

I. Gastinger · A. Koch · F. Marusch · U. Schmidt · F. Köckerling · H. Lippert

AN-Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

# Bedeutung prospektiver multizentrischer Beobachtungsstudien für den Erkenntnisgewinn in der Chirurgie

## The role of prospective multicenter observational studies in gaining scientific findings in surgery

### Abstract

The meta-analysis of randomised controlled studies (RCS) achieves the highest degree of reliability. Although the status of prospective multicenter clinical trials (PMS) is the subject of controversial discussion, recent publications suggest that these two forms of analysis reveal comparable results. On the other hand, particularly in the operative part of medicine, the problem of recruitment and performing of controlled studies for the more rapid evaluation of new surgical procedures becomes more evident. We followed these two aspects by using a separate analysis of data and biostatistical models. In the evaluation of single aspects, under no circumstances can non-controlled clinical trials replace randomised clinical studies in surgery. Only the use of a variety of forms of analysis in clinical research will lead to the desired scientific findings.

### Keywords

Clinical studies · Observational studies · Methodology · Prospective multicenter clinical trials

## Zusammenfassung

Den höchsten Evidenzgrad besitzen Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien (RCS). Der Stellenwert prospektiver multizentrischer klinischer Beobachtungsstudien (PMS) wird derzeit kontrovers diskutiert. In der Literatur gibt es zum einen zunehmend Hinweise, dass die mit beiden Studienformen ermittelten Ergebnisse vergleichbar sind. Zum anderen wird besonders in der operativen Medizin die Problematik der Rekrutierung und Durchführung kontrollierter Studien zur schnellen Evaluierung neuer Operationsverfahren immer deutlicher. Anhand einer eigenen Datenanalyse und biostatistischer Modelle wird diesen beiden Aspekten nachgegangen. Keinesfalls aber können nicht kontrollierte Beobachtungsstudien besonders bei der Evaluierung von Einzelaspekten kontrollierte randomisierte Studien in der Chirurgie ersetzen. Vielmehr führt die Vielfalt von Studienformen in der klinischen Forschung zu dem angestrebten Erkenntnisgewinn.

### Schlüsselwörter

Klinische Studien · Methodik · Prospektive multizentrische Beobachtungsstudien

---

Prof. Dr. I. Gastinger

AN-Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg,  
E-Mail: IGastinger@aol.com

**D**urch die fortschreitende Einführung der durch Sackett [39] inaugurierten evidenzbasierten Medizin (EBM) stellt sich zunehmend die Frage nach Validität und Beweiskraft des Datenmaterials unterschiedlicher Studien. Zunächst gelten die von Ellis formulierten 3 Gruppen klinischer Studien, wobei die höchste Evidenz der Gruppe I, den randomisierten kontrollierten Studien bzw. deren Metaanalysen als „Goldstandard“ zugemessen wird. Die Gruppe II stellen überzeugende Ergebnisse aus nicht randomisierten und die Gruppe III Studien ohne substanzielle Ergebnisse dar [10]. Ohne den Wert der RCS primär in Zweifel zu ziehen, muss aber angemerkt werden, dass zunehmend auf die Probleme eines solchen Rankings und speziell der RCS verwiesen wird.

So kommt bezüglich der Bedeutung der EBM für die Leitlinienerstellung die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) zu der Feststellung, dass die im Alltag notwendige Entscheidungsfindung im Einzelfall durch solche Rangskalen sogar irreführend sein kann. Es können beispielsweise Daten aus breit angelegten Kohortenstudien je nach Fragestellung eine vielfach höhere Relevanz haben, als Daten aus kontrollierten klinischen Studien an hochselektionierten kleinen Patientenkollektiven. Dies kann dann zu falschen Empfehlungen führen [25].

Gleichzeitig mehren sich in der Literatur die Hinweise, dass die durch PMS gewonnenen Daten unter bestimmten Voraussetzungen (Studiendesign, Studienmonitoring, biostatistische Verfahren) vergleichbar und hinsichtlich Validität und Erkenntnisgewinn denen aus RCS gleichwertig sind [4]. Um diese Diskussion zu vertiefen, ist es erforderlich, auf die Vorteile aber auch auf die Probleme der einzelnen Studienformen in der chirurgischen Forschung näher einzugehen.

