

Titel

SANO - EXTEND

**Strukturierte ambulante Nachsorge
nach Schlaganfall – erweiterte
postinterventionelle Nachbeobachtung**

Studienleitung

Prof. Dr. Peter U. Heuschmann

Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie

Universität Würzburg

Dr. med. Christopher J. Schwarzbach

Neurologische Klinik

Klinikum Ludwigshafen am Rhein

Datum der Fassung: 05.10.2023

Status der Fassung: Version 1.0

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ALLGEMEINE INFORMATIONEN	4
Beteiligte Institutionen und verantwortliche Personen.....	4
Unterschriften.....	7
Abkürzungen.....	8
Synopse.....	9
Diagramm Studiendesign und Verlauf	12
1 EINFÜHRUNG UND WISSENSCHAFTLICHE RATIONALE.....	13
1.1 Fragestellungen und Begründung.....	15
1.2 Nutzen-Risiko-Abwägung	15
2 STUDIENZIELE.....	16
2.1 Primäre Hypothesen.....	16
2.2 Sekundäre Hypothesen	16
3 STUDIENDESIGN	17
3.1 Randomisierung	17
3.2 Verblindung	17
3.3 Endpunkte	17
3.4 Zeitplan.....	18
4 STUDIENPOPULATION.....	19
4.1 Vorgehen zur Proband:innenauswahl	19
4.2 Einschlusskriterien SANO-EXTEND	19
4.3 Ausschlusskriterien SANO-EXTEND	19
5 STUDIENABLAUF	20
5.1 Vorbereitende Maßnahmen	20
5.2 Rekrutierung.....	20
5.3 Aufklärung und –Einwilligung.....	21
5.4 Telefonische oder Postalische Nachbefragung	25
5.5 Kontaktaufnahme zum Follow-up.....	25
5.6 Studienabbruch	27
5.7 Verfahren bei Nichterreichbarkeit zum Follow-up.....	27
6 PROBAND:INNENSICHERHEIT	28
7 DATENVERARBEITUNG.....	29
7.1 Quelldaten und -material.....	29
7.2 Studiendatenbank.....	29
8 BIOMETRISCHE ASPEKTE	31
8.1 Endpunkte	31
8.2 Verfahren zur Datenanalyse	31
8.3 Analysepopulationen	32
8.4 Subgruppenanalysen.....	32
8.5 Auswertungszeitpunkte.....	33
8.6 Fallzahlberechnung und Poweranalyse	33

9	QUALITÄTSSICHERUNG UND -KONTROLLE	35
10	KOMITEES	36
10.1	Steuergruppe	36
10.2	Data Scientific and Monitoring Board	36
10.3	Endpunktkomitee	37
10.4	Patient:innenbeauftragter	37
11	DATENSCHUTZ	38
12	PUBLIKATION DER ERGEBNISSE	40
13	PROBAND:INNENVERSICHERUNG	41
14	ETHISCHE GRUNDLAGEN	42
14.1	Ethikvotum	42
14.2	Proband:innenaufklärung und -einwilligung	42
14.3	Verwendung, Speicherung und Weitergabe der Daten	42
15	LITERATUR	44
16	ANHANG	47
16.1	Zeitplan	47
16.2	Meilensteine	47

ALLGEMEINE INFORMATIONEN

Beteiligte Institutionen und verantwortliche Personen

Studienleitung:	Prof. Dr. Peter U. Heuschmann Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie Universität Würzburg Dr. med. Christopher J. Schwarzbach, Oberarzt Neurologische Klinik Klinikum Ludwigshafen am Rhein
Ort der Durchführung des Forschungsvorhabens mit Orts- und Berufsangabe	Das Forschungsvorhaben umschließt bis zu 30 teilnehmende Regionen mit einer Stroke Unit in einer Neurologischen Klinik. Nach aktuellem Stand nehmen die folgenden 30 Kliniken teil, die bereits Teil des SANO Projekts waren: <ol style="list-style-type: none">1. Sektion Schlaganfall Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg2. Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Mannheim3. Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Regensburg4. Neurologische Klinik, Klinikum Stuttgart5. Neurologische Klinik, Klinikum Winnenden6. Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Freiburg7. Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Mainz8. Neurologische Klinik, Klinikum Koblenz9. Neurologische Klinik, Klinikum Trier10. Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Homburg11. Neurologische Klinik, Klinikum Saarbrücken12. Neurologische Klinik, Bezirkskliniken Günzburg13. Neurologische Klinik, Klinikum Dortmund14. Neurologische Klinik, Klinikum Ludwigshafen

	<p>15. Neurologische Klinik, Klinikum Schweinfurt</p> <p>16. Neurologische Klinik, Klinik Tutzing</p> <p>17. Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg</p> <p>18. Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen</p> <p>19. Neurologische Klinik, Klinikum Darmstadt</p> <p>20. Neurologische Klinik, Klinikum Fulda</p> <p>21. Neurologische Klinik, Klinikum Frankfurt Höchst</p> <p>22. Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Essen</p> <p>23. Neurologische Klinik, Klinikum Siegen</p> <p>24. Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Köln</p> <p>25. Neurologische Klinik, Klinikum München Bogenhausen</p> <p>26. Neurologische Klinik, Bad Neustadt/Saale</p> <p>27. Neurologische Klinik, Uniklinik RWTH Aachen</p> <p>28. Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Münster</p> <p>29. Neurologische Klinik, Klinikum Idar-Oberstein</p> <p>30. Universitätsklinikum Tübingen</p>
Studienkoordination:	<p>Anna-Lena Hofmann Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie Universität Würzburg</p> <p>Lena Schmidbauer Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie Universität Würzburg</p> <p>Susanne Streib Neurologische Klinik Klinikum Ludwigshafen am Rhein</p>
Datenmanagement:	<p>Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie Universität Würzburg</p>

Monitoring	Zentrum für Klinische Studien Universitätsklinikum Würzburg
Biometrie:	Viktoria Rücker, Dr. rer. nat. Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie Universität Würzburg
Finanzierung	Das Projekt wird gefördert durch die deutsche Forschungsgesellschaft (DFG)
Ethik-Kommission	Das Forschungsvorhaben wurde keiner anderen Ethik- Kommission zur hauptverantwortlichen Prüfung vorgelegt.

Unterschriften

Studienleitung:



Prof. Dr. Peter U Heuschmann
Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie
Universität Würzburg



Dr. med. Christopher J Schwarzbach
Neurologische Klinik
Klinikum Ludwigshafen am Rhein

Abkürzungen

CRF	Case Report Form
CVRF	kardiovaskulärer Risikofaktoren
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DSG	Deutschen Schlaganfall Gesellschaft
DSGVO	Datenschutzgrundverordnung
DSMB	Data Scientific and Monitoring Board
eCRF	elektronisches Case Report Form
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
ESPro	Erlanger Schlaganfallprojekts
EWE	Einwilligungserklärung
FACIT-F	The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GAD7	Generalized Anxiety Disorder 7
IKE-B	Institute für klinische Epidemiologie und Biometrie
ITT	Intention-to-treat
LTFUP	Lost to follow-up
MI	Myokardinfarkt
ML	Maximum-Likelihood-Schätzung
mRS	modified Rankin Scale
PHQ-8	Patient Health Questionnaire –8
PROMIS-29	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PSD	Post-Stroke-Depression
PSF	Post-Stroke-Fatigue
REML	Restricted Maximum Likelihood
SANO	Strukturierte ambulante Nachsorge nach Schlaganfall
SMI	Servicezentrums für Medizininformatik

SNP	strukturiertes Nachsorgeprogramm
SOP	Standard Operating Procedures
SQL	Structured Query Language
TIA	transitorisch-ischämische Attacke
VBA	Visual Basic for Application
ZKSW	Zentrale für Klinische Studien des Universitätsklinikums Würzburg

Synopse

Studientitel	Strukturierte ambulante Nachsorge nach Schlaganfall (SANO) – erweiterte postinterventionelle Nachbeobachtung
Kurzbezeichnung	SANO-EXTEND
Studienziele	Das Ziel von SANO-EXTEND ist die Verlängerung des Beobachtungszeitraums der SANO-Studie von ursprünglich einem Jahr auf fünf bis sechs Jahre nach dem erstmaligen Schlaganfall, um langfristige Effekte der einjährigen komplexen Intervention der SANO-Studie zur Verbesserung der Sekundärprävention über das erste Jahr nach dem Index-Schlaganfall hinaus zu untersuchen.
Design	Prospektive Beobachtungsstudie
Zentren	Zentren wurden bereits in der SANO-Studie rekrutiert, eine weitere Rekrutierung von neuen Zentren innerhalb von SANO-EXTEND wird nicht durchgeführt.
Population	<p>Patient:innen wurden bereits in SANO-Studie rekrutiert, eine weitere Rekrutierung von neuen Patient:innen innerhalb von SANO-EXTEND wird nicht durchgeführt.</p> <p>Einschlusskriterien SANO-EXTEND:</p> <p>Patient:innen, die an der SANO-Studie teilgenommen haben und die ihr Einverständnis zur erweiterten Nachbefragung erteilt haben. Patient:in versteht die Inhalte der Studie und kann selbstständig die Entscheidung treffen an der Studie teilzunehmen.</p> <p>Ausschlusskriterien SANO-EXTEND:</p> <p>Patient:in, die im Laufe der SANO-Studie aus der Studie ausgeschieden sind und Ihre Einwilligung für eine erneute Kontaktierung widerrufen haben oder kein Einverständnis zur Teilnahme an SANO-EXTEND gegeben haben.</p>

Intervention	unzutreffend
Untersuchungen	Telefonische oder postalische Befragung nach einem gesamt-Follow-up von fünf bis sechs Jahren nach dem ersten ischämischen Schlaganfall in einer Gruppe von Patient:innen, die während der SANO-Studie regelmäßig befragt wurden.
Fallzahl	1670
Endpunkte	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombiniertes Endpunkt aus wiederholtem Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tod innerhalb von fünf bis sechs Jahre nach Schlaganfall <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate der individuellen Komponenten des primären Endpunkts • Rate an transienten Ischämischen Attacken (TIAs) innerhalb von fünf bis sechs Jahre nach Schlaganfall • Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren gemäß den vordefinierten Zielen auf der Grundlage klinischer Leitlinien • Funktionales Outcome (mRS) nach fünf bis sechs Jahren • Medikamentöse Behandlung einschließlich der Verschreibung von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen • Rate erneuter Krankenhauseinweisungen nach fünf bis sechs Jahren • Angemessene Versorgung mit Hilfsmitteln und Therapien • Lebensqualität durch Patient:innen berichtet (European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) und Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS 29)) • Rate an Komplikationen (kognitive Beeinträchtigungen, Depressionen und Angst, Fatigue, Stürze etc.) bzw. ihre leitliniengerechte Behandlung
Statistische Analysen	<p>Zur Überprüfung der Primärhypothese wird ein univariablen Mixed Effekt Modell verwendet.</p> <p>Die Analysen der sekundären Endpunkte beruhen auf weiteren univariablen und multivariablen Mixed Effekt Modellen (Frailty-Term, Fine-Gray-Modell).</p>

