

E. A. M. Neugebauer  
D. Stengel

Univ.-Prof. Dr. med. Prof. h.c. Edmund A. M. Neugebauer  
IFOM – Institut für Forschung in der Operativen Medizin  
Lehrstuhl für Chirurgische Forschung  
Fakultät für Gesundheit, Dept. Medizin  
Private Universität Witten/Herdecke gGmbH  
Ostmerheimer Str. 200, Haus 38  
51109 Köln

Priv.-Doz. Dr. med. Dirk Stengel, MSc(Epi)  
Ärztlicher Leiter Zentrum für Klinische Forschung  
Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie  
Unfallkrankenhaus Berlin  
Warener Str. 7  
12683 Berlin

### Einführung

Et bliev nix wie et wor (Es bleibt nichts wie es ist) lautet §5 des Kölschen Grundgesetzes. Dies ist eine der simplen Volksweisheiten der Kölner Bürger, die natürlich auch für die wissenschaftliche Entwicklung der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie in den 60 Jahren seit der Wiedergründung zutreffen. Dieses Kapitel möchte in zwei Bereichen, der Klinischen Forschung und der Versorgungsforschung, die Entwicklung der Unfallchirurgie über diese Jahre nachzeichnen. Der erste Teil beschreibt den langen Weg von Fallberichten/-serien als Versuch des Erkenntnisgewinns bis zur randomisierten kontrollierten klinischen Studie. Im zweiten Teil soll als ein Beispiel aus der heute aktuellen Versorgungsforschung die Entwicklung des TraumaRegister DGU zum international anerkannten Register mit seinen Möglichkeiten zur Verbesserung der Schwerverletztenversorgung dargestellt werden. Die Autoren legen Wert auf die Feststellung, dass die Auswahl der Bereiche und Beispiele subjektiv ist und ein Anspruch auf Vollständigkeit nicht abgeleitet werden kann. Wir meinen aber, dass die Dynamik des Faches Unfallchirurgie hierdurch exemplarisch deutlich wird. Im Berliner Sinne nu aba ran an de Buletten.

### Klinische Forschung: Von der Fallserie zur randomisierten Studie

*„Die Heilkunde wird eine Wissenschaft sein, oder sie wird nicht sein“*

Bernhard Naunyn [1]

### Klinische Forschung und Medizinischer Nutzen

Die Denkschrift der Deutschen Forschungsgemeinschaft aus dem Jahr 2000 teilt die Klinische Forschung in grundlagen-, krankheits- und patientenorientierte Forschung ein. Diese Aufteilung ist als Kontinuum zu verstehen. Die Entwicklung der klinischen Forschung in der Unfallchirurgie in den letzten 60 Jahren illustriert die synergetische Vernetzung und Überlappung der verschiedenen Teilbereiche im Sinne der translationalen Forschung.

Das aktuelle Spektrum auf dem Markt verfügbarer und klinisch etablierter Osteosynthese-Implantate repräsentiert eine aus derzeitiger Sicht nicht

Abb. 1 / Schwerverletzten-erhebungsbogen 1993

mehr zu verbessernde Endstrecke des Zusammenflusses theoretisch-biomechanischer, in-vitro, tierexperimenteller und klinischer Daten. Die klinische Forschung hat mit der Versorgungsforschung seit einigen Jahren einen neuen und nicht mehr wegzudenkenden Partner gefunden. Die Versorgungsforschung misst, was in der täglichen Praxis und in unselektierten Populationen von den in kontrollierten klinischen Studien nachgewiesenen Wirkungen einer Intervention übrig bleibt. Beide Forschungssäulen orientieren sich wesentlich am Begriff des Nutzens, der von den verschiedenen Akteuren im Gesundheitssystem naturgemäß unterschiedlich interpretiert wird. J. Windeler, der neu gewählte Leiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), definierte 2007 anlässlich der Jahrestagung des Deutschen EbM-Netzwerkes in seinem bekannten Minimalkonsens medizinischen Nutzen [2] als den

*1. medizinischen, 2. positiven und 3. kausalen Effekt einer Maßnahme i.S. Verbesserung des Krankheitsverlaufs, der Symptomatik oder Lebensqualität von Patienten in mehr als geringfügigem Ausmaß.*

Dies unterstreicht, dass klinische Forschung nicht länger „nur“ dem rein wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn und der Patientenversorgung, sondern auch übergeordneten gesellschaftspolitischen Entscheidungen verpflichtet ist. In diesem Subkapitel sollen weniger die im biomechanischen und

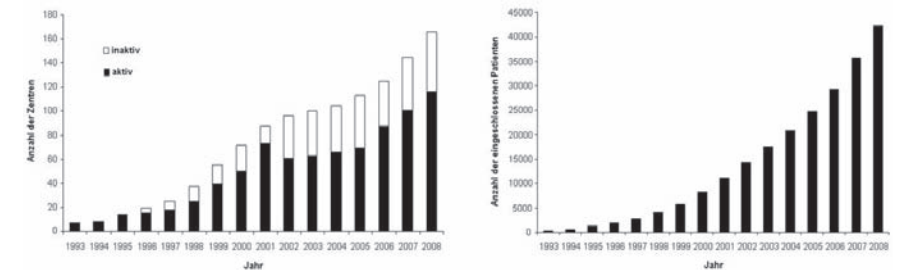


Abb. 2 / Entwicklung des TraumaRegisters DGU von 1993 bis 2008

molekularbiologischen Teil bereits ausführlich dargestellten grundlagen- und krankheitsorientierten Meilensteine, sondern vielmehr die Verschiebungen in der patientenorientierten Forschung dargestellt werden. Ein besonderer Schwerpunkt liegt naturgemäß auf klinischen Studien und den in den letzten Jahren zu beobachtenden dramatischen Veränderungen der Studienkultur und -landschaft in den operativen Fächern. Von besonderer Relevanz sind hierbei Untersuchungen zur Wirksamkeit therapeutischer Verfahren und der Genauigkeit diagnostischer Tests sowie deren systematische und quantitative Zusammenfassung (Meta-Analyse).

