

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

bislang konnten **884 Patienten registriert** und **461 Patienten randomisiert** werden. Gratulation an alle aktiven Zentren!!!

Zu den Top-Zentren gehörten im Oktober **BONN, MAINZ** und **WÜRZBURG**. Ebenso herzlichen Glückwunsch nach **Aachen, Berlin CBF, Greifswald, und Jena!**

Einige Zentren haben seit mehreren Wochen keine Patienten mehr eingeschlossen. Der Erfolg der LIBERAL-Studie hängt aber an der aktiven Rekrutierung in ALLEN! beteiligten Zentren. Insofern ermutigen wir Sie, weiter regelmäßig Patienten für LIBERAL einzuschließen.

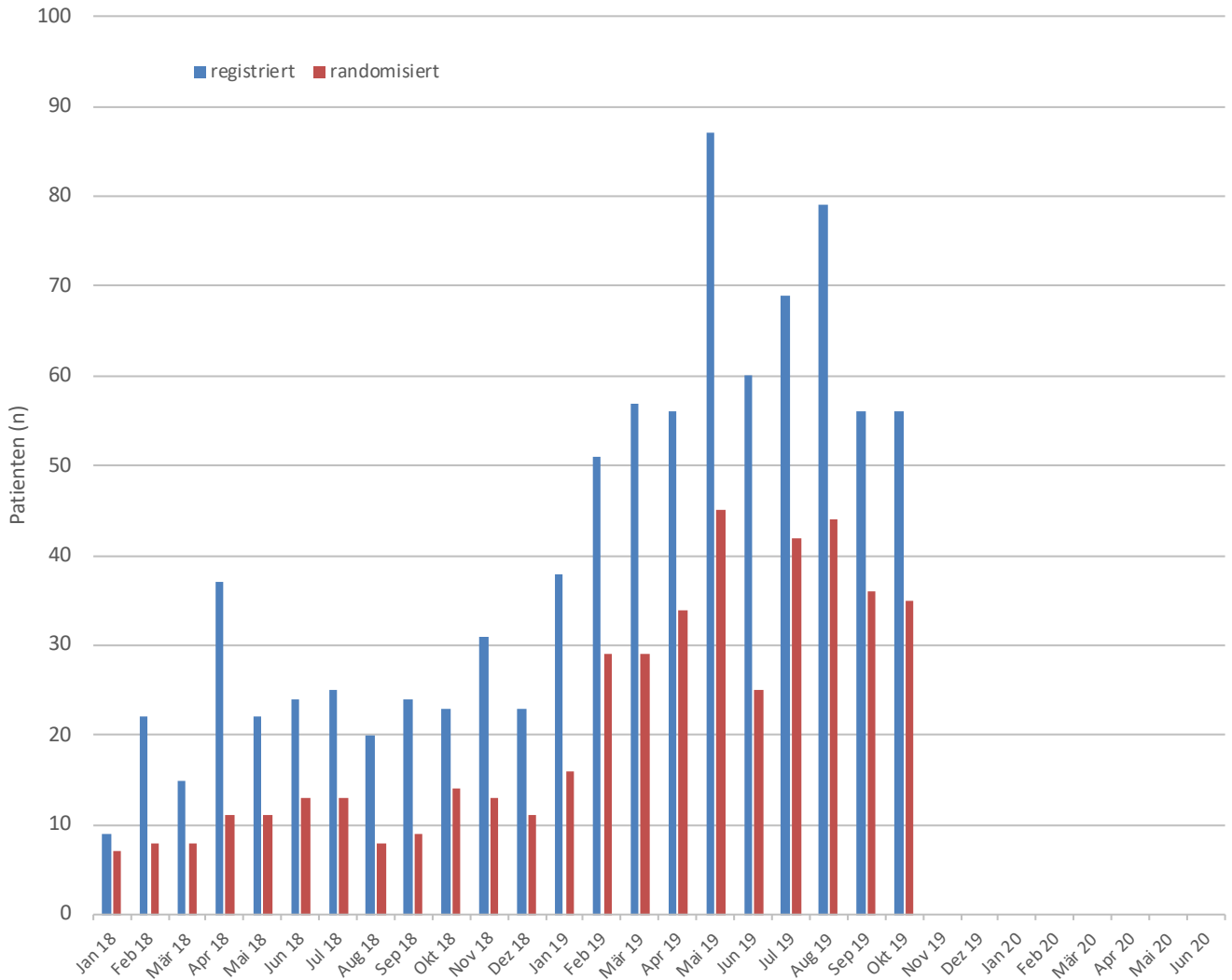
Sollten Sie Fragen haben, sind wir für Sie jederzeit telefonisch erreichbar. Bei Bedarf können wir Sie auch kurzfristig vor Ort mit unterstützen, z.B. bei neuen Schulungen etc.

