE FORSCHUNGSPRAXIS ZURÜCKFÜHREN

Grundsätzliches Ziel dieser Forschungsanstrengungen ist es, die gewonnenen Erkenntnisse zur Verbesserung der Planung und Durchführung von klinischen Studien einzusetzen. Dies versuchen wir auf verschiedenen

Ebenen zu realisieren. Einerseits fließen die neuen Erkenntnisse direkt als Inhalte in die Aus- und Weiterbildung von Studienfachpersonen ein. Zu diesen gehören die lokalen CAS/DAS Studiengänge und GCP Kurse oder der ab Herbst 2017 neu aufgelegte Clinical Research Lunch für Forschungsinteressierte am Spital und Unterrichtseinheiten für PhD Studierende in Clinical Research (z.B. PhD Methods Journal Club). Ausserdem begleiten wir PhD- und Master-Studierende, sowie Medizindoktoranden und Postdocs in ihren empirischen Methodikprojekten und bilden sie auf diesem Weg in Studienmethodik aus, um sie optimal auf eine kompetente eigenständige Forschungstätigkeit vorzubereiten.

Andererseits nehmen wir die neuen Erkenntnisse in den vom DKF angebotenen Beratungsservice für Forschende auf (siehe auch Beitrag «Gesichter aus der Dienstleistung» in dieser Ausgabe). Hier werden in Zukunft vermehrt praktisch anwendbare Unterstützungsprogramme zum Einsatz kommen. Beispielsweise werden in Methodikprojekten Tools zur Budgetierung oder zur Rekrutierungsplanung einer Investigator-initiierten Studie entwickelt und getestet. Auch spezifisch entwickelte Studien-Apps oder evidenzbasierte Leitlinien für eine effiziente und qualitativ hochstehende Planung, Durchführung und Publikation einer Studie kommen zur

Anwendung. In Beratungssituationen ergeben sich häufig auch Fragestellungen für neue Methodikprojekte (z.B. zentrales Monitoring von prospektiven Studien). So wird in vielen kleinen Schritten Qualitätsentwicklung aus der Praxis für die Praxis vorangetrieben.

EINLADUNG AN INTERESSIERTE

Alle zwei Wochen Donnerstags von 13.00-14.00 Uhr findet an der Spitalstrasse 12 die sogenannte Research Platform statt, bei der neueste Ergebnisse und Trends in der Methodikforschung präsentiert und diskutiert werden. Interessierte sind herzlich eingeladen (auch ohne Voranmeldung) teilzunehmen. Mehr Informationen finden Sie unter dkf.unibas.ch/de/weiterbildung.

Bei Fragen zu diesem Thema wenden Sie sich bitte an PD Dr. med. Matthias Briel, matthias.briel@usb.ch.

Weitere Informationen zu aktuellen Projekten finden Sie unter: dkf.unibas.ch/de/forschung/methodik/details und ceb-institute.org/projects

Medizinische Versorgung

Verschreibung von «off-label» Medikamenten
A. Ladanie, B. Kasenda, H. Bucher, L. Hemkens
Behandlungsentscheidungen mit Hilfe von Zulassungsdaten
A. Ladanie, B. Kasenda, H. Bucher, L. Hemkens

Prädiktoren für Studienabbruch und Nicht-Publikation
M. Briel, A. Amstutz, B. Kasenda, P. Satalkar, V. Gloy, L. Hemkens, B. Speich
Reportingguidelines für Routinedaten
L. Hemkens

Kausales Modellieren in Beobachtungsstudien
L. Hemkens, H. Ewald
Einfluss von Missing data auf Studienergebnisse
L. Hemkens, H. Ewald
Datenqualität von Routinedaten in klinischen Studien
L. Hemkens, K. McCord
Methodenentwicklung für Subgruppenanalysen
B. Kasenda, S. Schandelmaier, M. Briel
Konsequenzen der Missachtung von Clustering
S. Dell-Kuster, H. Bucher
Verlinkung von Datenbanken und Registern
H. Bucher

Qualität und Kosten

Konzeption von Forschungsqualität
B. von Niederhäusern, M. Briel, Ch. Pauli-Magnus
Evaluation von Forschungskosten
B. Speich, B. von Niederhäusern, L. Hemkens, B. Kasenda, Ch. Pauli-Magnus, M. Briel

Ergebnissicherheit und Verlässlichkeit von Studiendesigns
L. Hemkens, A. Ladanie, H. Ewald
Pragmatische Studien
L. Hemkens, H. Bucher, K. McCord

Protokollqualität von klinischen Studien
D. Gryaznov, B. Speich, B. Kasenda, A. Amstutz, B. von Niederhäusern, A. Nordmann, Alain N, L. Hemkens, M. Briel, Ch. Pauli-Magnus,
Einbezug von Routinedaten
L. Hemkens, K. McCord, R. Saccilotto, H. Bucher
Effizienzsteigerung der Patientenrekrutierung
B. Kasenda, V. Hess, M. Briel

Datenerhebung mit mobilen Applikationen für Studien mit Kindern zu Hause
B. von Niederhäusern, R. Saccilotto, Ch. Pauli-Magnus
Applikation für Raucherentwöhnung
D. Gryaznov, A. Nordmann, R. Saccilotto, H. Bucher
Evidenzbasiertes Monitoring
N. Bruni, B. von Niederhäusern, T. Fabbro, Ch. Pauli-Magnus
Klassifizierung von intraoperativen Komplikationen
S. Dell-Kuster, H. Bucher

Evaluation der Aus- und Weiterbildung für die klinische Forschung
S. Kohlmaier, Ch. Pauli-Magnus

Hype um klinische Studien mit mobilen Applikationen – was steckt dahinter?

TOMACHI – eine Pilotstudie in der Pädiatrie

HINTERGRUND

Studien mit mobilen Applikationen oder Online-Plattformen werden immer häufiger als die Zukunft der klinischen Forschung angepriesen. Grosse pharmazeutische Unternehmen führen bereits Studien durch, in denen Tausende von Patienten ihre Daten über sogenannte «remote portals» von zu Hause aus erheben. Obwohl diese Art von Studien Vorteile gegenüber der traditionellen Herangehensweise mit

sich bringen kann, zum Beispiel die geographische Unabhängigkeit der Patientenrekrutierung oder die Kosteneffizienz, bleiben doch gewisse Fragen ungelöst. Unter anderem wurde die Validität von solchen durch Patienten selbst erhobenen Daten angezweifelt. Da valide Daten aber das A und O für die Aussagekraft von klinischen Studien darstellen, wollten wir diesen Aspekt genauer untersuchen.

Wir, eine Forschungsgruppe der Cli-

nical Trial Unit und der pädiatrischen Pharmakologie des Universitäts-Kinderspitals beider Basel (UKBB), untersuchten in dieser Pilotstudie die Machbarkeit der Erhebung von vollständigen und korrekten klinischen Daten und Proben mit Unterstützung einer mobilen Applikation bei den Patienten zu Hause. Als Modellpopulation wählten wir Kinder und deren Eltern, da a) klinische Studien mit Kindern eine besondere Herausforderung darstellen, und b) die Eltern einer Generation angehören, die gut mit mobilen Geräten vertraut ist.

FORSCHUNGSFRAGE

Sind patienten-zentrierte, mobile klinische Studien mit Kindern zu Hause machbar? Das heisst: ist die Datenerhebung und Probensammlung durch Eltern/ Betreuungspersonen vollständig und korrekt?