### Klinische Forschung in der Unfallchirurgie

Die jüngere Geschichte der klinischen Forschung in der Unfallchirurgie muss im Kontext der international geltenden ethischen, methodischen und rechtlichen Vorgaben und Rahmenbedingungen klinischer Forschung betrachtet werden. Im September 1948 wurde auf der 2. Generalversammlung des Weltärztebundes die Genfer Deklaration verabschiedet, welche die ethischen Prinzipien ärztlichen Handelns, aber auch diejenigen medizinischer Forschung festlegte und die Grundlage für spätere Richtlinien für die Forschung am Menschen wie beispielsweise Good Clinical Practice (GCP) darstellte. Im Oktober desselben Jahres wurde eine neue Ära wissenschaftlicher Medizin eingeleitet, die zwei fundamentalen wissenschaftlichen Prinzipien – der Suche nach Ursächlichkeit (Kausalität) und dem Vergleich –

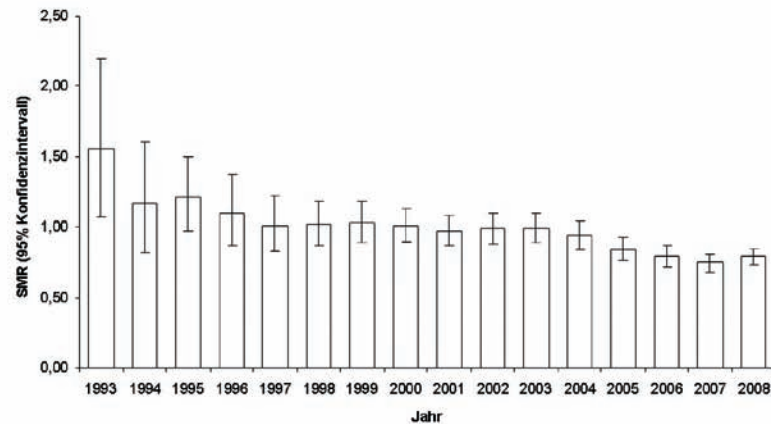


Abb. 3 / SMR = Standardisierte Mortalitätsrate, Verhältnis von tatsächlicher gegenüber erwarteter Letalität.  
Aus dem Jahresbericht 2008 des TraumaRegisters DGU

eine entscheidende Rolle zuwies. Im British Medical Journal wurde die erste klinische randomisierte Studie publiziert, inauguriert vom British Medical Council und dem berühmten Statistiker Sir Austin Bradford Hill [3]. Nach zufälliger Zuteilung von 55 und 52 Patienten mit Lungentuberkulose in einen Streptomycin- und einen Nulltherapiearm wurde unter antimikrobieller Therapie eine Reduktion der Sterblichkeit um 20% beobachtet. Bemerkenswert sind die ethischen Rahmenbedingungen dieser Studie. Die Zufallszuteilung erfolgte nicht nur aufgrund des methodisch bestechenden Prinzips der Gleichverteilung von biologischen Störfaktoren, sondern aufgrund des nur in geringen Mengen verfügbaren und teuren Streptomycins. Eine heute verpflichtende detaillierte Aufklärung von Patienten über mögliche Vorteile und Risiken der experimentellen Behandlung erfolgte im Vorfeld nicht. Patienten im Nulltherapiearm (Bettruhe, dem damaligen „standard of care“) wurden zudem überhaupt nicht informiert, dass sie sich in der Kontrollgruppe einer randomisierten Studie befänden.

Das Prinzip der Zufallszuteilung zu Behandlungsgruppen hielt sehr rasch auch in den operativen Fächern Einzug. In einer der ersten randomisierten chirurgischen Studien wurden, beginnend 1951, am Radium-Hospital in Kopenhagen Patientinnen mit Mammakarzinom entweder einer erweiterten radikalen Mastektomie oder einer einfachen Mastektomie, gefolgt von einer adjuvanten Bestrahlung, zugeführt [4]. Die 10-Jahres-Nachuntersuchung

bestätigte die Gleichwertigkeit der weniger invasiven Kombinationsbehandlung im Hinblick auf Überlebensraten und die lokale Tumorkontrolle.

Innovationsgenerierung und Wirksamkeitsnachweis in der Unfallchirurgie erfolgten lange Zeit außerhalb klinisch-experimenteller Formate, zum großen Teil auch ohne Vergleichsgruppe. Im Vordergrund standen z.T. akribisch aufgearbeitete, bisweilen prosaisch berichtete Fallserien. In der Monatschrift für Unfallheilkunde, der späteren Zeitschrift Der Unfallchirurg, liest sich 1953 der Bericht über die klinische Anwendung des Vorgängers der Dynamischen Hüftschraube (DHS) zur operativen Versorgung pertrochantärer Femurfrakturen wie folgt [5]:

