

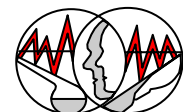
Vergleich der Resultate von randomisiert und nicht-randomisiert kontrollierten Studien am Beispiel der laparoskopischen Gallenblasencholecystektomie

Dirk Müller, Dipl.-Ges.-ök.

Institut für Forschung in der Operative Medizin (IFOM)

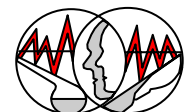
Universität Witten/Herdecke

Ostmerheimer Str. 200, 51109 Köln

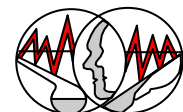


Ziel der Studie

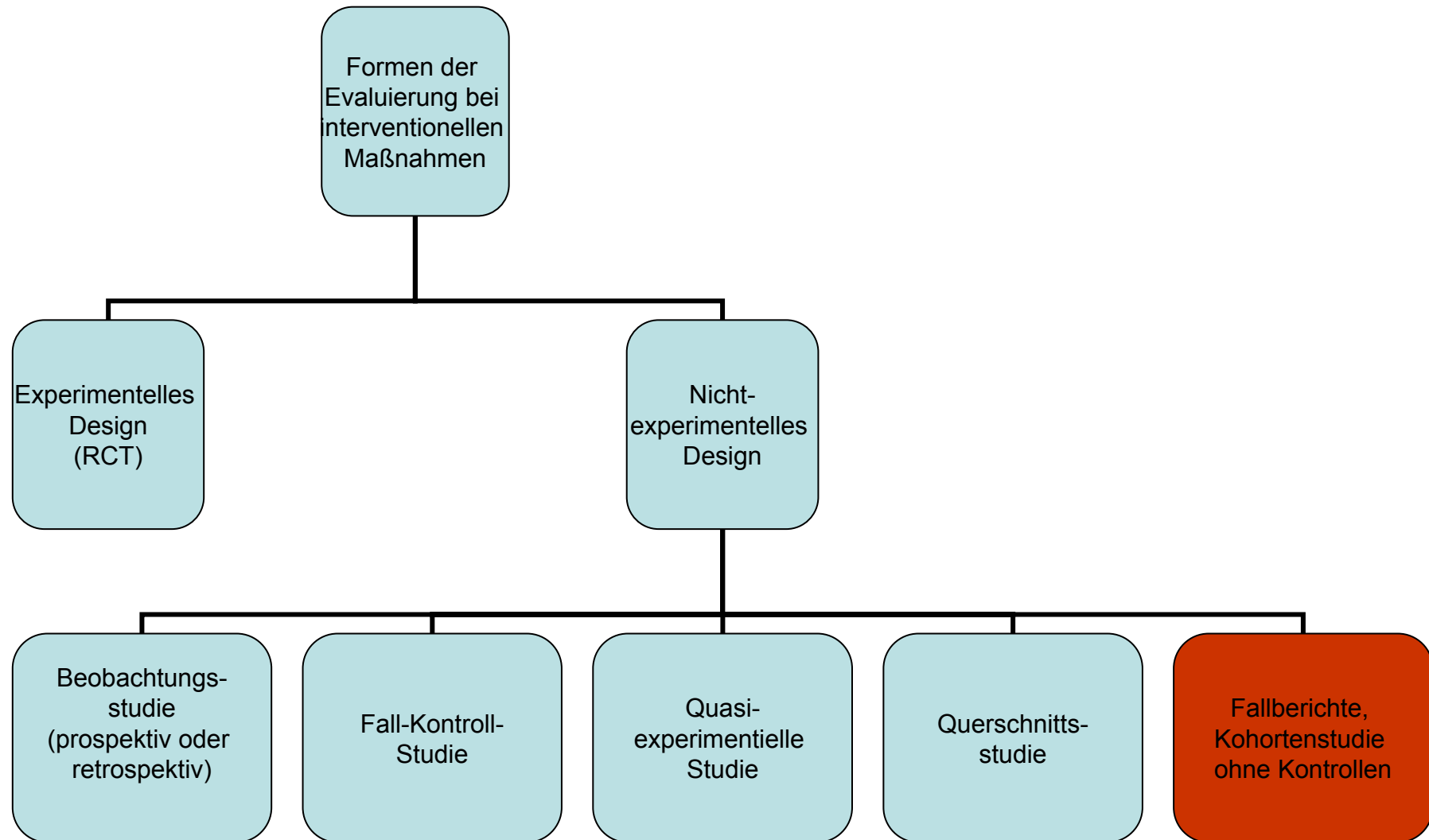
- Vergleich der **internen Validität** randomisierter und nicht-randomisierten Studien (Ergebnisse),
- Vergleich der **externen Validität** der Studien (Patientencharakteristika),
- Vergleich verschiedener **Studiencharakteristika** (Untersuchung, ob verschiedene Parameter der Studien assoziiert sind mit weniger reliablen Ergebnissen).



