
Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Medizinische Fakultät
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Prof. Dr. med. Jens Ricke



Patienteninformation und Einwilligungserklärung
zur Teilnahme an der Studie:

AROMA

Fernwirkung der Radioembolisation hepatischer Malignome auf nicht
bestrahltes Tumorgewebe

Prüfstelle:

Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Medizinische Fakultät
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg

Prüfärzte:

Prof. Dr. med. J. Ricke
Dr. med. M. Powerski
Dr. med. C. Heinze
Fr. Deppe

maciej.powerski@med.ovgu.de
constanze.heinze@med.ovgu.de
Tel.: 0391/67 13030

PATIENTENINFORMATION

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Ihnen hiermit die Teilnahme an der oben genannten Studie vorschlagen.

Auf den folgenden Seiten erhalten Sie Informationen über den Inhalt und die Durchführung der klinischen Studie. Wir bitten Sie um sorgfältige Kenntnisnahme der beiliegenden Informationen und stehen Ihnen für weitere Fragen selbstverständlich jederzeit sehr gerne zur Verfügung.

Diese klinische Prüfung wird in der Klinik für Diagnostische Radiologie und Nuklearmedizin der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität durchgeführt.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keinerlei Nachteile.

1. Warum wird diese Prüfung durchgeführt?

Bei Ihnen wurden entweder ein Primärtumor (hepatozelluläres Karzinom/Leberzellkrebs) oder Tumorabsiedlungen in der Leber diagnostiziert, die von einem bösartigen Tumor ausgehen. Das individuelle Therapieregime sieht für Sie eine zweizeitige Behandlung der Lebermetastasen mittels Radioembolisation des einen Leberlappens und Hochdosis-Brachytherapie (Kurzstanzstrahlentherapie) der Metastasen des anderen Leberlappens vor. Die Behandlung ist für Sie individuell gewählt und erfolgt **unabhängig** von der hier vorgestellten Studie, welche die Therapie lediglich begleitet.

Ihre anstehende Therapie:

Aufgrund der Verteilung der Tumorherde in der Leber sind zwei verschiedene Behandlungen für Sie vorgesehen. Vereinfacht gesehen, eignet sich die Radioembolisation besser zur Behandlung von mehreren, diffusen Läsionen in einem Leberlappen, wohingegen die Brachytherapie eher bei lokalisierten, einzelnen Metastasen anzuwenden ist.

Der erste Teil Ihrer Therapie besteht aus der Yttrium-90-Radioembolisation (SIRT), dabei handelt es sich um eine nuklearmedizinische Therapie, hierbei werden winzige radioaktive Kügelchen ("Mikrosphären") in das Tumorgewebe der Leber eingebracht. Hierfür wird ein kleiner Katheter (Schlauch) von der Leiste aus in die Leberarterie (Leberschlagader) gelegt und darüber werden mehrere Millionen dieser kleinen Kügelchen direkt in den zu behandelnden Leberlappen verabreicht. Von dort sendet das in den Kügelchen enthaltene radioaktive Element Yttrium-90 über mehrere Tage hinweg (physikalische Halbwertszeit ca. 64 Stunden) eine Strahlung mit maximal 11 Millimeter Reichweite, aber hoher lokaler Strahlenwirkung auf den Tumor aus. Nach der Verabreichung der Kügelchen wird der Katheter umgehend entfernt.

Bevor die eigentliche Radioembolisation erfolgen kann, wird zur Vorbereitung (im Rahmen eines separaten Krankenhausaufenthaltes) zunächst ein Testeingriff (Evaluationsangiographie) vorgenommen, bei dem gegebenenfalls einzelne Gefäße verschlossen werden um zu gewährleisten, dass die radioaktiven Kügelchen sich ausschließlich in dem zu behandelnden

Leblappen anreichern. Während des Testeingriffes wird eine schwach radioaktive Substanz, Technetium-99m-MAA (Tc-99m-MAA) gespritzt, um Aufschlüsse über den zu erwartenden Therapieerfolg oder eventuelle Hindernisse für die eigentliche Therapie mit Yttrium-90 zu erkennen. Diese Substanz enthält keine schädigende Strahlung.

Wenn sich keine Kontraindikationen für die Durchführung der Therapie ergaben, kann die Radioembolisation in der Regel etwa 1-2 Wochen später erfolgen.

Im zweiten Teil der Therapie(etwa 4-6 Wochen nach der Radioembolisation) werden die, zu diesem Zeitpunkt noch nicht behandelten Herde im zweiten Leberlappen mittels Brachytherapie behandelt. Dazu werden Katheter (Röhrchen mit dem Durchmesser eines Strohhalmes) bildgestützt, d.h. unter computertomographischer und kernspintomographischer Kontrolle, direkt in die Lebertumore eingebracht. Dies erfolgt in örtlicher Betäubung und Sedierung. Über die durch die Haut eingebrachten Katheter (Anzahl variabel), wird im Anschluss eine radioaktive Quelle eingebracht und das Tumorgewebe direkt bestrahlt und abgetötet. Die Länge der Prozedur ist abhängig von der zu behandelnden TumorgroÙe, beläuft sich aber zumeist auf 1-3 Stunden. Direkt nach der Bestrahlung werden die Katheter wieder entfernt.

