

Meta-Analysen auf Primärdatenbasis – Probleme und Lösungsansätze¹

Rainer Leonhart

Universität Freiburg, Institut für Psychologie, Abteilung für Rehabilitationspsychologie

Carsten Maurischat

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie

1. Bedeutung von Meta-Analysen

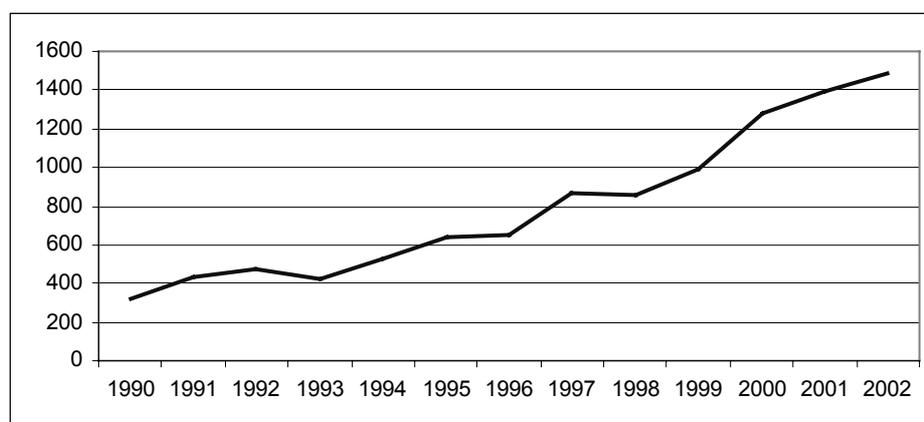
Über Meta-Analysen werden Ergebnisse aus einzelnen Primärstudien zusammengefasst. Dieses Vorgehen ist wegen einer exponentiell anwachsenden Anzahl von publizierten Primärstudien unumgänglich geworden. Ein einzelner Wissenschaftler kann die „tägliche Flut“ von Detailinformationen nicht überschauen und rezipieren. Nach Angaben des Deutschen Cochrane Zentrums werden im Fachbereich Medizin in über 10.000 Fachzeitschriften weltweit jährlich über 2 Millionen Zeitschriftenartikel veröffentlicht (<http://www.cochrane.de/deutsch/ccbackg.htm> [12.02.2001]). Die Vermehrung des medizinischen Fachwissens beträgt somit zirka 5500 Artikel pro Tag, beziehungsweise vier Artikel pro Minute.

Um dieses Wissen für den Kliniker zweckmäßig bereitzustellen, werden systematische Übersichtsarbeiten in Form von Reviews oder Meta-Analysen benötigt. Nur so können medizinische Entscheidungen im Sinne einer „Evidence Based Medicine“ stets auf Basis des aktuellen Wissensstandes getroffen werden. Wegen der Darstellung von studienübergreifenden quantitativen Effekten und Effizienzen gelten Meta-Analysen im Vergleich zum qualitativen Review (im Sinne eines Literaturüberblicks) als höherwertig und werden verstärkt angewendet (Cochrane/Silagy 1999). Seit in den siebziger Jahren erstmalig der Begriff Meta-Analyse für die quantitative Zusammenfassung einzelner Untersuchungsergebnisse verwendet wurde (Glass 1976), erhöht sich

¹ Danksagung: Das Querschnittprojekt Q2.1 „Zielorientierte Ergebnismessung in der stationären Rehabilitation mit dem IRES-Fragebogen – eine Meta-Analyse“ des Rehabilitationswissenschaftlichen Forschungsverbundes Freiburg/Bad Säckingen wird im Rahmen des Förderschwerpunktes Rehabilitationswissenschaften (siehe <http://www.reha-verbund.de>) durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF/DLR) und die Deutsche Rentenversicherung (Verband Deutscher Rentenversicherungsträger, VDR) gefördert (01 GD 0101). Das Projekt Z2.2 „Analysen zur Tauglichkeit des SF-36 bzw. SF-12 als Outcome-Messinstrument in der Rehabilitation“ im Norddeutschen Verbund Rehabilitationsforschung, wird ebenfalls gefördert durch das BMBF (01 GC 0110). Die Autoren danken Frau Dipl. Psych. Judith Herwig für ihre hilfreichen Kommentierungen dieser Arbeit.

nach Rechercheergebnissen mit dem Datenbanksystem Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> [12.12.2003]) die Häufigkeit der Verwendung dieses Begriffes. Bis einschließlich 2002 haben 10.641 Veröffentlichungen den Begriff „Meta-Analysis“ oder „Metaanalysis“ im Titel, im Abstract oder in den Schlagwörtern verwendet (siehe Abbildung 1), während vor 1990 nur 504 Veröffentlichungen mit einem der beiden Begriffe zu finden sind.

Abbildung 1: Nennung der Begriffe „Meta-Analysis“ und „Metaanalysis“ in Medline



Typen von Meta-Analysen

Meta-Analysen extrahieren über quantitative Aggregation statistischer Kennwerte einzelner Untersuchungen die zentralen Ergebnisse eines Wissensgebietes in Form von Kenngrößen und erlauben somit den direkten Vergleich von Studien (Sutton et al. 2000). Es können vier Typen von Meta-Analysen definiert werden (Blettner et al. 1999). Analysen vom Typ I fassen Studien über Reviews zusammen. Meta-Analysen vom Typ II basieren auf publizierten Studienergebnissen. Mit diesem Typ wird die bekannteste Vorgehensweise bei der Durchführung einer Meta-Analyse beschrieben. Die arbeitsaufwändigeren Meta-Analysen des Typs III beziehungsweise Typs IV erfassen die individuellen Rohdaten der integrierten Studien, wobei es sich beim Typ III um retrospektive und beim Typ IV um prospektive Analysen handelt. Analysen vom Typ III und IV erlauben die Berechnung von statistischen Kennwerten wie Effektgrößen auf individueller Projektebene mit anschließender Aggregation der einzelnen Werte. Auch können bei Meta-Analysen vom Typ III und IV verschiedene statistische Modelle innerhalb und zwischen verschiedenen Subgruppen geprüft werden, wobei diese Subgruppen innerhalb der einzelnen Primärstudien erhoben wurden. Die Verfahren der Meta-Analysen sind folglich relevante Methoden zur Gewinnung von studienübergreifenden Erkenntnissen. Als Grundlage für Analysen im Rahmen einer Meta-Analyse vom Typ III oder IV müssen einzelne Datensätze in Datenbanken zusammengeführt werden. Die Zusammenführung der einzelnen Projektdatensätze kann mit einer Vielzahl von Problemen verbunden sein.