Zeitplan	Beginn Nachbefragung Q3 2024 Ende Nachbefragung Q3 2025
----------	--

Diagramm Studiendesign und Verlauf

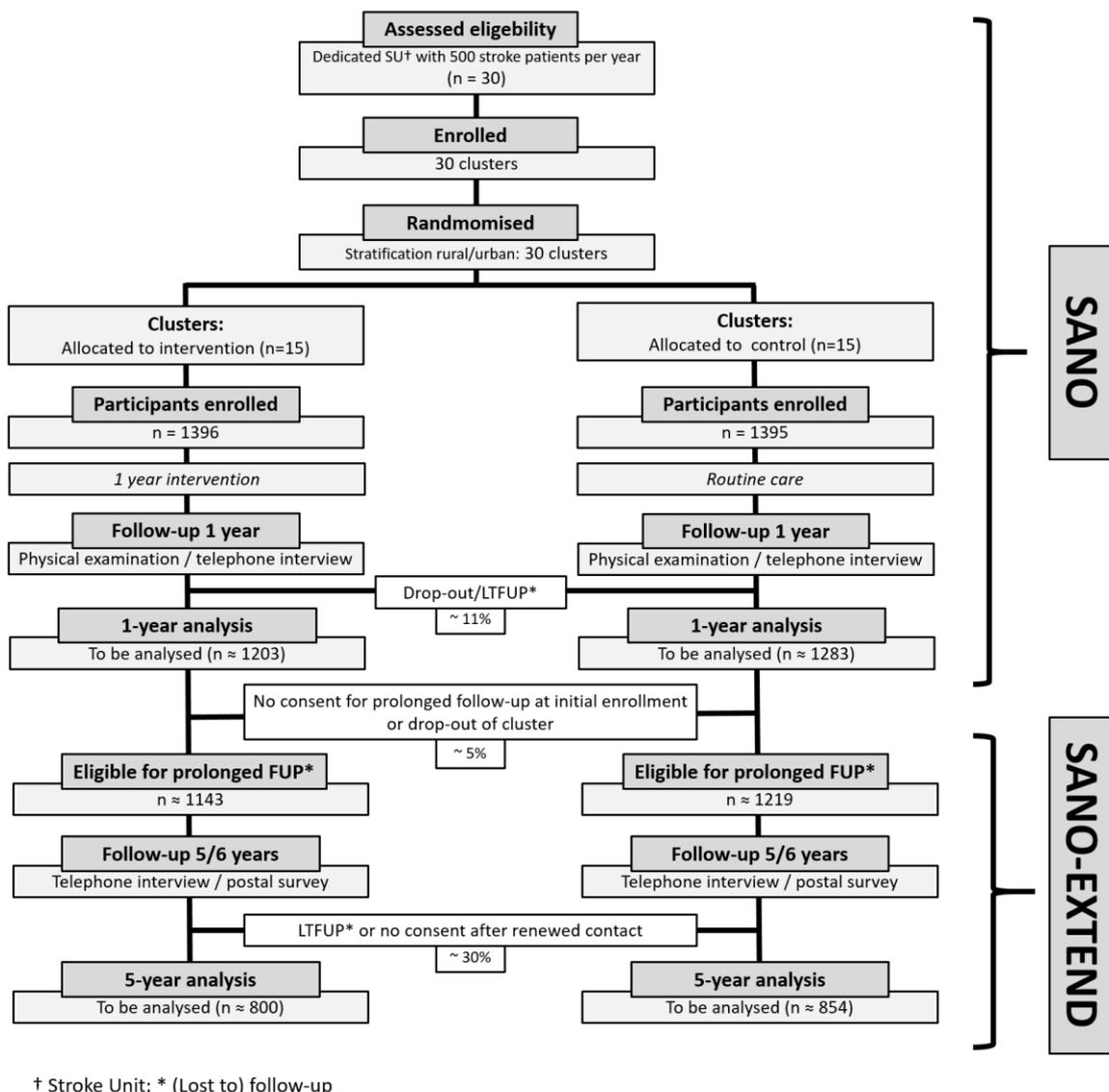


Figure 1: Studienverlauf SANO-Studie und SANO-EXTEND Folgestudie

In Figure 1 wird der bisherige Studienverlauf der SANO Hauptstudie vom Einschluss, der Randomisierung der Studienteilnehmer:innen in die Cluster bis hin zum Ein-Jahres Follow-up und die Analyse der Daten dargestellt. Im zweiten Abschnitt wird der geplante Ablauf der SANO-EXTEND Folgestudie abgebildet. Es wird ein telefonisches oder postalisches fünf bis sechs Jahres Follow-up mit anschließender Analyse durchgeführt. Aus dem Diagramm lassen sich jeweils die Anzahl der Cluster sowie die erwarteten Teilnehmeraten entnehmen.

1 EINFÜHRUNG UND WISSENSCHAFTLICHE RATIONALE

In Deutschland ereignen sich jedes Jahr schätzungsweise mehr als 260.000 Schlaganfälle (Heuschmann et al., 2010). Patient:innen nach einem Schlaganfall haben ein erhöhtes Risiko, ein erneutes Ereignis zu erleiden. Eine Beobachtungsstudie mit einer Stichprobengröße von 24 Millionen Patient:innen zeigte eine Ein-Jahres-Rezidivrate von fast 10 % (Günster, 2011) und eine andere Studie mit Daten aus dem nordwestdeutschen Schlaganfallregister ergab eine Rezidivrate von 3,5 % innerhalb von 90 Tagen (Schneider et al., 2009). Nach den kürzlich veröffentlichten Daten des Erlanger Schlaganfallprojekts (ESPro) steigt die Rezidivrate fünf Jahre nach dem ersten ischämischen Schlaganfall auf 20,1 % an (Rucker et al., 2020). Die in Deutschland beobachteten Rezidivzahlen liegen im Vergleich zu anderen westeuropäischen Ländern am oberen Ende (Bergstrom et al., 2017; Mohan et al., 2009; Paciaroni et al., 2017). Gleichzeitig zeigen Studien aus der klinischen Routineversorgung in Deutschland Defizite im Management kardiovaskulärer Risikofaktoren (CVRF) bei Schlaganfallpatient:innen (Heuschmann et al., 2015; Truthmann et al., 2015). So rauchten in der EUROASPIRE III-Studie 18 % der Schlaganfallpatient:innen zum Zeitpunkt der Nachbefragung noch, nur 57 % nahmen ein Statin ein und nur 38 % erreichten im Durchschnitt ein Jahr nach dem Indexereignis die leitliniengerechten Blutdruckwerte (Heuschmann et al., 2015). Jüngster Literatur zufolge können bis zu 90 % aller Schlaganfälle auf potenziell modifizierbare Risikofaktoren zurückgeführt werden, wobei Bluthochdruck, geringe körperliche Aktivität und Hyperlipidämie mit dem höchsten der Bevölkerung zurechenbaren Anteil verbunden sind (Hackam & Spence, 2007; Hankey, 2020). Durch eine angemessene Kontrolle der modifizierbaren Risikofaktoren könnte die Rate der sekundären kardiovaskulären Ereignisse bei deutschen Schlaganfallpatient:innen demnach weiter gesenkt werden.

Neben einem erhöhten Risiko für einen rezidivierenden Schlaganfall ist auch das Risiko für andere kardiovaskuläre Erkrankungen wie Myokardinfarkt (MI) und verschiedene Komplikationen wie z.B. Post-Stroke-Depression (PSD), Post-Stroke-Fatigue (PSF), Angststörungen, Demenz, Stürze und chronische Schmerzen nach einem Index-Schlaganfall erhöht (Boulanger et al., 2018; Cumming et al., 2016; Hackett & Pickles, 2014; Pendlebury & Rothwell, 2009; Robinson & Jorge, 2016; Schwarzbach & Grau, 2020). Diese Störungen und Komplikationen können zu langfristigen Behinderungen und der Notwendigkeit regelmäßiger Medikamente oder anderer Therapien führen (Schwarzbach et al., 2020). Ein standardisiertes, strukturiertes Nachsorgeprogramm könnte daher die Belastung durch einen erneuten Schlaganfall verringern, indem es das Management von Risikofaktoren verbessert und die Lebensqualität nach einem Schlaganfall erhöht und nicht-vaskuläre Komplikationen nach einem Schlaganfall gemäß Leitlinien behandelt und/oder verhindert werden. Die kanadischen Stroke Best Practices definieren bereits entsprechende Empfehlungen für die

Routineversorgung nach einem Schlaganfall (Salbach et al., 2022). In Deutschland wird jedoch bisher keine standardisierte strukturierte Schlaganfallnachsorge umgesetzt. Dieses Fehlen einer strukturierten Schlaganfallnachsorge wurde kürzlich von der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft kritisiert und neue Formen der Schlaganfallnachsorge wurden vorgeschlagen (Schwarzbach et al., 2022).

Fortschritte in der Schlaganfallnachsorge werden jedoch immer wieder dadurch behindert, dass es an aussagekräftigen Belegen für die Wirksamkeit und das Kosten-Nutzen-Verhältnis einer strukturierten Schlaganfallnachsorge fehlt. Deshalb hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen des Innovationsfonds die SANO-Studie gefördert (01NVF17032).

SANO zielt darauf ab, die Rate sekundärer kardiovaskulärer Ereignisse sowie schlaganfallbedingter Komplikationen durch eine komplexe Intervention zu reduzieren, die verhaltensbezogene und organisatorische Elemente umfasst und im Rahmen einer cluster-randomisierten Studie getestet wird (Eichner et al., 2021).

In der SANO-Studie wurden 30 Zentren nach dem Zufallsprinzip der Interventionsgruppe (n=15 Cluster) oder der Kontrollgruppe (n=15 Cluster) zugewiesen. Kein Cluster schied aus der Studie aus. Von 1396 eingeschlossenen Patient:innen wurden 1203 (86 %) in der Interventionsgruppe und 1283 (92 %) von 1395 in der Kontrollgruppe eingeschlossene Patient:innen wurden in die mITT-Population aufgenommen. Alle Patient:innen wurden ein Jahr lang nachbeobachtet. Der kombinierte primäre Endpunkt (bestehend aus Rezidivschlaganfall jedweder Art, Herzinfarkt und Tod aus jedwedem Grund) bestätigte sich bei 64 (5-3%) von 1203 Patient:innen in der Interventionsgruppe und 80 (6-2%) von 1283 Patient:innen in der Kontrollgruppe bestätigt (unbereinigte Odds Ratio [OR] 0-80 [95% CI 0-49-1-30]; bereinigte OR [aOR] 0-95 [95% CI 0-54-1-67]). Todesfälle aller Art traten bei 31 (2-4 %) von 1203 Patient:innen in der der Interventionsgruppe und 12 (1-0 %) von 1283 Patient:innen in der Kontrollgruppe. Bei der Rate der Wiedereinweisungen ins Krankenhaus wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Es wurden in SANO positive Effekte im Hinblick auf die Kontrolle einiger kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie z.B. Rauchen und Hyperlipidämie gefunden (Schwarzbach et al., 2023). Ein Teil dieser Interventionen der SANO-Studie, wie z.B. die Statintherapie oder die Ernährungsumstellung, haben jedoch wahrscheinlich einen Langzeiteffekt hinsichtlich der kardiovaskulären Risikoreduktion. Daher könnte ein Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr zu kurz sein, um die langfristigen Auswirkungen der SANO-Intervention zu beurteilen.

