



PATIENTENREGISTER FÜR DIE NUTZENBEWERTUNG

Kein Ersatz für randomisierte Studien

Patientenregister-Daten sind für die Klärung von Ursache-Wirkungs-Zusammenhängen und somit für die Nutzenbewertung ungeeignet. Ihre sonst unstrittigen Potenziale erfüllen sich nur bei Ausschöpfung anspruchsvoller Qualitätsanforderungen.

Jürgen Windeler, Jörg Lauterberg, Beate Wieseler, Stefan Sauerland, Stefan Lange

Verbreitet wird in letzter Zeit der Eindruck erweckt, dass mithilfe von Analysen sogenannter „real world data“ aus Routinedatenbeständen und medizinischen Registern Fragen nach Nutzen und Schaden von Arzneimitteln, Medizinprodukten und anderen medizinischen Interventionen schneller, kostengünstiger oder gar glaubwürdiger beantwortet werden können als mit klinischen Studien. Im gesundheitspolitischen Raum scheint entsprechend die Zahl der Befürworter zu wachsen, die solche Informations- und Datenquellen für Zulassungs-, Finanzierungs- und Gestaltungsentscheidungen in der Gesundheitsversorgung stärker nutzen wollen.

Dabei würde bereits ein Blick in die jüngere Geschichte der internationalen Gesundheitsforschung – beispielsweise die der gescheiterten „Outcomes-Forschung“ in den USA (1, 2) – zeigen, dass hier kein allzu großer Optimismus angebracht ist.

Was sind Register?

Frei übersetzt definieren die Autoren des ersten Standard-Handbuchs dazu (3) ein Patientenregister als ein organisiertes System, das mit der Methodik einer Beobachtungsstudie einheitliche Daten (klinische und andere) sammelt, die bei definierten Populationen von Erkrankten, Exponierten oder Merkmalsträgern der Evaluation festgelegter Endpunkte dienen, und das vorab bestimmte

wissenschaftliche, klinische oder programmatische Zwecke verfolgt. Genauer betrachtet handelt es sich bei Registern nicht um Studien, sondern um patientenbezogene Datensammlungen unterschiedlichster Art und Zweckbestimmung. Entsprechend vielgestaltig sind Patientenregister und ihre Auswertungen in der Praxis. Sie lassen sich nach Haupttypus grob unterscheiden, auch wenn fallweise Überlappungen existieren. So können krankheitsbezogene Register (zum Beispiel [4]) und prozedur- oder produktspezifische Register unterschieden werden (zum Beispiel [5, 6]). Obschon mit Registern gleichzeitig mehrere Zielsetzungen verfolgt werden können, lässt sich häufig ein Hauptzweck

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Köln:
Prof. Dr. med. Windeler,
Dr. med. Dipl.-Psych.
Lauterberg,
Dr. rer. nat. Wieseler,
Priv.-Doz. Dr. med.
Sauerland, MPH,
Priv.-Doz. Dr. med.
Lange

identifizieren, so zum Beispiel bei Registern, die vorrangig epidemiologischen Zwecken (zum Beispiel [7]), der Sicherung von Behandlungsqualität (zum Beispiel [8, 9]) oder der Erfassung der Auswirkungen zum Beispiel von Gefahrstoffexpositionen (zum Beispiel [10]) dienen.

