



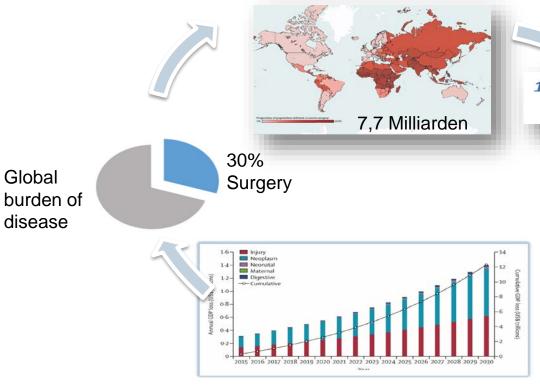
# Entwicklung der klinisch-chirurgischen Forschung in den letzten 30 Jahren

Prof. Dr. Markus K. Diener





#### **Chirurgie: Global Burden of Disease**



16.9 million lives lost due to surgical conditions in 2010

Region	Estimated annual unmet surgical need of region (surgical cases)
Caribbean	131 050
Central Asia	910 432
Central Europe	678 358
Central sub-Saharan Africa	4 192 980
East Asia	27 956 507
Eastern sub-Saharan Africa	17 555 748
North Africa and Middle East	2 115 011
Oceania	55 196
South Asia	57 791 550
Southeast Asia	12 480 939
Southern sub-Saharan Africa	291 000
Western sub-Saharan Africa	18 909 507
Global total	143 068 278





## **Evidenzbasierte Chirurgie**

#### Herausforderung

- 234 Millionen Operationen pro Jahr, weltweit
  - Mehr op. Eingriffe als Geburten
- Ca. 7 Millionen Komplikationen pro Jahr
- Ca. 1 Millionen Chirurgie-assoziierte Todesfälle

70% aller Länder haben keinen geregelten Zugang zu Daten bzgl.
 Mortalität, Morbidität und Resultaten klinischer Forschung

Weiser TG, Makary MA, Haynes AB, Dziekan G, Berry WR, Gawande AA; Safe Surgery Saves Lives Measurement and Study Groups. Standardised metrics for global Surgical surveillance. Lancet. 2009 Sep 26;374(9695):1113-7.





#### Die Gegenwart: Medizin auf dem Prüfstand





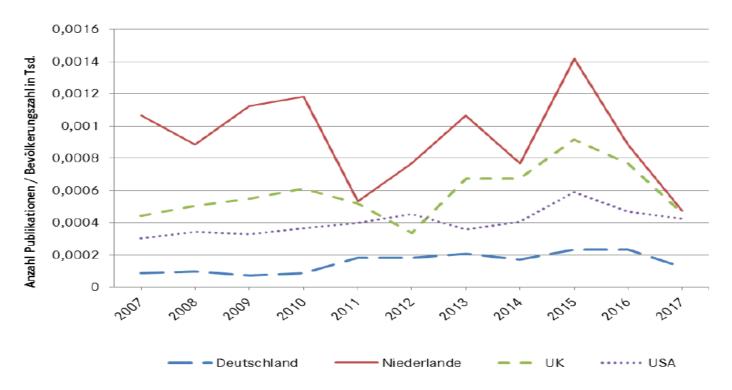
Ohne wiss. fundierte Kenntnis der Behandlungseffektivität

# KANN KEINE ENTSCHEIDUNG

getroffen werden, welche Operation nötig ist und welche nicht



#### Publizierte klinische Studien in JAMA, Lancet und NEJM



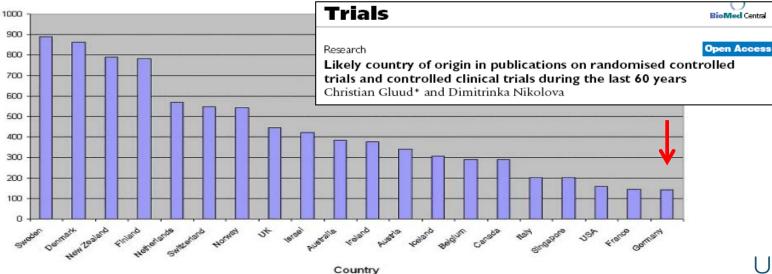
Positionspapier zur Förderung klinischer Studien des Dt. Wissenschaftsrates 2018