Aus diesem Grund soll der Nachbeobachtungszeitraum der SANO-Studie im Rahmen von SANO-EXTEND auf insgesamt fünf bis sechs Jahre nach dem Indexereignis zu verlängern.

1.1 Fragestellungen und Begründung

In SANO–EXTEND wird die Fragestellung überprüft, ob ein ambulantes, strukturiertes und sektorenübergreifendes Programm „Strukturierte ambulante Nachsorge nach Schlaganfall (SANO)“ (2018-13184_12 Landesärztekammer Rhld-Pf) mit einer Interventionsdauer von über einem Jahr positive Langzeiteffekte in Bezug auf die Verringerung des Auftretens von wiederkehrenden Schlaganfällen, Herzinfarkten und frühem Tod sowie auf die Verringerung der Häufigkeit von Komplikationen nach Schlaganfall nach fünf bis sechs Jahre nach dem Indexschlaganfall aufweist.

Basierend auf der cluster-randomisierten Intervention der SANO-Hauptphase wird eine ergänzende telefonische oder postalische Nachbeobachtungsphase nach fünf bis sechs Jahre nach Ereignis durchgeführt. Es ist keine weitere Intervention während der verlängerten Nachbeobachtungszeit vorgesehen. Es wird jedoch angenommen, dass die ursprüngliche Intervention langfristige Auswirkungen auf vaskuläre Ereignisse und Komplikationen nach einem ischämischen Schlaganfall hat.

1.2 Nutzen-Risiko-Abwägung

Die geplanten Nachbefragungen sind nicht-invasiv und für die Gesundheit der Proband:innen unbedenklich.

2 STUDIENZIELE

Unmittelbares Ziel der Beobachtungsstudie ist es, die langfristigen Auswirkungen der ursprünglichen einjährigen Intervention der SANO-Studie fünf bis sechs Jahre nach dem Schlaganfall zu untersuchen.

2.1 Primäre Hypothesen

Ein sektorenübergreifendes, strukturiertes Nachsorgeprogramm (SNP) nach ischämischem Schlaganfall reduziert die Rate des kombinierten Endpunkts Rezidivschlaganfall, Herzinfarkt oder Tod nach fünf bis sechs Jahre nach Schlaganfall im Vergleich zur Standardbehandlung.

2.2 Sekundäre Hypothesen

- Das SNP erhöht den Anteil der leitliniengerecht eingestellten Risikofaktoren (Hypertonus, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Rauchen, Ernährung, körperliche Aktivität) und der Therapieadhärenz bezüglich der antithrombotischen Medikation nach fünf bis sechs Jahren.
- Das SNP führt zu einem verbesserten funktionalen Outcome (gemessen mittels mRS) nach fünf bis sechs Jahren nach Schlaganfall
- Das SNP reduziert die Rate an Krankenhauseinweisungen und das Risiko für Komplikationen wie Stürze innerhalb von fünf bis sechs Jahren nach Schlaganfall
- Das SNP erfasst Komplikationen wie z.B. Depression, Fatigue und kognitive Beeinträchtigungen besser und ermöglicht dadurch eine bessere Behandlung
- Das SNP führt zu einer Zunahme der Lebensqualität von Schlaganfallpatient:innen zum Zeitpunkt fünf bis sechs Jahre nach Schlaganfall

3 STUDIENDESIGN

Es handelt sich um eine reine Nachbeobachtung von Patient:innen der cluster-randomisierten SANO-Studie.

3.1 Randomisierung

Bei der ursprünglichen SANO-Studie handelt sich um eine parallel angelegte, randomisierte, kontrollierte Cluster-Studie mit 30 teilnehmenden Clustern. Das Design der Cluster Randomisierung wurde gewählt um eine mögliche Vermischung der Intervention zwischen Interventions- und Kontrollpatient:innen zu verhindern.

3.2 Verblindung

Eine Verblindung von Patient:innen, Ärzt:innen und Allgemeinmediziner:innen war in der SANO-Studie aufgrund der Art der Intervention nicht möglich. Die primären Endpunkte der SANO-Studie wurden jedoch von einem verblindeten Endpunktkomitee nach vorgegebenen Kriterien adjudiziert. Die Interviews werden von unabhängigen Studienmitarbeiter:innen durchgeführt, die nicht in andere Aspekte der Studienkoordination oder –auswertung eingebunden sind und keinen persönlichen Bezug zu den Proband:innen haben. Alle primären Endpunkte werden von einem verblindeten Endpunktkomitee nach vorgegebenen Kriterien adjudiziert, das sich aus den Mitgliedern des ursprünglichen Endpunktkomitees zusammensetzt.

3.3 Endpunkte

3.3.1 Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt ist der kombinierte Endpunkt inzidenter Rezidivschlaganfall, Herzinfarkt oder Tod innerhalb von fünf bis sechs Jahren nach Schlaganfall

3.3.2 Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte umschließen:

- Rate der individuellen Komponenten des primären Endpunkts
- Rate an transienten Ischämischen Attacken (TIAs) innerhalb fünf bis sechs Jahre nach Schlaganfall
- Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren gemäß den vordefinierten Zielen auf der Grundlage klinischer Leitlinien und der besten verfügbaren Evidenz

(einschließlich Bluthochdruck, Diabetes, Hypercholesterinämie, Rauchen, Ernährung, körperliche Aktivität)

- Das funktionale Ergebnis der mRS nach fünf bis sechs Jahren
- Medikamentöse Behandlung einschließlich der Verschreibung von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen
- Rate erneuter Krankenhauseinweisungen
- Angemessene Versorgung mit Hilfsmitteln und Therapien
- Lebensqualität durch Patient:innen berichtet (EQ-5D und PROMIS 29)
- Rate an Komplikationen (kognitive Beeinträchtigungen, Depressionen und Angst, Fatigue, Stürze etc.) bzw. ihre leitliniengerechte Behandlung

3.4 Zeitplan

Die Vorbereitung der Folgestudie SANO-EXTEND soll bis Juni 2024 erfolgen. Für die Durchführung der Nachbefragung ist der Zeitraum von Juni 2024 bis Juni 2025 geplant. Anschließend soll von Q3 2025 bis Q4 2026 die Auswertung der Ergebnisse durchgeführt werden. Der Zeitplan der Studie und die Meilensteine sind in Anhang 16.1 und 16.2 dargestellt. Der Befragungszeitraum ist ab Juni 2024 geplant.

4 STUDIENPOPULATION

4.1 Vorgehen zur Proband:innenauswahl

SANO-EXTEND ist eine Folgestudie der kürzlich abgeschlossenen SANO-Studie (DRKS00015322). An der SANO-EXTEND Studie können alle Teilnehmer:innen der SANO-Studie teilnehmen, die der Weitergabe ihrer persönlichen Daten an Institut für klinische Epidemiologie und Biometrie (IKE-B) und der Teilnahme an der Studie zustimmen.

4.2 Einschlusskriterien SANO-EXTEND

- Teilnahme in der SANO-Studie
- Aufklärbarkeit über das Projekt
- Proband:in muss die Inhalte der Studie ausreichend verstehen und fähig sein selbstständig die Entscheidung zur Studienteilnahme treffen zu können

4.3 Ausschlusskriterien SANO-EXTEND

- Teilnehmer:innen, die im Laufe der SANO-Studie aus der Studie ausgeschieden sind.
- Teilnehmer:innen von der SANO-Studie die Ihre Einwilligung für eine erneute Kontaktierung widerrufen haben.

5 STUDIENABLAUF

5.1 Vorbereitende Maßnahmen

Zur Vorbereitung werden Studienmitarbeiter:innen eingestellt und geschult. Die Schulung beinhaltet die Einführung in den geplanten Studienablauf, den Aufklärungsprozess der teilnehmenden Proband:innen, die telefonische Befragung der Patient:innen bzw. den Ablauf des postalischen Kontakts sowie die Eintragung der telefonischen oder postalischen Antworten der Fragebögen in das elektronisches Case Report Form (eCRF).

Hierfür werden den Studienmitarbeiter:innen Standard Operating Procedures (SOPs) und ein Gesprächsleitfaden zur Verfügung gestellt.

5.2 Rekrutierung

Alle Teilnehmer:innen der ursprünglichen SANO-Studie, die ihre Einwilligung nicht zurückgezogen haben, die ihr Einverständnis gegeben haben, nach Abschluss der SANO-Studie erneut kontaktiert zu werden, und die zusätzlich ihr Einverständnis zur Weitergabe ihrer personenbezogenen Daten ins IKE-B und zur Teilnahme an SANO-EXTEND gegeben haben, sind für die Teilnahme an dieser Beobachtungsstudie geeignet. Eine neue oder weitere Rekrutierung für die Studie ist daher weder beabsichtigt noch notwendig.

Ort und Name des Standortes	Anzahl der Patient:innen, die im Rahmen der ursprünglichen SANO-Studie rekrutiert wurden und die Einschluss-/ Ausschlusskriterien erfüllen	Ungefähre Anzahl dieser Patient:innen, die in die endgültige Analyse einbezogen werden
Uniklinik RWTH Aachen	65	40
RHÖN-KLINIKUM Campus Bad Neustadt	120	71
Klinikum Darmstadt	80	49
Klinikum Dortmund	82	48
Universitätsklinikum Erlangen-Nürnberg	120	72
Universitätsklinikum Essen	87	50
Klinikum Frankfurt Höchst GmbH	114	66
Universitätsklinikum Freiburg	113	60
Klinikum Fulda	112	65
Bezirkskliniken Günzburg	100	59
Universitätsklinikum Heidelberg	72	43
Universitätsklinikum Homburg	117	71
Klinikum Idar-Oberstein	71	41
Katholisches Klinikum Koblenz – Montabaur	95	52
Universitätsklinikum Köln	119	69
Klinikum der Stadt Ludwigshafen	120	68
Universitätsmedizin Mainz	118	69
Universitätsmedizin Mannheim	61	34

Klinikum München Bogenhausen	67	39
Universitätsklinikum Münster	79	44
medbo, Bezirksklinikum Regensburg	45	26
Klinikum Saarbrücken	27	16
Leopoldina-Krankenhaus Schweinfurt	108	68
Kreisklinikum Siegen	119	71
Klinikum Stuttgart	119	69
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier	116	62
Universitätsklinikum Tübingen	70	43
Benedictus Krankenhaus Feldafing	46	26
Rems-Murr-Kliniken gGmbH	56	28
Universitätsklinikum Würzburg	104	60
Summe der erwarteten Patient:innenanzahl für SANO-EXTEND		1670

5.3 Aufklärung und –Einwilligung

Die Patient:innen wurden bereits in der SANO-Studie rekrutiert, eine weitere Rekrutierung von neuen Patient:innen innerhalb von SANO-EXTEND wird nicht durchgeführt. Von allen Teilnehmer:innen liegen in den Zentren Einwilligungserklärung (EWE) für eine erneute Kontaktaufnahme vor. Diese EWE beinhaltet keine Weiterleitung der personenbezogenen Daten, so dass eine erneute Kontaktaufnahme nur vom Studienzentrum erfolgen kann. Daher werden vorgefertigte Briefe, mit einem Anschreiben (siehe Anlage „Anschreiben_Datenweitergabe“) einer EWE zur Weiterleitung der personenbezogenen Daten ins IKE-B (siehe Anlage „Einwilligungserklärung_Datenweitergabe“) sowie eine Patient:inneninformation (siehe Anlage „Patienteninformation_Datenweitergabe“), und einen frankierten Briefumschlag vom Studienzentrum aus an die Proband:innen versandt. In Figure 3 sind die verschiedenen Ablaufmöglichkeiten der SANO-EXTEND Studie dargestellt.