### Vorteile und Probleme randomisierter kontrollierter Studien in der Chirurgie

Die Vorzüge einer Randomisation liegen in erster Linie in der Strukturgleichheit, in zahlreichen methodischen Qualitätsmerkmalen, in der hohen Akzeptanz, in dem hohen Bewusstsein der Prüfarzte für methodische Probleme als Indikator für eine kritische Medizin, sowie dem Vorteil bei der Verteidigung positiver Studienergebnisse [1]. Korrekt durchgeführte RCS sind qualitativ hochwertig und erfordern einen hohen Aufwand als Preis für die Datenqualität. In der Regel werden RCS mit einem „primary outcome criterium“ geplant und statistisch kalkuliert. Dies führt dann zu wenigen, aber gut geprüften Ergebnissen. Während beispielsweise in pharmakologischen Studien ein Protokoll jederzeit nachvollziehbar ist und pharmakodynamische Größen messbar sind, stellt sich die Situation in der Chirurgie wesentlich komplexer und die Durchführung sowie insbesondere die Reproduzierbarkeit der in randomisierten Studien gewonnenen Ergebnisse schwieriger dar. So ist bei unterschiedlichen Operationsmethoden nur selten jede Methode in einer Abteilung parallel verfügbar. Weiterhin kam es in den letzten 10 Jahren zu erheblichen Veränderungen der Operationstechniken. Das chirurgische Vorgehen wurde atraumatischer und in den Entwicklungen der Medizintechnik sind in den nächsten Jahren weitere Innovationen zu erwarten. Des Weiteren stellt der einzelne Chirurg als Prognosefaktor eine nicht zu vernachlässigende, aber nur schwer messbare Größe dar [15, 16, 34, 35].

Weitere Schwierigkeiten ergeben sich aus den durch Medien beeinflussten Einstellungen der Patienten zu bestimmten Operationsverfahren. Somit wird sowohl die Einstellung des Patienten als auch die des Arztes zu einer kaum kalkulierbaren Größe für eine Randomisation.

Operationsfrequenz und Verbreitung bestimmter Operationsverfahren (z. B. nur 2–3 % der kolorektalen Karzinome werden derzeit laparoskopisch operiert) erschweren zudem die Rekrutierung der für eine statistisch gesicherte Aussage notwendigen Patienten.

Aus den angedeuteten Problemen ergibt sich die Situation, dass nur ein geringer Prozentsatz unseres chirurgischen Handelns durch kontrollierbare Studiendaten abgesichert ist. Offenbar ist die Studiendurchführung in der Chirurgie schwierig.

Uhl et al. kommen nach der Analyse der aktuellen Literatur zu der Feststellung, dass 15,2% aller publizierten randomisierten Studien solche mit chirurgischem Inhalt waren. Die Analyse der 11 wesentlichen allgemeinchirurgischen Fachzeitschriften aus den USA, Großbritannien und Deutschland ergaben einen Anteil von 2,8% randomisierter Studien unter der Federführung chirurgischer Kliniken [47].

Somit erhebt sich im Folgenden die Frage nach der absoluten Notwendigkeit und Machbarkeit kontrollierter Studien und nach problembezogenen, sinnvollen Alternativen in Form prospektiver multizentrischer Beobachtungsstudien für den Erkenntnisgewinn in der Chirurgie.

### Vorteile und Probleme prospektiver multizentrischer Beobachtungsstudien

Der Erkenntnisgewinn derartiger Studien kann nicht geleugnet werden. So beruht die heute in den Leitlinien festgelegte stadiengerechte Chirurgie des kolorektalen Karzinoms ganz entscheidend auf den Daten der SGK-K-Studie [15, 16]. Die bisher aussagefähigsten Daten der laparoskopischen kolorektalen Chirurgie von über 3.000 Patienten wurden durch die Studiengruppe um F. Köckerling et al. [20, 21, 22, 23, 26, 27] erhoben. In beiden Fällen handelt es sich um prospektive multizentrische Erhebungen.

Durch die Ergebnisse dieser Studien wird einerseits eine Analyse der aktuellen Behandlungssituation möglich, andererseits bieten sie ein Abbild der Realität unabhängig von den Idealbedingungen einer randomisierten Studie. Durch ausreichende Fallzahlen aus vielen Kliniken unterschiedlichen Profils kann eine umgehende Evaluierung der verschiedenen Verfahren erfolgen. Selbstverständlich sind auch diese Studien mit Problemen belastet. Im Vordergrund dabei steht die Frage nach der Qualität der Datenerhebung und damit nach der Datenvalidität. Auf das dazu erforderliche Studienmonitoring und die Instrumente zur Datenvalidierung wird später noch genauer eingegangen. Ein weiterer Kritikpunkt an diesen Studien ist, dass mehrere Outcome-Kriterien geplant werden. Dies erhebt den Verdacht eines profusen, d. h. nicht für eine Fragestellung bestimmten Datensammelns. Hier muss entgegengehalten werden, dass es durch den Einsatz moderner biostatistischer Verfahren (z. B. multivariate Regressionsanalysen) sehr wohl möglich ist, einzelne wichtige Kriterien valide zu beurteilen. Allerdings kann auch nicht bestritten werden, dass durch die großen Fallzahlen ein so umfangreicher Datenpool entsteht, der nur teilweise gezielt problembezogen ausgewertet werden kann. Es