Probleme bei der Datenzusammenführung

In dieser Arbeit werden forschungspraktische Hindernisse, die bei der Zusammenführung von Primärdaten entstehen können, diskutiert. Weitere Probleme, die bei der Durchführung von Meta-Analysen auftreten können (z.B. Apfel-und-Birnen-Problem, offene Fragen zur Varianzheterogenität, publication bias etc.), sind nicht Gegenstand dieser Arbeit, sondern werden beispielsweise bei Beelmann und Bliessener (1994) dargestellt. Bei Meta-Analysen vom Typ III und IV treten neben den soeben genannten Problemen möglicherweise noch zusätzliche Hindernisse im Bereich der Forschungsethik und des Datenschutzes, der Nutzungsrechte von Forschungsdaten, der Erreichbarkeit von Verantwortlichen und des Zugriffs auf Daten, sowie im Bereich der Qualität und Plausibilität der erhaltenen Daten auf. Hierdurch wird die Integration der Daten von Primärprojekten in eine Meta-Analyse vom Typ III und IV erschwert.

2. Forschungsethik und Datenschutz

Wissenschaftliche Projekte sind verpflichtet, die Richtlinien der Forschungsethik und des Datenschutzes zu beachten. Insofern gehört eine Einverständniserklärung für den Patienten mit Hinweisen zum Datenschutz zu den notwendigen Studienbestandteilen. Die adäquate Berücksichtigung beider Punkte bei der Planung und Antragstellung eines Projektes wird durch die Einbeziehung von Ethikkommission und Datenschutzbeauftragtem gewährleistet. Da Forscher hierdurch für diese Themen sensibilisiert sind, ist es nicht erstaunlich, dass die Weitergabe von Projektdaten für eine Meta-Analyse aus ethischer und datenschutzrechtlicher Verantwortung gegenüber den Studienteilnehmern häufig abgelehnt wird. In der Einverständniserklärung der Patienten haben sich die Projektleiter etwa den Patienten gegenüber verpflichtet, deren Daten vertraulich zu behandeln und diese nicht an Dritte weiterzugeben, beziehungsweise die Daten nach Projektende zu löschen.

Unsicherheiten in Bezug auf den notwendigen Datenschutz werden durch teilweise inkongruente Richtlinien und Anweisungen der jeweils zuständigen Datenschutzbeauftragten in den verschiedenen beispielsweise an klinischen Studien beteiligten Einrichtung (Kliniken, Versicherungsanstalten, Förderern, etc.) verstärkt. Diese Unsicherheiten erzeugen eine Schutzhaltung der Projektleiter, welche sicherheitshalber eine Weitergabe von Daten eher ablehnen. Eine nachträgliche Einverständniserklärung zur Datenweitergabe kann von den Teilnehmern in der Regel nicht mehr eingeholt werden oder wäre mit einem großen zeitlichen und finanziellen Aufwand verbunden. Aufgrund einer derartig begründeten Ablehnung können die Daten dieser Projekte nicht in eine Meta-Analyse vom Typ III und IV integriert werden. Dies kann eine Verzerrung der Stichprobe und somit eine verzerrte Interpretation der Daten zur Folge haben. Lehnt ein großer Anteil der Primärprojektleiter die Weitergabe der Daten ab, ist das Meta-Analyse-Projekt zum Scheitern verurteilt.

Zur erfolgreichen Durchführung von Meta-Analysen ist es notwendig, diese Hindernisse bereits im Vorfeld der Studienplanung zu umgehen. Im Folgenden werden deshalb Lösungen für diesen Problembereich erläutert, welche eine Vereinheitlichung und konsequente Anwendung der Richtlinien zum Datenschutz, einen sensiblen Um-

gang mit Stichprobenanzahl und Stichprobengrößen, sowie eine auf zukünftige Meta-Analysen hin orientierte Planung von Primärstudien berücksichtigen.

Berücksichtigung von einheitlichen Richtlinien zum Datenschutz

Datenschutzrechtliche Bedenken können gemindert werden, wenn alle an den Primärprojekten beteiligten Institutionen das Bundesdatenschutzgesetz als einheitliche Entscheidungsgrundlage heranziehen. Ein wichtiges Kriterium des Datenschutzgesetzes ist Bestimmbarkeit, das heißt die Möglichkeit des Verbindens von zum Beispiel konkreten Patientennamen und medizinischen Daten (siehe § 3, Absatz 1). Diese Verknüpfung soll durch Anonymisierung oder Pseudonymisierung erschwert werden (siehe Bundesdatenschutzgesetz § 3, Absatz 6 und 6a). Generell sollen nach § 3a so wenig personenbezogene Daten (z.B. Namen, Adressen) wie möglich erhoben werden, wobei die Bedeutung von besonderen personenbezogenen Daten hervorgehoben wird (z.B. Gesundheit oder Sexualleben). Da das Bundesdatenschutzgesetz als Grundlage herangezogen werden muss, sollte es gerade auch bei der Planung von klinischen Studien berücksichtigt werden. Hierbei wird ausdrücklich eine minimale Anzahl von personenbezogenen Daten verlangt. Sind die Daten anonymisiert, so können sie weiteren wissenschaftlichen Forschungen zu Verfügung gestellt werden (Binne 2000).

