

# Protokoll

## Registerstudie Fistel-assoziierte Karzinome bei M. Crohn

**Akronym:** FAC-Studie

**DRKS:** DRKS00005940

Version 2.0 vom 30.03.2017

### **Studienleitung:**

Univ.-Prof. Dr. med. Britta Siegmund  
Dr. med. Christoph Treese  
Dr. med. Tassilo Kruis

Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie  
Campus Benjamin Franklin  
Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Hindenburgdamm 30  
12200 Berlin



### **Studienzentrale:**

GISG Organisationsbüro  
Kompetenznetz Darmerkrankungen  
Hopfenstraße 60  
24103 Kiel

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>Allgemeine Informationen</b>	<b>4</b>
	Verantwortliche Personen, Institutionen und Gremien	4
1.1	Zusammenfassung (Synopsis)	5
1.2	Dokumentationsplan	5
1.3	Abkürzungen / Akronyme	5
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
2.1	Hintergrund und aktueller Forschungsstand	6
<b>3</b>	<b>Forschungsziele</b>	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>Registerdesign</b>	<b>7</b>
4.1	Registerpopulation	7
4.2	Einschlusskriterien	7
4.3	Ausschlusskriterien	7
<b>5</b>	<b>Ethische und regulative Aspekte</b>	<b>7</b>
5.1	Ethik-Kommission	7
5.2	Gesetzliche Bestimmungen und Leitlinien	8
5.3	Datenschutz und Vertraulichkeit	8
<b>6</b>	<b>Ablauf</b>	<b>9</b>
6.1	Rekrutierungskonzept	9
6.2	Einwilligungserklärung	9
6.3	Datenerhebung	10
6.4	Patientenidentifikation	10
6.5	Reguläres Ende	10
6.6	Vorzeitiges Ende für den Patienten	10
<b>7</b>	<b>Nutzen- und Risikobewertung</b>	<b>11</b>
7.1	Nutzen	11
7.2	Risiken	11
7.3	Patientenversicherung	11
7.4	Aufwandsentschädigung	11
<b>8</b>	<b>Datenmanagement</b>	<b>11</b>
8.1	Art der Dokumentation	11
8.2	Fragebögen	11
8.3	Datenbank	11
8.4	Zeitpunkte der Dokumentation	12
8.5	Sicherung der Datenqualität	12
<b>9</b>	<b>Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung</b>	<b>13</b>
9.1	Qualitätskontrolle (Monitoring)	13
9.2	Qualitätssicherung (Audits)	13
<b>10</b>	<b>Registerdauer/-abbruch/-ende</b>	<b>13</b>
10.1	Vorzeitiges Schließen des gesamten Registers	13
<b>11</b>	<b>Statistik</b>	<b>14</b>
11.1	Statistische Methodik	14
11.2	Software	14
11.3	Fallzahlberechnung	14
<b>12</b>	<b>Urheberrecht und Datennutzung</b>	<b>14</b>
12.1	Nutzungsrechte	14
<b>13</b>	<b>Finanzierung</b>	<b>15</b>

**14** **Potenzielle Interessenkonflikte** ..... **15**  
**15** **Archivierung und Vernichtung von Daten** ..... **15**  
**16** **Publikation** ..... **15**  
**17** **Literatur** ..... **16**  
**18** **Anlagen** ..... **16**

**Änderungshistorie**

Zur Dokumentation von Änderungen gilt:

- größere Änderungen erfordern eine neue Hauptversionsnummer und
- geringfügige Änderungen verändern die Unterversionsnummer.

Version	Datum	Abschnitt	Beschreibung der Änderung
1.0	28.02.2017		keine Änderung (Erstversion)
2.0	13.03.2017		Datenbank (GISG) ergänzt
2.0	30.03.2017		finale Version

## 1 Allgemeine Informationen

### Verantwortliche Personen, Institutionen und Gremien

#### Studienzentrale

Institution: *GISG Organisationsbüro*  
Kompetenznetz Darmerkrankungen e. V.  
Anschrift: Hopfenstraße 60, 24103 Kiel  
Ansprechpartner: *Dr. rer. medic. Margit Blömacher*  
Telefon: +49 (0)30 8445 2779  
Fax: +49 (0)30 8441 1308  
E-Mail: [m.bloemacher@kompetenznetz-ced.de](mailto:m.bloemacher@kompetenznetz-ced.de)

#### Studiendatenbank

Institution: FORGA Software GmbH  
Anschrift: Dorotheenstraße 33, 10117 Berlin  
Ansprechpartner: Mark Höftmann  
E-Mail: [mhoeftmann@forga.eu](mailto:mhoeftmann@forga.eu)

#### Studienleitung:

Namen: Prof. Dr. Britta Siegmund  
Dr. Christoph Treese  
Dr. Tassilo Kruis

Institution: Medizinische Klinik für Gastroenterologie,  
Infektiologie und Rheumatologie  
Campus Benjamin Franklin  
Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin  
Anschrift: Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin  
Telefon: +49 (0)30 450 514 342  
Fax: +49 (0)30 450 514 990  
E-Mail: [tassilo.kruis@charite.de](mailto:tassilo.kruis@charite.de)

