

Studienprotokoll

v1.2, 09.06.2022

Studienleiter

Prof. Dr. med. Hermann Brenner, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Abteilung Klinische Epidemiologie und Altersforschung, Im Neuenheimer Feld 581, 69120 Heidelberg; Tel +49 6221 421301; h.brenner@dkfz.de

Weitere an der Studie Beteiligte

PD Dr. Michael Hoffmeister und weitere Mitarbeiter/-innen der Abteilung Klinische Epidemiologie und Altersforschung des DKFZ, eine große Zahl von Darmkrebszentren, mehrere Krebsregister, Dr. Alexander Brobeil und PD Dr. Matthias Kloor (Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Heidelberg), Prof. Dr. Wilfried Roth (Universitätsmedizin Mainz) sowie multiple Kooperationspartner.

Biometriker/in

Prof. Dr. Annette Kopp-Schneider, Abteilung Biostatistik, DKFZ

Unterstützende Institutionen, Firmen, Organisationen

BMBF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche ILCO e.V.

Unterschrift des Studienleiters



Hermann Brenner

Zusammenfassung

Mit der vom BMBF-geförderten Fall-Kontroll-Studie PEARL möchten wir neue Erkenntnisse zum Verständnis der Risikofaktoren und Ursachen von Darmkrebs bei jungen Erwachsenen unter 50 Jahren (Early-Onset Colorectal Cancer [EOCRC]) gewinnen, um effektive Strategien für die Primär- und Sekundärprävention in dieser Altersgruppe zu entwickeln und zu bewerten. Diese in Kooperation mit zahlreichen Darmkrebszentren und Krebsregistern in Deutschland durchgeführte bevölkerungsbezogene Fall-Kontroll-Studie zu EOCRC soll 800 an Darmkrebs erkrankte Fälle und 800 nicht an Darmkrebs erkrankte Kontrollpersonen im Alter von 18-49 Jahren einschließen.

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung / Wissenschaftliche Grundlagen	3
II. Ziele der Studie.....	4
III. Studiendesign.....	4
Studiendesign und Studienpopulation.....	4
Einschlusskriterien für Fälle.....	4
Einschlusskriterien für Kontrollpersonen.....	4
Ausschlusskriterien für Fälle und Kontrollpersonen.....	5
IV. Studienablauf.....	5
Rekrutierung und Aufklärung der Fälle	5
Rekrutierung und Aufklärung der Kontrollpersonen.....	7
Studienablauf/Zeitaufwand	9
Datenschutzkonzept	9
Belastungen/Risiken	9
Wirkung/Nutzen	9
V. Abbruchkriterien	10
Individuelle Abbruchkriterien	10
Abbruchkriterien für die Gesamtstudie	10
VI. Statistisches Design	10
Statistische Verfahren	10
Fallzahl.....	10
VII. Rechtliche und ethische Aspekte.....	11
Deklaration von Helsinki	11
Ethikkommission	11
Datenschutz.....	11
Freiwilligkeit der Teilnahme	14
Rücktritt.....	14
Datenvernichtung bei Rücktritt	14
Aufklärung/Einwilligung	14
Finanzierung, Sponsoren, institutionelle Verbindungen, mögliche Interessenkonflikte, Anreize für Versuchspersonen, Entschädigung.....	14

I. Einleitung / Wissenschaftliche Grundlagen

Die Inzidenz von Darmkrebs bei Personen unter 50 Jahren (Early-Onset Colorectal Cancer, EO CRC) nimmt in vielen Ländern zu (1). Die Gründe hierfür sind nur unzureichend bekannt, was die Entwicklung wirksamer Präventionsstrategien erschwert. Dies ist besonders besorgniserregend, da die Trends in der Krebsinzidenz häufig Geburtskohorteneffekten folgen: Ein Anstieg der Inzidenz in jüngeren Generationen setzt sich in diesen Generationen fort, wenn sie ein höheres Alter erreichen, in dem Darmkrebs viel häufiger vorkommt. Die frühzeitige Aufdeckung der wichtigsten Risiko- und Präventionsfaktoren für EO CRC als Grundlage für eine gezielte Prävention ist daher von entscheidender Bedeutung, nicht nur um kurz- und mittelfristig die Zahl der EO CRC-Erkrankungen zu senken, sondern auch um die noch wesentlich höhere Zahl der Darmkrebserkrankungen in allen Altersgruppen langfristig zu reduzieren.

Es gibt bereits veröffentlichte epidemiologische Studien, die versuchten, Risiko- und Präventionsfaktoren für EO CRC und die Gründe für den Anstieg der EO CRC-Inzidenz aufzuklären, jedoch waren diese zumeist durch eine oder mehrere der folgenden vier Limitationen eingeschränkt: Erstens hatten die verfügbaren epidemiologischen Studien in der Regel eine zu kleine Stichprobengröße, um die Auswirkungen von Risiko- und Präventionsfaktoren mit der wünschenswerten Genauigkeit und Aussagekraft zu bewerten (z. B. [2], n=114), da EO CRC immer noch relativ selten ist (nur etwa 5 % der Darmkrebsfälle treten vor dem 50. Lebensjahr auf). Zweitens verfügten die größeren Studien, die auf routinemäßig erhobenen Daten basierten, im Allgemeinen nicht über die erforderliche detaillierte Erfassung der mutmaßlichen Risiko- und Präventionsfaktoren und Bioproben (z.B. [3]). Drittens wurde in den meisten epidemiologischen Studien bislang nicht zwischen molekularen Subtypen des EO CRC unterschieden. Es gibt jedoch zunehmend Hinweise darauf, dass es sich bei Darmkrebs um eine heterogene Erkrankung handelt, bei der die Risiko- und Präventionsfaktoren für die verschiedenen molekularen Subtypen stark variieren (4). Viertens gibt kaum multidisziplinäre Studien, die Ergebnisse aus verschiedenen Bereichen, einschließlich der Genetischen-, Lebensstil-, Ernährungs-, Sozial- und Klinischen Epidemiologie einbeziehen. Eine gemeinsame Betrachtung der Ergebnisse aus diesen Bereichen ist für die Entwicklung und Bewertung der wirksamsten und vielversprechendsten Präventionsstrategien von größter Bedeutung (5). Mit dem Verbundprojekt PEARL sollen erstmals im Rahmen einer großangelegten Fall-Kontroll-Studie zu EO CRC gezielt Daten und Proben von Fällen und Kontrollpersonen in der Altersgruppe unter 50 Jahren erhoben bzw. erhalten werden, die eine solche multidisziplinäre Betrachtung ermöglichen.