Datenhaltung nur in eindeutig anonymisierter Form

Damit der Datenschutz gewährleistet und die Gefahr der irrtümlichen Weitergabe von personenbezogenen Daten an Meta-Analyse-Projekte vermieden werden kann, muss eine ständige Trennung von personenbezogenen Daten und auszuwertenden Daten in separaten Datenfiles innerhalb der Primärprojekte stattfinden. Im Zweifelsfall sollten vor der Weitergabe von Daten an ein Meta-Analyse-Projekt die Personenkennziffern (Identifikationsnummern) nochmals verschlüsselt werden, so dass ein Rückschluss auf einzelne Untersuchungsteilnehmer durch Mitarbeiter des Meta-Analyse-Projekts unmöglich wird.

Hinweis auf mögliche Meta-Analysen in der Einverständniserklärung

Damit bei zukünftigen Studien auch der moralische Anspruch der notwendigen Information der Studienteilnehmenden berücksichtigt werden kann, sollte in den Patienteneinverständniserklärungen die spätere Weitergabe der anonymisierten Studienergebnisse an wissenschaftliche Forschungsprojekte erwähnt werden. Dies und die schon beschriebene getrennte Haltung von personenbezogenen und medizinischen Daten erlaubt die Weitergabe anonymisierter Daten an Meta-Analyse-Projekte ohne eine weitere, später einzuholende Einwilligung des Studienteilnehmers. Auch ist die teilweise gebräuchliche Versicherung der Datenlöschung nach der Auswertung generell nicht sinnvoll, da hierdurch der Zeitpunkt der Löschung nicht eindeutig definiert wird. Besser wäre hier eine Zusage der Löschung der personenbezogenen Daten nachdem die Datenerhebung abgeschlossen ist.

Veranschaulichung des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns durch die Meta-Analyse

Neben der Schaffung günstiger Voraussetzungen durch die Primärprojekte sollten primär auch die Meta-Analyse-Projekte eine explizite Darstellung des allgemeinen Nutzens ihrer Projekte betreiben. Die Bereitwilligkeit der Verantwortlichen eines Primärprojekts zur Weitergabe von Daten kann durch eine transparente Veranschaulichung der Ziele und Auswertungsschritte des Meta-Analyse-Projekts erhöht werden. Nur dann kann der Nutzen und der eventuelle Schaden vom Primärprojektleiter abgeschätzt werden. Auch wenn der Nutzen nur indirekt den Untersuchungsteilnehmer zugute kommt, wird das ethische Prinzip der Nicht-Schädigung der Patienten durch die Weitergabe anonymisierter Daten nicht verletzt (Vogel/Wagner 2000).

Berücksichtigung der Stichprobengrößen

Weiterhin muss auch von Seiten des Meta-Analyse-Projekts das Recht der Studienteilnehmer auf eine anonyme Vorstellung der Studienergebnisse gewährleistet werden. Bei Meta-Analysen, welche Studien mit kleinen Stichproben integrieren, muss berücksichtigt werden, dass trotz Anonymisierung der Ergebnisse ein Rückschluss auf einzelne Studienteilnehmer eventuell möglich ist. In der Medizin ist dies beispielsweise bei extrem seltenen Erkrankungen der Fall. Zwar zeichnet sich ein Meta-Analyse-Projekt im Allgemeinen gerade durch eine große Gesamtstichprobe aus, doch muss bei Primärstudien mit kleinen Stichproben der Schutz von personenbezogenen Daten verstärkt berücksichtigt werden. Besteht die Gefahr eines Rückschlusses von den Daten auf definierbare Individuen sollten zur Durchführung einer Meta-Analyse schriftliche Patienteneinverständniserklärungen durch den Meta-Analyse-Forscher eingeholt werden.

Berücksichtigung der Anzahl der einbezogenen Studien

Werden in eine Meta-Analyse nur eine geringe Anzahl von Studien integriert, sollte nur auf Basis des Gesamtdatensatzes oder einer genügend großen Anzahl von Studien in einer Untergruppe Auswertungen im Rahmen der Meta-Analyse stattfinden. Hierdurch wird ein direkter Vergleich zwischen den Ergebnissen von Primärstudien vermieden. Falls aber nur eine sehr geringe Studienzahl pro Untergruppe vorhanden ist, so könnte beispielsweise ein Vergleich zwischen zwei Subgruppen nur über einen Vergleich zwischen Projekt A und Projekt B realisiert werden. Werden die Daten auf Basis der individuellen Projektdatensätze ausgewertet und anschließend aggregiert, besteht jedoch neben der direkten Vergleichsmöglichkeit die Gefahr, dass eventuell noch nicht veröffentlichte statistische Kennwerte eines Primärprojektes vom Meta-Analyse-Projekt publiziert werden. Da dies zu Konflikten mit dem Primärprojekt führen kann, sollte vom Meta-Analyse-Forschenden eine Zusage zur Vermeidung von direkten Vergleichen gegeben werden.

3. Nutzungsrechte von Forschungsdaten

Bei der Durchführung einer Meta-Analyse auf Primärdatenbasis müssen auch die Nutzungsrechte an den Forschungsdaten berücksichtigt werden. Da gerade in der medizinischen Forschung oft Daten mit großem finanziellem und zeitlichem Aufwand erhoben werden, möchte der Leiter des Primärprojekts auch einen entsprechenden Nutzen aus seiner Arbeit ziehen. Der Anspruch an den zu erwartenden Nutzen wächst proportional zu der zuvor geleisteten Arbeit. Da der Nutzen einer wissenschaftlichen Arbeit inhaltlich nur schwer zu bewerten ist, erfolgt oft eine indirekte Bewertung anhand der Publikationslisten (output, impact). Damit die wissenschaftliche Leistung eines Projektes hoch bewertet wird, sollten zum Beispiel möglichst viele Zeitschriftenartikel mit möglichst hohem Impact-Faktor als ein mögliches Erfolgskriterium veröffentlicht werden. Dies hat zur Folge, dass viele Primärforscher nur einer Weitergabe von Daten für eine Meta-Analyse zustimmen, wenn eine Zusage für eine Ko-Autorenschaft vorliegt. Gibt das Meta-Analyse-Projekt nicht diese Zusage, so erhält es eventuell deshalb weniger oder keine Daten. Zur Lösung dieses Dilemmas wären einerseits generelle Richtlinien wünschenswert, während andererseits auch Möglichkeiten für gemeinsame Publikationen von Mitarbeitenden der Primärprojekte und der Meta-Analyse-Projekte zu überlegen wären.

