

Konventionen für die Sammlung von Daten und Proben

Swiss HCV Cohort Study (SCCS)

Marielle Rutquist
SCCS Coordinator
Schanzenstrasse 55
CH-4031 Basel
www.clinicaltrialunit.ch
marielle.rutquist@usb.ch

Principal Investigator:
Prof. Francesco Negro
Divisions of
Gastroenterology and
Hepatology and of Clinical
Pathology
University Hospital
rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
1211 Genève 14

5. August 2014

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
2	Grundlegende Konventionen	3
2.1	Einschlusskriterien	3
2.2	Visitenplan	4
2.3	Queries - Verbesserung der Datenqualität	5
3	Detaillierte Konventionen	6
3.1	BL General	6
3.2	Genetic consent	6
3.3	Follow-up Visiten und Vorgehen bei 'lost to follow-up'	7
3.4	Diagnostics	7
3.4.1	Serology	8
3.4.2	Liver Biopsy	8
3.4.3	Blood Chemistry	8
3.5	Therapy	9
3.6	Biobanking	10
3.7	Austritt und Wiedereintritt	10
3.8	Zentrumswechsel	11
4	Anhang	12
4.1	HCV Virämie - Detektion der Virus Last (HCV RNA Method)	12

1 Einleitung

Dieses Dokument beschreibt

- WELCHE Daten und Proben gesammelt werden sollen
- WANN die Daten und Proben gesammelt werden sollen
- WIE die Daten und Proben gesammelt werden sollen

Ein separates Dokument beschreibt den Umgang mit dem Tool secuTrial: das Handbuch für die Datenerfassung.

Bei Fragen bezüglich Datenmanagement und Konventionen, wenden Sie sich bitte an den SCCS Koordinator:

Marielle Rutquist
marielle.rutquist@usb.ch
+41 61 328 51 43

Bei wissenschaftlichen Fragen, wenden Sie sich bitten an den Principal Investigator.

2 Grundlegende Konventionen

2.1 Einschlusskriterien


Die folgenden Einschlusskriterien sind obligatorisch

- Der Patient ist mindestens 18 Jahre alt.
- Der Patient hat einen *Informed Consent* unterschrieben.
- Vorkommen von anti-HCV im Serum als Resultat eines EIA (enzyme immuno assay) der dritten Generation.

When der Patient von einem anderen Zentrum kommt, lesen Sie bitte die Instruktionen im Abschnitt 3.8 auf S.11.

2.2 Visitenplan

Die folgende Abbildung zeigt den Visitenplan eines Patienten so wie er in secuTrial angezeigt wird.

















Date **11.08.2014 - 12:16 (MESZ)**
 Investigator **Tester SCCS**
 Project **SCCS (08.08.2014 - 14:40:29 (MESZ))**

Centre **Geneve**
 Patient Add-ID **40103**


> Welcome > Patient 40103
| Patient Overview |

Visit plan
7 Adverse Events
3 Therapy
4 Biobank
6 Stop
□

	Baseline	FU 1	FU 2	FU 3	FU 4	FU 5
Planned visits	30.04.03	30.10.03	05.05.04	19.01.05	29.03.06	05.04.07
Data entry	17.04.13	17.04.13	17.04.13	17.04.13	17.04.13	17.04.13
		30.10.2003	"05.05.2004"	"19.01.2005"	"29.03.2006"	"05.04.2007"
Baseline	1 	5				
Follow-up(s)	2 					
Diagnostics						

1a 

BL General

1b 

Genetic consent

- Die erste Visite wird *Baseline* genannt. Hier füllen sie die Formulare *Baseline* (1) und *Diagnostics* (2) aus.
- *Baseline* besteht aus zwei Subformularen: *BL (= BaseLine) General* (1a) und *Genetic consent* (1b).
- Ausserdem füllen Sie die Formulare in den Reitern *Therapy* (3) und *Biobank* (4) aus.
- Bei der zweiten und allen folgenden Visiten füllen Sie die Formulare *Follow-up* und *Diagnostics* (5) aus, und falls notwendig *Biobank* (4) und *Therapy* (5).
- Wenn ein Patient die Kohorte verlässt, füllen Sie das Formular im Reiter *Stop* (6) aus.

- Advers Events können im gleichnamigen Reiter erfasst werden (7).

Alle Formulare und Prozeduren sind in den zugehörigen Abschnitten dieses Dokumentes erklärt.