STUDIENMETHODIK

Als Modell für diese monozentrische Pilotstudie am UKBB nutzten wir das Schmerzmanagement nach routine-

mässiger Entfernung der Gaumenmandeln (Tonsillektomie). Einschlusskriterien waren ein Alter von 2-10 Jahren, ein stationärer Aufenthalt von mindestens 2 Tagen nach der Operation sowie deutschsprachige Eltern.

Von 45 kontaktierten Patienten konnten wir 23 in die Studie einschliessen. Siebzehn Patienten haben die Studie abgeschlossen. Die Dauer der Datenerhebung für jedes einzelne Kind betrug insgesamt 5-7 Tage, davon 2-4 Tage im stationären Aufenthalt sowie 3 Tage zu Hause. An jedem Studientag erhoben die Betreuungspersonen an vorgegebenen Zeitpunkten Daten zu Schmerzempfinden, Medikationen und sammelten Speichelproben zur Bestimmung der Konzentration der routinemässig verabreichten Schmerzmittel. Sie wurden dabei von einer spezifisch entwickelten mobilen Applikation unterstützt und durch die Studie geleitet.

An den stationären Tagen wurden sie dabei nach Bedarf vom Studienpersonal angeleitet. Am Ende der Studie wurden die Speichelproben zu Hause abgeholt. Zusätzlich füllten die Eltern

Kontakt

Belinda von Niederhäusern
belinda.vonniederhausern@usb.ch

Julia Bielicki
juliaanna.bielicki@ukbb.ch

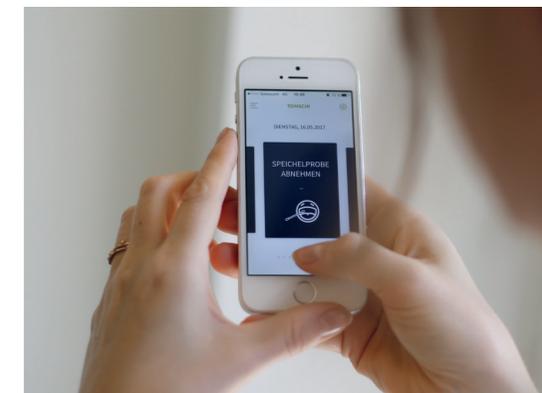
einen Fragebogen aus und führten ein Abschlussgespräch mit dem Studienpersonal. Der primäre Endpunkt war die Vollständigkeit und Korrektheit der zu Hause erhobenen Daten und Speichelproben.

RESULTATE

Unsere Pilotstudie zeigte, dass klinische Studien mit mobiler Datenerfassung mittels einer Studien-App grundsätzlich gut machbar sind und von den Patienten oder Betreuungspersonen akzeptiert werden. Während ein Grossteil der Daten komplett erhoben wurde, war es für viele Eltern schwierig, die vorgegebenen Zeitpunkte einzuhalten. Im Allgemeinen war zudem die Sammlung der Speichelproben weniger komplett und korrekt als die Erfassung des Schmerzempfindens. Dies hängt vermutlich damit zusammen, dass die Speichelsammlung eine grössere logistische Herausforderung darstellt als die reine Dateneingabe.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Zusammenfassend erweist sich in dieser Studie der Einsatz der mobilen Applikation als gute Alternative für die Erfassung nicht-zeitkritischer Patientendaten, d.h. solcher, die in einem Zeitfenster von ca. 12 h erfasst werden können. Die Erhebung und Erfassung zeitkritischer Daten und Proben ist jedoch nicht zuverlässig gewährleistet.



«Die Entwicklung von Applikationen zur Datenerfassung zu Hause im Rahmen von klinischen Studien könnte in Zukunft dazu führen, dass solche Instrumente auch für die Erfassung von klinisch relevanten Daten, beispielsweise in der postoperativen Nachbetreuung, eingesetzt werden könnten. Dies würde sowohl die Datenlage im Bereich der Kinderheilkunde stärken als auch die gezieltere klinische Betreuung erlauben»

Julia Bielicki

Die Trainingsphase im Krankenhaus stellte sich zudem als wichtig heraus, zumal die Eltern Fragen klären konnten, bevor sie nach Hause entlassen wurden. Wie in anderen Studien beschrieben wurde, ist diese Interaktion mit dem Studienpersonal in mobilen Studien äusserst wichtig für die Motivation der Patienten und somit das Einhalten des Studienablaufs.



Quelle: UKBB

Patientenrekrutierung verstehen und verbessern

Schritte zur Entwicklung eines Tools für die Praxis



HINTERGRUND

Randomisierte klinische Studien sind der Goldstandard um medizinische Interventionen bezüglich ihres Nutzens und ihrer Risiken zu testen. In die Planung und Durchführung solcher Studien sind viele verschiedene Personen und Bereiche involviert: Ärzte, Patienten, Sponsoren, Forschungseinrichtungen, Studienbüros usw. Entsprechend sind randomisierte Studien in der Regel recht teuer.

Wenn randomisierte Studien vorzeitig abgebrochen werden müssen, kann die Forschungsfrage oft nicht beantwortet werden und führt somit zu einer Verschwendung von Ressourcen.

«Eine mangelnde Patientenrekrutierung ist der häufigste Grund für einen vorzeitigen Studienabbruch. Ziel ist es, ein einfaches Instrument für die Voraussage der Patientenrekrutierung zu entwickeln, um die Chancen auf einen erfolgreichen Abschluss von klinischen Studien zu erhöhen.»

Benjamin Kasenda

Unsere Gruppe konnte in früheren Arbeiten zeigen, dass der häufigste Grund für den Abbruch von randomisierten Studien die einfache Tatsache ist, dass zu wenig Patienten eingeschlossen werden – eine nicht ausreichende Patientenrekrutierung.

Die Gründe hierfür sind vielfältig, aber mit sorgfältiger Planung und regelmässiger Überprüfung des Rekrutierungsverlaufs ist ein Grossteil der Abbrüche wahrscheinlich vermeidbar. Obwohl das Problem der Patientenrekrutierung bekannt ist, gibt es bisher keine anwenderfreundlichen Instrumente, um die Rekrutierung verlässlich abzuschätzen. Somit ist es naheliegende Instrumente zu entwickeln, mit deren Hilfe man den Verlauf der Rekrutierung besser voraussagen und überprüfen kann.

FORSCHUNGSFRAGEN

Kann man anhand von Rekrutierungsmustern schon früh im Verlauf einer Studie erkennen, ob die geplante Patientenzahl erreicht werden kann?

Was sind gute Modelle um die Rekrutierungszeit am Start der Studie, aber auch während Zwischenanalysen am besten abzuschätzen?

Ist es möglich ein einfaches und anwenderfreundliches Instrument zu

entwickeln, mit dem klinische Forscher Rekrutierung selbst gut planen und im Verlauf überwachen können?

STUDIENMETHODIK

Mit Hilfe eines internationalen Netzwerkes haben wir eine grosse Stichprobe von ca. 500 randomisierten Studien und den jeweiligen Rekrutierungsdaten aus mehreren Bereichen der Medizin (z.B. Onkologie, Infektiologie, Kardiologie) zusammengestellt.

