



- Patienteninformation -

Cyberknife-basierte Radiochirurgie für Patienten mit 4-15 Hirnmetastasen verglichen mit einer Ganzhirn- Radiotherapie oder alleiniger Supportivtherapie ohne Radiotherapie – Eine prospektive randomisierte Auswertung von Wirksamkeit und Toxizität

The CyberChallenge Trial
**How much is too much - what is the role of Cyberknife radiosurgery in
patients with multiple brain metastases?**

Informationsschrift für Patientinnen und Patienten

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir laden Sie ein, an der nachfolgend beschriebenen Studie teilzunehmen.

Bei Ihnen wurde im Rahmen einer onkologischen Erkrankung die Diagnose einer Hirnmetastasierung gestellt und die mit Ihnen die Vor- und Nachteile einer Bestrahlung dieser Hirnmetastasen wurden mit Ihnen besprochen. Für die Bestrahlung von Hirnmetastasen kommen die sogenannte konventionellen fraktionierten Ganzhirnbestrahlung als Standardverfahren oder die sogenannte stereotaktischen Hochpräzisionsbestrahlung einzelner oder vieler Hirnmetastasen als neues Verfahren in Betracht. Bei einer stereotaktischen Bestrahlung (auch Radiochirurgie genannt) wird mithilfe moderner Hochpräzisionstechnik eine hohe Strahlendosis im Zielbereich unter bestmöglicher Schonung des umliegenden gesunden Hirngewebes angestrebt. Sehr gut erforscht ist dieses Verfahren für bis zu

Direktionssekretariat
Tel. +49 6221 56-8201/02/03
Fax +49 6221 56-5353

juergen.debus@
med.uni-heidelberg.de



www.klinikum.uni-
heidelberg.de/strahlentherapie

3 Hirnmetastasen. Erste, besonders vielversprechende Daten wurden in der letzten Zeit für bis zu 10 Hirnmetastasen veröffentlicht. Wir sehen großes Potential in dieser Hochpräzisionstechnik. Nun möchten wir mit dieser Studie eine eindeutige wissenschaftliche Grundlage für die Beantwortung der Frage schaffen, ob diese Hochpräzisionstechnik für die Anwendung bei bis zu 15 Hirnmetastasen vorteilhaft gegenüber der Standardtherapie ist beziehungsweise welche Gruppen besonders profitieren.

Hintergrund und Zweck der Studie:

Am Standort Heidelberg ist die Radiochirurgie in einer oder mehreren Sitzungen etablierter Standard zur Therapie von bis zu drei beziehungsweise vier Hirnmetastasen, bei mehr als vier Hirnmetastasen gilt die Ganzhirnbestrahlung als Goldstandard in der Behandlung dieser. Neuere Erkenntnisse geben Hinweise darauf, dass diese Hochpräzisionstechnik auch bei weit mehr Hirnmetastasen möglich ist und die betroffenen Patienten möglicherweise von diesen Vorteilen profitieren könnten. Dies ist einer der in Aspekten, die in dieser Studie getestet werden sollen. Durch ihre hohe Präzision können in einer bis wenigen Sitzungen hohe Strahlendosen gegen die Tumorzellen angewendet werden während gleichzeitig das gesunde Hirngewebe geschont wird und nur sehr wenig Strahlung ausgesetzt ist. Im Unterschied dazu werden bei der Ganzhirnbestrahlung mittlere Strahlendosen gleichmäßig über das gesamte Hirngewebe hinweg angewendet. Daraus ergeben sich die Vor- und Nachteile der beiden Verfahren: Die Radiochirurgie birgt eine höhere Chance die sichtbaren Hirnmetastasen abzutöten ohne das weiter entfernt liegende gesunde Hirngewebe zu schädigen, wirkt jedoch nicht gegen weiter entfernt liegende unsichtbare (mikroskopische) Tumorzellen. Weiterhin können die hohen Strahlendosen im direkt angrenzenden gesunden Hirngewebe potentiell Schäden verursachen - je mehr Hirnmetastasen man mittels Radiochirurgie bestrahlt, desto höher ist dieses Risiko. Bei der Ganzhirnbestrahlung hingegen kann man auch verstreute unsichtbare (mikroskopische) Tumorzellen behandeln, die Wirksamkeit für die sichtbaren Hirnmetastasen ist durch die mittlere Strahlendosis aber vermutlich etwas geringer. Zudem führen die mittleren Strahlendosen über das gesamte Gehirn hinweg auch potentiell zu Nebenwirkungen. Mögliche Nebenwirkungen bei beiden Verfahren sind u.a. Haarverlust, Kopfschmerzen, Hirndruck und Einschränkungen der geistigen Leistungsfähigkeit, Konzentration und Merkfähigkeit sowie neurologische Symptome (Beeinträchtigungen bestimmter Hirnfunktionen). Diese Nebenwirkungen treten jedoch bei beiden Verfahren nur gelegentlich auf und sind meistens nur mild ausgeprägt. Es wird vermutet, dass Nebenwirkungen bei einer Radiochirurgie insgesamt eventuell seltener oder in geringerer Ausprägung auftreten könnten als bei der Ganzhirnbestrahlung. Gleichzeitig besteht die Hoffnung, dass das Tumorwachstum im Gehirn mindestens genauso gut eingedämmt oder verhindert wird als bei der Ganzhirnbestrahlung - letztlich wissen wir beides aber noch nicht.

Daher soll im Rahmen dieser Studie untersucht werden, ob Patienten mit 4-15 Hirnmetastasen bei Anwendung der Radiochirurgie unter weniger Nebenwirkungen leiden bei gleich guter Tumorkontrolle, verglichen mit der Ganzhirnbestrahlung als Therapiestandard.

In dieser Studie soll die Hälfte der Patienten Radiochirurgie und die andere Hälfte der Patienten die Ganzhirnbestrahlung als Standardtherapie erhalten. Die Zuteilung eines jeden Studienteilnehmers zu einer der beiden Therapiegruppen erfolgt zufällig (Randomisierung).

So soll Herausgefunden werden, mit welcher Behandlung die Ausbreitung der Tumorerkrankung im Gehirn und die damit verbundene Verschlechterung der Lebensqualität länger verzögert oder besser verhindert werden kann und mit welcher Technik weniger Nebenwirkungen auftreten. Wir möchten auch herausfinden, ob es vielleicht bestimmte Patientengruppen gibt, bei denen die eine oder andere Therapie besonders gut oder schlecht abschneidet. Hierzu ist bislang nichts bekannt. Sie können auch mitmachen, wenn Sie sich gegen eine Bestrahlung entscheiden sollten. Dann verwenden wir die Daten um zu untersuchen, wie sich der Verzicht auf eine Bestrahlung z.B. auf die Lebensqualität und den Erkrankungsverlauf auswirkt.

Freiwilligkeit / Rücktritt

Die Teilnahme an der Studie erfolgt freiwillig. Falls Sie teilnehmen möchten, bitten wir Sie, die beiliegende Einwilligungserklärung zu unterschreiben. Sie können diese Einwilligung jederzeit schriftlich oder mündlich ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen. Wenn Sie Ihre Einwilligung widerrufen möchten, wenden Sie sich bitte an die Studienleitung oder das Sie behandelnde Personal. Bei einem Widerruf können Sie entscheiden, ob die von Ihnen studienbedingt erhobenen Daten gelöscht und erstellten Aufnahmen vernichtet werden sollen oder weiterhin für die Zwecke der Studie verwendet werden dürfen. Auch wenn Sie einer weiteren Verwendung zunächst zustimmen, können Sie nachträglich Ihre Meinung noch ändern und die Löschung der Daten und Aufnahmen verlangen; wenden Sie sich dafür bitte ebenfalls an die Studienleitung oder das Sie behandelnde Personal. Beachten Sie, dass Daten, die bereits in wissenschaftliche Auswertungen eingeflossen sind oder Daten und Aufnahmen, die bereits anonymisiert wurden, nicht mehr auf Ihren Wunsch gelöscht / vernichtet werden können.