2.3 Queries - Verbesserung der Datenqualität

- Bei der Konsistenzprüfung der Daten und bei wissenschaftlichen Analysen werden immer wieder inkonsistente oder möglicherweise fehlerhafte Einträge entdeckt.
- Nur das betreffende Zentrum kann diese Daten korrigieren. Dafür werden sogenannte *Queries* verwendet: Fragen des Datenmanagers oder des Monitors bezüglich zweifelhafter Einträge. Das Zentrum kann den Eintrag bestätigen oder korrigieren.
- Eine Übersicht aller Queries für das eigene Zentrum zeigt der *Query Overview* Report. Eine detaillierte Beschreibung des Query-Prozesses finden Sie im *Handbuch für die Datenerfassung*.
- *Es ist wichtig für die Datenqualität, dass offene Queries zeitnah beantwortet werden!*

3 Detaillierte Konventionen

Die Konventionen werden im Folgenden für jedes Formular erklärt.

3.1 BL General

Sex / Gender: Bei *Sex* das Geschlecht bei der Geburt angeben (male / female). Falls das soziale Geschlecht ein anderes ist, dies bei *Gender* angeben (masculine / feminine).

Demography, Country of birth: Das Geburtsland angeben.

History of Anti-HCV Tests, First Positive Documented Anti-HCV Test: Nur Labor-test mit bekanntem genauem Datum angeben. Als Alternative zu einem positiven Antikörpertest kann eine dokumentierte Virämie angegeben werden. Die ersten Tests existieren seit 1989! Sonst nichts einschreiben. Ein nicht dokumentierter positiver Test entspricht der Angabe des Patienten, der sich an das Datum erinnert an dem er erfahren hat, dass er HCV positiv ist.

Risk factors for HCV acquisition: Die Daten der Risikofaktoren müssen vor dem Datum des 1. positiven anti- HCV Test liegen. Wenn das Risiko bestanden hat, aber das Jahr unbekannt ist, lassen Sie das Feld 'first year' leer.

Drinking habits: Es können verschiedene Phasen des Alkoholkonsums erfasst werden (durch Klicken auf *More* kann eine neue Phase hinzugefügt werden). Die Datenbank dokumentiert nur "moderate / heavy drinker", keine Mengen werden angegeben. Wenn die eingetragene Phase bis heute andauert, sollte das Feld *End (year)* leer gelassen werden.

Other anamnestic information: Überprüfen Sie die Kohärenz zwischen diesen Angaben und den *Risk factors for HCV acquisition*.

Parameters of liver disease progression: Das Datum der erwähnten Biopsie soll älter oder gleich dem Datum der Rekrutierung sein. Ansonsten soll die Angabe beim nächsten follow-up erfasst werden. Die letzte Biopsie vor der Rekrutierung muss erfasst werden.

Previous anti-HCV treatment: Hier wird nur erfasst, ob der Patient vor Einschluss in die SCCS eine Therapie bekommen hat. Die vor der Rekrutierung begonnenen Behandlungen sollen im Reiter *Therapy* erfasst werden (siehe Abschnitt 3.5).

3.2 Genetic consent

- Bitte Datum der Unterzeichnung/Ablehnung des *genetic consent* eintragen.

- Es können mehrere Einträge erfasst werden. Durch Klicken auf *More* kann eine neuer Eintrag hinzugefügt werden.
- Proben von Patienten ohne unterzeichneten *genetic consent* können nicht für genetische Studien eingesetzt werden.

3.3 Follow-up Visiten und Vorgehen bei 'lost to follow-up'

- Es wird empfohlen die Kohortenvisiten mit 12 Monaten Abstand zu organisieren. Sofern nicht klinisch begründet sollten mindestens 4 Monate zwischen den follow-up Visiten liegen.
- Wenn der Patient seit 24 Monaten nicht zur Visite kam, sollte man mindestens zweimal versuchen ihn zu kontaktieren.
 - Erreicht man ihn gar nicht mehr, sollte man ein Formular *Study Termination* im Reiter *Stop* ausfüllen und als Enddatum das Datum des letzten Follow-up angeben.
 - Erreicht man ihn, aber er will nicht weitermachen, füllt man das gleiche Formular aus, aber mit Enddatum des aktuellen Tages.
 - Wenn der Patient weiter teilnehmen möchte, aber nicht zu einer Visite bereit ist, fragt man ihn so viel wie möglich am Telefon und dokumentiert dies als ob es eine Visite wäre (natürlich ohne Blutwerte z.B.).
- Bei jeder Visite wird Blut abgenommen. Wenn Blutanalysen in Voraussicht einer Kohortenvisite gemacht wurden und der Patient aber nicht zum Termin kommt: Kontakt aufnehmen und den Patienten wenn möglich innerhalb von 30 Tagen einberufen.