*„Wir haben alle pertrochantären Frakturen seit November 1950, also seit 11 Monaten, mit der Laschenschraube versorgt, wenn der Allgemeinzustand den an sich nicht großen Eingriff nur irgend zuließ. Es wurden 26 Verschraubungen, immer in örtlicher Betäubung, meist in epiduraler Spinalanästhesie vorgenommen ... Zwei Frauen von 80 und 87 Jahren starben 2 Monate bzw. 14 Tage nach der Operation an allgemeinem Marasmus ... Ohne Verschraubung wären diese Patienten zweifelsohne auch gestorben. Die Operation stellte den Versuch dar, den bei konservativer Behandlung zu erwartenden schlechten Ausgang zu vermeiden.“*

Unter heutigen DRG-Bedingungen und Fast-Track-Protokollen kann über die historische Randnotiz

*„Imponierend ist das Ergebnis von 2 jungen Männern von 37 und 38 Jahren, die knapp 14 Tage nach der Operation aufstanden und 35 bzw. 48 Tage nach dem Eingriff fast beschwerdefrei die Klinik verließen und bald arbeitsfähig wurden“* nur gestaunt werden.

Klinisch-experimentelle Forschung der 1950er Jahre wurde durch frühen klinischen Einsatz biomechanisch plausibler bzw. aufgrund von Einzelbeobachtungen offensichtlich (d.h. evident) wirksamer Interventionen und der Beschreibung des klinischen Verlaufes charakterisiert. Die von Gerhard Küntscher in den 1940er Jahren entwickelte und sich rasch als Standard

durchsetzende intramedulläre Stabilisierung von Frakturen der langen Röhrenknochen wurde ab 1958 durch die von den Gründungsvätern der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO), Maurice E. Müller, Robert Schneider, Hans Willenegger und Martin Allgöwer, entwickelten Prinzipien der operativen Knochenbruchbehandlung ergänzt. Auch letztere beruhten auf Beobachtungen. Der belgische Chirurg Robert Danis hatte 1949 in seinem Buch „Théorie et Pratique de l'Ostéosynthèse“ (Paris: Masson et Cie.) die radiologisch kallusfreie Knochenheilung durch rigide Verplattung und die Möglichkeit einer frühen funktionellen Nachbehandlung beschrieben.

#### **Von der Beobachtung zum Experiment**

Die grundlagen- und krankheitsorientierte Ausrichtung bei wissenschaftlichen Fragestellungen unter bevorzugter Betrachtung von Surrogat-Endpunkten wie der radiologisch nachweisbaren knöchernen Konsolidierung zieht sich bis in die späten 1960er Jahre hinein. Dies ist jedoch kein spezifisch deutsches Phänomen. In einer 1964 veröffentlichten quasi-randomisierten Studie aus Glasgow wurden 124 Patienten mit Schenkelhalsbrüchen nach operativer Stabilisierung entsprechend ihrem Aufnahmezeitpunkt einer „frühen“ (nach zwei Wochen) oder einer Standard-Mobilisierungs-Gruppe (nach 12 Wochen) zugeteilt [6]. Die Effektivität der Behandlung wurde ausschließlich am mechanischen Versagen bzw. der radiologisch nachweisbaren Fragmentverschiebung nach drei und sechs Monaten beurteilt. Die Misserfolgsraten nach sechs Monaten waren sowohl in der experimentellen (10 / 51, 20%) als auch der Kontrollgruppe (9 / 56, 16%) gleichermaßen hoch.

Ende der 1960er Jahre lässt sich eine Änderung in der Form der wissenschaftlichen Berichterstattung beobachten: Zeitschriften wie Langenbecks Archiv für Chirurgie begannen mit der Strukturierung von Manuskripten im gängigen Format (d.h. Einleitung, Material und Methoden, Ergebnisse, Diskussion, Schlussfolgerung). Dies erforderte von den Autoren v.a. eine Präzisierung der angewandten Forschungsmethoden. Die bis dahin übliche Belegung von Aussagen durch Röntgenaufnahmen ausgewählter Fälle

wurde zunehmend um tabellarische Summenstatistiken und grafische Darstellungen ergänzt.

Vorwiegend im angloamerikanischen Sprachraum wurden für die Ergebnisbeurteilung Score-Systeme entwickelt, die neben radiologischen bzw. morphologischen Kriterien auch Variablen wie Schmerz, Funktion und Mobilität berücksichtigten. Klassisches Beispiel ist der von William Harris 1969 veröffentlichte Score [7] zur Evaluation der Funktion des Hüftgelenkes, der sich in späteren Untersuchungen als valide, reliabel, änderungssensitiv und dabei klinisch praktikabel erwiesen hat. Der Harris-Hip-Score ist unverändert ein internationales Standardwerkzeug zur Beurteilung und zum Vergleich der Behandlungsergebnisse nach operativen Eingriffen am Hüftgelenk und hüftgelenknahen Oberschenkel. Deutsche Äquivalente fanden sich lange Zeit nicht. Der Übersetzung und kulturellen Adaptation spezifischer Messinstrumente für die Ergebnisbeurteilung bei Erkrankungen und Verletzungen des Bewegungsapparates wurde erst seit Beginn der 1990er Jahre zunehmend Aufmerksamkeit geschenkt [8, 9]. Großes Interesse galt auch dem Scoring von Schwerstverletzten als Entscheidungshilfe für eine differenzierte Therapie und zur Vorhersage der Überlebensprognose [10, 11].

