

Steffen Zschke

Dr. med.

## **Die Bedeutung der Verblindung in randomisiert-kontrollierten chirurgischen Studien: Systemische Übersichtsarbeit und Metaanalyse**

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Markus Diener

Durch die verschiedenen Formen des Bias werden die Ergebnisse medizinischer Studien beeinflusst und verlieren deswegen an Aussagekraft. Eine Form der Reduktion von Detectionbias und Performancebias stellen Verblindungsmaßnahmen dar, durch die die verschiedenen, in die Studie involvierten Personengruppen (Patienten, Operateur, Pflegepersonal, Outcome Assessor und Datenanalyst) keine Erkenntnis über die Studienarmzugehörigkeit haben. In Übersichtsarbeiten über nichtoperative Studien wurde der Effekt von Verblindung bereits untersucht. Die Studienlage zeigt mehrheitlich eine Assoziation von fehlender Verblindung und signifikanten Studienergebnissen. In operativen Studien sind die Möglichkeiten eine Verblindung umzusetzen und diese aufrechtzuerhalten deutlich schwieriger. Es gibt bisher keine Übersichtsarbeit, welche den Effekt von Verblindung in chirurgischen Studien untersucht hat. Ziel der vorliegenden Studie ist es daher, den Effekt von Verblindung in Studien der Allgemein- und Viszeralchirurgie zu untersuchen.

Als primärer Endpunkt, wurde untersucht, ob Studien mit einem hohen Risiko für Detection- oder Performancebias vs. Studien mit einem geringen oder unklaren Risiko für diese Bias mit signifikanten Studienergebnissen assoziiert sind. Das Detectionbias bezieht sich auf die Verblindung des Outcome Assessors, während das Performancebias sich auf die Verblindung der Patienten und des Personals bezieht. Als sekundärer Endpunkt wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Es wurden zudem vier Metaanalysen erstellt, welche getrennt für Performancebias und Detectionbias und ebenso getrennt nach binären und kontinuierlichen Endpunkten die Studienergebnisse gepoolt haben. Zuletzt wurden deskriptive Daten zu den Studien erfasst.

Von 32850 ursprünglich in der Literatursuche erfassten Studien, wurden 378 Studien in die systematische Übersichtsarbeit aufgenommen. Im primären Endpunkt gab es sowohl für das Detectionbias (OR 0.95; 95%-KI 0.52 – 1.65;  $p = 0.84$ ), als auch für das Performancebias (OR 1.53; 95%-KI 0.95 – 2.48;  $p = 0.081$ ) keine signifikanten Ergebnisse. In der Subgruppenanalyse, welche nur hohes vs. geringes Risiko für Performancebias (OR 1.92; 95%-

KI: 1.13 - 3.26;  $p = 0.015$ ) untersuchte und in der Subgruppenanalyse, welche hohes und unklares Risiko vs. geringes Risiko für Performancebias untersuchte (OR 1.73; 95%-KI: 1.14 - 2.64;  $p = 0.009$ ), gab es einen signifikanten Effekt. Von den vier untersuchten Metaanalysen, zeigte die Metaanalyse, welche das Performancebias von binären Studien untersucht, ein signifikantes Ergebnis ( $\text{Chi}^2 = 4.11$ ,  $p = 0.04$ ,  $I^2 = 75.7\%$ ). Bei der deskriptiven Auswertung der Studiendaten fiel der hohe Anteil an unklaren Verblindungsangaben auf (38%). Abgesehen vom Operateur war die Verblindung der anderen Personengruppe in über 70% der Studien möglich. Von diesen möglichen Studien wurde die Verblindung für die Patienten in 59%, für Outcome Assessoren in 57%, für Operateure in 46%, für Datenerheber in 30% und für die Datenanalysten in 7% der Fälle tatsächlich durchgeführt. In 42 Studien erfolgte die Verblindungsangabe ausschließlich im Studienprotokoll und nicht in der veröffentlichten Resultatpublikation. Der Anteil an Studien mit veröffentlichten Studienprotokollen und damit der Anteil an Studien mit Verblindungsangaben haben über die Jahre zugenommen.

Sowohl für Detectionbias als auch für Performancebias ließ sich keine direkte Assoziation mit signifikanten Studienergebnissen feststellen. Daher können chirurgische Studien, bei denen Verblindungsmaßnahmen nur schwer durchführbar sind, darauf verzichten. In Betrachtung der Subgruppenanalyse hohes vs. geringes Risiko für Performancebias und in Blick auf die Metaanalysen konnten für das Performancebias erhöhte Odds Ratios in Bezug auf eine Assoziation mit signifikanten Studienergebnissen gezeigt werden. Daher sollte eine Verblindung erfolgen, wenn diese leicht durchführbar ist. Bei einer kritischen Beurteilung chirurgischer Studien in systemischen Übersichtsarbeiten sollte der Effekt von Verblindung (insbesondere des Risikos für Detectionbias) auf die Studiengültigkeit allerdings nicht überbewertet werden. In Bezug auf die Untersuchung von Verblindung in chirurgischen Studien bildet diese Übersichtsarbeit einen Grundstein. Weitere Studien zu der Thematik sollten folgen.