

Watchful Waiting vs. Repair of Oligosymptomatic Incisional Hernias

(Beobachtung vs. Operation von oligosymptomatischen
Narbenhernien)

AWARE



Protokoll

Version 2.5 / 17.12.2013

Studienleiter

Dr. J. C. Lauscher, Prof. Dr. J.-P. Ritz,
Prof. Dr. H. J. Buhr, Prof. Dr. Martin E. Kreis,

Die nachfolgenden Personen stimmen den Inhalten dieses Protokolls durch ihre Unterschrift zu und bestätigen, dass ihnen die DvH sowie die ICH-GCP-Richtlinie, bekannt sind und dass die klinische Studie nach diesen Vorschriften durchgeführt wird. Veränderungen, die die Verantwortlichkeit jedes Einzelnen der Unterzeichnenden betreffen, müssen unverzüglich der Ethikkommission angezeigt werden.

Studienleiter	Dr. Johannes Christian Lauscher	 Berlin, 17.12.2013
	_____ Name, Titel	_____ Ort, Datum
Biometriker	Prof. Dr. Peter Martus	 Berlin, 17.12.2013
	_____ Name, Titel	_____ Ort, Datum

- Vertraulich -

Die Informationen in diesem Protokoll sind streng vertraulich zu behandeln. Sie dienen nur zur Information des Prüfarztes, seiner Mitarbeiter, der Ethikkommission, des KKS Charité und zur Patientenaufklärung.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Synopsis.....	5
2 Ablaufschema.....	10
3 Einleitung.....	10
3.1 Einleitung und Hintergrund.....	10
3.2 Fragestellung und Begründung des Vorhabens (Rationale).....	11
3.3 Risiko-Nutzen-Abwägung.....	12
Risiken, Nebenwirkungen, Belastungen, Vor- und Nachteile für den Teilnehmer.....	12
4 Ziele der Studie.....	12
4.1 Primärer Zielparameter.....	12
4.2 Sekundäre Zielparameter.....	12
4.3 Studiendesign.....	13
4.4 Zeitplan.....	14
5 Auswahl der Patienten.....	14
5.1 Einschlusskriterien.....	14
5.2 Ausschlusskriterien.....	14
6 Behandlungsplan.....	15
6.1 Beschreibung der Prüfbehandlung.....	15
6.1.1 Verzeichnis der Nebenwirkungen/Komplikationen.....	16
6.2 Begleitmedikation / Begleittherapie.....	16
6.3 Notfallmaßnahmen.....	16
7 Studienablauf.....	16
7.1 Verfahren der Rekrutierung/des Screenings.....	16
7.2 Verfahren der Einwilligung nach Aufklärung.....	17
7.3 Verfahren zur Vermeidung von zeitgleichem Einschluss in mehrere Studien.....	17
7.4 Aufnahme, Registrierung und Randomisierung.....	17
7.5 Patienteneinschluss.....	17
7.6 Klinische Untersuchungen und Abweichungen von der üblichen klinischen Praxis.....	17
7.6.1 Eingangs- /Einschlussuntersuchung.....	18
7.6.2 Verlaufsuntersuchungen (Visiten).....	18
7.6.3 Abschlussuntersuchung.....	18
7.7 Dauer der Studienteilnahme für den einzelnen Patienten.....	19
8 Abbruch und ggf. medizinische Weiterbetreuung.....	19
8.1 Vorzeitiger Studienabbruch eines einzelnen Patienten.....	19
8.2 Vorzeitiger Abbruch der gesamten Studie.....	19
9 Dokumentation.....	20

9.1	Dokumentationsbögen (CRF).....	20
9.2	Prüfarztordner.....	20
9.3	Verfahren zur Bewertung der Sicherheit	20
9.3.1	Definitionen.....	20
	Definition: Unerwünschtes Ereignis / Adverse Event (AE)	20
9.3.2	Dokumentation und Bewertung von AEs und SAEs.....	21
	Beurteilung des Schweregrades.....	21
	Beurteilung des Kausalzusammenhanges.....	21
9.3.3	Meldung von SAEs:.....	21
10	Qualitätsmanagement.....	22
10.1	Überwachung des Studienablaufs und der Datenqualität.....	22
10.1.1	Monitoring	22
10.1.2	Audits / Inspektionen	22
11	Dateneingabe und Datenmanagement.....	22
11.1	Datenmanagement / Dokumentationsbögen	23
11.2	Datensicherheit.....	23
11.3	Datenschutz.....	23
11.4	Datenqualität.....	24
11.5	Archivierung.....	24
12	Statistik.....	25
12.1	Fallzahlschätzung	25
12.2	Randomisierung.....	25
12.3	Statistische Auswertung.....	25
	Hypothesen.....	25
12.3.1	Definition der Auswertungspopulation	26
12.3.2	Auswertung primärer und sekundärer Zielparameter.....	26
12.3.3	Auswertung der Sicherheit	27
12.3.4	Mögliche Zwischenauswertungen und Endpunkte für vorzeitigen Studienabbruch.....	27
13	Berichterstattung.....	27
13.1	Biometrischer Bericht.....	27
13.2	Abschlussbericht.....	27
13.3	Publikation	27
14	Ethische, rechtliche und verwaltungstechnische Aspekte.....	28
14.1	Rechtliche Voraussetzungen für die Studie.....	28
14.2	Aufbewahrung der Daten und Zugang zu den Daten	29
15	Literaturverzeichnis.....	29

Anhang 1: Liste der Verantwortlichen	31
Anhang 2: Muster der Patienteninformation / Teilnehmerinformation.....	35
Anhang 3: Muster der Einwilligungserklärung.....	41

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event=unerwünschtes Ereignis
AMG	Arzneimittelgesetz
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWARE	W atchful W aiting vs. R epair of Oligosymptomatic Incisional Hernias
CRF	Case-Report-Form
DSMB	Data Safety Monitoring Board/Datensicherungskomitee
GCP	Good Clinical Practice
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale-deutsch
HF	Herzfrequenz
ICH	International Conference on Harmonization
ITT	Intent to treat Population
MPG	Medizinproduktegesetz
PDI	Pain Disability Index
PPP	Per protocol Population
SAE	Severe adverse event=schweres unerwünschtes Ereignis
SF-36	Short Form Health Survey
SOP	Standard Operating Procedure
SPS	Surgical Pain Scales
RR	Riva-Rocci: Blutdruck

1 Synopsis

Titel der Studie	Watchful Waiting vs. Repair of Oligosymptomatic Incisional Hernias (AWARE)
Art des Vorhabens	Prospektiv-randomisierte klinische Multicenter-Studie, die weder ein Arzneimittel gem. AMG noch ein Medizinprodukt gem. MPG betrifft.
Studienleiter	Name: Dr. Johannes Christian Lauscher, Prof. Dr. Jörg-Peter Ritz, Prof. Dr. med. H. J. Buhr, Prof. Dr. Martin E. Kreis, Institut: Chirurgische Klinik I, Charité Campus Benjamin Franklin Adresse: Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin Tel.: 030 8445 2948 Fax: 030 450 522902 Email: johannes.lauscher@charite.de
Hypothese	„Watchful waiting“ (Beobachtung) ist der chirurgischen Versorgung von asymptomatischen und oligosymptomatischen Narbenhernien in Bezug auf Schmerzen und Diskomfort während normaler Aktivitäten nicht unterlegen.
Fragestellung aufbauend auf wissenschaftlichem Hintergrund	Narbenhernien gehören zu den häufigsten Komplikationen in der Viszeralchirurgie. Der Narbenhernienverschluss ist mit einer hohen Rezidivrate und einem hohen Prozentsatz postoperativer Schmerzen assoziiert. Bisher wird die operative Versorgung für Patienten mit Narbenhernie unabhängig von ihrer Symptomatik empfohlen. Begründet wird die generelle OP-Indikation mit dem Risiko einer akuten Inkarzeration mit potentiell schwerwiegenden Komplikationen. Derzeit liegen keine Studien vor, die den natürlichen Verlauf einer Narbenhernie und das Risiko einer akuten Inkarzeration bestimmen. In den vergangenen Jahren konnten randomisiert-kontrollierte Studien zeigen, dass „watchful waiting“ eine akzeptable Option in der Behandlung a- und oligosymptomatischer Leistenhernien ist. In dieser Studie soll zum ersten Mal „watchful waiting“ mit operativer Versorgung bei oligosymptomatischen Narbenhernien in einem prospektiv-randomisierten Design verglichen werden. Wir hypothetisieren, dass die Schmerzintensität während normaler Aktivitäten in den beiden Gruppen nicht unterschiedlich und die Inkarzerationsfrequenz niedrig ist. Sollte dies der Fall sein, kann „watchful waiting“ bei oligosymptomatischen Narbenhernien angewendet, die Risiken der operativen Versorgung vermieden und Kosten eingespart werden.
Behandlungsstrategie	Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, Einverständniserklärung nach Einwilligung erfolgt die Randomisierung in die experimentelle Gruppe („watchful waiting“) bzw. die Kontrollgruppe (chirurgische Versorgung).

	<p>Die Patienten der experimentellen Gruppe erhalten mündliche Information und Verhaltensregeln und schriftliche Instruktionen. Bei akuten Beschwerden sind die Patienten angehalten, sofort einen Arzt oder- wenn möglich- das Studienzentrum aufzusuchen. Im Rahmen der Follow-up-Visiten werden u. a. die Herniengröße, die aktuellen Schmerzen/der Diskomfort und der funktionelle Status erhoben.</p>
Vergleichstherapie	<p>Narbenhernienverschluss mit Netz offen (nicht-resorbierbares oder teilweise resorbierbares Kunststoffnetz), laparoskopisch (intraperitoneales Onlay Mesh; IPOM) oder mittels Nahtverfahren. Für Hernien <3 cm ist ein Nahtverfahren (Stoß-auf-Stoß) zu erwägen. Der Faszienschluss nach Mayo ist erlaubt.</p> <p>Bei Hernien ≥ 3 cm wird bei offener Versorgung der Narbenhernienverschluss mit Netz in Sublay-Position (retromuskulär) mit Verschluss des Peritoneums empfohlen. Eine weite Überlappung des Netzes über den Faszienschluss ist anzustreben. Andere offene Reparaturstechniken (Onlay, Inlay, intraperitoneal Onlay) sind erlaubt.</p> <p>Auch in der Kontrollgruppe werden Follow-up-Visiten nach 12 und 24 Monaten mit körperlicher Untersuchung (insbesondere Frage nach Rezidiv) und Anamnese u. a. Schmerzen/Diskomfort und funktioneller Status durchgeführt.</p>
Studiendesign	<p>Prospektiv-randomisierte zweiarmige Multicenter-Studie. Die experimentelle Therapie ist die Beobachtung „watchful waiting“ (experimenteller Arm), die Standardtherapie ist die operative Versorgung (Kontrollarm). Eine Verblindung des Patienten und des Chirurgen ist nicht möglich, da im experimentellen Arm keine Operation durchgeführt wird.</p>
Zeitplan	<ul style="list-style-type: none"> - Beginn der Rekrutierung: 11/2011 - Ende der Rekrutierung: 11/2014 - Follow-up komplettiert: 11/2016 - Studienende: 05/2017
Gesamtzahl Patienten	<p>Gescreente Patienten (n = 2500) Randomisierte Patienten (n = 636) Analysierte Patienten (n = 572) Fallzahlschätzung: Es wird die Nicht-Unterlegenheit der experimentellen Intervention („watchful waiting“) getestet. Primärer Endpunkt ist der Schmerz während normaler Aktivitäten gemessen auf den Surgical Pain Scales (SPS). Die SPS sind Visuelle Analog Skalen, auf denen der Schmerz von 0 (kein Schmerz) bis 150 mm (stärkster vorstellbarer Schmerz) angegeben werden kann. Die experimentelle und die Kontrollintervention werden nach 24 Monaten auf der Basis der SPS bezüglich Schmerzen während normaler Aktivitäten verglichen. Ausgehend von einem durchschnittlichen SPS-Score von $12,0 \pm 12,0$ nach 2 Jahren sowie einer erwarteten Mittelwertdifferenz von 0,5 zugunsten der operativen Intervention werden 286 Patienten pro Gruppe benötigt, um mit einer Power von 80% auf einem einseitigen</p>