ist deshalb bei Planung dieser Studien dringlich erforderlich, die zu erhebenden Kriterien vernünftig zu begrenzen, um sog. „Datenfriedhöfe“ zu vermeiden. Um die Diskussion über den Stellenwert der PMS zu vertiefen, soll anhand eigenen Datenmaterials auf zwei wichtige Aspekte nachfolgend näher eingegangen werden.

### Vergleich der Ergebnisse randomisierter Studien mit den Ergebnissen einer prospektiven klinischen Beobachtungsstudie am Beispiel laparoskopische vs. konventionelle Appendektomie

An 34 Kliniken wurden im Rahmen einer prospektiven Multizenterstudie insgesamt 4.846 Appendektomien durchgeführt: 3.237 Appendektomien waren primär konventionell (66,8%) und 1.609 primär laparoskopisch (33,2%). In 116 Fällen ist zur offenen Appendektomie konvertiert worden (7,2%). In 10 Kliniken erfolgten mehr als 50% aller Appendektomien laparoskopisch [19]. Für einen statistischen Vergleich mit den Ergebnissen randomisierter Studien sind die Ergebnisse aller Appendektomien ab dem 14. Lebensjahr mit der Operationsindikation „akute Appendizitis“ (n=3.076) statistisch bearbeitet worden.

Nach Intent to treat sind alle Konversionen in der Gruppe der laparoskopischen Appendektomien ausgewertet. Um die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen RCS bzw. deren Metaanalyse zu gewährleisten, wurden für die entsprechende Beobachtungsstudie Risikodifferenzen im Falle von geschätzten Raten (Verhältnissen) und Mittelwertsdifferenzen bei stetigen Zielgrößen mit den entsprechenden Konfidenzintervallen berechnet.

Die Tabellen 1 und 2 zeigen, dass die Ergebnisse der Beobachtungsstudie nur unwesentlich von denen der randomisierten Studien abweichen.

Bei der laparoskopischen Appendektomie wurde in der Beobachtungsstudie eine Wundinfektionsrate von 2,5% (95% KFI 1,6%–3,7%) ermittelt. Die in der Metaanalyse von Golub et al. [14] angegebene mittlere Wundinfektrate von 2,8% für die laparoskopische Appendektomie liegt somit genau im Konfidenzintervall der Beobachtungsstudie. Im Gegensatz dazu weicht die Rate der Wundinfektionen für die konventionelle Appendektomie mit 7,1% in der Metaanalyse deutlich von denen der Beobachtungsstudie (2,9%; 95% KFI 2,35–3,54%) ab. Hier besteht der Verdacht, dass offenbar die laparoskopische Appendektomie im Rahmen der kontrollierten Studien nur

durch wenige, in der Operationstechnik erfahrene Operateure durchgeführt wurde, während der Kontrollarm (konventionelle Appendektomie) durch zahlreiche Operateure unterschiedlichsten Ausbildungsstandes realisiert wird. Die Angaben in den publizierten Studien sind hierzu häufig fehlend oder unzureichend [12, 14, 40].

Sowohl in randomisierten als auch in Beobachtungsstudien [11, 18, 19, 30, 32, 33, 36, 45, 46] gibt es tendenzielle Hinweise für eine höhere postoperative Abszessrate nach laparoskopischer Appendektomie im Falle einer Appendicitis perforata. In der eigenen PMS fanden sich nach konventioneller Appendektomie bei perforierter Appendizitis keine intraabdominellen Abszesse, während nach laparoskopischer Appendektomie eine Rate von 9,1% ermittelt wurde. Aufgrund der geringen Fallzahlen [Perforation bei konventioneller Appendektomie (n=232) und bei laparoskopischer Appendektomie (n=33)] ließ sich keine Signifikanz nachweisen [19].

Aufgabe einer randomisierten Studie wäre es, die Frage zu beantworten, ob die laparoskopische Appendektomie bei perforierter Appendizitis ein dem offenen Verfahren ebenbürtiges Verfahren ist. Ein entsprechender Äquivalenztest würde folgende Bedingungen erfordern: Die zu erwartende Abszessrate nach konventioneller Appendektomie bei perforierter Appendizitis ist mit 2% zu erwarten. Würde man für das laparoskopische Vorgehen eine Rate von 4% noch als gleich und damit äquivalent ansehen, wären bei einem  $\alpha$ -Fehler von 2,5% (einseitiger Test) und einem  $\beta$ -Fehler von 10% 1.625 Patienten mit einer perforierten Appendizitis pro Untersuchungsarm notwendig.

