



Funktionelle Nachsorge nach schließmuskelerhaltender tiefer anteriorer Rektumresektion

Studienprotokoll einer Studie zum Vergleich unterschiedlicher Nachsorgeregime CP (Coloplast) DKZ LARS

Maren B. Müller¹ · Stefan Weidenauer² · Werner Kneist³ · Andreas D. Rink¹

¹ Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsmedizin Essen, Essen, Deutschland

² Coloplast GmbH, Hamburg, Deutschland

³ Chirurgische Klinik I, Klinikum Darmstadt, Darmstadt, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Zur Behandlung des tiefen anterioren Resektionssyndroms („low anterior resection syndrome“, LARS) nach schließmuskelerhaltender Rektumresektion stehen verschiedene Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Inwieweit diese in der klinischen Praxis zur Anwendung kommen, ist jedoch fraglich. Klare Empfehlungen für eine strukturierte funktionelle Nachsorge gibt es zurzeit nicht.

Ziel: Das Ziel der geplanten Studie besteht in der Überprüfung der These, dass eine strukturierte funktionelle Nachsorge das funktionelle Ergebnis und die Lebensqualität von Patienten mit LARS verbessern kann.

Methoden: Im Rahmen einer offenen, prospektiv-randomisierten Studie sollen 204 Patienten mit LARS nach kurativ intendierter tiefer anteriorer Rektumresektion bei Rektumkarzinomen in den UICC-Stadien I–III und nach abgeschlossener adjuvanter Therapie in die Studie eingeschlossen werden. Die Patienten werden entweder in den Standard-Nachsorgearm eingeschlossen, der eine gründliche Aufklärung über Ätiologie und Behandlungsoptionen des LARS, eine einmalige Therapieempfehlung sowie das Angebot, sich bei funktionellen Problemen wieder vorzustellen, beinhaltet, oder in den experimentellen Arm der „intensivierten Nachsorge“ randomisiert. In diesem werden die Patienten alle 3 Monate aktiv kontaktiert, bezüglich LARS-Symptomatik befragt und im Hinblick auf eine Optimierung der LARS-Therapie beraten. Die Auswahl der Therapieempfehlungen liegt im Ermessen des Behandlers. Als primäres Zielkriterium wird die Lebensqualität mit dem EORTC-QLQ-C30-Fragebogen gemessen, als sekundäre Zielkriterien werden der LARS-Score sowie die Adhärenz zu den erfolgten Therapieempfehlungen jeweils 12 Monate nach Einschluss in die Studie untersucht. Als explorative Endpunkte werden Angst, Depression sowie die psychosoziale Belastung analysiert. Die Studie wurde für die StudyBox der Deutschen Krebsgesellschaft akkreditiert und ist unter der Nummer DRKS00033615 im Deutschen Register für Klinische Studien registriert.

Schlüsselwörter

Rektumkarzinom · Funktionelles Outcome · Stuhldrang · Inkontinenz · Anteriore Resektionssyndrom



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Einleitung

Das tiefe anteriore Resektionssyndrom („low anterior resection syndrome“, LARS) betrifft etwa 60% der schließmuskelerhaltend operierten Patienten mit einem Rektumkarzinom [1–3]. Es ist charakterisiert durch eine Veränderung der Stuhlfrequenz, das Auftreten von Inkontinenzereignissen und dringlichem Stuhldrang sowie durch Störungen der Darmentleerung, welche sich durch fraktionierte Entleerungen oder auch frustrane Entleerungsversuche äußert [4]. In rund 40% liegt das LARS in einer Ausprägung vor, die erheblich die Lebensqualität beeinträchtigt (Major LARS; [1–3]).

Zur Therapie des LARS-Syndroms stehen verschiedene Methoden zur Verfügung [5, 6], die aber wahrscheinlich nur bei wenigen Patienten konsequent zur Anwendung kommen. Sie umfassen:

- Stuhlregulation durch diätetische Maßnahmen und Nahrungsergänzungsmittel
- Medikamentöse Therapie
- Entleerungshilfen/Klysmen/ anale Irrigation
- Beckenbodenrehabilitation durch Physiotherapie, Biofeedback, Elektrostimulation und Rektumballon-Training
- Sakralnervenstimulation (SNS)
- Perkutane tibiale Nervenstimulation (PTNS)
- Antegrade Spülung
- Anlage eines definitiven Stomas

Aus Deutschland liegen, mit Ausnahme von Studienbeteiligungen und Fallbeschreibungen [7–9], keine relevanten Daten dazu vor, inwieweit und in welcher Konsequenz entsprechende Behandlungsalgorithmen eingesetzt werden. In einer prospektiven Studie aus Dänemark konnte eine deutliche Verbesserung der Situation von Patienten mit Major-LARS erreicht werden, wenn sie innerhalb eines durch spezialisiertes medizinisches Fachpersonal geleiteten multimodalen Programms behandelt wurden [10, 11]. Dabei konnte bei den meisten Patienten ein schwerwiegendes LARS-Syndrom (Major-LARS) in ein leichtgradiges (Minor-LARS) oder sogar in eine Darmfunktion ohne signifikante Einschränkungen (No LARS) überführt

werden. Zu berücksichtigen ist aber, dass die Behandlung hier in einem hochspezialisierten Zentrum für die Therapie des Rektumkarzinoms durchgeführt wurde, welches jährlich mehr als 200 Rektumkarzinomoperationen durchführt. In diesem Zentrum waren die Patienten präoperativ auch zum LARS aufgeklärt und in ein funktionelles Nachsorgeprogramm eingebunden.

