



Qualitätssicherung eines RCT am Beispiel der klinischen Studie „Be-Up: Geburt aktiv“



MARTIN-LUTHER-UNIVERSITÄT
HALLE-WITTENBERG



Hochschule für Gesundheit, Bochum

Dr. Gertrud M. Ayerle

CCG Forschungskolloquium 14.4.2021

Perspektiven

1. Die Studie
„Be-Up:
Geburt aktiv“

3. Umsetzung
der
Grundsätze

2. ICH-GCP-
Grundsätze

4. Heraus-
forderungen

Perspektiven

1. Die Studie
„Be-Up:
Geburt aktiv“

Grundlagen der Be-Up-Studie zur Gebärumgebung

Mütterliche Mobilität, Entspannung, Schmerzbewältigung und Selbstbestimmung wirken sich günstig auf eine **physiologische Geburt** aus.

Die durchschnittliche **Kaiserschnitttrate** liegt in Deutschland bei **32,1%** (IQTiG, 2017)

Vorhandene Evidenz:

- **Reviews** (Lawrence et al., 2013; Gupta et al., 2012; Kemp et al., 2013)
- **RCTs** (Aburas et al., 2017; Manesh et al., 2015)
- **Pilotstudie** (Hodnett et al., 2009)
- **Qualitative Forschung** (Foureur et al., 2010; Hammond et al., 2014)

Theorien zu Sinn und Bedeutung von Objekten für das Handeln:

Techniksoziologie (H. Linde, B. Joerges; Häußling 2014)

Symbolischer Interaktionismus (H. Blumer; Bonß 2014)



Forschungsfrage

der klinischen Studie „Be-Up: Geburt aktiv“

Resultiert ein **alternativ gestalteter Gebärraum** in einer **höheren Rate von vaginalen Klinikgeburten** bei schwangeren Frauen mit einer **Einlingsschwangerschaft in Schädellage am Termin – im Vergleich zur Kontrollgruppe?**



Eckdaten der Be-Up-Studie

- BMBF: FKZ 01KG1715
- Registriert im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS00012854)
- Beginn: 10/2017 bis 09/2020; verlängert bis 12/2021
- Positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
- Datenmanagement: Koordinationszentrum für Klinische Studien (KKS) Halle
- Kontinuierliches Monitoring der Daten-Dokumentation
- Gesundheitsökonomische Evaluation: Heinrich Heine Universität, Düsseldorf



Stock_ozgurdonmaz



www.be-up-studie.de

17 Kliniken

Power- bzw. Fallzahlberechnung:
3.800 Erst- und Mehrgebärende

online-
Randomisierung in
Echtzeit

Konkrete Einschlusskriterien:

- ✓ Einling in Schädellage
- ✓ mind. 37+0 voll. Schw.Wochen
- ✓ geplante vaginale Geburt



Datenerhebung:

- ✓ Routine-Daten + zusätzliche Studiendaten
- ✓ Fragebögen
- ✓ Mehrfache Erhebungen

Datenanalyse:

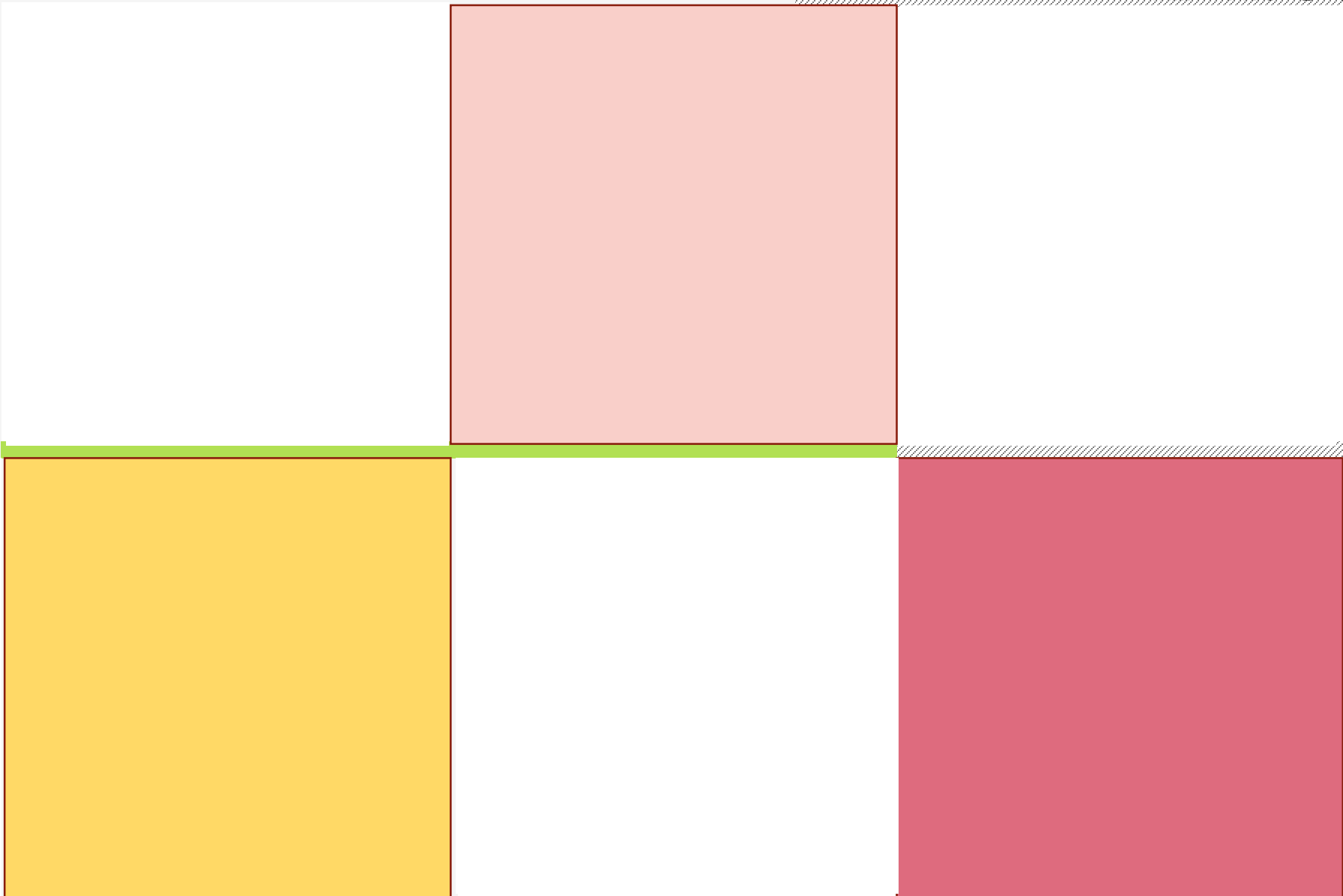
- ✓ Festgelegter Plan
- ✓ Intention-to-treat;
per protocol

- Primäres Outcome: Vaginale Geburt (Geburtsmodus)
- Sekundäre Outcomes: z.B.
 - ✓ Blutverlust, Dammverletzung, etc.
 - ✓ Subjektive Selbstwirksamkeit der Frau
- ✓ Sonstige Outcomes

Zeitschiene	Information, Bestätigung der Einschlusskriterien (EK), Einwilligungserklärung (EE)	Wiederholte Bestätigung der EK/ EE	Erhebung der Baseline-Daten (t_0)	Rando- misierung (wenn I & K- Raum zur Verfügung stehen)	Intervention/ Kontrolle	Datenerhebungszeitpunkte		
Interventionsgruppe	Informationsmaterialien, Bestätigung EK/ EE; <u>erstmalig:</u> Beim Anmeldegespräch in der Klinik (34+0 bis 37+6 SSW)	Informationsmaterialien, Bestätigung EK/ EE; <u>wiederholt:</u> bei Aufnahme in den Kreißsaal (<u>vor</u> der Rando- misierung)	Alle Studienteilnehmerinnen nach Bestätigung EK/ EE (<u>vor</u> der Rando- misierung)	iPad + UMTS-Stick für den Zugang zu externer, zentral kontrollierter, verdeckter online-Rando- misierung	Interventionsgebärraum: Spezielles Design (alternativ) von der Aufnahme in den Gebärraum bis zur Entlassung daraus; Notfallmaßnahmen sind möglich; Geburt wird durch Hebammen und Ärzte geleitet.	Im Gebärraum (t_1)	Vor der Klinik- entlassung (t_2)	3 Monate postpartum (t_3)
Kontrollgruppe					Kontrollgebärraum: Übliche Praxis - Wie bei Interventionsgebärraum -			
Daten	Einschluss-/ Ausschlusskriterien	Einschluss-/ Ausschlusskriterien	Psycho- soziale und Geburts- hilfliche Daten		Prozessdaten der Hebammen- und ärztlichen Betreuung	Primärer, sekundärer und andere Endpunkte	Mütterliche Selbstbestimmg.; andere Endpunkte	Mütterliche Selbstbest., Gesund.- ökonom. Variablen

