
Der Faktor Chirurg in klinischen Studien



Steffen Witte
Universität Heidelberg



GMDS, Leipzig, 13. September 2006

Inhalt

- Einleitung
- Faktor Chirurg bei ...
 - Planung
 - Durchführung
 - Auswertung
- Diskussion

Einleitung

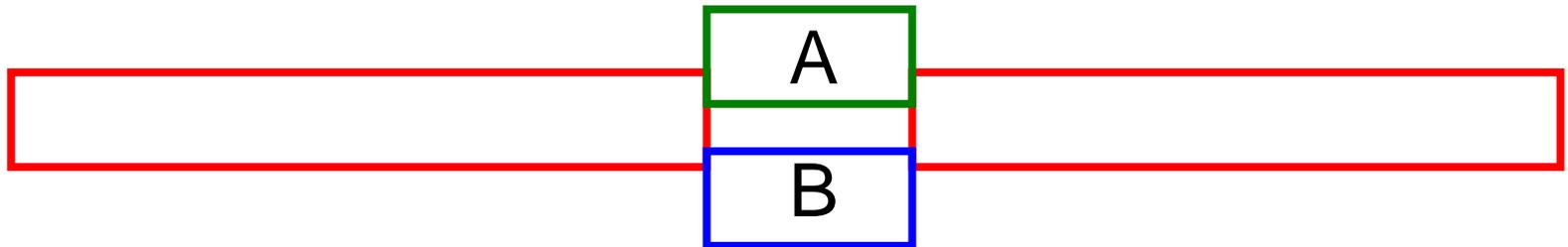
- Klinische Studien in der Chirurgie sind angesichts der schwachen Evidenz in diesem Fachgebiet dringend erforderlich.
- Jedes Fachgebiet hat spezielle Herausforderungen, mit denen sich der Kliniker und der Biometriker bei der Planung, Durchführung und Auswertung von klinischen Studien beschäftigen muss.
- Ziel: Identifikation von Schwierigkeiten hinsichtlich des Einflusses des Chirurgen und Lösungsvorschläge

Operationen haben viele Freiheitsgrade

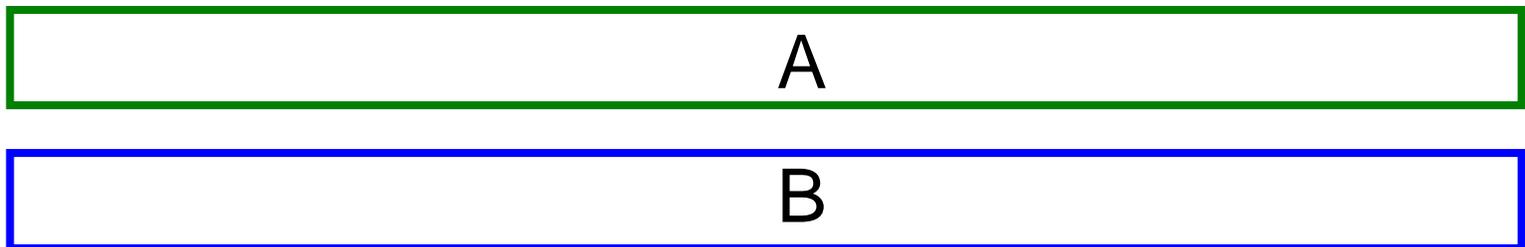
- Klinische Studien sind nicht in der Lage, alle offenen Fragen *gleichzeitig* zu klären
- Beispiel:
 - Quer- oder Längsschnitt, Teil- oder Vollresektion, Methode 1 oder 2, mit oder ohne Stoma, Handnaht oder Klammern
=> $2^5 = 32$ Kombinationen
- Lösungen:
 - nur Einzelkomponenten überprüfen (Standardisierung des Rests)
 - vergleiche zwei grundlegend verschiedene Therapiekonzepte
 - Network Meta-Analysis Methoden (post-hoc) (Lumley 2002)

Operationen haben viele Freiheitsgrade

- Einzelkomponenten prüfen



- 2 grundlegend verschiedene Therapien prüfen



Operationen haben viele Freiheitsgrade

- Aber auch bei Pharma-Studien:
 - während der Entwicklungsphase gilt es viele Freiheitsgrade einzustellen
 - d.h. viele Therapien sind noch in der "frühen Phase" (=> proof of concept statt pragmatisch?)
 - Oder handelt es sich um Phase IV, im Sinne einer Therapieoptimierungsstudie?