Ablauf der Studie:

Die Studie erfolgt in einem Parallelgruppendesign, d.h. alle Patienten werden zunächst zufällig auf zwei Gruppen im Verhältnis 1:1 aufgeteilt (Arm A: Radiochirurgie als neues Therapieverfahren, Arm B: Ganzhirnbestrahlung als Standardtherapieverfahren). Die entsprechende Gruppe wird dem Patienten unmittelbar nach der Zuteilung bekannt gegeben. Im Rahmen der Therapieplanung findet routinemäßig eine MRT- sowie eine CT-Untersuchung des Schädels statt und die jeweilige Therapie wird gemäß aktuellen Standards dreidimensional geplant. Vor der ersten Bestrahlung findet eine klinische Eingangsuntersuchung statt. In diesem Rahmen werden verschiedene Faktoren, die zur Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellung nötig sind, erfasst. Dazu gehört eine studienbedingte neurologische/neurokognitive Untersuchung, Fragen zu aktuellem Befinden und eventuellen

Beschwerden. Die Untersuchung dauert etwa eine halbe Stunde. Die Standardtherapie (Ganzhirnbestrahlung, Arm B) erfolgt in einer und die studienbedingte Bestrahlung (Radiochirurgie, Arm A) in bis zu zehn Sitzungen, je nach Anzahl, Größe und Lokalisation der zu bestrahlenden Metastasen. Der geschilderte Ablauf von Bestrahlungsplanung und Ganzhirnbestrahlung ist etablierter Standard und würde auch außerhalb der Studie wie beschrieben angewandt werden. Eine erste bildgebende und klinische Nachsorge erfolgt sechs bis acht Wochen nach Therapieabschluss und im Anschluss alle drei Monate. Der Zeitraum der Nachbeobachtung im Rahmen der Studie beträgt 24 Monate. Neben der Erfassung des aktuellen Befindens und eventueller Symptome mittels klinischer Untersuchung und Fragebögen, werden die Ergebnisse der MRT-Nachsorgeuntersuchungen ausgewertet. Des Weiteren werden auch Informationen zu bei Ihnen bestehenden Begleitmedikamentationen in die Auswertung mit einbezogen.

Sollten sich im Rahmen der Nachsorge neue Metastasen zeigen, wird die Therapie so oft wiederholt, wie es technisch und klinisch möglich und sinnvoll ist und es die Dosisbelastung des gesunden Gewebes zulässt. So soll die Ausbreitung der Tumorerkrankung im Gehirn und die damit verbundene Verschlechterung der Lebensqualität so lange wie möglich verzögert werden.

Mögliche Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen:

Die möglichen Nebenwirkungen entsprechen denen einer regulär durchgeführten Bestrahlung am Gehirn. Beispiele hierfür sind Kopfschmerzen, Schwindel, Schwellung im Hirngewebe oder Verschlechterung von Konzentration- und Merkfähigkeit. Über diese Nebenwirkungen werden Sie separat aufgeklärt. Es gibt aktuell keinen Hinweis darauf, dass es durch die radiochirurgische Behandlung von mehreren Metastasen zu einer höheren Rate an Therapienebenwirkungen käme, wenn über alle Therapien hinweg die Toleranzdosen des gesunden Gewebes eingehalten werden. Das Auftreten von Nebenwirkungen wird als Teil der Studie erfasst und fließt in die Auswertung ein.

Die Dosisbelastung im Normalgewebe unterliegt in der Studie vergleichbaren Sicherheitsbeschränkungen wie im Rahmen der Standardbehandlung und ist damit ähnlich.