Jede Weiterentwicklung eines im Vergleich zum Standard zunächst revolutionären Konzepts wird naturgemäß geringere Effektstärken generieren. Der Nachweis von zunehmend kleineren Effekten erforderte ausgefeiltere Methoden, einen experimentellen Ansatz zur Kontrolle bzw. Ausschaltung systematischer Fehler und steigende Fallzahlen. Multizentrische Untersuchungen mit großen Fallzahlen wurden Mitte der 1970er Jahre unter Federführung der deutschen Sektion der AO im Rahmen von sog. Sammelstatistiken durchgeführt. Diese pragmatischen Erhebungen mischten retrospektive, prospektive und retrolektive Kohorten-Designs, ohne für Imbalancen in der Basisdemografie oder Zentrumseffekte zu adjustieren. Neben radiologischen Ergebnissen und Komplikationsraten wurden jedoch auch zunehmend patientenzentrierte Endpunkte wie Schmerz und

Gelenkfunktion berücksichtigt [12, 13].

In den methodischen Grundlagen klinischer Forschung öffnete sich in den 1970er Jahren eine Schere zwischen Unfallchirurgie einerseits, Allgemein- und Viszeralchirurgie andererseits, eng verbunden mit der Etablierung des eigenständigen Faches Theoretische Chirurgie durch Wilfried Lorenz in Marburg [14] und der Gründung der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Studien (CAS) der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1974. Treibende Kraft im letztgenannten Modell war die Suche nach ursächlichen Beziehungen zwischen Exposition und Outcome und die Übernahme und Generierung von präzisen und reproduzierbaren Methoden zum Nachweis dieser Assoziationen, welche erst mit zeitlicher Latenz auch in der Unfallchirurgie übernommen wurde. Ein weiterer Schwerpunkt war die bereits angesprochene Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als wichtiger Endpunkt klinischer Studien, wie heute als Nutzenmaß auch vom IQWiG gefordert.

In vielen deutschen Beiträgen wurde das methodische Prinzip der Randomisierung – die aktive, zufällige Zuteilung von Patienten in Behandlungsgruppen und die hieraus resultierende Gleichverteilung bekannter und unbekannter biologischer Variablen – noch missverstanden. So heißt es u.a. in einem 1993 in der Zeitschrift *Der Unfallchirurg* veröffentlichten Beitrag, der in PubMed Medline als randomisierte Studie indexiert ist [15]:

*„Aus einem Kollektiv von insgesamt 931 polytraumatisierten Patienten der Jahre 1985-1989 wurden insgesamt 104 Patienten randomisiert erfasst.“*

Dem Terminus „randomisiert“ wurde in der deutschen unfallchirurgischen Literatur eine gewisse mystische Bedeutung zuerkannt, die ebenso wie die Umdeutung einer Fallserie in eine „prospektive Studie“ den Weg zur Veröffentlichung von Ergebnissen erleichtert haben könnte.

In den führenden (d.h. nach Umfragewerten am meisten gelesenen) deutschen wissenschaftlichen Fachorganen *Der Chirurg* und *Chirurgische Praxis* wurden zwischen 1980 und 1985 insg. 1470 Artikel veröffentlicht

[16]. Hierunter fanden sich lediglich 23 (1,6%) klinisch-experimentelle (d.h. quasi-randomisierte und randomisierte) Studien; der Rest verteilte sich auf Fallberichte und Beobachtungen. Eine ähnliche Analyse aus 1997 schloss jetzt auch die Zeitschrift *Der Unfallchirurg* ein [17]. Von 109 im Jahr 1994 publizierten Originalarbeiten beruhten lediglich vier auf einem experimentellen Protokoll (4,9%, berechnetes 95% Konfidenzintervall [KI] 1,4 bis 12,2%).

Dabei führten die Ergebnisse randomisierter Studien nachweislich zu Änderungen in den therapeutischen Standards. Beispielhaft sei die zwischen 1985 und 1986 in Hannover durchgeführte vierarmige Studie zur Therapieoptimierung bei fibularen Bandrupturen genannt [18], welche klar die primäre frühfunktionelle Behandlung favorisierte und deren Resultate auch in das spätere Cochrane-Review einfließen [19]. Auf diagnostischem Gebiet nahm z.B. die Kölner Erstbeschreibung und im Rahmen einer ersten Genauigkeitsstudie mit Einschluss von 808 Patienten auch wissenschaftlich evaluierte fokussierte abdominale Ultraschalluntersuchung beim Bauchtrauma international erheblichen Einfluss auf Schockraum-Algorithmen [20].

Unter 24 im Jahr 2009 in *Der Unfallchirurg* veröffentlichten Originalien fand sich lediglich eine randomisierte Studie (4,2%, 95% KI 0,1 bis 21,1%). Diese vergleicht die radiologischen und funktionellen Ergebnisse nach dorsaler und winkelstabiler volarer Plattenosteosynthese von Extensionsbrüchen des distalen Radius [21]. Die Darstellungsweise wird leider den Ergebnissen dieser fraglos bedeutsamen Untersuchung nicht gerecht und verdeutlicht den noch bestehenden Aufklärungsbedarf über die international geltenden Anforderungen an die Berichterstattung randomisierter Studien im Einklang mit den Vorgaben des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE; <http://www.icmje.org/>). So fehlen u.a. ein Flussdiagramm nach CONSORT-Vorgaben (<http://www.consort-statement.org/>), Informationen über die Fallzahlplanung, Fehlerindikatoren bzw. 95% Konfidenzintervalle usw. Von 82 im Jahr 2009 in der Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie publizierten Arbeiten beruht keine auf einem randomisierten Design.