(Prälinik → Phase I → Phase II)

→ Phase III

(Entwicklungsphase der Therapie)

→ Wirksamkeitsnachweis

Eminenz statt Evidenz

- Chirurgen waren gewohnt: Wir sehen doch direkt den Nutzen und die Risiken für den Patienten
 - Wozu überhaupt klinische Studien?
- Wirksamkeitsnachweis für Verfahren und Medizinprodukte fehlt oft.
- Lösungen:
 - „Zulassungsprozess“ für OP-Verfahren und Medizinprodukte
 - Zusammenarbeit zwischen Biometriker und Chirurgen und ggf. anderen Fachdisziplinen (Innere / Anästhesie / etc.)
 - Erfahrener Biometriker notwendig, um mit Chirurgen zusammen zu arbeiten, ggf. sind auch gegen den Willen (der hierarchische strukturierten Chirurgen) passende biometrische Konzepte durchzusetzen.

Eminenz statt Evidenz

- Chirurgen haben eigene Erfahrung schnell zum Goldstandard erklärt. Therapiedefinition schwierig
- -> „wir können nur eine monozentrische Studie machen“ – andere machen alles anders.
- Ist dann eine klinische Studie überhaupt sinnvoll?

- Lösungen
 - Schulung von Chirurgen in biometrischen Grundkonzepten und Methoden von klinischen Studien
 - (monozentrisch bei „proof of concept“ möglich)
 - multizentrisch arbeiten (!): Überzeugung anderer Zentren in der Planungsphase, Konsens suchen, Kommunikation fördern. frühe Akzeptanz ist besser als spätere Verteidigung

Eminenz statt Evidenz

- Chirurgen sind ggf. derart von einer der Interventionen überzeugt, dass sie nicht bereit sind, Patienten zu randomisieren:
- “[...] investigators [...] willing to participate in such randomization [are needed].” (Pocock 1990)
- Lösungen:
 - Schulung von Chirurgen in empirischen Methoden zum Erkenntnisgewinn
 - Die wissenschaftlich unklare Situation (equipoise) muss verständlich dargestellt und vermittelt werden

Verblindung

- Der behandelnde Chirurg ist (i.d.R.) nicht zu verblinden, kann aber (un-)bewusst Einfluss ausüben (-> Behandlungsgleichheit gefährdet)
- Lösungen:
 - wenigstens Beobachtungsgleichheit erreichen:
 - objektiv messbares Zielkriterium und/oder
 - verblindete Erfassung des Zielkriterium
 - wenn möglich: Patienten verblinden

Experten sind gefragt

- Spezialzentren bieten nur eine der zu untersuchenden Therapien an
- Therapieform bedarf extrem viel Erfahrung (flache Lernkurve)
- „proof of concept“ – take the best surgeon
- Lösung:
 - Expertise based RCT: Randomisierung eines Patienten zu einer Behandlungsgruppe kombiniert mit einem Therapeuten/Zentrum (Devereaux et al. 2005)

Einfluss des Chirurgen auf den Erfolg

- Chirurgen haben einen wesentlichen Einfluss auf den Therapieerfolg.
- Die Variabilität durch den Operateur, das Operationsteam und die Klinik sind ggf. erheblich
- Lösungen:
 - Qualitätssicherung: Standardisierungen! Behandlungsgleichheit! Schulungen! klinisches Monitoring, Foto- oder Videodokumentation zur Überprüfung der Compliance
 - Die Erfahrung des Operateurs/Krankenhauses sollte berücksichtigt werden: Modellierung der Erfahrung als festen Effekt (oder Strata) und den (Cluster-) Effekt des Arztes (mind.) mit einem zufälligen Intercept.