Sollten Sie sich für eine Teilnahme an dieser Studie entscheiden weisen wir Sie darauf hin, dass die Notwendigkeit der Anwendung sicherer Verfahren zur Verhütung einer Schwangerschaft (Pear Index <1%) besteht. Als sichere Verfahren gelten z.B. sexuelle Abstinenz, östrogen- und gestagenhaltige Kontrazeptiva (z.B. Pille, Hormonspirale), Vasektomie (Sterilisation des Mannes) oder Kupferspirale. Es sollte ggf. ein Frauenarzt oder eine Frauenärztin zu Rate gezogen werden.

Möglicher Nutzen aus Ihrer Teilnahme an der Studie:

Durch Ihre Studienteilnahme können Sie dazu beitragen, dass die Radiochirurgie als schonende Radiotherapietechnik bei Patienten mit mehreren Hirnmetastasen standardisiert eingesetzt wird, falls mit dieser Studie gezeigt werden könnte, dass mit der Radiochirurgie eine vergleichbare Tumorkontrolle bei geringerem Nebenwirkungsprofil erreicht wird. Vor diesem Hintergrund ist der angenommene Nutzen für Sie höher einzuschätzen als die Risiken, da vermutet wird, dass die Radiochirurgie als neue Therapie der Ganzhirnbestrahlung als Standardtherapie überlegen sein könnte.

Zufallsbefunde

Es können sich mittels der angewendeten Bildgebung Hinweise auf bestehende (oder erst in Zukunft auftretende) Erkrankungen ergeben, die nicht im Zusammenhang mit den Zielen der Studie stehen (Zufallsbefunde). Wir werden Sie auf Wunsch über solche Befunde informieren. Jedoch kann die Mitteilung von Zufallsbefunden für Ihre weitere Lebensführung unter Umständen weitreichende, auch negative, Konsequenzen haben. Zum Beispiel kann sich für Sie die Verpflichtung ergeben, diese Informationen beim Abschluss einer Versicherung oder im Rahmen einer Gesundheitsuntersuchung im Hinblick auf die Erlangung einer Beamtenstelle anzugeben. Nicht zuletzt wegen dieser potenziell negativen Konsequenzen, sondern bereits aufgrund des verfassungsrechtlich verbürgten Rechts auf Nichtwissen, ist die Entscheidung über den Umgang mit entsprechenden Befunden Ihnen überlassen. Wenn Sie also nicht über Zufallsbefunde oder lediglich über solche, bei denen voraussichtlich die Möglichkeit der Verhinderung oder frühzeitigen Behandlung von Erkrankungen besteht, informiert werden möchten, kreuzen Sie bitte die entsprechende Option im Rahmen der Einwilligungserklärung an.

Datenschutz:

Die ärztliche Schweigepflicht und datenschutzrechtliche Bestimmungen werden eingehalten. Während der Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter¹ Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls an andere Abteilungen des Universitätsklinikums Heidelberg weitergegeben. Die Studienleitung wird alle angemessenen Schritte unternehmen, um den Schutz Ihrer Daten gemäß den Datenschutzstandards der Europäischen Union zu gewährleisten. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur im Fall der Notwendigkeit einer Einsicht in die Daten durch autorisiertes Personal. Sobald es nach dem Forschungs- oder Statistikzweck möglich ist, werden die personenbezogenen Daten anonymisiert². Die während der Studie erhobenen Daten werden nach Studienabschluss für 30 Jahre aufbewahrt. **Die Aufnahme mit Bild gebenden Verfahren werden ausschließlich für diese Studie verwendet. Alle studienbedingte Aufnahmen werden bei Abschluss der Studie vernichtet.**