Mit verschiedenen graphischen und statistischen Methoden untersuchen wir den Verlauf der Rekrutierung über die Zeit. Ziel ist es, Muster zu erkennen, die z.B. voraussagen, ob eine Studie ihre geplante Patientenzahl erreicht oder nicht. Sollten sich bestimmte statistische Modelle bewähren, ist geplant ein anwenderfreundliches web-basiertes Instrument zu schaffen, das allen klinischen Forschern zur Verfügung steht.

BEDEUTUNG DER STUDIE

Ressourcen für klinische Studien sind begrenzt, vor allem für Studien, die kaum oder keine Unterstützung aus der Industrie haben. Der erfolgreiche Abschluss einer randomisierten Studie steht und fällt meist mit der Patientenrekrutierung. Mit dem ak-

tuellen Projekt versuchen wir dieses Problem weiter zu untersuchen um ein Instrument zu entwickeln, das bei der Planung und Überwachung der Rekrutierung helfen soll, frühzeitig Probleme aufzudecken, damit entsprechend Massnahmen zur Verbesserung der Rekrutierung eingeleitet werden können. Solch ein Instrument ist somit nicht nur von Interesse für klinisch Forschende, sondern auch für Ethikkommissionen und potenzielle Geldgeber.

Wir hoffen, dass mit solch einem Instrument die Chancen auf einen erfolgreichen Abschluss von Studien steigen damit wichtige wissenschaftliche Fragen solide beantwortet werden und die begrenzten Ressourcen für klinische Forschung effizient eingesetzt werden können.



Quelle: healthworkcollective.com

Kontakt

Benjamin Kasenda
benjamin.kasenda@usb.ch

Wie Meta-Forschung die Zuverlässigkeit erster Studienergebnisse besser einschätzen lässt

Das Comparative Effectiveness of Innovative Treatments (CEIT) Projekt



HINTERGRUND

Um den klinischen Nutzen von neu zugelassenen Arzneimitteln einschätzen zu können, steht Patienten, Ärzten und anderen Entscheidern im Gesundheitswesen oftmals nur eine ungenügende Datenlage zur Verfügung. Einerseits sind die Studienergebnisse wegen der oftmals kleinen Patientenzahl eher noch unpräzise und andererseits ist die Zuverlässigkeit der Studienergebnisse häufig unklar, da zunehmend bei beschleunigten Zulassungsverfahren (siehe Infobox) von etablierten methodischen Standards abgewichen wird.

Die Situation ist bei neuen Krebstherapien besonders ausgeprägt. So werden Krebstherapien beispielsweise in mehr als der Hälfte der Fälle basierend auf Ergebnissen aus nicht-randomisierten Studien zugelassen. Auch werden in der grossen Mehrzahl der Fälle nur sogenannte Surrogat-Endpunkte anstelle von patientenrelevanten Endpunkten untersucht. Oft kennt man dann bei Zulassung zwar die Wirkung auf den Tumor (meist eine vom Patienten nicht spür-

bare Verkleinerung des Tumors) aber nicht die Wirkung der Behandlung auf das Überleben oder die Lebensqualität. Man vertraut darauf, dass sich mit weiteren, methodisch besseren Studien die Belege für einen wirklichen Patientennutzen erhärten. Aus empirischen Untersuchungen ist aber bekannt, dass der tatsächliche klinische Nutzen von medizinischen Innovationen anfangs, auch wegen methodischer Abkürzungen, tendenziell überschätzt wird.

FORSCHUNGSFRAGE

Wir gehen den Fragen nach, ob und wie sich Ergebnisse von Zulassungsstudien und späteren randomisierten Studien unterscheiden, welche möglichen Gründe es hierfür gibt, und wie man solche Unterschiede frühestmöglich erkennen kann.

BEDEUTUNG DER STUDIE

In dieser meta-epidemiologischen Untersuchung werden die Zulassungsstudien aller seit dem Jahr 2000 zuge-

lassenen onkologischen Medikamente systematisch aufgearbeitet, ihre methodischen Eigenschaften, ihr Umfang und ihre Ergebnisse analysiert und mit den Ergebnissen nachfolgender klinischer Studien verglichen. Das übergreifende Ziel ist es, Faktoren zu identifizieren, anhand derer frühzeitig erkannt werden kann, welche innovativen Medikamente die in sie gesetzten therapeutischen Erwartungen mit hoher Wahrscheinlichkeit erfüllen und bei welchen ein zunächst zurückhaltender klinischer Einsatz angezeigt ist. Dieses Wissen soll die Therapieentscheidung und Behandlung von Krebspatientinnen und Krebspatienten und die Entwicklung neuer Behandlungsverfahren systematisch und nachhaltig verbessern.

Wir planen dieses Projekt in naher Zukunft auf Arzneimittel zu seltenen Erkrankungen («orphan drugs for rare diseases») sowie auf Arzneimittel für nicht zugelassene Krebs-Indikationen («off-label therapies in cancer care») auszuweiten.

Kontakt

Aviv Ladanie
aviv.ladanie@usb.ch

Lars G. Hemkens
lars.hemkens@usb.ch

«Forschung über Forschung hilft, verlässlichere, nützlichere und erfolgreiche klinische Forschung zu machen und letztlich die Gesundheit unserer Patienten zu verbessern.»

Aviv Ladanie



BESCHLEUNIGTE ZULASSUNGSVERFAHREN

Unter beschleunigten Zulassungsverfahren werden verschiedene Massnahmen durch Arzneimittelbehörden zusammengefasst, die auf eine schnellere Verfügbarkeit von innovativen und von Patienten dringend benötigten Arzneimitteln im Behandlungsalltag zielen. Dazu gehört eine engere Kooperation zwischen einer Arzneimittelbehörde und einem Biotech- oder Pharmaunternehmen, das an einem vielversprechenden Arzneimittelkandidaten forscht; die zusätzliche Allokation von Ressourcen zur schnelleren Begutachtung von Marktzulassungsanträgen für innovative Arzneimittel; sowie das Erteilen einer vorläufigen Marktzulassung aufgrund von frühen Anhaltspunkten für einen klinischen Nutzen, wobei aber der endgültige Nachweis zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen muss. Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) verwendet dazu den Begriff «expedited approval».

META-EPIDEMIOLOGISCHE STUDIEN

Während traditionelle analytisch-epidemiologische Studien oft Zusammenhänge von Krankheiten und möglichen Krankheitsursachen untersuchen, analysieren meta-epidemiologische Studien die Ergebnisse dieser Studien, also die Zusammenhänge selbst. Wie wird das Studienergebnis von der Art der Studie, ihrer Planung, Durchführung, Finanzierung oder dem Durchführungsort beeinflusst? Zum Beispiel weiss man aus meta-epidemiologischen Untersuchungen von hunderten von randomisierten Studien, dass die Wirksamkeit von Medikamenten in verblindeten Studien kleiner ist als in Studien ohne dieses Qualitätsmerkmal. Oder dass nicht-randomisierte Studien mit Routinedaten (wie zum Beispiel Registern oder Kohorten) die Wirksamkeit von Interventionen im Durchschnitt um etwa 30% überschätzen. Diese Art von Forschung schafft Evidenz über Forschung an sich («Evidence-based Research», siehe auch «Im Zentrum» auf Seite 6 in dieser Ausgabe) und hilft, verlässlichere, nützlichere und erfolgreiche Forschung zu machen.

Wie teuer sind randomisierte klinische Studien tatsächlich?