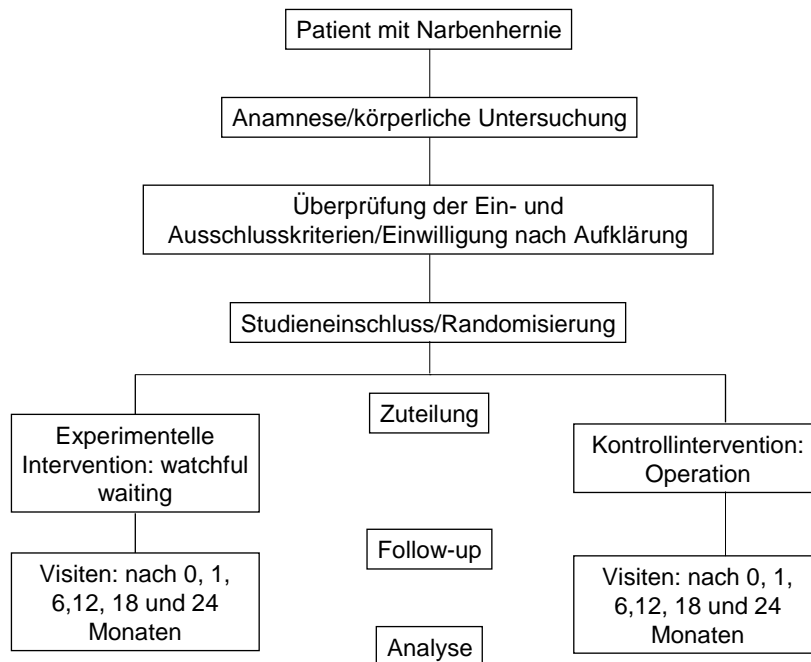
	<p>Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ die Nullhypothese zu verwerfen, dass „watchful waiting“ der operativen Intervention unterlegen ist. Hierbei wird eine Äquivalenzschranke von $\delta=3,0$ zu Grunde gelegt.</p> <p>Auf Grund dieser Fallzahlschätzung sollen, ausgehend von einer Drop-out-Rate von 10%, n=636 (2x318) Patienten in die Studie eingeschlossen werden.</p>
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Alter ≥ 18 Jahre - Asymptomatische/oligosymptomatische Narbenhernie (kein hernienabhängiger Schmerz oder Diskomfort während normaler Aktivitäten)
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Keine nachweisbare Hernie bei der körperlichen Untersuchung - Akute Hernieninkarzeration - Notfallmäßiger Narbenhernienverschluss - Schmerzen oder Diskomfort verursacht durch die Narbenhernie während normaler Aktivitäten - lokale oder systemische Infektion - ASA-Score >3 - Patienten mit metastasiertem Tumorleiden in Palliativsituation - Unfähigkeit, den präoperativen Fragebogen zu verstehen bzw. zu beantworten - Hernienverschluss mit biologischer Prothese
Zielparameter	<p>Primärer Zielparameter: Schmerz/Diskomfort während normaler Aktivitäten (Treppen steigen, Hausarbeit, spazieren gehen und andere leichtere Tätigkeiten) als Folge der Hernie oder der Hernienoperation 2 Jahre nach Studieneinschluss gemessen auf den Hernien-spezifischen Surgical Pain Scales (SPS).</p> <p>Sekundäre Zielparameter: Behandlungskosten (Kosten des Krankenhausaufenthaltes: Operationskosten, Medikamentenverbrauch, Verbandmaterialien u. a.; Arbeitsunfähigkeit) Patientenzufriedenheit (5-Punkte-Likert-Skala) Schmerzen in Ruhe, Schmerzen während der Arbeit/Sport, Schmerzmaximum (jeweils mit SPS gemessen) Durch Schmerz verursachte Einschränkung der täglichen Aktivitäten (Pain Disability Index; PDI) Funktioneller Status/Lebensqualität (SF-36-Fragebogen) Depression/Angst (Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-D) Postoperative Komplikationen (u. a. Nachblutung, Hämatom/Serom, Wundinfektion, Netzinfection, intraabdomineller Abszess, Ileus, enterokutane Fistel, Darmverletzung) Mortalität Nur in der experimentellen Gruppe („watchful waiting“): Häufigkeit einer akuten Inkarzeration (Akute Inkarzerationen/ Beobachtungsdauer) Größenzunahme der Hernie (Größter Herniendurchmesser sonographisch bei Studieneinschluss und nach 2 Jahren</p>

	<p>Follow-up) Nur in der Kontrollgruppe (Operation): Rezidivrate</p>
Sicherheit	<p>Unerwünschte Ereignisse (AEs) und schwere unerwünschte Ereignisse (SAEs) werden dokumentiert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden an den Studienleiter gemeldet. Die Patienten aus der „watchful waiting“-Gruppe erhalten mündliche und schriftliche Instruktionen inklusive Verhaltensregeln (körperliche Aktivität/Sport, sexuelle Aktivitäten), Informationen über Ernährung, Maßnahmen gegen Obstipation, Einschätzung von Schmerzen und deren Medikation sowie Alarmzeichen bei drohender Inkarzeration. Die Patienten werden angewiesen, bei klinischer Verschlechterung oder Alarmzeichen einer Inkarzeration ihren Hausarzt oder das randomisierende Zentrum aufzusuchen.</p> <p>AEs sind u. a.: Wundinfektion, Netzinfection, Sepsis, intraabdomineller Abszess, Darmverletzung, Nachblutung, Ileus, Hernienrezidiv, Schmerzen in Ruhe.</p> <p>SAEs sind u. a.: Re-Operation, stationäre Wiederaufnahme, Aufnahme auf Intensivstation, Tod.</p> <p>Ein dreiköpfiges Data Safety Monitoring Board (DSMB) kommt ein Mal jährlich zusammen, überprüft und vergleicht AEs und SAEs in beiden Gruppen und gibt ggf. Empfehlungen zu Modifikationen der Studie.</p>
Abbruchkriterien	<p>Im Einzelfall und insgesamt: kein Abbruchkriterium Das DSMB kann auf Grund der SAEs die Empfehlung zum Studienabbruch geben.</p>
Statistische Auswertung	<p>Hypothese: „Watchful waiting“ (experimentelle Intervention) ist der chirurgischen Versorgung von oligosymptomatischen Narbenhernien (Kontrollintervention) in Bezug auf Schmerzen und Diskomfort während normaler Aktivitäten nach einem Follow-up von 2 Jahren nicht unterlegen.</p> <p>Die Hypothese der Nicht-Unterlegenheit der experimentellen Intervention wird in einer kontrolliert-randomisierten Multicenter-Studie getestet. Der primäre Endpunkt ist der Schmerz während normaler Aktivitäten gemessen in SPS nach 24 Monaten Follow-up. „Watchful waiting“ wird als nicht-unterlegen gegenüber chirurgischer Versorgung angesehen, wenn die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls des mittleren Differenz-Scores auf dem SPS für normale Aktivität 3 Punkte nicht überschreitet (Äquivalenzgrenze). Die statistische Analyse wird in der Intention to treat (ITT) Population durchgeführt. Eine Interim-Analyse ist nicht geplant. Stratifizierung für Studienzentrum, Herniengröße (<4 cm vs. ≥4 cm) und geplante offene vs. laparoskopische Versorgung wird durchgeführt. Eine Adjustierung für potentielle Confounder (z. B. Schmerzen präoperativ, Naht- vs. Netzverfahren) und multiple statistische Modelle, die für diese Variablen adjustieren, werden durchgeführt.</p> <p>Der primäre Endpunkt wird confirmatorisch interpretiert. Sollte die Analyse des primären Endpunkts eine Signifikanz ergeben, werden wir den sekundären Endpunkt S1</p>

	<p>(Therapiekosten) auf Signifikanz testen. Für diesen Endpunkt hypothetisieren wir geringere Kosten in der „watchful waiting“-Gruppe. Sollte sich hier ebenfalls eine Signifikanz ergeben, testen wir den sekundären Endpunkt S2 (Patientenzufriedenheit) auf Signifikanz. Auch hier ist die Hypothese eine Überlegenheit des experimentellen Arms, da eine Operation vermieden wird.</p> <p>Die restlichen sekundären Endpunkte werden deskriptiv mittels parametrischer und nicht-parametrischer Tests analysiert. 95 % Konfidenzintervalle und p-Werte werden errechnet.</p> <p>Ausführliche Darstellung der geplanten statistischen Analysen s. Seite 25 ff.</p>
<p>Präklinische Untersuchungen</p>	<p>Vor Studieneinschluss erfolgt die ausführliche Anamnese zur Erhebung von Nebenerkrankungen und Risikofaktoren. Eine körperliche Untersuchung und eine Blutentnahme schließt sich an. Eine Sonographie der Bauchdecke dient der Größenbestimmung der Narbenhernie. Es sind außer der Sonographie keine präklinischen Untersuchungen erforderlich, die über die klinische Routine hinausgehen.</p> <p>Die wesentlichen Risiken des Kontrollarms (Operation) sind Wundinfektion, Netzinfektion, Rezidiv, Re-Operation, Darmverletzung, Ileus, Blutung, Nachblutung, Bluterguss.</p> <p>Die Haupt-Komplikation des experimentellen Arms ist die akute Inkarzeration mit möglicher konsekutiven Darmgangrän und notfallmäßiger Operation mit ggf. Darmteilresektion. Weitere Komplikationen: Schmerzzunahme, Vergrößerung der Hernie.</p>
<p>Mögliche Risiken, Nebenwirkungen, Kontraindikationen, Maßnahmen, die bei eventuellen Zwischenfällen zu ergreifen sind</p>	<p>Bei Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien keine weiteren Kontraindikationen.</p> <p>Die Maßnahmen in der Kontrollgruppe entsprechen dem normalen postoperativen Management.</p> <p>Bei akuter Inkarzeration: Versuch der Reposition. Falls erfolgreich: früh-elektiver Narbenhernienverschluss. Falls erfolglos: notfallmäßige Exploration und Narbenhernienverschluss.</p>
<p>Risiko-Nutzen-Abwägung</p>	<p>Die Patienten der Kontrollgruppe (Operation) werden nach heutigem Standard operiert, daher entstehen in dieser Gruppe keine zusätzlichen Risiken bzw. Nachteile. Dem Operateur ist freigestellt, dass nach seinem Ermessen optimale operative Verfahren zu wählen.</p> <p>Fitzgibbons et al. konnten in einer großen prospektiv-randomisierten Studie zeigen, dass die Inkarzerationsfrequenz bei einer ähnlichen Erkrankung (Leistenhernie) sehr gering ist (1). In unserer prospektiven Pre-Study war die Inkarzerationsrate bei Narbenhernien ebenfalls gering (2). Die Patienten in beiden Gruppen werden systematisch und engmaschig nachbefragt und klinisch untersucht. Bei Studieneinschluss werden die Patienten über Symptome der Inkarzeration aufgeklärt und den Patienten Merkblätter mit Warnhinweisen mitgegeben.</p> <p>Sollte sich die Studienhypothese bestätigen, könnte vielen Patienten mit oligosymptomatischer Narbenhernie eine</p>

	Operation mit all ihren Risiken (Blutung, Nachblutung, Wundinfektion, Netzinfection, chronische Schmerzen, Rezidiv u. a.) erspart werden. Dies würde zudem angesichts der Häufigkeit dieser Operation das Gesundheitssystem relevant entlasten.
--	---

2 Ablaufschema



3 Einleitung

3.1 Einleitung und Hintergrund

Narbenhernien gehören mit einer Inzidenz von 10-20% zu den häufigsten Komplikationen nach Laparotomien (3). Pro Jahr werden in Deutschland 44.000 stationäre Narbenhernienreparaturen durchgeführt (4). Damit gehört die Versorgung der Narbenhernie zu den großen chirurgischen und gesundheitsökonomischen Problemen in Deutschland.

In einer jüngst publizierte dänische Studie mit fast 3.000 eingeschlossenen Patienten fanden sich 3,5 % früh-postoperative Major-Komplikationen, 10,7 % Morbidität und 0,4 % Mortalität. 11,2 % der Patienten mussten stationär wiederaufgenommen werden (5). Der Langzeitverlauf nach Narbenhernienverschluss ist sogar noch unbefriedigender. 20 % der Patienten klagen über persistierende Schmerzen nach der Operation, und die Rezidivrate bleibt auch nach der Entwicklung von spannungsfreien Techniken mit 10-50 % hoch (6). Weil die Narbenhernienreparatur also mit relevanten Risiken behaftet ist, ist es notwendig, eine solide Indikation zur Operation zu stellen.

Bislang wurde die chirurgische Versorgung der Narbenhernie wegen des Risikos der Inkarzeration als die einzige sinnvolle Therapie angesehen. Das tatsächliche Risiko für eine Inkarzeration ist an einer Population mit einer bestehenden Narbenhernie unter kontrollierten Bedingungen aber noch nie bestimmt worden. In einigen kleinen Studien war die Inkarzeration in 6-14,6 % der Patienten der Grund für die Operation (7-10). In unserer Pre-Study, in die wir prospektiv alle Patienten mit einer Narbenhernie einschlossen, fanden wir

3,2 % Notfall-Eingriffe bei akuter Inkarzeration (2). Neben dem Inkarzerationsrisiko fehlen auch weitere Daten über den natürlichen Verlauf von Narbenhernien (Risikofaktoren für eine Inkarzeration, Vergrößerung der Hernie im Langzeitverlauf, Entwicklung von Schmerzen oder Diskomfort). Es gibt keine publizierte randomisiert-kontrollierte Studie zu „watchful waiting“ bei Narbenhernien.

Fitzgibbons et al. zeigten für Männer mit oligosymptomatischer Leistenhernie, dass die Rate akuter Inkarzerationen mit 1,8 pro 1000 Patientenjahre gering ist (1). Es gibt keinen Unterschied zwischen „watchful waiting“ und chirurgischer Versorgung nach 2 Jahren Follow-up bzgl. Schmerzen und Diskomfort während normaler Aktivitäten (1). Eine verzögerte chirurgische Versorgung der Leistenhernie hatte keinen negativen Einfluss auf das Outcome (11).

Wirtschaftliche Erwägungen gewinnen im Gesundheitssystem einen immer größeren Einfluss. In der „watchful waiting“-Gruppe waren die durchschnittlichen Kosten im Vergleich zur offenen spannungsfreien Operation bei oligosymptomatischen Leistenhernien nach 2 Jahren pro Patient \$1831 geringer (12).

Auf Grund dieser prospektiv-randomisierten Studien sollte nach den Leitlinien der European Hernia Society „watchful waiting“ bei Männern mit oligosymptomatischer Leistenhernie erwogen werden (Evidenzlevel 1B); (13). Die generelle OP-Indikation bei Diagnosestellung wurde für die Leistenhernie also verlassen.

Während es also aussagekräftige prospektiv-randomisierte Studien zum Konzept des „watchful waiting“ für die Leistenhernie gibt, liegen derzeit keine publizierten oder laufenden Studien vor, die „watchful waiting“ vs. Operation bei Narbenhernien vergleichen. Potentielle Vorteile des „watchful waiting“ sind der Verzicht auf eine möglicherweise unnötige Prozedur mit Komplikationen wie u. a. Wundinfektion, Netzinfection, Darmverletzung, Darmverschluss, Nachblutung, Rezidiv und chronischer Schmerz und die Kostenersparnis.