1) Der Proband oder die Probandin sendet die Einverständniserklärung zur Weiterleitung der personenbezogenen Daten unterschrieben ins IKE-B.

Eine Kopie der EWE wird an das jeweilige Studienzentrum gesendet. Im Anschluss wird aus dem IKE-B ein Telefontermin mit den Proband:innen zur Studienaufklärung vereinbart. Der Patient oder die Patientin wird ausführlich über den Ablauf und die Durchführung der Befragung sowie über Fragen zum Datenschutz aufgeklärt. Dem Proband:innen wird ausreichend Gelegenheit gegeben, in diesem Gespräch Fragen zu klären. Wenn der Proband oder die Probandin an der Studie interessiert ist, wird dem Proband:innen ein Anschreiben (siehe Anlage „Anschreiben_Studienteilnahme“, eine Patient:inneninformation (siehe Anlage „Patienteninformation_Studienteilnahme“), zur Studienteilnahme sowie eine EWE zur Studienteilnahme (siehe Anlage

„Einwilligungserklärung_Studienteilnahme“) zugesendet. Wenn die unterschriebene EWE zur Studienteilnahme vorliegt, bekommt der Proband oder der Probandin eine Ausfertigung der Einverständniserklärung für SANO-EXTEND zugesendet. Danach kann das Telefoninterview oder die postalische Befragung von IKE-B aus stattfinden. Wenn ein Proband oder eine Probandin beim Telefoninterview angibt, einen kombinierten Endpunkt Rezidivschlaganfall, Herzinfarkt oder eine TIA gehabt zu haben, wird er oder sie nach dem/r Ansprechpartner:in gefragt (Hausärzt:in oder behandelnde Klinik). Sofern der Patient oder die Patientin das Einverständnis zur ärztlichen Schweigepflichtsentbindung in der EWE zur Studienteilnahme gegeben hat, wird die angegebenen Ansprechpartner:innen kontaktiert und darum gebeten, den Arzt- oder Entlassungsbrief ins IKE-B zuzusenden. Sobald die Entlassungs- oder Arztbriefe im IKE-B vorliegen, werden diese pseudonymisiert und gesichert an das Endpunktkomitee übermittelt. Anschließend werden die Antworten aus der Befragung sowie die Ergebnisse vom Endpunktkomitee in das System eingegeben.

2) Der Proband oder die Probandin antwortet nicht auf das Anschreiben oder lehnt die Weiterleitung seiner personenbezogenen Daten in das IKE-B ab.

Speziell geschulte Mitarbeiter:innen kontaktieren die Proband:innen telefonisch von den jeweiligen Studienzentren aus. Lehnt der Proband oder Probandin die Weiterleitung seiner personenbezogenen Daten ins IKE-B telefonisch ab wird er aus der Studie ausgeschlossen. Wenn ein Proband oder eine Probandin dreimal telefonisch nicht erreichbar ist, wird zum Zweck des Abgleichs der Daten die angegebene Kontaktperson, der Hausarzt oder Hausärztin oder das Einwohnermeldeamt kontaktiert und der aktuelle Wohnort sowie der Vitalstatus erfragt, sofern der Patient oder die Patientin hierfür vorab sein Einverständnis in der EWE zur SANO-Studie gegeben hat. Wenn der Proband oder die Probandin an der Studie interessiert ist kann die Studienaufklärung im gleichen Telefonat durchgeführt werden. Hierfür wird der Patient oder die Patientin ausführlich über den Ablauf und die Durchführung der Befragung sowie über Fragen zum Datenschutz aufgeklärt. Dem Proband:innen wird ausreichend Gelegenheit gegeben, in diesem Gespräch Fragen zu klären. Wenn der Proband oder die Probandin nicht an der Studie teilnehmen will, wird der Proband oder die Probandin von der Studie ausgeschlossen. Wenn der Proband oder die Probandin an der Studie teilnehmen will, wird die EWE zur Weiterleitung der personenbezogenen Daten und ein Anschreiben (siehe Anlage „Anschreiben_Studienteilnahme“), eine Patienteninformation (siehe Anlage „Patienteninformation_Studienteilnahme“), zur Studienteilnahme sowie eine EWE zur Studienteilnahme (siehe Anlage „Einwilligungserklärung_Studienteilnahme“),

zugesendet. Wenn die unterschriebene Einwilligungserklärung zur Weiterleitung der personenbezogenen Daten in Würzburg im IKE-B vorliegt, wird eine Kopie der EWE an das jeweilige Studienzentrum gesendet. Wenn die unterschriebene EWE zur Studienteilnahme vorliegt, bekommt der Proband oder die Probandin eine Ausfertigung der Einverständniserklärung für SANO-EXTEND zugesendet. Danach kann das Telefoninterview oder die postalische Befragung von IKE-B aus stattfinden. Wenn ein Proband oder eine Probandin im Telefoninterview angibt, einen kombinierten Endpunkt Rezidivschlaganfall, Herzinfarkt oder eine TIA gehabt zu haben, wird er nach dem Ansprechpartner gefragt (Hausarzt oder Hausärztin oder Klinik). Der Patient oder die Patientin entbindet die behandelnden Ärzt:innen in der EWE zur Studienteilnahme von der ärztlichen Schweigepflicht. Danach werden die angegebenen Ansprechpartner:innen kontaktiert und darum gebeten, den Arzt- oder Entlassungsbrief ins IKE-B zuzusenden. Sobald die Entlassungs- oder Arztbriefe im IKE-B vorliegen, werden diese pseudonymisiert und gesichert an das Endpunktkomitee übermittelt. Anschließend werden die Antworten aus dem Telefoninterview sowie die Ergebnisse vom Endpunktkomitee in das System eingegeben.

Wenn der Proband oder die Probandin an der Studie interessiert ist und die Aufklärung über die Studie nicht direkt erfolgt, wird erneut die EWE zur Weiterleitung der personenbezogenen Daten zugesandt. Sobald die EWE zur Weiterleitung der personenbezogenen Daten im IKE-B vorliegt, ist der weitere Ablauf wie unter Punkt 1) beschrieben.

Weiterhin wird notiert, ob der Proband oder die Probandin verstorben ist, aus logistischen Gründen (z.B. Umzug) nicht teilnehmen kann, nicht teilnehmen will oder nicht kontaktiert werden konnte bzw. nicht geantwortet hat. Diese Informationen werden anhand der SANO-ID ausgewertet und dienen als Grundlage zur Berechnung der Teilnahmerate.

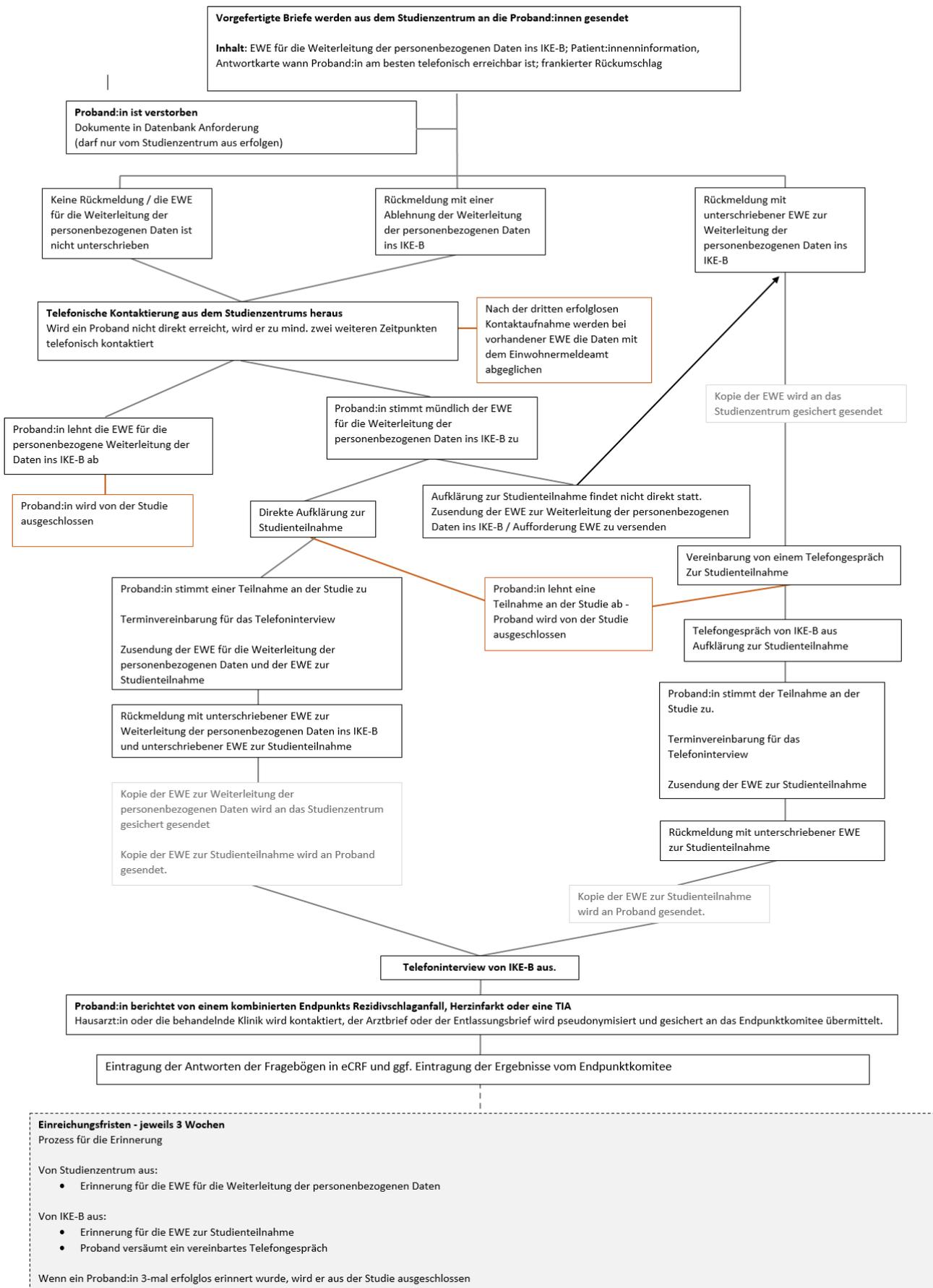


Figure 3: Ablauf SANO-EXTEND

5.4 Telefonische oder Postalische Nachbefragung

Der Proband oder die Probandin erhält postalisch die Fragebögen oder er oder sie wird zu den vereinbarten Nachbefragung telefonisch durch geschultes Studienpersonal nachbefragt. Hierbei werden unter anderem die primären und sekundären Endpunkte und weitere relevante Informationen in einer standardisierten Befragung von ca. 30 Minuten Dauer erfasst. Nachfolgend werden die relevanten Informationen und Fragebögen aufgeführt.