Richtlinien zur Ko-Autorenschaft

Trotz häufiger Bitte nach einer Ko-Autorenschaft sollte nach den Empfehlungen der Kommission „Selbstkontrolle in der Wissenschaft“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) die alleinige Weitergabe von Daten kein Anrecht auf eine Nennung als Koautor bewirken, sondern nur jene Beteiligten, „die zur Konzeption der Studien oder Experimente, Erarbeitung, Analyse und Interpretation der Daten und zur Formulierung des Manuskripts selbst wesentlich beigetragen und seiner Veröffentlichung zugestimmt haben“ (http://www.dfg.de/aktuelles_presse/reden_stellungnahmen/download/empfehlung_wiss_praxis_0198.pdf, 14.12.2003). Würde das Meta-Analyse-Projekt relevante Daten durch das Versprechen einer Ko-Autorenschaft erhalten, kämen die Mitarbeitenden des Meta-Analyse-Projekts in eine schwierige Lage: Das Versprechen an einen Projektleiter hätte der Fairness wegen eine Ko-Autorenschaft für alle anderen Projektleiter zur Folge, so dass eine scheinbar endlose Liste von Autoren entstehen würde, welche sich nicht inhaltlich an der Publikation beteiligt haben. Wollten sich die Primärprojektleiter an einer gemeinsamen Publikation beteiligen, entsteht eine Publikation, welche wegen der (zu) vielen Koautoren einen unangemessenen Zeitbedarf für Redaktionsrunden (zum Teil mehr als ein Jahr) benötigen würde. Eine Danksagung hingegen für die Überlassung von Daten an die Projektleiter in den Veröffentlichungen zur Meta-Analyse und auch die Nennung von mindestens einer ihrer Veröffentlichungen sollte allerdings obligatorisch sein. Diese Richtlinien bei den gepoolten Primärdatenanalysen des Typs III und IV entsprechen auch dem typischen Vorgehen bei den Meta-Analysen von Typ I (Review) und Typ II (publizierte Ergebnisse). Auch hier werden nicht alle Autoren der für die Datenanalyse herangezogenen Autoren als Koautoren geführt, sondern durch Zitation bzw. Danksagung berücksichtigt.

Erstellung von Sammelbänden

Ein alternatives Angebot an die Primärprojektleiter, um deren Wunsch nach Publikationen gerecht zu werden, ist die Erstellung eines Sammelbandes innerhalb eines Meta-Analyse-Projektes. Hierdurch können die Einzelprojekte ihre inhaltspezifischen Ergebnisse mit Hilfe des Meta-Analyse-Projektes zitationsfähig präsentieren (siehe beispielsweise Maurischat/Morfeld/Bullinger in Vorbereitung). Die inhaltliche Verantwortung für die Projektdarstellung bleibt dabei bei den Einzelprojekten, während das Meta-Analyse-Projekt für eine einheitliche Präsentation von etwa gleichen Kennwerten, z.B. von Effektgrößen, sorgt.

Bildung von Forschungsgruppen

Ein weiterer Lösungsansatz, um dem Wunsch der Primärprojektleiter nach Ko-Autorenschaft bei der Veröffentlichung von Ergebnissen einer Meta-Analyse gerecht zu werden, könnte in der Definition und Bildung von Forschungsgruppen bestehen (beispielsweise Saxena/Carlson, Billington/Orley/WHOQOL Group 2001; Wilson/the TFSI 1999; WHOQOL Group 1995). Entsteht innerhalb dieser Forschungsgruppe eine Veröffentlichung, werden nur jene Autoren namentlich genannt, die eigenständige Beiträge zum Manuskript beigetragen haben, während in einer Fußnote diejenigen Personen namentlich genannt werden, deren Primärdaten in die Publikation eingehen. Hierdurch ist die Arbeit für die einzelnen Mitglieder der Forschungsgruppe zitationsfähig. Allerdings muss dieses Vorgehen mit der jeweiligen Zeitschrift, in der publiziert werden soll, abgestimmt werden.

4. Erreichbarkeit von Verantwortlichen und Zugriff auf Daten

Im Verlauf der Datensammlung für eine Meta-Analyse vom Typ III oder IV ergeben sich häufig Schwierigkeiten bei der Suche nach relevanten Projekten und der Kontaktaufnahme mit den jeweiligen Projektleitern. Abgeschlossene Projekte werden möglicherweise nicht in eine Meta-Analyse aufgenommen, da der Projektleiter in der jeweiligen Einrichtung nicht mehr erreichbar ist oder die Projektdaten zum neuen Arbeitsplatz mitgenommen wurden. Oft sind wissenschaftliche Projekte Teil einer Abschlussarbeit und diese Arbeit bzw. die Daten verbleiben im Archiv der Einrichtung, ohne dass jemand Zugang und Kenntnis hiervon hat. Darüber hinaus verbleibt oft nach dem Weggang des für die Datenauswertung verantwortlichen Mitarbeiters eine schwer zu durchschauende Datenstruktur mit vielen Einzeldatenfiles, wobei oft der „finale“ Datensatz nicht ersichtlich ist. Erschwerend bei der Datensammlung aus klinischen Studien kann hinzukommen, dass vor der Datenbereitstellung zusätzlich vom Verwaltungsleiter der Klinik eine Erlaubnis hierfür eingeholt werden muss. Damit diese Probleme vermieden werden können, folgen mehrere Empfehlungen zur Datenhaltung und Datenkontrolle.