Referenzen

1. Siegel RL, Torre LA, Soerjomataram I, Hayes RB, Bray F, Weber TK, Jemal A. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults. *Gut* 2019;68:2179-2185.
2. Liu PH, Wu K, Ng K, et al. Association of obesity with risk of early-onset colorectal cancer among women. *JAMA Oncol* 2019;5:37-44.
3. Low EE, Demb J, Liu L, Earles A, Bustamante R, Williams CD, et al. Risk factors for early-onset colorectal cancer. *Gastroenterology* 2020;159:492-501.
4. Carr PR, Alwers E, ..., Brenner H, Hoffmeister M. Lifestyle factors and risk of sporadic colorectal cancer by microsatellite instability status. *Ann Oncol* 2018;29:825-34.
5. Carr PR, ..., Brenner H, Hoffmeister M. Estimation of absolute risk of colorectal cancer based on healthy lifestyle, genetic risk, and colonoscopy status in a population-based study. *Gastroenterology* 2020;159:129-38.

II. Ziele der Studie

Das zentrale Forschungsziel dieses Vorhabens besteht darin, die Rolle der wichtigsten Risiko- und Präventionsfaktoren für EO CRC und dessen Subtypen zu aufzuklären und zu quantifizieren, um so eine Grundlage für eine verbesserte Prävention von EO CRC zu schaffen. Daraus ergeben sich folgende Hauptziele und Zielkriterien:

- Die Quantifizierung und Evaluation der Rolle von veränderbaren und nicht-veränderbaren Risiko- und präventiven Faktoren von EO CRC (z.B. mittels adjustierter Odds Ratios, Risikofaktor-Prävalenzen).
- Die molekular- und digitalpathologische Charakterisierung von EO CRC und die Untersuchung Subtypen-spezifischer Assoziationen mit Risikofaktoren (z.B. mittels adjustierter Odds Ratios, Subtypen-Prävalenzen, Risikofaktor-Prävalenzen).
- Die Abschätzung des potenziell vermeidbaren Anteils von EO CRC durch primärpräventive Maßnahmen (z.B. mittels Populations-attributabler Risiken).
- Die Entwicklung und Bewertung neuer Strategien für die Sekundärprävention von EO CRC

III. Studiendesign

Studiendesign und Studienpopulation

Die Studie ist eine epidemiologische, bevölkerungsbezogene Fall-Kontroll-Studie zu Darmkrebs bei jungen Erwachsenen (18-49 Jahre, EO CRC) in Deutschland, in die 800 an Darmkrebs erkrankte Fälle mit EO CRC eingeschlossen werden sollen, sowie 800 Kontrollpersonen in der gleichen Altersgruppe, die nicht an Darmkrebs erkrankt sind. Die Dauer der Studie ist 4 Jahre.

Einschlusskriterien für Fälle

- Erstmalige Darmkrebserkrankung (ICD-10: C18-20)
- Diagnosealter 18-49 Jahre
- Diagnosezeitpunkt max. 1 Jahr zuvor
- Ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache
- Wohnort in Deutschland
- Gesundheitlich in der Lage, an einer Studie teilzunehmen
- Einwilligungsfähigkeit

Einschlusskriterien für Kontrollpersonen

- Keine bisherige Darmkrebserkrankung (ICD-10: C18-20)
- Alter bei Teilnahme 18-49 Jahre
- Ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache
- Wohnort in Deutschland
- Gesundheitlich in der Lage, an einer Studie teilzunehmen
- Einwilligungsfähigkeit

Ausschlusskriterien für Fälle und Kontrollpersonen

Teilnehmer, bei denen sich nachträglich, nach Vorliegen aller Informationen, herausstellt, dass die Einschlusskriterien nicht erfüllt waren, werden von den Analysen der Studie ausgeschlossen.

IV. Studienablauf

Rekrutierung und Aufklärung der Fälle

Rekrutierung und Aufklärung über Darmkrebszentren

Die Rekrutierung von Darmkrebsfällen im Alter von 18-49 Jahren erfolgt bevorzugt durch Darmkrebszentren in mehreren, ausgewählten Bundesländern (z.B. Baden-Württemberg, Bayern, Hessen, Rheinland-Pfalz, Saarland). Darmkrebszentren sind spezialisierte, von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifizierte und jährlich kontrollierte Krankenhäuser, in denen alle an der Behandlung eines Darmkrebspatienten beteiligten Fachrichtungen eng zusammenarbeiten. Für die Erhaltung des Zertifikats sind die Zentren gefordert, eine Mindestzahl an Patienten in Darmkrebsstudien einschließen. Eine überregionale Rekrutierung ist erforderlich, da von den jährlichen Neuerkrankungen mit Darmkrebs in Deutschland nur etwa 5% vor dem Alter von 50 Jahren auftreten.