Große Erwartungen

Während in historischer Perspektive mit krankheitsbezogenen Registern (zum Beispiel Tuberkuloseregister) vor allem im Bevölkerungsbezug epidemiologische Zusammenhänge und Unterschiede in Ausbreitung und Verlauf von spezifischen Erkrankungen dargestellt und untersucht wurden, rücken seit einigen Jahrzehnten auch vermehrt andere Zielstellungen bei Patientenregistern in den Fokus. Hierzu gehören zum einen ergänzende Beiträge zur klinischen Forschung durch, so die Vorstellung, unverfälschte, realitätsnahe Abbildung von Sicherheit und Wirksamkeit medizinischer Maßnahmen im Versorgungsalltag. Weitere Ziele sind die Sammlung und Analyse von Daten für Zwecke der Qualitätssicherung, der Versorgungsplanung und der gesundheitsökonomischen Evaluation. Alle diese Ziele sollen erreicht werden durch vollständigen und unselektierten Patienteneinschluss mit langen Beobachtungszeiten, sodass „natürliche“ Krankheitsverläufe studiert, wichtige Prognosefaktoren identifiziert und seltene oder zeitlich verzögerte Behandlungskomplikationen oder Produktprobleme als Schadenssignale entdeckt werden können (11). Daneben sollen Register durch den im Idealfall ungefilterten, breiten Patienteneinschluss auch Möglichkeiten bieten, Therapieeffekte im „Alltag“ zu beurteilen, Subgruppen von Patienten mit besonders gutem oder schlechtem Behandlungserfolg zu identifizieren, oder Erkenntnisse für Patientengruppen zu gewinnen, die wie hochbetagte, multimorbide Patienten in vielen klinischen Studien nicht vertreten sind.

Qualitätskriterien

Das Deutsche Netzwerk Versorgungsforschung (DNVF) hat 2010 in einem Memorandum Qualitätskriterien für medizinische Register for-

muliert (12). Dort wird festgestellt, dass bei den zumeist freiwilligen Verfahren ohne gesetzliche Grundlage eine ausreichende Registerqualität in Hinsicht auf Vollständigkeit, Vollständigkeit und Validität der Daten nicht ohne eine hohe Akzeptanz bei Patienten und meldenden Einrichtungen erreichbar ist. Dass der Aufbau hoch qualitativer Register (3, 12, 13) zumeist einen jahrelangen Vorlauf hat und kontinuierlicher Verbesserungsprozesse bedarf, zeigen die Erfahrungen in Skandinavien mit einer Vielzahl gut funktionierender Patientenregister. Die Umsetzung der klinischen Krebsregister in Deutschland zeigt die vielfältigen Herausforderungen auf, die die Schaffung einer national vollständigen Pflichtregistrierung selbst bei gesetzlicher Verankerung und geregelter Förderung in einem föderalen System mit sich bringt (14).

Nicht erfüllte Datenqualität

Unvollständige und nicht valide Daten stellen ein Hauptproblem von Patientenregistern dar. Es verwundert daher nicht, dass zum Beispiel für die nationale Vollerhebung im dänischen krankenhausbasierten Patientenregister seit 1978 insgesamt 114 Studien allein zur Validierung der erhobenen Daten (zum Beispiel Diagnosen, Behandlungen) von über 8 Millionen Patienten durchgeführt wurden (15), zumeist durch Abgleiche der Registerdaten mit Krankenakten, aber auch mit anderen Datenquellen. Trotz insgesamt über die Jahre deutlich gesteigerter Datenqualität bezogen auf Gültigkeit und Vollständigkeit betragen auch in diesem Vorzeigeprojekt die gefundenen Übereinstimmungsraten zwischen Register und zur Validierung herangezogenen Quellen je nach Thema/Erkrankung zwischen unter 15 % bis zu 100 %.

Datenlücken in Patientenregistern sind nicht zufällig. Sie können daher in erheblichem Maße zu einer Ergebnisverzerrung („bias“) und somit falschen Schlussfolgerungen beitragen. Dabei muss zunächst bei Registern mit konsekutivem Einschluss und Vollerhebung gefragt werden, ob wirklich in allen Zentren alle Patienten nachprüfbar

eingeschlossen wurden. Sind etwa schwerstkranken Patienten bei notwendiger Einwilligung zur Registrierung unterrepräsentiert, oder wie im Berliner Herzinfarktregister die hochbetagten Frauen, weil sie nach Myokardinfarkt statt in der Kardiologie häufig auf anderen internistischen Stationen behandelt wurden (16)? Wichtig ist auch zu fragen, ob es bei Datenerhebungen im Follow-up auch in Registern eine den klinischen Studien vergleichbar sorgfältige Drop-out-Dokumentation gibt, damit nicht unbemerkt kränkere Patienten oder solche mit Unverträglichkeiten und Behandlungskomplikationen aus den beobachteten Kohorten öfter und früher ausscheiden.