- Wohnsituation
- Pflegegrad
- Medikamente
- Alkoholkonsum
- Ernährung
- Abfrage primärer und sekundärer Endpunkte
- Anzahl der Stürze
- Neurologischer Gesundheitszustand (mRS, Barthel-Index) (falls vorhanden)
- Gesundheitsfragebogen (PHQ8; GAD7; FACIT-fatigue Scale)
- Lebensqualität (PROMIS-29 Profile v2.1; EQ-5D-5L)
- Einstellung Risikofaktoren (Blutdruckwerte, Cholesterinwerte, Diabetesmonitoring, Tabakkonsum, Diät, körperliche Bewegung)
- Termine bei Fachärzten
- Selbstangabe aktueller Blutdruck und Körpergewicht

5.5 Kontaktaufnahme zum Follow-up

Im Rahmen von SANO-EXTEND werden an alle Proband:innen die an der SANO-Studie teilgenommen haben und Ihre EWE zu erneuten Kontaktierung nicht widerrufen haben, vorgefertigte rückfrankierte Briefe vom Studienzentrum aus versendet. In Figure 3: Ablauf SANO-EXTEND sind die Möglichkeiten zur Kontaktaufnahme dargestellt.

- 1) Der Proband oder die Probandin sendet die Einverständniserklärung zur Weiterleitung der personenbezogenen Daten ins IKE-B. Ein Telefontermin über das SANO-EXTEND Studienvorhaben wird mit dem Proband:innen vereinbart. Stimmt der Proband oder die Probandin dem Vorhaben mündlich zu wird dem Proband:innen ein Anschreiben (siehe Anlage „Anschreiben_Studienteilnahme“), eine Patienteninformation (siehe Anlage „Patienteninformation_Studienteilnahme“), zur Studienteilnahme sowie eine EWE zur Studienteilnahme (siehe Anlage „Einwilligungserklärung_Studienteilnahme“)

zugesendet. Der Proband oder die Probandin hat die Möglichkeit bei Fragen das IKE-B zu kontaktieren. Der Proband oder die Probandin sendet die, vorab frankierten, unterschriebenen und ausgefüllte EWE zur Studienteilnahme zurück. Nach Eingang der Unterlagen prüft ein Studienmitarbeiter oder eine Studienmitarbeiterin die Unterschrift und Vollständigkeit der EWE, im Anschluss wird ein Termin für das Telefoninterview vereinbart. Nach dem Telefoninterview werden die Antworten des Telefoninterviews in der Datenbank dokumentiert.

- 2) Der Proband oder die Probandin antwortet nicht auf das Anschreiben oder lehnt die Weiterleitung der personenbezogenen Daten in das IKE-B ab. Die geschulten Studienmitarbeiter:innen kontaktieren von Studienzentrum aus alle Proband:innen von denen keine EWE zur Weiterleitung der personenbezogenen Daten nach Würzburg vorliegt. Erhält der Studienmitarbeiter oder die Studienmitarbeiterin seitens des Zentrums oder einen telefonisch erreichten Angehörigen die Information, dass der Proband oder die Probandin verstorben ist, wird dies in der Datenbank dokumentiert. Befunde von verstorbenen Proband:innen können ausschließlich vom Zentrum aus angefordert werden und anschließend in der Datenbank eingetragen werden. Wenn ein Proband oder eine Probandin dreimal nicht telefonisch erreicht wird, wird (das zuvor in der ursprünglichen SANO-EWE ausgesprochene Einverständnis zur Kontaktaufnahme vorausgesetzt) zum Zweck des Abgleichs der Daten die angegebene Kontaktperson, der Hausarzt oder Hausärztin oder das Einwohnermeldeamt kontaktiert und der aktuelle Wohnort sowie der Vitalstatus erfragt. Wenn der Proband oder die Probandin telefonisch erreicht wird und Interesse an der Studie hat, wird ihm oder ihr die EWE zur Weiterleitung der personenbezogenen Daten an IKE-B erneut zugesandt, danach wird wie unter Punkt 1 beschrieben verfahren oder es erfolgt direkt die Studienaufklärung wie unter 5.3 beschrieben.

Werden die zugesendeten Unterlagen in einem Zeitraum von drei Wochen nicht an das IKE-B zurückgesendet, wird der Proband oder die Probandin abhängig von den Dokumenten, maximal dreimal telefonisch von jeweiligen Studienzentrum oder von IKE-B aus erinnert. Danach wird der Proband oder die Probandin von der Studie ausgeschlossen.

5.5.1 Todesfall

Sollte sich herausstellen, dass der Patient oder die Patientin seit der SANO-Studie verstorben ist, so wird das Todesdatum schriftlich erfasst.

5.6 Studienabbruch

Ein Abbruch des Forschungsvorhabens für den Einzelnen erfolgt, wenn der Patient oder die Patientin die Einwilligung widerruft.

5.7 Verfahren bei Nichterreichbarkeit zum Follow-up

Bleibt die Kontaktierung der Patient:innen oder einer angegebenen Kontaktperson erfolglos, werden die Kontaktdaten der Patient:innen mit den Daten der Hausarzt oder Hausärztin und/oder des Einwohnermeldeamtes abgeglichen, um die Adress- und Kontaktdaten zu aktualisieren und um die Sterblichkeitsraten nach Schlaganfall zu erfassen. Die Kontaktierung des Einwohnermeldeamts erfolgt aus den Zentren heraus. Vorausgesetzt das zuvor in der ursprünglichen SANO-EWE das Einverständnis hier für gegeben worden ist.

6 PROBAND:INNENSICHERHEIT

Allgemein birgt die Follow-up Befragung kein Risiko, da diese ausschließlich in telefonische oder postalischer Form erfolgen.

7 DATENVERARBEITUNG

7.1 Quelldaten und -material

Sämtliche Unterlagen (Case Report Form (CRF), Befunde etc.) und digital verarbeitete Untersuchungen der ursprünglichen SANO-Studie wurden durch Vergabe einer eindeutigen Identifikationsnummer pseudonymisiert. Jedes Zentrum führt basierend auf den datenschutzrechtlichen Vorgaben der SANO-Studie eine Liste, die die Zuordnung des Pseudonyms zu einem Patient oder einer Patientin der ursprünglichen SANO-Studie beinhaltet. Diese Liste wird geschützt im jeweiligen Zentrum aufbewahrt und ist zugangsbeschränkt für Studienmitarbeiter:innen.

Zum Zwecke der zentralen telefonischen Nachbefragung im Rahmen der erweiterten Nachbeobachtungsphase SANO- EXTEND werden die Proband:innen separat um Erlaubnis zur Weiterleitung der personenbezogenen Daten in das IKE-B gebeten. Eine Weiterleitung personenbezogener Daten zum Zwecke der langfristigen Nachverfolgung und telefonischen Kontaktaufnahme an die Studienleitung erfolgt erst nach ausdrücklicher Zustimmung der Proband:innen. Sobald die Proband:innen der zentralen Nachbefragung zugestimmt haben, werden die personenbezogenen Daten postalisch an das IKE-B in Würzburg übermittelt.

7.1.1 Case Report Forms

Für die Dokumentation der durchgeführten telefonischen oder postalischen Nachbefragungen wird ein eCRF in RedCap® erstellt. Dieses beinhaltet alle auswertungsrelevanten Informationen, die durch die geschulten Studienmitarbeiter:innen dokumentiert werden. Nach Erhalt des ausgefüllten Fragebogens oder Durchführung des Telefoninterviews werden die Daten durch die geschulten Studienmitarbeiter:innen in das eCRF übertragen. Die CRFs können lediglich durch die Datenmanager in RedCAP® verändert werden. Die Eingabe der Daten durch die geschulten Studienmitarbeiter:innen erfolgt über die Software in pseudonymisierter Form. Bei Bedarf kann im Einzelfall die Eingabe der erhobenen und vollständig pseudonymisierten Daten in das eCRF durch einen geschulten Datenmanager oder einer geschulten Datenmangerin erfolgen.

7.2 Studiendatenbank

Das Datenmanagement erfolgt durch das IKE-B. Für die Follow Up Dokumentation wird ein eCRF mittels REDCap®, einer browserbasierten, metadatengesteuerten Software, für die Teilnehmer:innen erstellt. Die Eintragung dieser Informationen erfolgt webbasiert oder über standardisierte Schnittstellen, die höchstes Datenschutzniveau gewährleisten. Durch das IKE-B erfolgt eine Plausibilitäts- und Vollständigkeitsprüfung der eCRFs. Alle eCRFs werden

durch Vergabe einer eindeutigen Studien-ID pseudonymisiert. Das IKE-B führt eine lokal und sicher aufbewahrte Liste, die die Zuordnung des Pseudonyms zu einem Patienten oder einer Patientin beinhaltet.

Die REDCap®-Datenbank enthält Daten der Befragungen. Die erhobenen Daten werden pseudonymisiert in der Studiendatenbank für mindestens 10 Jahre gespeichert.

8 BIOMETRISCHE ASPEKTE

8.1 Endpunkte

8.1.1 Primärer Endpunkt

Primäres Zielkriterium ist der kombinierte Endpunkt „Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tod“ zum Zeitpunkt fünf bis sechs Jahre nach Primärschlaganfall.

8.1.2 Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte beziehen sich jeweils auf fünf bis sechs Jahre Nachverfolgung und umfassen:

- 1) Rate der individuellen Komponenten des primären Endpunkts
- 2) Rate an transienten Ischämischen Attacken (TIAs) innerhalb von fünf bis sechs Jahre nach Schlaganfall
- 3) Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren gemäß den vordefinierten Zielen auf der Grundlage klinischer Leitlinien und der besten verfügbaren Evidenz (einschließlich Bluthochdruck, Diabetes, Hypercholesterinämie, Rauchen, Ernährung, körperliche Aktivität)
- 4) Das funktionale Ergebnis der mRS nach fünf bis sechs Jahren
- 5) Medikamentöse Behandlung einschließlich der Verschreibung von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen
- 6) Rate erneuter Krankenhauseinweisungen
- 7) Angemessene Versorgung mit Hilfsmitteln und Therapien
- 8) Lebensqualität durch Patient:innen berichtet (EQ-5D und PROMIS 29)
- 9) Rate an Komplikationen (kognitive Beeinträchtigungen, Depressionen und Angst, Fatigue, Stürze etc.) bzw. ihre leitliniengerechte Behandlung

8.2 Verfahren zur Datenanalyse

Statistische Methoden zum Vergleich der Gruppen für primäre und sekundäre Ergebnisse: Für die primäre Analyse des primären Ergebnisses wird ein unvariables gemischtes Effektmodell verwendet. Um die Korrelation innerhalb von Clustern zu berücksichtigen, wird der Clustereffekt als Zufallsfaktor in das Modell unter Verwendung von Restricted Maximum

Likelihood (REML) aufgenommen. Der Interventionseffekt wird als fester Faktor in das Modell aufgenommen, wobei eine Maximum-Likelihood-Schätzung (ML) verwendet wird.