Einfluss des Chirurgen auf den Erfolg

$$y_{ijk} = (\mu + u_{ij}) + \beta_1 x_{1i} + (\beta_{2i} + v_{ij}) x_{2ijk} + e_{ijk}$$

$i = 1, 2$ (group), $j = 1, \dots, k$ (surgeon), $k = 1, \dots, n_{ij}$ (patient)

x_{1i} : covariate for the group (0 or 1)

x_{2ijk} : experience of surgeon j with intervention i , patient k

β_1 : group difference

β_{2i} : mean of the slope of learning in group i

u_{ij} : random intercept for the j -th surgeon, $u_{ij} \sim N(0, \sigma_{ui}^2)$

v_{ij} : random slope parameter for the j -th surgeon, $v_{ij} \sim N(0, \sigma_{vi}^2)$

e_{ijk} : residual, within surgeon variance, $e_{ijk} \sim N(0, \sigma_e^2)$

Definition der Erfahrung des Operateurs

- Die Definition ist problematisch und kann wesentlich von der Intervention abhängen (#Trainings, #Assistenzen, #OPs, ...)
- Lösungen:
 - Große einarmige Beobachtungsstudien, um die relevanten Faktoren zu identifizieren, mit Einfluss auf die Zielgröße
 - Schwellenwertmodelle?
 - ad-hoc vorgehen orientiert am Facharztkatalog:
#OPs \leq 25, 26–50 >50 (innerhalb der letzten 3 Jahre?)

StudienChirurgen \subset Alle Chirurgen

- Konfirmatorische Analysen sollen gewährleisten, dass die Studienergebnisse auf eine Grundgesamtheit von Patienten verallgemeinert werden kann. Bei chirurgischen Studien gibt es außerdem eine Grundgesamtheit der Chirurgen.
- Lösung:
 - Im statistischen Modell einer pragmatischen Studie sollte man den **Chirurgen als zufälligen Faktor** (random effect) betrachten, denn die Chirurgen aus der Studie sind nur eine Auswahl aus der dazugehörigen Grundgesamtheit (Fallzahlplanung schwierig).
 - Für eine pragmatische Studie: **Große Menge an Chirurgen** einschließen, die als Stichprobe aus der Menge aller Prüfzentren und Chirurgen angesehen werden soll (Fallzahlplanung für die Anzahl der Zentren und Chirurgen?).

StudienChirurgen \subset Alle Chirurgen

$$y_{ijk} = (\mu + u_{ij}) + \beta_1 x_{1i} + (\beta_{2i} + v_{ij}) x_{2ijk} + e_{ijk}$$

$i = 1, 2$ (group), $j = 1, \dots, k$ (surgeon), $k = 1, \dots, n_{ij}$ (patient)

x_{1i} : covariate for the group (0 or 1)

x_{2ijk} : experience of surgeon j with intervention i , patient k

β_1 : group difference

β_{2i} : mean of the slope of learning in group i

u_{ij} : random intercept for the j -th surgeon, $u_{ij} \sim N(0, \sigma_{ui}^2)$

v_{ij} : random slope parameter for the j -th surgeon, $v_{ij} \sim N(0, \sigma_{vi}^2)$