Eine systematische Literatursuche und zwei Fallbeispiele



Die Diskussion zum Thema Kosten wird zum Teil reisserisch geführt und die Evidenzgrundlage dazu scheint oft dünn. Daher wollten wir den Fakten genauer auf den Zahn fühlen und führten eine systematische Übersichtsarbeit sowie eine erste empirische Erhebung von Kosten von RCTs in der Schweiz durch.

FORSCHUNGSFRAGE 1

Was ist die momentane publizierte Evidenzgrundlage betreffend Ressourcen und Kosten für die Planung und Durchführung von randomisierten klinischen Studien?

STUDIENMETHODIK & RESULTATE

Aus den elektronischen Datenbanken PubMed, EMBASE und HealthSTAR wurden insgesamt 6650 Publikationen identifiziert, die unabhängig von verschiedenen Kollaborateuren im Duplikat auf relevante Kostendaten geprüft wurden. Insgesamt wurden 58 Studien gefunden, die Angaben zu Kosten von RCTs machen. Ein Grossteil dieser Publikationen beschäftigten sich jedoch nur mit einem Teilaspekt der Kosten von RCTs, zum Beispiel dem

um verlässliche Aussagen treffen zu können bezüglich des Nutzen einer medizinische Intervention im Vergleich zum momentanen Standard.

Diese Studien sind stark reguliert und oft sehr komplex. Dadurch verursachen sie anteilmässig die höchsten Kosten an der gesamten Forschung und Entwicklung einer neuen medizinischen Intervention. Des Weiteren scheinen diese Kosten in den letzten Jahren überproportional gestiegen zu sein. Dies kann vor allem für Forscher aus dem akademischen Umfeld problematisch werden, da hier Ressourcen besonders knapp sind.

HINTERGRUND

Die Entwicklung neuer Medikamente ist äusserst kostspielig. Eine Studie aus dem Jahr 2009 schätzt, dass die Kosten zwischen 92 – 884 Millionen US\$ liegen. Eine nicht unumstrittene aktuellere Studie aus dem Jahr 2016 hingegen schätzt, dass sich die Entwicklungskosten sogar auf 1.4 Milliarden US\$ belaufen. Diese Zahlen führten zu hitzigen Debatten, ob diese absichtlich so hoch angesetzt werden, um höhere Medikamentenpreise rechtfertigen zu können. Randomisierte klinische Studien (RCTs) sind heutzutage unerlässlich,

Vergleich von verschiedenen Rekrutierungsstrategien.

Dreizehn Publikationen gaben Gesamtkosten für RCTs aus verschiedenen Therapiebereichen an (209,000 US\$ - 367.2 Mio US\$). Wie diese Zahlen entstanden, blieb allerdings oft unklar. In anderen Fällen schien es sich um sehr grobe Schätzungen zu handeln («personal communications»). Keine einzige der Publikationen erhob die Kosten und die assoziierten Ressourcen (Arbeitsaufwand, Infrastruktur, Material) für einen RCT in einer detaillierten und nachvollziehbaren Weise.

FORSCHUNGSFRAGE 2

Was sind die tatsächlichen Ressourcen und damit assoziierten Kosten von RCTs?

STUDIENMETHODIK & RESULTATE

In einem ersten Schritt erstellten wir mittels einer systematischen Internetsuche eine umfangreiche Liste an relevanten Arbeitsschritten und Kostenverursacher für RCTs. Als nächstes wurden zwei publizierte RCTs ausgewählt, die von Wissenschaftlern in unserem Umfeld durchgeführt wurden. In der ersten Studie, dem «STEP-Trial» (Blum C et al. Lancet 2015), erhielten 802 Patienten mit einer Lungenentzündung entweder Prednison oder ein Placebo. Der Trial, der v.a. von Clau-

dine Blum (Innere Medizin, Kantonsspital Aarau) und Mirjam Christ-Crain (Endokrinologie, Diabetologie & Metabolismus, Universitätsspital Basel) geleitet wurde dauerte sechs Jahre in sieben Schweizer Spitälern.

In der zweiten Studie (Speich B et al. New England Journal of Medicine 2014) von Jennifer Keiser, Department for Medical Parasitology and Infection Biology, Swiss TPH, wurden 480 Schüler in Tansania mit einer intestinalen Wurminfektion zu einem von vier Behandlungsarmen zugeteilt. In dieser Studie, dem Oxantel Trial, dauerte die Rekrutierung und Behandlung etwa zwei Monate. Mittels semi-strukturierter Interviews mit dem beteiligten Studienpersonal und den Investigatoren haben wir die Zeitaufwände für alle Arbeitsschritte (z.B. Entwicklung des Studienprotokolls, Screening von Patienten, Behandlung und Follow-up, Analyse der Daten, Schreiben der Publikation) rekonstruiert und so die Totalkosten der Studien berechnet.

Der Zeitaufwand für den STEP-Trial betrug etwa 2900 Arbeitstage und die Totalkosten beliefen sich auf 2.3 Mio US\$ (geplantes Budget war 1.5 Mio US\$). Für den Oxantel-Trial wurden ungefähr 800 Arbeitstage aufgewendet und die geschätzten Kosten entsprachen mit 100,000 US\$ ziemlich genau dem ursprünglich geplanten Budget. In beiden Studien wurde der Hauptanteil der Kosten durch das Personal in der Durchführungsphase verursacht.

Die Mehrkosten in STEP-Trial erklären sich dadurch, dass die patientenrekrutierung viel länger als geplant gedauert hat. Die Kosten pro Patient beliefen sich auf 2,868US\$ für den STEP Trial und 208US\$ für den Oxantel Trial.

BEDEUTUNG DER STUDIE

Wir konnten aufzeigen, dass wenig empirische Ressourcen und Kostendaten für klinische Studien publiziert sind. Keine dieser Studien untersucht detailliert, welche Arbeitsschritte wie viel Aufwand und Kosten verursachen. Unsere Fallstudie macht dies zum ersten Mal und kann für andere Wissenschaftler als Vorlage dienen, um die Kosten Ihrer klinischen Studien zu berechnen.

In weiteren geplanten Projekten möchten wir besser die wichtigsten Kostenverursacher bei RCTs verstehen, einfach zu handhabende Werkzeuge für eine zuverlässige Budgetplanung und ein effizientes Kostenmonitoring entwickeln. Daher sammeln wir weitere Kostendaten v.a. von Investigator-Initiated RCTs in der Schweiz.

Kontakt

Belinda von Niederhäusern
belinda.vonniederhausern@usb.ch

Benjamin Speich
benjaminjohannes.speich@usb.ch

Vom Befundtext zur Wissensbasis: automatisierte Informations-Extraktion aus Radiologie-Berichten

HINTERGRUND

Eintritts-, Austritts- und Verlaufsberichte sowie Befunde enthalten wertvolle Informationen, die vielfältig genutzt werden könnten. Um diese Information aber verwerten zu können, muss der Text in eine strukturierte Form, zum Beispiel in eine Tabelle, übertragen werden. Diese Arbeit wird meist von einer Fachperson durchgeführt und ist sehr zeitaufwändig und damit kostenintensiv. Zunehmend wird daher versucht, computergestützte Methoden zur automatischen Informationsextraktion zu nutzen. Dabei werden statistische Verfahren anhand von repräsentativen Daten trainiert, um die gewünschte Information aus den Dokumenten auslesen zu können. Dank neuer Algorithmen und stetig zunehmender Datenmenge und Rechenkapazität wird diesem Ansatz viel Potential attestiert.