Die genaue Prozedur der beiden Therapien wird der Stationsarzt mit Ihnen am Aufnahmetag besprechen, Sie werden dann auch die Möglichkeit haben Fragen oder Bedenken, die im Zusammenhang mit dem Eingriff stehen, zu äußern.

Hypothesen:

In sehr seltenen Fällen kann beobachtet werden, dass nach Strahlenbehandlung eines Tumors nicht nur der behandelte Herd schrumpft, sondern auch nicht behandelte Metastasen an anderen Lokalisationen des Körpers - zumindest zeitweise - kleiner werden. Man führt dies darauf zurück, dass durch den therapiebedingten Zerfall der Krebszellen Bestandteile im Körper freigesetzt werden, die eine Immunreaktion (Abwehrmechanismus) gegen noch "lebendige" Krebszellen auslösen - die Überlegung kommt am ehesten dem Nahe, was einer Impfung entspricht. Das Korrelat einer solchen Abwehrreaktion sind weiÙe Blutkörperchen (Lymphozyten), die man in so einem Fall im Tumorgewebe nachweisen kann (*positiver abscopal effect*).

Andererseits kann es, ebenfalls in sehr seltenen Fällen nach Strahlenbehandlung zu einem beschleunigten Tumorwachstum von nicht behandelten Tumoranteilen kommen. Die Ursache hierfür könnten leberregenerative Substanzen sein, die zufälligerweise bei ungünstiger Tumorbilogie nicht nur regenerativ für Leberzellen, sondern auch wachstumsfördernd auf Tumorgewebe sein könnten. Diese Substanzen, auch Wachstumsfaktoren genannt, lassen sich im Blut nachweisen. Die zu den Wachstumsfaktoren passenden Rezeptoren findet man im Tumorgewebe (*negativer abscopal effect*).

Bei der hier vorgestellten Studie geht es darum, Grundlagenwissen (Basiswissen) zu schaffen, ob derartige "*abscopal effects*" (positiv oder negativ) im Menschen tatsächlich stattfinden. Aufgrund der Besonderheit ihrer Behandlung - durch die Zweizeitigkeit und die Kombination von Radioembolisation und Hochdosis-Brachytherapie - besteht die einmalige Gelegenheit Blut- und

Gewebeproben vor und in einem Zeitraum nach der Behandlung auf genau diese Prozesse hin zu untersuchen.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei der Teilnahme beachten?

Die Studie erfordert keine zusätzlichen Krankenhausbesuche - die vier Aufenthalte in unserer Klinik (drei stationär, einer ambulant) erfolgen im Rahmen Ihrer zweizeitigen Behandlung und einer Kontrolllaboruntersuchung zwei Wochen nach Radioembolisationstherapie.

Während des ersten Besuchs werden am Aufnahmetag alle für die Therapie nötigen Untersuchungen durchgeführt: Bildgebung (CT, MRT) und Laboruntersuchungen.

Am nächsten Tag erfolgt die Evaluationsangiographie, um zu prüfen ob die Radioembolisation für Sie die richtige Therapieform darstellt und am Folgetag ist dann bereits die Entlassung vorgesehen.

Nach etwa 1-2 Wochen werden Sie zur ersten Therapie (Radioembolisation) aufgenommen. Es erfolgt die routinemäßige, bioptische Diagnosesicherung, in deren Rahmen auch die, für die Studie nötigen Proben entnommen werden (hierbei handelt es sich um einen 1x20mm messenden Tumorgewebezyylinder). Am Tag darauf ist die einseitige Radioembolisation und für gewöhnlich nach weiteren zwei Tagen die Entlassung geplant.

Zwei Wochen nach erster Therapie werden Sie ambulant zur Laborkontrolle einbestellt. Auch hier erfolgt im Rahmen des Routinelabors eine Blutprobenentnahme für Studienzwecke.

Nach weiteren 2-4 Wochen folgt die Therapie des zweiten Leberlappens mittels Hochdosis-Brachytherapie. Während der Einlage der Therapiekatheter erfolgt zu Studienzwecken die Entnahme einer zweiten histologischen Probe aus dem zu behandelnden Tumor (1x20mm messender Tumorgewebezyylinder; der für die Therapie nötige Katheter hat einen Durchmesser von ca. 3 mm). Auch nach dieser Behandlung sind für gewöhnlich zwei Tage Aufenthalt vorgesehen.

Die weiteren Besuche an der Klinik entsprechen dem gewöhnlichen Nachsorgeverlauf - alle 3 Monate mittels Leber-MRT und alle 6 Monate mittels Ganzkörper-CT. Während dieser Besuche erhalten Sie routinemäßig eine Laborkontrolle bei der auch zu Studienzwecken bis 12 Monate nach letzter Therapie Blutproben entnommen werden.