In Deutschland ist die Nachsorgesituation anders. Ein großer Teil von Patienten wird zwar in zertifizierten Darmzentren operiert, allerdings liegt die mittlere Fallzahl pro Jahr nur bei 28 Rektumkarzinomen, wobei operativ auch Rektumexstirpationen und lokale Exzisionen eingeschlossen sind, für die das LARS keine oder allenfalls eine geringe Bedeutung hat. Jedes einzelne Zentrum sieht damit nur vergleichsweise wenige Patienten mit der Problematik, was den Aufbau einer Infrastruktur zur Behandlung schwierig macht. Hinzu kommt, dass die Chirurgen (inkl. Operateur) in der Mehrzahl der Fälle nicht in die Nachsorge eingebunden sind, schon alleine deswegen, weil meist keine ambulante Zulassung und damit auch keine Möglichkeit der Finanzierung eines solchen Nachsorgeprogramms vorliegt. Damit reduziert sich das Engagement auch motivierter Chirurgen bezüglich eines möglicherweise postoperativ auftretenden LARS meist auf eine gute Aufklärung des Patienten vor der initialen Operation und, bei Operation unter Stomaprotektion, noch einmal vor der Stomarrückverlagerung sowie das Angebot, sich bei Auftreten schwerwiegender Probleme mit einer entsprechenden Überweisung oder Einweisung erneut im Zentrum vorzustellen.

Die anderen an der Nachsorge von Patienten mit Rektumkarzinom beteiligten Fachkollegen haben einen anderen Fokus. Der Strahlentherapeut fokussiert die Nachsorge auf Toxizität und Möglichkeit zum Watch-and-wait, der Onkologe auf den Ausschluss von Lokalrezidiven und Metastasen und der Gastroenterologe auf endoskopische Nachkontrollen vor allem zum Ausschluss von Zweitneoplasien. Dies führt dazu, dass die Mehrzahl der Patienten mit ihren funktionellen Beschwerden beim Hausarzt vorstellig wird, der in der Regel aber wenig von der Komplexität des

Syndroms versteht und damit dem Patienten nur sehr bedingt helfen kann.

Das Ziel der geplanten Studie besteht darin, zu überprüfen, ob eine engmaschige, funktionelle Nachsorge mit einem der individuellen Symptomatik angepassten Stufenkonzept eine Möglichkeit darstellt, die Lebensqualität von Patienten mit Major-LARS zu verbessern.

Zudem sind die Auswirkungen von LARS auf emotionale Faktoren und das psychische Wohlbefinden bisher nur wenig charakterisiert. Zwar enthalten die gängigen Lebensqualitäts-Indizes, wie der EORTC QoL-30-Fragebogen auch Fragen zur Psyche. Wichtige Aspekte aus dem Bereich der Psychoonkologie wie aus der Tumorerkrankung resultierende Depression, Angst und psychosoziale Belastung sind bisher gar nicht in Zusammenhang mit dem Auftreten des LARS-Syndroms untersucht worden und sollen ebenfalls im Rahmen dieser Studie abgeklärt werden.

Studiendesign

Es handelt sich um eine multizentrische, offene, prospektive, randomisierte, vergleichende Beobachtungsstudie, die zur Beurteilung mit zwei parallelen Nachsorgeprogrammen durchgeführt wird. Die Datenerhebung findet bei den vorgesehenen bzw. vereinbarten Nachsorgeterminen in der Klinik und/oder im ambulanten Sektor statt. Es sind keine zusätzlichen therapeutischen Maßnahmen erforderlich, die über die ohnehin notwendigen Maßnahmen hinausgehen. Die übliche Versorgungsroutine wird nicht verändert.

Sofern transanale Irrigation (TAI) im Verlauf der Studie zur Anwendung kommt, so wird die Produktentscheidung gemäß den jeweiligen internen Richtlinien des Zentrums ausgewählt. Die Studie ist nicht an die Produkte eines Herstellers gebunden. Im Rahmen der Studie sollen 200 Verläufe der Nachsorge in ungefähr 15 Darmkrebszentren oder in Häusern, die eine Zertifizierung als Darmkrebszentrum anstreben, dokumentiert werden. Die Studie findet ausschließlich in Deutschland statt.

Hypothesen

1. Das Nachsorgekonzept (Studienarm A „Verum“ [intensiviertes Nachsorge-

- konzept] vs. Studienarm B „Kontrolle“ [Standard-Nachsorgekonzept]) beeinflusst die Lebensqualität, den LARS-Score und die Adhärenz des Patienten zu den therapeutischen Empfehlungen.
2. Es gibt eine statistisch signifikante Veränderung der Messwerte des LARS-Scores und der Adhärenz zwischen den Nachsorgeterminen.
 3. Es gibt einen Zusammenhang zwischen der Verlaufscharakteristik des LARS-Scores und der Adhärenz mit der Lebensqualität der Patienten zum letzten Nachsorgetermin. Dieser Zusammenhang spiegelt sich auch in den explorativ erhobenen psychometrischen Tests wider.

Studiendauer

Die Studiendauer pro Patient im ambulanten Bereich beträgt 12 Monate. Der Rekrutierungszeitraum wird insgesamt 2 Jahre betragen.

Studienpopulation

Es können Patienten entsprechend den im Folgenden genannten Ein- und Ausschlusskriterien rekrutiert werden.

Einschlusskriterium

- Alter mindestens 18 Jahre und volle Geschäftsfähigkeit
- Tiefe anteriore Rektumresektion wegen Rektumkarzinom
 - Operation zur Stomarückverlagerung nach initialer totaler mesorektaler Exzision (TME) mit protektiver Stomaanlage
 - LARS (Minor/Major), festgestellt 4 Wochen nach der Krankenhausentlassung nach dem Aufenthalt zur Stomarückverlagerung
- Abschluss einer ggf. indiziert adjuvanten Therapie
 - In der Lage und bereit sein, alle Studientermine gemäß den Anforderungen des Protokolls einzuhalten
- In der Lage und bereit sein, studienbezogene Dokumente auszufüllen

Ausschlusskriterium

- Teilnahme an anderen Studien, die das funktionelle Ergebnis beeinflussen können
- UICC-Stadium IV
- Multiviszerales Resektionen
- Nichtausreichende Sprachkenntnisse und/oder Schwerhörigkeit
- Schwangerschaft/Stillend

Endpunkte

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt ist die Erfassung der Lebensqualität. Als Bewertungstool für die Lebensqualität wird der Fragebogen QLQ-C30 der Europäischen Organisation für Krebsforschung und -behandlung (EORTC) verwendet [12, 13].