Ihr LIBERAL-Team

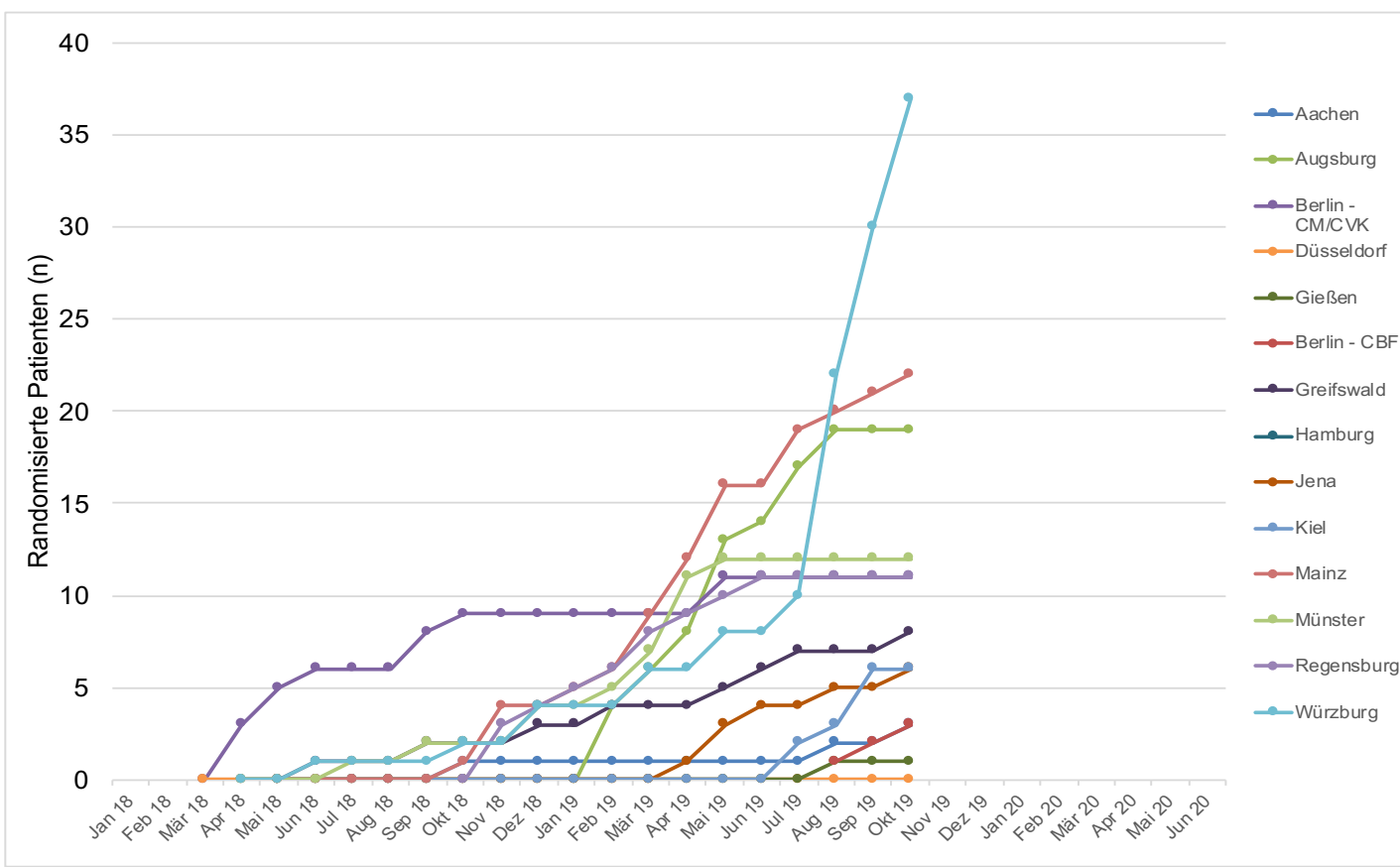