In der eigenen Studie wurden bei 4.846 Appendektomien insgesamt 288 Fälle mit einer Perforation beobachtet. Das heißt, für eine Randomisation wären bei der Beteiligung von 34 Kliniken ca. 10 Jahre notwendig, um die Patienten für eine derartige Aussage zu rekrutieren. Das dies in praxi nicht umsetzbar ist, erklärt sich aus den genannten Daten von selbst.

### Rekrutierung der notwendigen Patientenzahl zur Evaluierung neuer chirurgischer Techniken

Beispielhaft soll dieses Problem an der kurativen laparoskopischen vs. konventionellen Resektion des kolorektalen Karzinoms dargestellt werden.

Dass die laparoskopische Chirurgie Vorteile insbesondere hinsichtlich der postoperativen Lungenfunktion, der Wundhei-

Tabelle 1  
Statistische Analyse der Ergebnisse der prospektiven Multizenterstudie zur Appendizitisbehandlung 1996/97

	OAE	LAE	RD	95% KFI
Gesamtkomplikationsrate	4,8%	4,9%	+0,12%	-0,99%–(+1,23%)
Wundinfektionen	2,9%	2,5%	-0,44%	-1,52%–(+0,63%)
Intraabdominelle Abszessrate	0,5%	0,8%	+0,36%	+0,95%–(-0,23%)
Operationsdauer	44,72 min (Staw 20,66)	50,96 min (Staw 23,80)	+6,25 min	4,5 min–7,99 min
Verweildauer	7,91 Tage (Staw 4,83)	6,60 Tage (Staw 4,61)	-1,31 Tage	-1,66 Tage–(-0,95 Tage)

RD Risk difference; – (negatives Vorzeichen) Vorteil für die laparoskopische Appendektomie; 95% KFI 95% Konfidenzintervall

Tabelle 2

## Vergleich der Ergebnisse aus Metaanalysen mit denen der prospektiven Beobachtungsstudie 1996/97

	Gesamt-komplikationsrate	Wundinfektionsrate	Intraabdominelle Abszessrate	Verweildauer (Tage)	Operationsdauer
Eigene Ergebnisse (s. Tabelle 1)	+0,12% [-0,99%-(+1,23%)]	-0,44% [-1,52%-(+0,63)]	+0,36% [0,95-(-0,23)]	-1,31 [-1,66-(-0,95)]	+6,25 [+4,5-(+7,99)]
Garbutt et al. [12]	-	-3,2% [-5,6%-(+0,8%)]	+0,8% [-0,8%-(+2,4%)]	-0,58 [-1,22-(+0,06)]	+16,82 [+12,97-(+20,68)]
Golub et al. [14]	-	-	+2,2% [+0,88%-(+6,64%)]	-0,25 [-0,36-(-0,15)]	0,75 [+0,65-(+0,85)]
Sauerland et al. [40]	-1,3% [-4,2%-(+1,5%)]	-4,2% [-6,1%-(+2,3%)]	+0,9% [-0,4%-(+2,3)]	-	+15,7 [+11,9-(+19,6)]

Risk difference für diskrete Parameter und Mittelwertdifferenzen für stetige Größen, – (negatives Vorzeichen) Vorteil für das laparoskopische Vorgehen

lungsstörungen und der postoperativen Rekonvaleszenz besitzt, ist in einschlägigen Studien [29, 41, 42, 43] bereits nachgewiesen. Bei der kurativen Behandlung von Karzinomkrankungen sind jedoch nach wie vor zahlreiche Fragen offen, sodass unter diesem Aspekt eine randomisierte Untersuchung wünschenswert wäre [8, 17, 29]. Jedoch ist die Rekrutierung der Patienten mit erheblichen Problemen verbunden. So kommen für eine kurative Resektion derzeit Patienten vor allem im Stadium I und II des kolorektalen Karzinoms infrage. Geht man von einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 90% für das Stadium I und 70% für das Stadium II nach kurativer Resektion aus, und würde man einen 5%igen Unterschied noch als äquivalent ansehen, so ergibt sich bei einem  $\alpha$ -Fehler von 2,5% (einseitiger Test) und einem  $\beta$ -Fehler von 10% eine zu rekrutierende Patientenzahl im Stadium I von 224 Patienten je Arm und im Stadium II von 726 Patienten je Arm. Das heißt, es müssten insgesamt für das Stadium I und II 1.900 Patienten randomisiert werden.