Sämtliche Darmkrebszentren in der Studienregion werden ausführlich über die Studie informiert und um ihre Mitwirkung gebeten. In regelmäßigen Abständen (z.B. alle 6 Monate) werden die Darmkrebszentren gebeten, die zwischenzeitlich in der Klinik behandelten EOCRC-Fälle anzuschreiben (zur Vorgehensweise bei der Rekrutierung siehe auch **Abbildung 1** am Ende des Kapitels). Neben dem Anschreiben liegen dem Brief weitere Informationen zur Studie in Form eines Studienfaltblatts und eine Rückantwort an das Studienzentrum bei. Bei einer ebenfalls möglichen direkten Ansprache von geeigneten Patienten durch Ärzte und Mitarbeiter der Darmkrebszentren wird den potenziellen Teilnehmern ein Umschlag mit den o.g. Studieninformationen ausgehändigt.

Die Studienteilnehmer werden vor Studienbeginn schriftlich und, bei Bedarf, mündlich über Wesen und Tragweite der geplanten Untersuchung, insbesondere über den möglichen Nutzen für Ihre Gesundheit und eventuelle Risiken aufgeklärt. Ihre Zustimmung wird durch Unterschrift auf der Einwilligungserklärung dokumentiert. Bei Rücktritt von der Studie wird bei den Teilnehmern abgefragt, ob sie sie mit der Auswertung des Materials einverstanden sind bzw. ob das gewonnene (Daten-) Material vernichtet werden soll.

Aus den Darmkrebszentren werden ohne schriftliche Einwilligung keine personenbezogenen Daten bezüglich der recherchierten und angeschriebenen bzw. angesprochenen Teilnehmer an das Studienzentrum am DKFZ (Abt. Klinische Epidemiologie und Altersforschung) übermittelt. Für Rückfragen sind sowohl im Einladungsschreiben als auch auf der Studien-Website eine Telefonnummer und ein Kontaktformular bzw. eine E-Mail-Adresse angegeben. Bei Ansprache der Patienten im Darmkrebszentrum können Rückfragen zudem direkt besprochen werden.

Teilnahmemöglichkeiten

Die angeschriebenen bzw. angesprochenen Personen werden gebeten, sich bei Teilnahmebereitschaft per postalischer Rückantwort, per E-Mail, per Telefon oder über die Studien-Website (Kontaktformular) im Studienzentrum am DKFZ mit Angabe von Name und Adresse zu melden.

Einwilligung zur Teilnahme

Bei Rückmeldung der Teilnahmebereitschaft ans Studienzentrum wird ein Studienpaket an die Adresse der Teilnehmenden geschickt, das Studien-ID, Teilnehmerinformation, Einwilligungserklärung, Stuhlprobenset und Blutprobenset enthält. **Voraussetzung für die Teilnahme ist immer die Rücksendung der schriftlichen Einwilligung.**

Ausfüllen des Online-Fragebogens

Mit der Studien-ID ist es möglich, sich auf der Studien-Website einzuloggen, der Teilnahme an der Studie provisorisch zuzustimmen und einen Online-Fragebogen auszufüllen. Es ist sowohl bei der Rückantwort ans Studienzentrum als auch auf der Studien-Website möglich, eine gedruckte Version des Fragebogens anzufordern.

Erst nach Eingabe der zugesendeten Studien-ID erhalten angeschriebene Personen Zugang zu den weiterführenden Seiten der Studien-Website. Anschließend müssen sie durch Ankreuzen des entsprechenden Kästchens bestätigen, dass sie die Teilnehmerinformation und die Einwilligungserklärung gelesen und verstanden haben und der Einwilligungserklärung zustimmen. Erst mit dieser Einwilligung ist es möglich, zum Online-Fragebogen zu gelangen.

Am Ende des Online-Fragebogens erhalten die Teilnehmer eine Rückmeldung, dass ihre Daten erfolgreich an das DKFZ übermittelt wurden. Die übermittelten Daten sind nur mit der Studien-ID gekennzeichnet. Es werden hierbei keine personenbezogenen Daten, wie z.B. Name, Adresse oder Geburtsdatum, übermittelt.

Umfang der Einwilligung

Die Einwilligung zur Teilnahme für Fälle schließt ein, dass folgende Daten und Proben übermittelt bzw. übereignet werden, oder durch das Studienzentrum eingeholt werden dürfen:

- Fragebogendaten
- Stuhlprobe
- Blutprobe (40 ml)
- Tumorgewebeprobe des Kolorektalkarzinoms und ggf. von Metastasen bzw. Rezidiven/ Zweitkarzinomen und umgebendes Normalgewebe
- Relevante Befunddaten aus den medizinischen Unterlagen (z.B. Koloskopiebefunde, Entlassbrief, Histologiebefunde)
- Informationen zur Behandlung, zum Verlauf, zur Prognose und patientenbezogene Endpunkte (erneute Kontaktierung)

Der Fragebogen umfasst eine detaillierte Erhebung der vermuteten Risikofaktoren von Darmkrebs im jüngeren Erwachsenenalter (z. B. Übergewicht, weitere Lebensstil- und Ernährungsfaktoren, familiäre Vorbelastung, medizinische Vorgeschichte), sowie die Anamnese bishieriger endoskopischer Untersuchungen des Darms.

Die Stuhlprobe kann entsprechend der Anleitung zuhause entnommen werden, und wird anschließend mit den beiliegenden Rücksendematerialien für Sie kostenfrei an die Abteilung Klinische Epidemiologie und Altersforschung am DKFZ versendet und übereignet.

Die bei einem nächsten Arztbesuch entnommene Blutprobe wird von den Teilnehmern oder den Ärzten mit Hilfe des beiliegenden, für den Postversand von Blutproben geeigneten und kostenfreien Rückumschlags an das Studienzentrum in der Abteilung Klinische Epidemiologie und Altersforschung am DKFZ verschickt. Für den Arzt wird eine kurze Information zum Vorgehen und zum Zweck der Blutentnahme beigelegt.

Von den behandelnden Krankenhäusern bzw. Ärzten werden durch das Studienzentrum relevante Befunde aus den medizinischen Unterlagen (z.B. Entlassbrief, Histologiebefunde, Therapieinformationen) im Zusammenhang mit der Darmkrebserkrankung angefordert. Von den behandelnden Ärzten werden bei Angabe einer früheren endoskopischen Untersuchung des Dickdarms Endoskopieberichte angefordert.