Sekundäre Endpunkte

LARS-Score Der LARS-Score ist ein evaluiertes, validiertes und leicht verwendbares Messinstrument zur Bewertung des LARS. Die Erhebung des LARS-Scores zu definierten Zeitpunkten ist ein sekundärer Endpunkt. Damit wird eine schnelle und einfache Beurteilung der Funktionsstörungen sowie deren Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten ermöglicht [4, 14].

Der LARS-Score basiert auf 5 Fragen und beurteilt hierbei die folgenden Dimensionen:

- Inkontinenz für Winde
- Inkontinenz für flüssigen Stuhl
- Stuhlfrequenz
- Fraktionierte Stuhlentleerung
- Dringlicher Stuhldrang

Abhängig von der Gesamtpunktzahl (0–42) erfolgt eine Kategorisierung in 3 Schweregrade: kein LARS (0–20), Minor-LARS (21–29) und Major-LARS (30–42). Somit kann das Ausmaß der funktionellen Einschränkungen quantitativ erfasst werden.

Adhärenz Adhärenz wird dabei als das Ausmaß definiert, in dem der Patient den gemeinsam mit seinem Arzt getroffenen und dokumentierten Therapieempfehlungen folgt. Sowohl der Arzt als auch der Patient geben eine Einschätzung darüber, ob die empfohlenen Therapiemaßnahmen eingehalten wurden:

- Wurde den Empfehlungen des Arztes gefolgt?
- Wurde der Wirksamkeit der Behandlung vertraut?
- Gab es hinsichtlich der Nebenwirkungen Bedenken?
- Ging die Behandlung mit hoher Belastung im sozialen Umfeld einher?
- Konnte die zwischenzeitliche Kommunikation mit dem Arzt ausführlich stattfinden?
- Uund wurden alle Fragen beantwortet?

Explorative Endpunkte

Psychoonkologische Daten werden in Form von 3 Fragebögen als explorative Parameter erhoben:

1. Der Fragebogen (Generalized Anxiety Disorder; GAD-7) wurde konzipiert, um mögliche Patienten mit einer generalisierten Angststörung zu identifizieren sowie die Symptomschwere der generellen Ängstlichkeit zu erfassen [15].
2. Das Distress-Thermometer ist ein vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN) entwickeltes Screening-Instrument zur Erfassung psychosozialer Belastungen bei onkologischen Patienten [16].
3. Der Fragebogen PHQ-8 (Patient Health Questionnaire) ist ein zuverlässiges Instrument zur Erfassung von Depression und wird häufig zur Früherkennung eingesetzt [17].

Randomisierung

Ein Computerprogramm erzeugt eine Blockrandomisierungsliste, wodurch sichergestellt wird, dass die Randomisierung in jedem teilnehmenden Prüfzentrum ausgeglichen ist. Den Patienten werden nacheinander eine Patientennummer und das jeweilige Nachsorgeregime zugewiesen.

Ablauf der Studie

Die Patienten werden bereits in der Klinik während ihres stationären Aufenthalts zur Stomarückverlagerung über die Möglichkeit des Auftretens eines LARS aufgeklärt und erhalten bei Entlassung ein Infoblatt über LARS und eine Therapieempfehlung für die nächsten 4 Wochen.

Von potenziellen LARS-Patienten dokumentiert der Arzt sowohl die Therapieempfehlungen als auch die Datenerhebung des POLARS (präoperatives LARS)-Fragebogens [18].

Termin 0 – Telefonisches Screening (4 Wochen nach Krankenhausentlassung): Der Arzt kontaktiert den potenziellen Patienten telefonisch, erkundigt sich nach dem Wohlbefinden und klärt ab, ob der Patient ein (Minor/Major-)LARS entwickelt hat. Sollte der Patient ein Minor/Major-LARS entwickelt haben, wird ihm die Teilnahme an der Studie vorgeschlagen. Bei Interesse vereinbart der behandelnde Arzt mit dem Patienten einen Termin innerhalb der nächsten 2 Wochen (± 2 Wochen) in der Klinik (Termin 1).

Sollte der Patient kein LARS entwickelt oder kein Interesse an der Studie haben, endet die Befragung hier.

Termin 1 – Einschlussbesuch in der Klinik* (6 Wochen \pm 2 Wochen nach Krankenhausentlassung): Der Patient wird ausführlich vom Arzt über die Studie aufgeklärt. Nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung und Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien wird der Patient entweder in den Studienarm A (intensivierte Nachsorge, Nachsorgeregime „Verum“) oder in den Studienarm B (Standard-Nachsorge, Nachsorgeregime „Kontrolle“) randomisiert.

Die Patienten des Nachsorgeregimes „Verum“ und des Nachsorgeregimes „Kontrolle“ füllen folgende Fragebögen in der Klinik aus:

- Fragebogen zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)
- LARS-Score
- Adhärenz (Phase 1)
- Psychoonkologische Fragebögen (GAD-7, PHQ-8, DT)

Der Arzt füllt den LARS-Score und den Fragebogen zu Adhärenz (Phase 1) aus. Gegebenenfalls werden die Therapiemaßnahmen für Phase 2 angepasst. Eine Basisdokumentation wird beim Einschlussbesuch für beide Nachsorgeregime ausgefüllt.

