

## Editorial

# Probleme bei der Durchführung einer prospektiven, kontrollierten Studie über chirurgische Behandlungsmethoden\*

W. Lorenz und H. Rohde

Abteilung für experimentelle Chirurgie und pathologische Biochemie an der Chirurgischen Klinik  
(Vorstand: Prof. Dr. W. Lorenz)  
und Chirurgische Klinik (Direktor: Prof. Dr. H. Hamelmann) der Universität Marburg a. d. Lahn

*Problems in the Performance of Prospective Controlled Trials about Surgical Treatment Procedures.*

In zunehmendem Maße setzt sich in der chirurgischen Forschung die Überzeugung durch, daß die Bewertung und der Vergleich chirurgischer Verfahren häufig nicht durch retrospektive Erfahrungsberichte, sondern durch prospektive, kontrollierte und bei Operationsvergleichen auch durch randomisierte Studien durchgeführt werden muß [3, 5]. Aus unseren eigenen Erfahrungen [7] möchten wir aber auf verschiedene Probleme bei solchen Untersuchungen hinweisen, die nach unserer Meinung besondere Risiken für den Erfolg der Studie beinhalten:

### 1. Probleme beim Patienten

Intensive prä- und postoperative Durchuntersuchungen werden vom Patienten häufig als Versuche am Menschen („Versuchskaninchen“) mißverstanden. Nur durch umfangreiche, persönliche Aufklärung der einzelnen Patienten, daß eine prospektive Studie in erster Linie die kontrollierte Anwendung von bereits als akzeptabel angesehene Verfahren darstellt, ist dieses Problem zu lösen.

Bei der Nachuntersuchung erwiesen sich Brief- und Postkartenaktionen zur Einbestellung oder anamnestischen Befunderhebung weitgehend als sinnlos, denn es meldeten sich nur etwa 50% der Operierten. Bei einer Prüfung von weniger als 90% der Behandelten kam nach unserer Erfahrung eine verhängnisvolle Voreingenommenheit zustande: Patienten, die mit der Therapie besonders zufrieden oder auch besonders unzufrieden waren (Rezidive!), meldeten sich häufig nicht. Man muß deshalb von künftigen Nachuntersuchungen fordern:

a) Über jeden in der Studie behandelten Patienten, z.B. auch über Gastarbeiter, die wegen Rückkehr in ihre Heimat nicht erfaßt werden konnten, muß berichtet werden. Sonst kann der Vorwurf kaum entkräftet werden, „die operativen Ergebnisse sind nur deshalb so gut, weil die benachbarten Kliniken die Rezidive behandeln“.

b) Aus dem gleichen Grund müssen möglichst *alle* Patienten mit jedem möglichen Aufwand an Per-

sonal, Zeit und Mitteln nachuntersucht werden. So suchten wir in vielen Fällen von erschwelter Zusammenarbeit, die viele Uraschen hatte, die Patienten, ihre Familien, Einwohnermeldeämter und in besonderem Maße die Hausärzte persönlich auf, wobei sich letztere als Vermittler sehr bewährt haben. Vereinzelt wurden auch Patienten, die aus Gründen erheblicher Unbequemlichkeit (z.B. schwierige An- und Heimreise) die Nachuntersuchung ablehnten, mit dem eigenen Wagen abgeholt und in die Klinik gefahren.

Bei einem derartigen Einsatz von Zeit und Geld muß die Zahl der behandelten Patienten notwendigerweise meist relativ klein gehalten werden. Die Konsultation eines Statistikers über die Anzahl der Patienten, die für die Lösung des Problems behandelt und untersucht werden müssen, ist deshalb unbedingt anzustreben.

### 2. Probleme beim Operateur und Nachuntersucher

Ein chirurgisches Verfahren kann in den Händen eines Geübten empfehlenswert, in denen eines Anfängers risikoreich sein. Deshalb geht der Ausbildungsstand der Chirurgen als wesentlicher Parameter in die Studie ein, obwohl er nur äußerst selten in den Veröffentlichungen vermerkt wird. Zweifellos ist es günstig, beim Vergleich eines neuen mit einem älteren Operationsverfahren zunächst geübte Operateure zu verwenden. Wenn es aber im Facharztkatalog aufgeführt ist, bedeutet eine prospektive Studie über 2—3 Jahre ein echtes Ausbildungsproblem. Andererseits genügt die Assistenz eines erfahrenen Chirurgen bei einem Anfänger oft nicht, um die Einheitlichkeit des Operierens zu gewährleisten.

Die Nachuntersuchung sollte möglichst „blind“ vorgenommen werden [3]. Da somit die Operateure nicht zugleich Untersucher sein dürfen, entstehen organisatorische Probleme. In unserer Studie wurde ein Team aus einem der Operateure, einem an den Operationen nichtbeteiligten Chirurgen, einem Röntgenologen und einem klinischen Chemiker (experimentelle Chirurgie) gebildet. Nach unserer Ansicht stellt die Organisation und Mitbetreuung von prospektiven Studien eine wesentliche Aufgabe der experimentellen Chirurgie dar.

\* Herrn Professor Dr. Dr. h. c. R. Zenker zum 70. Geburtstag gewidmet.