### 1.1 Zusammenfassung (Synopsis)

<b>Titel</b>	Registerstudie Fistel-assoziierte Karzinome bei M. Crohn
<b>Akronym</b>	FAC-Studie
<b>DRKS</b>	00011766
<b>Studienleitung</b>	Prof. Dr. B. Siegmund, Dr. C. Treese, Dr. T. Kruis
<b>Studienzentrale</b>	GISG Organisationsbüro, Dr. M. Blömacher
<b>Indikation</b>	Fistel-assoziierte Karzinome bei M.Crohn
<b>Primäres Forschungsziel</b>	Charakterisierung Fistel-assoziiertes Karzinome
<b>Design</b>	Registerstudie
<b>Rekrutierungszeitraum</b>	07/2017 bis 07/2018
<b>Follow-up</b>	5 Jahre, im Rahmen der tumorspezifischen Therapie/Nachsorge
<b>Fallzahl</b>	trifft nicht zu
<b>Dokumentationsfrequenz</b>	jährlich
<b>Einschlusskriterien</b>	1. Alter: ≥ 18 Jahre 2. Fistulierender M. Crohn 3. Fistel-assoziiertes Karzinom
<b>Dauer (geplant)</b>	geplant bis 2023

### 1.2 Dokumentationsplan

Dokumentation	Basisdokumentation t=0	Verlaufsdokumentation 1x jährlich
<b>Retrospektive Erhebung</b>	X	
<b>Follow-up prospektiv</b>		X

### 1.3 Abkürzungen / Akronyme

FAK	Fistel-assoziiertes Karzinom
GISG	German Inflammatory Bowel Disease Study Group
CRF	Case Report Form

## 2 Einleitung

### 2.1 Hintergrund und aktueller Forschungsstand

Zwischen 30 und 50% aller M. Crohn-Patienten entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung ein Fistelleiden. Am häufigsten handelt es sich um perianale Fisteln, aber auch enteroenterische, enterovesikale, enterokutane oder ösophagotracheale Fisteln treten auf. Neben der nicht zu unterschätzenden Minderung der Lebensqualität durch das Fistelleiden an sich kann es in seltenen Fällen zur Entwicklung eines Fistel-assoziierten Karzinoms (FAK) kommen (1, 2).

Bisher ist nur wenig über FAKs bekannt. In der Literatur finden sich nur Fallberichte oder kleinere Fallserien, die in der Summe ca. 70 Patienten umfassen. Verlässliche Angaben zur Prävalenz oder Inzidenz liegen nicht vor.

Neben einer positiven Raucheranamnese und dem Vorliegen eines künstlichen Darmausgangs mit verbliebenem Rektumstumpf ist eine langjährige Fistelkrankheit (5-25 Jahre) der Hauptrisikofaktor für ein FAK. Meist wird erst bei verändertem Beschwerdebild der Fistelerkrankung das Karzinom in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (in ca. 40% T3 oder T4) diagnostiziert. Nicht selten ist die Diagnosestellung erschwert und Bedarf einer Untersuchung in Narkose. Die Berichte schätzen die Mortalität dieser Tumorentität auf ca. 50% (1, 2). Eine systematische Erhebung von patientenspezifischen Risikofaktoren oder eine Untersuchung bildmorphologischer Hinweise auf ein FAK an einer größeren Kohorte existieren bisher nicht.

Auch Pathogenese und onkologischer Verlauf von FAKs sind unzureichend untersucht. Lediglich ein Fallbericht beschreibt das Vorliegen einer Epithelial-Mesenchymalen Transition dieser Karzinome (3).

Eine molekularbiologische Charakterisierung dieser Tumorentitäten oder eine detaillierte Analyse von Therapieansprechen und Prognose dieser Patienten steht bisher aus.

## 3 Forschungsziele

In einer Umfrage unter Einbeziehung aller in der German Inflammatory Bowel Disease Study Group (GISG) gelisteten Zentren und Praxen sollen Fälle von FAKs gesammelt werden. Dabei sollen nicht nur perianale Fistelkarzinome, sondern auch anders lokalisierte Fistelkarzinome wie z.B. enteroenterische, enterovesikale, enterokutane oder ösophagotracheale eingeschlossen werden. Anhand der zentrumspezifischen Daten (Gesamtzahl behandelter M. Crohn-Patienten, Zahl der Patienten mit Fistelerkrankungen) sollen Inzidenz und Prävalenz der FAKs berechnet werden. Weiterhin sollen durch systematische Analyse der Krankengeschichte der Patienten und der Überlebensdaten

sowohl Risikofaktoren für die Entstehung von FAKs als auch Prognose und Ansprechen auf die onkologische Therapie analysiert werden.