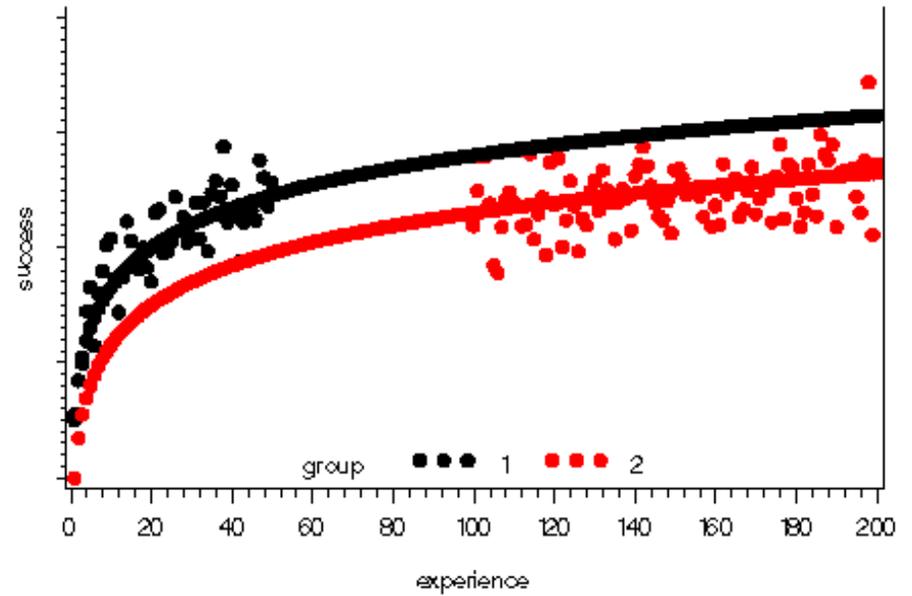
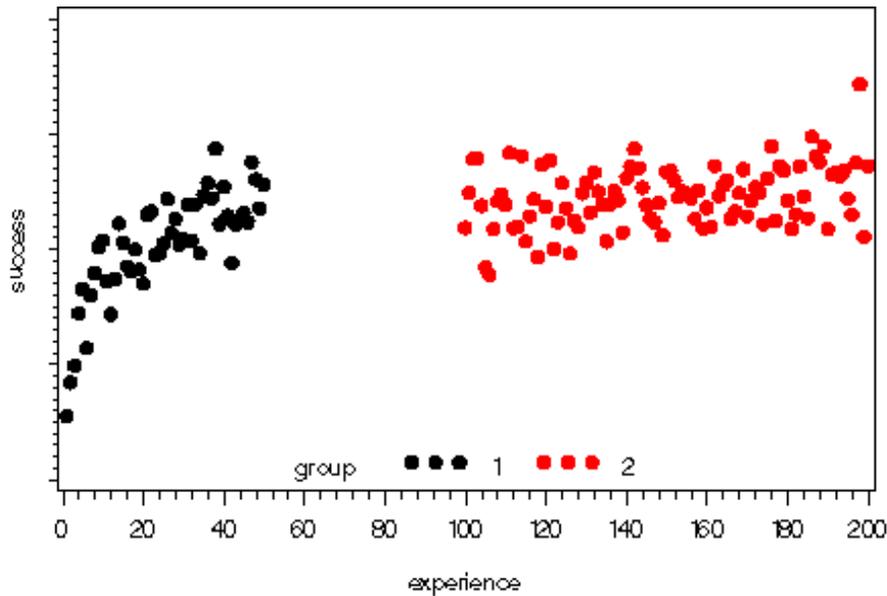
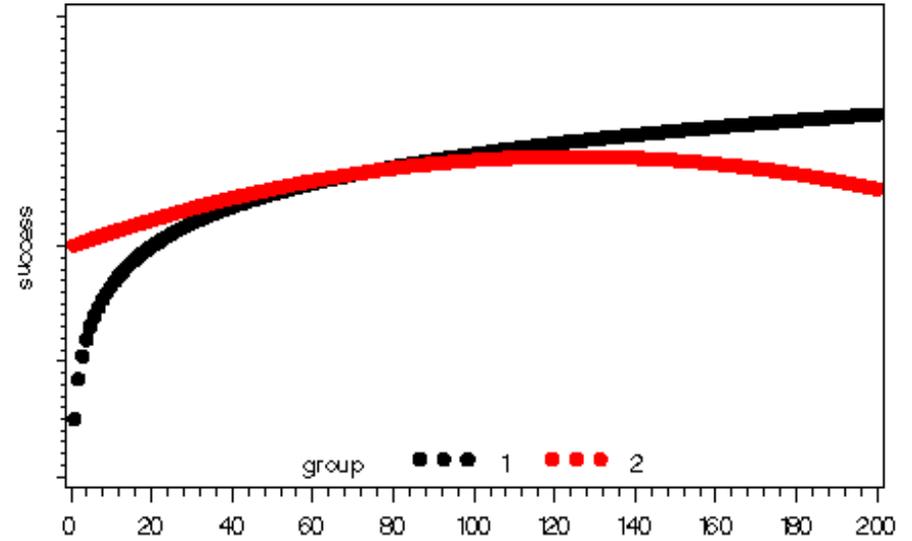
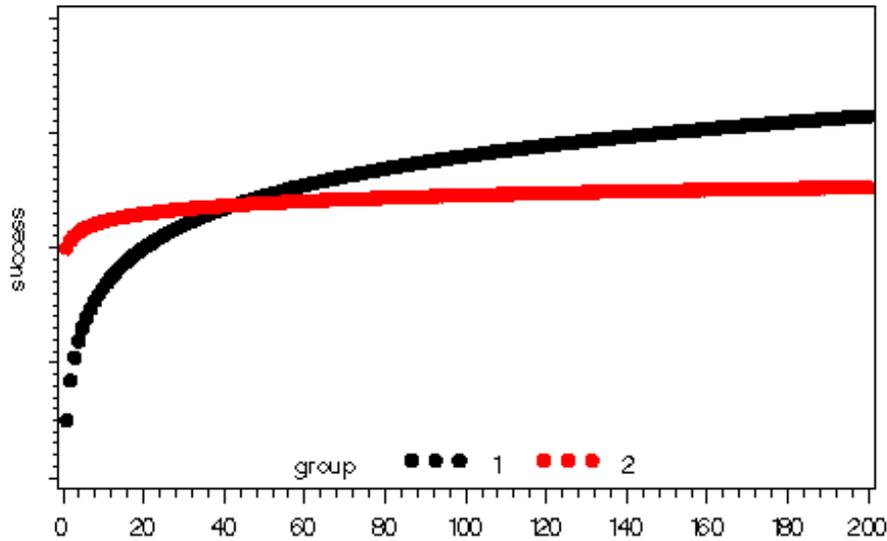
e_{ijk} : residual, within surgeon variance, $e_{ijk} \sim N(0, \sigma_e^2)$