Leider existiert keine auch nur halbwegs vollständige Übersicht über deutsche Patientenregister und somit auch nicht zur Praxis von Datenmanagement und Qualitätssicherung. Ein webbasiertes Registerportal (17) sollte Abhilfe schaffen, verzeichnet aber bedauerlicherweise seit seiner Veröffentlichung bislang nur einen Eintrag. Nur für einen Teil der Register ist veröffentlicht, wie dort Erhebung, Erfassung, Speicherung, Übermittlung, Prüfung und Bereinigung von Daten sowie deren Aufbereitung, Auswertung und Ergebnisdarstellung gestaltet sind. Dabei sind sich Registerfachleute und Biometriker einig darin, dass sich die grundsätzlichen Anforderungen an die Sicherung der Datenqualität und die hierfür betriebenen Aufwände in klinischen Studien und Registern nicht unterscheiden sollten, vielmehr wesentliche Studienstandards einer good clinical practice (GCP) auch für Register gelten sollten (18).

Keine sichere Bewertung

Wenngleich Patientenregister für epidemiologische Forschung, Qualitätssicherung, und auch andere Zwecke wichtige Beiträge liefern können, eignen sie sich regelhaft nicht für die Nutzenbewertung medizinischer Interventionen. Denn Register erlauben keinen validen Ergebnisvergleich von unterschiedlich behandelten Patientengruppen. Damit der Vergleich unverzerrt

Aussagen zu Nutzen und Schaden einer Intervention machen kann, muss nämlich sichergestellt werden, dass beide Gruppen in allen Merkmalen außer der jeweils angewendeten Behandlungsart gleich sind. Nur so können beobachtete Unterschiede tatsächlich kausal als Folge der Behandlung interpretiert werden. Es ist theoretisch gut begründet und allgemein akzeptiert, dass einzig eine Zufallszuweisung zu den Behandlungsgruppen (Randomisierung) die erforderliche strukturelle Gleichheit der Vergleichsgruppen gewährleistet. Nur so können ein ergebnisverzerrender Einfluss von bekannten und unbekanntem Störgrößen (Confounder) ausgeschaltet werden. Aus Registerdaten gebildete Vergleichsgruppen sind stark anfällig für solche Verzerrungen und daher für belastbare Nutzenbewertungen ungeeignet.

Denn welche Behandlung die ins Register eingeschlossenen Patienten im Versorgungsalltag erhalten, bestimmen behandelnde Ärzte zusammen mit Patienten nach einer Reihe von selten genau dokumentierten und manchmal kaum dokumentierbaren Kriterien. Älteren oder Patienten mit wichtigen Begleiterkrankungen wird vielleicht zu weniger invasiven oder nebenwirkungsreichen

Therapien geraten als Jüngeren, oder Patienten mit niedriger Schulbildung oder unzureichenden Kenntnissen der deutschen Sprache werden bei psychotherapeutischem Behandlungsbedarf andere Therapieformen empfohlen als Akademikern. Typischerweise basieren diese Auswahlmechanismen auf Merkmalen, die mit der Prognose assoziiert sind (siehe Kasten).

In einer solchen registertypischen Situation kann man zwar mit statistischen Verfahren versuchen, die Ergebnisse um Störeinflüsse zu bereinigen. Aber abgesehen davon, dass relevante Störgrößen mit Verzerrungspotenzial für Interventionsvergleiche in manchen klinischen Bereichen (noch) gar nicht bekannt sind, werden hoch relevante Confounder, selbst wenn sie bekannt sind, in Patientenregistern gar nicht oder nur sehr unzureichend erhoben. Dies gilt zum Beispiel für Komorbiditäten im Pflichtdatensatz der deutschen klinischen Krebsregister (19), sodass Begleiterkrankungen auch nicht später statistisch als Confounder kontrolliert werden können. Vergrößert man den Aufwand der Datenerfassung aber entsprechend, stoßen bei zunehmender Zahl berücksichtigter Confounder die bekannten Adjustierungsmetho-

den heutzutage weniger an IT-technische als an mathematisch-statistische Grenzen. Der Fall, dass so große („dramatische“) Behandlungsunterschiede in Registerdaten gezeigt werden können, dass sie nicht mehr nur durch Verzerrungseinflüsse erklärt werden können, ist empirisch sehr selten (20) und schon von daher keine gute Zielsetzung für Register.