### **Beeinflussung durch internationale Fortschritte**

Durch den Psychologen Gene Glass wurde 1976 der Begriff der „Meta-Analyse“ als Werkzeug zur quantitativen Zusammenführung von Daten aus verschiedenen diagnostischen und Interventionsstudien geprägt [22]. In den USA wurden 1977 die Prinzipien Guter Klinischer Praxis (Good Clinical Practice, GCP) als verbindliche Grundlagen für die klinische Forschung aufgenommen; diese erlangten jedoch erst 1989 auch Gültigkeit in der Europäischen Union. Das sog. „Outcome Movement“, die Abkehr von reinen Surrogat- hin zu patientenzentrierten Messgrößen der Ergebnisqualität fand zwischen 1986 und 1987 einen ersten Höhepunkt in der US-amerikanischen Medical Outcomes Study (MOS), in der dem Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem RAND-Questionnaire (dem Rahmen des mittlerweile ubiquitär verwendeten Short Form 36 oder kurz SF-36), ein führender Stellenwert beigemessen wurde [23].

Nahezu zeitgleich wurde durch die Arbeitsgruppe um Gordon Guyatt, Bryan Haynes, David Sackett u.v.a. die Idee einer neuen Form wissenschaftlich begründeter medizinischer Entscheidungsfindung durch die explizite Berücksichtigung klinisch-epidemiologischer und biostatistischer Methoden geprägt [24]. Der genaue Startpunkt dieser künftig als evidenzbasierte Medizin (EbM) bezeichneten, die Wissenschaftskultur nachhaltig beeinflussenden Strömung ist nicht exakt zu definieren. Es ist jedoch bemerkenswert, dass, im Gegensatz zu anderen nationalen und internationalen Entwicklungen, die EbM-Idee verhältnismäßig rasch in den unfallchirurgischen Alltag und die klinische Forschung auf diesem Gebiet Einzug nehmen konnte. Im Oktober 2000 wurde das Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM) gegründet; bereits Anfang 2000 wurden durch Kölner, Münchener und Berliner Arbeitsgruppen der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie Analyse- und Lehrkonzepte aufgenommen und in Kursen weitergegeben [25, 26]. 23, 24 Die Forderung nach mehr und besserer wissenschaftlicher Information als Grundlage für klinische Entscheidungen und Leitlinienvorgaben beherrscht seit Mitte der 1990er Jahre auch die deutsche Unfallchirurgie. Dies geht mit einem zunehmenden Bekanntheits-

grad der Cochrane-Collaboration und der Cochrane Database of Systematic Reviews als Quelle bester verfügbarer Evidenz und ausgewählten EbM-Kommentaren anlässlich des jährlichen Deutschen Kongresses für Orthopädie und Unfallchirurgie einher.

### **Randomisierte multizentrische Studien in der Unfallchirurgie**

Die Bundesrepublik Deutschland ist ein international renommierter Standort für Forschung, Entwicklung und Evaluation medizinischer Technologien und Innovationen. Mit der Einrichtung des Studienzentrums der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (SDGC), der Etablierung Chirurgischer Netzwerke (CHIR-Net) und aktuell auch des TraumaNetzwerk<sup>D</sup> der DGU wurden optimale und im internationalen Vergleich herausragende Voraussetzungen für die Durchführung multizentrischer Studien geschaffen. Auf unfallchirurgischem Gebiet verdeutlicht z.B. die Anzahl deutscher Zentren an der internationalen BESTT-Studiengruppe, welche im Rahmen einer randomisierten Studie die Wirksamkeit einer adjuvanten Applikation von rekombinantem BMP-2 zur Vermeidung von Sekundäreingriffen und Komplikationen bei offenen Unterschenkelfrakturen analysierte, die potenzielle geopolitische Führungsrolle der deutschen Unfallchirurgie [27]. Gleichzeitig machen jedoch die von den maßgeblichen Institutionen wie dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geforderten administrativen und legislativen Regularien eine Teilnahme deutscher Zentren an internationalen Studien, die nachweislich zu einer Senkung der Sterblichkeit von Schwerverletzten beitrugen [28], schwieriger. Hier ist eine bessere politische Positionierung und Meinungsäußerung der Fachgesellschaft gefragt.

Auch innerhalb des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Programms „Klinische Studien“ sind unfallchirurgische Ideen noch unterrepräsentiert. Eine der wenigen Studien ist die multizentrische ORCHID-Studie (ISRCTN 76120052) zum Vergleich der operativen mit einer nicht-operativen Therapie intraartikulärer Frakturen des distalen Radius bei Patienten  $\geq 65$  Jahren, koordiniert durch das Universitätsklinikum Ulm, unterstützt durch das SDGC, das Koordinierungszentrum für Klinische

Studien Heidelberg und das Methodische Beratungszentrum der DGU in Berlin. Mit aktuell 143 randomisierten Patienten ist ORCHID die derzeit einzige rekrutierende, DFG-geförderte multizentrische randomisierte Studie auf unfallchirurgischem Gebiet, aber bereits die weltweit größte randomisierte Studie zum funktionellen Outcome nach o.g. Verletzung. Es soll dennoch nicht unerwähnt bleiben, dass die Rekrutierung der geplanten Fallzahl hinterherhinkt. Ein noch intensiveres Engagement der beteiligten Kliniken, eine klare Stellungnahme der Entscheidungsträger und die Bereitschaft weiterer akademischer Einrichtungen zur Studienteilnahme ist notwendig.

Ein anderes Beispiel war die Damage Control Studie (ISRCTN10321620) zum Management von Femurschaftfrakturen beim Schwerverletzten, bei der randomisiert die temporäre Frakturstabilisierung mit Fixateur externe und sekundärer intramedullärer Osteosynthese (Damage Control) mit der primären Marknagel-Osteosynthese verglichen wurde. Trotz intensivster Bemühungen der Studienleitung und des DGU-Präsidiums musste die Studie wegen mangelnden Patienteneinschlusses abgebrochen werden. Festzuhalten bleibt, dass sich die Studienkultur weiterentwickeln muss, um der DFG ein eindeutiges Signal zu senden: die DGU unterstützt und fördert klinische Forschung durch die Inauguration und Teilnahme an multizentrischen randomisierten Studien.