Lernkurven

- Lernkurven von Chirurgen verlaufen individuell
- ... und je nach Therapie unterschiedlich.
- Lernkurven können sich schneiden

- Lösung:
 - Lernkurven können auch in nicht randomisierten Studien untersucht werden, wobei insbesondere auch die Anfangsphase berücksichtigt werden sollte.
 - Für eine "proof of concept" Studie: Eine kleine Gruppe von Spezialisten und "high-volume-centers" in die Studie aufnehmen

Lernkurven

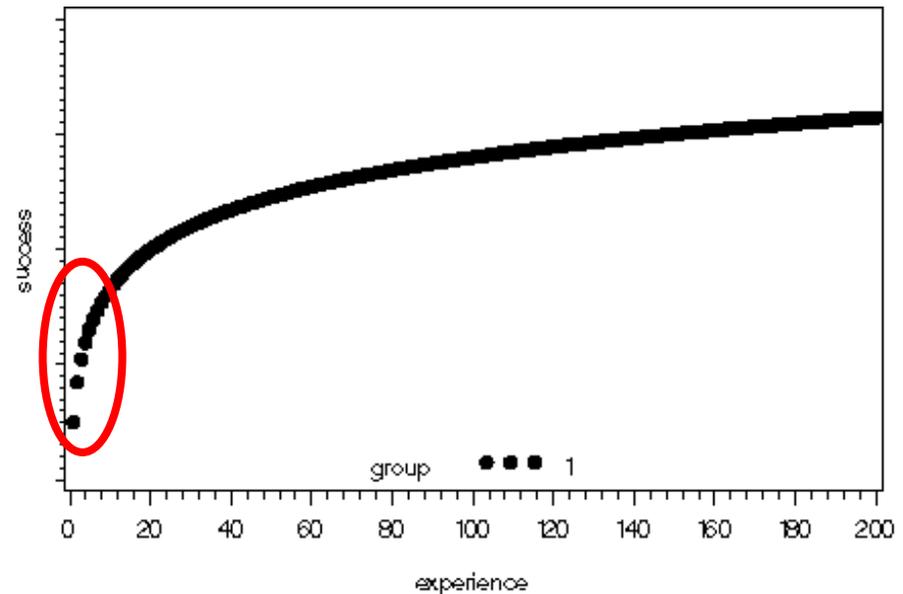


Routine -> fallende Lernkurve

- Durch Routine kann nach anfänglichem Steigen eine Lernkurve auch wieder fallen.
- Lösung:
 - Bei der Untersuchung von Lernkurven müssen auch Modelle zugelassen werden, die ein Absenken der Lernkurve erlauben.

unerfahrener Chirurg - schlechte Ergebnisse

- Lernkurve endet früh auf hohem Niveau, beginnt aber extrem tief
Ist die dazugehörige Intervention sinnvoll oder nicht vertretbar?