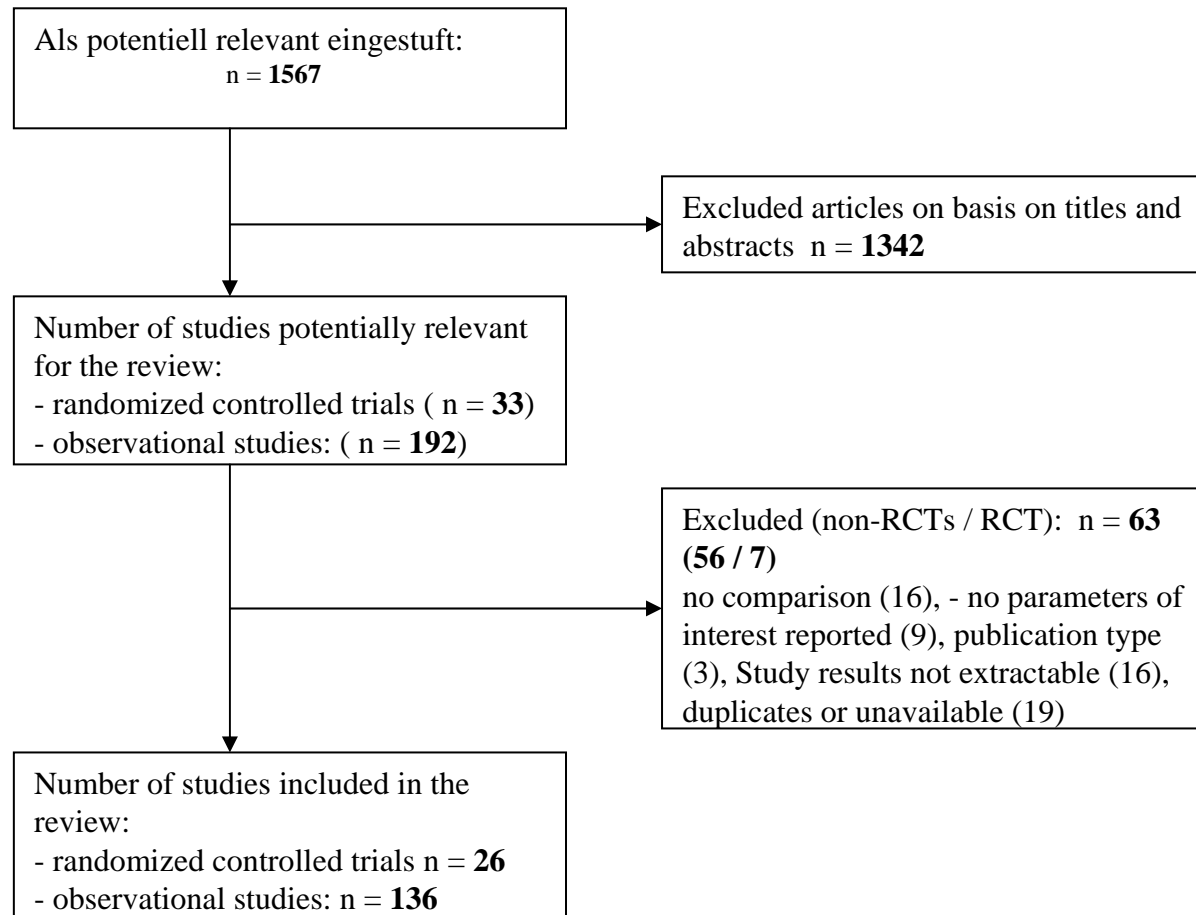
- Design:
 - meta-analytische Zusammenfassung experimenteller und nicht-experimenteller Studien zur laparoskopischen vs. offenen Gallenblasenentfernung
- Einschlusskriterien:
 - Publikationsjahr: 1993 - 2008
 - Publikationstyp: RCT, non-RCTs mit Kontrollen (auch historische)
 - Ergebnisparameter (≥ 1): Komplikationen (11 Parameter) , Mortalität, Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit, Operations- und KH-Verweildauer
- Ausschlusskriterien:
 - Publikationstyp: systematische oder narrative Reviews, Metaanalysen, Fallberichte, Fallserien, Kohortenstudien ohne Kontrollgruppe oder mit externen Kontrollen
 - Mangelnde Verfügbarkeit von Abstract/Volltext, berichtete Parameter nicht von Interesse, Parameter aus der Studie nicht extrahierbar
 - Studie begrenzt auf hoch-selektive Teilnehmer (z.B. Kinder, Patienten mit Leberzirrhose)