3.2 Fragestellung und Begründung des Vorhabens (Rationale)

Die Studienhypothese lautet, dass „watchful waiting“ der Operation bei oligosymptomatischen Narbenhernien bezüglich Schmerzen während normaler Aktivitäten nach 2 Jahren nicht unterlegen ist. Im sekundären Parameter Behandlungskosten (S1) nehmen wir eine Überlegenheit des „watchful waiting“-Arms an, weil die Operation mit den einhergehenden Kosten vermieden wird. Im sekundären Parameter Patientenzufriedenheit (S2) lautet die Hypothese, dass der experimentelle Arm wegen der Vermeidung der Operation überlegen ist. In den übrigen sekundären Parametern Schmerzen in Ruhe, Schmerzen während der Arbeit/Sport, Schmerzmaximum, durch Schmerz verursachte Einschränkung der täglichen Aktivitäten, Lebensqualität und Depression/Angst hypothesieren wir, dass kein Unterschied vorliegt.

Bei Bestätigung der Hypothese liegt der Nutzen der Studie also in dem Verzicht auf eine Operation, die dem Patienten keinen Vorteil bringt und welcher postoperative Risiken (z. B. Nachblutung, Hämatom/ Serom, Wundinfektion, Netzinfection, intraabdomineller Abszess, Ileus, enterokutane Fistel, Darmverletzung) und Langzeitrisiken (Rezidiv, chronische Schmerzen) birgt.

Die Risiken für die Patienten des experimentellen Arms sind vertretbar. Fitzgibbons fand bei der oligosymptomatischen Leistenhernie eine geringe Inkarzerationsrate (1,8 Inkarzerationen/1000 Patientenjahre) (1). Unsere Pre-Study zeigte eine geringe Inkarzerationsrate bei der Narbenhernie (3,2%) (2). Die Patienten werden über Warnsymptome und Zeichen einer akuten Inkarzeration ausführlich aufgeklärt und erhalten Informationsbroschüren zu diesem Thema. Außerdem werden die Symptome der Patienten im Verlauf engmaschig kontrolliert. Die Patienten werden während des 2jährigen Follow-up 3mal klinisch untersucht und zusätzlich 2mal befragt.

Die einfachste Behandlung mit den geringsten Risiken und den besten Langzeitergebnissen ist sowohl für den einzelnen Patienten als auch für die Gesellschaft am günstigsten. In den 1990er Jahren wurden die Kosten für die operative Versorgung von Narbenhernien in

Deutschland auf 128 Millionen € geschätzt (14). Diese erste prospektiv-randomisierte Studie zum Vergleich von „watchful waiting“ vs. Operation bei Narbenhernien hat also eine erhebliche klinische Relevanz.

3.3 Risiko-Nutzen-Abwägung

Risiken, Nebenwirkungen, Belastungen, Vor- und Nachteile für den Teilnehmer

Die Patienten der Kontrollgruppe (Operation) werden nach heutigem Standard operiert, daher entstehen in dieser Gruppe keine zusätzlichen Risiken bzw. Nachteile.

Fitzgibbons et al. konnten in einer großen prospektiv-randomisierten Studie zeigen, dass die Inkarzerationsfrequenz bei Leistenhernien sehr gering ist (1). In unserer prospektiven Pre-Study war die Inkarzerationsrate bei Narbenhernien mit 3,2 % ebenfalls gering (2). Die Patienten in beiden Gruppen werden systematisch und engmaschig nachbefragt und klinisch untersucht. Bei Studieneinschluss werden die Patienten über Symptome der Inkarzeration aufgeklärt und den Patienten Merkblätter mit Warnhinweisen mitgegeben.

Sollte sich die Studienhypothese bestätigen, könnte vielen Patienten mit oligosymptomatischer Narbenhernie eine Operation mit all ihren Risiken (Blutung, Nachblutung, Wundinfektion, Netzinfection, chronische Schmerzen, Rezidiv u. a.) erspart werden. Dies würde zudem angesichts der Häufigkeit dieser Operation das Gesundheitssystem relevant entlasten.

4 Ziele der Studie

Die Hypothese dieser Studie lautet, dass sich „watchful waiting“ und die Operation der oligosymptomatischen Narbenhernie bezüglich Schmerzen bei normalen Aktivitäten im Langzeitverlauf nicht unterscheiden.

4.1 Primärer Zielparameter

Der primäre Zielparameter ist Schmerz/Diskomfort während normaler Aktivitäten als Folge der Hernie oder der Hernienoperation 2 Jahre nach Studieneinschluss gemessen auf den Surgical Pain Scales (SPS). Das durchschnittliche durch die Hernie oder den operativen Hernienverschluss verursachte Schmerzniveau innerhalb von 24 Stunden während normaler Aktivitäten wird auf einer 150 mm messenden Visuellen Analog Skala markiert (Surgical Pain Scales; SPS)

Dieser primäre Zielparameter wurde gewählt, weil der Schmerz während normaler Aktivitäten für den Patienten eine hohe Relevanz hat. SPS sind einfach zu erheben, quantifizierbar, hernienspezifisch und an einem großen Kollektiv herniotomierter Patienten validiert (15).

Mittels des primären Zielparameters wurde die Fallzahlschätzung vorgenommen (s. „Planung der confirmatorischen statistischen Auswertung“ im Teil „Statistische Methoden“).

4.2 Sekundäre Zielparameter

Sekundäre Zielparameter:

S1: Behandlungskosten:

Direkte Kosten/Krankenhauskosten: Kosten für die Operation (OP-Minuten, Geräteverbrauch), Kosten pro Krankenhaustag (Pauschale für Intensivstation und Normalstation), Medikamentenverbrauch und Materialverbrauch (Pauschale für orale und i. v. Schmerztherapie nach Schema; zusätzliche Medikamente bei z. B. Antibiose und aufwändigem Verbandwechsel bei Wundinfekt extra erfasst).

Indirekte Kosten: Arbeitsunfähigkeit: Pauschale pro gefehltem Tag.

S2: Patientenzufriedenheit:

Erhoben durch einen aus mehreren Fragen bestehenden ad-hoc-Fragebogen (5-Punkte-Likert-Skala).

Schmerzen in Ruhe, Schmerzen während der Arbeit/ Sport, stärkste Schmerzen:

Durchschnittliche durch die Hernie oder den operativen Hernienverschluss verursachte Schmerzen in Ruhe innerhalb von 24 Stunden und durchschnittliche Schmerzen während der Arbeit/ Sport innerhalb von 24 Stunden sowie stärkste Schmerzen innerhalb von 24 Stunden. Das Schmerzniveau wird auf einer 150 mm messenden Visuellen Analog Skala markiert (Surgical Pain Scales; SPS); (15).

Einschränkung der täglichen Aktivitäten:

Der Pain Disability Index (PDI) besteht aus 7 Items, die folgende Bereiche erfassen: familiäre und häusliche Verpflichtungen, Erholung, soziale Aktivitäten, Beruf, Sexualleben, Selbstversorgung und lebensnotwendige Tätigkeiten (16). Anhand einer 11-stufigen Ratingskala von "0 = keine Behinderung" bis "10 = völlige Behinderung" wird der Einfluss der Schmerzen auf die einzelnen Lebensbereiche angegeben.

Funktioneller Status/Lebensqualität

Der (SF-36-Fragebogen) dient der Beurteilung des allgemeinen körperlichen und seelischen Gesundheitszustandes der Patienten im Zeitverlauf und lässt die Analyse von 8 verschiedenen Parametern zu.

Depression/Angst:

Depression und Angst hat einen Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung. Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) sind umfangreich validiert und dienen der Erfassung von Angst und Depression bei Patienten mit körperlichen Erkrankungen.

Postoperative Komplikationen:

Nachblutungen, Hämatome/ Serome, Wundinfektionen, Netzinfectionen, intraabdominelle Abszesse, Darmverschlüsse, enterokutane Fisteln, Darmverletzungen, Pneumonien, Harnwegsinfekte, tiefe Venenthrombosen, Lungenarterienembolien werden erfasst.

Mortalität:

Die Mortalität wird in beiden Gruppen erfasst.

Nur in der „watchful waiting“-Gruppe: Häufigkeit einer akuten Inkarzeration

Es werden alle akuten Inkarzerationen erfasst. Diese werden klinisch diagnostiziert und haben die sofortige operative Revision zur Konsequenz. Die Patienten werden bei Randomisierung instruiert, dass sie sich bei Verdacht auf eine akute Inkarzeration im Studienzentrum verstellen sollen. Ist dies nicht möglich, ist die sofortige Meldung des Ereignisses an das randomisierende Studienzentrum erforderlich.

Nur in der „watchful waiting“-Gruppe: Größenzunahme der Hernie

Der größte Herniendurchmesser wird sonographisch bei Studieneinschluss und nach 2 Jahren Follow-up gemessen.

Nur in der operativen Gruppe: Rezidivrate

Rezidive werden klinisch bei den Follow-up-Kontrollen erfasst. Bei zweifelhaften Befunden wird eine Sonographie der Bauchdecke angefertigt.

4.3 Studiendesign

AWARE ist eine prospektiv-randomisierte Multicenter-Studie. 32 Zentren haben bislang ihre verbindliche Bereitschaft zur Studienteilnahme erklärt.

Beginn der Randomisierung:	11/2011
Geplantes Ende der Rekrutierung:	11/2014
Geplantes Ende des Follow-up:	11/2016
Geplantes Ende der Datenanalyse:	02/2017
Geplante Publikation:	05/2017

Art der Therapiezuordnung und Blindung

Randomisiert-kontrollierte Studie. Verblindung der Patienten und der Prüfärzte nicht möglich.

Zahl und Art der Vergleichsgruppen (Prüf-, Kontrollgruppen)

Es handelt sich um eine prospektive Studie mit 2 Parallelgruppen in 2 Therapiearmen.

Studienorganisation

32 Zentren haben bislang ihre verbindliche Bereitschaft zur Studienteilnahme erklärt. Die Teilnahme weiterer Zentren ist möglich. Bei ungenügender Rekrutierung oder schwerwiegenden Verstößen gegen das Studienprotokoll können Zentren ausgeschlossen werden. N=636 Patienten (n=318 pro Therapiearm) sind zu randomisieren.

4.4 Zeitplan

Beginn der Studie

- Aktivierung der Studie: 11/2011
- Geplante Dauer der Rekrutierungsphase: 36 Monate

Ende der Studie

- Voraussichtlicher Zeitpunkt des Studienendes: 11/2016
- Geschätzte Zeitpunkt der Auswertung bis zur Vorlage des Berichts: 05/2017

Die Randomisierung wird beendet, wenn n=636 Patienten randomisiert sind. Die Nachbeobachtung wird beendet, wenn der zuletzt randomisierte Patient das Follow-up von 24 Monaten komplettiert hat.

5 Auswahl der Patienten

5.1 Einschlusskriterien

- Alter ≥ 18 Jahre
- Asymptomatische/oligosymptomatische Narbenhernie (kein hernienabhängiger Schmerz oder Diskomfort während normaler Aktivitäten)
- durchgeführte Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligung

Rezidiv-Narbenhernien können eingeschlossen werden. Eine Hernienreparation in der Anamnese ist kein Ausschlusskriterium.

5.2 Ausschlusskriterien

- Keine nachweisbare Hernie bei der körperlichen Untersuchung
- Akute Hernieninkarzeration
- Notfallmäßiger Narbenhernienverschluss
- Schmerzen oder Diskomfort verursacht durch die Narbenhernie während normaler Aktivitäten
- Lokale oder systemische Infektion
- ASA-Score >3
- Patienten mit metastasiertem Tumorleiden in Palliativsituation
- Unfähigkeit, den präoperativen Fragebogen zu verstehen bzw. zu beantworten

- Hernienverschluss mit biologischer Prothese (alle Arten von (teil-)resorbierbaren Kunststoffnetzen können eingeschlossen werden)
- Fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe pseudonymisierten Krankheitsdaten im Rahmen der Studie

6 Behandlungsplan

6.1 Beschreibung der Prüfbehandlung

Vor Studieneinschluss erfolgen die Anamnese und die körperliche Untersuchung mit Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien. Nach Studieneinschluss ist die Erhebung der Medikation und das Ausfüllen der Fragebögen SPS, PDI, SF-36, HADS-D erforderlich.

Die klinische Untersuchung dient der Verifizierung des Vorhandenseins der Hernie und der Größenbestimmung der Hernie sowie des Ausschlusses eines lokalen Infektes. Zur Größenbestimmung der Hernie wird außerdem bei jedem Patienten eine Sonographie der Bauchdecke durchgeführt. Der maximale Durchmesser der Faszienlücke in Ruhe ist sonographisch zu bestimmen. Bei Gitterbrüchen bemisst sich die Bruchlücke nach der Distanz der am weitesten entfernten Bruchlücken. Bei Narbenbrüchen über 12 cm Durchmesser ist zur Verifizierung der Größe der Faszienlücke neben der Sonographie die Verwendung eines Maßbandes zulässig. Eine Bestimmung der Routine-Laborparameter (kl. Blutbild, Natrium, Kalium, Kreatinin, Quick, aPTT).

Bei der präoperativen Visite sind außer der Sonographie der Bauchdecke keine Untersuchungen notwendig, die nicht zur perioperativen Routine gehören.

Experimenteller Arm („watchful waiting“):

Nach Randomisierung in den experimentellen Arm werden die Patienten über Verhaltensmaßnahmen in verschiedenen Alltagssituationen aufgeklärt. Sie werden über Warnsymptome und Zeichen einer Inkarzeration aufgeklärt und erhalten Broschüren mit diesen Informationen sowie Kontaktadressen und Notrufnummern.