Von den Pathologischen Instituten, die Operationspräparate aus den beteiligten Kliniken untersuchen, werden durch das Studienzentrum Operationspräparate mit kolorektalem Tumorgewebe und umliegendem Normalgewebe für die Übereignung angefordert und erfasst. Die anschließende Verarbeitung und Lagerung der Tumorgewebeproben erfolgt über die Gewebebank des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) in Heidelberg.

Die Einwilligung schließt ebenfalls mit ein, dass das Studienzentrum die Teilnehmenden erneut kontaktieren darf, um sie auf andere Studien zur Erforschung von Krebs bei jungen Erwachsenen aufmerksam machen zu dürfen. Die Teilnehmer können sich dann freiwillig auch bei anderen Studien registrieren, d.h. es erfolgt keine Weitergabe von personenbezogenen Daten durch das DKFZ.

Ergänzende Rekrutierung

Neben der Rekrutierung von EOCRC-Fällen über Darmkrebszentren können Patienten auch über **Patientenorganisationen oder andere Multiplikatoren** auf die Studie aufmerksam gemacht oder kontaktiert werden (z.B. Deutsche ILCO e.V., Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs e.V.). Es werden hierbei keine personenbezogenen Daten von diesen Organisationen an das DKFZ übermittelt. Die Patienten melden sich bei Interesse selbst im Studienzentrum, um an der Studie teilzunehmen.

Ähnlich wie bei der Rekrutierung über die Darmkrebszentren können EOCRC-Fälle auch über die **Krebsregister der Bundesländer** identifiziert und angeschrieben werden. Auch bei dieser Rekrutierungsweise werden keine personenbezogenen Daten von den Krebsregistern an das Studienzentrum übermittelt, sondern nur durch die interessierten und teilnahmebereiten Personen selbst.

Nachbeobachtung

Die Einwilligung der Fälle schließt ein, dass sie im Hinblick auf Behandlung, Prognose und patientenbezogene Endpunkte bis zu 30 Jahre nachbeobachtet werden dürfen. Die Nachbeobachtung erfolgt mit Hilfe der Daten von Krebsregistern, Einwohnermelderegistern und der Gesundheitsämter bezüglich weiterer Krebserkrankungen, des Sterbedatums und der Todesursache. Hierfür werden die minimal erforderlichen personenbezogenen Daten für den Abgleich über eine gesicherte Online-Verbindung der Portale von Einwohnermelde- bzw. Krebsregistern übermittelt, bzw. für jeden verstorbenen Patienten gezielt per Post mit Hilfe der Sterbenummer Informationen zur Todesursache bei den Gesundheitsämtern eingeholt.

Die Einwilligung schließt ein, dass im Abstand von mindestens 6 Monaten nach der Darmkrebsdiagnose erneute Kontaktierungen der Patienten und ihrer behandelnden Ärzte zur Nachbeobachtung durchgeführt werden dürfen.

Rekrutierung und Aufklärung der Kontrollpersonen

Rekrutierung, Aufklärung und Teilnahme

Die Identifizierung von Kontrollpersonen erfolgt über die teilnehmenden Fälle (zur Vorgehensweise bei der Rekrutierung siehe auch **Abbildung 1**). Die teilnehmenden Fälle werden gebeten, Personen aus ihrem direkten Umfeld (z.B. Partner / Partnerin, Geschwister,

gute Bekannte) anzusprechen und einzuladen, an der Studie als Kontrollperson (Vergleichsperson) teilzunehmen, sofern diese im Alter von 18-49 Jahren und nicht an Darmkrebs erkrankt sind.

Diese Art der Kontrollenrekrutierung wird der Kontaktierung einer zufällig ausgewählten und Häufigkeits-gematchten Bevölkerungsstichprobe vorgezogen, um einem drastischen Selektionsbias zu entgehen. An einer Studie zum Thema Darmkrebs in einer Altersgruppe, in der diese Erkrankung nur sehr selten vorkommt, würde voraussichtlich nur eine geringe Teilnehmerate erzielt werden, und die teilnehmenden Kontrollpersonen dürften sich stark von den nicht teilnehmenden unterscheiden. Mit der Rekrutierung von Kontrollpersonen aus dem direkten Umfeld der betroffenen Darmkrebsfälle sind die Chancen auf eine Teilnahme deutlich größer.