Neben dem Hauptproblem unzureichend kontrollierbarer Ergebnisverzerrung fehlen in den Registerdatensätzen häufig wichtige Endpunkte für eine Nutzenbewertung. Beispielsweise erhebt kaum ein Register routinemäßig von Patienten berichtete Ergebnisse (PRO = patient reported outcomes), etwa Daten zur Lebensqualität oder Wiedererlangung von Fähigkeiten zur gesellschaftlichen Teilhabe. Solche Daten wären aber wegen fehlender Verblindung ohnehin für eine Nutzenbewertung kaum geeignet.

In der Debatte um den Nutzen von Produkt- und Patientenregistern wird häufig ihr Vorteil zur Detektion von Schadensignalen durch die Langzeitbeobachtung genannt. Dabei sind die Begriffsteile „-signal“ und „Langzeit-“ wichtig. Für ein Signal reichen Daten guter Register aus und für Langzeitverläufe (zum Beispiel

Aktuelles Beispiel für ein Patientenregister

Hängen eine tracheale Intubation während der Notfallbehandlung eines Herzstillstandes im Krankenhaus und die Überlebenschance zusammen? Diese Frage versuchte eine Studie aus den USA zu beantworten (36). Die Autoren werteten dazu retrospektiv für die Jahre 2000 bis 2014 die Daten einer großen Kohorte von 108 079 Patienten aus, die in einem zu Qualitätssicherungszwecken betriebenen Register von 668 Krankenhäusern erfasst worden waren. Mittels eines zeitabhängigen Propensity-Score Matching Verfahrens verglichen die Untersucher jeweils statistisch gebildete Paare von Patienten, die sich in einer Vielzahl erfasster Merkmale sehr ähnlich waren und in ein und derselben Minute der Wiederbelebungsmaßnahmen (1–15 Minuten) entweder intubiert worden waren oder nicht. Das Gesamtüberleben der intu-

bierten Patienten war mit 16,3 Prozent geringer als das der nichtintubierten Patienten (19,4 Prozent). Auch die Ergebnisse anderer Endpunkte fielen günstiger für nichtintubierte Patienten aus. Kann man nun aus den Ergebnissen die Empfehlung ableiten, dass bei Notfallereignissen im Krankenhaus mit Herzstillstand auf eine (frühe) tracheale Intubation verzichtet werden sollte? Der Herausgeberkommentar (37) zu dieser Studie ist diesbezüglich deutlich vorsichtiger als die Autoren selbst. Denn das Ergebnis der vorliegenden Studie bietet zahlreiche Interpretationsprobleme. Es könnte auch durch „confounding by indication“ zustande gekommen sein, was heißt, dass (früh) intubierte Patienten sich doch durch eine größere Krankheitschwere auszeichnen, die durch die Registerdaten nicht ausreichend abgebildet ist. Weniger

schwere Fälle, bei denen das Notfallteam die Intubation glaubt hinauszögern zu können, erlangen dann eventuell auch eher wieder eine spontane Kreislauffunktion, bevor sie als intubiert beatmete Patienten den zahlreichen Komplikationsrisiken einer mechanischen Ventilation ausgesetzt würden. Auch erlauben diese Analysen von Registerdaten keine Aussagen dazu, ob Notfallmediziner, die zu früher Intubation neigen, nicht auch im weiteren Notfallmanagement invasivere, potenziell schädlichere Interventionen zur Anwendung bringen. Derek Angus, der Verfasser des Editorials, kommt daher zu dem Schluss, dass man diese hoch relevante klinische Fragestellung mittels randomisiert-kontrollierter Studien, durchaus auch als RRCT auf Basis des vorhandenen Registers, prospektiv beantworten sollte.

Standzeiten von Prothesen) gibt es oft gar keine andere Möglichkeit (und wenn die Prothese bricht, stellt sich die Kausalitätsfrage auch nicht). Wesentlich ist dann, dass mindestens adjustierte Vergleiche zwischen Behandlungsarten und Produkten durchgeführt werden wie zum Beispiel in den skandinavischen Endoprothesenregistern (21, 22). Um aber einen Kausalitätsnachweis zu führen, gilt wie für den Nutznachweis auch für Mängel und Schäden, dass hierfür RCT das geeignetste Instrument sind.