Die Patienten werden 1 Monat, 12 Monate und 24 Monate nach Studieneinschluss körperlich untersucht und zusätzlich nach 6 und 18 Monaten mündlich nachbefragt. Dabei werden die Fragebögen SPS, PDI, SF-36, HADS-D bearbeitet, die Patientenzufriedenheit ermittelt (Likert-Skala) und mögliche AEs bzw. SAEs abgefragt. Die körperliche Untersuchung dient der Re-Evaluation der Hernie mit Bestimmung der Herniengröße und der Beschwerdesymptomatik. Nach 24 Monaten erfolgt bei jedem Patienten eine Sonographie der Bauchdecke, um die Herniengröße und eine etwaige Größenprogredienz zu detektieren.

Diese Visiten gehen über die klinische Routine hinaus. Es sind aber keine laborchemischen oder apparativen Untersuchungen erforderlich, die mit einem Risiko des Patienten einhergehen.

Kontrollarm (Operation):

Nach Randomisierung in den Kontrollarm werden die Patienten operiert. Die Operation sollte 1-30 Tage nach Randomisierung erfolgen.

Die Operation darf nur durch Operateure erfolgen, die mindestens 30 Narbenhernienverschlüsse (Nahttechniken, Netzverschlüsse konventionell und laparoskopisch) durchgeführt haben. Alternativ ist die 1. Assistenz der Operation durch einen Chirurgen mit mindestens 30 Narbenhernienreparationen möglich.

Der Hernienverschluss kann in offener oder laparoskopischer Technik erfolgen. Der Einsatz von biologischen Netzen ist ausgeschlossen. Die Wahl der Operationstechnik (Naht oder Netz) und der Netzlage (Onlay, Inlay, Sublay, intraperitoneal Onlay) sowie des Netzmaterials (teilresorbierbares oder nicht-resorbierbares Kunststoffnetz, Beschichtung oder keine Beschichtung) obliegt dem Ermessen des Operateurs. Bei Hernien ≥ 3 cm ist die Reparatur mit Netz empfohlen. Die Operationstechnik (offen oder laparoskopisch, Netz- oder

Nahtverfahren, Lage des Netzes, Art des Netzes, verwendetes Fadenmaterial, Netzüberlappung) ist zu dokumentieren.

Die Patienten werden 1 Monat, 12 Monate und 24 Monate nach Studieneinschluss körperlich untersucht und zusätzlich nach 6 und 18 Monaten mündlich nachbefragt. Dabei werden die Fragebögen SPS, PDI, SF-36, HADS-D bearbeitet, die Patientenzufriedenheit (Likert-Skala), Krankenhausaufenthalte/Behandlungskosten sowie Arbeitsunfähigkeit und postoperative Komplikationen ermittelt und mögliche AEs bzw. SAEs abgefragt. Die körperliche Untersuchung dient dem Ausschluss eines Narbenhernienrezidivs. Bei unsicheren Befunden ist eine Sonographie der Bauchdecke erforderlich.

Diese Visiten gehen über die klinische Routine hinaus. Es sind aber keine speziellen laborchemischen oder apparativen Untersuchungen erforderlich.

6.1.1 Verzeichnis der Nebenwirkungen/Komplikationen

Gefahren durch experimentelle Behandlung:

- akute Inkarzeration
- Einklemmung der Hernie
- Größenzunahme der Hernie
- Zunahme der Schmerzen/Beschwerden

Gefahren durch Kontroll-Behandlung:

- postoperative Komplikationen: Nachblutungen, Hämatome/Serome, Wundinfektionen, Netzinfectionen, intraabdominelle Abszesse, Darmverschlüsse, enterokutane Fisteln, Darmverletzungen, Pneumonien, Harnwegsinfekte, tiefe Venenthrombosen, Lungenarterienembolien.

6.2 Begleitmedikation / Begleittherapie

Die Hausmedikation kann wie vorbestehend weiter eingenommen werden. Die Medikation wird bei Studieneinschluss dokumentiert. Falls nach Studieneinschluss nicht geplante Therapien/Behandlungen erfolgen, sind diese bei den Follow-up-Visiten anzugeben und es ist im Einzelfall zu prüfen, ob ein Studienausschluss erfolgen muss. Es gibt keine Medikation bzw. Therapie, die per se zum Studienausschluss führt.

6.3 Notfallmaßnahmen

Alle Studienpatienten erhalten eine Informationsbroschüre mit den Kontaktdaten des jeweiligen Studienzentrums.

In Notfallsituationen (akute Inkarzeration, akutes Abdomen, Sepsis o. ä.) sind die Patienten darüber aufgeklärt – wenn möglich – das jeweilige Studienzentrum aufsuchen. Ist das nicht möglich, ist das Studienzentrum vom aufnehmenden Krankenhaus zu informieren.

7 Studienablauf

7.1 Verfahren der Rekrutierung/des Screenings

32 Studienzentren haben verbindlich ihre Bereitschaft zur Studienteilnahme erklärt. Für 27 Studienzentren liegt ein positives Ethikvotum vor.

Die Patienten werden in den Ambulanzen/im Patientenmanagement der einzelnen Kliniken auf ihre Studieneignung überprüft und ggf. randomisiert.

Bei unzureichender Patientenrekrutierung ist die Information von Praxen über die Studie bzw. die Einbestellung von Patienten mit Z. n. Narbenhernienverschluss oder Medianlaparotomie geplant zum Screening auf eine Narbenhernie.

7.2 Verfahren der Einwilligung nach Aufklärung

Der Patient wird von einem mit der Studie vertrauten Arzt nach studienspezifischer Anamnese und körperlicher Untersuchung auf die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft, mit Hilfe der Patienteninformation über die Studie aufgeklärt und nach Unterschrift randomisiert. Die Aufklärung erfolgt mindestens 24 Stunden vor der etwaigen Operation.

7.3 Verfahren zur Vermeidung von zeitgleichem Einschluss in mehrere Studien

Die Teilnahme an einer anderen Studie ist kein Ausschlusskriterium. Die Teilnahme an einer anderen Studie sowie der Inhalt dieser Studie sind zu dokumentieren.

7.4 Aufnahme, Registrierung und Randomisierung

Die Randomisierung wird online mit einem Randomisierungstool durchgeführt. Jeder Prüfarzt bekommt einen persönlichen Zugang zum Randomisierungstool. Die für die Randomisierung notwendige Stratifizierungsmerkmale sind das Studienzentrum, die Herniengröße (< 4 cm vs. ≥ 4 cm) und die geplante offene bzw. laparoskopische Operation.

Die Patienten werden durch die Methode der Minimierung der Varianzsummen in die experimentelle Gruppe A „Watchful waiting“ oder in die Kontrollgruppe B „Chirurgische Versorgung“ gleichverteilt. Jedem Patienten wird eine eindeutige Patientenummer (zwischen 001 und 636) zugewiesen.

Aus Transparenzgründen wird der Randomisierungsvorgang protokolliert (Audit Trail). Das Ergebnis der Randomisierung (Gruppe und Patientenummer) wird dem Prüfarzt und dem Studienleiter per E-Mail übermittelt.

Die zugewiesene Gruppe und Patientenummer müssen in die Studiendatenbank übertragen werden.

Der Therapiebeginn ist frühestens am Folgetag, spätestens 30 Tagen nach Randomisierung.

7.5 Patienteneinschluss

Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllen und ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben haben, werden der Studienzentrale gemeldet.

Anzugeben sind:

- Bezeichnung und Anschrift der zuständigen Zentrale/Institution
- Name des verantwortlichen Mitarbeiters oder Ansprechpartners
- Telefon- und Faxanschluss
- Zeiten der Erreichbarkeit der Zentrale
- Prüfzentrum, Prüfarzt
- Pseudonym des zu randomisierenden Patienten
- Geschlecht
- Stratifikationsmerkmale.

Die Anmeldung erfolgt elektronisch.

7.6 Klinische Untersuchungen und Abweichungen von der üblichen klinischen Praxis

Übersicht über die Untersuchungen

Die Visiten dürfen maximal 2 Wochen von dem projektierten Datum abweichen. Bei größerer Abweichung ist ein Grund zu dokumentieren.

Method	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
Datum	-1 d	0	1 Mo	6 Mo	12 Mo	18 Mo	24 Mo
Anamnese/ demographische Daten	X						
Überprüfung Einschluss-/Ausschlusskriterien	X						
Einwilligung nach Aufklärung	X						
Medikation	X						
Klinische Untersuchung	X		X		X		X
Labor	X						
Sonographie Bauchdecke	X						X
Intraop. Befund, OP-Methode		X					
Postoperative Komplikationen			X		X		X
SPS ¹	X			X	X	X	X
PDI	X			X	X	X	X
SF-36	X			X	X	X	X
HADS-D	X						X
Patientenzufriedenheit (Likert-Skala)				X	X	X	X
AEs/SAEs		X	X	X	X	X	X
Behandlungskosten/Arbeitsunfähigkeit			X	X	X	X	X

7.6.1 Eingangs- /Einschlussuntersuchung

Bei der Eingangsuntersuchung wird die Erfüllung der Auswahlkriterien überprüft.

Der maximale zeitliche Abstand zwischen Eingangsuntersuchung und Randomisierung beträgt 30 Tage. Der maximale zeitliche Abstand zwischen Randomisierung und Therapiebeginn beträgt 30 Tage.

Das Untersuchungsprogramm enthält:

- Anamnese und körperliche Untersuchung (Verifizierung der Diagnose Narbenhernie)
- Bestimmung ASA-Score
- Labor: kl. Blutbild, Kreatinin, Natrium, Kalium, Quick, aPTT

7.6.2 Verlaufsuntersuchungen (Visiten)

S. Tabelle 7.6.

7.6.3 Abschlussuntersuchung

Die Abschlussuntersuchung wird zusammen mit der letzten Visite am Ende der Studienteilnahme (24 Monate nach Randomisierung) durchgeführt. Das Untersuchungsprogramm umfasst eine Beurteilung des Gesundheitszustandes des Patienten vor Entlassung aus der Studie.

Diese Untersuchung wird auch so weit wie möglich bei allen Patienten durchgeführt werden, die vorzeitig aus der Studie ausscheiden.

¹ Sofern Patienten auf der SPS bei Visite -1 einen Wert zwischen 0-74,9 mm angeben, wird dies von der Studienleitung vor dem Hintergrund der zeitlichen Befristung dieser Angabe auf die vergangenen 24 Stunden als akzeptables Schmerzniveau erachtet, das nicht gegen den Einschluss des Patienten in die Studie spricht. Sollte ein Wert ≥ 75 mm angegeben werden, wird der Prüfarzt hiermit angewiesen, den Patienten nochmals bezüglich der Dauer dieser Symptomatik zu befragen und seine Eignung für die Studie ggf. unter Rücksprache mit der Studienzentrale (030-8445 2948) zu evaluieren. Die Durchführung dieser nochmaligen Evaluierung der Studienteilnahme ist in einem der Kommentarfelder zu Visite -1 zu dokumentieren. (vgl. Note to File „Schmerzniveau bei Baseline-visit“ vom 8. April 2013)

7.7 Dauer der Studienteilnahme für den einzelnen Patienten

Ende der regulären Behandlung/der Studienteilnahme

Die Dauer der regulären Studienteilnahme beträgt 24 Monate.

Bei Studieneinschluss erfolgt die körperliche Untersuchung/Anamnese. In der Kontrollgruppe erfolgt dann die Operation.

Bezüglich der Follow-up-Visiten gilt:

1 Monat nach Randomisierung: Anamnese, Fragebögen und körperliche Untersuchung

6 Monate nach Randomisierung: Anamnese, Fragebögen (keine Einbestellung notwendig)

12 Monate nach Randomisierung: Anamnese, Fragebögen und körperliche Untersuchung

18 Monate nach Randomisierung: Anamnese, Fragebögen (keine Einbestellung notwendig)

24 Monate nach Randomisierung: Anamnese, Fragebögen und körperliche Untersuchung

Die körperlichen Untersuchungen sind jeweils durch einen mit der Studie vertrauten Arzt durchzuführen. Die Nachbefragungen können durch einen mit der Studie vertrauten Arzt oder eine mit der Studie vertraute MTA/ einen Studenten durchgeführt werden.

Wechsel des Behandlungsarms

Ein Wechsel des Behandlungsarms (Cross-Over) ist im Studienverlauf in beiden Gruppen möglich. Die Gründe für einen Wechsel des Behandlungsarms (u. a. Inkarzeration, Zunahme der Schmerzen, Vergrößerung der Hernie, persönlicher Wunsch) sind zu dokumentieren. Ein Cross-Over ist frühestens 1 Monat nach Studieneinschluss (Visite 3) auch ohne Zunahme der Beschwerden auf Wunsch des Patienten möglich. Ein Cross-over zu einem früheren Zeitpunkt führt zum Studienausschluss. Zum Zeitpunkt des Wechsels des Behandlungsarms erfolgt eine zusätzliche komplette Visite mit körperlicher Untersuchung und Sonographie der Bauchdecke in der Watchful-waiting-Gruppe, um eine Veränderung der Größe bzw. der Beschwerdesymptomatik der Narbenhernie zu detektieren. Die weiteren Visiten nach dem Wechsel in die Surgical-repair-Gruppe erfolgen 1 Monat nach OP und anschließend nach dem ursprünglichen Visitenplan. Das Gesamt-Follow-up nach Cross-Over beträgt also 24 Monate.

Primär erfolgt die Datenanalyse nach dem Intention-to-treat-Prinzip. Es wird in jedem Fall zusätzlich eine Per-protocol-Analyse durchgeführt, um den Wechsel des Behandlungsarms in der statistischen Analyse zu berücksichtigen.