Als sekundäre Analyse des primären Endpunkts wird ein joint Modell von Jung et al. angewandt, das rezidivierende Ereignisse des primären Endpunkts berücksichtigt, die angesichts des langen Nachbeobachtungszeitraums, des semi-competing Risikos (Tod) und des Clustering sowohl auf Klinikebene als auch auf Patient:innenebene (für rezidivierende Ereignisse) wahrscheinlich auftreten werden (Jung et al., 2019). Patient:innen, die Lost to follow-up (LTFUP) oder Drop-Outs ohne bekannten Status zum Outcome sind, sowie Patient:innen ohne ein Ereignis innerhalb der Nachbeobachtungsperiode von fünf bis sechs Jahre werden zensiert. Außerdem wird die kumulative Inzidenz eines Ereignisses (sekundärer Schlaganfall oder MI oder Tod) nach fünf bis sechs Jahre für die Interventions- und Kontrollgruppe berechnet.

Zu den sekundären Endpunkten gehören die einzelnen Komponenten des zusammengesetzten Endpunkts (rezidivierender Schlaganfall, MI und Tod). Bei der Analyse der einzelnen Komponenten wird ein Frailty-Term ergänzt, um die Clusterbildung in den Daten zu berücksichtigen. Für die Endpunkte rezidivierender Schlaganfall und Myokardinfarkt wird das konkurrierende Risiko "Tod" berücksichtigt, z.B. durch Anwendung des Fine-Gray-Modells (Fine & Gray, 1999). Die Analysen der weiteren sekundären Endpunkte basieren auf weiteren univariablen und multivariablen Mixed-Effects-Modellen.

Für den primären kombinierten Endpunkt wird eine complete case analysis durchgeführt. In Übereinstimmung mit dem Analyseansatz der SANO-Studie werden alle Analysen primär nach dem Intention-to-treat-Ansatz durchgeführt. Per-Protokoll-Analysen werden als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Bei fehlenden Daten in den sekundären Endpunkten kann eine single oder multiple Imputation durchgeführt werden, wenn die fehlenden Werte mehr als 5% betragen (Groenwold et al., 2011). Eine Anpassung für multiples Testen wird nicht vorgenommen, da die Ergebnisse als explorativ angesehen werden.

8.3 Analysepopulationen

Alle Endpunkte werden nach dem intention-to-treat Prinzip (ITT) analysiert.

8.4 Subgruppenanalysen

Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und angepasste Analysen: Neben der Analyse der crude effects mit gemischten Modellen und Überlebensmodellen werden die Modelle in einem weiteren Schritt um bekannte Störfaktoren bereinigt. Confounder werden a priori auf der Grundlage von Literaturrecherchen und Expert:innenmeinungen bestimmt; wie von VanderWeele vorgeschlagen, werden Parameter, die Ursachen für die

Exposition, das Ergebnis oder beides sind, einbezogen (VanderWeele, 2019). Wenn die Randomisierung der prognostischen Parameter (=die Exposition) nach dem 5-Jahres-Follow-up aufgrund von selektivem Drop-out zwischen den Gruppen nicht mehr gegeben ist, werden diese prognostischen Parameter in die multivariablen Modelle aufgenommen. Darüber hinaus könnten zeitabhängige Kovariaten in die gemischten Modelle oder Überlebensmodelle aufgenommen werden, wie z. B. das funktionelle Outcome, um Parameteränderungen im Laufe der Zeit zu berücksichtigen.

Die Analyse des primären Endpunkts wird darüber hinaus mit den oben genannten Methoden wiederholt und für die folgenden Untergruppen stratifiziert:

- Geschlecht
- Altersgruppen (<55, 55-64, 65-74, 74-84, 85+)
- Komorbiditäten vor dem Schlaganfall
- städtische vs. ländliche Zentren
- Intensität der Intervention (definiert durch die Anzahl der besuchten Nachsorgetermine (1-4))
- Schlaganfallschweregrad bei initialem Studieneinschluss (mRS)

Weitere Subgruppenanalysen könnten in Abhängigkeit von den Hauptergebnissen der SANO-Studie und dem Ergebnis der derzeit durchgeführten Prozessevaluation durchgeführt werden. Alle Subgruppenvergleiche werden jedoch im statistischen Analyseplan von SANO-EXTEND vorab spezifiziert.

8.5 Auswertungszeitpunkte

Die Auswertung der Primär- und Sekundärendpunkte erfolgt ausschließlich nach Abschluss des Follow-ups.

8.6 Fallzahlberechnung und Poweranalyse

Die Stichprobengröße ist direkt von der Stichprobengröße der ursprünglichen SANO-Studie abgeleitet, die insgesamt 2791 Patient:innen beträgt. Details zur Powerberechnung der ursprünglichen SANO-Studie wurden bereits veröffentlicht (Eichner et al., 2021).

Unter Berücksichtigung der Dropouts und der LTFUP-Patient:innen in der SANO-Studie, der Patient:innen, die einer erneuten Kontaktaufnahme innerhalb der SANO-Studie nicht zugestimmt haben (5 %) und einer Teilnahmerate von 70 % der verbleibenden Proband:innen (oder ihrer Angehörigen) nach fünf bis sechs Jahren, beträgt die final geschätzte Stichprobengröße N=1654 (800 Intervention, 854 Kontrolle).

Basierend auf der Veröffentlichung von Dhamoon et al. 2006, die das Wiederauftreten von Schlaganfällen in einer US-amerikanischen primären ischämischen Schlaganfallkohorte untersuchte, wurde die 5-Jahres-Ereignisrate für Schlaganfall (nicht tödlich) sowie für MI (nicht tödlich) anhand der in der Publikation vorhandenen Kaplan-Meier-Kurven auf 14,8 % bzw. 3,4 % geschätzt. Da in der Kohorte von Dhamoon et al. (Dhamoon et al., 2006) 16,5 % der Patient:innen als "schwere Schlaganfallpatient:innen" bezeichnet wurden, wurde die Rate von 18,2 % auf 15 % reduziert. Eine 5-Jahres-Mortalitätsrate von 32 % wurde von Sennfältt et al. (Sennfalt et al., 2019) geschätzt, die eine ischämische Schlaganfallkohorte untersuchten, die vor dem Schlaganfall funktionell unabhängig war. Da die Patient:innen in der SANO-Studie insgesamt leicht betroffene Schlaganfallpatient:innen darstellen und die in SANO beobachteten Mortalitätsraten nach 1 Jahr sehr niedrig waren, wurde für die SANO-EXTEND-Kohorte für die fünf bis sechs-Jahres-Nachbeobachtung eine Mortalitätsrate von 25 % geschätzt.

Insgesamt wurde auf der Grundlage dieser Zahlen eine Ereignisrate für den kombinierten Endpunkt von rezidivierendem Schlaganfall, MI und Tod nach fünf bis sechs Jahren für die Kontrollgruppe auf 40 % geschätzt. Unter der Annahme eines ICC von 0,0001, eines Signifikanzniveaus von 5 % und Stichprobengröße von 30 Clustern nach dem fünf bis sechs Jahres-Follow-up mit einer durchschnittlichen Stichprobengröße von 56 Patient:innen pro Cluster und einer Power von 80 % kann ein absoluter Unterschied zwischen den Anteilen von 6,7 % (Kontrollgruppe 40 %, Interventionsgruppe 33,3 %) festgestellt werden.

Für das 1-Jahres-Follow-up in SANO wurde eine Risikoreduktion von 30% für die Interventionsgruppe angenommen (Kontrollgruppe 11 %, Intervention 7,7 %). Geht man von dem pessimistischen Szenario aus, dass sich der Interventionseffekt nach fünf bis sechs Jahren um 50 % reduziert, so liegt nach fünf bis sechs Jahren eine Risikoreduktion von 15 % vor, was zu einem Anteil des primären Endpunkts von 34 % in der Interventionsgruppe führt. Um den absoluten Unterschied zwischen den Gruppen von 6 % (von 40 % auf 34 %) in diesem sehr konservativen Szenario aufdecken zu können, kann bei einer durchschnittlichen Stichprobengröße von 54 Patient:innen pro Interventionscluster und 57 pro Kontrollcluster, 30 Clustern, einem ICC von 0,0001 und einem Signifikanzniveau von 5 % eine Power von 72 % erreicht werden. Die Power-Berechnung wurde mit der Software PASS Version 20.02 unter Verwendung eines zweiseitigen Z-Tests (ungepooled) durchgeführt.

9 QUALITÄTSSICHERUNG UND -KONTROLLE

Sämtliche Abläufe der Nachbefragungen erfolgen nach verbindlichen, detaillierten und von der Studienleitung genehmigten SOPs. Alle diese Abläufe sind in einem Manual of Procedures zusammengefasst, welches allen Studienmitarbeitern der jeweiligen Zentren zur Verfügung steht.

Vor Studienbeginn erfolgt eine Schulung der Abläufe durch die Studienleitung und geeigneten Referenten.

Um eine standardisierte und qualitativ hochwertige Datenerhebung zu gewährleisten, werden standardisierte Telefoninterviews durch geschulte Teammitglieder des Instituts für Klinische Epidemiologie und Biometrie (IKE-B) in Würzburg durchgeführt oder postalische Fragebögen an die Studienprobanden versandt.

Die Zentrale für Klinische Studien Würzburg (ZKSW) wird ein systematisches Monitoring durchführen, um eine angemessene Datenqualität dieser Beobachtungsstudie sicherzustellen. Der Umfang des Monitorings wird in Monitoring Plan separat beschrieben. Darüber hinaus wird es ein Standortmonitoring geben, das eine zufällige Auswahl der teilnehmenden Studienzentren umfasst. Darüber hinaus werden automatisierte Plausibilitäts- und Vollständigkeitskontrollen der in das eCRF übertragenen Daten durchgeführt, um eine hohe Datenqualität zu erreichen, und es wird ein Steuerungsgremium aus unabhängigen Experten zur Überwachung und möglicherweise zur Beratung in Fragen der Datensicherheit eingesetzt.

10 KOMITEES

Die Studienleitung unterliegen Prof. Dr. Peter U. Heuschmann und Dr. med. Christopher J. Schwarzbach.