Perspektiven

2. ICH-GCP- Grundsätze



2. ICH-GCP-Grundsätze

- 2.1 Klinische Prüfungen (!) gemäß den ethischen Grundsätze durchführen (Deklaration von Helsinki)
- 2.2 Vorhersehbare Risiken und Unannehmlichkeiten gegen den zu erwartenden Nutzen abwägen
- 2.3 Die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer*innen genießen oberste Priorität
- 2.4 Die vorliegende Evidenz soll die geplante klinische Prüfung hinreichend stützen.
- 2.5 Die klinische Studie soll in einem detaillierten Prüfplan beschrieben werden.
- 2.6 Eine unabhängige Ethik-Kommission muss die Studie zustimmend bewerten.
- 2.7 Die medizinische Versorgung der Prüfungsteilnehmer*innen soll von qualifizierten Ärzt*innen verantwortet werden (=> Standard-Versorgung; Leitlinien)

2. ICH-GCP-Grundsätze

- 2.8 Studien-Mitarbeiter*innen sollen für die Ausführung ihrer Aufgabe(n) qualifiziert sein.
- 2.9 Studienteilnehmer*innen sollen eine freiwillige Einwilligungserklärung nach vorheriger Aufklärung abgeben.
- 2.10 Alle klinischen Prüfungsdaten sollen für die Analyse valide dokumentiert und sicher gespeichert werden.
- 2.11 Vertrauliche Behandlung der „Schlüsselliste“ und Einhaltung des gesetzlichen Datenschutzes.
- 2.12 Die Intervention soll entsprechend dem genehmigten Prüfplan (Studienprotokoll) angewendet werden.
- 2.13 Es sollen Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Studie eingeführt werden.

Perspektiven

3. Umsetzung
der
Grundsätze

Ethische Grundsätze;
Sicherheit und das Wohl der
Prüfungsteilnehmer*innen

Abwägung vorhersehbarer
Risiken und
Unannehmlichkeiten gegen
den zu erwartenden Nutzen

Festlegung und Einhaltung des Prüfplans zur Bewertung der
Wirksamkeit der Intervention

Einwilligungserklärung
nach vorheriger Aufklärung und genügend Zeit und
Gelegenheit, sich nach Einzelheiten zu erkundigen

vertrauliche Behandlung der Aufzeichnungen
(Datenschutz); „Schlüsselliste“

die Genauigkeit, Vollständigkeit,
Lesbarkeit und Aktualität der Daten
gewährleisten

- Ethikvotum; umfangreiche
Unterlagen
- Studienprotokoll / Antrag
- Monitorierung der
Studienprotokoll-Treue
- Flyer => Faltblatt => Website;
3-stufiges Info-Verfahren
- Studienordner mit
essenziellen Dokumenten;
Schlüsselliste in der Klinik
- (zwei-)monatliche Monitoring-
Besuche in den Kliniken

Standardisierte Umsetzung der Intervention

Standardisierte und qualitätsgesicherte Datenerhebung, einschl. Dokumentation der „falschen Intervention“, vorzeitigen Studienbeendigung, Missings

Randomisierungsverfahren ohne Entblindung

Qualifizierung der beteiligten Personen durch Aus- und Weiterbildung:
- Studienteam
- Klinikteam

- Pretrial visits durch unabhängige Auditorin
- Abstimmung des CRF mit KKS Halle; Papierfassung und Nutzung der Klinik-Software
- Mit online Rando-Tool des KKS Halle
- Schulungen der Mitarbeiterinnen („Prüfarzt“) und der Monitore
- Schulung des Klinikpersonals

Fallzahlberechnung: klinisch relevanter Effekt
(z.B. 5%)?
90%-ige Power; $p < 0,05$; Abbrecherquote von 10%