Die LARS-Patienten des Nachsorgeregimes „Verum“ werden im weiteren Verlauf zu allen Terminen von dem behandelnden Arzt telefonisch oder per Videokonferenz kontaktiert oder jeweils zu einem persönlichen Termin einbestellt und gebeten, zu

definierten Zeitpunkten Fragebögen auszufüllen. Die Therapiemaßnahmen werden besprochen und ggf. angepasst.

Die LARS-Patienten des Nachsorgeregimes „Kontrolle“ werden gebeten, die empfohlenen Therapiemaßnahmen weiter durchzuführen und sich im Falle von Problemen/Symptomen in der Klinik zu melden. Sollte es zu Problemen kommen, wird der Arzt den Patienten während des Telefonats beraten und die Fragen und Antworten sowie ggf. die Therapiemaßnahmen im Verlaufsbogen der Kontrollgruppe dokumentieren.

Termin 2 – *Telefonkontakt*¹ (4 Monate nach Krankenhausentlassung): Die Patienten des Nachsorgeregimes „Verum“ füllen folgende Fragebögen zu Hause aus:

- LARS-Score
- Adhärenz (Phase 2)

Der Arzt füllt den LARS-Score und den Fragebogen zu Adhärenz (Phase 2) aus. Gegebenenfalls werden die Therapiemaßnahmen für Phase 3 angepasst.

Termin 3 – *Telefonkontakt*² (7 Monate nach Krankenhausentlassung): Die Patienten des Nachsorgeregimes „Verum“ füllen folgende Fragebögen zu Hause aus:

- LARS-Score
- Adhärenz (Phase 3)

Der Arzt füllt den LARS-Score und den Fragebogen zu Adhärenz für Phase 3 aus. Gegebenenfalls werden die Therapiemaßnahmen für Phase 4 angepasst.

Termin 4 – *Telefonkontakt*³ (10 Monate nach Krankenhausentlassung): Die Patienten des Nachsorgeregimes „Verum“ füllen folgende Fragebögen zu Hause aus:

- LARS-Score
- Adhärenz (Phase 4)

Der Arzt füllt LARS-Score und den Fragebogen zu Adhärenz für Phase 4 aus. Gegebenenfalls werden die Therapiemaßnahmen für Phase 5 angepasst.

Termin 5 – *Abschlussbesuch in der Klinik*⁴ (13 Monate nach Krankenhausentlassung): Der Arzt führt das Abschlussgespräch mit den Patienten beider Nachsorgeregime in der Klinik durch. Folgende Fragebögen werden von den Patienten („Verum“ und „Kontrolle“) ausgefüllt:

- Fragebogen zur Lebensqualität
- LARS-Score
- Adhärenz (Phase 5)
- Psychoonkologische Fragebögen (GAD-7, PHQ-8, DT)

Der Arzt füllt den LARS-Score, den Fragebogen zu Adhärenz (Phase 5) und die Abschlussdokumentation aus. Es können zum Abschlussbesuch die Therapiemaßnahmen besprochen und ggf. angepasst werden. Danach gilt die Studie als beendet (■ **Abb. 1**).

Rekrutierung

Die Rekrutierung der potenziellen Patienten erfolgt durch die Darmkrebszentren (DKZ). DKZ wird in dieser Erhebung definiert als Darmkrebszentrum oder als Krankenhaus, das als onkologisches Darmkrebszentrum von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifiziert ist oder die Zertifizierung als Darmkrebszentrum anstrebt.

Die Anzahl der teilnehmenden Prüfzentren hängt davon ab, wie viele Patienten jedes Prüfzentrum voraussichtlich rekrutieren kann. Geplant sind 15 Prüfzentren, die an dieser Studie teilnehmen. In jedem Prüfzentrum ist mindestens ein Prüfarzt für die Studiendurchführung verantwortlich.

Alle interessierten Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, können an der Studie teilnehmen. Sie werden durch den behandelnden Arzt mündlich und schriftlich über die Studie und deren Ablauf aufgeklärt, und es wird vor Studienbeginn eine Einwilligungserklärung in schriftlicher Form eingeholt.

Erfassungsbögen

Die Erfassung der Daten erfolgt papierbasiert unter Verwendung validierter Fragebögen (s. unten). Im Einzelnen werden die

¹ Der Termin kann auch im Rahmen eines Vorstellungstermins in der Klinik erfolgen.

² Der Termin kann auch im Rahmen eines Vorstellungstermins in der Klinik erfolgen.

³ Der Termin kann auch im Rahmen eines Vorstellungstermins in der Klinik erfolgen.

⁴ Der Abschlusstermin kann auf Wunsch auch als Telefontermin oder per Videokonferenz erfolgen.