Zentrale Datenbanken mit Projektbeschreibungen

Bei Primärprojekten in der Planungs- oder Durchführungsphase ist es aufgrund der erfahrungsgemäß noch nicht existenten Publikationen für ein Meta-Analyse-Projekt schwer, Kenntnis von diesem Projekt zu erlangen. Auch wird nach Abschluss eines Projektes der Projektleiter nicht genötigt, die Daten seiner Projekte sofort zu veröffentlichen. Gerade bei Untersuchungen in Kliniken kommen die Projektleiter oft durch eine Doppelbelastung durch Klinikalltag und Forschung nicht zu zeitnahen Veröffentlichungen nach Beendigung eines Projektes. Hierdurch erhält ein Meta-Analyse-Projekt erst im Nachhinein relevante Informationen über eine für die Meta-Analyse bedeutsame Studie. Deshalb sollte zur weiteren Verbreitung von Forschungsergebnissen eine zentrale Datenbank im Internet mit Beschreibungen von Projekten und Studienergebnissen eingerichtet werden (siehe beispielsweise www.rehadat.de, 5.11.2003). Einerseits profitieren die Mitarbeiter von Primärstudien durch die Verbreitung ihrer Studie und Studienergebnisse, während andererseits bei detaillierten Angaben zur Stichprobe, den Messinstrumenten und dem Projektablauf die Planer von Meta-Analysen etwa die Verwendung bestimmter Messinstrumente leichter recherchieren könnten. Wird in einer solchen Datenbank etwa auch die Erfassung von klinischen Routinedaten transparent dokumentiert, so kann ein Meta-Analyse-Projekt auch auf diese Daten zugreifen. Die Basisdokumentation einer Klinik kann möglicherweise als weitere Kontrollgruppe in einer Meta-Analyse eine hoch relevante Vergleichsgruppe darstellen.

Kopplung von Fördergeldern an Ergebnistransfer

Der Ergebnistransfer über Veröffentlichungen oder Datenweitergabe für Meta-Analysen kann auch auf anderen Wegen gesteigert werden. Der Anreiz zur Weitergabe von Primärdaten an Meta-Analyse-Projekte könnte in monetärer Form erfolgen. So könnten Fördergelder vom Transfer der Ergebnisse in Publikationen, Datenbanken oder Meta-Analysen abhängig gemacht werden. Da diese Form der Aufwandsentschädigung allerdings nur schwer zu verwirklichen ist, könnten die datengebenden Projekte, analog zur Gratifikation bei Versuchspersonen, eine finanzielle Aufwandsentschädigung erhalten. Entsprechend der „Pflege“ von Versuchspersonen würde möglicherweise eine Zahlung an den Datengeber dessen Motivation und Verantwortungsgefühl erhöhen, wobei die Höhe der Vorauszahlung im Verhältnis zum Arbeitsaufwand der Primärstudie sicherlich nur einen symbolischen Charakter haben kann.

Definition der Verantwortlichen und transparente Verortung der Daten

Innerhalb der einzelnen Institutionen sind Regelungen zum Umgang mit einem Personalwechsel notwendig. Es muss dokumentiert werden, welche Person für Studienergebnisse verantwortlich ist und wo diese und die Daten erreichbar sind. Ist der Verantwortliche der scheidende Projektleiter, so nimmt dieser eventuell die Daten an seine neue Arbeitsstelle mit und die Institution verweist dann nur oder die Daten bleiben bei der jeweiligen Institution und diese ist hierfür verantwortlich. Beide Lösungen

sind möglich, sollten aber nach außen transparent sein. Auch muss der Ort der Lagerung (z.B. auf einem Server) transparent sein, damit relevante Datensätze ohne langwierige Suchprozeduren zeitnah an Meta-Analyse-Projekte übermittelt werden können. Da es die heutigen Informationstechnologien erlauben, Daten an mehreren Stellen zu lagern, sollte eine Kopie der finalen Datensätze bei der Institution und bei dem Projektleiter verbleiben. Allerdings muss gerade bei transparenter Verortung der Daten die Gruppe der zugangsberechtigten Personen eingegrenzt sein. Transparente Verortung von Daten darf nicht bedeuten, dass jeder Angestellte der Institution Zugriff auf beliebige Studiendaten hat und diese problemlos an eine dritte Partei weitergeben kann. Eine transparente Datenhaltung sollte keinen allgemein zugänglichen „Datenflohrmarkt“ zur Folge haben, auf welchem sich jeder frei „bedienen“ kann.

Dokumentation der Datenverarbeitung in Variablenhandbüchern

Innerhalb der einzelnen Projekte und Institutionen kann die spätere Arbeit von Meta-Analyse-Projekten durch eine gute Dokumentation der erhobenen Daten über ein Projekt- oder Variablenhandbuch, welches an einer zentralen Stelle innerhalb der jeweiligen Einrichtung gelagert wird, entscheidend erleichtert werden. Über ein solches Handbuch zur Qualitätssicherung würde der Inhalt des Datensatzes für Dritte (und auch innerhalb der Forschungsgruppe) transparenter werden. Das Verfassen von solchen case reports ist in der klinischen Arzneimittelforschung schon seit langem üblich.

Vorgaben bei der Variablenbenennung

Eine Uneindeutigkeit bei der Variablenbenennung und den Wertelables in den Primärdatensätzen macht einen Datensatz für eine Meta-Analyse unbrauchbar. Aus einem Datensatz mit selbst gewählten Variablenbezeichnungen ist nicht erkennbar, welches Item eines standardisierten Fragebogens vorliegt (zum Beispiel var001). Denn es kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Items in der Reihenfolge ihrer Nennung im Fragebogen vorgegeben und in die Datenmaske eingegeben wurden. Dieses Problem kann durch die Vorgabe von Standards bei den jeweiligen Fragebögen oder die Übermittlung eines Fallreports gelöst werden.

Methodische Supervision und Datenkontrolle

Eine klare Datenstruktur kann auch durch eine methodische Supervision der Primärprojekte erreicht werden. Eine solche Supervision mit einer kontinuierlichen, statistisch-biometrischen Betreuung erleichtert neben der Durchführung und Auswertung der Primärstudie die Weitergabe von Daten (ein Beispiel für eine solche Betreuung ist zu finden unter <http://www.fr.reha-verbund.de/RFV-methodenzen-trum.html>, 3.11.2003). Zusätzlich zu einer unabhängigen methodischen Supervision wäre möglicherweise auch eine kontinuierliche Kontrolle des Datenmanagements über die Förderer sinnvoll.