Die von Ihnen zur Verfügung gestellten oder im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden primär für die in dieser Informationsschrift dargelegten Fragestellungen verwendet. In Zukunft können jedoch weitere Untersuchungen mit diesen Daten erforderlich werden, die im Rahmen anderer Forschungsvorhaben behandelt werden. Die genauen Fragestellungen können jedoch zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht konkret benannt werden. Der Forschungszweck wäre jedoch auf folgende Krankheiten / folgende Forschungsgebiete begrenzt: Hirnmetastasen. Diese künftigen Forschungsvorhaben werden von der jeweils zuständigen Ethikkommission separat beraten. Eine erneute Aufklärung und Einwilligung Ihrerseits wird nicht erfolgen. Sie haben das Recht, vom Verantwortlichen (s.u.) Auskunft über die von Ihnen gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen. Ebenfalls können Sie die Berichtigung unzutreffender Daten sowie die Löschung der Daten oder Einschränkung deren Verarbeitung verlangen.

¹ „Pseudonymisierung“ ist die Verarbeitung personenbezogener Daten in einer Weise, dass die personenbezogenen Daten ohne Hinzuziehung zusätzlicher Informationen („Schlüssel“) nicht mehr einer spezifischen betroffenen Person zugeordnet werden können. Diese zusätzlichen Informationen werden dabei gesondert aufbewahrt und unterliegen technischen und organisatorischen Maßnahmen, die gewährleisten, dass die personenbezogenen Daten nicht einer identifizierten oder identifizierbaren natürlichen Person zugewiesen werden.

² „Anonymisierung“ ist das Verändern personenbezogener Daten in der Weise, dass die betroffene Person nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Kosten- oder Zeitaufwand identifiziert werden kann.

Der Verantwortliche für die studienbedingte Erhebung personenbezogener Daten ist:

Dr. Tanja Eichkorn

Tel.: 06221 / 56 8202

Fax: 06221 / 56 5353

email: Strahlentherapie@med.uni-heidelberg.de

Zudem ist es Ihnen möglich sich über den allgemeinen Ausgang und die allgemeinen Ergebnisse der Studie zu informieren, dazu wenden Sie sich bitte auch an Fr. Dr. Eichkorn.

Bei Anliegen zur Datenverarbeitung und zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen können Sie sich an folgenden Datenschutzbeauftragten der Einrichtung wenden:

Dr. iur. Regina Mathes, 06221/56-7036
Datenschutzbeauftragter des Universitätsklinikums Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 672
69120 Heidelberg

Im Falle einer rechtswidrigen Datenverarbeitung haben Sie das Recht, sich bei folgender Aufsichtsbehörde zu beschweren:

Der Landesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit Baden- Württemberg
Postfach 10 29 32, 70025 Stuttgart
Königstraße 10a, 70173 Stuttgart
Tel.: 0711/61 55 41 – 0
Fax: 0711/61 55 41 – 15
E-Mail: poststelle@lfdi.bwl.de
Internet: <http://www.baden-wuerttemberg.datenschutz.de>

Für die Zwecke der Studie ist es nützlich, auch Daten aus Ihrer Krankenakte bei Ihren behandelnden Ärzten / Ihrem Hausarzt einzubeziehen. Wir möchten Sie bitten, einer auszugsweisen Weitergabe der unten näher spezifizierten Daten an die Studienleitung zuzustimmen und Ihre behandelnden Ärzte / Ihren Hausarzt insoweit von der Schweigepflicht zu entbinden: Gesundheitsdaten und Bildung zum Verlauf der Erkrankung und Gesundheitsdaten, die potentiell auf die Behandlung zurückzuführen sind.

Ihre Ansprechpartnerin für Fragen und Informationen im Rahmen der Studie ist:

Dr. Tanja Eichkorn

Studienarzt/Studienkoordinator

Radioonkologie und Strahlentherapie

Tel.: 06221 / 56 8202

Fax: 06221 / 56 5353

email: Strahlentherapie@med.uni-heidelberg.de

Für Ihre Teilnahme an der klinischen Studie sind wir Ihnen sehr dankbar!