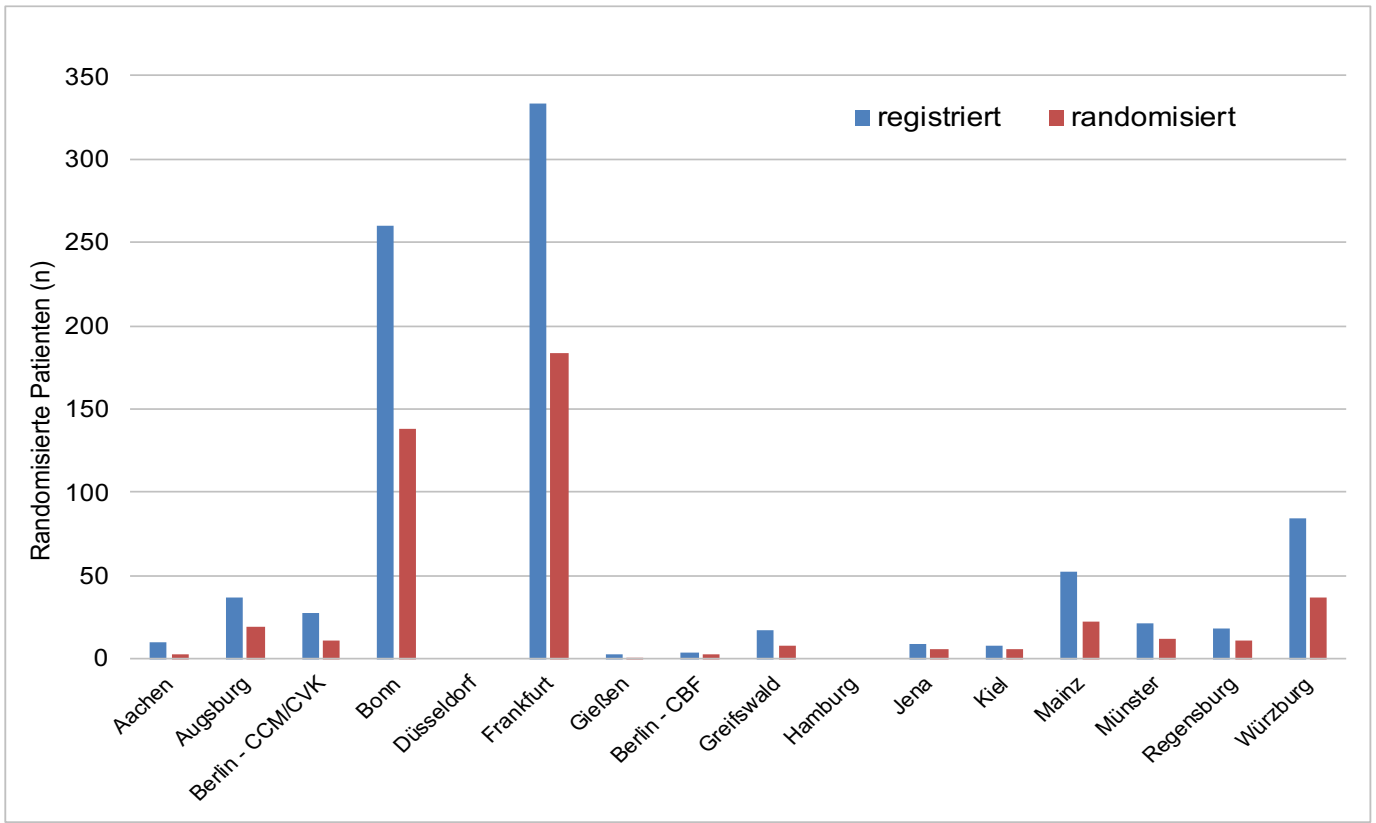
Das ist noch wichtig ...