## Versorgungsforschung

### Von der AG Scoring zum internationalen TraumaRegister DGU

Zugegeben, randomisierte klinische Studien unter Notfallbedingungen sind nicht einfach, aber machbar, wie uns andere Länder (USA, UK) lehren. Sicher ist dies auch einer der Gründe, warum in der Schwerverletztenversorgung die Etablierung eines Registers eine bevorzugte Form der Datenerhebung zu wissenschaftlichen Zwecken und der Qualitätssicherung wurde. Die Entwicklung und selbstkritische Reflektion des TraumaRegisters der DGU seit 1992 soll an einigen Beispielen dargestellt werden.

### Wie alles begann

Wie so oft schauen wir über den großen Teich nach Amerika. Ein von uns allen geschätzter Pionier der Polytraumaforschung, Donald D. Trunkey, San Francisco, schrieb 1985 in seinem Artikel "Towards Optimal Trauma Care": *„During the late 1960s West Germany studied U.S. methods and techniques of providing battlefield care in Vietnam. In 1970 they applied these methods virtually throughout the country and established trauma centers along the major autobahns. Integral to their trauma center concept is rapid prehospital transport which primarily involves the use of helicopters, but also includes ground transport. Ninety percent of all the citizens of Germany are no more than 15 minutes from a designated trauma centre. As a consequence of this regionalized system, the mortality rate from motor vehicle accidents, since 1970, has dropped from 16 000 per year to 12 000 per year, a reduction of 25%“*

und schlussfolgerte:

*„The German system is not only strong in prehospital and hospital care, but also involves an excellent rehabilitation programme. Most survivors return to productive lives. [29]“*

Eigentlich ein Grund zum Ausruhen und Freuen ob der Wertschätzung durch den berühmten amerikanischen Kollegen. Dennoch, ganz glauben konnte man das damals nicht. So kam es auch, dass sich eine Gruppe von kritischen jungen Unfallchirurgen in einer Sitzung auf der Jahrestagung der DGU im November 1989 in Berlin über die Bewertung der Schwere der Verletzung mittels Scoresystemen und deren Einfluss auf das Überleben heftig auseinandersetzte.

Von sinnloser statistischer Spielerei bis hin zur in dieser Zeit viel zitierten und richtigen Aussage von Susan Baker [30]

*“If you have never felt the need for any type of severity scoring system, then you probably have never had to explain how it is that the survival rate of 58% in your trauma center is actually better than the survival rate of 97% in some other hospital where the patients are much less seriously injured“*

bewegten sich die Gemüter.

K.-P. Schmit-Neuerburg schlug die Einrichtung einer Arbeitsgemeinschaft „Scoring“ vor, die sich 1992 zu einer konstituierenden Sitzung in Essen zusammenschloss. Beteiligt waren Mitarbeiter von sechs interessierten Kliniken: LMU München, Universität Frankfurt, Medizinische Hochschule Hannover, II. Chirurgischer Lehrstuhl Köln-Merheim, Uniklinik Essen und Allgemeines Krankenhaus Celle. In regelmäßigen Arbeitstreffen wurde über den Inhalt einer standardisierten Dokumentation der Schwerverletzten diskutiert, wobei anfangs jeder seinen bevorzugten Score abgebildet sehen wollte. Man einigte sich schließlich auf die Erfassung von Rohdaten, aus denen alle damals gängigen Scores errechnet werden konnten. Im Januar 1993 startete eine Pilotphase an den sechs beteiligten Kliniken. Im Oktober 1993 fand ein Symposium statt, welches die inhaltliche Diskussion und die praktische Erfahrung im Umgang mit dem Dokumentationsbogen zum Gegenstand hatte. Als Ergebnis entstand Version 1 des TraumaRegisters DGU (Abbildung 1) mit vier Zeitpunkten: (A) Präklinik, (B) Befund bei Klinikaufnahme, (C) Befund bei Aufnahme auf der Intensivstation, (D) Befund bei Entlassung, incl. eines Leitfadens zur Ausfüllung des Schwerverletzten-Erhebungsbogens, so wie er heute noch in wesentlichen Teilen existiert. Die Dokumentationsbögen wurden nach gemeinsamem Beschluss in der damaligen Biochemischen und Experimentellen Abteilung des II. Chirurgischen Lehrstuhls zentral erfasst, verwaltet und gepflegt. Dies ist bis heute so, bis auf den Namen der Institutes. Entscheidend für den späteren Erfolg war die anonymisierte Erfassung und Rückkopplung der Daten an die beteiligten Kliniken.

Jeder Patient, der über den Schockraum einer Klinik aufgenommen wird und intensivpflichtig ist, sollte erfasst werden. Die Philosophie der Gruppe war es immer, dass die beteiligten Kliniken ihre Teilnahme nicht als Kontrolle im Sinne des erhobenen Zeigefingers ansähen, sondern ihnen hiermit erstmals die große Möglichkeit des Qualitätsmanagements in einem der komplexesten Bereiche der Unfallchirurgie gegeben wurde. Durch das TraumaRegister der DGU wurde ein Instrument zur Durchführung eines externen Qualitätsmanagements (QM) Systems eingeführt.