Im englischsprachigen Raum sind derartige Lösungen bereits im Einsatz und die Autoren eines Review kamen zum Schluss, dass Informationen aus Radiologie-Berichten zuverlässig ausgelesen werden können. Bestehende Anwendungen können jedoch nicht ohne Weiteres für neue Aufgaben genutzt werden, da ihre Funktio-



«Bei der Annotation stossen wir immer wieder auf Berichte, die wir gemeinsam mit Bram Stieltjes und Tobias Heye, zwei erfahrene Radiologen, besprechen.»

Rita Achermann

nen sprach- und kontextabhängig ist. Auch die Art und der Aufbau der Dokumente, mitunter bedingt durch spitalinterne Vorgaben, spielen eine entscheidende Rolle. Dies sind einige der Gründe, weshalb derartige Lösungen im deutschsprachigen Raum bisher noch wenig verbreitet sind.

FORSCHUNGSFRAGE

Im Rahmen einer Pilotstudie wird am USB untersucht, inwiefern etablierte

Algorithmen angepasst werden können, um aus radiologischen Befunden beliebige Informationen extrahieren zu können. Die Genauigkeit und Effizienz der computergestützten Methoden wird dabei mit der manuellen Informations-Extraktion durch klinisches Fachpersonal verglichen. Die Pilotstudie ist eingebettet in zwei bereits laufende klinische Forschungsprojekte. Für eine retrospektive Beobachtungsstudie zur Verschreibung von Antibiotika wird für jeden Patient anhand der Radiologie Berichte bestimmt, ob eine Pneumonie, ein Infiltrat, Stauungszeichen

oder eine pulmonale Dekompensation vorliegt und ggf. deren Lokalisation und das Ausmass angegeben. Für die zweite Studie werden Patienten mit einer radiologisch nachgewiesenen Lungenembolie ermittelt, um die Anzahl potentieller Studienteilnehmer abschätzen zu können. Für Bram Stieltjes eröffnet das Projekt aber auch die Perspektive, dass mit solchen Methoden künftig nach jedem Bericht strukturiert gesucht werden kann und Gruppen von ähnlichen Berichten gebildet werden können.

VORGEHEN

Um diese Aufgaben maschinell zu lösen, wird ein Datensatz von Radiologie-Berichten und dazugehörigen Diagnosen (beispielsweise ob eine Pneumonie vorliegt) benötigt. Anhand dieses Trainingsdatensatzes lernt der Algorithmus, welche Wörter, Wortfolgen und weitere syntaktische sowie semantische Eigenschaften des Berichtes für die Bestimmung der Diagnose relevant sind. Um das Lernen zu unterstützen, werden die Berichte mit zusätzlichen Hinweisen versehen – sie werden von Fachpersonen annotiert. Die Annotation umfasst alle Beschreibungen innerhalb der Berichte, welche auf studienrelevanten Informationen rückschliessen lassen. Beispielsweise werden dabei gängige Bezeichnungen für Pneumonie und Embolie sowie deren Abkürzungen, Synonyme und Umschreibungen markiert. Weiter



«Vom Bild zum Befund: Wichtig ist zu wissen, woran Krankheitsbilder auf einem Röntgenbild zu erkennen sind und wie sie in einem Bericht festgehalten werden.»

Tobias Heye

wird annotiert, ob eine Diagnose verneint oder eher spekulativ ist, bzw. eine Empfehlung für weitere Abklärungen vorliegt. Die annotierten Berichte werden anschliessend genutzt, um statistische Modelle und Klassifikatoren für die jeweilige Fragestellung zu trainieren. Die trainierten Klassifikatoren werden danach anhand anderer Berichte bezüglich Informationsextraktion und Vorhersage von Diagnosen getestet und validiert. Neben Performanz und Qualität der computergestützten Methoden möchten wir auch den Aufwand für die Implementation und Anpassung mit der manuellen Informationsextraktion vergleichen. Dabei wird interessant sein, ab welcher Anzahl von Berichten ein deutlicher Effizienzgewinn durch den Einsatz des Computers zu erwarten ist.

AUSBLICK

Sollten sich unsere Erwartungen bestätigen, wäre das Ziel, den Ansatz auf weitere Arten von Berichten und Aufgabenstellungen auszuweiten und die Resultate in einer Datenbank zur Verfügung zu stellen. Diese könnte beispielsweise genutzt werden, um Fallzahlen für klinische Studien abzuschätzen oder um Kennzahlen und Krankheitsverläufe aus mehreren Berichten tabellarisch darzustellen.

Kontakt

Rita Achermann
rita.achermann@usb.ch

Michael Scharfe
michael.scharfe@usb.ch

GoogleAdWords und FacebookAds zur Online-Rekrutierung

STREAM – eine web-basierte, prospektive, randomisierte Interventionsstudie bei Krebspatienten

HINTERGRUND

Mangelnde Rekrutierung ist einer der häufigsten Gründe für den Abbruch von klinischen Studien. Durch frühzeitigen Studienabbruch gehen einerseits immense Ressourcen verloren, andererseits bleiben wichtige Forschungsfragen ungeklärt. Über das Internet kann eine große Zahl von Menschen erreicht werden. Bisher ist wenig darüber bekannt, ob und wie Online-Strategien zur Studienrekrutierung genutzt werden können.

FORSCHUNGSFRAGE

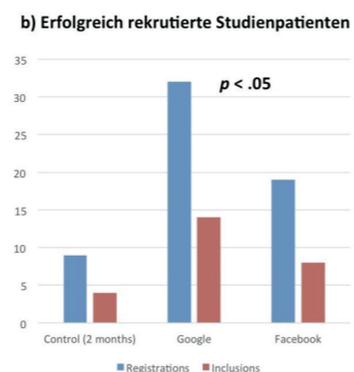
In einem Subprojekt im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Studie (STREAM) für Krebspatienten gehen wir der Frage nach, ob bezahlte GoogleAdWords und FacebookAds die Studienrekrutierung verbessern können.

STUDIENMETHODIK

In drei aufeinanderfolgenden 2-Monats-Perioden wurden verschiedene



Rekrutierungsstrategien eingesetzt: zuerst konventionell mit Flyern, Mund-zu-Mund Werbung und E-Mails an Onkologen in Deutschland, Österreich und der Schweiz (als Kontrollperiode). In der zweiten und dritten Periode wurden nacheinander für je 2 Monate GoogleAdWords und FacebookAds aufgeschaltet. Primärer Endpunkt war die Anzahl neu eingeschlossener Studienpatienten aus den jeweiligen Perioden. Die täglichen Clicks auf der Studien-Homepage (www.stress-aktiv-mindern.ch) galten als Surrogatmarker. Resultate



wurden mit Varianzanalysen (ANOVA) ausgewertet.

RESULTATE

In den Zeitabschnitten mit aktiver GoogleAd- und FacebookAd-Werbung wurde die Studienwebseite deutlich häufiger angeklickt (98.50 mal pro Tag (range 32-184) mit Google Ad, und 111.00 mal pro Tag (range 64-155) mit Facebook Ad) als in der Kontrollperiode (14.00 mal pro Tag, range 3-110; $p < 0.01$; Abb. a)). In den 3 Wochen

zwischen GoogleAdWords und FacebookAds gingen die Clicks sofort wieder zurück auf 16.00 mal pro Tag (range 4-29). 9, 32 and 19 Krebspatienten haben in sich in den 3 jeweiligen Zeitabschnitten (Kontrolle, GoogleAdWords, FacebookAds) über die Webseite für die STREAM-Studie angemeldet; 4, 14 and 8 davon konnten in die Studie eingeschlossen werden womit die Rekrutierung mit online-Werbung signifikant effizienter war als in der Kontrollperiode ($p < 0.05$; Abb. b)).