8 Abbruch und ggf. medizinische Weiterbetreuung

8.1 Vorzeitiger Studienabbruch eines einzelnen Patienten

Als Abbruchkriterien sind definiert:

- Persönlicher Wunsch des Patienten
- Signifikante Protokollverletzungen
- Kontaktverlust
- Nachträgliches Auftreten eines Ausschlusskriteriums

8.2 Vorzeitiger Abbruch der gesamten Studie

Als Abbruchkriterien sind definiert:

- Entscheidung der Studienleitung bei unvermeidbaren Risiken unter Nutzen-Risiko-Abwägung
- Neue wissenschaftliche Erkenntnisse während der Laufzeit der Studie, die die Sicherheit der Studienteilnehmer gefährden können (positive Nutzen-Risiko-Abwägung nicht mehr gegeben)

Entscheidungsgremium

Die Entscheidung über den Abbruch der Studie kann getroffen werden durch

- Studienleitung
- Datensicherungskomitee (DSMB)

9 Dokumentation

9.1 Dokumentationsbögen (CRF)

Die erhobenen Daten werden im eCRF (elektronisch) (s. 11.1) dokumentiert. Personenbezogene Daten werden vor ihrer Übermittlung immer pseudonymisiert.

9.2 Prüfarztordner

Im Prüfarztordner sind alle essentiellen Dokumente gemäß ICH-GCP, Kapitel 8 im Prüfzentrum abzulegen.

9.3 Verfahren zur Bewertung der Sicherheit

Gemäß der Leitlinie zur guten Klinischen Praxis (ICH-GCP, Kap. 6.8.3)) wird nachfolgend das Verfahren zur Abfrage unerwünschter Ereignisse und interkurrenter Erkrankungen der Prüfungsteilnehmer und zur Aufzeichnung und Berichterstattung solcher Ereignisse beschrieben.

9.3.1 Definitionen

Definition: Unerwünschtes Ereignis / Adverse Event (AE)

Die Definition erfolgt in Anlehnung an die Leitlinie zur guten Klinischen Praxis (ICH-GCP): Jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten oder bei einem Teilnehmer an dieser Studie auftritt und das nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit der Studiendurchführung steht. Dies können Erkrankungen, Krankheitszeichen oder Symptome sein, die nach Einschluss des Patienten in die Studie eintreten oder sich verschlechtern. Folgende AEs werden im Rahmen der Studie erfasst: Akute Inkarzeration, Aufnahme auf Intensivstation, Darmverletzung, Einklemmung der Hernie, enterokutane Fistel, Erbrechen, Harnwegsinfekt, Hernienrezidiv, Intraabdomineller Abszess, kardiale Komplikationen, Lungenarterienembolie, Netzinfection, Obstipation, Organverletzung, Pneumonie, Re-Operation, Revisionspflichtige Nachblutung/ transfusionspflichtige Blutung, Schmerzen in Ruhe, Sepsis, Stationäre Wiederaufnahme, Subileus/ Ileus, Tiefe Venenthrombose, Tod, Wundinfektion.

Definition: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis / Serious Adverse Event (SAE)

Die Definition erfolgt in Anlehnung an die Leitlinie zur guten Klinischen Praxis (ICH-GCP, Kap. 1.50):

Jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das unabhängig von der Behandlung

- zum Tode führt,
- Lebensbedrohlich ist,
- eine stationäre Behandlung des Prüfungsteilnehmers oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht,
- zu bleibenden oder signifikanten Schäden/Behinderungen führt,
- eine angeborene Missbildung bzw. einen Geburtsfehler darstellt.

Folgende SAEs werden in der Studie erfasst: Re-Operation, stationäre Wiederaufnahme, Aufnahme auf Intensivstation, Einklemmung der Hernie, akute Inkarzeration, Tod.

9.3.2 Dokumentation und Bewertung von AEs und SAEs

Sämtliche schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAEs) sowie alle unerwünschten Ereignisse (AEs) werden vom Prüfarzt bewertet und sind in der Krankenakte sowie im CRF zu dokumentieren, unabhängig davon, ob nach Meinung des Prüfarztes ein ursächlicher Zusammenhang mit der Studiendurchführung besteht oder nicht. Die Dokumentation umfasst die Art des Ereignisses, Beginn, Ende, Ausprägung/Schweregrad, Kausalität und Ausgang des Ereignisses.

Beurteilung des Schweregrades

Leicht: Das unerwünschte Ereignis ist vorübergehend und vom Patienten leicht zu ertragen.

Mäßig: Das unerwünschte Ereignis bereitet dem Patienten Unannehmlichkeiten und behindert ihn bei seinen üblichen Tätigkeiten.

Schwer: Das unerwünschte Ereignis bereitet dem Patienten erhebliche Störungen seiner üblichen Aktivitäten.

Beurteilung des Kausalzusammenhanges

Für die Beurteilung des Zusammenhangs zwischen der Anwendung der Studiendurchführung und einem (S)AE werden folgende Definitionen verwendet:

Sicher: Eine Reaktion, die einem nachvollziehbaren zeitlichen Ablauf nach der Therapie folgt.

Wahrscheinlich: Eine Reaktion, die einem nachvollziehbaren Ablauf nach der Therapie folgt und nicht durch die bekannten Merkmale des klinischen Zustandes des Patienten erklärt werden kann.

Möglich: Eine Reaktion, die einem nachvollziehbaren Ablauf nach der Therapie folgt, die aber leicht auch durch eine Reihe anderer Faktoren hervorgerufen werden sein könnte.

Ohne Zusammenhang: Eine Reaktion, bei der ausreichend Informationen vorliegen für die Annahme, dass kein Zusammenhang mit der Therapie besteht.

Nicht beurteilbar: Eine Einschätzung des Zusammenhangs ist nicht möglich.

In Zusammenhang stehende Krankheitszeichen, Symptome und Laborwertveränderungen sollen zu einer einzigen Erkrankung zusammengefasst werden.

SAEs werden zusätzlich auf einem gesonderten SAE-Bogen dokumentiert.

Alle unerwünschten Ereignisse sind bis zum Abklingen oder bis zur Stabilisierung zu verfolgen.

9.3.3 Meldung von SAEs:

Der Prüfarzt unterrichtet den Studienleiter (über das KKS Charité) innerhalb von 3 Tagen über das Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach Kenntnis und übermittelt ihm einen ausführlichen schriftlichen Bericht (SAE-Bogen). Tödliche oder lebensbedrohliche SAEs werden unverzüglich, d. h. innerhalb von 24 h, nach Kenntnis gemeldet.

Die Meldung erfolgt per Fax an:

Rita Pilger, KKS Charité
Fax: 030 – 450 – 553937

10 Qualitätsmanagement

Die Studie wird gemäß den ICH-GCP-Leitlinien und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt. Die Überwachung der Sicherheit und die Meldung von AEs und SAEs erfolgt gemäß der SOPs des KKS Charité. Für das Monitoring der Studiendurchführung sowie der Datenqualität gelten ebenfalls die SOPs des KKS Charité.

Datensicherungskomitee (DSMB)

Ein unabhängiges Datensicherungskomitee (DSMB), welches aus externen Experten besteht, befasst sich mit Patientensicherheit und Bewertung von Nutzen und Risiken. Das DSMB sichtet die angefallenen Daten und monitoriert die Patientensicherheit durch Evaluation von AEs und SAEs. Aufgrund der evaluierten Daten gibt das DSMB Empfehlungen zu Studienfortsetzung, Studienmodifizierung oder Studienabbruch. Das DSMB trifft sich ein Mal jährlich.

Das KKS übernimmt in diesem Zusammenhang die folgenden Aufgaben: Vorbereitung und Bereitstellung der Daten, Erstellung von SOPs für das DSMB.

10.1 Überwachung des Studienablaufs und der Datenqualität

Qualitätsindikatoren für den Studienablauf sind:

- Einhaltung der Rekrutierungsrate
- Einhaltung der Auswahlkriterien
- Einhaltung des Randomisierungsprinzips
- Einhaltung der protokollgemäßen Behandlung
- Einhaltung der Untersuchungs- und Bewertungstermine

10.1.1 Monitoring

Die Koordination und Durchführung des Monitorings wird vom Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS) der Charité durchgeführt. Der Monitor überprüft die Einhaltung der Vorgaben dieses Studienprotokolls sowie der ICH-GCP-Leitlinien. Der Monitor wird jedes Zentrum ein Mal vor Randomisierung des ersten Patienten besuchen (Initiierungsvisit), anschließend in angemessenen Abständen während der Studie und bei Studienabschluss besuchen.

100%ige Source Data Verification (Überprüfung der korrekten Übertragung von Krankenblattdaten in die Dokumentationsbögen) wird bei den ersten beiden eingeschlossenen Patienten jedes Zentrums durchgeführt. Das Monitoring der Kerndaten erfolgt bei jedem Patienten. Kerndaten sind: Existenz des Patienten, Patienteneinwilligung, korrekte Ein- und Ausschlusskriterien, primärer Zielparameter und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemäß Protokoll. Das Studienpersonal muss dem Monitor den Zugang zum Studienmaterial ermöglichen, der für die Source Data Verification und die Beurteilung des Studienprogresses notwendig ist. Der Datenschutz muss gewährleistet sein.

10.1.2 Audits / Inspektionen

Es ist kein Audit geplant.

11 Dateneingabe und Datenmanagement

Alle patientenbezogenen Daten werden in pseudonymisierter Form erfasst. Jeder Patient ist durch ein Pseudonym, das bei der Registrierung zugewiesen wird, unverwechselbar gekennzeichnet. Der Prüfarzt führt eine vertrauliche Patientenliste, in der die Patientennummern mit dem vollen Patientennamen verbunden sind. Zu dieser Liste hat nur das lokale Studienteam und der Monitor Zugriff. Die Originalakten können von Monitoren, Auditoren und Inspektoren eingesehen werden.

11.1 Datenmanagement / Dokumentationsbögen

Die in der Studie erhobenen medizinischen Daten der Patienten werden mithilfe von elektronischen Dateneingabemaschinen (electronic Case Report Forms - eCRF) erfasst. Hierzu wird die Studiensoftware secuTrial® der Firma interActive Systems GmbH (iAS) verwendet.

Die Studiensoftware erfüllt die regulatorischen Anforderungen (nach GCP, FDA 21 CFR Part 11) und beinhaltet u. a. Audit-Trail, elektronische Signatur, programmierbare Plausibilitäts-, Konsistenz- und Wertebereichsprüfungen, Querymanagementsystem für Online-Monitoring und ein individuell anpassbares Rollen- und Berechtigungssystem.

Die Erstellung der eCRF erfolgt in Zusammenarbeit von Dr. Lauscher (Charité) (hauptverantwortlicher Studienarzt) mit dem KKS Charité. Die Freischaltung der eCRF für die Dateneingabe erfolgt erst nach ausführlichen Funktionstests, Validierung und anschließender Abnahme durch den hauptverantwortlichen Studienarzt Dr. Lauscher (Charité).

11.2 Datensicherheit

Die Studiendatenbank ist durch ein Authentifikationsverfahren geschützt. Nur autorisiertes Studienpersonal mit persönlicher Kennung hat Zugang zur Studiendatenbank. Für jede Studie werden stets individuelle Berechtigungsstufen bzw. Rollen (Prüfarzt, Study Nurse, Studienleiter, etc.) definiert. Damit ist es möglich, verschiedene Bearbeitungsmodi der Studiendaten zu realisieren, beispielsweise die Formulare (Teildaten) zum Bearbeiten, zum Lesen oder zur Datenkontrolle (Review) freizuschalten.

Die Zugänge zur Studiendatenbank werden durch das KKS Charité angelegt und verwaltet. Die Einrichtung neuer Prüfzentren und Zugänge für das Studienpersonal erfolgt in Abstimmung mit der Studienleitung bzw. -zentrale.

Die persönlichen Zugangsdaten sind durch ein geeignetes Verfahren sicher aufzubewahren und geheim zu halten, um unberechtigte Nutzung durch Dritte zu verhindern. Des Weiteren dürfen die persönlichen Zugangsdaten nicht weitergegeben werden, um anderen die Nutzung der Studiendatenbank zu ermöglichen.

Die Studiendatenbank ist über das Internet jederzeit erreichbar. Um sie zu nutzen, werden ein Internetzugang und ein Rechner mit einem Standard-Internetbrowser benötigt.

Die Studiendaten werden online erfasst und direkt in die Studiendatenbank übertragen. Eine lokale Datenspeicherung findet nicht statt. Die Datenübertragung zwischen dem lokalen Rechner und der Studiendatenbank erfolgt über eine gesicherte Verbindung (SSL-Verschlüsselung), so dass die übertragenen Studiendaten nicht mitgelesen oder manipuliert werden können.

Um die Datensicherheit zu gewährleisten, werden die Studiendaten durch tägliche Backups der Studiendatenbank gesichert. Außerdem wird die Verfügbarkeit des Studienservers durch die Nutzung der professionellen Serverumgebung des IT-Zentrums der Charité garantiert.

11.3 Datenschutz

In der Studiensoftware ist ein Konzept zur Pseudonymisierung der Studiendaten realisiert. Dieses gewährleistet die strikte Trennung von identifizierenden Daten (IDAT) und medizinischen Daten (MDAT) der Patienten.

Die medizinischen Daten werden ohne personenbeziehbare Informationen an die Studiendatenbank gesendet und dort gespeichert. Die identifizierenden Daten dagegen werden im Prüfzentrum ausgedruckt und verbleiben dort. Die Verknüpfung zwischen den IDAT und MDAT kann nur über den Schlüssel, auch Pseudonym genannt, erfolgen.