### **Die Entwicklung von 1993 bis 2008**

Das TraumaRegister der DGU ist zu einer Erfolgsgeschichte der DGU geworden, was durch einige Zahlen und Abbildungen dokumentiert werden soll. In den Jahren von 2003 bis 2008 nahmen insgesamt 166 Kliniken freiwillig am TraumaRegister DGU teil (2008 aktiv 116). Dem TraumaRegister DGU angeschlossen haben sich in dieser Zeit Kliniken aus Österreich, Belgien, den Niederlanden, der Schweiz und Slowenien (Abbildung 2, links). Die kumulative Zahl der erfassten Patienten lag Ende 2008 bei >42.000 mit jährlichen Steigerungsraten bis >6000 Patienten/Jahr (2007 und 2008) (Abb. 2, rechts).

Von einer verbesserten Papiererfassung wurde im Jahre 2002 auf eine online-Erfassung umgestellt. Es wurden Plausibilitätsprüfungen und Eingabehilfen eingeführt, was nachweislich zur Steigerung der Akzeptanz beitrug. Bei den erhobenen Daten handelt es sich um Routinedaten, die mit einem gewissen zusätzlichen Aufwand dokumentiert werden können. Jede am TraumaRegister DGU teilnehmende Klinik erhält einmal pro Jahr einen vertraulichen Ergebnisbericht mit Beschreibung des Kollektivs der durchgeführten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sowie des Versorgungsergebnisses (Letalität, Liegedauer, Zustand bei Entlassung). Gleichzeitig werden Qualitätsindikatoren ausgewertet, die zum Teil auf den Beurteilungskriterien des American College of Surgeons beruhen [31].

Die Indikatoren werden vergleichend zu den Ergebnissen der Vorjahre, zur gesamten Klinik sowie zum TraumaRegister DGU insgesamt dargestellt. Die Entwicklung des TraumaRegisters DGU, von Qualitätsindikatoren, einem Instrument zur Erfassung der Lebensqualität (POLO-Chart) etc. wurde in den Jahren 1996 – 2003 durch die DFG gefördert, begleitend durch Sponsoring durch die DGU, Industriepartner (Novo Nordisc, Upjohn) und die Bundesanstalt für Straßenwesen (BASt).

### **Einige Ergebnisse**

Neben Parametern der Prozessqualität wurde zentrales Augenmerk auf

den wichtigsten Parameter der Ergebnisqualität bei Traumapatienten gelegt: das Überleben. Weil aber ein direkter Vergleich der Letalitätsraten zwischen den Kliniken aufgrund der unterschiedlichen Verletzungsschwere der Patienten oft irreführend sein kann, war eine Adjustierung erforderlich. Das TraumaRegister DGU bediente sich zunächst des international weit verbreiteten TRISS-Scores (TRISS, „trauma injury severity score“) [32]. Diese Prognoseformel wird benutzt, um über den Mittelwert der individuellen Prognosen für Gruppen von Patienten ein erwartetes Ergebnis zu berechnen, das dann mit dem tatsächlich beobachteten gesundheitlichen Zustand verglichen wird. Im Jahr 2004 wurde der TRISS durch die „revised injury severity classification“ (RISC) als Instrument zur Abschätzung der Prognose ersetzt. Im Gegensatz zur TRISS-Methode, die auf 20 Jahre alten Daten der nordamerikanischen Major Trauma Outcome Study (MTOS) beruht, hat man beim RISC die Daten der Patienten aus dem TraumaRegister DGU berücksichtigt. Der RISC wurde von R. Lefering (IFOM) an 1200 Patienten aus dem TraumaRegister DGU in der Zeit von 1993 bis 2000 entwickelt und in den folgenden Jahren wiederholt validiert [31]. Seine Diskriminationsfähigkeit, gemessen an der Fläche unter der ROC („receiver operating characteristic“) Kurve, ist den bisher verwendeten Score-Systemen deutlich überlegen. Mittels dieser Schweregrad-Adjustierung konnten auch Kliniken mit unterschiedlich schwer verletzten Patienten miteinander verglichen werden. Unter Verwendung des RISC wurde jeweils für die Kollektive der einzelnen Jahrgänge die Prognose in Form der erwarteten Letalität entsprechend der anatomischen und physiologischen Verletzungsschwere berechnet. Diese wurde dann der tatsächlichen Letalität, also der standardisierten Mortalitätsrate (SMR) gegenübergestellt (Abb. 3).

Im TraumaRegister DGU ging innerhalb des Untersuchungszeitraums bei gleichbleibender Verletzungsschwere und Prognose die Letalität signifikant (ab 2005) von 22,8 auf unter 18% zurück. Wesentliche Verbesserungen ließen sich bei der initialen bildgebenden Diagnostik, der Dauer bis zur Operation im Blutungsschock als auch bei der Anwendung von Damage-control-Strategien aufzeigen. In der Ausgabe vom 28. März 2008 schafften

es die Daten auf die Titelseite des Deutschen Ärzteblattes [32]. Aus der Datenbank des TraumaRegisters DGU sind bis Ende 2009 116 nationale und internationale Publikationen hervorgegangen. Der bisher größte Erfolg war eine Publikation in der Zeitschrift Lancet vom März 2009, begleitet von einem Editorial mit hoher Wertschätzung für das Erreichte. Die Analyse liefert erste Hinweise, dass durch die Integration des Ganzkörper-CT in die frühe Traumaversorgung die Sterblichkeit im Vergleich zur errechneten Prognose reduziert werden kann [33]. Derzeit konzentrieren sich die Auswertungen auf die akute Koagulopathie als früher Risikofaktor für das Versterben.