Registerbasierte RCTs

Die Idee, randomisiert-kontrollierte Studien in Kombination mit Registern durchzuführen, um deren jeweilige Vorteile zu bündeln und Schwächen zu kompensieren, ist nicht neu (23–26). Aber erst in jüngerer Zeit gibt es mehr praktische Erprobungen mit zumeist skandinavischen Registern (27–31), oder entsprechende Planungen wie für die deutsch-österreichische CLIP-ID-AS2-Studie im Bereich der Infektionsprävention (31). Aktuell wird auch vorgeschlagen, diesen Weg zum Beispiel in der Onkologie systematisch für die Post-Zulassungs-Studien zu beschreiben (32), anstatt auf unsichere „real world data“ zu setzen. Dabei scheint es müßig darüber zu streiten, ob RRCT nun eine pragmatische Variante der randomisiert kontrollierten Studien sind oder eine besondere Nutzungsvariante hochwertiger Patientenregister. Wichtiger ist, dass sich in der Tat einige Stärken dieses Forschungsansatzes erkennen lassen. Dazu gehören unter der Voraussetzung, dass sowohl das Patientenregister und die randomisierte Studie hohen Qualitätsmaßstäben genügen, die Möglichkeiten

- zur sicheren Bestimmung von Ursache-Wirkungs-Beziehungen zwischen Behandlung und Ergebnissen durch die RCT-Komponente,
- zu wichtigen forschungspraktischen Vereinfachungen (zum Beispiel Infrastruktur, Rekrutierungsplanung, Datennutzung) und Kostenersparnissen für die RCTs,
- zur Identifikation analysebedürftiger Fragen durch vergleichende Betrachtung der RCT-Population und der übrigen Registerpopulation,



Foto: Lella-stock.adobe.com

- zur Langzeitbeobachtung von Interventionseffekten und -risiken durch die RCT-Population im Register sowie
- zur Identifikation klinisch relevanter Subgruppen in Bezug auf Nutzen und Schaden.

So wurden in der TASTE-Studie (27, 29) in vergleichsweise kurzer Zeit von etwa 12 000 registrierten Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt 7 244 in eine randomisierte Studie aufgenommen. Gemessen an der 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität wurde eine zusätzliche kathetergestützte Thrombusaspiration mit der alleinigen Koronarangioplastiebehandlung verglichen und dabei gleichwertige Behandlungsergebnisse festgestellt. Weil in Schweden alle Patienten mit akutem Herzinfarkt mit etwa 150 dokumentierten Variablen in ein öffentlich finanziertes Pflichtregister (SWEDEHEART) eingeschlossen werden, konnte diese industrieabhängige RCT angeblich für weit weniger als ein Zehntel der üblichen Kosten für einen eigenständigen RCT in über 30 teilnehmenden Zentren durchgeführt werden (29).

Als möglicherweise bahnbrechende Technologie für die klinische Forschung diskutiert (33), hat aber auch der RRCT-Ansatz Limitationen, die mit der extrem begrenzten Verfügbarkeit geeigneter Patientenregister

zusammenhängen (34). Sie hängen aber auch damit zusammen, dass alle mit einer Patientenrandomisierung verbundenen Herausforderungen grundsätzlich erhalten bleiben. Selbst RRCT-Befürworter (35) sprechen sich daher für die Durchführung traditioneller RCTs aus, wenn zum Beispiel neue Arzneimittel und Medizinprodukte ein engmaschiges und umfassendes Sicherheitsmonitoring mit komplexer begleitender Daten- und Befunderhebung verlangen, oder es auf eine hoch zuverlässige Erhebung und Bestätigung strikt definierter Endpunkte ankommt (zum Beispiel durch ein adjudication committee), die in der Registerroutine vermutlich nicht mit ausreichender Zuverlässigkeit erfasst werden können. Der registerbasierte RCT-Ansatz scheint sich also insbesondere für vergleichsweise einfache klinische Fragestellungen zu eignen.