Vergleich randomisierter und nicht-randomisierter Studien

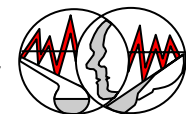


Ergebnis der Literaturrecherche in PubMed



Charakteristika der eingeschlossenen Patienten

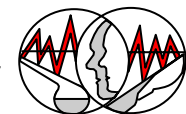
	RCT (26)	nRCT (136)
No. of participants		
- median	70	368
- percentiles (25%, 75%)	41; 200	87; 3209
Age (unweighted mean)	51.1 (SD 8.4)	51.3 (SD 7.5)
- laparoscopic group	50.0 (SD 8.2)	49.9 (SD 8.5)
- open group	52.2 (SD 7.5)	53.7 (SD 8.7)
Sex ratio (male : female)	1 : 1.67	1 : 2.55
BMI (mean)	27.5 (26.2 – 28.7)	27.3 (26.9 to 27.7)
ASA score (mean)	1.52 (1.37 - 1.68)	1.87 (1.11 – 2.63)



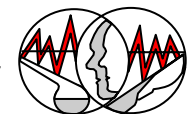
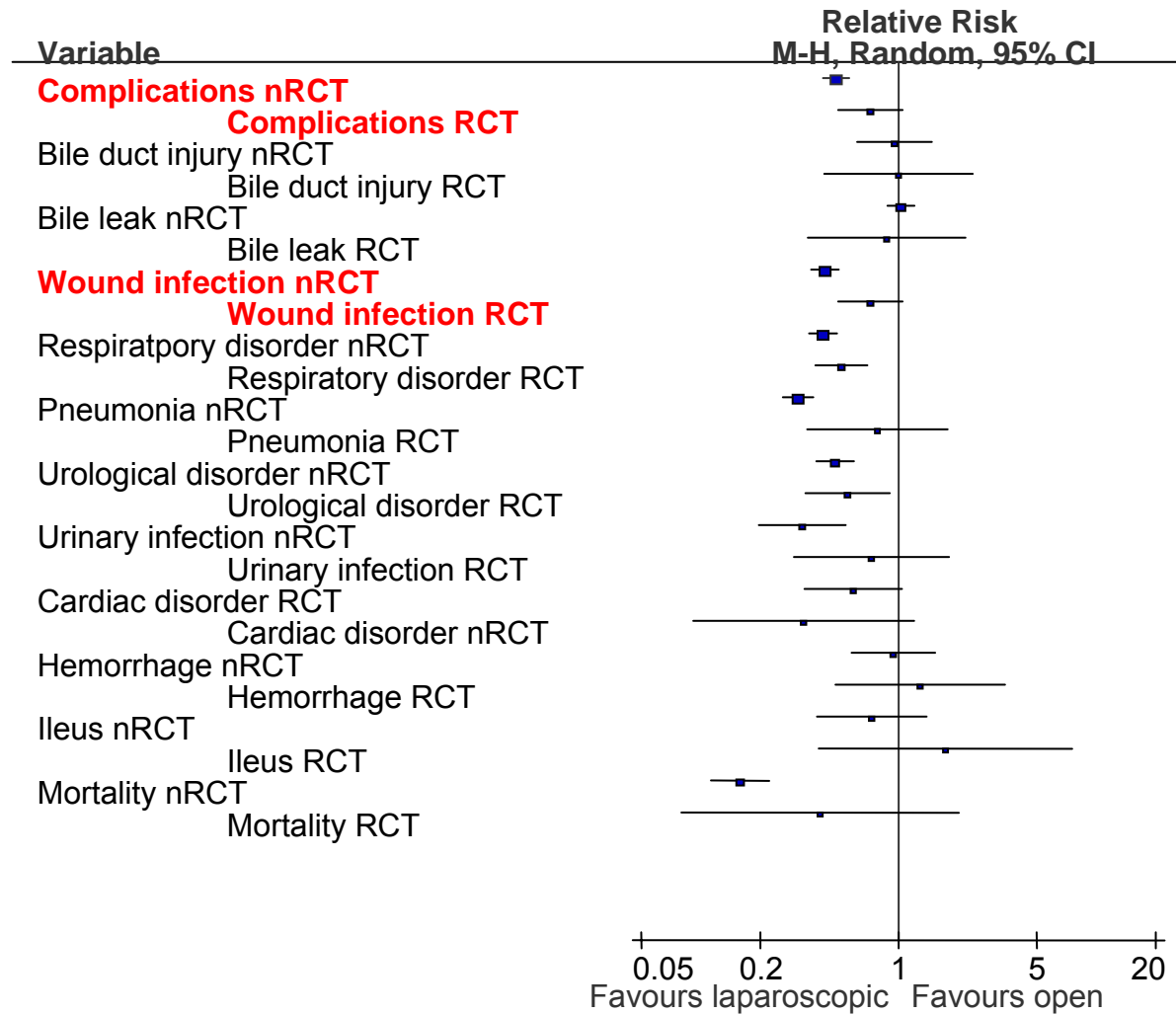
- Die methodische Qualität (soweit in den Studien berichtet) war in beiden Studiendesigns gering
- Morbidität und Mortalität: in 21 von 24 Vergleichen laparoskopischer vs. offener Eingriffe zeigten die Mittelwerte beider Studiendesigns einen Vorteil für die laparoskopische Gallenblasenentfernung
- Signifikanter Vorteil der laparoskopischen Gallenblasenentfernung:
 - RCT: **2 von 12 Variablen**
 - non-RCTs: **7 von 12 Variablen**