Sofern verfügbar, sollen digitale Bildbefunde und in Paraffin eingebettete Gewebeproben asserviert werden. Mit Hilfe der digitalen Bilder sollen dann in Kooperation mit der Abteilung für Radiologie der Charité – Universitätsmedizin bildmorphologische Merkmale für das Vorliegen eines FAK identifiziert werden.

Zudem soll eine systematische histologische Untersuchung der asservierten Gewebeproben erfolgen. Anzustreben wäre ferner eine molekularbiologische Charakterisierung im Sinne einer digitalen Gen-Expressionsanalyse mit Hilfe eines „NanoString nCounter Systems“. Geplant wäre die Analyse von über 770 Krebs-assoziierten Genen (kommerzielles PanCancer Panel) und 770 tumorimmunologischer Genen (kommerzielles PanCancer Immune Profiling Panel). Ziel ist die Extraktion relevant regulierter Pathways und die Identifikation von Gemeinsamkeiten bzw. Unterschieden zwischen fistel-assoziierten und „klassischen“ Karzinomen.

Schließlich sollen die im Rahmen dieser retrospektiven Untersuchung gewonnenen Erkenntnisse als Grundlage zur Etablierung eines prospektiven Registers Fistel-assoziiertes Karzinome dienen. Hierfür ist bereits im Rahmen dieser Studie die Etablierung einer Follow-up Kohorte geplant.

## **4 Registerdesign**

### **4.1 Registerpopulation**

Eingeschlossen werden Patienten  $\geq 18$  Jahre in Deutschland, die an einem fistulierenden M. Crohn mit assoziiertem Fistelkarzinom erkrankt sind.

### **4.2 Einschlusskriterien**

1. Alter:  $\geq 18$  Jahre
2. Fistulierender M. Crohn
3. Fistel-assoziiertes Karzinom (alle Lokalisationen)

### **4.3 Ausschlusskriterien**

Vorbestehendes Karzinom mit zeitlich nachfolgender Fistelentwicklung.

## **5 Ethische und regulative Aspekte**

### **5.1 Ethik-Kommission**

Das Forschungsvorhaben wird im Einklang mit ethischen Prinzipien durchgeführt und respektiert die Menschenwürde sowie die Menschenrechte. Gemäß (Muster-) Berufsordnung

für Ärztinnen und Ärzte in Deutschland, § 15, Artikel 1, wurde das vorliegende Forschungsvorhaben hinsichtlich der Einhaltung ethischer Kriterien der zuständigen Ethik-Kommission vorgelegt und von dieser positiv bewertet (4).

## **5.2 Gesetzliche Bestimmungen und Leitlinien**

Das benannte Register hat die reine Erfassung von Daten zur Erkrankung zum Gegenstand. Es werden keine Personen mit definierter medikamentöser, chirurgischer oder psychotherapeutischer Therapie eingeschlossen. Somit handelt es sich um ein medizinisches Forschungsvorhaben, welches weder unter den Geltungsbereich des Medizinproduktegesetz noch des Arzneimittelgesetz fällt. Die Durchführung des Registers erfolgt gemäß der länderspezifischen Berufsordnungen für Ärztinnen und Ärzte in Deutschland, angelehnt an die (Muster-)Berufsordnung für Ärztinnen und Ärzte § 15, Artikel 3 und somit in Übereinstimmung mit der in der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes in der Fassung der 64. Generalversammlung 2013 in Fortaleza niedergelegten ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen (5). Darüber hinaus wird das Register in Anlehnung an weitere wissenschaftliche und ethische Prinzipien der Guten Klinischen Praxis (ICH-GCP) und Guten Epidemiologischen Praxis (GEP) durchgeführt (6,7).

## **5.3 Datenschutz und Vertraulichkeit**

Das Register entspricht den geltenden datenschutzrechtlichen Bestimmungen und wurde der Berliner Datenschutzbehörde vorgelegt. Alle über den Studienteilnehmer erhobenen und gespeicherten Daten werden vertraulich entsprechend Datengeheimnis und ärztlicher Schweigepflicht behandelt. Die automatisierte Datenverarbeitung wird durch die FORGA Software GmbH im Auftrag der GISG (vertreten durch die CED Service GmbH) durchgeführt.

### **Übertragung, Verschlüsselung, Sperrung und Löschung von Daten**

Die Struktur und der Inhalt der durch die FORGA verwalteten Daten lässt in der Standardanwendung keinen Rückschluss auf Personen zu. Die Datenübertragung findet ausschließlich in jedem Fall pseudonymisiert und in manchen Fällen anonymisiert (z.B. Weitergabe an Dritte im Rahmen von Kooperationen) statt. Die Zuordnung der Pseudonyme zu Personen/ Patienten ist nur dem jeweiligen Anwender (Studienzentrum) bekannt.