#### Leistet sich Deutschland klinische Forschung?

 DFG & BMBF: ca. 30 Mill. € für klinische Studien und Sytematic Reviews / Jahr

Number of publications on clinical trials per million inhabitants per country





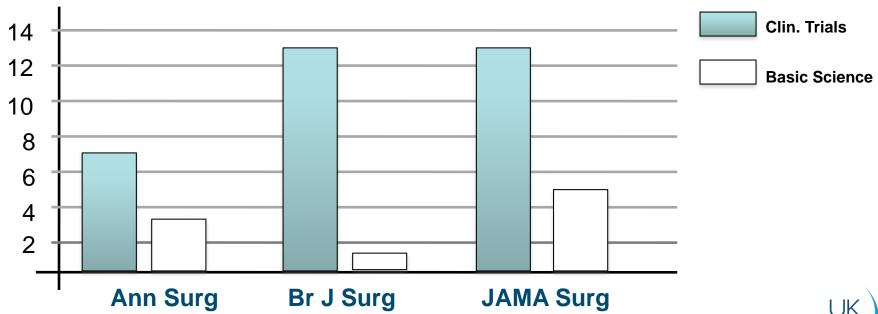
#### Chirurgische Forschung in Schieflage?

#### THE LANCET Search for in All Fields Advanced Se GO Home | Journals | Specialties | Clinical | Global Health | Audio | Conferences | Information for | Healt < Previous Article | Next Article > The Lancet, Volume 347, Issue 9007, Pages 984 - 985, 13 April 1996 doi:10.1016/S0140-6736(96)90137-3 (?) Cite or Link Using DOI Surgical research or comic opera: questions, but few answers Richard Horton



#### Attraktivität klinischer Studien in der Chirurgie

Klinische Studien versus Grundlagenarbeiten [most cited]





#### **Inhalt**

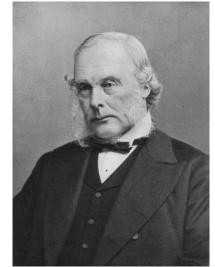
- Chirurgische Revolutionen
- Die Entwicklung der Evidenzbasierten Chirurgie
- Methodologische Forschung in der Chirurgie
- Beispiele chirurgischer Studien
- Aktuelle Entwicklungen

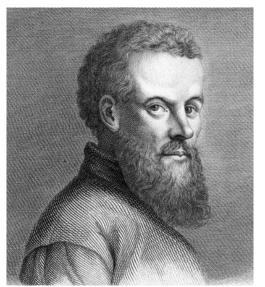




#### Chirurgische Revolutionen

- Beschreibung der Anatomie
  - Vesalius: De humani corporis fabrica, Basel 1543
- Hygiene
  - Joseph Lister 1840: Antisepsis
- Anästhesie
  - Äthernarkose 1842









#### Irrtümer in der Medizin

#### Bis 19. Jahrhundert:

- Teerhaltiges Wasser in der Therapie von Skorbut und Pocken (18. Jhdt.)
- Alkohol und Opium in der Behandlung sämtlicher Krankheiten (18. Jhdt.)
- Aderlässe

#### Im 20. Jahrhundert:

- Hämodialyse in der Behandlung der Schizophrenie
- Hysterektomie bei Hysterie
- Ozontherapie
- Verjüngungskuren
- Homöopathie







# **Evidenz-basierte Chirurgie?**

Ideen und Konzepte





Evidenz









#### Revolution früher – Innovation heute

- Beschreibung der Anatomie
- Hygiene
- Anästhesie



- Maschinenperfusion
- Operationsroboter
- Motorisierter Stapler

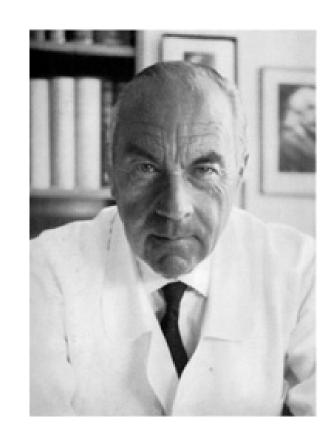
# Bahnbrechende Innovationen





# Spannungsfeld Innovation und Evaluation

Rudolf Nissen: "Wenn ich nach 20 Eingriffen nicht weiß, ob eine Operation gut ist, so weiß ich es nach 2000 auch nicht."