Fazit

Patientenregister sind keine bequeme Abkürzung für medizinische Nutzenbewertungen. Wenn belastbare Evidenz für Nutzen und Schaden medizinischer Verfahren benötigt wird, und relevante Entscheidungen mit Auswirkungen auf Patientensicherheit und Ökonomie zu treffen sind, können medizinische Register aus prinzipiellen methodischen Gründen und mangels Verfügbarkeit und Qualität auch praktisch keine ausreichend sichere und verlässliche Informationsgrundlage bieten. Förderung und Durchführung prospektiv randomisiert-kontrollierter Studien, für bestimmte Fragestellungen auch registerbasiert denkbar, und die entsprechende Berücksichtigung ihrer Ergebnisse bleiben daher für Nutzenbewertungen in der evidenzbasierten Gesundheitsversorgung der Bevölkerung vorrangig.

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2017; 114 (16): A 783–6

Anschrift für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Jürgen Windeler, IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Im Mediapark 8, 50670 Köln, Juergen.windeler@iqwig.de

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/it1617
oder über QR-Code.



Kein Ersatz für randomisierte Studien

Patientenregister-Daten sind für die Klärung von Ursache-Wirkungszusammenhängen und somit für die Nutzenbewertung ungeeignet. Ihre sonst unstrittigen Potenziale erfüllen sich nur bei Ausschöpfung anspruchsvoller Qualitätsanforderungen.

