



UniversitätsKlinikum Heidelberg

ChroPac

**Duodenum-preserving head resection
versus pancreatico-duodenectomy for
chronic pancreatitis
of the head.**



Studienverantwortlichkeiten

Studienleitung:

- Professor M. Büchler (Heidelberg)

Studienkoordination:

- Studienzentrum der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (SDGC) Heidelberg
- Prof. Dr. C. Seiler, Dr. A. Moreno-Borchart, I. Rossion, S. Kunz

Biometrie / Datenmanagement:

- Institut für Medizinische Biometrie und Informatik (IMBI) Heidelberg
- Dr. T. Bruckner (Biometriker), K. Pieper (Datenmanagerin)

Monitoring:

- Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS) Heidelberg
D. Jackson, M. Diallo, A. Freiberger (Projekt Controller)

Allgemeine Studieninformation

- **Studiendesign:**

randomisierte, kontrollierte, verblindete (FU-Arzt, Patient), multizentrische Vergleichsstudie (2 Gruppen)

- **Studienziel:**

Vergleich der Lebensqualität bei 2 versch. OP-Techniken

Allgemeine Studieninformation

- Indikation: primäre OP bei Kopfpankreatitis
- Patienten: 200
- Randomisierung: 1:1
- Rekrutierungsdauer: 24 Monate
- Follow up: nach 6, 12 und 24 Monaten
- Zentren: 19 (17 national, 2 international)
 - ca. 11 Patienten pro Zentrum

Timelines



- First patient in: June 2009
- Last patient out: May 2013
- Final Report: 4. Quartal 2013

Behandlung

Arm A:

Jede OP Methode, zur duodenum-erhaltenden Pankreaskopfresektion:

- **Beger**
- **Frey**
- **Berne**

Arm B:

- Pankreatikoduodenektomie:
 - **classic Whipple**
 - **pylorus erhaltende Whipple**

Primärer Endpunkt

Durchschnittliche Lebensqualität innerhalb
24 Monate nach OP

- gemessen mit **EORTC-QLQ-C30 + PAN26**
- Messzeitpunkte: 6, 12 und 24 Monate
nach OP

Sekundäre Endpunkte I

- Mortalität
- Gesamt-OP-Zeit
- Blutverlust (Angaben von Operateur u. Anästhesist)
- Auftreten einer:
 - Pulmonalen Infektion
 - Wundinfektion (beurteilt nach **CDC**)
 - Pankreasfistel (beurteilt nach **Bassi**)
 - verzögerte Magenentleerung (beurteilt nach **Wente**)

Sekundäre Endpunkte II

- Krankenhausaufenthalt postoperativ (Dauer)
- Krankenhausaufenthalt wegen chron. Pankreatitis (innerhalb 24 Monate nach Randomisierung)
- EORTC QLQ-C30 und PAN 26 (nach 6,12, 24 Monaten)
- Re-Operation nach Wiederauftreten von chron. Pankreatitis
- Neuer, behandlungsbedürftiger Diabetes Mellitus
- Neue exokrine Insuffizienz (Suppl. mit Enzymen)
- Gewichtszunahme

Einschlusskriterien



- Patienten mit chronischer Kopf-Pankreatitis
- **primäre** elektive Resektion
- Fähigkeit des Patienten Studie und Auswirkungen zu verstehen
- Datierte und unterschriebene Einwilligungserklärung

Ausschlusskriterien



- Parallele Teilnahme an anderen Studien mit möglicher Beeinträchtigung der Intervention / des Outcome

Einwilligungserklärung

- vom Patienten selbst datiert u. unterschrieben
- in Anwesenheit des Arztes
- Kopie mitgeben /
Original in Investigator Study File (ISF)
- Patient kann jederzeit ohne Angabe von Gründen von der Studie zurücktreten

Verblindung

- Patient und **Outcome Assessor** sind verblindet für die angewandte Technik
- Outcome Assessments: von verblindetem Prüfer u./od. Study Nurse

Dokumentation der Verblindung

Therapie: Resektion des entzündlich veränderten Pankreaskopfes
10.06.2009

Anamnese und Befund:

Bei Herrn [REDACTED] besteht bei Zustand nach rezidivierenden Pankreatitisschüben eine Pankreaskopfpankreatitis mit Kalzifikationen und Fibrose sowie ein entzündlicher Pankreaskopf von ca. 7 cm Durchmesser. Daher wurde die Indikation zur explorativen Laparotomie und Pankreaskopfresektion gestellt. Herr [REDACTED]

nimmt im Rahmen Cropac-Studie an einer klinischen Überprüfung der OP-Technik Pankreaskopfresektion vs. duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion teil. Da es sich um eine randomisierte, verblindete Studie handelt, wird mit Einverständnis des Patienten die genaue chirurgische OP-Technik nicht mitgeteilt. Selbstverständlich kann jedoch jederzeit bei Wunsch diese erfragt werden.