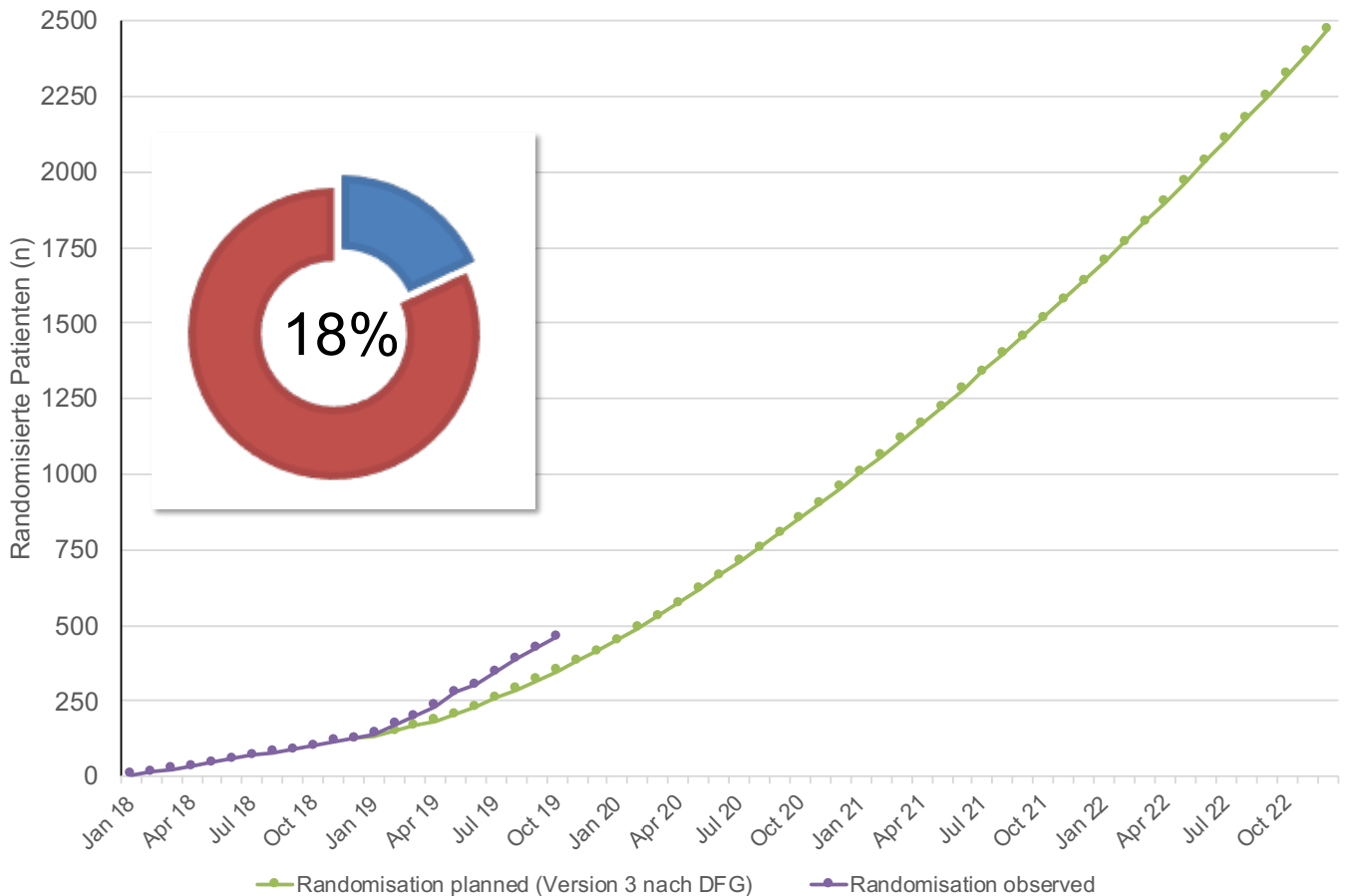
- ✓ Für Januar 2020 ist ein Sponsorwechsel geplant. Sobald wir hierzu in den nächsten Tagen alle notwendigen Vorbereitungen im Hintergrund abgeschlossen haben, werden wir Sie für das notwendige Amendement direkt kontaktieren.
- ✓ DFG empfiehlt mindestens 45 randomisierte Patienten / Monat
- ✓ Sie erreichen uns telefonisch jederzeit unter den bekannten Nummern in Leipzig und Frankfurt
- ✓ Neue FAQs auf Seite 5