- **Signifikante Unterschiede zwischen den Studiendesigns in 3 Variablen:**
 - **Komplikationsrate insgesamt ($p < 0.021$)**
 - **Wundinfektionen ($p < 0.014$)**
 - **Verweildauer ($p < 0.005$)**
- **Für keine der betrachteten Variablen zeigte sich ein signifikantes und gegensätzliches Resultat**
- **In beiden Studientypen wurden nicht signifikant mehr intraoperative Gallengangsverletzungen für ein Verfahren berichtet**
- **Die Heterogenität zwischen den Studien war bei den non-RCTs deutlich höher**

Complications	Randomized controlled trials				Non randomized controlled trials			
	No. of studies	Number of participants	Summary estimate (laparoscopic vs. open) RR (95% CI)	I ² (%)	No. of studies	Number of participants	Summary estimate (laparoscopic vs. open) RR (95% CI)	I ² (%)
Complications overall	20	2 967	0.74 (0.54 to 1.01)	61	99	543 164	0.50 (0.45 to 0.55)	89
Bile duct injury	4	1 480	0.99 (0.40 to 2.43)	0	38	312 202	0.97 (0.66 to 1.43)	81
Bile leak	7	1 170	0.84 (0.29 to 2.39)	0	32	59 999	1.04 (0.80 to 1.35)	5
Wound infection	10	2 290	0.73 (0.46 to 1.14)	0	57	380 201	0.39 (0.32 to 0.47)	70
Respiratory disorder	12	1 828	0.52 (0.36 to 0.76)	0	44	122 725	0.37 (0.29 to 0.47)	53
Pneumonia	5	562	0.74 (0.29 to 1.88)	0	26	22 204	0.30 (0.21 to 0.42)	0
Urological disorder	10	2 308	0.56 (0.32 to 0.96)	0	23	103 725	0.47 (0.33 to 0.67)	53
Urinary infection	7	1 074	0.72 (0.29 to 1.79)	0	15	17 413	0.31 (0.17 to 0.58)	0
Cardiac disorder	3	1 181	0.26 (0.06 to 1.24)	0	19	61 443	0.63 (0.36 to 1.10)	68
Hemorrhage	6	1 924	1.37 (0.56 to 3.35)	12	26	274 887	0.92 (0.55 to 1.53)	89
Ileus	4	614	1.79 (0.43 to 7.39)	0	12	18 592	0.71 (0.35 to 1.44)	21
Mortality	3	873	0.33 (0.05 to 2.08)	0	48	683 526	0.17 (0.13 to 0.21)	77