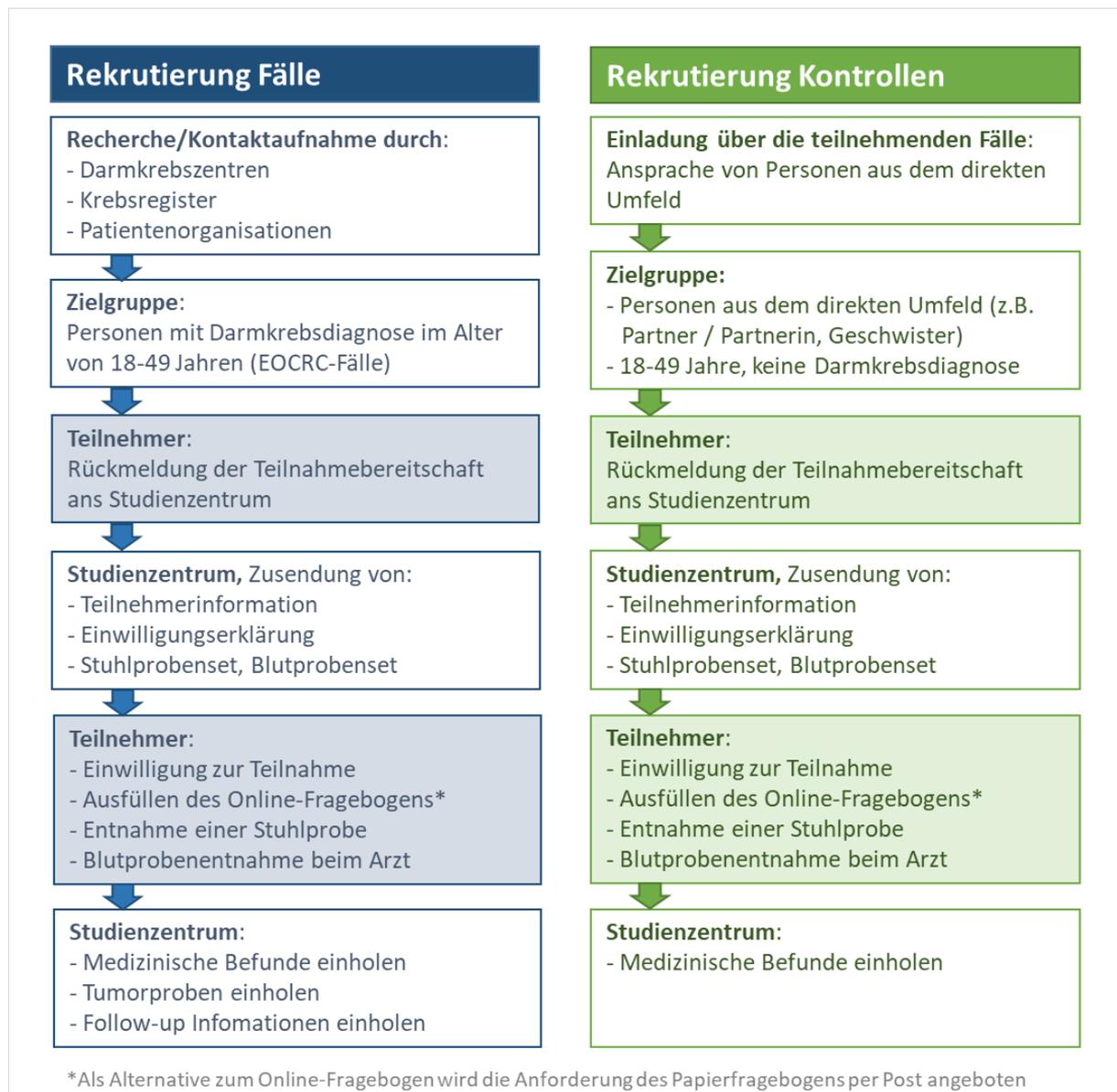


Abbildung 1. Ablauf der Rekrutierung von Fällen und Kontrollen.

Bei Teilnahmebereitschaft der durch die Fälle angesprochenen Personen können diese Ihre Kontaktdaten über die Studien-Website an das im Studienzentrum senden und die Studienunterlagen anfordern. Dafür ist es erforderlich, die Studien-ID des teilnehmenden

Falles mit anzugeben. Für Rückfragen sind auf der Studien-Website eine Telefonnummer und ein Kontaktformular bzw. eine E-Mail-Adresse angegeben.

Die Zusendung der Studienmaterialien und die Studienteilnahme erfolgt auf die gleiche Weise wie bei den Fällen (s. Beschreibung bei den Fällen oben). Das Studienpaket enthält eine eigene Studien-ID, Teilnehmerinformation, Einwilligungs-erklärung, ein Stuhlprobenset und ein Blutprobenset. Für Kontrollpersonen besteht ebenfalls die Möglichkeit, den Papierfragebogen per Post anzufordern. **Voraussetzung für die Teilnahme ist immer die Rücksendung der schriftlichen Einwilligung.**

Umfang der Einwilligung

Die **Einwilligung zur Teilnahme für Kontrollpersonen** schließt ein, dass folgende Daten und Proben übermittelt bzw. übereignet werden, oder durch das Studienzentrum eingeholt werden dürfen:

- Fragebogendaten
- Relevante Befunde aus den medizinischen Unterlagen (z.B. Koloskopiebefunde)
- Stuhlprobe
- Blutprobe (40 ml)

Nachbeobachtung

Für die Kontrollpersonen endet die Teilnahme mit der Basiserhebung. Bei Kontrollpersonen erfolgt keine Nachbeobachtung.

Studienablauf/Zeitaufwand

Für die Einwilligung und das Ausfüllen des Fragebogens werden, abhängig von der Vorgeschichte des Teilnehmers, etwa 30-40 Minuten benötigt. Die Blutprobe kann beim nächsten Arztbesuch entnommen werden. Der Rückumschlag und die Materialien für die kostenfreie Rücksendung der unterschriebenen Einwilligung und der Blutprobe per Post liegen den zugesendeten Studienmaterialien bereits bei. Frühestens 6 Monate nach der Darmkrebsdiagnose erfolgt bei den Fällen eine erneute Kontaktierung für eine Nachbeobachtungserhebung. Es erfolgt keine Nachbeobachtung der Kontrollpersonen.

Datenschutzkonzept

Für die Durchführung der Studie wird vor Beginn des Vorhabens in Abstimmung mit dem Datenschutzbeauftragten des DKFZ ein detailliertes Datenschutzkonzept erstellt und verabschiedet.

Belastungen/Risiken

Es entstehen keine besonderen Belastungen oder Risiken durch die Teilnahme an dieser Beobachtungsstudie. Bei der Blutentnahme kann es in Ausnahmefällen zu einem Bluterguss und äußerst selten zu Infektionen kommen.

Wirkung/Nutzen

Die Teilnahme an der Studie ist mit keinem unmittelbaren Nutzen für die Teilnehmer verbunden. Es erfolgt keine individuelle Rückmeldung bezogen auf die erhobenen Angaben oder die Analyseergebnisse der erhaltenen Proben an die Teilnehmer.