3.4 Diagnostics

Die von der SCCS anerkannten Laboratorien sind :

- Klinische Immunologie Universitaetsspital Zürich
- Medizinische Mikrobiologie Universitätsspital Basel
- Institut Infektionskrankheiten Universitätsspital Bern
- Laboratoire central virologie, Hopitaux Uni Geneve
- Service immunologie et allergie CHUV Lausanne
- Laboratoire central Clinique La Source Lausanne

- Unilabs Bioanalytique-Riotton Geneve
- Covence Geneve
- Istituto Cantonale di Microbiologia Bellinzona
- Institut für klinische Mikrobiologie Immunologie St.Gallen

Die Laborwerte sollen nach Erhalt in das *Diagnostics* Formular der letzten Visite eingetragen werden.

Das *Diagnostics* Formular ist in vier Abschnitte unterteilt: Serology, Fibroscan, Liver Biopsy und Blood Chemistry.

3.4.1 Serology

HCV RNA: Alle verfügbaren Ergebnisse erfassen - speziell Messung vor, während und nach einer HCV Therapy (siehe Abschnitt 3.5).

HCV RNA: Seit Ende 2005, verwenden die Laboratorien alle den Test *Real Time Taq-Man PCR*, mit einer Nachweisgrenze von 15 IU / ml. (siehe Anhang S.12). Bei den älteren Tests, den genauen Namen, die Art des Tests (Quant/ Qual), und die Nachweisgrenze angeben. Auch wenn ein neuer Test ein negatives Resultat hat, bitte die Nachweisgrenze angeben.

HCV genotype: Es gibt 7 Genotypen, nummeriert von 1 bis 7. Wenn bekannt, kann zusätzlich der Untertyp angegeben werden.

3.4.2 Liver Biopsy

Metavir A Eine ganze Zahl zwischen 0 und 3.

Metavir F Eine ganze Zahl zwischen 0 und 4. Bitte überprüfen Sie die Übereinstimmung der Angaben der Felder *Metavir F* und *Fibrosis* wie folgt:

- 0 = none
- 1 = portal fibrosis
- 2 = portal fibrosis with rare septa
- 3 = bridging fibrosis
- 4 = probable or definite cirrhosis

3.4.3 Blood Chemistry

- Bei jeder Kohortenvisite muss ALT bestimmt werden.
- Die gefragten Einheiten kontrollieren, wenn erforderlich umrechnen.

3.5 Therapy

- Alle HCV Therapien (auch vor Eintritt in die Kohorte) werden im Formular *Therapy* erfasst. Es wird die Medikation erfasst dh. welches Medikament mit welcher Dosis für welchen Zeitraum eingenommen wurde. Alle Anpassungen der Dosis müssen (mit Datum) gemeldet werden. Ein Dosiswechsel führt zu einem neuen Eintrag.
- Alle Behandlungen, auch von sehr kurzer Dauer, sind zu erfassen.
- **Das Datum des Endes der Behandlung nicht vergessen, vor allem dann, wenn es zwischen zwei Kohortenvisiten liegt.** Prüfen Sie bitte beim Erfassen einer neuen Behandlung, ob die Enddaten der vorigen Behandlung(en) vollständig erfasst wurden.
- Für jeden Eintrag wird neuerdings eine *Stop reason* erfasst d.h. eine Begründung, weshalb die gegebene Medikation abgesetzt wurde.
- Die Laborwerte vor Patienteneinschluss (zur Virämie) sind bei der ersten Visite, der sogenannten *Baseline*, im Formular *Diagnostics* einzutragen sofern sie von einem von der SCCS zugelassenen Labor stammen.
- Die Analysen der HCV RNA sind unerlässlich für die Beobachtung des Therapieverlaufs. Zu jeder Therapie sollte die Messung der Viruslast zu folgenden Zeitpunkten erfolgen: Therapieanfang, Woche 2, Woche 4, Therapieende, sowie Woche 12 und Woche 24 nach Therapieende. Diese Laborwerte werden im Formular *Diagnostics* der letzten Visite eingetragen.
- Mit der Therapie verbundenen Plasmaproben sollten für die SCCS gleichzeitig wie die HCV RNA Analysen erhoben werden: Therapieanfang, Woche 2, Woche 4, Therapieende, sowie Woche 12 und Woche 24 nach Therapieende.