Zentrale Datenhaltung via Internet

Ein weiterer Weg zur Erstellung von möglichst kompatiblen Datensätzen bei Projekten mit ähnlichen Fragestellungen ist die Erstellung einer zentralen, internetbasierten Datenbank, welche für eine Projektgruppe dezentral via Internet zugänglich ist (beispielsweise das Forschungsinformationssystem Rehabilitation, FIRE, siehe <http://www.fire.uni-bremen.de>, 7.11.2003). Der Vorteil einer zentralen, standardisierten Datenverwaltung via Internet ist, dass Daten bei gegebener Zustimmung der einzelnen Projektleiter einfach zu einem einheitlichen Gesamtdatensatz zusammengefügt und an ein Meta-Analyse-Projekt weitergeleitet werden können. Die Akzeptanz dieses hochtechnisierten Vorgehens muss jedoch im Einzelfall noch geprüft werden.

Zentrale Datenhaltung beim Förderer

Neben der zentralen Datenhaltung für einzelne Gruppen von homogenen Projekten könnte außerdem der jeweilige Förderer die anonymisierten Daten aller von ihm geförderten Projekte zentral zusammenfügen und für Meta-Analysen bereitstellen. Dies wäre im Sinne der Förderer, da hierdurch die sekundäre Verwertung erleichtert und eine Qualitätssicherung für die Projekte betrieben wird. Allerdings muss hierbei vertraglich festgelegt werden, ob der Förderer diese Daten mit oder ohne spätere Erlaubnis des Primärprojektleiters an ein Meta-Analyse-Projekt weitergeben darf. Eine Weitergabe der Daten durch den Förderer wäre bei einer generellen Erlaubnis des Primärforschers ohne nochmalige Rückfrage an diesen möglich.

5. Qualität und Plausibilität der erhaltenen Daten

Hindernisse für Meta-Analyse-Projekte entstehen nach der Sammlung der Primärdaten durch die Abhängigkeit von der Durchführungsqualität der Primärprojekte. Besonders bei der Planung von Meta-Analysen vom Typ IV (prospektive Planung) wird von den ursprünglich angestrebten Messinstrumenten und Stichprobengrößen ausgegangen, so dass ein Verfehlen dieser Projektziele (weggelassene Fragebogen, geringere Stichprobengröße) fatale Folgen für ein Meta-Analyse-Projekt hat. Der unvollständige Einsatz eines Fragebogens (fehlende Items, fehlende Subskalen) bewirkt etwa, dass Summenskalen nicht berechenbar sind. Darüber hinaus haben Änderungen vom Original bei Itemformulierungen oder Antwortkategorien einen Ausschluss aus einer geplanten Meta-Analyse zur Folge.

Vollständiger Einsatz der Instrumente

Unabhängig von den Konsequenzen für Meta-Analysen sollte generell von einem unvollständigen Einsatz von Fragebögen abgeraten werden, da für die hierdurch neu entstandenen Messinstrumente keine Normierung vorliegt. Es sollten nicht jeweils einige wenige relevante Items aus möglichst vielen Fragebögen herangezogen werden, sondern mit möglichst wenigen Instrumenten die wesentlichen Konstrukte der Studie erfasst werden. Sonst ist eine Meta-Analyse undurchführbar.

Kopplung von Fördergeldern an Forschungsziele

Zur Berechnung einer Meta-Analyse ist eine erforderliche Gesamtstichprobengröße bei einer gewissen „kritischen Masse“ von Studien notwendig. Durch zu geringe Stichprobengrößen innerhalb der aktuell durchgeführten Primärstudien kann bei einer Meta-Analyse vom Typ IV (prospektive Meta-Analyse) eventuell die geplante Gesamtstichprobengröße nicht erreicht werden, so dass neben den Zielen des Primärprojekts möglicherweise auch die Ziele des Meta-Analyse-Projekts nicht erreicht werden können. Zwar gehört die Berechnung des optimalen Stichprobenumfangs zum Standard bei der Projektbeantragung, aber die Einhaltung dieser Stichprobengröße ist oft nicht gegeben. Da der Faktor Datenerhebungszeit in die Planung der Personalkosten eingeht, sollte der Förderer bei der Bewertung eines Projekts berücksichtigen, ob die versprochene Leistung auch erreicht wurde. Ebenfalls muss bewertet werden, ob bei nicht erbrachter Erreichung von Teilzielen möglicherweise ein Projekt abgebrochen werden muss. Sicherlich gibt es eine Vielzahl von externen Faktoren, welche sich beispielsweise negativ auf die Rekrutierung von Studienteilnehmern auswirken können. Trotzdem oder gerade deswegen muss bei der Planung eines Projektes mit dem „worst-case“, dem schlimmsten Szenario, bei der Rekrutierung gerechnet werden. Ein Primärprojekt sollte nicht wegen einer zu optimistischen Fallzahlplanung zum Scheitern verurteilt sein. Widerfährt dieses Problem mehreren Studien, so könnte hierdurch eine hierauf aufbauende Meta-Analyse ebenfalls gefährdet sein.

Auswertungs- und Kontrollhilfen für standardisierte Testverfahren

Neben der Stichprobengröße hat die Datenqualität eine große Relevanz für die Ergebnisse einer Meta-Analyse. Da heute Daten in elektronischer Form gespeichert werden, kann die Qualität eines Datensatzes durch software-gestützte Eingabekontrollhilfen verbessert werden. Möglicherweise könnten Fragebogenautoren Eingabemaske und Auswertungssyntaxen für die gebräuchlichsten Statistik- und Datenverwaltungsprogramme bereitstellen. Hierdurch wird die Auswertung erleichtert und die Auftretenswahrscheinlichkeit von fehlerhaften Skalenberechnungen reduziert. Selbstverständlich würde dieses Vorgehen den Primärprojekten und zukünftigen Meta-Analysen zugute kommen. Für einige Instrumente beispielsweise im Bereich der rehabilitationswissenschaftlichen Forschung sind Auswertungshilfen der Autoren (beispielsweise SF-36, Bullinger/Kirchberger 1998; IHRES, Gerdes/Jäckel 1995) vorhanden oder es werden Datenmasken und Auswertungsprogramme von Dritten zur Verfügung gestellt (Reusch/Zwingmann/Faller 2002).