Rekrutierung



Zentrum-ID	Zentrum	Prüfer	first patient in	registriert	randomisiert
LIB-01	Aachen	PD Stoppe / Dr. Kowark	04.06.18	10	3
LIB-02	Augsburg	Dr Jaschinski/ Dr. Zanzuila	24.01.19	37	19
LIB-04	Berlin - CCM/CVK	Prof. Francis / PD Graw	05.04.18	28	11
LIB-05	Bonn	PD Velten / Prof. Wittmann	05.07.18	260	138
LIB-06	Düsseldorf	Prof. Kienbaum / Dr. Schäfer		0	0
LIB-07	Frankfurt	Prof. Meybohm/ Lindau	09.01.18	333	184
LIB-08	Gießen	Prof. Sander/ Dr. Koch	02.01.19	3	1
LIB-09	Berlin - CBF	Prof. Treskatsch / Dr. Berger	12.08.19	4	3
LIB-10	Greifswald	PD Selleng / PD Dr. Gründling	13.06.18	17	8
LIB-11	Hamburg	Dr. Eichler / Dr. Punke			
LIB-13	Jena	Prof. Bauer/ PD Dr. Bloos	12.04.19	9	6
LIB-14	Kiel	Prof. Grünwald / Prof. Renner	01.07.19	8	6
LIB-17	Mainz	Dr. Laufenberg-Feldmann/ Dr. Ferner	19.09.18	52	22
LIB-20	Münster	Prof. Zarbock / PD Dr. Meersch	16.07.18	21	12
LIB-22	Regensburg	Dr. Seyfried/ Dr. Bitzinger	14.11.18	18	11
LIB-26	Würzburg	Prof. Kranke/ PD Dr. Kredel	26.06.18	84	37
			gesamt	884	461





Das ist motivierend ...

- ✓ Die aktuelle Rekrutierungskurve läuft noch leicht besser als zuletzt geplant
- ✓ Bislang konnten 18% der angestrebten 2470 Patienten eingeschlossen werden

FAQs Ausgabe 16 / November 2019

Hb-und Krea-Dokumentation?

- Falls im Rahmen des Monitorings erkennbar ist, dass doch eine Fehlmessung im eCRF erfasst wurde und der Eintrag nicht mehr gelöscht werden kann, dann bitte anstelle des fehlerhaften Wertes den letzten plausiblen Wert doppelt eintragen.

Erfassung der Endpunkte?

- Es sollen nur endpunktrelevante Ereignisse **NACH** Randomisation erfasst werden.
- Dies betrifft insbesondere auch das Auftreten von Infektionen. Bitte dokumentieren Sie die erste „Infektion mit intravenöser antiinfektiver Therapie“ **NACH** Randomisation. Ist eine bereits vor Randomisation aufgetretene Infektion erfasst, prüfen Sie bitte den weiteren Verlauf des Patienten und korrigieren Sie ggf. das Datum oder löschen Sie den Eintrag durch Korrektur der Angabe „Infektion“ auf „nein“.

Aufnahme auf IMC?

- Die zur KH-Entlassung zu erfassenden ITS-Aufenthalte beziehen sich nur auf ITS-Aufenthalte und schließen die IMC NICHT mit ein

Ereignisse, die während einer Wiederaufnahme eintreten?