Im Rahmen einer multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie im Jahre 1999 wurden insgesamt 3.695 Patienten an 75 Kliniken wegen eines kolorektalen Karzinoms operiert. Von diesen 3.695 Patienten fand sich bei 1670 Patienten ein Stadium I oder II nach UICC. Das entspricht einem Anteil von 48,9%. Hieraus lässt sich ableiten, dass bei Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien im Rahmen einer multizentrischen randomisierten Studie durchaus nach 3 Jahren eine entsprechende Rekrutierung erfolgen könnte. Allerdings gilt es hierbei auch zu beachten, dass von den 3.695 Operationen wegen eines kolorektalen Karzinoms lediglich 1,5% (n=57) laparoskopisch begonnen wurden [28].

Auch im Rahmen einer derzeit laufenden prospektiven Beobachtungsstudie zur operativen Behandlung des kolorektalen Karzinoms ergab sich in einer Zwischenauswertung von 2.989 Patienten aus 250 deutschen chirurgischen Kliniken ein Anteil von 49,9% (n=1.468) im Stadium I und II. Der Anteil laparoskopischer Resektionen betrug 3,5% (n=105). Es ist also erkennbar, dass selbst bei der Ausweitung auf 250 Kliniken deutschlandweit eine adäquate Patientenzahl zur Randomisierung nicht rekrutiert werden kann.

Dementsprechend sind alle bisher publizierten Ergebnisse randomisierter Studien an verhältnismäßig geringen Fallzahlen ermittelt worden [8, 29].

Das zweite Problem, das hieraus resultiert, ist die erheblich ausgedehnte Rekrutierungszeit von 7–10 Jahren, sodass mit einer 5-jährigen Nachbeobachtungszeit ein Zeitraum von 13–15 Jahren vergehen würde, bis entsprechend validierte Ergebnisse vorliegen. Hier muss angemerkt werden, dass diese wichtigen 5-Jahres-Ergebnisse, d. h. exakte stadienabhängige Überlebensraten nach kurativer laparoskopischer Resektion kolorektaler Karzinome aus der Multizenterstudie „Laparoskopische kolorektale Chirurgie“ unter Beteiligung von 33 Kliniken aus dem deutschsprachigen Raum bereits jetzt vorliegen [21].

## Diskussion

Derzeit wird geschätzt, dass nur 15–40% der medizinischen Entscheidungen auf wissenschaftlicher Evidenz beruhen [9, 10]. So werden beispielsweise in der Chirurgie des kolorektalen Karzinoms die höchsten Evidenzgrade 1a/b nur selten erreicht. Eigene Untersuchungen kommen zu dem Ergebnis, dass höchstens 10% der Chirurgie des Kolonkarzinoms evidenzbasiert erfolgen [13]. Der Mangel an validen Daten aus randomisierten Studien behindert also derzeit ein evidenzbasiertes Vorgehen in der Chirurgie. Ein Ausweg aus dieser Situation kann nur in einer sinnvollen Kombination der einzelnen Studienformen unter Einbeziehung vieler Kliniken bestehen. Wichtige Informationen über die aktuelle Behandlungssituation liefern die Daten prospektiver multizentrischer Beobachtungsstudien im Rahmen der chirurgischen Versorgungsforschung. Der Wert dieser Studien ist unbestritten, wie die deutsche Magenkarzinomstudie [5, 6, 7, 37, 38, 44], die SGKRK-Studie [15, 16] oder die Studie „Laparoskopische kolorektale Chirurgie“ zeigen [20, 21, 22, 23, 26, 27]. Auch international finden sich zunehmend Hinweise auf die Bedeutung der Beobachtungsstudien [2, 3, 9]. So veröffentlichten im Vorjahr Benson u. Hartz [4] im New England Journal of Medicine eine Arbeit mit dem Titel „A comparison of observational studies and randomized controlled trials“.

Dabei wurden 136 Publikationen über 19 verschiedene Therapien vergleichend ausgewertet. In den meisten Fällen waren die Ergebnisse der kontrollierten Studien und der Beobachtungsstudien bei jeweils gleicher Fragestellung, trotz unterschiedlichem Studiendesign gleich. Es konnten keine relevanten Abweichungen der Ergebnisse von Beobachtungsstudi-

en gegenüber kontrollierten Studien festgestellt werden. Die gleiche Erfahrung machte die eigene Arbeitsgruppe mit dem bereits vorne geschilderten Vergleich der Outcome-Parameter nach offener und laparoskopischer Appendektomie (s. Tabelle 1, 2).