V. Abbruchkriterien

Individuelle Abbruchkriterien

- Rücknahme der Einwilligung zur Teilnahme (vor der Anonymisierung der Daten)
- Schriftliche Einwilligungserklärung wurde nicht erhalten
- Eintritt der Nicht-Teilnahmefähigkeit
- Nachträgliche Feststellung von Ausschlusskriterien

Abbruchkriterien für die Gesamtstudie

- Mangelnde Kooperationsbereitschaft der teilnehmenden Zentren
- Unzureichende Teilnehmerrekrutierung

VI. Statistisches Design

Statistische Verfahren

Die statistischen Analysen erfolgen mittels einschlägiger Methoden für die Analyse von Fall-Kontroll-Studien. Insbesondere kommen deskriptive und multivariable Methoden (multiple logistische Regression) mit sorgfältiger Kontrolle für mögliche Störgrößen zum Einsatz. Entsprechende Analysen erfolgen für definierte Subgruppen, z.B. entsprechend des Ausbreitungsgrads des Karzinoms (Stadium), der Lokalisation und des molekularem Tumorsubtyps, sowie nach Geschlecht, Altersgruppe und Risikoprofil. Die Analysen erfolgen durch einschlägig qualifizierte Mitarbeiter der beteiligten epidemiologischen Abteilungen, die in der Anwendung neuester fortgeschrittener statistischer Methoden erfahren sind. Komplexere statistische Analysen werden durch die Abteilung Biostatistik des DKFZ unterstützt bzw. übernommen.

Fallzahl

Die Zahl der Darmkrebsneuerkrankungen bei Personen unter 50 Jahren ist relativ gering (ca. 5% aller Darmkrebsfälle pro Jahr in Deutschland). Selbst in der durch den Projektleiter durchgeführten DACHS-Studie, einer der größten Darmkrebsstudien weltweit, wurden seit 2003 lediglich 400 Darmkrebsfälle und 400 Kontrollpersonen zwischen 30 und 49 Jahren rekrutiert. Diese Zahlen sind für detailliertere Analysen in der Altersgruppe <50 Jahren zu gering. In der hier geplanten Studie ist daher eine gezielte überregionale Rekrutierung von ca. 200 Patienten und ca. 200 Kontrollpersonen <50 Jahren pro Jahr aus Deutschland vorgesehen, d.h. von ca. 800 Patienten und ca. 800 Kontrollpersonen über den gesamten Studienzeitraum von 4 Jahren. Gemeinsam mit den bereits rekrutierten Teilnehmern der DACHS-Studie stehen für die Analysen dann 1200 Fälle und 1200 Kontrollpersonen zur Verfügung. Die minimal nachweisbaren Odds Ratios in dieser Studienpopulation liegen im Bereich von 1,26-1,43 bzw. 0,70-0,79, je nach Häufigkeit des Risiko- bzw. präventiven Faktors (Power: 80%, $\alpha=0,05$, siehe **Tabelle 1**). Somit wäre die Studienpopulation groß genug, um auch schwächere Zusammenhänge im Gesamtkollektiv und mäßig starke Zusammenhänge in Subkollektiven nachweisen zu können.

Tabelle 1. Geschätzte minimal nachweisbare Odds Ratios des Darmkrebsrisikos in Zusammenhang mit Risiko- bzw. präventiven Faktoren unterschiedlicher Prävalenz.

Anteil der Kontrollen mit Risikofaktor (%) Minimal nachweisbare Odds Ratios					
Alle Teilnehmer (1200 Fälle / 1200 Kontrollen)		Subgruppenanalyse 1 (600 Fälle / 600 Kontrollen)		Subgruppenanalyse 2 (400 Fälle / 400 Kontrollen)	
10%	1,43 / 0,70	10%	1,63 / 0,61	10%	1,81 / 0,55
20%	1,32 / 0,76	20%	1,47 / 0,68	20%	1,59 / 0,63
30%	1,28 / 0,78	30%	1,41 / 0,71	30%	1,52 / 0,66
40%	1,26 / 0,79	40%	1,38 / 0,72	40%	1,49 / 0,67

VII. Rechtliche und ethische Aspekte

Deklaration von Helsinki

Diese epidemiologische Beobachtungsstudie wird in Übereinstimmung mit den Empfehlungen des Weltärztebunds (revidierte Deklaration von Helsinki, in der vom Weltärztebund bei seiner 64. Hauptversammlung im Oktober 2013 in Fortaleza/Brasilien beschlossenen revidierten Fassung) sowie den auf dieser Deklaration aufbauenden, durch die Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) verabschiedeten Leitlinien für 'Gute Epidemiologische Praxis (GEP)' durchgeführt.

Ethikkommission

Das Studienprotokoll wird vor Studienbeginn der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Heidelberg zur Begutachtung vorgelegt. Es wird nicht mit dem Einschluss von Studienteilnehmern begonnen, bevor das schriftliche, befürwortende Votum vorliegt.

Falls die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Heidelberg empfiehlt, vor Studienbeginn auch Zweitvoten der Landesärztekammern aus den jeweiligen Bundesländern einzuholen, in denen die Studienteilnehmer rekrutiert werden, wird mit dem Einschluss von Studienteilnehmern des jeweiligen Bundeslands erst begonnen, wenn das Zweitvotum der entsprechenden Landesärztekammer vorliegt.

Datenschutz

Projektleitung und Verantwortlichkeiten

Die Projektleitung liegt bei Herrn Prof. Dr. Hermann Brenner, Leiter der Abteilung Klinische Epidemiologie und Altersforschung am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ). Die Verantwortung für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie in den beteiligten Kliniken und Krebsregistern liegt bei den dortigen Verantwortlichen bzw. deren beauftragten Mitarbeiter/-innen.

Die Namen der Teilnehmer und alle anderen vertraulichen Informationen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den Bestimmungen der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) sowie des Bundes-/Landesdatenschutzgesetzes (BDSG / LDSG BW). Eine Weitergabe von Teilnehmerdaten erfolgt nur in anonymisierter/pseudonymisierter Form an wissenschaftliche Kooperationspartner. Dritte erhalten keinen Einblick in die Original-Unterlagen.