Vorhergehende Behandlung:

- Recombinant interferon = IntronA / RoferonA® (non pegylated)
- Consensus alpha interferon = Infergen®
- PEG alpha-interferon 12Kd = PegIntron®
- PEG alpha-interferon 40 Kd = Pegasys®
- Ribavirine = Rebetol, Copegus®

3.6 Biobanking

Probenentnahme: Meist werden die Blutproben, die für die Analyse dienen und jene die zum Einfrieren bestimmt sind, gleichzeitig abgenommen. Der Zeitpunkt der Blutentnahme sollte, wenn möglich nicht mehr als 30 Tage von der Kohortensite abweichen. Die Abnahme von Plasma und Zellproben ist im Anhang beschrieben, siehe S.12.

Zeitpunkt: Plasma und Zellproben (Zell pellets, ev. viable cells) werden wie folgt abgenommen:

- Zellen: Bei der Rekrutierung und auch später bitte so viele Proben wie möglich entnehmen.
- Plasma: Die Plasmaproben werden bei jeder Visite und bei jeder Analyse der Viruslast eingefroren.

Verwendungszweck: Die Blutentnahmen stehen den Forschern nur mit Zustimmung des *Scientific Board* zu Studienzwecken zur Verfügung. Das Vorgehen bei der Bestellung von Biosamples ist in der zugehörigen SOP beschrieben (diese findet man auf der Webseite der SCCS unter *Scientific projects* -> in der Einleitung der *Guidelines for authors*). Einzelproben stehen dem behandelnden Arzt zur Verfügung, wenn dies im Interesse des Patienten ist.

Fasting: Nicht vergessen zu erfassen ob der Patient nüchtern war oder nicht. Wenn Sie es nicht wissen, *unknown* auswählen.

Sample ID: Dies ist oft die einzige Angabe die es erlaubt, eine tiefgefrorene Probe zu finden, also seien Sie bitte sehr vorsichtig mit der Übertragung der Probennummer.

3.7 Austritt und Wiedereintritt

Austritt und eventueller Wiedereintritt in die SCCS werden im Reiter *Stop* im zugehörigen Formular erfasst.

Bitte beachten:

Patient died: Sobald man den Tod eines Patienten erfährt, soll ein *Stop*-Formular ausgefüllt werden. Wenn die Todesursache *HCV-related* oder *Other* ist, muss diese nach ICD- 10 kodiert werden.

⇒ Für den Zeitraum zwischen dem letzten follow-up und dem Tod wenn nötig in den Formularen *Therapy* und *Biobank* die Angaben ergänzen.

⇒ Wenn man erfährt, dass ein aus den Augen verlorener Patient gestorben ist: Erstellen sie mit *More* einen neuen Stop-Eintrag und tragen sie die Informationen ein. Auch in diesem Fall soll der Todesfall mit allen vorhandenen Angaben zur Todesursache erfasst werden (Ursache, Ort, Autopsie). Falls die Todesursache unbekannt ist, geben Sie bitte die Informationsquelle an (Zeitung, öffentliches Register ...).

Patient did not respond to written invitations: Wenn innerhalb von 24 Monaten kein follow-up gemacht werden konnte, muss das *Stop*-Formular mit dieser Option ausgefüllt werden. Jede mögliche Quelle der Information kann für die Dokumentation des *alive date* gelten (z.B.: Telefongespräch, Bericht, etc.). Bitte lesen Sie hierzu auch den Abschnitt 3.3.

Re-entry after stop: Fügen sie einen neuen Eintrag im Stop-Formular hinzu und geben sie das Datum des Wiedereintritts an. Wenn der Patient mit dem Grund *Patient wanted to discontinue* gestoppt worden war (Verweigerung weiterhin in der Studie zu bleiben) muss eine neue Zustimmung (allgemeine und genetische) eingeholt werden. Das Datum, an welchem der Patient den *informed consent* unterschrieben hat, wird hier eingetragen. Für den *genetic consent* muss ein weiterer Eintrag im entsprechenden Sub-Formular bei der Baseline-Visite eingetragen werden.

⇒ *Diagnostics:* Die Ergebnisse der HCV RNA Analysen aus anerkannten Laboratorien für die Zeit zwischen dem Stop und dem Wiedereintritt sind zu erfassen.

⇒ *Therapy:* die Behandlungen für den Zeitraum zwischen Stop und Wiedereintritt sind auch zu erfassen.

3.8 Zentrumswechsel

Bei einem Zentrumswechsel wird keine neue Patienten ID vergeben, sondern die Zugriffsrechte auf die Daten des Patienten werden auf das neue Zentrum übertragen. Das Vorgehen ist wie folgt:

Wechsel eines Patienten von Zentrum A zu Zentrum B

- Zentrum B stellt fest, dass ein Patient bereits in Zentrum A registriert war.
- Zentrum B kontaktiert Zentrum A und klärt ab, ob alle Daten eingegeben sind und wenn ja, ob der Wechsel gemacht werden kann. Desweiteren erfragt es die Patienten ID.
- Nun schreibt das Zentrum B dem SCCS Koordinator ein Email mit Kopie an Zentrum A und beantragt einen Zentrumswechsel unter Angabe der Patienten ID.