### 3. Probleme bei den Operationsmethoden

Für viele Operationsmethoden wurden zahlreiche Modifikationen beschrieben [6]. Da ihre Auswirkung auf verschiedene Parameter der Nachuntersuchung häufig noch nicht bekannt ist, muß die Operationstechnik bei einer prospektiven Studie unbedingt im Detail beschrieben werden. Unabhängig von dieser Voraussetzung aber ist eine teils technische, teils ethische Notwendigkeit, gewisse Variationen in der Operationsmethode [3] zuzulassen, z. B. je nach Lokalbefund eine unterschiedliche Form der Pyloroplastik oder bei einer Antrektomie die Anastomosierung nach Billroth I oder II. Die große Vielfalt der Situationen, die der Chirurg z. B. bei Bauchoperationen vorfindet, ist ein prinzipielles Problem der Standardisierung und damit der Durchführbarkeit von prospektiven Studien in der Chirurgie, das auch mit Fluchtklauseln nur teilweise gelöst werden kann und auf Grund von praxisbezogenen Aussagen auch nicht nur auf diese Weise angegangen werden soll.

### 4. Probleme bei der Vor- und Nachuntersuchung

Standardisierte Fragebögen zur Erfassung der prä- und postoperativen Anamnesen mit Selbsteinstufung des Patienten vermeiden weitgehend eine suggestive Beeinflussung. Ihr Problem besteht aber darin, daß ohne sorgfältige Anleitung (und damit mögliche Übertragung eines Vorurteils) oft nur ungenaue Auskünfte hinsichtlich der Art, Intensität und Dauer der Beschwerden erhalten werden. Entsprechend schwierig ist dann die Definition klinischer Parameter, wie Diarrhoe, Dumping etc. (vgl. [4]). Eine zweifache Ausfüllung des Fragebogens, zunächst ohne, dann mit dem Untersucher, wurde in unserer Studie [7] für das günstigste Verfahren gehalten. Die Bewertung beider Ergebnisse erfolgte dann „blind“ durch eine dritte Person im Untersucherteam.

Die klinisch-chemische Untersuchung verlangt Qualitätskontrolle im Labor, die aber z. B. für die Magensekretionsteste nur bedingt durchführbar ist. Qualitätskontrolle läßt sich zwar für die Titration der Magensäure mit 0,1 N NaOH aufstellen, nicht ohne weitere aber für die Aspiration des Magensaftes, die wohl den größten Teil der Streuung und des Fehlers dieser Methoden beinhalten [1, 2, 8].

Eines der größten Probleme stellt schließlich die Kostenfrage für eine meist aufwendige Nachuntersuchung dar, die nur zum Teil von der kassenärztlichen Vereinigung gebilligt werden. Bei Patienten mit Beschwerden ist eine Kontrolle immer gerechtfertigt, bei denen aber, die nach klinisch und klinisch-chemischen Kriterien ein gutes Ergebnis der Operation aufweisen, fallen die Kosten der Nachuntersuchung den ohnehin schmalen Wissenschaftsetats zur Last. Hier sollte sich die Einsicht durchsetzen, daß ärztlich kontrollierte Anwendung von Therapieverfahren dem Patienten nützt und durch die Erkennung von objektiv besseren Behandlungsmethoden letztlich Kosten sparen hilft.

### Literatur

1. Baron, J. H.: The clinical use of gastric function tests. *Scand. J. Gastroent.*, Suppl. **6**, 9 (1970).
2. Checketts, R. G., Gillespie, J. E., Kay, A. W.: Insulin potentiation of the augmented histamine response. *Gut* **9**, 683 (1968).
3. Goligher, J. C., Pulvertaft, C. N., Watkinson, G.: Controlled trial of vagotomy and gastro-enterostomy, vagotomy and antrectomy and subtotal gastrectomy in elective treatment of duodenal ulcer: interim report. *Brit. med. J.* **1964I**, 455.
4. Goligher, J. C., Pulvertaft, C. N., Irvin, T. T., Johnston, D., Walker, B. E., Hall, R. A., Willson-Peppers, J., Matheson, T. S.: Five-to eight years results of truncal vagotomy and pyloroplasty for duodenal ulcer. *Brit. med. J.* **1972I**, 7.
5. Johnsons, Grizzle, J. E., Postlethwait, R. W.: Veterans administration cooperative study of surgery for duodenal ulcer. *Arch. Surg.* **101**, 391 (1970).
6. Seidel, W.: Operationstechniken bei der Vagotomie zur Behandlung des chirurgischen Duodenalulkus. Spezielle Operationslehre (Zenker, Ed.) (im Druck).
7. Seidel, W., Troidl, H., Lorenz, W., Rohde, H., Richter, H., Hamelmann, H.: Eine prospektive, kontrollierte Studie über eine standardisierte Operationsauswahl und Operationstechnik der selektiven Vagotomie beim chronischen Duodenalulkus. *Klin. Wschr.* (in Druck).
8. Troidl, H., Lorenz, W., Hegewald, C., Rohde, H., Acker, G., Seidel, W.: Präzision von Magensekretionstesten bei der chirurgischen Therapie des Ulkusleidens. *Langenbecks Arch.* (in Druck).

Prof. Dr. W. Lorenz  
Chirurgische Univ.-Klinik  
Abt. für exp. Chirurgie u.  
pathol. Biochemie  
D-3550 Marburg a. d. Lahn  
Robert Koch-Str. 8  
Bundesrepublik Deutschland