Trennung und Aufbewahrung der personenidentifizierenden Daten

Die personenidentifizierenden Angaben der teilnahmebereiten Personen auf der Rückmeldung werden in die Studien-Datenbank übertragen und mit einer Studien-ID

versehen. Nur in der Studiendatenbank werden personenbezogene Daten und Studien-ID gemeinsam aufbewahrt. Die zugesendeten Rückmeldungen mit personenidentifizierenden Daten werden nach Eintrag in die Studiendatenbank vernichtet (Vernichtung über Datentonne gemäß DIN 66399). Die eingehenden Fragebögen tragen ausschließlich die Studien-ID und keine personenidentifizierenden Angaben. Eingehende Einwilligungserklärungen werden nur mit dem Namen und ohne Studien-ID separat von allen anderen Studienmaterialien in den verschließbaren Schränken des Studienzentrums gelagert. Personenidentifizierende Daten auf eingeholten medizinischen Befunden werden abgetrennt oder unkenntlich gemacht (geschwärzt/kopiert), so dass die Dokumente nur per Studien-ID zuordenbar sind. Die geschwärzten Originale oder abgetrennten Teile werden über die Datentonne gemäß DIN 66399 vernichtet.

Um die Möglichkeit zu haben, den Verlauf der Darmkrebserkrankung zu untersuchen, werden die Adressdaten der **Fälle** langfristig in der Studiendatenbank im DKFZ gespeichert. Die persönlichen Daten der Fälle können in regelmäßigen Abständen mit Daten von Einwohnermeldeämtern, Gesundheitsämtern oder Krebsregistern abgeglichen werden, um den Vitalstatus, die Todesursache und das Auftreten von Krebserkrankungen nachzubeobachten. Sie können auch genutzt werden, um die Teilnehmer und/oder von diesen benannte behandelnde Ärzte erneut zu kontaktieren zur Erhebung weiterer wichtiger Informationen, die für die wissenschaftliche Untersuchung des Krankheitsverlaufs von Darmkrebs bei jungen Erwachsenen erforderlich sind, oder zur Einholung weiterer Befunde oder Tumorgewebeproben. Nach Ablauf des Gesamtprojektes - spätestens jedoch nach 30 Jahren - werden alle Namen und Adressen der Fälle gelöscht. Eine nachträgliche Zuordnung der Daten und Proben zu einer bestimmten Person ist dann nicht mehr möglich (=Anonymisierung). Die ggf. weitere Verwendung der dann vollständig anonymisierten Daten wird bei weiteren potenziellen Verwendungsmöglichkeiten der Daten erneut mit der Ethikkommission beraten. Sonst werden alle Daten vernichtet.

Die personenbezogenen Daten der Teilnehmer der **Kontrollenrekrutierung** werden nach Vervollständigung der benötigten Studieninformationen und -proben jeweils zum Jahresende bis zum 31.12. gelöscht.

Die Bestimmungen der DSGVO (EU) sowie des Landes- und des Bundesdatenschutzgesetzes werden im Rahmen dieser Untersuchung strikt eingehalten. Alle Studienmitarbeiter unterschreiben eine Verschwiegenheitsverpflichtung bezüglich der Daten und Kenntnis über Personen, mit denen sie durch die Mitarbeit in der Studie in Kontakt kommen (Datengeheimnis).

Erfassung, Aufbewahrung und Verarbeitung der Studiendaten

Die Studiendaten (Fragebögen, Befunde, Proben) werden nach Eingang im Studienzentrum und nach Klärung eventueller Rückfragen ausschließlich pseudonymisiert gelagert, das heißt ohne personenbezogene Daten und nur mit einer Studien-ID gekennzeichnet. Eingehende Einwilligungserklärungen werden nur mit dem Namen und ohne Studien-ID separat von allen anderen Studienmaterialien in den verschließbaren Schränken des Studienzentrums gelagert. Die gemeinsame Haltung von personenbezogenen Daten und Studien-ID erfolgt ausschließlich in der Studiendatenbank im Studienzentrum.

Es werden keine personenbezogenen Daten an Kooperationspartner weitergegeben. Pseudonymisierte Daten können jedoch zur Untersuchung wissenschaftlicher Fragestellungen auch an weitere Kooperationspartner, die sich ggf. auch im Ausland befinden, weitergegeben werden.

Stuhlproben, Blutproben und Tumorgewebeproben

Nach Eingang der nur mit der Studien-ID versehenen **Stuhlprobe** am DKFZ wird diese nach Protokoll verarbeitet und anschließend eingefroren.

Nach Eingang einer **Blutprobe** im Studienzentrum am DKFZ, wird die nur per Studien-ID gekennzeichnete Probe bis zu ihrer Verarbeitung bei +4° zwischengelagert. Falls der beiliegende Zettel mit den Informationen zur Blutentnahme personenidentifizierende Daten enthalten sollte, wird dieser über die Datentonne gemäß DIN 66399 vernichtet. Die Blutprobe wird nach Protokoll aufbereitet, um Plasma, Serum und Blutzellen, aus denen DNA extrahiert wird, für spätere Laboruntersuchungen zu gewinnen. Die verarbeiteten Proben werden dann bei -70° C eingefroren. Die Isolierung der DNA aus Blut erfolgt nach Protokoll mit einschlägigen DNA-Extraktionskits.

Die durch das Studienzentrum eingeholten **Tumorgewebeproben** werden zunächst im Studienzentrum in der Studiendatenbank erfasst, mit der Teilnehmer-ID und der Pathologienummer gelabelt, und anschließend an die Gewebekbank des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) in Heidelberg zur Bearbeitung und langfristigen Lagerung weitergegeben.

Etwaige nachfolgende spezielle Untersuchungen an den Proben erfolgen ausschließlich pseudonymisiert/anonymisiert im Rahmen der von den Teilnehmern vorliegenden Einwilligungen und ausschließlich mit der Zustimmung der Studienleitung in einem entsprechend ausgestatteten Labor.