Procedere:

Aufgrund der Teilnahme an der Cropac-Studie wurde Herrn [REDACTED] das genaue OP-Procedere nicht mitgeteilt. Auf Wunsch des Patienten kann dieses jedoch selbstverständlich jederzeit erfragt werden.

Dokumentation im OP Bericht

OPERATIONSINDIKATION:

Bei [REDACTED] besteht bei Z. n. rez. Pankreatitisschüben eine Pankreaskopf-Pankreatitis mit Kalzifikationen und Fibrose sowie einem entzündlichen Pankreaskopf von ca. 7 cm Durchmesser. Somit Indikation zur expl. Laparotomie und Pankreaskopfresektion. [REDACTED] nimmt im Rahmen der CHROPAC-Studie an einer klinischen Überprüfung der OP-Technik Pankreaskopfresektion versus duodenumhaltender Pankreaskopfresektion teil. [REDACTED] wird zum Arm der pyloruserhaltenden Pankreaskopfresektion randomisiert. Somit Indikation zur pyloruserhaltenden Pankreaskopfresektion.

Visite 1: Screening

- Ein -/ Ausschlußkriterien
- QoL Bögen (vom Patienten auszufüllen!)
- Demograph. Daten
- Anamnese
- Bildgebung (CT/ MRT)
- Befund der präoperativen Endoskopie
- Anzahl aller bisheriger ERCPs
- Anzahl aller bisherigen pankreatischen Stents

Visite 2: OP

- Randomisierung (web-basiert!)
- Intraoperative Diagnosebestätigung
- OP-Zeit (Schnitt, Naht)
- OP-Art
- Blutverlust (Angaben Operateur/ Anästhesist)
- SAEs
- Translationale Proben (Gewebe u. Blut)

OP - Durchführung

- gemäß lokalen Standards
- wenn Pat. in Whipple-Arm randomisiert:
Entscheidung, ob Pylorus entfernt wird,
liegt beim Chirurgen

Visite 3: Entlassung

- Histologie / Diagnosebestätigung
- Studienspezifische Untersuchungen
 - Wundinfektion
 - Pulmonale Infektion
 - Pankreas Fistel
 - Verzögerte Magenentleerung
 - Gewicht
 - Diabetes mellitus
 - Exokrine Insuffizienz
 - SAEs

Visite 4: 6 +/- 1 Monate

- QoL Bögen (QLQ-C30 / PAN 26)
- Studienspezifische Untersuchungen
 - Wundinfektion
 - Pulmonale Infektion
 - Pankreas Fistel
 - Krankenhausaufenthalte aufgrund chron. Pankreatitis
 - Re-Operation wegen chron. Pankreatitis
 - Gewicht
 - Diabetes mellitus
 - Exokrine Insuffizienz (Supplementierung mit Enzymen)
 - SAEs

Visite 5: 12 +/- 1 Monate

- QoL-Bögen (QLQ-C30 / PAN 26)
- Studienspezifische Untersuchungen
 - Krankenhausaufenthalte aufgrund chron. Pankreatitis
 - Re-Operation wegen chron. Pankreatitis
 - Gewicht
 - Diabetes mellitus
 - Exokrine Insuffizienz (Supplementierung mit Enzymen)
 - SAEs

Visite 6: 24 +/- 1 Monate

- QoL-Bögen (QLQ-C30 / PAN 26)
- Studienspezifische Untersuchungen
 - Krankenhausaufenthalte aufgrund chron. Pankreatitis
 - Re-Operation wegen chron. Pankreatitis
 - Gewicht
 - Diabetes mellitus
 - Exokrine Insuffizienz (Supplementierung mit Enzymen)
 - SAEs