Während den 2 Monaten GoogleAdWords investierten wir total 3712.32CHF. Die Kosten pro Click betragen 0.78CHF und die Kosten pro erfolgreich rekrutiertem Studienpatienten 265.17 CHF. FacebookAds schienen etwas weniger kosteneffizient mit 3678.62 investierten Franken, 0.52 CHF per Click und Kosten von 459.83 CHF pro rekrutiertem Studienpatienten.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

GoogleAdWords und FacebookAds verbesserten die Patientenrekrutierung gegenüber konventionellen Rekrutierungsmethoden relevant, wenn auch mit erheblichem finanziellen Aufwand.

Kontakt

Viviane Hess
viviane.hess@usb.ch



«Bei Planung und Durchführung klinischer Studien sind viele Forscher bezüglich Rekrutierung zu optimistisch. Neue und effiziente Rekrutierungsstrategien müssen erarbeitet und auch personell und finanziell in die Studienplanung miteinbezogen werden.»

Viviane Hess

Quelle: Foto & Print Center



«Als Beratungsteam sind wir bemüht, für die Forscher den Weg zu einer erfolgreichen Studie zu ebnet. Jeder Einzelne von uns bringt die unterschiedlichsten Erfahrungen mit, sei es aus dem akademischen oder industriellen Umfeld. Diese Erfahrungen lassen wir bei unseren Gesprächen mit den Forschern einfließen. Ein klares Ziel zu definieren ist schon mal der erste Schritt zum Erfolg»

Jörg Willers

Rundum-Beratung für klinische Forschungsprojekte – was bedeutet das?

Interview mit Jörg Willers und Lars Hemkens vom Beratungsteam des DKF

Herr Willers, in der Studienberatung durch das DKF spricht man vom «360 Grad-Feedback». Was verstehen Sie darunter?

Jörg Willers Das ist ein zentrales Thema bei uns. Häufig kommen die Forscher mit einer spezifischen Frage zu uns. Sei es, dass sie eine Stichprobenabschätzung benötigen, Hilfe mit der Datenbank oder bei der Einreichung der Studie bei Ethikkommissionen oder Behörden wünschen.

Oft ist ihnen auch nicht ganz klar welche verschiedenen Bereiche bei einer erfolgreichen Studienplanung bedacht werden müssen und wie sie ineinandergreifen. So beeinflusst zum Beispiel ein zusätzlicher Blutparameter den Datenerhebungsbogen, der wiederum Auswirkungen auf die Gestaltung und Auswertung der Datenbank hat und unter Umständen ein Protokollamendment zur Folge hat.

Die Forscher sind stark in ihren Klinikalltag eingebunden oder junge Forscher haben einfach die Erfahrung in der Durchführung von klinischen Studien noch nicht. Ausgehend von der initialen Frage mit der der Forscher zu uns kommt, beleuchten wir im Beratungsgespräch auch weitere Aspekte der Studienplanung und Durchführung. Lassen Sie mich das an einen Beispiel verdeutlichen. Der Forscher plant eine Interventionsstudie und bittet uns um eine Stichprobenabschätzung. Dazu lesen wir uns in sein Studienprotokoll ein.

Aufgrund unserer Erfahrungen erkennen wir Lücken und Inkonsistenzen, die beim späteren Ethik- oder Behörden-Review zu Rückfragen führen könnten. In unseren Beratungen verweisen wir regelmässig auf die hilfreichen Templates zu studienspezifischen Dokumenten auf der Swissethics Website. Des Weiteren fragen wir den Forscher wie die Daten erfasst werden sollen und ob ein

Monitoring geplant sei. Hat er sich Gedanken zur Studiauswertung gemacht? Auf diese Weise streifen wir nahezu alle Bereiche rund um ein klinisches Forschungsvorhaben, geben Denkanstösse oder konkretes Feedback zu seiner Dokumentation. Um beim Beispiel zu bleiben, die Beratung begann in der Statistik, dann wurden aber auch die Bereiche Datenmanagement, Monitoring und Regulatorik angesprochen. Wir beleuchten sein Projekt so zusage von allen Seiten, eben «360°».

Herr Hemkens, neu ist die klinisch – epidemiologische Beratung am DKF. Was ist das?

Lars Hemkens: Klinische Epidemiologie untersucht, wie sich Behandlungsentscheidungen direkt auf den Patienten auswirken. Im Vordergrund stehen also weniger biochemische oder pathophysiologische Zusam-

menhänge, sondern ganz konkrete klinische Fragen aus dem klinischen Alltag, zum Beispiel ob eine Behandlung die Lebensqualität oder Lebensdauer langfristig verbessert. Das geht am besten, wenn man medizinische Erfahrung mit statistischem und methodischem Know-How zusammenbringt. Es gibt immer wieder Situationen, wo etwas statistisch vielleicht wünschenswert ist, im Klinikalltag aber unrealistisch und nicht umsetzbar ist, oder eine medizinisch spannende Frage sich methodisch nicht einfach beantworten lässt.

Wenn man beide Seiten aus eigener Erfahrung kennt, ist es viel leichter, gute Lösungen zu finden. Im Zentrum steht aber immer der Patient. Mit dem neuen Angebot der klinisch-epidemiologischen Unterstützung möchten wir patienten- und entscheidungsrelevante Forschung am Unispital weiter stärken, und Klinik und Methodik besser zusammenbringen.

Herr Hemkens, bei welchen Projekten kommen Sie ins Spiel?

Lars Hemkens: Wir bieten unsere Beratung eigentlich bei allen Projekten an und versuchen bereits so früh wie möglich bei der Konzeption und Entwicklung der Forschungsfrage zu helfen. Idealerweise bleiben wir dann bis zum Abschluss des Projek-

tes, bis zur Publikation und oft auch darüber hinaus dabei, um auch hier unsere Erfahrung und Expertise einzubringen. Wenn zum Beispiel die Frage am Patientenbett ist, ob ein Antibiotikum gegeben werden sollte oder nicht, helfen wir mit, die Forschungsfrage so zu entwickeln, dass die Studie hierzu nicht nur machbar ist und verlässliche Ergebnisse liefert, sondern wir möchten auch, dass möglichst viele Patienten und Ihre Ärzte einen wirklichen Nutzen von dieser Forschung haben. Dazu gehört, dass die Ergebnisse in wissenschaftlichen Journalen mit grosser Verbreitung publiziert werden. Idealerweise fliessen sie dann auch in eine Behandlungsleitlinie ein oder werden für Entscheidungen von Krankenkassen oder Behörden verwendet und verbessern so die Versorgung aller unserer Patienten.

Können Sie uns konkrete Beispiele nennen?

Lars Hemkens: Gerne. Ein ganz wichtiger Punkt bei der Planung einer Studie ist natürlich immer die Grösse – wie viele Patienten brauchen wir? Davon hängen massgeblich Kosten und Machbarkeit ab, aber auch welche Ergebnisse gefunden werden können. Um zum Beispiel seltene Nebenwirkungen oder Komplikationen von Operationen zu untersuchen, braucht es in der Regel viele

Patienten, weil solche Dinge zum Glück meist recht selten passieren.