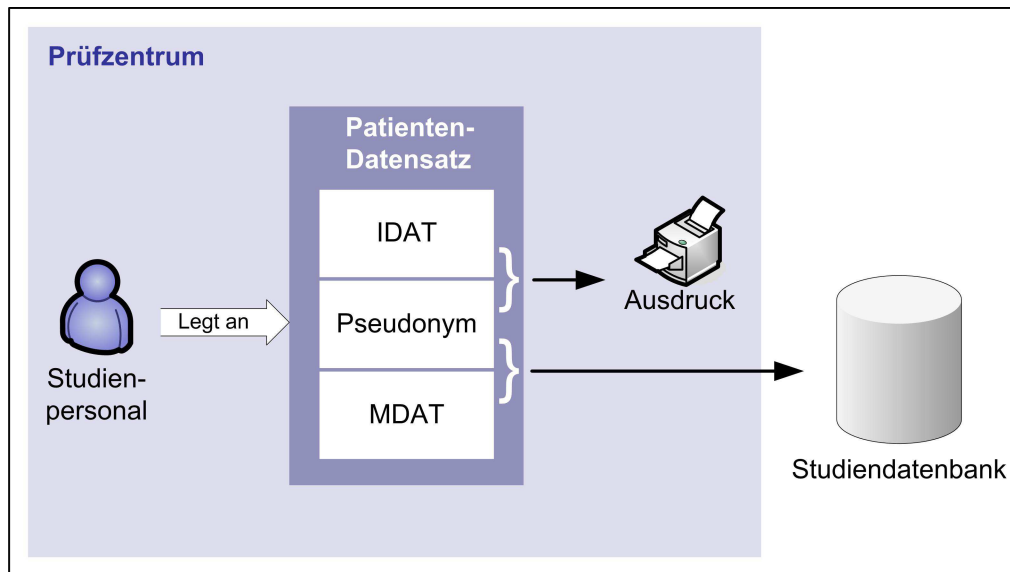


Abbildung: Pseudonymisierungskonzept

Die Studiensoftware secuTrial® generiert für jeden Patienten automatisch ein Pseudonym, das aus einer Kombination aus sechs alphanumerischen Zeichen (drei Buchstaben und drei Zahlen) besteht. Sämtliche Studiendaten werden dann in der Studiendatenbank nur noch mit dem Pseudonym verknüpft.

11.4 Datenqualität

Zur Sicherstellung der Qualität der Studiendaten führt der Monitor im Studienverlauf Datenkontrollen durch. Hierbei werden die in der Studiendatenbank gespeicherten Daten mit den Quelldaten im Prüfzentrum abgeglichen.

Nach Ende der Dateneingabe und Abschluss des Monitorings (Schließen aller Queries) veranlasst der Studienleiter das Sperren der Datenbank.

Die Daten können im Anschluss aus der Studiendatenbank exportiert und im weiteren Datenmanagementprozess aufbereitet werden. Hierbei werden weitergehende Datenprüfungen mittels SAS-Programmen durchgeführt. Fallen bei den Datenprüfungen noch fehlende oder implausible Daten auf, werden Datenrückfragen an die entsprechenden Prüfzentren zur Klärung geschickt.

Für eine anschließende Datenkorrektur können (1.) die Datenbankzugänge reaktiviert werden, oder (2.) die Datenkorrektur kann auch beim Datenmanagementprozess per dokumentiertem Skript in SAS durchgeführt werden. Nach Korrektur und Vervollständigung aller Daten werden die Studiendaten „geschlossen“.

11.5 Archivierung

Die Originale aller zentralen Studiendokumente einschließlich Dokumentationsbögen werden in der Studienzentrale (bei der Studienleitung) für mindestens 10 Jahre nach Abschluss der Studie aufbewahrt. Der Prüfarzt/Studienleiter bewahrt die angefallenen administrativen Dokumente (Schriftverkehr mit Ethikkommission, Studienleitung, Studienzentrale), die Patientenidentifikationsliste, die unterschriebenen Einwilligungserklärungen, Kopien der Dokumentationsbögen und der allgemeinen Studiendokumentation (Protokoll, Amendments) für die oben genannte Zeit auf.

Krankenblätter und Originaldaten sollten über den längstmöglichen Zeitraum, den das Krankenhaus gestattet, aufbewahrt werden.

12 Statistik

Die Statistik wird unter Beachtung der Guidelines der International Conference on Harmonisation (ICH) (www.ich.org) durchgeführt.

12.1 Fallzahlschätzung

Es wird die Nicht-Unterlegenheit der experimentellen Intervention („watchful waiting“) getestet. Primärer Endpunkt ist der Schmerz während normaler Aktivitäten gemessen in Surgical Pain Scales (SPS). Die SPS sind Visuelle Analog Skalen, auf denen der Schmerz von 0 (kein Schmerz) bis 150 mm (stärkster vorstellbarer Schmerz) angegeben werden kann. Die experimentelle und die Kontrollintervention werden nach 24 Monaten auf der Basis der SPS verglichen.

Fitzgibbons et al. berichteten einen SPS-Score während normaler Aktivitäten von 10.3 ± 14.9 in der OP-Gruppe und von 10.4 ± 14.9 in der „watchful waiting“-Gruppe (1). Itani et al. berichteten einen mittleren SPS-Score von 20.9 ± 21.3 während normaler Aktivitäten 8 Wochen nach offener Narbenhernienversorgung (17).

Ausgehend von einem durchschnittlichen SPS-Score von $12,0 \pm 12,0$ nach 2 Jahren sowie einer erwarteten Mittelwertdifferenz von 0,5 zugunsten der operativen Intervention werden 286 Patienten pro Gruppe benötigt, um mit einer Power von 80% auf einem einseitigen Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ mittels t-Tests die Nullhypothese zu verwerfen, dass „watchful waiting“ der operativen Intervention unterlegen ist. Hierbei wird eine Äquivalenzschranke von $\delta=3,0$ zu Grunde gelegt.

Aufgrund dieser Fallzahlschätzung sollen, ausgehend von einer Drop-out-Rate von 10%, $n=636$ (2×318) Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die Fallzahlschätzung wurde mit der Software nQuery 6.0 durchgeführt.

Die sekundären Endpunkte wurden in der Fallzahlschätzung nicht berücksichtigt, da im Sinne des hierarchischen Testens S1 nur nach signifikanter Bestätigung des primären Endpunkts und S2 nur nach zusätzlicher Bestätigung von S1 konfirmatorisch analysiert wird.

12.2 Randomisierung

Die Randomisierung erfolgt durch das KKS Charité mittels eines elektronischen validierten Randomisierungs-Tools. Die Randomisierungsliste wird elektronisch gespeichert und ist Zugangsgeschützt. Nur der Verantwortliche für die Randomisierung, der Studienleiter und der verantwortliche Prüfarzt der einzelnen Zentren haben Zugriff.

Es erfolgt Randomisierung mit Stratifizierung für Studienzentrum, Herniengröße und geplante operative Technik.

12.3 Statistische Auswertung

Hypothesen

Primärer Endpunkt

Nullhypothese: „Watchful waiting“ ist der chirurgischen Versorgung unterlegen.

Alternative: „Watchful waiting“ ist der chirurgischen Versorgung nicht unterlegen (Äquivalenzgrenze $\delta = 3$ Punkte auf der SPS-Skala).

Sekundärer Endpunkt 1:

Nullhypothese: Die Therapiekosten in der „Watchful waiting“-Gruppe sind mindestens genauso hoch wie in der Gruppe mit chirurgischer Versorgung.

Alternative: Die Therapiekosten sind in der „Watchful waiting“-Gruppe niedriger als in der Gruppe mit chirurgischer Versorgung.

Sekundärer Endpunkt 2:

Nullhypothese: Die Patientenzufriedenheit ist in der „Watchful waiting“-Gruppe genauso hoch oder geringer als in der Gruppe mit chirurgischer Versorgung.

Alternative: Die Patientenzufriedenheit ist in der „Watchful waiting“-Gruppe höher als in der Gruppe mit chirurgischer Versorgung.

Die sekundären Endpunkte werden nur im Falle einer signifikanten Bestätigung des primären Endpunkts (für S1) bzw. zusätzlich einer signifikanten Bestätigung von S1 (für S2) getestet.

12.3.1 Definition der Auswertungspopulation

Grundlage der konfirmatorischen Analyse bildet die Intent-to-treat-Population. Auswertungen bezogen auf die Per-protocol-Population (kein Cross-over, 2 Jahre Follow-up) sollen für die wesentliche Fragestellungen (primärer Endpunkt, S1, S2) ebenfalls durchgeführt werden. In die Population für die Sicherheitsanalyse gehen alle randomisierten Patienten ein.

12.3.2 Auswertung primärer und sekundärer Zielparameter

Auswertung des primären Endpunkts

Der primäre Endpunkt ist der Schmerz während normaler Aktivitäten gemessen in SPS nach 24 Monaten Follow-up ab Randomisierung. „Watchful waiting“ wird als nicht-unterlegen gegenüber chirurgischer Versorgung angesehen, wenn die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls des mittleren Differenz-Scores auf dem SPS für normale Aktivität 3 Punkte nicht überschreitet (Äquivalenzgrenze). Diese Differenz wird mittels eines linearen Modells als der Regressionskoeffizient β_{treat} für die binäre Variable „Therapiearm“ (0-1-Codierung) geschätzt. Als weitere Faktoren werden in dieses Modell die Stratifizierungsvariablen „Herniengröße“ (< 4cm vs. \geq 4cm), „Zentrum“ und „operative Technik“ sowie die stetige Variable „Baseline-SPS“ eingeschlossen. Das 95 % Konfidenzintervall wird durch den Standardfehler von β_{treat} in diesem linearen Modell bestimmt. Eine Adjustierung für potentielle Confounder und multiple statistische Modelle, die für diese Variablen adjustieren, werden darüber hinaus durchgeführt. Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse werden die Zentren als zufällige Faktoren in einem gemischten Modell analysiert.

Die statistische Analyse wird in der Intention-to-treat (ITT) Population durchgeführt. Zusätzliche PPP-Analysen werden darüber hinaus durchgeführt.

Auswertung der sekundären Endpunkte

Die Therapiekosten (S1: Kosten des Krankenhausaufenthalts, Medikamenten- und Operationskosten, Krankenhausaufenthaltsdauer, Dauer der Arbeitsunfähigkeit) sowie die Patientenzufriedenheit (S2: 5-Punkte-Likert-Skala) werden mittels Angabe von Mittelwert, Median, Standardabweichung und Range zwischen den beiden Randomisierungsgruppen verglichen. Im Falle der vorangegangenen Bestätigung des primären Endpunkts (für S1) bzw. außerdem des ersten sekundären Endpunkts (für S2) wird die jeweilige Überlegenheit der „Watchful waiting“-Gruppe mittels t-Tests bzw. nichtparametrischen U-Tests für die Likert-Skala bestätigt oder verworfen. Im Anschluss wird ggf. die Überlegenheit wieder mittels eines linearen Modells (bzw. ordinalen Regressionsmodells) mit Adjustierung bzgl. Herniengröße, Zentrum, operative Technik und ggf. Baselinewerten sowie weiteren potenziellen Confoundern spezifiziert: „Watchful waiting“ wird als überlegen gegenüber chirurgischer Versorgung angesehen, wenn die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls der medianen Differenz (bestimmt durch den Standardfehler von β_{treat} im linearen bzw. ordinalen Modell) für Gesamtkosten 500 Euro, für die Dauer der Arbeitsunfähigkeit 1 Woche und für die Patientenzufriedenheit 1 Punkt auf der Likert-Skala überschreitet.

Vorgeplante explorative Auswertungen

Die restlichen sekundären Zielgrößen werden deskriptiv entsprechend ihrer Skalierung und Verteilungsfunktion mittels parametrischer und nicht-parametrischer Tests analysiert. 95 % Konfidenzintervalle und p-Werte werden errechnet.

Bei diesen Größen handelt es sich um Schmerzen in Ruhe, Schmerzen während der Arbeit/ Sport, Schmerzmaximum (jeweils in SPS gemessen), Einschränkung der täglichen Aktivitäten durch Schmerzen (Pain Disability Index; PDI), funktioneller Status /Lebensqualität (SF-36-Fragebogen), Depression/Angst (Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-D) sowie postoperative Komplikationen (z. B. Nachblutung, Hämatom/ Serom, Wundinfektion, Netzinfection, intraabdomineller Abszess, Ileus, enterokutane Fistel, Darmverletzung) und Tod. Nur in der operativen Gruppe soll außerdem die Rezidivrate analysiert werden, nur in der „watchful waiting“-Gruppe die Häufigkeit einer akuten Inkarzeration und die Herniengröße.

Umgang mit fehlenden Daten

Es werden aktuelle multiple Imputations-Techniken verwendet, um fehlende Daten zu berücksichtigen. Es ist recht wahrscheinlich, dass ein monotoneres Muster fehlender Daten beobachtet wird, so dass in diesem Fall adäquate Techniken verwendet werden [18].

12.3.3 Auswertung der Sicherheit

Die Auswertung der Sicherheit erfolgt durch das Data Safety Monitoring Board, das aus zwei unabhängigen chirurgischen Experten und einem unabhängigen Statistiker mit Expertise besetzt ist. Einmal jährlich nimmt das Data Safety Monitoring Board (DSMB) für beide Therapiearme jeweils eine Auswertung der Patientensicherheit vor mittels Risiko-Nutzen-Analyse. Anhand eigener SOPs erfolgt die Analyse des Studienfortschritts und des Studiendesigns. Das DSMB empfiehlt ggf. Modifikationen oder den Abbruch der Studie.

12.3.4 Mögliche Zwischenauswertungen und Endpunkte für vorzeitigen Studienabbruch

Es sind keine Zwischenauswertungen bzgl. des primären Endpunkts vorgesehen. Das DSMB kommt ein Mal jährlich zusammen, überprüft und vergleicht AEs und SAEs in beiden Gruppen und gibt ggf. Empfehlungen zu Modifikationen oder Abbruch der Studie.

13 Berichterstattung

13.1 Biometrischer Bericht

Die statistische Auswertung und die Erstellung des biometrischen Berichts wird durch das Institut für Medizinische Biometrie am Universitätsklinikum Tübingen (Prof. Dr. P. Martus) in Zusammenarbeit mit dem Studienleiter durchgeführt. Alle in diesem Bericht enthaltenen Informationen sind vertraulich.