Randomisierung I

- Randomisierung erfolgt unmittelbar vor dem Hautschnitt
- <https://www.randomizer.at/random>
- Screening Nummer:
3-stellig, begonnen bei 001
- Die Screeningnummer des Patienten wird als Patientenummer eingegeben
- Die Randomisierungsnummer wird vom Randomizer.at vergeben

Randomisierung II

- Voraussetzung für jeden Nutzer:
 1. Registrierung \Rightarrow Passwort (Anleitung ISF)
 2. Aktivierung des Zugangs

- ➔ Passwörter dürfen nicht weitergegeben werden

Randomisierung III

- „How to randomize“
- Testversion:
<https://www.randomizer.at/demo/web/login.php>

Randomisierung IV

Achtung:

Die Zugänge für den Randomizer.at werden erst dann aktiviert, wenn die Initiierung stattgefunden hat und alle essentiellen Dokumente vorliegen.

Adverse Events (AE)

Nur sek. Endpunkte sind als AE im CRF (Case Report Form) zu berichten.

Keine eigene AE-Seite, sondern lediglich Abfrage je Visit

- Pulmonale Infektion
- Wundinfektion
- Pankreasfistel
- verzögerte Magenentleerung
- Anzahl der Krankenhausaufenthalte seit Entlassung
- Re-Operation aufgrund chron. Pankreatitis
- Neu auftretender Diabetes mellitus
- Neu auftretende exokrine Insuffizienz (Supplementierung mit Enzymen)

Serious Adverse Events (SAEs)

Jedes **unerwünschte medizinische Ereignis**, das unabhängig von Behandlung oder Beobachtungszeitpunkt während der klinischen Prüfung:

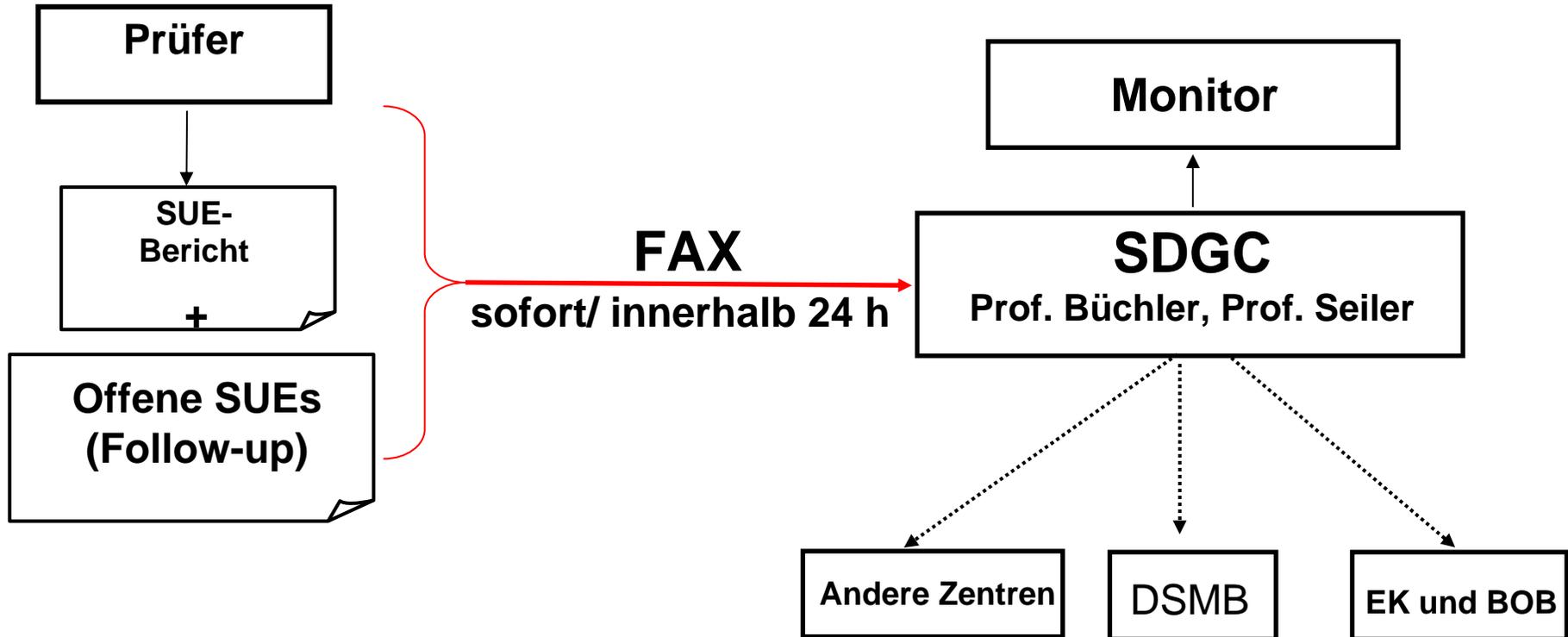
- zum **Tode** führt
- unmittelbar **lebensbedrohlich** ist
- **stationäre Behandlung / Verlängerung** erforderlich macht
- zu **bleibenden / signifikanten Schäden / Behinderungen** führt