Jetzt kann man zwar immer statistisch sehr gut berechnen, wie gross eine Studie sein muss, aber dazu muss der Statistiker sehr genau wissen, wie selten diese Ereignisse denn normalerweise auftreten. Und ausserdem muss man noch eine gute Vorstellung darüber haben, welche Effekte die untersuchte Behandlung denn haben könnte. Oft sind das Schätzungen oder man orientiert sich mehr oder weniger selektiv an einzelnen anderen Studien. Ideal wäre es natürlich, für diese so wichtigen Annahmen alle verfügbaren Studien und Schätzungen systematisch herbeizuziehen.

Der einzelne Forscher kann aber nicht abends nach dem Klinikalltag das alles alleine leisten. So ein systematischer und umfassender Ansatz ist mittlerweile ein ganz entscheidender Punkt bei der Vergabe von Forschungsmitteln und Publikation der Ergebnisse in internationalen Journalen.

Unsere Expertise kommt den Forschern, mit denen wir zusammenarbeiten immer zugute. Wir suchen systematisch nach allen veröffentlichten Informationen, bewerten ähnliche Studien so wie wir es auch zum Beispiel für eigene Cochrane Reviews tun würden, und fassen alles



genau zusammen, manchmal auch in einer Meta-Analyse. Dabei fallen uns oft auch noch methodische Details oder Lösungswege auf, die wir dann bei der Studienplanung genau berücksichtigen können.

Sie forschen selbst seit Jahren an Fragenstellungen zur Methodik und Anwendungspraxis in der klinischen Forschung. Wie beeinflus-

sen Ihre Erkenntnisse auf diesem Gebiet ihre Beratungstätigkeit?

Lars Hemkens: Eigentlich alle diese Fragestellungen kommen ursprünglich aus Beratungssituationen, auf ganz verschiedenen Versorgungsebenen, ob vom Krankenbett oder Arztzimmer oder aus unserer Arbeit für zum Beispiel die WHO oder das Bundesamt für Gesundheit, BAG. Ein Beispiel: Ich habe bevor ich nach

Basel kam in den USA gearbeitet und mit vielen Gesundheitspolitikern gesprochen. Dort sind Spitaleinweisungen ganz wichtig für Entscheidungen im Gesundheitswesen, denn sie verursachen viele Kosten, aber sind auch gut messbar. Das macht sie für Auswertungen sehr attraktiv. Oft wird dann angenommen, dass eine Verminderung von Spitaleinweisungen auch heisst, dass Patienten gesünder sind und länger leben. In kli-

nischen Studien wird deshalb beides häufig zusammengefasst, als sogenannter kombinierter Endpunkt, weil dann die Studien kleiner sein können. Wir hatten dann einmal die Diskussion, ob das wirklich sinnvoll ist. Eine gute Behandlung kann ja zum Beispiel auch dazu führen, dass ein Patient mit Herzinfarkt noch rechtzeitig ins Spital eingeliefert wird. Wir haben dann mehrere hundert Studien systematisch ausgewertet und Behandlungsergebnisse auf Sterblichkeit und Spitaleinweisungen verglichen. Wir haben gezeigt, dass es nicht gut ist, dies in klinischen Stu-

dien zusammenzufassen. Deshalb raten wir bei den Projekten, die wir begleiten, hiervon ab und betrachten beides immer separat.

Andere Beispiele wären, wie man am besten Routedaten für randomisierte klinische Studien nutzt, zum Beispiel Daten von Registern, Kohorten oder aus Spitalsystemen. Damit lassen sich sehr grosse klinische Studien für relativ wenig Geld umsetzen, viel weniger, als bislang üblich. Das ist sehr neu und spannend, und diese Erfahrungen gebe ich gerne in der Beratung weiter.

Herr Willers, ein Beratungsgespräch ist meist der erste Kontakt mit dem Forschenden. Wie geht es danach weiter?

Jörg Willers: Wir versuchen also in der Erstberatung eine Standortbestimmung mit dem Forscher zu erreichen. Oft ist ihnen nicht bewusst wo sie sich in ihrem Projekt befinden. Ihre Zeitplanungen, was Einreichung, Start und Rekrutment angehen, sind häufig sehr optimistisch. Oft ist auch die Forschungsfrage nicht hinreichend geklärt. Mithilfe unseres Studienwegweisers versuchen wir die

Projektphase zu definieren. Der Forscher erhält von uns einen zusammenfassenden Beratungsbrief mit vielen Tipps und Anregungen. Bei Interesse können nun einzelne Bereiche in Folgeberatungen intensiviert werden zu denen die jeweiligen Experten hinzugezogen werden, denn alle Aspekte in die Erstberatung zu packen wäre zu viel. So bieten wir dem Forscher vor der Ethikeinreichung an z.B. sein Protokoll und die Patienteninformation von erfahrenen Regulatorik-Mitarbeiterinnen gegenzulesen. Auf Wunsch korrigieren und kommentieren wir seine Dokumente. Mit diesen Anregungen hat der Forscher nun die Möglichkeit seine Dokumentation zu überarbeiten. Idealerweise können wir den Forscher durch das gesamte klinische Forschungsprojekt hindurch begleiten, da in den verschiedenen Phasen, wie eingangs erwähnt, unterschiedliche Unterstützung gebraucht wird. Auf diese Weise möchten wir zur Qualität der Forschung beitragen und eventuelle, verzögernde Rückfragen seitens der Kommissionen und Behörden vermeiden.

Zu Ihren Aufgaben gehört auch die Projektkoordination für Studien, in denen die CTU die Verantwortung für mehrere Services übernimmt. Können Sie uns etwas mehr über die Abläufe und das Zusammenspiel der einzelnen Aufgabenbereiche erzählen?

Jörg Willers: Dahinter verbirgt sich das, was in der Industrie allgemein als «Projektmanagement» bezeichnet wird. Eine klinische Studie ist mitunter eine sehr komplexe Angelegenheit bei der zahlreiche Funktionen und Bereiche ineinandergreifen. Ähnlich einem Orchesterleiter gilt es die verschiedenen «Instrumente» zu dirigieren. In der CTU versuchen wir dem Rechnung zu tragen, indem wir eng in den einzelnen Bereichen zusammenarbeiten. In regelmässigen Sitzungen tauschen wir uns zu einzelnen Projekten aus und stellen sicher, dass keine unnötigen Verzögerungen unsererseits im Projekt entstehen. Aus meiner Sicht kommt hier der Kommunikation ein wichtiger Stellenwert zu. Ein guter Informationsfluss ist mit ausschlaggebende für den reibungslosen Ablauf einer Studie.

Welche Aspekte Ihrer vielseitigen Tätigkeit in der Beratung schätzen Sie am meisten?

Jörg Willers: Faszinierend für mich ist die enorme Vielfalt an Projekten. Von einfachen Beobachtungsstudien, Registern und Kohorten, über Studien mit Medizinprodukten, bis hin zu klinischen Versuchen mit Arzneimitteln ist alles in der Beratung vertreten. So wird es nie langweilig. Besonders motivierend ist dann das oft positive Feedback, das wir von den Forschern erhalten.

Lars Hemkens: Der direkte Bezug von Forschung zur Klinik und zum Patienten. Es gibt für einen Arzt glaube ich nichts, was so sehr motiviert, wie Patienten heilen zu wollen. Hierbei zu helfen, und zusammen mit den klinischen Kollegen ganz vorne dabei sein zu dürfen, wenn neue Behandlungen erforscht werden, ist schon grossartig.