Um sowohl die Sicherheit für Proband:innen als auch eine hochwertige Datenqualität zu gewährleisten, wurden zusätzlich die folgenden Komitees gebildet:

10.1 Steuergruppe

Die Steuergruppe besteht aus Ärzten, welche langjährige Erfahrung auf dem Gebiet der Schlaganfallbehandlung vorweisen können:

- Dr. med. Christopher J. Schwarzbach, Neurologische Klinik, Klinikum Ludwigshafen
- Prof. Dr. Peter U Heuschmann, Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie, Universität Würzburg
- Vertreter:in der Klinik für Neurologie und Neurologische Rehabilitation, Bezirkskrankenhaus Günzburg
- Mitglied des Deutschen Bundestages
- Vertreter:in der Neurologischen Klinik, Benedictus Krankenhaus Tutzing
- Vertreter:in der Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Mainz
- Vertreter:in der Neurologischen Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Würzburg

Die Steuergruppe trifft sich regelmäßig, jedoch mindestens einmal Mal jährlich, um den Fortgang der Studie zu überprüfen und die Studie wissenschaftlich zu begleiten und beraten.

10.2 Data Scientific and Monitoring Board

Das Data Scientific and Monitoring Board (DSMB) wird von Ärzten und Biometrikern gebildet, welche in keiner Weise in die Studie involviert sind:

- Vertreter:in der Deutsche Schlaganfallgesellschaft
- Vertreter:in des Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften, Universitätsklinikum Jena

Das DSMB hat die Befugnis die gesammelten Daten regelmäßig zu überprüfen, um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten.

10.3 Endpunktkomitee

Das Endpunktkomitee besteht aus Experten auf dem Gebiet Schlaganfall, welche in keiner Weise in die Studie involviert sind. Ebenso sind die Mitglieder gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Studienteilnehmer verblindet.

- Vertreter:in der Neurologischen Klinik, Alfried-Krupp-Klinikum, Essen
- Vertreter:in der Neurologischen Klinik, Universtätsklinikum Basel
- Vertreter:in der Neurologische Klinik, Charité – Universitätsmedizin Berlin

10.4 Patient:innenbeauftragter

Vertreter:in der Stiftung Deutsche Schlaganfallhilfe, SDSH begleitet das Projekt als Patient:innenbeauftragter.

11 DATENSCHUTZ

Das Studienprotokoll und der Eintrag ins Verzeichnis der Verarbeitungstätigkeiten wird dem Datenschutzbeauftragten des UKW und der Universität Würzburg zur Prüfung vorgelegt. Die jeweiligen lokalen Datenschutzbeauftragten der Konsortialpartner:innen werden ebenfalls über die Durchführung der Studie informiert.

Bei der Studie findet der Datenschutz unter strenger Beachtung der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) sowohl innerhalb der Verarbeitung primär zu Studienzwecken erhobenen Daten als auch der Verarbeitung sekundärer Datensätze vollumfänglich Berücksichtigung. Personen-, Verwaltungs- und Erhebungsdaten werden getrennt voneinander geführt und gespeichert. Insbesondere ist hinsichtlich der Verknüpfung von Erhebungsdaten zu verschiedenen Zeitpunkten zu betonen, dass das Forschungsdatenzentrum räumlich, personell und organisatorisch von den ursprünglich datenerhebenden Einrichtungen getrennt ist. Das gesamte mit der Studiendurchführung betraute Personal wird umfassend über die relevanten datenschutzrechtlichen Bestimmungen informiert, über die Bedeutung des vertraulichen Umgangs mit personenbezogenen Daten unterrichtet und schriftlich zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Vorschriften verpflichtet. Die Verpflichtung zur Einhaltung des Datenschutzes betrifft neben den Mitarbeiter:innen der Studienteams auch alle anderen Mitarbeiter:innen der Einrichtungen, die an der Studie mitwirken.

Rechtsgrundlage zur Verarbeitung personenbezogener Daten und besonderer Kategorien von personenbezogenen Daten (ggf. Gesundheitsdaten) ist die dokumentierte Einwilligung der bzw. des Teilnehmenden (Art. 6 Abs. 1 lit. a DSGVO/ ggf. Art. 9 Abs. 2 lit. a DSGVO). Diese wird nach Aufklärung über den Umgang mit den Daten gemäß Art. 7 DSGVO schriftlich eingeholt. Die Einwilligung erfolgt auf der freien Willensentscheidung der Teilnehmenden. Die Teilnehmenden werden über ihre Rechte informiert. Die betroffene Person hat das Recht, ihre Einwilligung jederzeit zu widerrufen.

Der festgelegte Forschungsdatensatz wird durch Studienmitarbeitende in einem einheitlichen festgelegten Format im EDCSystem REDCap® erhoben. REDCap® ist auf virtuellen Netzwerkservern des Rechenzentrums der Universität Würzburg installiert. Der Zugang zu den Serverräumen ist durch ein Zugangskontrollsystem abgesichert, so dass nur berechtigte Personen Zutritt erhalten. Zugriff auf die REDCap®Datenbank ist den geschulten Studienpersonal der Zentren, Datenmanager:innen, Studienbiometriker:innen und der Studienleitung vorbehalten und wird mittels der Verteilung von dezidierten Zugriffsrechten (Rollen und Rechte Vergabe) sichergestellt. Zusätzlich wird ein Backup des Servers der Hauptdatenbank einmal pro Tag gezogen, das nach datenschutzrechtlichen Vorgaben unter

Verschluss gehalten wird. Alle erhobenen Daten der Proband:innen werden durch die Vergabe einer eindeutigen Identifikationsnummer pseudonymisiert ("Patient/innenID"). Die Zuordnung der Klarnamen zu den entsprechenden Pseudonymen erfolgt auf einer separaten Liste, die getrennt von den pseudonymisierten klinischen Daten aufbewahrt wird, und auch nur dem Studienpersonal zugänglich ist. Damit können die beteiligten Wissenschaftler:innen die behandlungsbezogenen Informationen nicht mit den Identitäten der Teilnehmenden in Verbindung bringen.

Die Proband:innen erklären sich damit einverstanden, dass die von Studienpersonal zu einem früheren Zeitpunkt erhobenen Daten und Informationen (SANO) genutzt werden um die Fragestellung verknüpft von SANO und SANO-EXTEND (langfristiger Effekt fünf bis sechs Jahre Nachbefragung) auswerten zu können. Hierfür werden ihre personenidentifizierenden Daten mit Verknüpfung mit dem Pseudonym vom Studienzentrum, gesichert (z.B. via FEX) an das Institut für klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg weitergegeben. Die personenidentifizierenden Daten und die Forschungsdaten werden auf getrennten Systemen gespeichert.

Die Zuordnung der Klarnamen zu den gespeicherten Daten, und dem Pseudonym erfolgt in einer FollowUp Datenbank (MS Access) diese wird auf einem zugriffsgeschützten Ordner auf einem Netzlaufwerk des SMI gesichert. Zugriff auf die Datenbank ist Studienmitarbeitern, Datenmanagern, Studienleitung vorbehalten.

Der Transfer erfolgt unter der PID, unter der die Daten auch in der lokalen Datenbank gespeichert werden. Die Übermittlung der Daten erfolgt nach standardisierten Workflows. Zwischen den weiteren datenhaltenden Stellen wird eine Vereinbarung zur gemeinsamen Verantwortlichkeit nach Art. 26 DSGVO geschlossen.

Gemäß der Leitlinien für, Gute Epidemiologische Praxis' werden die Erhebungsdaten 10 Jahre lang am IKEB aufbewahrt [34].

Eine Weitergabe der Daten an weitere Institutionen einschließlich Publikation erfolgt ausschließlich in anonymer Form.

12 PUBLIKATION DER ERGEBNISSE

Publikationen in Fachzeitschriften sind vorgesehen. Die Erstellung eines Manuskriptes sowie die Regelung der Autorenschaft erfolgt gemäß den Vorgaben des „International Committee of Medical Journal Editors“ für „Uniform Requirements for Manuscript Submitted to Biomedical Journals“, (<http://www.icmje.org>). In allen Publikationen ist die SANO-EXTEND-Studie im Titel aufzuführen.

Ebenfalls wird ein Abschlussbericht für die DFG erstellt.

13 PROBAND:INNENVERSICHERUNG

Auf eine Proband:innenversicherung oder eine Wegeunfallversicherung für die Patient:innen wird verzichtet. Für alle Ärzt:innen und Angehörige anderer Berufsgruppen bestehen Haftpflichtversicherungen.

14 ETHISCHE GRUNDLAGEN

14.1 Ethikvotum

Vor Beginn der Studie wird ein positives Votum der zuständigen Ethik-Kommission der Universität Würzburg eingeholt sowie für alle Zentren ein Votum der jeweils zuständigen Ethik-Kommissionen.

Für Protokolländerungen, die über bloße technische Modifikationen hinausgehen, wird im Zuge eines Amendements ein erneutes Votum eingeholt. Votumspflichtig sind Änderungen insbesondere dann (aber ohne Beschränkung darauf), wenn Untersuchungen oder Befragungen hinzugenommen oder in entscheidender Weise erweitert werden, oder wenn aus anderen Gründen die Änderung der Proband:inneninformation und/oder -einwilligung notwendig ist.

14.2 Proband:innenaufklärung und -einwilligung

Die Teilnehmer:inneninformation sowie die Einwilligungserklärung finden Sie in der Anlage zu diesem Studienprotokoll (siehe „Patient:inneninformation Datenweitergabe“, „EWE Datenweitergabe“).

Auch die separate Patient:inneninformation und Einwilligung zur Studienteilnahme zum Zwecke der erweiterten telefonischen oder postalische Nachbefragung kann dem Anhang entnommen werden.

Die persönliche Aufklärung und Einholung der Einwilligung zur Studienteilnahme erfolgt durch geschulte Studienmitarbeiter:innen.

Bei der Aufklärung über SANO-EXTEND ist insbesondere auf das Verständnis folgender Punkte zu achten und ggf. durch Rückfragen sicherzustellen:

- Art und Inhalte der Befragung
- Freiwilligkeit der Teilnahme
- Widerrufbarkeit der Einwilligung ohne Nachteile und ohne Angabe von Gründen
- das Recht, weitere Fragen zu stellen
- das Auskunftsrecht über gespeicherte Daten

14.3 Verwendung, Speicherung und Weitergabe der Daten

Die Speicherung und Prozessierung aller Studiendaten erfolgt an den teilnehmenden Institutionen generell unter dem für die Studie vergebenen Pseudonym. Der Schlüssel zu den identifizierenden Daten wird dabei am Untersuchungszentrum unter Verschluss gehalten und

ist nur den Personen zugänglich, die unmittelbar mit der Kontaktierung und Nachverfolgung der Proband:innen befasst sind, und zwar nur zu diesen Zwecken.

Eine Übermittlung der Studiendaten oder von Teilen davon an eine andere Institution im Rahmen wissenschaftlicher Kooperationen darf nur auf Beschluss der Studienleitung und ausschließlich **anonymisiert** erfolgen. Eine Weitergabe zu kommerziellen Zwecken ist ausgeschlossen.