SAE Ausnahmen

Es wird kein SAE gemeldet bei:

- Verzögerte Magenentleerung
- Neu auftretender Diabetes mellitus
- Neu auftretende exokrine Insuffizienz (Supplementierung mit Enzymen)
- Re-Operation aufgrund chron. Pankreatitis

SAE-Meldung



SAE-Meldung

- "Serious Adverse Event" Formblatt
(siehe Investigator Study File)
- Faxnummern:
 - ++49 / (0)6221/ 56-33850 (SDGC)
 - ++49 / (0)6221/ 56-33508 (Monitor)

Studienrücktritt

- auf **eigenen Wunsch** des Patienten / gesetzlichen Vertreters
- wenn dem Patienten nach Einschätzung des Prüfers **Nachteile** durch die Studienteilnahme entstehen

Monitoring I

- Unterstützung und Überwachung als **kontinuierliche Qualitätskontrolle** (In-Prozess-Kontrolle)

Soll sicherstellen, dass

- die **Rechte** der Studienteilnehmer gewahrt bleiben
- die erhobenen Daten genau, vollständig und anhand von **Quelldaten** verifizierbar sind
- die Studie gemäß den Vorgaben des Protokolls, GCP und den geltenden **gesetzlichen** Bestimmungen durchgeführt wird

Monitoring II

Häufigkeit:

- Erster Monitorbesuch: Kurz nach Randomisierung der ersten Patienten
- Weitere Monitorbesuche: ca. 3 je Zentrum

Monitorbesuch:

- Überprüfung der Vollständigkeit der Studiendokumente
- Originaldatenabgleich (Source Data Verification)
- Überprüfung der CRFs auf Korrektheit, Vollständigkeit, Protokollkonformität
- Überprüfung der Meldung von SAEs

Quelldokumente

Sind z.B:

- Einwilligungserklärung, Demographie, OP-Berichte, CT-MRT-Befunde, AEs, Medical History usw.
- alle Quelldokumente müssen zum Monitorbesuch vorliegen (entweder Papierakte oder Ausdruck aus der elektr. Akte)

Investigator Study File (ISF)

Für Unbefugte unzugänglich (abgeschlossener Schrank/Raum) aufbewahren

„Dynamische“ Listen:

- Log of Staff
- Subject Identification List
- Screening / Randomization Log

➔ Archivierung: 10 Jahre nach Studienende!!



Queries



- Queries (Rückfragen des Datenmanagements):
 - werden direkt an das Zentrum gestellt
 - beantwortete Queries sind direkt zurück an das Datenmanagement zu schicken und als Ausdruck im ISF abzulegen (Lasche 10.2)

Translationale Forschung (OP Tag)

Blutprobe

- 2x Serum S-Monovetten je 9 ml
- Venenpunktion präoperativ zwischen 7:00 und 9:00 Uhr
- Aufarbeitung (s. Anleitung); Lagerung bei -20°C

Translationale Forschung (OP Tag)

Gewebeprobe (3 x max.5 mm²)

– Erstes Stück:

→ Schockgefrieren in flüssigem Stickstoff,
dann Lagerung bei -80°C

– Zweites Stück :

→ 12-24 Std. in Histoformalin danach Lagerung in Ethanol
bei Raumtemperatur

– Drittes Stück:

→ in 5ml RNAlater® (über Nacht lagern bei 4°C, danach
Lagerung bei -80°C)

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

Daniela Jackson

Koordinierungszentrum
für Klinische Studien (KKS)
Voßstr. 2/ Gebäude 4410
69115 Heidelberg

Tel.: 06221 / 56-36909

Fax: 06221 / 56-33508

Email:

**Daniela.Jackson@med.uni
-heidelberg.de**

www.kks-hd.de

