

Registerbasierte randomisierte kontrollierte Studien (RRCTs):

Ein Überblick über die vielseitigen Designeigenschaften
und Impulse für eine neue Klassifikation

3. Konferenz für registerbasierte Forschung

18. Juni 2025

Berlin

Inhalt



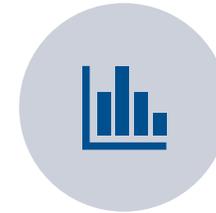
Definition eines
medizinischen
Registers



Vorteile einer RRCT
verglichen mit
herkömmlichen RCTs



Forschungsstand und
Ziele unserer
Forschung



Ergebnisse unseres
methodologischen
Reviews



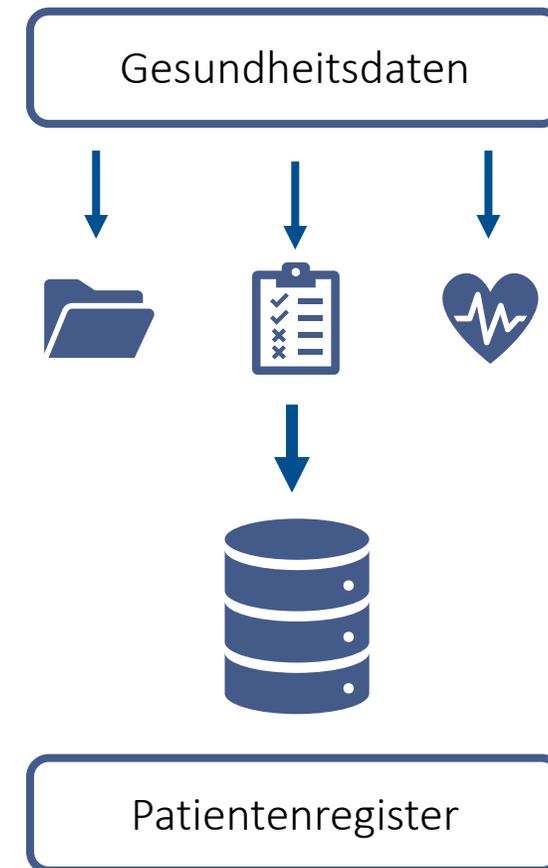
Cluster der
Registernutzungs-
optionen



Zusammenfassung
und Schlussfolgerung

Was ist ein medizinisches Register

- elektronische Datenbank einheitlicher Informationen (klinische und andere z. B. personenbezogene oder administrative Daten)
- vorab festgelegte Population (z. B. Erkrankte, Exponierte oder durch einen bestimmten Zustand charakterisiert)
- systematische Sammlung von Daten zu einem bestimmten Zweck (z. B. klinische Forschung, Qualitätssicherung, etc.)



[1] Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB, editors. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [Internet]. 3rd ed. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Apr.

Von Registerdaten zu RRCTs: Warum und Wie?

- RRCTs nutzen die bestehende Dateninfrastruktur, um die herkömmlichen RCT-Prozesse zu erleichtern (z. B. Patientenidentifizierung, Randomisierung, Erfassung von Endpunkten)
- Dies gibt ihnen einige Vorteile im Vergleich zu traditionellen RCTs:

	Traditionelle randomisierte Interventionsstudie (RCT)	Randomisierte Registerstudie (RRCT) ¹
Rekrutierung	Rekrutierung über Zentren, Ausschreibungen etc.	Automatische und effiziente Patientenidentifizierung (über Register möglich)
Stichprobengröße	So viele wie nötig	Viele, möglichst alle
Teilnehmerkollektiv	Durch Ein- und Ausschlusskriterien stark selektiert, homogen	Weniger stark selektiert, heterogen
Endpunkte	Variabel, aber ausführliche Dokumentation notwendig	Überwiegend harte Endpunkte, Einschränkungen in der Endpunktauswahl
Kosten	kostspielig	Vergleichsweise günstig
Validität	Hoher Grad an interner Validität	Hoher Grad an externer Validität

¹Es ist zu beachten, dass hier die Idealvorstellung einer RRCT abgebildet wird, die in der Realität nicht immer umgesetzt werden kann

Forschungsstand und Ziele

- Verschiedene Reviews analysierten bereits die wichtigsten Merkmale von RRCTs [2-7]
- Mathes et al. (2019) [8] zeigten auf, dass für harte Endpunkte kein systematischer Unterschied zwischen den beobachteten Effekten herkömmlicher RCTs und RRCTs existiert
- Mc Cord et al. (2022) [3] identifizierten unzureichende registerbezogene Berichtselemente, insbesondere im Hinblick auf die Methoden der Datenverknüpfung und die Datenqualität

Problem:

- Inkonsistente Terminologie und Kriterien für RRCTs führen zu Verwirrung und Uneinheitlichkeit in der Forschung