3. Nachsorgeuntersuchungen

Alle lebertherapierten Patienten der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin erhalten Studienunabhängig im 3 Monatsintervall nach abgeschlossener Therapie eine Verlaufskontrolle mittels Leber-MRT, bzw. alle 6 Monate eine CT Thorax/Abdomen. Vor diesen Untersuchungen wird jeweils ein Routinelabor durchgeführt. Alle Untersuchungen erfolgen am Universitätsklinikum Magdeburg.

4. Gibt es Risiken wenn ich mich für die Teilnahme an der Studie entscheide?

Die Entnahme der Blut- und Gewebeproben erfolgt entweder im Rahmen der Routine (alle Blutentnahmen und die erste Biopsie) oder im Rahmen der Hochdosis-Brachytherapie aus dem Stichkanal für die Katheteranlage (zweite Biopsie). Der Brachytherapiekatheter hat einen Durchmesser von ca. 3 mm, die entnommene Probe ca. 1 mm, so dass es durch den Kathetervorschub immer zur Tamponade des Kanals kommt. Durch die Studie entsteht somit neben den möglichen Therapie-assoziierten Komplikationen kein zusätzliches Risiko.

5. Andere Behandlungen während der Studie

Es ist wichtig, dass Sie Ihren Studienarzt über andere Behandlungen oder Medikamente informieren, die Sie ggf. erhalten. Dazu zählen auch rezeptfreie Medikamente, frei erhältliche Medikamente, Vitamine, pflanzliche Mittel, ergänzende Medikamente, Akupunktur oder andere alternative Heilmittel. Insbesondere bitten wir Sie, uns zu informieren, falls immunsupprimierende Medikamente eingenommen werden (z.B. Cortison).

Sie müssen Ihren Arzt auch darüber informieren, wenn sich im Laufe der Studienteilnahme irgendetwas in Bezug auf die oben genannten Punkte ändert.

Sobald Sie an der Studie teilnehmen, müssen Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie neue Medikamente einnehmen.

6. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen Ihnen keine zusätzlichen Kosten.

7. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Prüfung mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein könnten, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

8. Kann meine Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig beendet werden?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

9. Was geschieht mit meinen Daten?

Die Blut- und Gewebeproben werden anonymisiert aufbewahrt und 2 Jahre nach Abschluss der Studie vollständig vernichtet.

Die Bildserien vor, während und nach der Therapie werden nach Abschluss der Prüfung pseudonymisiert 10 Jahre aufbewahrt. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und / oder Buchstabencode.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

10. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit den auf Seite 1 genannten Prüfärzten.

Prüfzentrum:
Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Magdeburg
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg

Studienrelevante Tel-Nr.:

0391/6714426 Studiensekretariat

Einwilligungserklärung AROMA

(Diese Erklärung muss vom Patienten persönlich und von der Person, die das Informationsgespräch zur Einwilligung geführt hat, unterschrieben und datiert werden.)

Ich, der/die Unterzeichnende

bestätige hier, dass ich von Herrn/Frau Dr. med.
zufriedenstellende Erklärungen zu der genannten Studie und zum Inhalt des
beiliegenden Informationsblattes erhalten habe. Ein Informationsblatt wurde mir
zeitgerecht übergeben.

Ich hatte Gelegenheit, diese Erklärungen zu besprechen und alle notwendigen Fragen
zu stellen, auf die ich zufriedenstellende Antworten erhalten habe. Des Weiteren hatte
ich Gelegenheit, Informationen zu Einzelheiten der Studie sowie die Nutzung der Daten
für wissenschaftliche Zwecke von einer mir vertrauten Person einzuholen.

Infolgedessen erkläre ich mich freiwillig zur Teilnahme bereit. Ich habe die Bedeutung
der Anfrage und die damit verbundenen Risiken und Nutzen verstanden. Ich verstehe,
dass ich das Recht habe, jederzeit aus der Studie zurückzutreten.

Unterschrift (Patient)

Name in Druckbuchstaben

Datum (TT/MM/JJJJ)

Unterschrift (Prüfarzt)

Name in Druckbuchstaben

Datum (TT/MM/JJJJ)

(Wenn der Patient nicht lesen oder schreiben kann, muss ein unabhängiger Zeuge, der in keiner
Beziehung zum Prüfarzt oder Sponsor steht, während des gesamten Informations-
/Einwilligungsgesprächs anwesend sein. Der Zeuge/die Zeugin muss die Information und die
Einwilligungserklärung persönlich unterschreiben und datieren, nachdem das Formular und andere
schriftliche Informationen dem Probanden vorgelesen und erklärt wurden und dieser seine/ihre mündliche
Zustimmung zur Teilnahme an der Studie gegeben hat.)

In diesem Fall:

Ich, der/die Unterzeichnende:

bezeuge hiermit, dass Herr/Frau Dr. med. Herrn/Frau
..... die Merkmale der oben genannten Studie laut Inhalt des beiliegenden
Informationsblattes ausführlich erklärt hat und dass dem oben genannten Probanden
Gelegenheit zum Stellen aller von ihm/ihr als notwendig befundenen Fragen eingeräumt wurde
und dass er/sie sich freiwillig zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt hat.

Datum: Unterschrift des unabhängigen Zeugen:

Datum: Unterschrift des informierenden Arztes.