- Lösung:
 - In einer Studie: Mindestenerfahrung voraussetzen
 - In der Praxis später: Lernkurve muss so verschoben werden, dass das Anfangsniveau steigt, etwa durch Theorie, Simulation oder praktische Übungen, etc.

Chirurg * Intervention - Wechselwirkung

- Bei Medikamenten: Zulassung bei einer Indikation für eine Population
- Bei chirurgischen Interventionen ähnlich, aber: Therapie ist abhängig vom Chirurgen.
- -> ggf. Ein Patient ist in einer Klinik besser mit Intervention A versorgt als mit B, in einer anderen Klinik aber besser mit B als mit A.
- Lösung:
 - Große pragmatische Studien müssen die Faktoren ermitteln, die für die Entscheidung der Intervention relevant sind. Qualitativ hochwertige Beobachtungsstudien oder Register können ggf. weitere Informationen liefern.

Diskussion

- Die Herausforderungen in chirurgischen klinischen Studien sind vielseitig
- Der "Faktor Chirurg" hat viele Implikationen
- Einige Lösungsansätze wurden skizziert

- Weitere Schulungs- und Forschungsaktivitäten im Bereich der chirurgischen klinischen Forschung sind notwendig

Referenzen

- Wente MN, Seiler CM, Uhl W, Büchler MW. Perspectives of evidence-based surgery. *Dig Surg*. 2003; 20: 263-269.
- MRC. Health technology assessment in surgery (2003), http://www.mrc.ac.uk/prn/pdf-health_tech_assessment.pdf
- Roberts C. The implications of variation in outcome between health professionals for the design and analysis of randomized controlled trials. *Stat Med* 1999;18:2605-2615
- Pocock SJ. *Clinical Trials*. Wiley 1990
- Lumley T. Network Meta-Analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002;21:2313-2324
- Devereaux PJ, Bhandari M, Clarke M, Montori VM, Cook DJ, Yusuf S et al. Need for expertise based randomised controlled trials. *BMJ*. 2005;330:88.

Finanzen

- Wer finanziert chirurgische klinische Studien?
- Beispiel: Wer hat einen finanziellen Nutzen bei „Bauchschnitt quer versus längs“?

- Lösungen
 - Klinikmittel (Querfinanzierung),
 - BMBF/DfG Verfahren,
 - Hersteller von Medizinprodukten

Patienten mit Präferenzen

- Patienten haben Erwartungshaltung (vor allem chirurgisch versus nicht-chirurgisch), schwierige Aufklärung für eine Randomisation
- Lösungen:
 - Schulung der Prüfärzte, um den Patienten klar und verständlich das Studiendesign zu vermitteln
 - Comprehensive Cohort Design, bei dem die Präferenz des Patienten berücksichtigt werden kann.
(Risiko: Patienten werden nicht randomisiert, nur Kohortenanteil)

Erfahrung des Teams

- Der Erfolg ist nicht nur von der angewendeten Methode und der Erfahrung des Operateurs abhängig sondern auch von dem gesamten Umfeld. Die Qualität des Krankenhauses kann eine Rolle spielen.
- Lösungen:
 - Integration von Ärzten und Pflegepersonal (etc.) in klinische Studien
 - Erfassung der Qualität des Krankenhauses – um adjustierte Analysen (linear, nicht-linear) und Subgruppenanalysen durchführen zu können.

Qualität es KH

- Die Definition von "Qualität des Krankenhauses" ist problematisch.
- Lösung:
 - Groß angelegte Beobachtungsstudien sind nötig, um Einflussfaktoren/Qualitätsindikatoren ermitteln zu können. Ggf. müssen adäquate Schwellenwertmodelle entwickelt und angewendet werden, um Mindestmengen zu definieren.