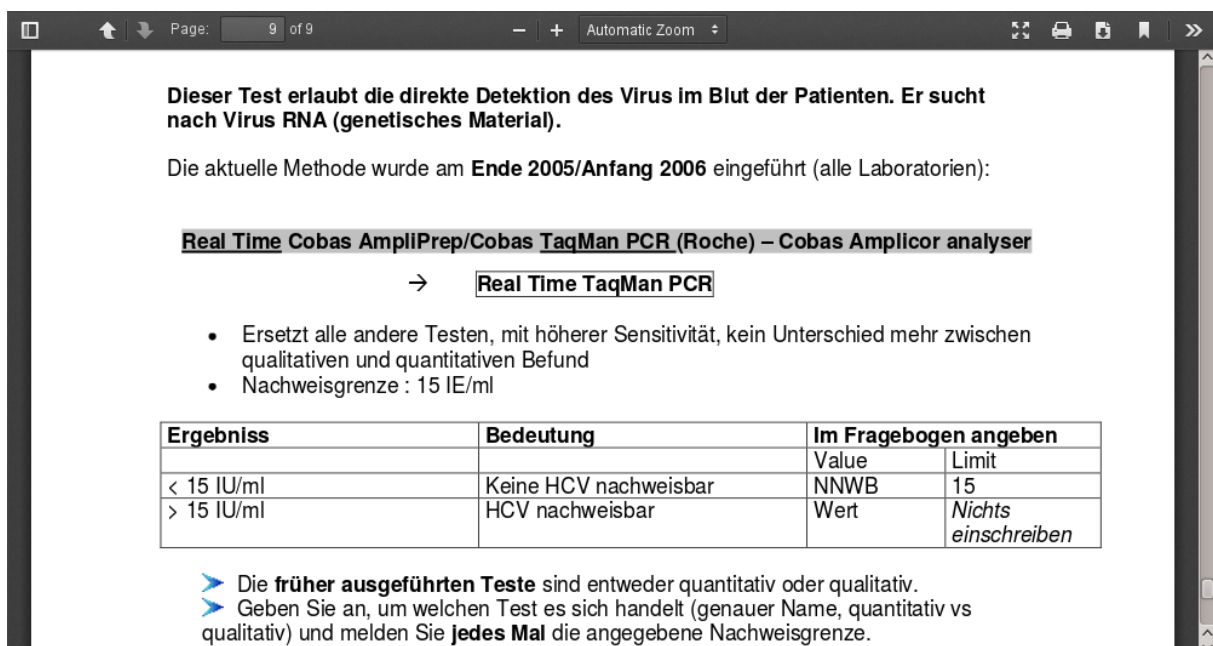
SCCS Coordinator
Marielle Rutquist
marielle.rutquist@usb.ch
+41 61 328 51 43

4 Anhang

Folgende Dokumente finden Sie auf der Webseite der SCCS:

- *Blood sample collection in the SCCS cohort*
- *SOP Biosample handling (unter Scientific projects, Guidelines for authors)*

4.1 HCV Virämie - Detektion der Virus Last (HCV RNA Method)



Page: 9 of 9 Automatic Zoom

Dieser Test erlaubt die direkte Detektion des Virus im Blut der Patienten. Er sucht nach Virus RNA (genetisches Material).

Die aktuelle Methode wurde am **Ende 2005/Anfang 2006** eingeführt (alle Laboratorien):

Real Time Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan PCR (Roche) – Cobas AmpliCor analyser

→ **Real Time TaqMan PCR**

- Ersetzt alle andere Testen, mit höherer Sensitivität, kein Unterschied mehr zwischen qualitativen und quantitativen Befund
- Nachweisgrenze : 15 IE/ml

Ergebniss	Bedeutung	Im Fragebogen angeben	
		Value	Limit
< 15 IU/ml	Keine HCV nachweisbar	NNWB	15
> 15 IU/ml	HCV nachweisbar	Wert	<i>Nichts einschreiben</i>

➤ Die **früher ausgeführten Teste** sind entweder quantitativ oder qualitativ.
➤ Geben Sie an, um welchen Test es sich handelt (genauer Name, quantitativ vs qualitativ) und melden Sie **jedes Mal** die angegebene Nachweisgrenze.