Weber S, Haverich A. [Pioneering surgical innovations in Germany: Part 1: generation of medical evidence]. Chirurg 2016: 87: 423–432





# Spannungsfeld Innovation und Evaluation

«Evaluation in Form von kontrollierten Studien stellen bei der Einführung bahnbrechender chirurgischer Innovationen keine Alternative dar» S. Weber · A. Haverich

Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

#### Bahnbrechende chirurgische Innovationen in Deutschland

**Teil 1: Generierung medizinischer Evidenz** 

# Bahnbrechende Innovationen

Weber S, Haverich A. [Pioneering surgical innovations in Germany: Part 1: generation of medical evidence]. Chirurg 2016: 87: 423–432





# Spannungsfeld Innovation und Evaluation

# SDGC/ CHIR-Net:

# Es gibt **keine**Innovation ohne Evaluation!

Probst P et al. Innovationen und Evaluation in der Chirurgie. Klinikarzt 2018; 47: 304-307







#### **IDEAL Collaboration**

#### den Innovationsprozess wissenschaftlich begleiten

<b>I</b> DEA	DEVELOPMENT	<b>E</b> XPLORATION	ASSESSMENT	LONGTERM
Proof of concept	Safety, Efficacy	Efficacy / Effectiveness	Comparative effectiveness	Quality assurance
Single patients	10-30 series	100 patients	100-1000 pat.	>1000 patients
First-in-man Study	Case series	Prospective, observational study	Randomised controlled trial	Multicenter RCT

McCulloch, Cook, Altman, Heneghan and Diener; BMJ 2013





#### Innovation und Evaluation

- Schädliche Innovation ist kontraproduktiv
- Risikoprodukte müssen klinisch evaluiert werden
- Was ist zu viel? Was ist zu wenig? Ohne Evidenz bestandslos
- Fehlender Zusatznutzen = Innovationsbremse
- Fehlender Zusatznutzen = ökonomischer Nonsense

Finanzielle Lösung dieses Problems?



# Das Studienzentrum der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (SDGC)

www.sdgc.de







#### Vernetzung

SDGC & CHIR-*Net*: Studienzentrum und Studiennetzwerk der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGCH).<sup>1</sup>

- Etablierung einer Infrastruktur für klinische Studien in der operativen Medizin
- Planung, Durchführung und Auswertung von multizentr.
   klinischen Studien zum Vergleich operativer Verfahren
- Einbringen von Patienten in die Multicenterstudien des Netzwerkes
- Aus-, Fort- und Weiterbildung von Studierenden, Chirurgen und Studienpersonal



Neudecker J et al. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 2015;109(3):211-7





#### Studien des CHIR-Net

40 CHIR-Net-Studien = multizentrische randomisiert-kontrollierte Studien

rekrutierend	Rekrutierung beendet/Follow-up/ Auswertung	vorzeitig beendet	beendet/ publiziert
AWARE	CERTIFY		
BariSurg	C₀CStom	ABC	BaFo
DiaSurg 2	CONTINT	AFIC	ChroPac
IOWISI	DiaFu	ORCHID	CLIVIT
RELY	GAST-05	Damage	DISPACT
PERCOG	NEUROS	Control	EPO in burns
PONIY	PAKMAN	DOESAK pN1	HASTA
WOPP	PATRONUS	ISAW	INSECT
	PORTAS-3	PERCAT01	Perfusionsstudie
	SAWHI-V.A.C.	ProNaviC I	PRIMA
	SYNCHRONOUS		PROUD
	TransValid-A		RecoPanc
			TOPAR-Pilot





## Methodologische Forschung in der Chirurgie







## Verblindung



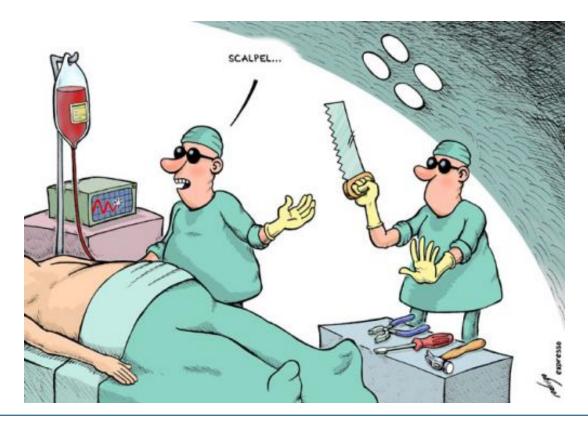








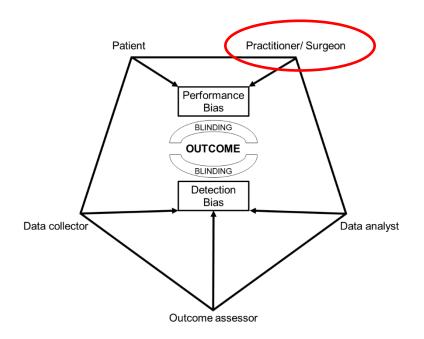
## Verblindung - Der blinde Chirurg







#### Verblindung



Langenbeck's Archives of Surgery (2019) 404:273–284 https://doi.org/10.1007/s00423-019-01761-6

#### SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSIS

#### Evidence-based recommendations for blinding in surgical trials

Pascal Probst <sup>1,2</sup> • Steffen Zaschke <sup>1,2</sup> • Patrick Heger <sup>1,2</sup> • Julian C. Harnoss <sup>1,2</sup> • Felix J. Hüttner <sup>1,2</sup> • André L. Mihaljevic <sup>1,2</sup> • Phillip Knebel <sup>1,2</sup> • Markus K. Diener <sup>1,2</sup>

Blinding	Blinding	Blinding
in	in	in
Surgical	Surgical	Surgical
Protocols	RCT	SR





### Die spezielle Kontrollgruppe: Placebo











#### Offenlegung potentieller Interessenkonflikte



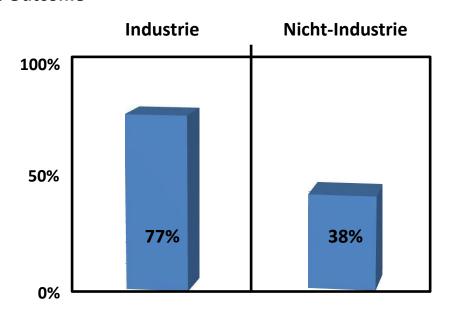
"You are completely free to carry out whatever research you want, so long as you come to these conclusions."





#### Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

#### **Positives Outcome**



Industry Bias in Randomized Controlled Trials in General and Abdominal Surgery

ORIGINAL ARTICLE

An Empirical Study

Pascal Probst, MD,\*† Phillip Knebel, MD,\*† Kathrin Grummich, HD,† Solveig Tenckhoff, PhD,†
Alexis Ulrich, MD,\* Markus W. Büchler, MD,\* and Markus K. Diener, MD\*†

Odds ratio = 5.32 (95%-KI: 2.60 bis 10.88; p<0.001)

Probst. Industry bias in randomized controlled trials in general and abdominal surgery. Ann Surg. 2016 Jul;264(1):87-92.





#### Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

#### **Industry bias!**

Interessenkonflikte, speziell monetäre, sind wichtig für die kritische Beurteilung der Studienvalidität.

Transparenz in der Forschung!





## Beispiele chirurgischer Studien







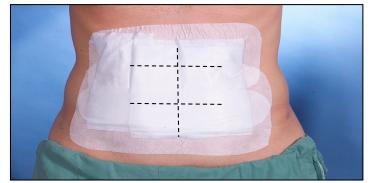
#### Längs vs. Quer? Verblindung chir. Studien

Midline Versus Transverse Incision in Major Abdominal Surgery A Randomized, Double-Blind Equivalence Trial (POVATI: ISRCTN60734227)

**TABLE 4.** Secondary End Points (Follow-Up ITT Population)

	Incision		Fisher	
	Transverse No. (%)	Midline No. (%)	Exact Test	
30-d follow-up				
No. patients	99 (100)	100 (100)		
Wound infection	15 (15)	5 (5)	0.02	
Burst abdomen	1(1)	0 (0)	0.50	
Postoperative pulmonary complication	17 (17)	13 (13)	0.43	
Mortality	2(2)	2(2)	0.99	
1-yr follow-up				
No. patients	69 (100)	79 (100)		
Incisional hernia	8 (12)	13 (16)	0.48	
Mortality	23 (24)*	15 (15)*	0.15	

#### Unizentrisch, 200 Patienten



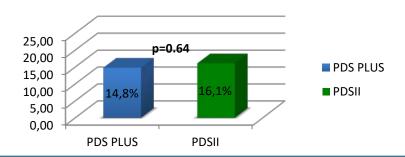
# Effectiveness of triclosan-coated PDS Plus versus uncoated PDS II sutures for prevention of surgical site infection after abdominal wall closure: the randomised controlled PROUD trial



Markus K Diener, Phillip Knebel, Meinhard Kieser, Philipp Schüler, Tobias S Schiergens, Vladimir Atanassov, Jens Neudecker, Erwin Stein, Henryk Thielemann, Reiner Kunz, Moritz von Frankenberg. Utz Schernikau, Jorg Bunse, Boris Jansen-Winkeln, Lars I Partecke, Gerald Prechtl, Julius Pochhammer, Ralf Bouchard, René Hodina, K Tobias E Beckurts, Lothar Leißner, Hans-Peter Lemmens, Friedrich Kallinowski, Oliver Thomusch, Daniel Seehofer, Thomas Simon, Alexander Hyhlik-Durr, Christoph M Seiler, Thilo Hackert, Christoph Reissfelder, René Hennig, Colette Doerr-Harim. Christina Klose. Alexis Ulrich, Markus W Büchler