Ziele:

- umfassende Analyse der Merkmale, Designeigenschaften und Limitationen von RRCTs
- Entwicklung einer Taxonomie zur Klassifizierung von RRCTs basierend auf ihrem Grad der Registernutzung, um die Transparenz und Konsistenz der Berichterstattung zu verbessern

Methoden

- 1) **Datenquellen und -suche:** Systematische Literaturrecherche in PubMed bis Februar 2023 [9]
- 2) **Studienauswahl:** Unabhängige Sichtung von 1.235 Treffern
 - a) **Einschluss:** Randomisierte Zuweisung, Verwendung eines Patientenregisters zur Erhebung von min. einem Endpunkt, Effektivitätspunkt, Veröffentlichung in Englisch oder Deutsch
 - b) **Ausschluss:** Studien, die nur elektronische Gesundheitsakten, Verwaltungsdatenbanken oder Krankenhausregister von nur einer Institution nutzten
- 3) **Datenextraktion:** Standardisierte Erfassung von RRCT-Merkmalen, Designaspekten und berichteten Limitationen
- 4) **Statistische Analysen:** Deskriptive Statistik und stratifizierte Subanalyse nach Registernutzungsgrad
- 5) **Clusterbildung:** Induktive Identifizierung von RRCT-Clustern mit ähnlichen Registernutzungsmustern



Merkmale der RRCTs

- Mehrheit der RRCTs stammt aus skandinavischen Ländern (n = 85; 52,5 %)
- Überwiegend multizentrische Studien (n = 127; 78,4 %)
- Hohe Fallzahlen (Median = 1.787; Spanne: 41 bis 683.927)
- Lange Nachbeobachtungszeit (Median = 60 Monate; Spanne: 1 bis 367 Monate)
- Geringer Verlust von Teilnehmenden (Median = 0,21 %)
- Häufige Nutzung harter Endpunkte (z. B. Mortalität: 63,6 %) oder kombinierte Krankheitsereignisse (30,9 %)
- PROMs selten über Register erfasst (n = 15; 9,3 %)
- Überwiegend pragmatisches Studiendesign: breite Einschlusskriterien, hauptsächlich nicht-aktive Kontrollen z. B. Standardtherapie (n= 59; 36,4%) oder keine Intervention (n=35; 21,6%)

¹Einschluss von 162 RRCT (41 Protokolle und 121 Studien); ² PROM: Patientenberichtete Ergebnismessung

[9] Urban L, Haller N, Pieper D, Mathes T. A methodological review identified several options for utilizing registries for randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 2025 Feb;178:111614.



Registernutzungsoptionen

Datenquelle	
Nur Register (n=121, n, %)	12 (9.9)
Zusätzliche Datenquellen (z. B. klinische Besuche, Fragebögen, Telefonanrufe, medizinische Unterlagen) (n=121, n, %)	99 (81.8)
Unklar (n=121, n, %)	10 (8.3)
Registernutzungsoptionen	
Identifizierung von Patienten (n=121, n, %)	48 (39.7)
Randomisierung innerhalb des Registers (n=121, n, %)	15 (12.4)
Primärer Endpunkt vom Register (n=121, n, %)	76 (62.8)
Alle Endpunkte vom Register ¹ (n=121, n, %)	52 (43.0)
Erweiterte Langzeit Follow-up-Studie (n=121, n, %)	33 (27.3)

¹ Einschließlich Endpunkten, die doppelt erhoben wurden (d. h. zusätzliche Datenerhebungen durch klinische Besuche, Fragebögen, Daten aus anderweitigen Datenbanken)

[9] Urban L, Haller N, Pieper D, Mathes T. A methodological review identified several options for utilizing registries for randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 2025 Feb;178:111614.

Von der Nutzung zur Typologie – Warum eine Klassifikation notwendig ist

- Hohe methodische Heterogenität in der Registernutzung
- Unterschiedliche Implikationen für Effizienz, Validität und Skalierbarkeit
- Bedarf an terminologischer und konzeptueller Schärfung
- Ziel: Entwicklung einer Taxonomie basierend auf dem Grad der Registernutzung

Möglichkeiten der Nutzung von Registerdaten	Identifikation	Randomisierung	Erhebung der Ausgangsmerkmale	Erfassung der Endpunkte	Nur erweitertes Follow-up
„echte“ RRCT	○	○	☑	☑	✘
Hybrid-RRCT	○	○	◐	◐	✘
Registerbasiertes Follow-up	✘	✘	✘	✘	☑

☑ = vollständig registerbasiert; ○ = optionale Nutzung; ◐ = zumindest teilweise registerbasiert; ✘ = nicht registerbasiert

Vorschlag einer neuen Taxonomie von RRCTs

Identifizierung von drei Typen auf Basis ähnlicher Muster in der Nutzung von Registern:

Registerbasiertes Follow-up (RFU)

RCTs, bei denen das aktive Follow-up im zeitlichen Verlauf der Studie durch registerbasierte Langzeitergebniserfassung ersetzt wird

Hybrid-RRCT (HRRCT)

RCTs, die aktive Datenerfassung (z. B. für Baseline-Merkmale) mit registerbasierter Datenerfassung (z. B. zur Outcome-Erhebung) kombinieren

„echte“ RRCT

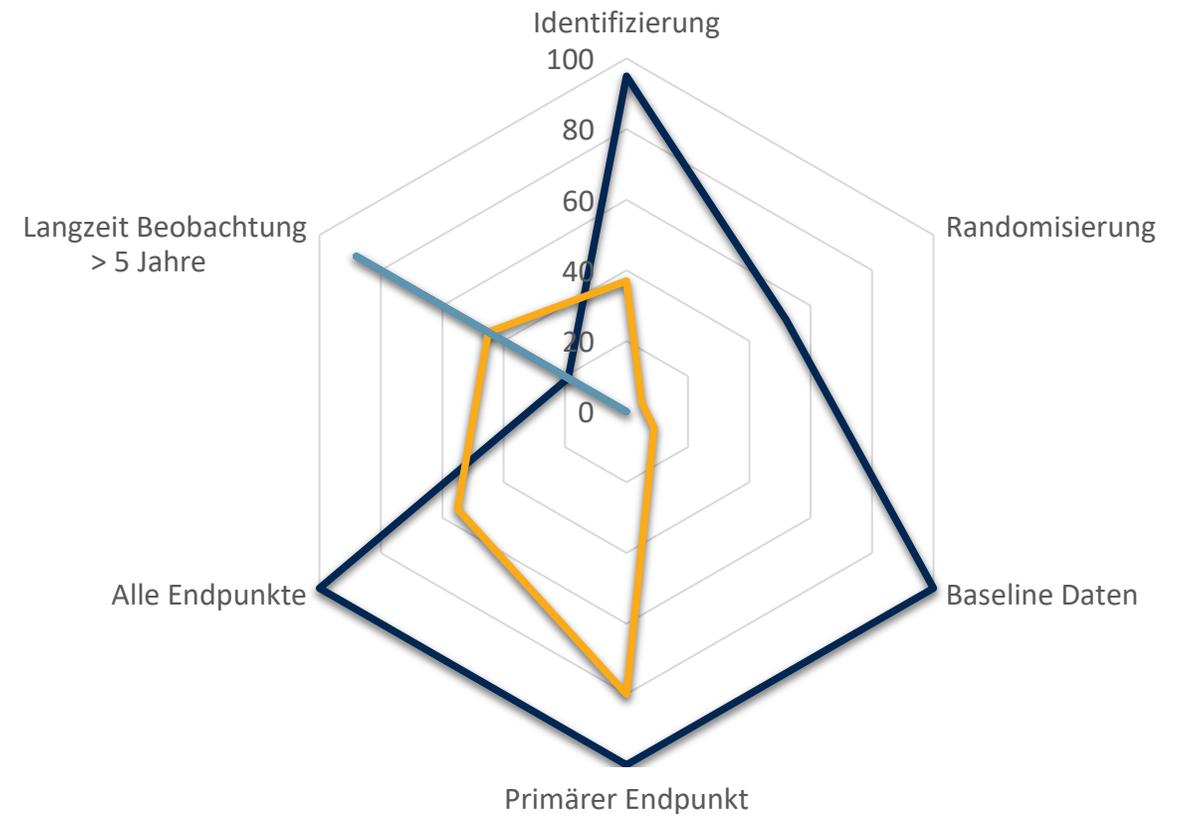
RCTs, die ausschließlich Registerdaten zur Erhebung von Baseline- und Outcome-Daten nutzen ohne direkte aktive Datenerfassung

← Niedriger Grad an Registernutzung

Hoher Grad an Registernutzung →

Ausprägung der Registernutzung gruppiert nach Cluster

- 120 RRCTs wurden nach der vorgeschlagenen Klassifikation kategorisiert und analysiert
- **(Echte) RRCTs:** höchsten Grad an Registernutzung, was auf eine pragmatischere Erfassung von Ausgangsmerkmalen und Endpunkten hindeutet
- **Hybrid-RRCTs (HRRCTs):** heterogene Registernutzung, wobei Registerdaten insb. für die Erfassung des primären Endpunktes dienen (flexible und anpassungsfähige Studienkonzeption)
- **Registerbasierte Follow-up (RFU)-Studien:** Registernutzung ausschließlich für Langzeitbeobachtung



— RRCTs (n=21) — HRRCTs (n=65) — RFUs (n=34)