Diese Feststellungen werden zunächst völlig wertfrei getroffen, insbesondere wird dabei in keiner Weise an der Beweiskraft randomisierter Studien gezweifelt. Beide Studienformen sind keine konkurrierenden Verfahren, sondern können sich unseres Erachtens bei der Erarbeitung evidenzbasierter Wissenschaften hervorragend ergänzen.

Fragestellungen, die beispielsweise im Rahmen der prospektiven Multizenterstudie nicht schlüssig beantwortet werden können, sollten dann alle Beteiligten in eine entsprechend geplante randomisierte Studie einbringen. Damit wäre die Voraussetzung geschaffen, ein entsprechend großes Netzwerk zur Validierung chirurgischer Therapiemaßnahmen auf gemeinsamer und freiwilliger Basis zu schaffen. Innerhalb dieses Netzwerkes können dann, wie zuvor beschrieben, neu eingeführte Operationstechniken schnell mit einer zeitgleich erhobenen Kontrollgruppe evaluiert und validiert werden. Durch das Netzwerk sollte es auch möglich sein, offene Fragen im Rahmen kontrollierter Studien zeitnah und unter schneller Rekrutierung der dazu benötigten Patientenzahlen in Beobachtungsstudien zu klären.

Diskutiert werden muss weiterhin die Validität der in Beobachtungsstudien erhobenen Daten. Zur Validierung bieten sich verschiedene Instrumente an.

Zunächst ist der wichtigste Grundsatz die Freiwilligkeit der Beteiligung und ein streng anonymisierter Umgang mit den Daten. Die Prüfbögen werden in einem 3-stufigen Entwicklungszyklus erarbeitet. In der ersten Stufe wird durch die Studienleitung in Zusammenarbeit mit einem Expertengremium ein Erfassungsbogen entwickelt und allen an der Studie interessierten Kliniken zugesandt. In der zweiten Stufe wird im Rahmen eines Studientreffens das vorgeschlagene Prüfprotokoll mit allen Beteiligten diskutiert. Nach Überarbeitung des ersten Entwurfes wird dieser erneut an alle teilnehmenden Kliniken verschickt und in dieser dritten Stufe dann das endgültige Prüfprotokoll erstellt. Während der Studie werden regelmäßige Studientreffen organisiert, in denen jede teilnehmende Klinik ein eigenes Profil im statistischen Vergleich zum Gesamtkollektiv erhält.

Die Datenqualität wird zum anderen durch ein Zufallsmonitoring vor Ort anhand der Krankenunterlagen geprüft. Durch direkte Beteiligung an der wissenschaftlichen Auswertung, an Publikationen und Promotionen werden hoch motivierte Mitarbeiter in der Datendokumentation gewonnen. Ein weiterer wichtiger Mechanismus zur Prüfung der Validität der Daten ist der Anschluss von Nachuntersuchungen („follow up“) an die bisher in der Regel nur den unmittelbar perioperativen Verlauf berücksichtigenden Beobachtungsstudien. Hierbei wird zunächst die Übereinstimmung der Stammdaten mit den Krankenunterlagen geprüft. Im Anschluss daran können beispielsweise die histologischen Präparate nach bestimmten Kriterien oder auch der Langzeitverlauf und die Lebensqualität nach bestimmten operativen Eingriffen im Sinne der Outcome-Forschung untersucht werden.

Anhand der PMS zum kolorektalen Karzinom 1999 und 2000 kann aber auch statistisch gezeigt werden, dass die Daten

insgesamt valide sind. So wurden 1999 in einem Einjahreszeitraum insgesamt 3.756 Patienten mit einem Kolon- oder Rektumkarzinom erfasst. Diese Studie war regional auf 75 Kliniken in den neuen Bundesländern begrenzt. Im Jahr 2000 wurde die Studie auf den gesamtdeutschen Raum mit mehr als 250 Kliniken erweitert, und in diesem Jahreszeitraum wurden über 9.000 Patienten mit einem kolorektalen Karzinom erfasst. Der Vergleich hinsichtlich Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation, UICC-Stadium, der Resektions- und Exstirpationsquoten zeigt jedoch nur marginale Unterschiede zu den Ergebnissen des Jahres 1999.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudien im Rahmen der chirurgischen Versorgungsforschung bei fest vorgeschriebenem Design, entsprechendem Studienmonitoring und unter Nutzung moderner biostatistischer Verfahren einen wichtigen Beitrag zum Erkenntnisgewinn in der Chirurgie leisten können. Dabei stellen sie eine sinnvolle Ergänzung bei bestimmten Fragestellungen, aber auch eine nützliche Alternative zu den kontrollierten Studien dar.