Die eingerichtete Datenbank ist für den Anwender und ggf. für einen Monitor nur über die Webanwendung erreichbar. Diese Anwendung ist nur über eine gesicherte Verbindung (https) aufrufbar und der Anwender/Monitor ist durch die FORGA für die Anwendung freigegeben. Die Anmeldung erfolgt über Username/ Passwort. Für den Anwender sind nur die eigenen Daten einzusehen und zu bearbeiten. Für den Monitor sind nur die eigenen Daten bearbeitbar und die zugelassenen Daten der weiteren Teilnehmer können lediglich eingesehen werden. Es können Nachrichten an die Teilnehmer versendet werden.



Der Administrator der FORGA hat Zugang zum Server und damit Datenbanken, Anwendung und Betriebssystem. Die Anmeldung erfolgt ausschließlich über gesicherte Kanäle und erfolgt unter Einhaltung der Vorgaben zum Erhalt der Vertraulichkeit. Die Anmeldung erfolgt über Username und Passwort.

Die Sperrung von Daten kann aus rechtlichen oder technischen Gründen vorgenommen werden und wird protokolliert. Die Protokolldaten werden Die Daten werden nach Projektende und der gesetzlich vorgesehenen Archivierungsfrist gelöscht oder anonymisiert.

### **Zugriffsrechte**

Die Zugriffe auf die Systeme sind personengebunden und können daher nachverfolgt werden. Die unterschiedlichen Benutzerrollen und Benutzeraufgaben sind mit den Berechtigungen und Zugängen verknüpft.

## **6 Ablauf**

### **6.1 Rekrutierungskonzept**

Die Patientenrekrutierung erfolgt über Studienzentren, welche in der GISG organisiert sind. Mit der Unterzeichnung eines Studienarztvertrages bestätigt jedes teilnehmende Studienzentrum, dass die Vertraulichkeit und die Einhaltung des Datenschutzes sowie weitere gesetzliche Vorschriften bei der Durchführung des vorliegenden Registers gewährleistet sind. Eine Liste aller interessierten Studienzentren ist beigelegt (Anlage 1).

Die initiale Rekrutierung und Datenerhebung erfolgt retrospektiv und pseudonymisiert über einen Fragebogen, der vom behandelnden Arzt ausgefüllt wird. Es erfolgt keine Weitergabe personenbezogener Daten an die Studienleitung bzw. die Studienzentrale. Sofern digitales Bildmaterial oder pathologische Proben nachbefundet werden, erfolgt dies ebenfalls pseudonymisiert.

Sofern sich Patienten noch in onkologischer Behandlung oder Nachsorge befinden, wird ein Follow-up in einer prospektiven Kohorte angestrebt. Dies geschieht nach Information und Einwilligung des Patienten.

### **6.2 Einwilligungserklärung**

Jeder Patient muss gemäß nationaler datenschutzrechtlicher Bestimmungen seine Einwilligung zur Erhebung, Verarbeitung und Nutzung von besonderen personenbezogenen Daten im Rahmen dieses Registers im Falle der prospektiven Nachbeobachtung schriftlich erklären. Die Patienten werden über den Zweck des Registers informiert, über die Vor- und Nachteile, darüber, dass ihre krankheitsbezogenen Daten in pseudonymisierter Form gespeichert und ausgewertet und in anonymisierter Form an Dritte weitergegeben werden können.

### **6.3 Datenerhebung**

Sämtliche klinischen Daten, Bildbefunde oder Biomaterialien werden aus der klinischen Routineversorgung gewonnen. Studienbedingte Abweichungen in der Versorgungspraxis werden ausgeschlossen.

### **6.4 Patientenidentifikation**

Die Verschlüsselung (Pseudonymisierung) der patientenbezogenen Daten erfolgt durch eine fortlaufende Nummer. Diese wird von der Studienzentrale vergeben und dem Studienteilnehmer dezentral durch den behandelnden Studienarzt im jeweiligen GISG-Zentrum zugeordnet (Patientenidentifikationsliste) und auf jedem Dokumentationsbogen (Case Report Form, CRF) vermerkt. Sofern (Bild-)Befunde oder Gewebeproben übermittelt werden, erfolgt dies ebenfalls pseudonymisiert. Ein Rückschluss auf die Identität der Studienteilnehmer ist damit für die Studienzentrale bzw. Studienleitung nicht möglich. Zugriff auf die Patientenidentifikationsliste haben nur der behandelnde Studienarzt, das Studienpersonal im Zentrum, die Studienleitung oder von dieser autorisierte Dritte im Rahmen von Audits und Aufsichtsbehörden (s. Kapitel 5.3).

### **6.5 Reguläres Ende**

Die retrospektive Rekrutierung ist für den Zeitraum von 07/2017 bis 07/2018 geplant. Anschließend erfolgt die Auswertung der erhobenen Daten.

Sofern ein prospektives Follow-up erfolgt, soll dies 1x jährlich für 5 Jahre dokumentiert und im Rahmen der fortlaufenden Behandlung des M. Crohn bzw. der für die jeweilige Tumorentität empfohlenen Behandlung durchgeführt werden.