#### **Die Zukunft hat schon begonnen!**

Die Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie hat 2006 ein Weißbuch zur Struktur, Organisation und Ausstattung der Schwerverletztenversorgung in der Bundesrepublik Deutschland mit dem Ziel einer effizienten Koordination und eines adäquaten Einsatzes vorhandener Ressourcen sowie einer kontinuierlichen Qualitätssicherung auf diesem Sektor der Notfallversorgung erarbeitet. <http://www.dgu-online.de/pdf/unfallchirurgie/weissbuch/>. Die vorliegenden Empfehlungen dienen unter anderem der Unterstützung interner und externer qualitätssichernder Maßnahmen. Das Weißbuch wird im Jahre 2010 grundlegend überarbeitet und aktualisiert. Um die Anforderungen für Kliniken der Schwerverletztenversorgung zu beschreiben und im Rahmen eines gemeinsam abgestimmten Prozesses umzusetzen, wurde bereits 2004 die Initiative TraumaNetzwerk<sup>D</sup> der DGU gegründet, aus der 2006 der Arbeitskreis zur Umsetzung Weißbuch/TraumaNetzwerk<sup>D</sup> DGU (AKUT) hervorging. Entsprechend den schriftlich im Weißbuch Schwerverletztenversorgung der DGU beschriebenen Inhalten zur Sicherung einer flächendeckenden, jederzeit abrufbaren hohen Versorgungsqualität wurde das bundesweite Projekt TraumaNetzwerk<sup>D</sup> DGU eingerichtet. Aufgrund der hohen Akzeptanz des Konzepts und des Engagements vieler Einzelpersonen und Unfallchirurgischer Kliniken bzw. Abteilungen war zu Beginn 2009 bereits ein großer Teil aller in Deutschland an der Schwerverletztenversorgung beteiligten Kliniken im TraumaNetzwerk<sup>D</sup> DGU

registriert und in TraumaNetzwerken (TNW) organisiert. Zentraler Bestandteil der Qualitätserfassung im TraumaNetzwerk<sup>D</sup> DGU ist das TraumaRegister<sup>QM</sup> DGU. In seiner aktuell gültigen Form, die aus dem TraumaRegister der DGU hervorging, erfasst es 40 Variablen pro Patient. Zur Realisierung der webbasierten Datenerfassung und -verarbeitung musste die ursprüngliche Datenbank des TraumaRegisters DGU vollkommen neu gestaltet werden. Hierdurch war es möglich, die Daten der bisher mehr als 40.000 erfassten Patienten zu übernehmen. Den Kliniken ist es freigestellt, zukünftig entweder am TraumaRegister<sup>QM</sup> oder an dem umfassenden, wissenschaftlichen TraumaRegister der DGU teilzunehmen (die TraumaRegister<sup>QM</sup>-Daten sind im konventionellen Traumaregister enthalten). Die verpflichtende Teilnahme aller Schwerverletztenversorgenden Kliniken am TraumaRegister<sup>QM</sup> verschafft der DGU die einmalige Möglichkeit einer umfassenden Erfassung aller schwerverletzten Patienten in Deutschland. Dies wird einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Versorgungsqualität leisten können.

Das TraumaRegister DGU hat sich inzwischen international vernetzt. Zusammen mit TARN (Trauma Audit and Research Network) aus England, SCAN-TEM (Scandinavian Networking Group for Trauma and Emergency Management) sowie dem Italienischen „National Registry of Major Injuries“ hat man sich auf einen Utstein European Core Dataset mit 30 Variablen geeinigt und diesen publiziert [34]. Derzeit bemüht sich die Gruppe um eine EU-Förderung im 7. EU Rahmenprogramm. Das TraumaRegister DGU ist international angekommen und spielt hier eine führende Rolle.

### **Perspektive Versorgungsforschung**

Versorgungsforschung („outcomes research“ und „health services research“) stellt nach grundlagen-, krankheits- und patientenorientierter Forschung die vierte Säule des Gesundheitssystems dar. Sie untersucht die günstigen und die unerwünschten Effekte medizinischer und operativer Interventionen unter Alltagsbedingungen. Register wie das TraumaRegister DGU stellen einen praktikablen Ansatz dar, um relativ rasch umfangreiche Daten über Behandlungsergebnisse auf allen Ebenen des Gesundheitssys-

tems zu gewinnen. Viele interessante Fragestellungen der Effizienzevaluierung der einzelnen Netzwerke sowie des gesamten Projekts können besser beantwortet werden, da mit der Teilnahme aller Kliniken eine bislang beispiellose Datenerfassung in der Schwerverletztenversorgung möglich sein wird. Es wird sich aber in den kommenden Jahren zeigen, in wie weit eine weitere Reduktion der Mortalität und Verbesserung des Outcomes durch die Implementierung von TraumaNetzwerken erreicht werden kann und welche speziellen Probleme sich ggf. gerade in einem solchen Verbund verschiedener Kliniken mit unterschiedlichen Versorgungsstufen auftun.

Derzeit werden die S3-Leitlinien zur Schwerverletztenversorgung erstellt und sollen ab 2011 implementiert werden. Mittels TraumaRegister DGU kann die leitliniengerechte Anwendung von Interventionen evaluiert werden. Auch lassen sich so gesundheitsökonomische relevante Daten ableiten sowie die Abhängigkeit der Versorgungsqualität von der Interventionshäufigkeit zur evidenzbasierten Etablierung von Mindestmengen darstellen. Dies sind nur einige Beispiele für neue Perspektiven, die sich für das TraumaRegister DGU in Zukunft ergeben.