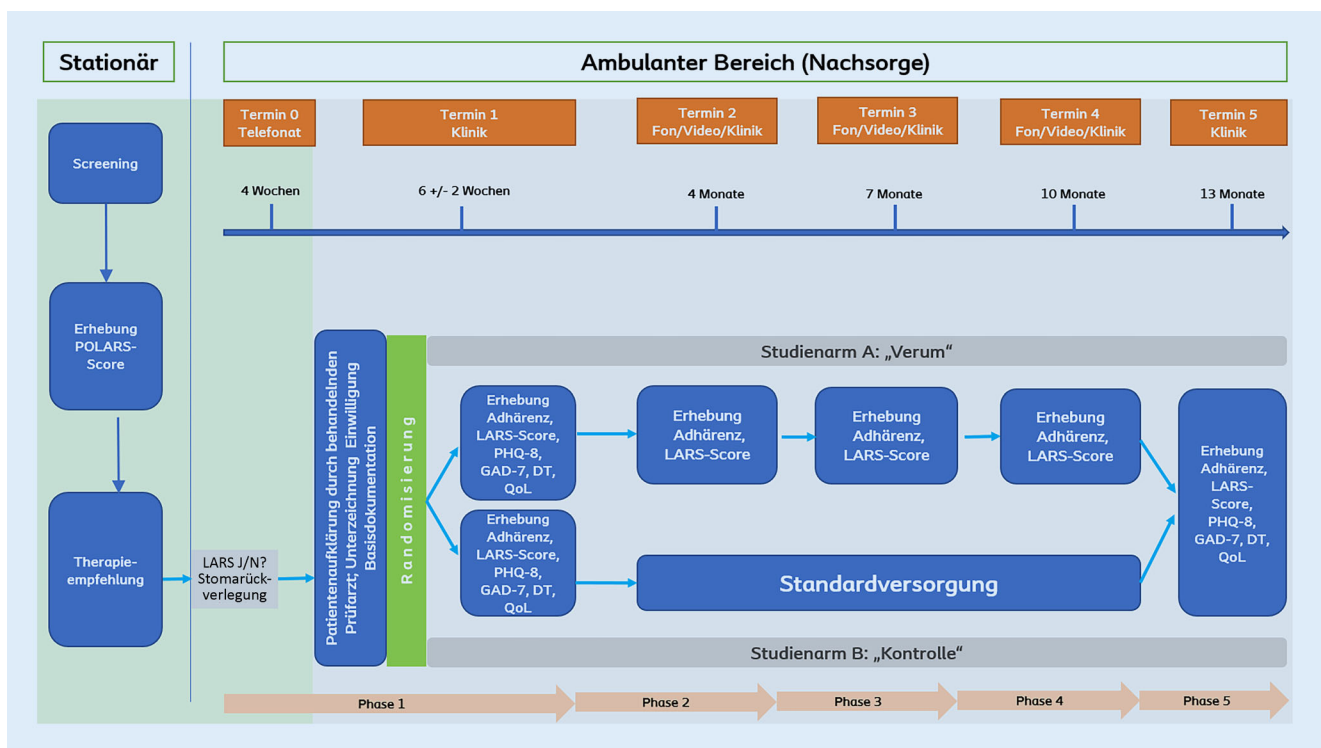


Abb. 1 ▲ Studiendesign Ablaufdiagramm

Fragebögen zum POLARS, LARS-Score, zur Lebensqualität (EORTC QLQ30) sowie die psychoonkologischen Fragebögen GAD-7 und PHQ-8 sowie das Distress-Thermometer eingesetzt. Während dieser Studie werden alle anfallenden Erkenntnisse schriftlich festgehalten.

Die Patientendaten werden pseudonymisiert verarbeitet und unterliegen den Datenschutzbestimmungen. Es gelten die Bestimmungen der DSGVO und des BDSG.

Alle Angaben werden von der teilnehmenden Klinik streng vertraulich behandelt und nicht an Dritte weitergegeben.

Basisdokumentation (Einschlussbesuch)

Der behandelnde Arzt füllt die Basisdokumentation, mit Fragen zur Anamnese und aktuellen Therapie beim Termin 1 in der Klinik aus.

POLARS-Fragebogen

Der POLARS-Fragebogen (präoperativer LARS-Score; [18]) wird spätestens bei Entlassung aus der Klinik ausgefüllt und dient der Vorhersage des Schweregrads einer Darmfunktionsstörung.

Verlaufsdokumentation (Therapie und Adhärenz)

Bevor der Patient nach Rückverlagerung des Stomas aus der Klinik entlassen wird, werden die Therapiemaßnahmen mit dem Patienten besprochen und dokumentiert.

In der Verlaufsdokumentation werden jeweils Adhärenzdaten durch den Arzt und durch den Patienten des Nachsorgeregimes „Verum“ an 5 Terminen erhoben sowie ggf. neue Therapiemaßnahmen abgesprochen (■ Tab. 1). Für das Nachsorgeregime „Kontrolle“ werden die Adhärenzdaten an 2 Terminen (T1 und T5) erhoben. Therapiemaßnahmen werden im Studienarm B nur im Fall einer aktiven Kontaktaufnahme durch den Patienten dokumentiert.

LARS-Score-Fragebögen

Der Arzt und der Patient füllen den Fragebogen zum LARS-Score an den definierten Terminen aus.

Fragebogen zur Lebensqualität

Zur Beurteilung der Lebensqualität wird der Fragebogen der Europäischen Organisation für Krebsforschung und -be-

handlung (EORTC) eingesetzt. Die Patienten beider Nachsorgeregime werden gebeten, den Fragebogen QLQ-C30 beim Einschlussbesuch (T1) und zum Ende der Studie nach einem Jahr (T5) auszufüllen.

Psychoonkologische Fragebögen

- Der Fragebogen GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder) wurde konzipiert, um mögliche Patienten mit einer generalisierten Angststörung zu identifizieren sowie die Symptomschwere der generellen Ängstlichkeit zu erfassen.
- Das Distress-Thermometer ist ein vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN) entwickeltes Screening-Instrument zur Erfassung psychosozialer Belastungen bei onkologischen Patienten.
- Der Fragebogen PHQ-8 (Patient Health Questionnaire) ist ein zuverlässiges Instrument zur Erfassung von Depression und wird häufig zur Früherkennung eingesetzt.