### **6.6 Vorzeitiges Ende für den Patienten**

Der Patient beendet vorzeitig die Registerteilnahme, wenn wenigstens eine der folgenden Bedingungen erfüllt wird:

- Widerruf der Einwilligung
- vorzeitiger Abbruch des gesamten Registers
- nachträgliche Feststellung, dass Ausschlusskriterien vorliegen
- unvollständige Dokumentation (Lost to follow-up: wenn  $\geq 2x$  dokumentiert, Patient umgezogen)
- Tod

## **7 Nutzen- und Risikobewertung**

### **7.1 Nutzen**

Vorteile für die in die Studie eingeschlossenen Patienten sind aufgrund des Designs einer Registerstudie nicht zu erwarten.

M. Crohn-Patienten, die zukünftig an einem Fistelleiden oder einem FAK erkranken, könnten von den im Rahmen der Studie gewonnenen Erkenntnissen profitieren.

### **7.2 Risiken**

Nachteile und Risiken für die in die Studie eingeschlossenen Patienten sind nicht zu erwarten, da die Daten alleine registriert werden und keine Abweichungen in der klinischen Praxis vorgenommen werden. Personenbezogene Daten werden nicht an Dritte weitergegeben.

### **7.3 Patientenversicherung**

Aufgrund des nicht-interventionellen Charakters des genannten Forschungsvorhabens, gibt es keine gesetzliche Verpflichtung für eine Patientenversicherung.

### **7.4 Aufwandsentschädigung:**

Die Patienten erhalten keine Aufwandsentschädigung.

## **8 Datenmanagement**

### **8.1 Art der Dokumentation**

Die Datenerfassung erfolgt anhand pseudonymisierter Dokumentationsbögen (Case Report Form, CRF). Die CRFs werden den Zentren papierbasiert zur Verfügung gestellt. Der Studienarzt ist dafür verantwortlich, dass alle studienrelevanten Informationen zeitnah, korrekt, vollständig und leserlich in die Dokumentationsbögen eingetragen werden. Die CRFs werden an die Studienleitung übermittelt.

### **8.2 Fragebögen**

Die Fragebögen sind auf dem aktuellsten Stand der Wissenschaft und wurden gemeinsam von Experten aus gastroenterologischer Wissenschaft und Praxis entwickelt.

### **8.3 Datenbank**

Die Registerdatenbank wird durch die FORGA Software GmbH aufgesetzt, getestet und betrieben. Es handelt sich um ein webbasiertes System, welches in PHP programmiert ist. Die Kommunikation zwischen Client und Registerdatenbank erfolgt über eine mit SSL gesicherte Verbindung. Die Daten aus den eingehenden Bögen werden von der Studienleitung und/oder Mitgliedern des Studienteams in die Registerdatenbank übertragen.

Zur Dateneingabe autorisierte Mitarbeiter erhalten jeweils persönliche Log-Ins.

#### **8.4 Zeitpunkte der Dokumentation**

- Basisdokumentation: mit Einschluss des Patienten
- Verlaufsdokumentation: 1x jährlich
- Dokumentationsabweichungen: Kriterien werden im Verlauf durch Studienleitung festgelegt.

#### **8.5 Sicherung der Datenqualität**

Vor der Programmierung der Studiendatenbank wird in einem Datenmanagementplan detailliert beschrieben, wie die strukturierte Erfassung und Haltung aller während des Registers erhobenen Daten sowie die Aufbereitung, Plausibilitätsprüfung, Kodierung und Bereitstellung der Daten erfolgen soll.

Kodierung/Annotierung: Es wird berücksichtigt, dass Krankheiten bzw. Todesursachen anhand international anerkannter diagnostischer Standards definiert und kodiert werden und die Fragebögen entsprechend annotiert werden. Die Programmierung der Datenbank erfolgt anhand der annotierten Fragebögen.

Plausibilitätskontrollen: Plausibilitätsprüfungen werden für einzelne Datenfelder programmiert, um während des laufenden Registers qualitative und quantitative Mängel in der Datenbasis zu erkennen. Die Plausibilitätskontrollen erfolgen dann auf der Grundlage des prüfeingegebenen Rohdatensatzes. Ein Teil der Plausibilitätsprüfungen erfolgt bereits während der Dateneingabe durch entsprechende Maskensteuerung auf z.B. zulässige Wertebereiche.

Eingehende Papierfragebögen werden im In-House-Review auf Vollständigkeit und zum Teil auch auf Plausibilität geprüft. Fehlende Werte, die nicht im Rahmen des In-House-Review und nach direkter Kontaktaufnahme mit dem Patienten geklärt werden konnten, verbleiben als Fehlwerte in der Datenbank.

Audit Trail: Eventuell erforderliche Änderungen der Variablenwerte oder die Bildung neuer Variablen sind in jedem Einzelfall anhand eines „Audit Trails“ schriftlich dokumentiert. Dieser enthält Angaben zu:

- Datum der Änderung
- Variablenbezeichnung
- alter Variablenwert
- neuer Variablenwert
- Art des Fehlers/Grund der Änderung
- durchführende Person.