Auswertungs- und Kontrollhilfen durch methodische Supervision

Die Unterstützung durch methodische Supervision kann neben der Erstellung einer Datenbank auch bei der Kontrolle der Dateneingabe nützlich sein. Hiermit wird durch externe methodische Qualitätskontrolle die Qualität und Plausibilität der Daten belegt. Anschließend können die Projekte ihre Daten ohne Befürchtungen vor einer „Bewertung“ ihrer Arbeit durch die Meta-Analyse-Projekte weitergeben.

Datenbanken zur Durchführung und Verwaltung von Befragungen

Hilfreich bei der Datenverwaltung innerhalb einer Institution oder eines Projektes sind auch computerisierte Testsysteme, welche die Datenerhebung erleichtern (beispielsweise das Hogrefe TestSystem, Version 3.8.1, siehe <http://www.hogrefe-testsystem.com/ztd/HTS>, 10.07.2003). Diese Programme erlauben die Durchführung und Auswertung vieler Testverfahren und erleichtern die Verwaltung der Personendaten und Testergebnisse. Die Datenerhebung wird bei diesem System am PC durchgeführt, was eine bestimmte technische Ausstattung voraussetzt. Allerdings wird die Durchführung von Fragebogen per PC noch kritisch diskutiert (beispielsweise bei Tseng/Tiplady/Macleod 1998). Neben allen Vor- und Nachteilen dieser Systeme wird der Export von Daten zur Weitergabe an Meta-Analyse-Projekte auf Primärdatenbasis erleichtert.

6. Anforderungen an Meta-Analyse-Projekte

Ein weiterer, wichtiger Faktor für das Gelingen einer Meta-Analyse von Typ III oder IV ist der Habitus der Meta-Analyse-Mitarbeitenden gegenüber den Primärforschenden. Von den Verantwortlichen der Meta-Analyse-Projekte ist zu fordern, dass sie gegenüber den Einzelprojekten ihr Auswertungsvorhaben konkret formulieren. Es dürfen keine statistischen Kennwerte oder inhaltlichen Interpretationen aus individuellen Einzelprojektdaten ohne ausdrückliche Zustimmung der Primärprojekte veröffentlicht werden. Die Meta-Analyseprojekte müssen sich verpflichten, die erhaltenen Daten nicht ohne Zustimmung an dritte Parteien (zum Beispiel Krankenkassen, Marktforschungsinstitute) weiterzugeben oder gar zu veräußern. Die Erlaubnis zur Weitergabe von Daten obliegt stets dem Einzelprojekt, gegebenenfalls in Rücksprache mit dem jeweiligen Förderer. Die gegenseitige Vereinbarung zur Datenüberlassung und Auswertung muss schriftlich, vertraglich fixiert werden, damit es im weiteren Verlauf keine Unstimmigkeiten gibt. Die Meta-Analyse Projekte sollten sich verpflichten, ihre Ergebnisse den beteiligten Projekten unaufgefordert mitzuteilen und so für Transparenz ihrer geleisteten Arbeit zu sorgen.

7. Fazit

Meta-Analysen auf Primärdatenbasis sind gerade durch die zeitintensive Interaktion vieler Parteien, Mitarbeiter des Meta-Analyse-Projektes, Projektleiter und -mitarbeiter des Primärprojektes, Institutionen und Förderer, Datenschützer und Patienten, sehr arbeitsaufwändig. Der Erfolg ist von einer erfolgreichen Kooperation aller Beteiligten abhängig, wobei die Generalisierbarkeit der Ergebnisse von einer möglichst umfassenden Datensammlung abhängt. Im Allgemeinen sollte durch konstruktive Zusammenarbeit die Realisierung von Meta-Analysen zukünftig erleichtert werden. Einzelne Schritte zur Unterstützung von Meta-Analysen beinhalten oft nur einen geringen Aufwand (siehe Tabelle 1) und erbringen auch unabhängig von möglichen zukünftigen Meta-Analysen einen großen Nutzen.

Tabelle 1: Überblick zu Problemen und Lösungsansätzen bei der Durchführung von Meta-Analysen des Typs III und IV

Problembereich	Probleme	Lösungsansätze
Forschungsethik und Datenschutz	<ul style="list-style-type: none"> – Verweigerung der Daten aus ethischem Bedenken (Nicht-Information der Teilnehmenden) – Verweigerung der Daten aus datenschutzrechtlichen Bedenken 	<ul style="list-style-type: none"> – Berücksichtigung von einheitlichen Richtlinien zum Datenschutz – Datenhaltung nur in eindeutig anonymisierter Form – Hinweis auf mögliche Meta-Analysen in der Einverständniserklärung – Veranschaulichung des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns durch die Meta-Analyse – Berücksichtigung der Stichprobengrößen – Berücksichtigung der Anzahl der einbezogenen Studien
Nutzungsrechte von Forschungsdaten	<ul style="list-style-type: none"> – Datenweitergabe an Ko-Autorenschaft geknüpft – geringer individueller Nutzen für die Mitarbeitenden im Primärprojekt 	<ul style="list-style-type: none"> – Richtlinien zur Ko-Autorenschaft – Erstellung von Sammelbänden – Bildung von Forschungsgruppen
Erreichbarkeit von Verantwortlichen und Zugriff auf Daten	<ul style="list-style-type: none"> – Probleme der Definition aller Verantwortlichen – Probleme beim Erreichen der Verantwortlichen – Schwierigkeiten bei Ortung der Daten – Heterogenität der Datensatzstrukturen 	<ul style="list-style-type: none"> – Zentrale Datenbanken mit Projektbeschreibungen – Kopplung von Fördergeldern an Ergebnistransfer – Definition der Verantwortlichen und transparente Verortung der Daten – Dokumentation der Datenverarbeitung in Variablenhandbüchern – Vorgaben bei der Variablenbenennung – Methodische Supervision und Datenkontrolle – Zentrale Datenhaltung <ul style="list-style-type: none"> – via Internet – beim Förderer
Qualität und Plausibilität der erhaltenen Daten	<ul style="list-style-type: none"> – Unvollständiger Einsatz der Instrumente – Zu geringe Stichprobenzahlen – Abweichungen von ursprünglichen Instrumenten – Unplausible Werte 	<ul style="list-style-type: none"> – Vollständiger Einsatz der Instrumente – Kopplung von Fördergeldern an Forschungsziele – Auswertungs- und Kontrollhilfen <ul style="list-style-type: none"> – für standardisierte Testverfahren – durch methodische Supervision – Datenbanken zur Durchführung und Verwaltung von Befragungen