Jürgen Windeler, Jörg Lauterberg, Beate Wieseler, Stefan Sauerland, Stefan Lange

LITERATUR

- Anderson C: Measuring what works in health care. *Science* 1994; 263: 1080, 2.
- Deyo RA: Promises and limitations of the patient outcome research teams: The low-back pain example. *Proc Assoc Am Physicians* 1995; 107: 324–8.
- Gliklich R, Dreyer N, Leavy M: Registries for evaluating patient outcomes: A user's guide. <http://daebl.de/PG59> (last accessed on 18 November 2016).
- Viomedo: DZHK Translationales Kardiomyopathie-Register. <http://daebl.de/KY54> (last accessed on 14. November 2016).
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie: StuDoQ/NOTES: nationales NOTES-Register der DGAV. <http://www.dgav.de/notes/> (last accessed on 14. November 2016).
- EPRD: das Endoprothesenregister. <http://www.eprd.de/> (last accessed on 14. November 2016).
- Kaatsch P, Spix C: German Childhood Cancer Registry: annual report 2015 (1980–2014). <http://daebl.de/AH27> (last accessed on 18. November 2016).
- Berliner Herzinfarktregister. <http://www.herzinfarktregister.de/> (last accessed on 14. November 2016).
- Akademie der Unfallchirurgie: Trauma-Register DGU. <http://daebl.de/SG53> (last accessed on 14 November 2016).
- Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung: Zentrale Expositionsdatenbank (ZED). <http://daebl.de/NR92> (last accessed on 14. November 2016).
- Buhr HJ, Holmer C, Klinger C, Lehmann KS: Nutzen versus Überinterpretation: am Beispiel der Register der GGAV/StuDoQ. *Zentralbl Chir* 2015; 140: 133–38.
- Müller D, Augustin M, Banik N, et al.: Memorandum Register für die Versorgungsforschung. *Gesundheitswesen* 2010; 72: 824–39.
- Zalatel M, Kralj M: Methodological guidelines and recommendations for efficient and rational governance of patient registries. *Ljubljana: National Institute of Public Health*; 2015.
- Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Gerken M, Benz S: Der Beitrag Klinischer Krebsregister für die Nutzenbewertung: Anforderungen und erste Ergebnisse. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2016; 112: 3–10.
- Schmidt M, Schmidt SA, Sandegaard JL, Ehrenstein V, Pedersen L, Sorensen HT: The Danish National Patient Registry: A review of content, data quality, and research potential. *Clin Epidemiol* 2015; 7: 449–90.
- Maier B, Gothe H, Kieschke J: Registerdaten. In: Swart E, Ihle P, Gothe H, Matu-siewicz D (eds.): *Routinedaten im Gesundheitswesen: Handbuch Sekundärdatenanalyse; Grundlagen, Methoden und Perspektiven*. Bern: Huber 2014; 234–44.
- Universitätsmedizin Mainz: metaRegDe: Verzeichnis der medizinischen Register in Deutschland. <https://metareg.imbei.de/home> (last accessed on 15. November 2016).
- Wegscheider K: Medizinische Register: Nutzen und Grenzen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2004; 47: 416–21.
- Bundesministerium für Gesundheit: Aktualisierter einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). *Bundesanzeiger Amtlicher Teil* 28. April 2014; B2.
- Pereira TV, Horwitz RI, Ioannidis JP: Empirical evaluation of very large treatment effects of medical interventions. *JAMA* 2012; 308: 1676–84.
- Varnum C, Pedersen AB, Kjærsgaard-Andersen P, Overgaard S: Comparison of the risk of revision in cementless total hip arthroplasty with ceramic-on-ceramic and metal-on-polyethylene bearings. *Acta Orthop* 2015; 86: 477–84.
- Varnum C, Pedersen AB, Makela K, et al.: Increased risk of revision of cementless stemmed total hip arthroplasty with metal-on-metal bearings. *Acta Orthop* 2015; 86: 491–7.
- Feit F, Brooks MM, Sopko G, et al.: Long-term clinical outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Registry: comparison with the randomized trial. *Circulation* 2000; 101: 2795–802.
- Olschewski M, Scheurlen H: Comprehensive Cohort Study: an alternative to randomized consent design in a breast preservation trial. *Methods Inf Med* 1985; 24: 131–4.
- Pocock SJ: The combination of randomized and historical controls in clinical trials. *J Chronic Dis* 1976; 29: 175–88.
- Sacristan JA, Soto J, Galende I, Hylan TR: Randomized database studies: a new method to assess drugs' effectiveness? *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 713–5.
- Frobert O, Lagerqvist B, Gudnason T, et al.: Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia (TASTE trial): A multicenter, prospective, randomized, controlled clinical registry trial based on the Swedish angiography and angioplasty registry (SCAAR) platform; study design and rationale. *Am Heart J* 2010; 160: 1042–8.
- Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir I, et al.: Instantaneous Wave-Free Ratio versus Fractional Flow Reserve guided intervention (iFR-SWEDEHEART): Rationale and design of a multicenter, prospective, registry-based randomized clinical trial. *Am Heart J* 2015; 170: 945–50.
- Lagerqvist B, Fröbert O, Olivecrona GK, et al.: Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014; 371: 1111–20.
- Rao SV, Hess CN, Barham B, et al.: A registry-based randomized trial comparing radial and femoral approaches in women undergoing percutaneous coronary intervention: the SAFE-PCI for Women (Study of Access Site for Enhancement of PCI for Women) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 857–67.
- Charité Universitätsmedizin Berlin: Drei-armige Cluster-randomisierte Dekolonisationsstudie im Rahmen des Gesamtvorhabens „Der Einfluss von Klimaveränderungen auf das Auftreten von Infektionen in

- Deutschland und Untersuchungen zur Dekolonisation". <http://daebl.de/TD81> (last accessed on 17. November 2016).
32. Grieve R, Abrams K, Claxton K, et al.: Cancer drugs fund requires further reform. *BMJ* 2016; 354: i5090.
 33. Lauer MS, D'Agostino RB Sr: The randomized registry trial: the next disruptive technology in clinical research? *N Engl J Med* 2013; 369: 1579–81.
 34. Li G, Sajobi TT, Menon BK, et al.: Registry-based randomized controlled trials: advantages, challenges and areas for future research. *J Clin Epidemiol* 20. August 2016 [Epub ahead of print].
 35. James S, Rao SV, Granger CB: Registry-based randomized clinical trials: A new clinical trial paradigm. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 312–6.
 36. Andersen LW, Granfeldt A, Callaway CW, et al.: Association between tracheal intubation during adult in-hospital cardiac arrest and survival. *JAMA* 2017; 317 (5): 494–506.
 37. Angus DC: Whether to intubate during cardiopulmonary resuscitation: Conventional wisdom vs Big Data. *JAMA* 2017; 317 (5): 477–478.