Der nach Plausibilitätsprüfung und Datenkorrektur überarbeitete Datensatz wird als Auswertungsdatensatz gekennzeichnet und unabhängig vom Rohdaten-File zu gespeichert.

## **9 Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung**

### **9.1 Qualitätskontrolle (Monitoring)**

Zur Qualitätskontrolle der Studie kann ein Monitoring in den Studienzentren durchgeführt werden. Über jeden Besuch wird ein Monitorbericht erstellt, der den Fortschritt der Anwendungsbeobachtung dokumentiert und über alle aufgetretenen Schwierigkeiten unterrichtet. Ebenfalls wird dem Monitor ein personalisierter Monitoring-Zugang zur Datenbank eingerichtet, um durch ein Remote-Monitoring die Datenqualität zu überprüfen. Der genaue Umfang und die Art des Monitorings werden in einem gesonderten Monitoring-Manual beschrieben.

Alle Studienärzte erklären sich damit einverstanden, dass der Monitor in regelmäßigen Abständen das Studienzentrum besuchen darf. Sie ermöglichen dem Monitor direkten Zugang zu allen erforderlichen Studienunterlagen, einschließlich der studienrelevanten Patientenakten im Original.

### **9.2 Qualitätssicherung (Audits)**

Der Studienleiter oder durch ihn beauftragte Auditoren haben das Recht, im Rahmen der Qualitätssicherung Audits am Studienzentrum und anderen ggf. an der Studie beteiligten Einrichtungen durchzuführen. Diesen wird gestattet, in sämtliche studienbezogene Unterlagen, Einsicht zu nehmen. Dieses Recht gilt ebenfalls für behördliche Inspektoren.

## **10 Registerdauer/-abbruch/-ende**

Die retrospektive Rekrutierung ist für den Zeitraum von 07/2017 bis 07/2018 geplant. Anschließend erfolgt die Auswertung der erhobenen Daten.

Sofern ein prospektives Follow-up erfolgt, soll dies 1x jährlich für 5 Jahre durchgeführt werden.

### **10.1 Vorzeitiges Schließen des gesamten Registers**

Über das vorzeitige Schließen des Registers muss beraten werden, wenn

- die ethische oder wissenschaftliche Rechtfertigung des Registers entfällt oder erheblich eingeschränkt wird,
- Verstöße festgestellt worden sind, welche die Auswertbarkeit und Aussagefähigkeit der erhobenen Daten im Sinne der Registerziele erheblich reduzieren,

- die Voraussetzungen zur erfolgreichen Durchführung des Registers aus anderen Gründen nicht mehr gegeben sind.

Über das vorzeitige Schließen des Registers entscheidet die Studienleitung.

## **11 Statistik**

### **11.1 Statistische Methodik**

Explorative Auswertungen sind vorgesehen. In Abhängigkeit der gemessen Variablen werden geeignete deskriptive statistische Methoden z.B. Häufigkeiten (absolut und prozentual), Mittelwerte, Standardabweichung, Varianz, Median, etc. angewendet. Die graphische Darstellung erfolgt mittels Histogrammen, Mittelwertverläufen oder anderen gebräuchlichen Graphiken. Es werden Untergruppen (z.B. Geschlecht, Alter bei Erkrankung, Dauer des M. Crohn, vorangegangene Immunsuppression) nach medizinisch relevanten Fragestellungen verglichen.

### **11.2 Software**

Die statistischen Berechnungen, Auswertungen und graphischen Darstellungen werden mit der Statistiksoftware SPSS durchgeführt.

### **11.3 Fallzahlberechnung**

Eine Fallzahlberechnung ist aufgrund des offenen Charakters der Studie nicht erfolgt. Statistischer Abschlussbericht: Nach Abschluss der retrospektiven Rekrutierung 07/18 wird von der Studienleitung ein Bericht angefertigt. Für das Follow-up werden jährlich Berichte angefertigt.

## **12 Urheberrecht und Datennutzung**

Die Ergebnisse und Inhalte des Registers sind urheberrechtlich geschützt und gehören eigentumsrechtlich der Studienleitung.

### **12.1 Nutzungsrechte**

Jede vom deutschen Urheberrecht nicht zugelassene Verwertung bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung der Studienleitung und des Dienstherrn, ausschließlich der Anwendung/Benutzung der erhobenen Daten im Rahmen der GISG für den nicht kommerziellen Gebrauch, d. h. insbesondere für Vervielfältigung, Übersetzung, Speicherung, Verarbeitung bzw. Wiedergabe von Inhalten in Datenbanken oder anderen elektronischen Medien und Systemen.

Eine kommerzielle Nutzung erfolgt nicht.