In beiden Nachsorgeregimen „Verum“ und „Kontrolle“ werden die drei psychoonkologischen Fragebögen beim Einschlussbe-

Tab. 1	Flowchart	Screening nach 4 Wochen Termin 0 (Telefonat)	Studieneinschluss nach 6 ± 2 Wochen Termin 1 (Klinik, optional Telefonat)	Nachsorge nach 4 Monaten Termin 2 (Telefonat)	Nachsorge nach 7 Monaten Termin 3 (Telefonat)	Nachsorge nach 10 Monaten Termin 4 (Telefonat)	Studienabschluss nach 13 Monaten Termin 5 (Klinik, optional Telefonat)
	<i>Vom Arzt auszufüllen</i>						
	LARS (Minor/Major) festgestellt nach 4 Wochen	X					
	Patientenaufklärung		X				
	Einverständniserklärung zur Datenerhebung liegt vor		X				
	Demografische Daten/Anamnese		X				
	Aktuelle Therapie		X				
	Angaben zu Operation/Stomarückverlagerung		X				
	Randomisierung		X				
	LARS-Score		X	X	X	X	X
	Adhärenzrate – Regime „Verum“		X	X	X	X	X
	Adhärenzrate – Regime „Kontrolle“		X				X
	Vom Patienten auszufüllen						
	<i>Regime „Verum“</i>						
	Adhärenz		X	X	X	X	X
	LARS-Score		X	X	X	X	X
	PHQ-8		X				X
	GAD-7		X				X
	Distress-Thermometer		X				X
	Lebensqualität EORTC QLQ-C30		X				X
	Vom Patienten auszufüllen						
	<i>Regime „Kontrolle“</i>						
	Adhärenz		X				X
	LARS-Score		X				X
	PHQ-8		X				X
	GAD-7		X				X
	Distress-Thermometer		X				X
	Lebensqualität EORTC QLQ-C30		X				X

Infobox 1

Notwendiger Stichprobenumfang:
 $n = 204$ (Regression) bzw. $n = 216$ (108 Patienten je Gruppe – Gruppenvergleich) bzw. $n = 188$ (ANOVA)
Fallzahlbegründung:
A-priori-Poweranalyse mit einer (mittleren) Effektstärke von $f^2 = 0,1$, Prädiktoren einschließlich Kontrollvariablen = 5 (Regression) bzw. $d = 0,45$, Gruppen = 2, (Gruppenvergleich „independent means“), $f = 0,1$, Gruppen = 2, Messzeitpunkte = 5 (ANOVA), Alphafehler = 0,05, Power = 0,95.

such und am Ende der Studie nach einem Jahr ausgefüllt.

Abschlussdokumentation

Der behandelnde Arzt füllt während des Abschlussgesprächs den Fragebogen zu Adhärenz und die Abschlussfragen aus und prüft, ob alle Patientenfragebögen erhoben wurden und vollständig vorliegen.

Studieneinschluss/Studienabbruch

Ein Patient gilt als in die Studie eingeschlossen, wenn die schriftliche Einwilligungserklärung unterzeichnet ist und die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt sind (s. Abschn. 10 „Einwilligungsverfahren“). Ein Abbruch der Studie aus medizinischer Sicht ist nicht zu erwarten.

Monitoring

Während der Studie führt ein qualifizierter Vertreter des Sponsors das Monitoring in der Klinik durch. Die Häufigkeit von Monitoring-Besuchen an jeder Klinik hängt von der Rekrutierungsrate ab. Der Vertreter des Sponsors ist für die Planung und Durchführung der Monitoring-Besuche verantwortlich.

Während der Rekrutierungsphase steht der Vertreter des Sponsors in Kontakt mit den Prüfzentren, um sicherzustellen, dass ggf. auftretende Bedenken, Probleme oder Komplikationen bei der Rekrutierung zusammen mit dem Prüfzentrum so schnell wie möglich gelöst werden.

Quelldaten sind die Einwilligungserklärungen, Fragebögen und Krankenakten. Die Einwilligungserklärungen werden geprüft, ob sie rechtzeitig vollständig ausgefüllt und unterzeichnet wurden. Die Kran-

kenakte enthält Quelldaten und zwar Angaben zur Anamnese, aktuellen Therapie, Angaben zu Operationen, postoperativen Komplikation, LARS sowie über Entlassung und Weiterbetreuung.

Nur der Prüfarzt, entsprechend ermächtigte Beschäftigte der Klinik und der mit dem Monitoring beauftragte Vertreter des Sponsors haben Zugriff auf die studienrelevanten Unterlagen.

Statistische Erwägungen

Die statistisch abgesicherte Fallzahlplanung ergibt einen notwendigen Stichprobenumfang von maximal 204 Probanden (■ Infobox 1).

Datenmanagement

Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgt in Papierform anhand von Erfassungsbögen.

Datenauswertung

Die personenbezogenen Angaben bleiben für die Datenauswertung und weitere Verwendung pseudonymisiert.

Die Dateneingabe erfolgt einfach, die Datenauswertung zu wissenschaftlichen Forschungszwecken erfolgt durch den Sponsor und die Klinik. Die Auswertung der Adhärenzraten, der LARS-Scores sowie der Ergebnisse der Fragebögen zu den psychoonkologischen Parametern und zur Lebensqualität erfolgt mittels deskriptiver Statistik.

Wirksamkeit/Testgüte

Objektivität. Anwendung standardisierter Tests zur Lebensqualität und LARS-Score. Messung zur Lebensqualität unter Beteiligung des behandelnden Arztes. Erhebung der Adhärenz unter standardisierten Bedingungen (Leitfaden für den ausfüllenden Arzt). Verwendung standardisierter Instrumente zur Messung der psychometrischen Parameter.

Validität. Messreihen zu $n = 5$ Messzeitpunkten, Bestimmung der Reliabilität, Prüfung auf Extremwerte innerhalb der Messreihen. Verwendung etablierter Testbatte-

rien mit Itemanalyse zur Bestätigung der internen Konsistenz und Itemtrennschärfe.