Macht ein Proband oder eine Probandin von seinem oder ihrem Auskunftsrecht Gebrauch, so werden die Angaben mit identifizierenden Daten abgegeben. Die Herausgabe erfolgt nur an den Probanden oder der Probandin selbst (persönlich oder per Post), eine von ihm oder ihr schriftlich ermächtigte Person unter Vorlage der Ermächtigung und eines amtlichen Ausweises mit Lichtbild oder an einen gesetzlichen Vormund unter Vorlage der entsprechenden Dokumente.

Von den angesprochenen Personen, die nicht Proband:innen geworden sind, werden folgende Angaben elektronisch verarbeitet: Geschlecht, Altersgruppe (Dekade), Grund für Nichtteilnahme, Grad der Behinderung nach Schlaganfall. Dies ist notwendig, um in wissenschaftlichen Publikationen den Screeningprozess und eventuelle Selektionen adäquat beschreiben zu können. Diese elektronische Erfassung und Verarbeitung erfolgt ausschließlich **anonym**.

15 LITERATUR

- Bergstrom, L., Irewall, A. L., Soderstrom, L., Ogren, J., Laurell, K., & Mooe, T. (2017). One-Year Incidence, Time Trends, and Predictors of Recurrent Ischemic Stroke in Sweden From 1998 to 2010: An Observational Study. *Stroke*, *48*(8), 2046-2051. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.016815>
- Boulanger, M., Bejot, Y., Rothwell, P. M., & Touze, E. (2018). Long-Term Risk of Myocardial Infarction Compared to Recurrent Stroke After Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*, *7*(2). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007267>
- Cumming, T. B., Packer, M., Kramer, S. F., & English, C. (2016). The prevalence of fatigue after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*, *11*(9), 968-977. <https://doi.org/10.1177/1747493016669861>
- Dhamoon, M., Sciacca, R., Rundek, T., Sacco, R., & Elkind, M. (2006). Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology*, *66*(5), 641-646.
- Eichner, F. A., Schwarzbach, C. J., Keller, M., Haeusler, K. G., Hamann, G. F., Sander, D., Audebert, H. J., Groschel, K., Geis, D., von Bandemer, S., Rucker, V., Schutzmeier, M., Heuschmann, P. U., Grau, A., & Group, S. S. (2021). Trial design and pilot phase results of a cluster-randomised intervention trial to improve stroke care after hospital discharge - The structured ambulatory post-stroke care program (SANO). *Eur Stroke J*, *6*(2), 213-221. <https://doi.org/10.1177/2396987320910596>
- Fine, J. P., & Gray, R. J. (1999). A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American statistical association*, *94*(446), 496-509.
- Groenwold, R. H. H., Donders, A. R. T., Roes, K. C. B., Harrell, F. E., Jr, & Moons, K. G. M. (2011). Dealing With Missing Outcome Data in Randomized Trials and Observational Studies. *American Journal of Epidemiology*, *175*(3), 210-217. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr302>
- Günster, C. (2011). Schlaganfallversorgung in Deutschland - Inzidenz, Wiederaufnahmen, Mortalität und Pflegerisiko im Spiegel von Routinedaten.
- Hackam, D. G., & Spence, J. D. (2007). Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke: a quantitative modeling study. *Stroke*, *38*(6), 1881-1885. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.475525>
- Hackett, M. L., & Pickles, K. (2014). Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke*, *9*(8), 1017-1025. <https://doi.org/10.1111/ijs.12357>
- Hankey, G. J. (2020). Population Impact of Potentially Modifiable Risk Factors for Stroke. *Stroke*, *51*(3), 719-728. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.024154>
- Heuschmann, P., Busse, O., Wagner, M., Endres, M., Villringer, A., Röther, J., Kolominsky-Rabas, P., & Berger, K. (2010). Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurologie*, *37*(07), 333-340. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1248611>
- Heuschmann, P. U., Kircher, J., Nowe, T., Dittrich, R., Reiner, Z., Cifkova, R., Malojcic, B., Mayer, O., Bruthans, J., Wloch-Kopec, D., Prugger, C., Heidrich, J., & Keil, U. (2015). Control of main risk factors after ischaemic stroke across Europe: data from the stroke-specific module of the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol*, *22*(10), 1354-1362. <https://doi.org/10.1177/2047487314546825>
- Jung, T. H., Peduzzi, P., Allore, H., Kyriakides, T. C., & Esserman, D. (2019). A joint model for recurrent events and a semi-competing risk in the presence of multi-level clustering. *Stat Methods Med Res*, *28*(10-11), 2897-2911. <https://doi.org/10.1177/0962280218790107>
- Mohan, K. M., Crichton, S. L., Grieve, A. P., Rudd, A. G., Wolfe, C. D., & Heuschmann, P. U. (2009). Frequency and predictors for the risk of stroke recurrence up to 10 years after

-
- stroke: the South London Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80(9), 1012-1018. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.170456>
- Paciaroni, M., Agnelli, G., Falocci, N., Tsivgoulis, G., Vadikolias, K., Liantinioti, C., Chondrogianni, M., Bovi, P., Carletti, M., Cappellari, M., Zedde, M., Ntaios, G., Karagkiozi, E., Athanasakis, G., Makaritsis, K., Silvestrelli, G., Lanari, A., Ciccone, A., Putaala, J., . . . Caso, V. (2017). Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) Study. *J Am Heart Assoc*, 6(12). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007034>
- Pendlebury, S. T., & Rothwell, P. M. (2009). Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 8(11), 1006-1018. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70236-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70236-4)
- Robinson, R. G., & Jorge, R. E. (2016). Post-Stroke Depression: A Review. *Am J Psychiatry*, 173(3), 221-231. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15030363>
- Rucker, V., Heuschmann, P. U., O'Flaherty, M., Weingartner, M., Hess, M., Sedlak, C., Schwab, S., & Kolominsky-Rabas, P. L. (2020). Twenty-Year Time Trends in Long-Term Case-Fatality and Recurrence Rates After Ischemic Stroke Stratified by Etiology. *Stroke*, 51(9), 2778-2785. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029972>
- Salbach, N. M., Mountain, A., Lindsay, M. P., Blacquiére, D., McGuff, R., Foley, N., Corriveau, H., Fung, J., Gierman, N., Inness, E., Linkewich, E., O'Connell, C., Sakakibara, B., Smith, E. E., Tang, A., Timpson, D., Vallentin, T., White, K., Yao, J., . . . the Canadian Partnership for Stroke, R. (2022). Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Virtual Stroke Rehabilitation Interim Consensus Statement 2022. *Am J Phys Med Rehabil*, 101(11), 1076-1082. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000002062>
- Schneider, K., Heise, M., Heuschmann, P., & Berger, K. (2009). Lebens- und Versorgungssituation von Schlaganfallpatienten [Situation of life and care in patients with a stroke]. *3-Monats-Follow-up des Qualitätssicherungsprojektes Nordwestdeutschland*, 28(03), 114-118. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1628584>
- Schwarzbach, C. J., Eichner, F. A., Pankert, A., Schutzmeier, M., Heuschmann, P. U., & Grau, A. J. (2020). [Stroke aftercare : Treatment reality, challenges and future perspectives]. *Nervenarzt*, 91(6), 477-483. <https://doi.org/10.1007/s00115-020-00909-w> (Schlaganfallnachsorge : Versorgungsrealität, Herausforderungen und Zukunftsperspektiven.)
- Schwarzbach, C. J., Eichner, F. A., Rucker, V., Hofmann, A.-L., Keller, M., Audebert, H. J., von Bandemer, S., Engelter, S. T., Geis, D., Gröschel, K., Haeusler, K. G., Hamann, G. F., Meisel, A., Sander, D., Schutzmeier, M., Veltkamp, R., Heuschmann, P. U., Grau, A. J., Binder, A., . . . Wöhrle, J. (2023). The structured ambulatory post-stroke care program for outpatient aftercare in patients with ischaemic stroke in Germany (SANO): an open-label, cluster-randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*, 22(9), 787-799. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00216-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00216-8)
- Schwarzbach, C. J., & Grau, A. J. (2020). [Complications after stroke : Clinical challenges in stroke aftercare]. *Nervenarzt*, 91(10), 920-925. <https://doi.org/10.1007/s00115-020-00988-9> (Komplikationen nach Schlaganfall : Klinische Herausforderungen in der Schlaganfallnachsorge.)
- Schwarzbach, C. J., Michalski, D., Wagner, M., Winkler, T., Kaendler, S., Elstner, M., Dressing, A., Classen, J., Meisel, A., Grau, A., & Mitglieder Kommission Nachsorge der Deutschen, S.-G. (2022). [Position paper on stroke aftercare of the German Stroke Society-Part 3: structural concepts for future forms of care of stroke aftercare]. *Nervenarzt*, 93(4), 385-391. <https://doi.org/10.1007/s00115-021-01230-w> (Positionspapier Schlaganfallnachsorge der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft - Teil 3: Strukturelle Konzepte für zukünftige Versorgungsformen der Schlaganfallnachsorge.)

-
- Sennfalt, S., Norrving, B., Petersson, J., & Ullberg, T. (2019). Long-Term Survival and Function After Stroke: A Longitudinal Observational Study From the Swedish Stroke Register. *Stroke*, *50*(1), 53-61. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022913>
- Truthmann, J., Busch, M. A., Scheidt-Nave, C., Mensink, G. B., Gosswald, A., Endres, M., & Neuhauser, H. (2015). Modifiable cardiovascular risk factors in adults aged 40-79 years in Germany with and without prior coronary heart disease or stroke. *BMC Public Health*, *15*, 701. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1929-5>
- VanderWeele, T. J. (2019). Principles of confounder selection. *Eur J Epidemiol*, *34*(3), 211-219. <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00494-6>

16 ANHANG

16.1 Zeitplan

	2023		2024		2025				2026					
	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
Studienvorbereitung														
Erstellung Follow-up Befragung und eCRF (SOPs)														
Ethikvoten von allen Zentren														
Schulung studentische Hilfskräfte														
Studiendurchführung														
Erneute Aufklärung und Einwilligung														
Durchführung telefonischer (postalischer) Nachbefragung														
Studienauswertung														
Auswertung Primärendpunkte														
Auswertung Sekundärendpunkte														

16.2 Meilensteine

Nummer	Meilenstein	Zeitraum	Inhalt
1	Administration (Schulung, SOPs, eCRF)	Q3 2023 – Q2 2024	
2.1	≥ 500 Proband:innen zur Rekontaktierung eingeladen	Q2 -Q4 2024	
2.2	≥ 750 Proband:innen zur Rekontaktierung eingeladen	Q1 2025	
2.3	≥ 1000 Proband:innen zur Rekontaktierung eingeladen	Q2 2025	
3.1	≥ 500 Proband:innen Nachbefragung durchgeführt	Q3 2024 – Q1 2025	
3.2	≥ 750 Proband:innen Nachbefragung durchgeführt	Q2 2025	
3.3	≥ 1000 Proband:innen Nachbefragung durchgeführt	Q3 2025	
4	Ende Nachbefragungszeitraum	Q3 2025	
5	Ende Auswertung Daten für die Evaluation	Q4 2026	