## **13 Finanzierung**

Die Finanzierung der Studie erfolgt durch:

- Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Campus Benjamin Franklin
- German Inflammatory Bowel Disease Study Group (GISG)

## **14 Potenzielle Interessenkonflikte**

Potenzielle Interessenkonflikte der beteiligten Wissenschaftler werden bei Publikationen der Ergebnisse erklärt.

## **15 Archivierung und Vernichtung von Daten**

Die Originale der zentralen Studiendokumente einschließlich Dokumentationsbögen, (Bild-) Befunde, und pathologische Gewebeproben werden in geeigneter Form (Originale, CD, Mikroverfilmung, elektronisch gescannt o.ä.) für mindestens 10 Jahre nach Abschluss des Registers an der Medizinischen Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, archiviert, soweit gesetzliche Vorgaben nicht längere Archivierungsfristen vorsehen. Zusätzlich werden die zentralen Studiendokumente einschließlich Kopien der Dokumentationsbögen in der Studienzentrale und in den Studienzentren gemäß der o.g. Fristen archiviert. Nach Ablauf der vorgeschriebenen Archivierungsfrist werden die personenbezogenen Daten gelöscht oder anonymisiert. Bei Widerruf der Einwilligungserklärung werden die bis zum Widerruf erhobenen pseudonymisierten Daten zur Auswertung verwendet und keine weiteren Daten erhoben.

## **16 Publikation**

Es ist angestrebt die Daten begleitend regelmäßig auszuwerten und bei fachspezifischen Journals und Kongressen durch die wissenschaftliche Leitung, unabhängig davon wie die Ergebnisse ausfallen, zu publizieren. Um den Anforderungen des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) zu genügen, wird das Register im Deutschen Register für Klinischer Studien (DRKS), einem WHO-Primärregister für Studien, angemeldet.

Die Ergebnisse des Registers sind gemäß GISG-Publikationsregelung zu publizieren (s. Anlage 2).

## 17 Literatur

1. Devon KM, Brown CJ, Burnstein M, McLeod RS. Cancer of the anus complicating perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2009 Feb;52(2):211-6.
2. Ilesalnieks I, Gaertner WB, Glass H, Strauch U, Hipp M, Agha A, Schlitt HJ. Fistula-associated anal adenocarcinoma in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Oct;16(10):1643-8.
3. Scharl M, Frei P, Frei SM, Biedermann L, Weber A, Rogler G. Epithelial-to-mesenchymal transition in a fistula-associated anal adenocarcinoma in a patient with long-standing Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jan;26(1):114-8.
4. Musterberufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte (Stand 2015).
5. Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki. Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. 64. Generalversammlung, Fortaleza (Brasilien), Oktober 2013.
6. ICH Topic E6, Note for Guidance on Good Clinical Practice (GCP) (CPMP/ICH/135/95), 1997.
7. IEA Guidelines for Proper Conduct in Epidemiological Research. Good Epidemiological Practice (GEP), November 2007.

## 18 Anlagen

1. Liste der interessierten Zentren
2. GISG-Publikationsregeln



## Liste der interessierten Zentren

Lfd.-Nr.	Studienarzt	Zentrum	Anschrift
1	Prof. Dr. Jürgen Büning	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein	Medizinische Klinik I, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
2	PD Dr. Carsten Schmidt	Universitätsklinikum Jena	Klinik für Innere Medizin IV, Am Klinikum 1, 07747 Jena
3	Prof. Dr. Max Reinshagen	Städtisches Klinikum Braunschweig	Medizinische Klinik I, Klinik für Magen- und Darmkrankungen, Salzdahlumer Straße 90, 38126 Braunschweig
4	Dr. med. Wolfgang Mohl	Gemeinschaftspraxis – Endoskopiezentrum Dr. W. Mohl M.A., Dr. B. Jüngling/ M. Hasenstein	Dudweilerstraße 2a, 66111 Saarbrücken
5	Dr. med. Thomas Krause	Gastroenterologie Opernstraße	Opernstraße 9, 34117 Kassel
6	Prof. Anton Kroesen	Krankenhaus Porz am Rhein	Urbacher Weg 19, 51149 Köln
7	Dr. Philipp v. Arnauld	Praxis am Sande 13	Am Sande 13, 21335 Lüneburg
8	Rijcken	Universitätsklinikum Münster	Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude W1, 48149 Münster
9	Prof. Andreas Sturm	DRK Westend Berlin	Spandauer Damm 130, 14050 Berlin
10	Prof. Martin Götz	Universitätsklinikum Tübingen	Innere Medizin I, Otfried-Müller-Straße 10, 72076 Tübingen
11	Dr. Ulrike Gasser	Evangelisches Krankenhaus Kalk gGmbH	Buchforststrasse 2, 51103 Köln
12	Dr. med. Ulf Helwig	Internistische Praxisgemeinschaft Oldenburg	Neue Donnerschweer Straße 30, 26123 Oldenburg
13	PD Dr. Vincent Zimmer	Marienkrankenhaus St. Josef Kohlhof	Klinikweg 1-5, 66539 Neunkirchen
14	PD Dr. Benjamin Misselwitz	Universitätsspital Zürich	Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Rämistrasse 100, 8091 Zürich
15	Dr. Michael Weidenhiller	Internistische Praxis, Facharztzentrum Regensburg	Hildegard-von-Bingen-Straße 1, 93053 Regensburg

# GISG SOP

## Publikationsregeln

### Präambel

Die **German Inflammatory Bowel Diseases Study Group (GISG)** hat sich zur Aufgabe gemacht, die Durchführung klinischer Studien zum Thema chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) in Deutschland zu verbessern.