Herausforderungen

Beschränkungen (Hauptkategorien)	Beschränkungen (Unterkategorien, basierend auf den identifizierten RRCTs entwickelt)	Häufigkeit (RRCTs insg. n = 162) n
Unvollständige Daten	Untererfassung von Ereignissen	15
	Fehlende diagnostische Einzelheiten	1
	Unzureichende Dokumentation durch die Anbieter	1
	Lücken in den Zeiträumen	2
	Zusätzlicher Aufwand, wenn nicht alle Endpunkte, an denen die Forscher während der Studie interessiert sind, im Register erfasst werden	5
Datenqualität	Fehlklassifizierung von Ergebnisereignissen	1
	Kodierungsfehler von Ergebnisereignissen	6
	Fehlende Validierung von Variablen	2
	Fehlen einer zentralen Beurteilung der Ergebnisse	4
	Unterschiede bei der Messung, Dateneingabe und Datenerfassung verschiedener Standorte, Regionen oder Länder	2
	Allgemeine Bedenken hinsichtlich der Vollständigkeit und Genauigkeit der Registerdaten	6
Methodische Schwierigkeiten	Unzureichende Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse aufgrund von Selektionsverzerrungen	5
	Fehlgeschlagene Verknüpfungen	2
	Fehlende Verblindung	4
	Zeitverzögerte Dateneingabe	4
Ethik und Datenschutz	Unzugängliche Daten aufgrund des Datenschutzes	2
	Beschränkungen aufgrund aktualisierter Vorschriften zur Verfolgung von Patientendaten	1

[9] Urban L, Haller N, Pieper D, Mathes T. A methodological review identified several options for utilizing registries for randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 2025 Feb;178:111614.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

- Scheint ein vielversprechender methodologischer Ansatz in der klinischen Forschung, insb. für Interventionen, die bereits in der klinischen Routinepraxis etabliert sind (“pragmatic trials“)
- Breites Spektrum potenzieller Nutzungsmöglichkeiten und Nutzungsumfänge von Registerdaten
- Vorschlag einer **Unterscheidung zwischen RFUs, HRRCTs und RRCTs**:
 - 1) **RFU Studien** sollten zukünftig nicht mehr als RRCTs klassifiziert werden
 - 2) **HRRCTs** sollten klar beschreiben, für welche Zwecke und zu welchem Umfang Registerdaten genutzt wurden.
 - 3) **(Echte) RRCTs** sollten nur als solche klassifiziert werden, wenn sowohl die Baseline-Daten als auch das Follow-up auf Daten aus einem Register basieren

Schlussfolgerungen:

- Vorgeschlagene Taxonomie für RRCTs ermöglicht eine differenziertere Betrachtung von RRCTs basierend auf dem Ausmaß der Registernutzung
- Anwendung dieser Taxonomie kann zu einem besseren Verständnis beitragen und die Berichterstattung von RRCTs verbessern

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Kontakt:

Luisa Urban

Universitätsmedizin Göttingen
Institut für Medizinische Statistik

 Luisa.urban@med.uni-goettingen.de

Literatur

- [1] Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB, editors. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [Internet]. 3rd ed. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Apr.
- [2] Mathes T, Buehn S, Prengel P, Pieper D. Registry-based randomized controlled trials merged the strength of randomized controlled trials and observational studies and give rise to more pragmatic trials. *J Clin Epidemiol*. 2018 Jan;93:120-127.
- [3] Mc Cord KA, et al. Reporting transparency and completeness in Trials: Paper 2 - reporting of randomised trials using registries was often inadequate and hindered the interpretation of results. *J Clin Epidemiol*. 2022 Jan; 175-186.
- [4] Karanatsios B, Prang KH, Verbunt E, Yeung JM, Kelaher M, Gibbs P. Defining key design elements of registry-based randomised controlled trials: a scoping review. *Trials*. 2020 Jun 22;21(1):552.
- [5] Baba A, et al. Paper I: Heterogeneous use of registry data for participant identification and primary outcome ascertainment is found in registry-based randomized controlled trials: A scoping review. *J Clin Epidemiol*. 2023 Jul;159:289-299.
- [6] Kubesch N, et al. Use cases of registry-based randomized controlled trials-A review of the registries' contributions and constraints. *Clin Transl Sci*. 2024 Nov;17(11):e70072.
- [7] Shiely F, O Shea N, Murphy E, Eustace J. Registry-based randomised controlled trials: conduct, advantages and challenges-a systematic review. *Trials*. 2024 Jun 11;25(1):375. doi: 10.1186/s13063-024-08209-3. PMID: 38863017; PMCID: PMC11165819.
- [8] Mathes, T., Klößen, P., & Pieper, D. (2019). No differences were found between effect estimates from conventional and registry-based randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*, 105, 80–91.
- [9] Urban L, Haller N, Pieper D, Mathes T. A methodological review identified several options for utilizing registries for randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 2025 Feb;178:111614.