13.2 Abschlussbericht

Die Erstellung eines integrierten Abschlussberichtes folgt den Erfordernissen laut ICH E3: Structure and Contents of Clinical Study Reports (www.ich.org).

Nach Abschluss der biometrischen Auswertung wird ein integrierter Bericht erstellt (klinischer und statistischer Bericht, Einzelwerttabellen sowie die Schlussfolgerungen).

13.3 Publikation

Die Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt unabhängig davon, wie die Ergebnisse ausfallen.

Der 1. Studienleiter (Dr. J. C. Lauscher) ist Erstautor; der 2. Studienleiter (Prof. Dr. J.-P. Ritz) Letztautor, soweit die Studienleiter mindestens 10 Patienten randomisieren und dokumentieren. Die weitere Autorenreihenfolge (Leiter der einzelnen Studienzentren) ergibt sich aus der Anzahl der eingeschlossenen Patienten in den einzelnen Zentren.

14 Ethische, rechtliche und verwaltungstechnische Aspekte

14.1 Rechtliche Voraussetzungen für die Studie

Die Studie wird nach allen relevanten nationalen und internationalen Regeln und Regularien durchgeführt (ICH E3: Structure and Contents of Clinical Study Reports; ICH E6: Good Clinical Practice (GCP), Consolidated Guideline; ICH E9: Note for Guidance on Statistical Principles in Clinical Trials; www.ich.org); Deklaration von Helsinki).

Votum der Ethikkommission

Ein schriftliches positives Ethikvotum der Ethikkommission der Charité liegt vor; (Antragsnummer EA1/233/10; Schreiben vom 16.12.2010, Prof. Dr. R. Uebelhack). Die einzelnen Studienzentren beantragen in Zusammenarbeit mit dem KKS bei der jeweils zuständigen Ethikkommission das für sie notwendige Ethikvotum.

Die Ethikkommission wird vom Studienleiter über alle Änderungen im Protokoll und über alle Ereignisse, die die Sicherheit der Patienten beeinträchtigen könnten, umgehend informiert. Ferner wird die Ethikkommission über das reguläre oder vorzeitige Ende der Studie unterrichtet.

Patienteninformation und Einverständniserklärung

Aufklärung der Patienten

Vor Aufnahme in die Studie wird jeder Patient vom behandelnden Arzt über Wesen, Ziele, erwartete Vorteile und mögliche Risiken der Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt.

Einwilligung zur Studienteilnahme

Jeder Patient muss seine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie erklären. Dem Patienten muss dabei ausreichend Zeit und Gelegenheit gegeben werden, um vor der Einleitung von Studienmaßnahmen über seine Teilnahme zu entscheiden und offene Fragen zu klären.

Die Einwilligungserklärung wird vom Patienten und vom behandelnden Arzt unterzeichnet und eigenhändig datiert. Ist der Patient einwilligungsfähig, aber nicht in der Lage, eigenhändig zu unterschreiben, muss ein Zeuge die erfolgte mündliche Aufklärung durch Unterschrift bestätigen.

Ein Muster der Patienteninformation und Einwilligungserklärung sind als Anhang Nr. 2 und 3 beigefügt. Patienteninformation und Einwilligungserklärung liegen in zweifacher Ausfertigung vor. Ein Exemplar verbleibt beim Prüfarzt, das andere ist dem Patienten auszuhändigen.

Versicherung

Die Studienärzte in den Prüfstellen sind durch Betriebshaftpflichtversicherungen gegen Haftungsansprüche, welche aus schuldhaften Verhalten resultieren könnten, versichert.

Für diese klinische Studie ist eine Wegeunfall-Versicherung bei der Sparkassenversicherung (Versicherungsschein-Nummer 50 036 994/679) abgeschlossen worden (Schreiben vom 17.02.2012).

Versicherungsschein-Nr.: 50 036 994/679

Datenschutz

Die Patienten werden darüber informiert, dass ihre krankheitsbezogenen Daten in pseudonymisierter Form gespeichert und für wissenschaftliche Auswertungen

(Publikationen) verwendet werden. Die Patienten haben das Recht, über die gespeicherten Daten informiert zu werden.

Ein positives schriftliches Votum des stellvertretenden behördlichen Datenschutzbeauftragten der Charité (H. Steffin) vom 14.09.2010 liegt vor.

14.2 Aufbewahrung der Daten und Zugang zu den Daten

Die Originale aller zentralen Studiendokumente einschließlich Dokumentationsbogen werden in der Studienzentrale (bei der Studienleitung) für mindestens 10 Jahre nach Abschluss der Studie aufbewahrt.

Der Prüfarzt/ Leiter des Prüfzentrums bewahrt die angefallenen administrativen Dokumente (Schriftverkehr mit Ethikkommission, Studienleitung, Studienzentrale), die Patientenidentifikationsliste, die unterschriebenen Einwilligungserklärungen, Kopien der Dokumentationsbogen und der allgemeinen Studiendokumentation (Protokoll, Amendments) für die oben genannte Zeit auf.

Originaldaten der Studienpatienten (Krankenakten) sind entsprechend der für die Prüfzentren gültigen Archivierungsfrist, aber nicht weniger als 10 Jahre aufzubewahren.

15 Literaturverzeichnis

Literaturzitate:

- (1) Fitzgibbons RJ Jr, Giobbie-Hurder A, Gibbs JO, et al. Watchful waiting vs repair of inguinal hernia in minimally symptomatic men: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 295: 285-92.
- (2) Lauscher JC, Rieck S, Loh JC, et al. Oligosymptomatic vs. symptomatic incisional hernias--who benefits from open repair? *Langenbecks Arch Surg.* 2011 Feb;396(2):179-85.
- (3) Seiler CM, Bruckner T, Diener MK, et al. Interrupted or continuous slowly absorbable sutures for closure of primary elective midline abdominal incisions: a multicenter randomized trial (INSECT: ISRCTN24023541). *Ann Surg* 2009; 249: 576-82.
- (4) InEk (2009) <http://www.g-drg.de/cms/>.
- (5) Bisgaard T, Kehlet H, Bay-Nielsen MB, et al. Nationwide study of early outcomes after incisional hernia repair. *Br J Surg* 2009; 96: 1452-7.
- (6) Burger JW, Luijendijk RW, Hop WC, et al. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of suture versus mesh repair of incisional hernia. *Ann Surg* 2004; 240: 578-83.
- (7) Read RC, Yoder G. Recent trends in the management of incisional herniation. *Arch Surg* 1989; 124: 85-8.
- (8) Manninen MJ, Lavonius M, Perhoniemi VJ. Results of incisional hernia repair. A retrospective study of 172 unselected hernioplasties. *Eur J Surg* 1991; 157: 29-31
- (9) Courtney CA, Lee AC, Wilson C, et al. Ventral hernia repair: a study of current practice. *Hernia* 2003; 7: 44-6.
- (10) Nieuwenhuizen J, Halm JA, Jeekel J, et al. Natural course of incisional hernia and indications for repair. *Scand J of Surg* 2007; 96: 293-6.
- (11) Thompson JS, Gibbs JO, Reda DJ, et al. Does delaying repair of an asymptomatic hernia have a penalty? *Am J Surg* 2008; 195: 89-93.
- (12) Stroupe KT, Manheim LM, Luo P, et al. Tension-free repair versus watchful waiting for men with asymptomatic or minimally symptomatic inguinal hernias: a cost-effectiveness analysis. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 458-68.
- (13) Simons MP, Aufenacker T, Bay-Nielsen M, et al. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients. *Hernia* 2009;13: 343-403.
- (14) Eypasch E, Paul A. [Abdominal wall hernias: epidemiology, economics and surgical technique-an overview]. *Zentralbl Chir* 1997; 122: 855-8.
- (15) McCarthy M Jr, Chang CH, Pickard AS, et al. Visual analog scales for assessing surgical pain. *J Am Coll Surg* 2005; 201: 245-52.
- (16) Dillmann U, Nilges P, Saile H, et al. [Assessing disability in chronic pain patients.]. *Schmerz.* 1994; 8:100-10

(17) Itani KMF, Hur K, PhD; Kim LT, et al. Comparison of laparoscopic and open repair with mesh for the treatment of ventral incisional hernia: a randomized trial. Arch Surg 2010; 145: 322-8.

(18) Van Buuren S. Flexible Imputation of Missing Data. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, FL. ISBN 9781439868249. CRC Press 2012.

Anhänge

- Anhang 1: Liste der Verantwortlichen
- Anhang 2: Muster der Patienteninformation/ Teilnehmerinformation
- Anhang 3: Muster der Einwilligungserklärung

Anhang 1: Liste der Verantwortlichen

Funktion	Institution/ Person und Anschrift
Projektleiter	<p>Dr. Johannes Christian Lauscher, Chirurgische Klinik I, Charité Campus Benjamin Franklin Adresse: Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin Tel.: 030 8445 2948 Fax: 030 450 522 902 Email: johannes.lauscher@charite.de</p> <p>Prof. Dr. Jörg-Peter Ritz, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, HELIOS Kliniken Schwerin Adresse: Wismarsche Str. 393-397, 19055 Schwerin Tel.: 0385 520 2050 Fax: 0385 520 2007 Email: joerg-peter.ritz@helios-kliniken.de</p> <p>Prof. Dr. Heinz-Johannes Buhr, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie Adresse: Schiffbauerdamm 40, 10117 Berlin Tel.: 030 2345 8656-20 Fax: 030 2345 8656-25 Email: hbuhr@dgav.de</p> <p>Prof. Dr. Martin E. Kreis, Chirurgische Klinik I, Charité Campus Benjamin Franklin Adresse: Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin Tel. : 030 450 522 702 Fax : 030 450 522 902</p>

Hauptverantwortlicher Studienarzt	Dr. Johannes Christian Lauscher , Chirurgische Klinik I, Charité Campus Benjamin Franklin Adresse: Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin Tel.: 030 8445 2948 Fax: 030 450 522 902 Email: johannes.lauscher@charite.de
Studienzentren	Eine Liste der teilnehmenden Prüfzentren wird als eigenständiges Dokument geführt.
Regulatory Affairs (hier: EK-Nachmeldungen) und KKS-interne Projektleitung	Koordinierungszentrum für Klinische Studien, KKS Charité Dr. Uwe D. Behrens Regulatory Affairs Campus Virchow-Klinikum Augustenburger Platz 1 Campusadresse (CVK): Ostring 1, 13353 Berlin Tel.: +49 (0)30-450-553-323 Fax: +49 (0)30 450-553 937 E-Mail: uwe.behrens@charite.de
Research Associate & Clinical Project Manager	Marja Leonhardt Chirurgische Klinik I, Charité Campus Benjamin Franklin Hindenburgdamm 30 12200 Berlin Tel.: 030 8445 2948 Email: marja.leonhardt@charite.de
Monitoring	Koordinierungszentrum für Klinische Studien, KKS Charité; Rita Pilger Campus Virchow-Klinikum Augustenburger Platz 1 Campusadresse (CVK): Ostring 1, 13353 Berlin Tel.: +49 (0)30-450-553-872 Fax: +49 (0)30 450-553 937 E-Mail: rita.pilger@charite.de
Study Nurse	Katja Aschenbrenner, Chirurgische Klinik I, Charité Campus Benjamin Franklin Hindenburgdamm 30 12200 Berlin Tel.: 030 8445 4762 Fax: 030 8445 4763 Email: katja.aschenbrenner@charite.de

Biometrie

Prof. Dr. Peter Martus
Universitätsklinikum Tübingen
Institut für Medizinische Biometrie
Silcherstr. 5
72076 Tübingen
Tel.: 07071 29-78253
Fax: 07071 29-5075
E-Mail: peter.martus@med.uni-tuebingen.de

Datenmanagement / eCRF

Koordinierungszentrum für Klinische Studien, KKS Charité
Maria Wiese
Datenmanagement
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
Campusadresse (CVK): Ostring 1
13353 Berlin
Tel.: +49 (0)30-450-553-894
Fax: +49 (0)30 450-553 937
E-Mail: maria.wiese@charite.de

DSMB

Prof. Dr. Dr. Ulrich Dietz
Universitätsklinik Würzburg
Klinik & Poliklinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie,
Gefäß- und Kinderchirurgie
Zentrum Operative Medizin
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931 20131001
Email: Dietz_U@ukw.de

Prof. Dr. C. D. Heidecke
Direktor der Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Abteilung für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Thorax- und
Gefäßchirurgie
Friedrich-Loeffler-Str. 23b
17475 Greifswald
Telefon: 03834 86-6001
Fax: 03834 86-6002
Email: heidecke@uni-greifswald.de

Prof. Dr. Peter Heuschmann
Universitätsklinik Würzburg
Lehrstuhl für Klinische Epidemiologie und Biometrie
Petrinistr. 33a
97080 Würzburg
Tel.: 0931 201 47307
Email: peter.heuschmann@uni-wuerzburg.de

Anhang 2: Muster der Patienteninformation / Teilnehmerinformation

Patienteninformation / Teilnehmerinformation (AWARE-Studie)

Berlin, den 17.12.2013

AWARE: Watchful **W**aiting vs. **R**epair of Oligosymptomatic Incisional **H**ernias (Beobachtung vs. Operation von oligosymptomatischen Narbenhernien). (Zum Protokoll Version 2.5 vom 17.12.2013)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilzunehmen.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Bei Ihnen ist ein Narbenbruch diagnostiziert worden. Dieser Narbenbruch verursacht bei normalen Aktivitäten allerdings keine Beschwerden.

Bislang sind solche Narbenbrüche immer operiert worden, weil grundsätzlich die Gefahr besteht, dass Darmanteile in der Bruchlücke akut einklemmen und absterben können.