Durch die Schaffung einer Infrastruktur mit einer Studienzentrale mit den Schwerpunkten Biometrie, Statistik, Studienorganisation, Datenmanagement sowie durch die Vernetzung von über 100 Studienzentren ist eine Studienplattform für CED in Deutschland entwickelt worden, die sich durch eine hohe Transparenz und motivierte Beteiligung ihrer Mitglieder auszeichnet.

**GISG Mitglieder** (Ärzte/Wissenschaftler etc.) beschäftigen sich beruflich mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und nehmen aktiv GISG Studien teil und beteiligen sich an der Versorgung von CED-Betroffenen.

### 1 Regelung der Autorenschaft

Die nachfolgende Regelung gilt für selbstständige Publikationen (Monografien) sowie auch unselbstständige Publikationen (Aufsatz, Artikel, Bericht usw.) in Fachzeitschriften, Tagungs- und Sammelbänden etc.

Grundsätzlich sollten bei Publikationen die Regeln der Deutschen Forschungsgemeinschaft ([www.dfg.de](http://www.dfg.de)) beachtet werden.

Eine schriftliche Stellungnahme bzgl. der Regelung der Autorenschaften (einschl. Festlegung des Erstautors, des Letztautors, der Mitautoren) ist mit dem Studienleiter in Abstimmung mit dem GISG Board abzuschließen, nach Verabschiedung des Studienantrages durch das GISG Board und das GISG Sprechergremium.

Als **Erstautor** und **Letztautor** wird/werden der/die Studienleiter/in genannt.

Die GISG wird nach dem **Letztautor als institutioneller Autor** (im Appendix) genannt.

Die Unterstützung durch oder die Zusammenarbeit mit der GISG sollte zusätzlich in der **Danksagung** der Publikation erfolgen.

Als **Mitautoren** werden die GISG Studienzentren/Mitglieder genannt, die bei der Studiendurchführung aktiv mitgewirkt haben. Der Studienleiter kann ebenso zusätzliche Vorgaben für die Mitautoren mitbestimmen.

## 2 Review-Verfahren durch die GISG Gremien

### 2.1 Für Abstracts

Der Erstautor sendet den Abstract mind. 10 Werktagen vor dem geplanten Einreichungstermin zur Veröffentlichung dem GISG Organisationsbüro per E-Mail an [sprechergremium@gisg.eu](mailto:sprechergremium@gisg.eu) zur Verteilung an folgende Personen zu:

- Mitautoren
- GISG Board
- GISG Sprechergremium

Jeder Adressat hat 3 Werktage zur Eingabe von Ergänzungen über das GISG Organisationsbüro.

Dann werden der Erstautor und die Betreuer aus dem GISG Board die Einbindung der eingegebenen Ergänzungen abstimmen.

Der abgestimmte Abstract wird dem GISG Board, dem GISG Sprechergremium sowie den Mitautoren zur Kenntnisnahme zugesandt.

### 2.2 Für Manuskripte

Der Erstautor sendet das Manuskript mind. 45 Werktagen vor dem geplanten Einreichungstermin zur Veröffentlichung dem GISG Organisationsbüro per E-Mail an [sprechergremium@gisg.eu](mailto:sprechergremium@gisg.eu) zur Verteilung an folgende Personen zu:

- Mitautoren
- GISG Board
- GISG Sprechergremium

Jeder Adressat hat 10 Werktage zur Eingabe von Ergänzungen über das GISG Organisationsbüro.

Danach werden der Erstautor und die Betreuer aus dem GISG Board die Einbindung der eingegebenen Ergänzungen in das Manuskript innerhalb von weiteren 10 Kalendertagen abstimmen.

Das abgestimmte Manuskript wird dem GISG Board, dem GISG Sprechergremium sowie den Mitautoren zur Kenntnisnahme zugesandt.

## 3 Information über die Veröffentlichung

Der Erstautor informiert die GISG (über das GISG Organisationsbüro) über die Erscheinungsort und das Erscheinungsdatum innerhalb von 7 Werktagen nach der Veröffentlichung.

## 4 Inkrafttreten

Die vorgenannten Regeln sind von dem GISG Sprechergremium und dem GISG Board erstellt und genehmigt worden. Sie bleiben gültig, bis eine Nachfolgeregelung verabschiedet ist.

*beschlossen im GISG Board am 15.02.2013, Wien*