Komplikationen

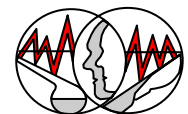


Other variables	Randomized controlled trials				Non randomized controlled trials			
	No. of studies	Number of participants	Summary estimate (laparoscopic vs. open) mean differences (95% CI)	I ² (%)	No. of studies	Number of participants	Summary estimate (laparoscopic vs. open) mean differences (95% CI)	I ² (%)
Length of hospital stay (d)	20	3 043	-2.0 (-2.6 to -1.4)	98	91	912 574	-3.9 (-4.1 to -3.6)	100
Duration of surgery (m)	22	2 268	+7.3 (-3.1 to +17.8)	99	59	82 485	+7.5 (+0.3 to +14.7)	100
Return to work (w)	10	1 942	-1.2 (-1.9 to -0.6)	98	22	11 965	-2.4 (-3.3 to -1.8)	99



Schwierige Interpretation der Ergebnisse

- Häufig kleine Zahl von Studienteilnehmern in RCTs ($n < 100$) → seltene Komplikationen weniger gut erfasst
- Vor allem nRCTs bildeten eher die Frühphase der laparoskopischen Chirurgie ab → ein „learning curve bias“ war hier mehr wahrscheinlich
- Baseline characteristics und Ergebnisparameter nur in einem Teil der Studien beschrieben
- Nur wenig konsistente Angaben in beiden Studientypen hinsichtlich interessierender Studiencharakteristika
- Möglicher Einfluss von Unterschieden in der Definition der Outcomeparameter (z.B. Wundinfektion) und des data reportings

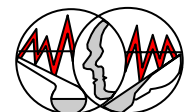


Shikata S, Nakayama T, Noguchi Y, Taji Y, Yamagishi H.

Comparison of effects in randomized controlled trials with observational studies in digestive surgery

Ann Surg. 2006 Nov;244(5):668-76

- Interventionsstudien in der digestiven Chirurgie
- Vergleich verschiedener Studien über 52 Outcome-Parameter in 18 Indikationsgebieten
- Resultate der Studiendesigns unterschieden sich in ca. 75% der Fälle nicht signifikant
- Heterogenität innerhalb der non-RCTs deutlich höher.



- Kunz et al: Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. Cochrane Database Syst Rev. 2007.
- 32 Vergleiche mit mehr als 3000 Primärstudien
- ähnliche Ergebnisse zwischen RCTs und non-RCTs, aber
- in ca. 60% der Fälle bei den non-RCTs eine Effektüberschätzung vor,
- in 25% der Fälle eine Unterschätzung des tatsächlichen Effekts.
- In wenigen Fällen kam es sogar zu einer Effekturnkehr.
- Ioannidis et al.: Comparison of evidence of treatment effects in randomized controlled trials and non-randomized intervention studies. JAMA 2001.
- 45 Meta-Analysen mit mehr als 400 Primärstudien:
- Unterschiede in den Aussagen von RCTs und non-RCTs,
- diese waren seltener und weniger stark ausgeprägt, wenn nur Studien mit prospektivem Design betrachtet werden, und
- die Heterogenität innerhalb der Studien war in non-RCTs mit 41% signifikant höher als in RCTs (23%).

- In 20% - 25% der non-RCTs sind von RCTs abweichende Resultate berichtet, obwohl die Heterogenität zwischen den Studien in non-RCTs deutlich erhöht war.
- Generell scheinen RCTs und nRCTs in der Chirurgie eine hohe Korrelation aufzuweisen.
- Bei vorsichtiger Interpretation könnte die Einbeziehung von non-RCTs die Entscheidungsgrundlage für eine chirurgische Innovation maßgeblich erweitern.
- Die externe Validität von RCTs ist nicht beeinträchtigt.
- Um geringe, aber klinisch signifikante Effekte zu belegen, sind RTCs mit ausreichender Fallzahl unverzichtbar.