Beschreibung der Auswertungsstrategie

- Gemessene Variablen: Lebensqualität, LARS-Score, Adhärenz, Alter, Komorbiditäten, Diagnose, Familienstand, Nebenwirkungen und Art des Kontakts zwischen Arzt und Patient zu den Messzeitpunkten Termin 1 bis Termin 5
- Ausführliche deskriptive Statistik mit Bestimmung von Lagemaßen (Standardabweichung, Spannweite, Variationskoeffizienten, Perzentilen, Modalitäten) einschließlich grafischer Inspektion und Darstellung
- Statistische Testung im Rahmen eines Repeated-Measure-Designs (LARS-Score, Adhärenz, Messzeitpunkt = Within-Bedingung) und Interaktions-, Kontroll- bzw. Kovarianten (Alter, Geschlecht etc.)
- Multivariate Testung des Einflusses der Between-Subject-Variablen (Alter, Geschlecht etc.). In Abhängigkeit von Sphärizität und Mauchly-Test ggf. Greenhouse-Geisser- bzw. Huynh-Feld-Korrektur
- Posthoc-Testung mit Bonferroni-Korrektur
- Multiple Regressionsanalyse mit Variablenelektion
- Prüfung von Multikollinearität, Variablenelektion auf Grundlage des AIC, ggf. Bootstrapping in Abhängigkeit von Autokorrelation, Homoskedastizität von Residuen etc.
- Gruppenvergleich im Sinne eines t-Tests mit Prüfung auf Varianzhomogenität und Normalverteilung in Abhängigkeit von Gruppengröße und Schiefe der Verteilung, ggf. nichtparametrische Testung

Datenschutz

Alle im Laufe der Studie erhobenen Daten werden streng vertraulich behandelt. Patienten werden ausschließlich über Nummern- bzw. Buchstabencodes identifiziert. Der Vertreter des Sponsors hat zur Verifizierung der Quelldaten nur Zugriff auf die studienrelevanten Unterlagen der Patienten. Alle Angaben, anhand deren ein

Patient identifiziert werden kann, verbleiben in der Klinik, wo sie zusammen mit allen studienrelevanten Unterlagen archiviert werden.

Die personenbezogenen Angaben werden pseudonymisiert verarbeitet und unterliegen strengen Datenschutzbestimmungen. Es gelten die datenschutzrechtlichen Bestimmungen der DSGVO und BDSG. Die Patienten stimmen vor Studienbeginn zu, dass sie mit der Erhebung, Verarbeitung und Nutzung ihrer personenbezogenen Angaben bzw. ihrer Gesundheitsdaten gemäß Artikel 9 der DSGVO für wissenschaftliche Forschungszwecke einverstanden sind (s. Abschn. 10 „Einwilligungsverfahren“).

Datenaufbewahrung

Die teilnehmende Klinik archiviert alle studienrelevanten Dokumente für 10 Jahre nach Studienabschluss und löscht anschließend die Daten.

Einwilligungsverfahren

Jeder Patient, der an dieser Studie teilnehmen möchte und die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt, wird umfassend mündlich und schriftlich über die Studie und deren Ablauf von dem behandelnden Arzt oder einem Vertreter aufgeklärt. Der Patient hat die Möglichkeit, während des Aufklärungsgesprächs Fragen zu stellen, und sollte sich eine vorgesehene Bedenkzeit von 24 h nach dem Gespräch nehmen. Bei einer Teilnahme muss der Patient vor Studienbeginn eine Einwilligungserklärung unterzeichnen. Ein Patient gilt als in die Studie eingeschlossen, wenn die schriftliche Einwilligungserklärung unterzeichnet und die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt sind. Der Patient wird darüber informiert, dass seine Teilnahme freiwillig ist und jederzeit, ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteile für die weitere Behandlung, beendet werden kann.

Sämtliche personenbezogene Angaben werden pseudonymisiert verarbeitet und streng vertraulich behandelt. Sie können dem Patienten nur anhand eines Nummern- bzw. Buchstabencodes zugeordnet werden. Der Patient willigt vor Studienbeginn schriftlich ein, dass er mit der Erhebung, Verarbeitung und Nutzung

seiner personenbezogenen Angaben bzw. seiner Gesundheitsdaten gemäß Artikel 9 der DSGVO für wissenschaftliche Forschungszwecke einverstanden ist und diese veröffentlicht werden können. Für die Studienteilnahme erhält der Patient keine Aufwandsentschädigung.

Korrespondenzadresse

Andreas D. Rink

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsmedizin Essen
Essen, Deutschland
andreas.rink@uk-essen.de

Förderung. Sponsor der Studie ist die Coloplast GmbH, Hamburg.

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Weidenauer ist Mitarbeiter der Coloplast GmbH. M.B. Müller, W. Kneist und A.D. Rink geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Es liegt ein positives Votum der Ethik-Kommission der Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen vor (Nr. 23-11401-BO).

Die in der Studie verwendeten Produkte sind nicht an den Hersteller gebunden. Es werden ggf. Produkte verwendet, die in der Klinik standardmäßig eingesetzt werden. Alle Produkte sind zugelassen bzw. CE-gekennzeichnet und werden im Rahmen ihrer Zweckbestimmung und nach Gebrauchsanweisung verwendet. Es werden keine zusätzlich invasiven oder anderen belastenden Untersuchungen durchgeführt. Demzufolge ist eine zustimmende Bewertung durch die Ethikkommission und eine Genehmigung der Bundesoberbehörde nicht erforderlich.

In dieser Studie werden Risiken, (schwerwiegende) Vorkommnisse sowie (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse im Rahmen der im AMG und in der MDR gesetzlich vorgegebenen Regelungen erfasst und ggf. gemeldet.

Da im Rahmen der Studie nur Beratungen und Datenerhebungen erfolgen, besteht kein aus der Studie resultierendes, versicherungspflichtiges Risiko.

Die Studie ist unter der Nummer DRKS00033615 im Deutschen Register für Klinische Studien registriert und wurde von der Deutschen Krebsgesellschaft für die StudyBox akkreditiert.

Zum Zeitpunkt der Einreichung des Manuskripts waren drei Zentren initiiert und die ersten zwei Patienten in die Studie eingeschlossen.