- Als Endpunktereignisse sollen auch Ereignisse erfasst werden, die erst während einer Re-Hospitalisierung aufgetreten sind.
- Wird der Patient z.B. aufgrund einer Fraktur erstmals wieder im Krankenhaus aufgenommen und es tritt während dieser Hospitalisierung ein akuter Myokardinfarkt auf, so ist zunächst die Fraktur als „sonstiger Grund“ zu dokumentieren. Der akute Myokardinfarkt ist jedoch ebenfalls mit Datum des Auftretens zu erfassen.

KH-Aufnahme nach primärer Entlassung?

- Wenn der Patient mehrfach im KH war, muss geprüft werden, weshalb und wann sind jeweils alle "ersten" KH-Aufenthalte pro oben im Formular aufgeführten Endpunkt bzw. unter Sonstiges zu dokumentieren.
- Wiederholte KH-Aufnahmen aus den aufgeführten Gründen werden nicht für die Auswertung benötigt und daher nicht in der Datenbank erfasst.

FAQs Ausgabe 15 / Oktober 2019

Wie umfassend sollte 90-Tage Follow-up erhoben werden?

- Nach 90 Tagen werden die Daten für den primären Endpunkt erfasst.
- Sollte es beim 90-Tage-Follow-up bei der Erhebung durch den direkten Patientenkontakt noch offene Fragen geben, soll und darf der Hausarzt kontaktiert werden.
- Dies ist in der Einwilligungserklärung ausdrücklich vorgesehen.
- Sollte ein Patient äußern, *"nicht mehr telefonieren zu wollen"*, so wären die Daten für das Follow-up unvollständig. In so einer Situation müssen z.B. über den Hausarzt die Informationen eingeholt werden.

FAQs Ausgabe 10 / Mai 2019

Nach erfolgreicher Rando stellt sich plötzlich heraus, dass der Patient bereits vor 2 Wochen im Rahmen eines anderen stationären Aufenthalts zwei EKs erhielt und nach Hause entlassen wurde?

- Patienten, die im Rahmen einer vorangegangenen Krankenhaus-Aufnahme transfundiert wurden, sind NICHT von LIBERAL ausgeschlossen, da diese Patienten auch eine relevante Patientenpopulation und Zielgruppe darstellen.
- Ausgeschlossen ist lediglich eine wiederholte Teilnahme an der LIBERAL-Studie bei wiederkehrenden Krankenhaus-Aufnahmen.
- Zwischen Registrierung und Randomisation soll kein allogenes EK gegeben werden

Nach Registrierung soll einem Patient MAT-Blut retransfundiert werden, obwohl Hb-Wert 9,1 g/dl ist. Welches Vorgehen wird für LIBERAL empfohlen?

- Prinzipiell ist eine autologe EK-Transfusion nach MAT jederzeit (unabhängig vom Hb-Wert und auch mit Überschreiten der definierten Hb-Zielbereiche) erlaubt
- Um aber einen registrierten Patienten auch randomisieren zu können, muss mindestens ein gemessener Hb-Wert bei 9 g/dl oder tiefer liegen. Insofern würde es sich bei Hb-Werten über 9g/dl anbieten, zunächst den Hb-Abfall auf 9 g/dl oder tiefer und die erfolgreiche Rando abzuwarten, und dann erst mit der Retransfusion (spätestens nach 6h) zu starten
- Der vorgegebene Hb-Zielbereich darf auch mit autologem EK nach Retransfusion erreicht werden

Wird im Rahmen des telefonischen Follow-up ein Aufenthalt in einem Geriatriezentrum und Reha-Klinik erwähnt, gilt das dann als neue stationäre KH-Aufnahme im e-CRF?

- Der Reha-Aufenthalt oder Aufenthalt in einer (geriatrischen) Tagesklinik gelten nicht als neue stationäre Aufnahme und sollen nicht im e-CRF erfasst werden.
- Ist das Geriatriezentrum auch ein Akut-Krankenhaus, ist der Aufenthalt dort nur einzutragen, wenn der Pat. im Akut-Krankenhaus stationär lag (also nicht im Sinne tagesklinisch).
- Prinzipiell gilt, dass bei jedem KH-Aufenthalt in der Follow-up Phase (egal welcher Aufnahmegrund) versucht werden sollte, einen Arztbrief zu bekommen, um auszuschließen, dass ggf. AE/SAEs in diesem Aufenthalt aufgetreten sind.