Wiederholt hat die Arbeitsgruppe um W. Lorenz (Marburg) auf die Wichtigkeit der Vielfalt von Studienformen in der klinischen Forschung hingewiesen und damit gleichzeitig einen Erfolg versprechenden Weg, vor allem hinsichtlich der Outcome-Forschung aufgezeigt [24, 31]. Die dargestellten Ergebnisse und Schlussfolgerungen können in vollem Umfang in dieses Konzept integriert werden.

## Literatur

1. Abel U (1999) Erkenntnisgewinn mittels nichtrandomisierter Therapiestudien. *ellipse* 2:48–58
2. Abel U, Koch A (1997) Randomisation in klinischen Studien. Empirisch begründet oder nur ein Dogma? *Internist* 38:318–324
3. Bakhai A (2001) Practical issues in trial design. *Clinical Researcher* 1:28–29
4. Benson K, Hartz J (2000) A comparison of observational studies and randomized controlled trials. *N Engl J Med* 342:1878–1886
5. Böttcher K, Roder JD, Busch R, Fink U, Siewert JR, Hermanek P, Meyer HJ (1993) Epidemiologie des Magenkarzinoms aus chirurgischer Sicht. Ergebnisse der Deutschen Magenkarzinom-Studie 1992. Die Deutsche Magenkarzinom-Studiengruppe. *Dtsch Med Wochenschr* 118:729–736
6. Böttcher K, Roder JD, Siewert JR (1996) Wertigkeit der radikalen Lymphknoten-dissektion (Compartment I und II) beim Magenkarzinom. *Zentralbl Chir* 121:131–138
7. Böttcher K, Siewert JR, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ (1994) Risiko der chirurgischen Therapie des Magencarcinoms in Deutschland. Ergebnisse der Deutschen Magencarcinom-Studie 1992. Deutsche Magencarcinom-Studiengruppe (GGCS '92). *Chirurg* 65:298–306
8. Böhm B (2000) Zu qualitätssichernden Aspekten der laparoskopischen kolorektalen Tumorchirurgie. *Zentralbl Chir* 125:157–163
9. Concato J, Shah N, Horwitz RJ (2000) Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 342:1887–1892
10. Ellis J, Mulligan I, Rowe J, Sackett DL (1995) Inpatient general medicine is evidence based. A-Team, Nuffield Department of clinical medicine. *Lancet* 346:407
11. Frizelle FA, Hanna GB (1996) Pelvic abscess following laparoscopic appendectomy. *Surg Endosc* 10:947–948
12. Garbutt JM, Soper NJ, Shannon WD, Botero A, Littenberg B (1999) Meta-analysis of randomized controlled trials comparing laparoscopic and open appendectomy. *Surg Laparosc Endosc* 9:17–26
13. Gastinger I, Marusch F (2001) Evidence-based Chirurgie des Kolonkarzinoms. *Zentralbl Chir* 126:283–288