Alle Proben tragen eine Studien-ID und keine personenbezogenen Daten, und werden entweder vom Labordienst direkt oder per Post ins DKFZ gebracht. Die pseudonymisierten, ans DKFZ übereigneten Proben werden im DKFZ zeitlich unbegrenzt aufbewahrt, um mit den aktuellen und gegebenenfalls zukünftig noch zu entwickelnden Methoden Analysen durchführen zu können. Die pseudonymisierten Proben können zu nationalen und internationalen Institutionen und Kooperationspartnern zur Analyse weitergeleitet werden. Die Anonymität des Spenders bleibt immer gewahrt.

Anonymisierung der erhobenen Studiendaten und Proben

Nach Abschluss der Gesamtdatenerhebung - spätestens jedoch nach 30 Jahren - werden alle personenbezogenen Daten der Fälle gelöscht. Die personenbezogenen Daten der Kontrollpersonen werden nach Vervollständigung der benötigten Studieninformationen und -proben jeweils zum Jahresende bis zum 31.12. gelöscht. Danach sind jeweils alle erhobenen Studiendaten und Proben anonymisiert. Eine nachträgliche Zuordnung der Proben/Daten zu einer bestimmten Person ist dann nicht mehr möglich.

Verarbeitung und Darstellung der Daten

Zur statistisch-epidemiologischen Auswertung gelangen ausschließlich pseudonymisierte bzw., nach Löschung der personenbezogenen Daten, vollständig anonymisierte Daten und Laborergebnisse. Die Daten und Laborergebnisse werden nicht personenbezogen dargestellt und verwertet. Rückschlüsse von den erhaltenen Daten auf Personen sind somit ausgeschlossen. Alle Daten werden nur im Rahmen des Projektes und seiner Ziele verarbeitet. Die Daten und Analyseergebnisse werden bei Bedarf für weitere Analysen anderen Partnern und ggf. auch andere Kooperationspartner im In- und Ausland oder für nationale oder internationale nicht-kommerzielle wissenschaftliche Datenbanken zur Verfügung gestellt. Die Forschungsergebnisse werden zu wissenschaftlichen Zwecken veröffentlicht. Es werden keine Fallbeispiele veröffentlicht, sondern lediglich Statistiken, die eine Re-Identifikation ausschließen.

Freiwilligkeit der Teilnahme

Die Teilnahme an dieser reinen Beobachtungsstudie ist freiwillig und für die Teilnehmer ohne besondere Risiken und kostenfrei. Bei Nicht-Teilnahme entstehen keinerlei Nachteile für die kontaktierten Personen.

Rücktritt

Bei Rücktritt aus der Studie haben die Teilnehmer das Recht, bis zur vollständigen Anonymisierung die Vernichtung der personbezogenen und pseudonymisierten Angaben zu verlangen. Hierzu werden zum Zeitpunkt des Rücktritts die Möglichkeiten des Widerrufs differenziert aufgelistet und einzeln abgefragt. Es entstehen hierbei keine Nachteile für die weitere medizinische Versorgung der Patienten.

Datenvernichtung bei Rücktritt

Bei Rücktritt aus der Studie werden auf ausdrücklichen Wunsch eines Teilnehmers alle Daten gelöscht bzw. die Bioproben vernichtet. Da die Daten des Fragebogens bzw. die Bioproben nach der Löschung der personenidentifizierenden Daten vollständig anonymisiert sind (s.o. Anonymisierung der erhobenen Daten und Proben), ist eine Löschung bzw. Vernichtung nach diesem Zeitpunkt nicht mehr möglich.

Aufklärung/Einwilligung

Die Teilnehmer werden durch eine ausführliche, gut verständliche schriftliche Teilnehmerinformation über die Studie informiert. Die Teilnehmer haben ausreichend Zeit, sich für oder gegen die Teilnahme zu entscheiden. Eventuell auftretende Fragen der können potenzielle Fälle bei direkter Ansprache unmittelbar im Krankenhaus klären oder telefonisch mit den Mitarbeitern des Darmkrebszentrums, aus dem das Anschreiben kam. Fälle und Kontrollen können zudem Rückfragen auch per Rückantwort/ Telefon/ E-Mail mit den Mitarbeitern des Studienzentrum klären.

Eine Nicht-Teilnahme der kontaktierten Fälle hat keinerlei Einfluss auf die ärztliche Behandlung oder negative Konsequenzen. Das Einverständnis der Studienteilnehmer erfolgt per Unterschrift auf der zugesendeten Einwilligungserklärung. Die Zustimmung kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere medizinische Versorgung bis zur Anonymisierung der Daten zurückgezogen werden.

Mit ihrer Einwilligung zur Studienteilnahme erklären sich die Teilnehmer zugleich mit der Weitergabe personenbezogener und studienbezogener Krankheitsdaten an das Studienzentrum bereit und stimmen zu, dass Mitarbeiter des Studienzentrums Einblick in die medizinischen Originalunterlagen nehmen bzw. diese einholen dürfen (z.B. Koloskopiebefunde, Entlassbriefe, histologische Befunde, Therapie- und Verlaufs-Informationen, Vitalstatusabfrage, Todesursachenabfrage). Zudem schließt die Einwilligung die Übereignung einer Blutprobe (40 ml), und bei Fällen zusätzlich die Übereignung von Tumorgewebeproben an das DKFZ ein.

Finanzierung, Sponsoren, institutionelle Verbindungen, mögliche Interessenkonflikte, Anreize für Versuchspersonen, Entschädigung

Dieses Vorhaben wird durch Mittel des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. Es gibt keine anderweitigen Sponsoren oder Interessenkonflikte bei der Durchführung dieses Vorhabens. Es werden keine Aufwandsentschädigungen für die Teilnahme an dieser Beobachtungsstudie angeboten.