Qualitätssicherung des Datenmanagements

Sicherheit und das Wohl der
Studienteilnehmerinnen

Qualitätssicherung

- unabhängiger Statistiker,
Powerberechnung
- Datenmanagement durch KKS
Halle (zertifiziert)
- 3-malige Evaluation der
schwerwiegenden
unerwünschten Ereignisse
(SAEs)
- Advisory Board
- Data and Safety Monitoring
Board (DSMB)

Sicherheit – vorab festgelegt

- **Sicherheitsvariablen (SAE / AE)**
 - ✓ Dammriss 3. & 4. Grades
 - ✓ Blutverlust > 1.000 ml
 - ✓ Kritisches Outcome bei Reifgeborenen (5-Min-Apgar <5, pH <7,0, Base Excess <-16)
 - ✓ Komplikationen auf Seiten der Mütter und Neugeborenen
- **Überprüfung** zum Zeitpunkt 25%, 50%, 75% der Stichprobe
- **Verblindet**



Stock_ozgurdonmaz



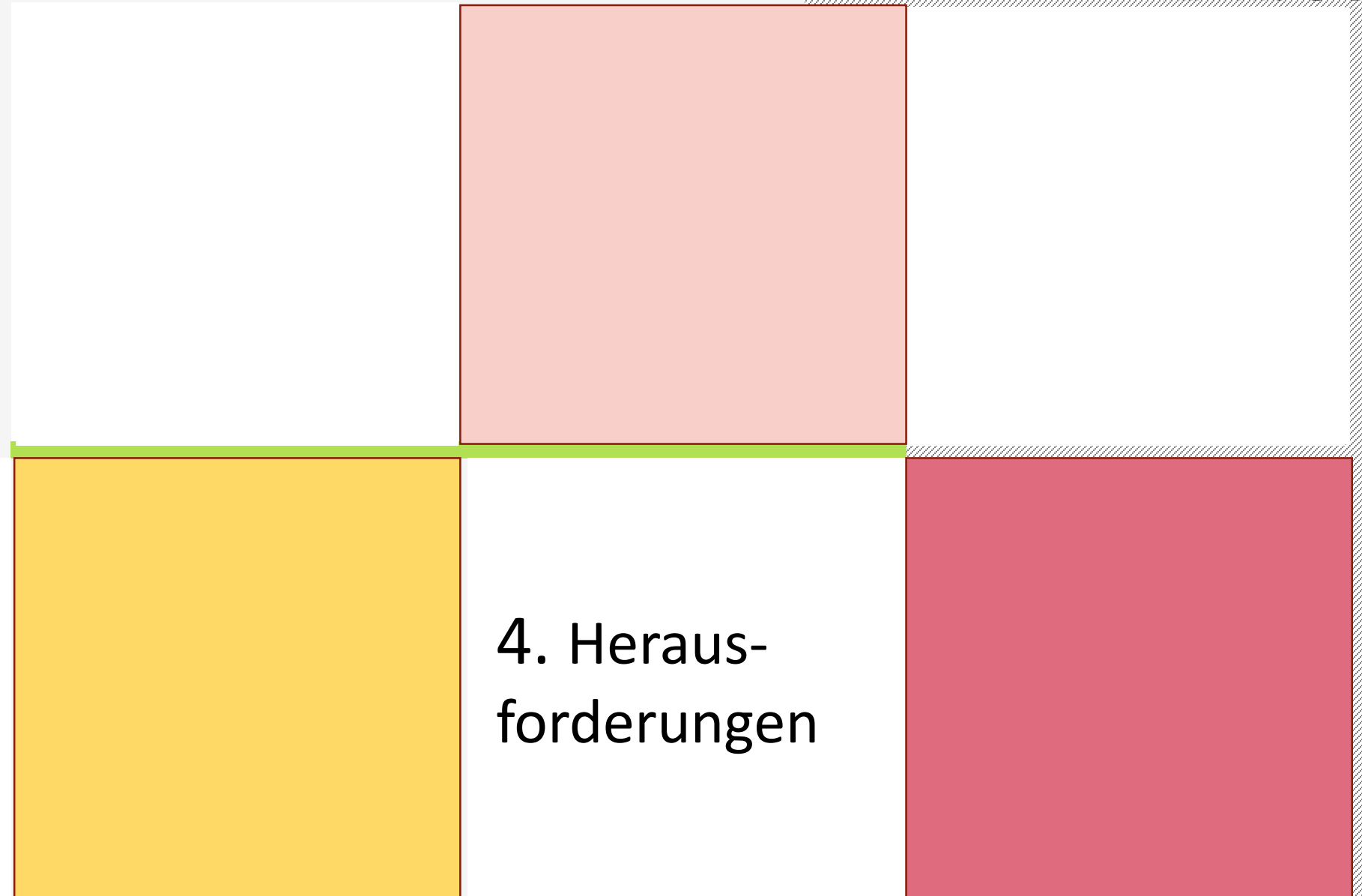
Ergebnismaße – vorab festgelegt

- **Primäres Outcome ($p < 0,05$):**
 - ✓ Rate an vaginalen Geburten (+ 5%; von 74% auf 79%)
- **Sekundäre Outcomes ($p < 0,01$):**
 - ✓ Subjektive Selbstwirksamkeit der Frau während ihrer Geburt
 - ✓ Rate an medizinischen Interventionen (Episiotomie, PDA)
 - ✓ Dammriss 3. & 4. Grades
 - ✓ kritisches Outcome bei Reifgeborenen (Apgar, pH, Base Excess)
- **Sonstige Outcomes**



Stock_ozgurdonmaz

Perspektiven



Herausforderungen

- ✓ Rekrutierung von 11-16 Frauen / Monat
- ✓ Frühzeitige Information von schwangeren Frauen (Infolyer, 6-seitiges Falblatt, Website...)
- ✓ Corona-Pandemie ("social distancing")
- ✓ Einwilligungserklärung (auch für das Kind) spätestens bei der Aufnahme zur Geburt



Geburt Aktiv

Studie zur natürlichen Geburt

Wir möchten herausfinden, was Frauen dabei hilft, ihre Babys auf einem natürlichen Weg gut auf die Welt zu bringen. Sie können mithelfen, indem Sie an unserer Studie teilnehmen.

Machen Sie mit!

Herausforderungen

- ✓ **Randomisation**