14. Golub R, Siddiqui F, Pohl D (1998) Laparoscopic versus open appendectomy: a metaanalysis. *J Am Coll Surg* 186:545–553
15. Hermanek P, Wiebelt H, Riedl S, Staimmer D, Hermanek P (1994) Langzeitergebnisse der chirurgischen Therapie des Kolonkarzinoms. *Chirurg* 65:287–297
16. Hermanek P, Wiebelt H, Staimmer D, Riedl S (1995) Prognostic factors of rectum carcinoma – experience of the German Multicentre Study SGCRC. *Tumor* 81:60–64
17. Hohenberger W, Schneider C, Reymond MA, Scheidbach H, Köckerling F (1997) Laparoskopische Resektion eines kolorektalen Malignoms – ein onkologisches Risiko. *Zentralbl Chir* 122:1127–1133
18. Klingler A, Henle KP, Beller S, Rechner J, Zerz A, Wetscher GJ, Szincz G (1998) Laparoscopic appendectomy does not change the incidence of postoperative infectious complications. *Am J Surg* 175:232–235
19. Koch A, Marusch F, Gastinger I (2000) Appendizitis – Wann laparoskopisch und wann konventionell operieren. *Chir Gastroenterol* 16:116–120
20. Köckerling F, Rose J, Schneider C et al. (1999) Laparoscopic colorectal anastomosis: risk of postoperative leakage. Results of a multicenter study. Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group (LCSSG). *Surg Endosc* 13:639–644
21. Köckerling F, Scheidbach H: Current status of laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 14:777–778
22. Köckerling F, Scheidbach H, Schneider C et al. (2000) Laparoscopic abdominoperineal resection: early postoperative results of a prospective study involving 116 patients. The Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group. *Dis Colon Rectum* 43:1503–1511
23. Köckerling F, Schneider C, Reymond MA et al. (1999) Laparoscopic resection of sigmoid diverticulitis. Results of a multicenter study. Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group. *Surg Endosc* 13:567–571
24. Lorenz W (1998) Klinimetrie (klinische Studien) – Bilanz. *Chirurg* 69:325–332
25. Jenicek M (2001) Methodische Grundlagen der Leitlinienerstellung. <http://www.awmf-online.de>
26. Marusch F, Gastinger I, Schneider C et al. (2001) Experience as a factor influencing the indications for laparoscopic colorectal surgery and the results. *Surg Endosc* 15:116–120
27. Marusch F, Gastinger I, Schneider C et al. (2001) Importance of conversion for results obtained with laparoscopic colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 44:207–214
28. Marusch F, Koch A, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H (2000) Chirurgische Qualitätssicherung am Beispiel der operativen Therapie des kolorektalen Karzinoms. Scheibe O, Ekkernkamp A (Hrsg) Qualitätsmanagement in der Medizin. ecomed, Landsberg am Lech, S 14–17
29. Milsom JW, Böhm B, Hammerhofer KA, Fazio VW, Steiger E, Elson PA (1998) A prospective randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *J Am Coll Surg* 187:46–57
30. Nguyen DB, Silen W, Hodin RA (1999) Appendectomy in the pre- and post-laparoscopic eras. *J Gastrointest Surg* 3:67–73
31. Nies C, Celik I, Lorenz W et al. (2001) Outcome nach minimal-invasiver Chirurgie. Qualitative Analyse und Bewertung der klinischen Relevanz von Studienendpunkten durch Patient und Arzt. *Chirurg* 72:19–28
32. Ortega AE, Hunter JG, Peters JH, Swanstrom LL, Schirmer B (1995) A prospective, randomised comparison of laparoscopic appendectomy with open appendectomy. *Am J Surg* 169:208–212
33. Paik PS, Towson JA, Anthonie GJ, Ortega AE, Simons AJ, Beart RW (1997) Intraabdominal abscesses following laparoscopic and open appendectomies. *J Gastrointest Surg* 1:188–192
34. Phillips RKS, Hittinger R, Blesorsky L, Fry JS, Fielding LP (1984) Local recurrence following „curative“ surgery for large bowel cancer. *Br J Surg* 71:12–16
35. Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW, Newman SC (1998) Surgeon related factors and outcome in rectal cancer. *Ann Surg* 227:157–167
36. Reiertsen O, Trondsen E, Bakka A, Andersen OK, Larsen S, Rosseland AR (1994) Prospective nonrandomized study of conventional versus laparoscopic appendectomy. *World J Surg* 18:411–416
37. Roder JD, Böttcher K, Busch R, Wittekind C, Hermanek P, Siewert JR (1998) Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. German Gastric Cancer Study Group. *Cancer* 82:621–631
38. Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ (1993) Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German Gastric Carcinoma Study 1992. *Cancer* 72:2089–2097
39. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS (1996) Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Br Med J* 312:71
40. Sauerland S, Lefering R, Holthausen U, Neugebauer EAM (1998) Laparoscopic vs. conventional appendectomy – a meta-analysis of randomised controlled trials. *Langenbecks Arch Surg* 383:289–295
41. Schwenk W, Böhm B, Haase O, Junghans T, Müller JM (1998) Laparoscopic versus conventional colorectal resection: a prospective randomized study of postoperative ileus and early postoperative feeding. *Langenbecks Arch Surg* 383:49–55
42. Schwenk W, Böhm B, Müller JM (1998) Laparoskopische oder konventionelle kolorektale Resektionen – Beeinflusst die Operationstechnik die postoperative Lebensqualität. *Zentralbl Chir* 123:483–490
43. Schwenk W, Böhm B, Müller JM (1998) Postoperative pain and fatigue after laparoscopic or conventional colorectal resections. A prospective randomized trial. *Surg Endosc* 12:1131–1136
44. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD (1998) Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 228:449–461
45. Tate JJT, Chung SCS, Dawson J, Leong HT, Chan A, Lau WY, Li AKC (1993) Conventional versus laparoscopic surgery for acute appendicitis. *Br J Surg* 80:761–764
46. Tate JJT, Dawson J, Chung SCS, Lau WY, Li AKC (1993) Laparoscopic versus open appendectomy; prospective randomised trial. *Lancet* 342:633–637
47. Uhl W, Wente MN, Büchler MW (2000) Chirurgisch-klinische Studien in der praktischen Durchführung. *Chirurg* 71:615–625