FAQs Ausgabe 08 / März 2019

Fehlerhafte Laborwerte Hb / Kreatinin?

- Messungen, die vom Zentrum als Fehlmessungen erkannt und deshalb ignoriert wurden, brauchen nicht dokumentiert werden.

Hb-Werte aus Zentrallabor oder BGA?

- im Protokoll steht *"only BGA haemoglobin measurements should be used as transfusion triggers to avoid time delay due to standard laboratory testing; other methods to measure Hb should only be used if BGA is definitely not available."*
- Wenn aber kein BGA-Wert vorliegt, muss anhand des Zentrallabor-Wertes gehandelt werden:
 - Beispielsweise muss bei einem im Zentrallabor gemessenen Hb-Wert von ≤ 9 g/dl randomisiert werden
 - Beispielsweise muss bei einem im Zentrallabor gemessenen Hb-Wert von ≤ 9 g/dl in der liberalen Gruppe (bzw. von ≤ 7.5 g/dl in der restriktiven Gruppe) transfundiert werden.

Einschränkungen funktionaler Status / LQ im FUP durch akute Erkrankungen / weitere OPs?

- FUP90 (Tag 87 bis Tag 111)
- WHODAS, Barthel-Index und EUROQOL werden anhand des zum Zeitpunkt der Erhebung vorliegenden IST-Zustands erfasst, auch wenn dieser durch eine weitere akute Erkrankung oder OP eingeschränkt sein sollte.
- Sollte es sich um akute Verschlechterungen handeln, vermerken Sie dies bitte im Kommentar zu FUP 90 (z.B. Tag 86 noch beste QoL, ab Tag 87 akute Verschlechterung wegen Influenza (kein Bezug zur primären Op)...).

FAQs Ausgabe 07 / Februar 2019

Hb-Wert-Erfassung bei randomisierten Patienten?

- Vorgehensweise bei **ITS-Aufenthalt mit sehr vielen Hämoglobin-Messungen** am Tag. Es gibt nun folgende Festlegungen:
 - es ist **jeder Hb-Wert** zu dokumentieren, der den **Grenzwert** (entsprechend der in der Randomisation zugewiesenen Gruppe) unterschreitet
 - die Messung des Hämoglobins nach einer Transfusion ist zu dokumentieren (Nachweis des erreichten Zielbereiches)
 - erreicht der Hb-Wert nach Grenzwertunterschreitung ohne Transfusion wieder den Zielbereich, ist dieser Messwert zu dokumentieren
 - wenn das Hämoglobin-Level relativ **stabil** ist, ist die Dokumentation eines Messergebnisses etwa **aller 6 Stunden** ausreichend
- Bei Patienten, bei denen das Problem der übermäßig häufigen Hb-Bestimmungen nicht auftritt, sollten so wie im Prüfplan vorgesehen, alle ermittelten Ergebnisse auch dokumentiert werden. Für das Monitoring ist es notwendig, immer alle durchgeführten Untersuchungen zu belegen (Ausdruck oder elektronisch einsehen).

Prüfung der Ein- / Ausschlusskriterien am OP-Tag?

- Am OP-Tag sollten für alle registrierten Patienten die Ein- / Ausschlusskriterien für die Registrierung nochmals kurz geprüft werden. Damit soll verhindert werden, dass nach der bereits erfolgten Registrierung ein Ausschlusskriterium neu aufgetreten ist.

Verschiebung der Operation?

- Bei einer Verschiebung der Operation ist unabhängig von den hierfür vorliegenden Gründen **keine** erneute Aufklärung und Einwilligung erforderlich.
- Nur wenn die Operation über einen längeren Zeitraum verschoben werden muss und somit auch eine erneute anästhesiologische Aufklärung erforderlich wird, soll die Einwilligung zur Studienteilnahme nochmals bestätigt werden.