Erfolgt auf Seiten der Projektleiter und -mitarbeiter eine strukturierte und transparente Datenhaltung, ist die sekundäre Verwertung der Studienergebnisse ohne großen zusätzlichen Aufwand möglich. Die kann durch Vorgaben von den Autoren der Messinstrumente zur Datenverwaltung, zum Datenscreening und zur Berechnung von Skalenwerten unterstützt werden. Ein Passus in der Einverständniserklärung zur Weitergabe der anonymisierten Daten ist in Studien allgemein erforderlich und bewahrt alle Beteiligte vor möglicherweise später auftauchenden ethischen und datenschutzrechtlichen Konflikten. Den Studienteilnehmern muss transparent gemacht werden, dass ihre

Daten möglicherweise auch außerhalb des Primärprojektes analysiert werden, wobei die Anonymität der Teilnehmenden höchste Priorität haben muss. Diese Weitergabe von Daten für Meta-Analysen sollte aber nicht zu einem „Datentourismus“ führen, sondern nur an wissenschaftlich fundierte Projekte nach Darlegung der Projektziele erfolgen. Hilfreich wäre hierfür ein Agreement des Förderers mit dem Geförderten, in welchem die zentrale Datensammlung und eine durch den Förderer gesteuerte Datenweitergabe an Meta-Analyse-Projekte ein fester Bestandteil der Antragsbewilligung sind. Durch die Berücksichtigung dieser Vorschläge reduziert sich der spätere Aufwand sowohl bei den Primärprojekten als bei dem Meta-Analyse-Projekt.

8. Literatur

- Bangert-Drowns, Robert L. (1986): Review of developments in meta-analytic method. In: *Psychological Bulletin*, 99 (3), S. 388-399.
- Beelmann, Andreas/Bliesener, Thomas (1994): Aktuelle Probleme und Strategien der Metaanalyse. In: *Psychologische Rundschau*, 45, S. 211-233.
- Binne, Wolfgang (2000): Datenschutz in der Rehabilitationsforschung. In: Bengel, Jürgen/Koch, Uwe (Hg.): *Grundlagen der Rehabilitationswissenschaften*. Berlin: Springer, S. 537-560.
- Blettner, Maria/Sauerbrei, Willi/Schlehofer, Brigitte/Scheuchenpflug, Thomas/Friedenreich, Christine (1999): Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. In: *International Journal of Epidemiology*, 28, S. 1-9.
- Bullinger, Monika/Kirchberger, Inge (1998): *Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand, Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe.
- Cochrane, Archie L./Silagy, Chris (1999): *Effectiveness and efficiency: random reflections on health services*. Neue Ausg. London: Royal Society of Medicine Press.
- Gerdes, Nikolaus/Jäckel, Wilfried H. (1995): Der IRES-Fragebogen für Klinik und Forschung. In: *Die Rehabilitation*, 34, S. XIII-XXIV.
- Glass, Gene V. (1976): Primary, secondary and meta-analysis of research. In: *Educational Research*, 5, S. 3-8.
- Maurischat, Carsten/Morfeld, Matthias/Bullinger, Monika (Hg.) (in Vorbereitung): *Lebensqualität: Nützlichkeit und Psychometrie des Short Form-12/36 in der medizinischen Rehabilitation*. Münster: Jacobs.
- Reusch, Andreas/Zwingmann, Christian/Faller, Hermann (2002): *Empfehlungen zum Umgang mit Daten in der Rehabilitationsforschung*. Regensburg: Roderer.
- Saxena, Shekhar/Carlson, Dawn/Billington, Rex/Orley, John/WHOQOL Group (2001): The WHO quality of life assessment instrument (WHOQOL-Bref). The importance of its items for cross-cultural research. In: *Quality of Life Research*, 10, S. 711-721.
- Sutton, Alex J./Abrams, Keith R./Jones, David R./Sheldon, Trevor A./Song, Fujian. (2000): *Methods for Meta-analysis in Medical Research*. New York: Wiley.
- Trampisch, Hans J. (1997): Planung, nicht Auswertung. Die Rolle der medizinischen Biometrie. In: *Der Internist*, 38, S. 307-317.
- Tseng, Hsu-Min/Tiplady, Brian/Macleod, Hamish A. (1998): Computer anxiety: A comparison of pen-based personal digital assistants, conventional computer and paper assessment of mood and performance. In: *British Journal of Psychology*, 89, S. 599-610.
- Vogel, Heiner/Wagner, Rudi F. (2000): Ethische Fragen in der Rehabilitationsforschung. In: Bengel, Jürgen/Koch, Uwe (Hg.): *Grundlagen der Rehabilitationswissenschaften*. Berlin: Springer, S. 561-574.
- Wilson, Leland/the Task Force on Statistical Inference. (1999): Statistical methods in psychology journals. In: *American Psychologist*, 54 (8), S. 594-604.
- WHOQOL Group (1995): The world health organization quality of life assessment (WHOQOL). Position paper from the World Health Organization. In: *Social Science and Medicine*, 41, S. 1403-1409.