Bei einem ähnlichen Leiden, dem Leistenbruch, ist vor wenigen Jahren in einer großen Studie untersucht worden, wie hoch das Risiko einer Einklemmung ist und wie es den operierten Patienten im Vergleich zu den nicht-operierten nach mehreren Jahren geht. Die Forscher fanden heraus, dass die akute Einklemmung sehr selten ist und dass die nicht-operierten Patienten nicht häufiger unter Schmerzen leiden als die operierten. Daher ist es nach neuen Leitlinien der Leistenbruchchirurgie gerechtfertigt, Leistenbrüche zu beobachten, die keine oder geringe Beschwerden verursachen.

Bislang gibt es keine Untersuchung, die bei Ihrer Erkrankung – dem Narbenbruch – die Verlaufsbeobachtung mit der Operation vergleicht. Würde sich bei der Narbenhernie bestätigen, was man für die Leistenhernie herausgefunden hat, dass nämlich die Operation gegenüber dem Abwarten keinen Vorteil erbringt, könnte man Patienten mit einer

Narbenhernie, die keine oder geringgradige Beschwerden verursacht, die Operation mit all ihren Risiken ersparen.

Ihr lokaler Studienarzt ist [Name des leitenden lokalen Studienarztes mit Angaben zu Stellung und Klinik]. Die Studie wird von Dr. Johannes C. Lauscher (Studienleiter und Studienarzt), Prof. Dr. Jörg-Peter Ritz (Chefarzt Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, HELIOS-Kliniken Schwerin), Prof. Dr. Heinz J. Buhr (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie) und Prof. Dr. Martin E. Kreis (Direktor der Chirurgischen Klinik I, Charité Campus Benjamin Franklin) durchgeführt und geleitet.

Ziel der Studie ist es zu untersuchen, ob das abwartende und beobachtende Vorgehen gegenüber dem operativen Verschluss des gering symptomatischen Narbenbruches bezüglich Schmerz, Einschränkung körperlicher Aktivitäten, Lebensqualität und Komplikationen gleichwertig ist. Diese Studie ist unabhängig und wird nicht von einem Hersteller in irgendeiner Weise finanziert.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Um untersuchen zu können, ob die Beobachtung gegenüber der Operation gleichwertig ist, planen wir diese Studie als sogenannte randomisierte Studie. Dies bedeutet, dass alle Studienteilnehmer nach ihrer ausführlichen Aufklärung und Einwilligung zufällig (per Los) der Gruppe A (Operation) bzw. der Gruppe B (keine Operation, Beobachtung) zugeordnet werden. Die Wahrscheinlichkeit, einer der beiden Gruppen „zugeordnet“ zu werden, beträgt jeweils 50%. Wir und die Studienteilnehmer haben keinen Einfluss auf die Zuordnung zu einer der Gruppen.

Die Operation selbst und die Vorsichtsmaßnahmen vor, während und nach der Operation werden selbstverständlich nicht durch die Teilnahme an der Studie geändert. Der Narbenbruch wird entweder in offener Technik (mit Bauchschnitt) oder in laparoskopischer Technik (Schlüssellochchirurgie) mit Kunststoffnetz oder bei kleinen Brüchen ggf. mit Naht verschlossen.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie? Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Die Vorteile der Operation sind eine Verhinderung der akuten Einklemmung mit der Notwendigkeit einer Notfalloperation, eine Verhinderung der Vergrößerung des Bruches und eine kosmetische Verbesserung. Die Nachteile der Operation sind die typischen Komplikationen des Narbenhernienverschlusses wie Blutergüsse, Wundinfektionen, Infektionen des ggf. eingebrachten Kunststoffnetzes, Verletzung des Darmes und das Wiederkehren des Bruches (Rezidiv). Die Vorteile der Beobachtung sind die Vermeidung einer unnötigen Operation mit den zuvor genannten Komplikationen, den Schmerzen nach der Operation und dem damit verbundenen Krankenhausaufenthalt. Die Nachteile der Beobachtung sind eine mögliche Vergrößerung des Bruches und das Auftreten einer akuten Einklemmung (s. o.).

Werden Sie der Beobachtungsgruppe zugelost, besteht das Risiko einer Größenzunahme des Narbenbruchs sowie der Einklemmung des Bruchs mit der Notwendigkeit einer Notfalloperation. Um eine mögliche drohende akute Einklemmung des Bruches rechtzeitig zu erkennen, erhalten Sie bei Einwilligung in die Studie eine Probandeninformation zu Symptomen einer Einklemmung des Narbenbruchs, die das sofortige Aufsuchen eines Arztes erfordern.

Es entsteht für Sie **kein zusätzliches Risiko** bei der Behandlung Ihrer Erkrankung und es wird **kein zusätzlicher Eingriff oder eine zusätzliche apparative Untersuchung** nur zum Zwecke der Studie durchgeführt. Sie werden lediglich bei Studieneinschluss und 1 Monat, 6 Monate, 12 Monate, 18 Monate und 24 Monate nach Studieneinschluss befragt. Bei Studieneinschluss und nach 1 Monat, 12 Monaten und 24 Monaten wird zusätzlich eine körperliche Untersuchung durchgeführt.

Sie selbst werden aus der Studienteilnahme keinen direkten Nutzen ziehen können. Die durch diese Studie gewonnen Ergebnisse können jedoch in Zukunft möglicherweise dazu beitragen, auf nicht notwendige Operationen zu verzichten und deren Komplikationen zu vermeiden.

4. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der Studie?

Die Kosten der ambulanten Nachuntersuchungen werden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft getragen, die die Studie öffentlich fördert. Es gibt keine industrielle

Förderung dieser Studie. Sie selbst müssen keinerlei Kosten tragen, Sie erhalten aber auch keine Aufwandsentschädigung.

5. Bin ich während der Studie versichert?

Über die Betriebshaftpflichtversicherung des jeweiligen Klinikums besteht Versicherungsschutz im Falle von verschuldensabhängigen (durch das Klinikpersonal verursachten) Schäden für die gesamte Dauer der Studie.

Wegeunfälle sind über eine Wege-Unfallversicherung versichert. Bei der SV-Sparkassenversicherung Gebäudeversicherung AG (Bahnhofstraße 69, 65185 Wiesbaden; Tel.: 0611 178 100; Fax: 0611 178 109; Email: service@sparkassenversicherung.de) wurde eine Wege-Unfallversicherung abgeschlossen. Die Versicherungsschein-Nummer lautet 50 036 994/679. Der Versicherungsschein und die Versicherungsbedingungen werden Ihnen ausgehändigt.

6. Wer entscheidet, ob ich aus der Studie ausscheide?

Die Teilnahme an der oben genannten Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Studienarzt entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Studie vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z. B. sein:

- Ihre weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung ist ärztlich nicht mehr vertretbar;
- es wird die gesamte klinische Studie abgebrochen.

Sofern Sie sich dazu entschließen, vorzeitig aus der klinischen Studie auszuschneiden, oder Ihre Teilnahme aus einem anderen der genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für Ihre eigene Sicherheit wichtig, dass Sie sich einer empfohlenen abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen.

Der Prüfarzt wird mit Ihnen besprechen, wie und wo Ihre weitere Behandlung stattfindet.

7. Was geschieht mit meinen Daten?

Datenschutz

Um die klinischen Daten mit den Forschungsergebnissen zu vergleichen, ist eine Erhebung und elektronische Speicherung dieser Daten notwendig. Durch Ihre Unterschrift auf der Einverständniserklärung erklären Sie sich damit einverstanden, dass der Studienarzt und seine Mitarbeiter Ihre personenbezogenen Daten zum Zweck der o. g. Studie erheben und verarbeiten dürfen. Personenbezogene Daten sind z. B. Ihr Alter, Ihr Geschlecht, Daten zu Ihrer psychischen und physischen Gesundheit oder andere persönliche Daten, die während Ihrer Teilnahme an der Studie oder bei den Folgeuntersuchungen festgestellt wurden.

Im Umgang mit klinischen Untersuchungen muss eine höchstmögliche Sicherheit in Bezug auf den Datenschutz gewährleistet werden. Ihre Patientendaten und die von Ihnen stammenden Proben werden pseudonymisiert (d.h. mit einer Codenummer versehen, ohne dass Ihre Identität, Ihr Name oder Geburtsdatum erkennbar werden). Auf den Codeschlüssel, der es erlaubt, Ihre studienbezogenen Daten mit Ihnen in Verbindung zu bringen, haben nur der Studienarzt und seine Mitarbeiter Zugriff.

Die mit einem Codeschlüssel versehenen personenbezogenen Gesundheits- und Studiendaten werden in der lokalen Prüfstelle (in Ihrem Klinikum) erhoben. Zum Zweck der o. g. Studie werden die pseudonymisierten Daten auch an den hauptverantwortlichen Studienarzt dieser Studie (Herrn Dr. Johannes Lauscher, Chirurgische Klinik I, Charité Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin) weitergegeben.

Sie haben ein Recht auf Auskunft über die beim Studienarzt vorhandenen personenbezogenen Daten über Sie. Sie haben auch ein Anrecht auf Korrektur eventueller Ungenauigkeiten in Ihren personenbezogenen Daten. Die Ergebnisse der Studie können in der medizinischen Fachliteratur veröffentlicht werden, wobei Ihre Identität selbstverständlich anonym bleibt.

Sie erhalten persönlich keine Informationen über die Studienergebnisse, da daraus zum jetzigen Zeitpunkt keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden können. Auch andere Institutionen (z.B. Versicherungsgesellschaften) können keine Informationen über die Untersuchungsergebnisse erhalten. Die erhobenen Daten werden für die Zeit von 10 Jahren gespeichert.

Durch Ihre Unterschrift auf der Einwilligungserklärung erklären Sie sich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des hauptverantwortlichen Studienarztes (Dr. Johannes Lauscher, Charité) in Ihre beim Studienarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen dürfen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Studie notwendig ist. Für diese Maßnahmen werden Sie gebeten, den Studienarzt von der ärztlichen Schweigepflicht zu entbinden.

Nach Ihrem Ausscheiden aus der Studie können Ihre personenbezogenen Gesundheitsdaten nur auf ausdrücklichem Wunsch gelöscht werden können. In der Einwilligung zur Studie werden Sie hierzu befragt.

8. An wen kann ich mich wenden, wenn ich weitere Fragen habe?

Bei weiteren Fragen stehen Ihnen gerne Ihr behandelnder Arzt oder die unten aufgeführten Studienärzte zur Verfügung.

Falls Sie keine weiteren Fragen haben und sich zur Teilnahme an dieser Studie entschlossen haben, unterzeichnen Sie bitte die beiliegende Einwilligungserklärung und fügen Sie das Datum Ihrer Einwilligung ein.

Sie erhalten eine Kopie dieser Patienteninformation / Teilnehmerinformation und der unterschriebenen Einwilligungserklärung vor Beginn der Studienteilnahme ausgehändigt.

Wir bedanken uns, dass Sie sich die Zeit genommen haben, diese Studie in Betracht zu ziehen.

Prof. Dr. Martin E. Kreis

Dr. Johannes C. Lauscher

Chirurgische Klinik I, CCBF, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin

Telefon: 030 8445 2543, **Telefax:** 030 8445 2740

E-mail: johannes.lauscher@charite.de

[Name des lokalen Studienarztes]

[Adresse und Kontaktdaten des lokalen Studienzentrums]

Anhang 3: Muster der Einwilligungserklärung

Berlin, 17.12.2013

Einwilligungserklärung des Patienten zur Studie:

AWARE: Watchful **W**aiting vs. **R**epair of Oligosymptomatic Incisional **H**ernias (Beobachtung vs. Operation von oligosymptomatischen Narbenhernien). (Zum Protokoll Version 2.5 vom 17.12.2013)

Icherkläre mich bereit, an der o. g. Studie „**AWARE:** Watchful **W**aiting vs. **R**epair of Oligosymptomatic Incisional **H**ernias“ freiwillig teilzunehmen. Ich bin in einem persönlichen Gespräch mit..... (Name des Studienarztes) ausführlich (mündlich und schriftlich) und verständlich über Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziel der o. g. Studie aufgeklärt worden. Ich hatte die Gelegenheit zu einem Beratungsgespräch. Alle meine Fragen hierzu wurden in einem Gespräch mit dem Studienarzt zufriedenstellend beantwortet; ich kann jederzeit neue Fragen stellen. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Einwilligung (Datenschutz)

Ich habe verstanden und bin damit einverstanden, dass meine studienbezogenen Gesundheitsdaten (Daten/Angaben über meine Gesundheit) verschlüsselt (pseudonymisiert) ohne Angaben von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnliches erhoben und auf elektronischen Datenträgern gespeichert und ausgewertet werden. Zum Zweck der o. g. Studie werden die pseudonymisierten Daten auch an den hauptverantwortlichen Studienarzt dieser Studie (Herrn Dr. Johannes Lauscher, Chirurgische Klinik I, Charité Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin) weitergegeben.

Die Weitergabe an Dritte einschließlich Publikation erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form, d.h. die Daten können meiner Person nicht zugeordnet werden.

Ich bin darüber informiert worden, dass meine personenbezogenen Gesundheitsdaten bei einem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie, nur auf meinen ausdrücklichen Wunsch gelöscht werden können.

Ich habe ein Exemplar der Patienteninformation / Teilnehmerinformation und Einwilligungserklärung erhalten, gelesen und verstanden.

Ich willige in die Teilnahme an dieser Studie ein.

Berlin, den

Unterschrift des Patienten

Hiermit erkläre ich, den/die oben genannte(n) Studienteilnehmer/-in über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der o. g. Studie schriftlich und mündlich aufgeklärt und ihm/ihr eine Ausfertigung der Patienteninformation sowie dieser Einverständniserklärung übergeben zu haben.

Berlin, den

Unterschrift des Studienarztes