FAQs Ausgabe 06 / Januar 2019

Muss Aufklärung und Registrierung immer präoperativ zusammen erfolgen?

- Nein.
- Die Aufklärung/Einwilligung muss präoperativ erfolgen (1-14 Tage vor der OP oder - falls keine elektiv geplante OP (z.B. Frakturen) - spätestens am OP-Tag morgens).
- Die Registrierung kann präoperativ oder aber am OP-Tag (vor oder während der OP) erfolgen, solange der Hb >9g/dl ist.

Wann sollte bei zweizeitigen Eingriffen aufgeklärt, registriert oder randomisiert werden?

- Die Aufklärung sollte vor dem 1. Eingriff erfolgen.
- Kann die Aufklärung erst nach dem 1. Eingriff durchgeführt werden, muss der Hb >9g/dl sein.
- Die Registrierung kann vor oder nach dem 1. Eingriff erfolgen, solange der Hb >9g/dl ist.
- Die Registrierung muss nach der Aufklärung erfolgen, muss aber nicht am selben Tag durchgeführt werden (s.o.)
- Zusammengefasst darf also vor dem 1. Eingriff aufgeklärt und noch während des 2. Eingriffs randomisiert werden.

Ein Patient wird 1 Tag vor der Op bei einem Hb-Wert von 10g/dl aufgeklärt. Am Op-Tag erfolgt morgens 7:30Uhr präoperativ die Registrierung. Nach Narkoseeinleitung zeigt die 1.BGA um 8:10Uhr einen Hb-Wert von 8,8g/dl. Der Hautschnitt wurde 8:30Uhr dokumentiert. Darf der Patient dennoch randomisiert werden?

- Ja, solange der Hb-Abfall im unmittelbaren Zusammenhang mit der OP steht (z.B. nach Einschleusen im Rahmen der Narkoseeinleitung oder durch Blutverluste), gilt ein Hb-Abfall auf 9 oder unter 9g/dl auch dann als Einschluss-/Startkriterium für eine Randomisierung, wenn zu diesem Zeitpunkt noch kein Hautschnitt erfolgt ist.

FAQs Ausgabe 06 / Januar 2019

Wie sollen „Teilresektionen“ dokumentiert werden?

- Werden im Rahmen eines operativen Eingriffs „nur“ Teilresektionen vorgenommen (z.B. PPPD), so werden diese dennoch als „Resektion“ des betreffenden Organs dokumentiert. Eine Unterscheidung zwischen „Teil-“ und „Total“-Resektion erfolgt nicht, sofern das OP-Risiko vergleichbar ist.

Welcher Aufnahmezeitpunkt soll bei Zuweisung aus einem anderen Krankenhaus als Aufnahmezeitpunkt angegeben werden?

- Nur der Aufnahmezeitpunkt im „eigenen“ Krankenhaus ist zu berücksichtigen.

Welche Daten sollen nach Verlegung in ein anderes Krankenhaus erhoben werden?

- Bei randomisierten Patienten ist die Entlassung aus dem zum Prüfzentrum gehörenden Krankenhaus zu erfassen, d.h. Datum der Entlassung und Endpunkte zur Entlassung.
- In peripheren Krankenhäusern werden keine detaillierten Daten erhoben. Die Erfassung der Endpunkte nach Entlassung erfolgt im Rahmen des Follow-up z.B. anhand von (ggf. anzufordernden) Arztbriefen.

Welche Daten sollen bei Patienten, die länger als 30 Tage stationär liegen, erhoben werden?

- Lag ein Patient länger als 30 Tage postoperativ, so sind zwar keine weiteren Interventionen nach Tag 30 zu erfassen, mit Entlassung werden jedoch das Datum der KH-Entlassung sowie die Endpunkte zur KH-Entlassung erhoben.

Bei Problemen/Fragen/Anregungen/Kommentaren kontaktieren Sie uns bitte jederzeit per E-mail (patrick.meybohm@kgu.de) oder Telefon (0157/76400166).

Ihr LIBERAL-Studienteam aus Frankfurt & Leipzig