 - Benutzung des online-Tools via iPad mit personalisierten Zugangsdaten
 - Notfallrandomisation
- ✓ **Neue Handlungsabläufe in der Betreuung im Gebärraum; Anleitung zur Mobilität und aufrechten Körperhaltungen während der Wehen**



Geburt Aktiv

Studie zur natürlichen Geburt

Wir möchten herausfinden, was Frauen dabei hilft, ihre Babys auf einem natürlichen Weg gut auf die Welt zu bringen. Sie können mithelfen, indem Sie an unserer Studie teilnehmen.

Machen Sie mit!

Herausforderungen

- ✓ Führen der Schlüsselliste im laufenden Alltagsbetrieb (verknüpft personen-identifizierende Angaben der Gebärenden mit den Studien-Identifikationsnummern)
- ✓ Dokumentation (nach GCP-Kriterien)
- ✓ Queries & Self-evident corrections (SEC)
- ✓ VIELE „Prüfärzte“, d.h. große geburtshilfliche Teams (mit unterschiedlicher Motivation)



Geburt Aktiv

Studie zur natürlichen Geburt

Wir möchten herausfinden, was Frauen dabei hilft, ihre Babys auf einem natürlichen Weg gut auf die Welt zu bringen. Sie können mithelfen, indem Sie an unserer Studie teilnehmen.

Machen Sie mit!



im Team mit
verschiedenen
Akteuren (inkl.
Pat.vertreter*innen)
die Studie planen

die beteiligten Kliniken /
das Personal ständig
informiert halten über den
Rekrutierungsfortschritt:
Newsletter, monatliche
Emails...

den
Rekrutierungserfolg
nicht überschätzen,
die Hemmnisse
nicht unterschätzen

Studententreffen
durchführen zum
Erfahrungsaustausch

Am Rande
bemerkt...

www.be-up-studie.de



Die Intervention hat ein hohes Potenzial, bundesweit mit relativ geringen Kosten und geringem Aufwand in geburtshilflichen Abteilungen von Kliniken implementiert zu werden, wenn ihre Wirkung belegt ist.

...eine Studie statt, für
...iven Gebärraum“

...urt aktiv“
...eutet. Bitte
...en und mit Ihren
...r Ihrer Ärztin oder
...Melden Sie sich