- Triclosan-beschichtetes PDS Plus vs. PDS 2
- Primärer Endpunkt: Wundinfekt nach 30 Tagen
- 1200 randomisierte Patienten / 24 Zentren

#### Wundinfekt











#### Studien zum Wundinfekt nach med. Lap.:

#### **Evidence in Context**

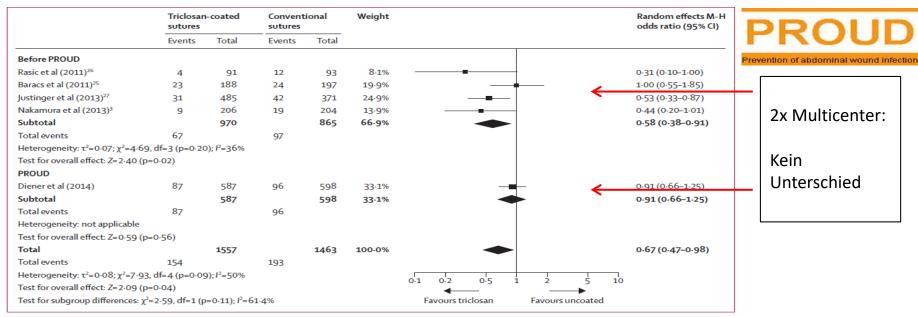


Figure 3: Meta-analysis of randomised trials comparing triclosan-coated continuous sutures with uncoated standard continuous sutures for abdominal fascia closure after midline laparotomy

M-H=Mantel-Haenszel, OR=odds ratio.





## Aktuelle Entwicklungen



Robotik



Big Data



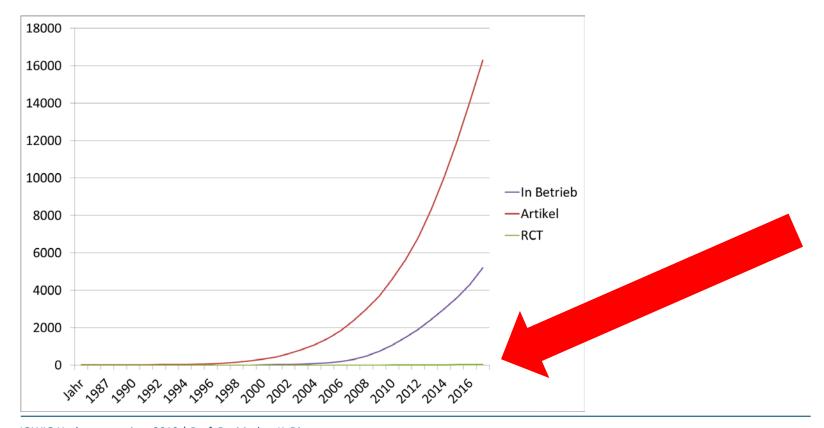


**Knowledge Management** 





#### Roboter versus Evidenz





#### Roboter versus Evidenz

MEGATREND ROBOTIK

#### Roboter erobern die OPs

Roboter-Chirurgie revolutioniert die Operationssäle. Für Patienten verspricht sie bessere Ergebnisse und kürzere Genesungszeiten, für Investoren eine attraktive Anlagechance, meint Walter Liebe, Investmentstratege bei Pictet Asset Management.

WALTER LIEBE // 24.07.2018 // 🖾 PDF



#### Roboter versus Evidenz

#### Original Article

#### Assessment of Conflicts of Interest in Robotic Surgical Studies

Validating Author's Declarations With the Open Payments Database

Sunil V. Patel, MD, MSc,\*†‡ David Yu, MD,\* Basheer Elsolh, MD,† Ben M. Goldacre, MD, MSc,‡ and Garrett M. Nash, MD, MPH§

**Conclusions:** We found that it was common for payments from Intuitive to be undeclared in robotic surgery articles. Mechanisms for accountability in COI reporting need to be put into place by journals to achieve appropriate transparency to those reading the journal article.

Ann Surg 2018;268:86-92





# Big data – real world data?



Bestrebung randomisiertkontrollierte Studien durch Register zu ersetzen.

#### **Argumente:**

- Schneller
- Kosten
- "Real World"



## Big Data – real world data











# Big data – real world data



#### **Gegenargumente:**

- Bias unkontrolliert (v.a. Selektionsbias)
- Vollständigkeit fraglich
- Begleittherapie unterschiedlich
- Klinisch irrelevante
   Unterschiede werden statistisch signifikant.

#### Kann den RCT für gezielte Fragestellungen nicht ersetzen!