Die Studie wird in Übereinstimmung mit den folgenden Vorschriften und Normen durchgeführt: Dekla-

ration von Helsinki, 1964, in ihrer zuletzt ergänzten Fassung (Fortaleza, Brasilien, Oktober 2013); DINEN ISO 14155 – Klinische Prüfung von Medizinprodukten – Gute klinische Praxis; MDR/Verordnung (EU) 2017/745; Medizinprodukte durchführungsgesetz (aktuelle Fassung); AMG; EU-Datenschutzgrundverordnung (2016/679)

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Bregendahl S, Emmertsen KJ, Lous J, Laurberg S (2013) Bowel dysfunction after low anterior resection with and without neoadjuvant therapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. *Colorectal Dis* 15(9):1130–1139
2. Juul T, Battersby NJ, Christensen P, Janjua AZ, Branagan G, Laurberg S et al (2015) Validation of the English translation of the low anterior resection syndrome score. *Colorectal Dis* 17(10):908–916
3. Pieniowski EHA, Nordenvall C, Johar A, Palmer G, Tumlin Ekelund S, Lagergren P et al (2022) Defunctioning stoma in rectal cancer surgery – a risk factor for low anterior resection syndrome? *Eur J Surg Oncol* 48(12):2518–2524
4. Emmertsen KJ, Laurberg S (2012) Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg* 255(5):922–928
5. Rink AD (2023) Therapie des tiefen anterioren Resektionssyndroms (LARS). *Coloproctology* 45(1):16–26
6. Martellucci J (2016) Low anterior resection syndrome: a treatment algorithm. *Dis Colon Rectum* 59(1):79–82
7. Rosen HR, Kneist W, Furst A, Kramer G, Hebenstreit J, Schiemer JF (2019) Randomized clinical trial of prophylactic transanal irrigation versus supportive therapy to prevent symptoms of low anterior resection syndrome after rectal resection. *BJS Open* 3(4):461–465
8. Rosen HR, Boedecker C, Furst A, Kramer G, Hebenstreit J, Kneist W (2020) „Prophylactic“ transanal irrigation (TAI) to prevent symptoms of low anterior resection syndrome (LARS) after rectal resection: results at 12-month follow-up of

- a controlled randomized multicenter trial. *Tech Coloproctol* 24(12):1247–1253
9. Gashi R, Kneist W (2023) Low anterior resection syndrome. *Coloproctology* 45(1):32–35
 10. Dalsgaard P, Emmertsen KJ, Mekhael M, Laurberg S, Christensen P (2021) Nurse-led standardized intervention for low anterior resection syndrome. A population-based pilot study. *Colorectal Dis* 23(2):434–443
 11. Mekhael M, Larsen HM, Lauritzen MB, Thorlacius-Ussing O, Laurberg S, Krogh K et al (2023) Bowel dysfunction following pelvic organ cancer: a prospective study on the treatment effect in nurse-led late sequelae clinics. *Acta Oncol* 62(1):70–79
 12. Fayers PAN, Bjordal K, Groenvold M, Curran D (2001) *Bottomley A obotEQoLG. The EORTC QLQ-C30 scoring manual. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 3. Aufl. Brussels*
 13. Nolte S, Waldmann A, Liegl G, Petersen MA, Groenvold M, Rose M et al (2020) Updated EORTC QLQ-C30 general population norm data for Germany. *Eur J Cancer* 137:161–170
 14. Juul T, Ahlberg M, Biondo S, Emmertsen KJ, Espin E, Jimenez LM et al (2014) International validation of the low anterior resection syndrome score. *Ann Surg* 259(4):728–734
 15. Lowe B, Decker O, Muller S, Brahler E, Schellberg D, Herzog W et al (2008) Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Med Care* 46(3):266–274
 16. Mehnert A, Lehmann C, Cao P, Koch U (2006) Assessment of psychosocial distress and resources in oncology—a literature review about screening measures and current developments. *Psychother Psychosom Med Psychol* 56(12):462–479
 17. Kroenke K, Strine TW, Spitzer RL, Williams JB, Berry JT, Mokdad AH (2009) The PHQ-8 as a measure of current depression in the general population. *J Affect Disord* 114(1–3):163–173
 18. Battersby NJ, Bouliotis G, Emmertsen KJ, Juul T, Glynne-Jones R, Branagan G et al (2018) Development and external validation of a nomogram and online tool to predict bowel dysfunction following restorative rectal cancer resection: the POLARS score. *Gut* 67(4):688–696

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Functional follow-up after sphincter-preserving low anterior rectal resection. Study protocol on comparison of different aftercare regimens CP (Coloplast) DKZ LARS

Background: Several treatment options are available for the treatment of low anterior resection syndrome (LARS) after sphincter-preserving rectal resection; however, the real life application of these therapeutic options in the postoperative course of the patients is not known. There are no recommendations concerning a structured functional follow-up.

Aim: The aim of the study is to evaluate whether a structured functional follow-up can improve LARS symptoms and the quality of life.

Methods: In an open label prospective randomized trial 204 patients with both minor or major LARS documented 4 weeks after stoma reversal by curative low anterior resection of the rectum (LARR) for rectal cancer UICC stages I–III who have completed adjuvant therapy will be included in the trial. They will either be randomized into the standard of care arm which includes thorough education concerning the etiology and therapeutic options of LARS and the offer of consultation on demand, or into the experimental arm of intensive functional follow-up. These patients will be actively contacted every 3 months by the centers to evaluate LARS symptoms and to offer therapeutic options according to the symptoms of individual patients. The therapeutic recommendations will be given according to the choice of the individual centers. The primary endpoint is the quality of life documented with the EORTC QLQ-C30 questionnaire. The LARS score and the adherence to therapeutic recommendations are secondary endpoints. Psycho-oncological aspects regarding anxiety, depression and distress will be recorded as exploratory parameters. The study is accredited by the German Cancer Society (Deutsche Krebsgesellschaft) in the StudyBox and registered in the German registry for clinical trials (DRKS00033615).

Keywords

Rectal cancer · Functional outcome · Urgency · Incontinence · Low anterior resection syndrome