Noch eine persönliche Frage am Schluss: Wenn Sie von Freunden eine kostenlose, persönliche Rundum-Beratung geschenkt bekommen würden, und das Thema selbst wählen könnten, welches wäre das?

Jörg Willers: Bergwandern in grossen Höhen. Als passionierter «Hiker» liebe ich das Bergpanorama und die Aussicht von oben. Interessant für mich wären eine Beratung zur optimalen Ausrüstung, eine medizinische Beratung zum Verhalten des Körpers in dünner Luft und eine Beratung zu den besten Reisezielen.

Herr Willers, Herr Hemkens, vielen Dank für das Interview!



Methodik vom und für den Nachwuchs

PhD Journal Club «Methods in Health Sciences»



Mit dem Ziel das Methodikwissen und den interdisziplinären Austausch der Nachwuchsforschenden zu fördern, wurde 2015 der PhD Journal Club «Methods in Health Sciences» von zwei Doktorierenden in Klinischer Forschung initiiert.

Unter der Leitung eines Experten des jeweiligen Fachgebiets wird einmal monatlich eine Dissertationsarbeit

oder eine wissenschaftliche Publikation von einem Studierenden vorgestellt und im Plenum in Hinsicht auf die methodischen Aspekte diskutiert. Somit dient der Journal Club sowohl dem kritischen wissenschaftlichen Diskurs zu der angewandten Methodik im eigenen Fachbereich, aber auch dem vertieften Verständnis von Vor- und Nachteilen der Methoden anderer Disziplinen. Zudem können wichtige

Fähigkeiten des Referierens, Präsentierens und Diskutierens geübt und gefestigt werden. Der fachliche und gerne auch private Austausch wird jeweils beim anschließenden Apéro fächerübergreifend weitergeführt.

Das Format richtet sich primär an alle Doktorierende der Health Sciences der Universität Basel, wie zum Beispiel Epidemiologie/Public Health,

Versicherungsmedizin, Clinical Research, Medicines Development, Nursing Science, Biomedical Ethics, oder Sport Science, steht aber allen interessierten Forschern unabhängig vom Fachbereich offen.

Seit 2016 ist der Journal Club formal im Lehrveranstaltungsverzeichnis der Universität Basel gelistet und durfte kürzlich die ersten ECTS Punkte verteilen. Unterstützt wird der Methods Journal Club gemeinsam vom Departement Klinische Forschung und dem PhD Program Health Sciences.

Mit dem Abschluss der Dissertationen der beiden Initianten des Journal Clubs, Christian Puelacher und Belinda von Niederhäusern, wird die Leitung und Organisation im Herbst 2017 an Jeanne du Fay de Lavallaz und Clara Sailer übergeben. Wir möchten uns an dieser Stelle herzlich bei allen bisherigen Teilnehmern, Referenten und Experten bedanken, die mit ihrem Engagement für viele spannende Diskussionen gesorgt hatten. Besonders Spass gemacht hat uns das breite Spektrum an Fachdisziplinen und Themengebiete, welches sowohl quantitative als auch qualitative Methoden umfasste.

Für die Zukunft wünschen wir uns einen weiterhin regen Austausch der Nachwuchsforscher und Jeanne und Clara auf diesem Weg alles Gute.



Weitere Informationen

Wann: Jeweils erster Dienstag im Monat, 17:00-18:30 Uhr

Nächste Termine:

- 4. Juli
- 8. August
- 5. September
- 3. Oktober

Ort: Cardiovascular Research Institute Basel (CRIB), Spitalstrasse 2, 4. Stock

Fakultätsverantwortlicher: PD Dr. med. Matthias Briel

Leistungsüberprüfung: 1 ECTS für 9 Teilnahmen und 1 Präsentation/Jahr

Anmeldung: Bei den Verantwortlichen (Kontaktangaben siehe unten)

Kontakt

Christian Puelacher, christian.puelacher@usb.ch

Belinda von Niederhäusern, belinda.vonniederhausern@usb.ch

Jeanne du Fay de Lavallaz, jeanne.dufaydelavallaz@usb.ch

Clara Sailer, clara.sailer@usb.ch

Weitere Informationen und Termine finden Sie unter: dkf.unibas.ch/de/weiterbildung

Auszeichnung für Epilepsieforschung 2017

PD Dr. Gian Marco De Marchis (Neurologie/USB)



bekam für seine Arbeit «Seizure burden in subarachnoid hemorrhage associated with functional and cognitive outcome» anlässlich der Jahrestagung der Schweizerischen, Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie in Wien den Alfred-Hauptmann-Preis für Epilepsieforschung 2017 verliehen.

Forschungspreis Herzstiftung 2017

Dr. David Seiffge (Neurologie/USB)



Foto: www.swissheart.ch

Die Schweizerische Herzstiftung verlieh den Forschungspreis 2017 an Dr. David Seiffge für seine Arbeit zum Blutungsrisiko von Hirn Schlagpatienten unter neuen oralen Antikoagulantien.

DOC-Wissenschaftspreis Retina 2017

Prof. Hendrik Scholl (Augenklinik, USB)



Foto: Kaulard/Biermann Medizin

wurde mit dem DOC-Wissenschaftspreis Retina für seine hervorragende wissenschaftliche Arbeit auf dem Gebiet der medizinischen und chirurgischen Behandlung von Netzhauterkrankungen ausgezeichnet. Prof. Scholl bekam den Preis anlässlich des 30. Internationalen Kongresses der Deutschen Ophthalmochirurgen (DOC) in Nürnberg überreicht.

Preisträgerin Viollier Preis 2017

Dr. Bettina Winzeler (Endokrinologie/USB)



Foto: www.viollier.ch

wurde der Viollier Preis 2017 für ihre Arbeit «Predictors of nonresponse to fluid restriction in hyponatraemia due to the syndrome of inappropriate antidiuresis» zugesprochen und an der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAIM) in Lausanne verliehen.



Ausgezeichnet mit dem David-Sackett Preis 2017

Dr. Lars Hemkens (ceb/DKF)

wurde im Rahmen der 18. Jahrestagung des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin für seine Arbeit zum Stellenwert von Routinedaten zur Beurteilung von Behandlungseffekten mit dem David-Sackett Preis 2017 ausgezeichnet.

1. Preis für die beste mündliche Präsentation

Dr. Jasper Boeddinghaus (Kardiologie/CRIB/USB)

Für seinen Vortrag am diesjährigen SGAIM Kongress in Lausanne über «Direct comparison of four very early rule-out strategies for acute myocardial infarction using high-sensitive cardiac troponin I» wurde Dr. Jasper Boeddinghaus, Assistenzarzt Kardiologie/USB, mit dem 1. Preis für die beste mündliche Präsentation ausgezeichnet.

Willkommen

im Departement Klinische Forschung



Giusi Moffa, PhD
Biostatistikerin, ceb



Soheila Aghlmandi, PhD
Biostatistikerin, ceb



Chandni Patel, MSc
Wissenschaftliche Mitarbeiterin, ceb



Joyce Santos de Jesus
Study Nurse, CTU



Petra Forst
Monitorin, CTU



Universität Basel
Departement Klinische Forschung
c/o Universitätsspital Basel
Schanzenstrasse 55
CH-4031 Basel
dkf.unibas.ch

DKF

