



UNIVERSITÄTS KLINIKUM HEIDELBERG

RadioOnkologie und Strahlentherapie | Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400 | 69120 Heidelberg

Prof. Dr. Dr. Jürgen Debus

Ärztlicher Direktor
RadioOnkologie u. Strahlentherapie
-Czernylinik-

Teilnehmerinformation zur CYBER-SPACE Studie – Cyberknife-basierte Radiochirurgie für Patienten mit mittels SPACE- oder MPRAGE-Sequenz diagnostizierten Hirnmetastasen – Eine prospektive randomisierte Auswertung von Wirksamkeit und Toxizität

(Version 1.2) 02.05.18

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 Empfehlung zur sog. stereotaktischen Hochpräzisionsbestrahlung einer oder mehrerer Hirnmetastasen ausgesprochen. Bei einer stereotaktischen Bestrahlung (auch Radiochirurgie genannt) wird mithilfe moderner Hochpräzisionstechnik eine hohe Strahlendosis im Zielbereich unter bestmöglicher Schonung des umliegenden gesunden Hirngewebes angestrebt. Diese Bestrahlungstechnik steht im Kontrast zur konventionellen fraktionierten Ganzhirnbestrahlung, welche ebenfalls bei Hirnmetastasen zum Einsatz kommt.

Hintergrund und Zweck der Studie:

Die Radiochirurgie in einer oder mehreren Sitzungen ist etablierter Standard zur Therapie von bis zu vier Hirnmetastasen. Nach neueren Erkenntnissen und in Einzelfällen kann sie auch bei bis zu zehn Hirnmetastasen eingesetzt werden. Dies ist einer der Aspekte, die in dieser Studie getestet werden sollen. Durch ihre hohe Präzision und die Schonung des gesunden Hirngewebes ist die

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

Radiochirurgie gegenüber der Ganzhirnbestrahlung, welche im Rahmen dieser Studie nicht zum Einsatz kommt, i.d.R. eine nebenwirkungsärmere Therapiemethode. Mögliche Nebenwirkungen durch die Ganzhirnbestrahlung sind u.a. Haarverlust, Kopfschmerzen, Hirndruck und Einschränkungen der geistigen Leistungsfähigkeit, Konzentration und Merkfähigkeit. Diese Nebenwirkungen treten bei einer Radiochirurgie nicht oder in geringerer Ausprägung auf als bei der Ganzhirnbestrahlung.

Im Rahmen dieser Studie soll versucht werden, durch eine einzelne oder wiederholte Sitzungen der Radiochirurgie bis zu 10 Hirnmetastasen im ersten Therapiezyklus und in eventuell notwendigen Folgezyklen zu therapieren. So soll die Ausbreitung der Tumorerkrankung im Gehirn und die damit verbundene Verschlechterung der Lebensqualität so lange wie möglich verzögert werden.

Die Therapieplanung und Nachsorge erfolgen im Rahmen dieser Studie mithilfe hochsensitiver MRT-Bildgebungen. Hierfür stehen verschiedene Messtechniken zur Verfügung:

- **MPRAGE-Sequenz:** Sie stellt den etablierten Standard zur Diagnostik von Hirnmetastasen dar und ist eine hochsensitive, dreidimensionale kontrastmittelgestützte MRT-Sequenz.
- **SPACE-Sequenz:** Sie ist eine neuere, für kleinste Veränderungen am Hirngewebe hochsensitive Sequenz und wird in der Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie seit 2016 ebenfalls zur Diagnostik von Hirnmetastasen eingesetzt. Auch sie ist eine dreidimensionale, kontrastmittelgestützte MRT-Sequenz. Im Rahmen dieser Studie gilt es Ziel, ihren Stellenwert in Diagnostik und Therapieplanung im Vergleich zur MPRAGE-Sequenz zu testen.

In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass es mithilfe der SPACE-Sequenz möglich sein könnte, bereits kleinste Hirnmetastasen früher zu entdecken und therapeutisch anzugehen, bevor diese Symptome verursachen. Andererseits gibt es bisher keine vergleichenden Studien, welche einen Vorteil einer solchen intensivierten Therapie zeigen. Die aktuelle Studie sieht vor, die Hälfte der Teilnehmer mithilfe und gemäß der MPRAGE-Sequenz zu diagnostizieren und zu therapieren, die andere Hälfte mithilfe und gemäß der SPACE-Sequenz. So soll geprüft werden, ob mithilfe der SPACE-Sequenz kleinste Metastasen tatsächlich früher festgestellt werden können und ob die frühzeitige Therapie dieser Metastasen für den Patienten einen Vorteil erbringt oder eine zusätzliche Belastung darstellt. Die Zuteilung eines jeden Studienteilnehmers zu einer der beiden Therapiegruppen erfolgt zufällig (Randomisierung).

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: Diagnostik und Therapie nach SPACE-Sequenz, Arm B: Diagnostik und Therapie nach MPRAGE-Sequenz). Die entsprechende Gruppe wird dem Patienten unmittelbar nach der Zuteilung bekannt gegeben. Im Rahmen der Therapieplanung findet eine MRT- sowie eine CT-Untersuchung des Schädels statt und die Radiochirurgie wird gemäß aktuellen Standards dreidimensional geplant. Vor der ersten Bestrahlung findet eine klinische Ausgangsuntersuchung statt. In diesem Rahmen werden verschiedene Faktoren, die zur Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellung nötig sind, erfasst. Dazu gehört eine neurologische/neurokognitive Untersuchung, Fragen zu aktuellem Befinden und eventuellen Beschwerden. Die Untersuchung dauert etwa eine halbe Stunde. Die radiochirurgische Behandlung erfolgt in einer oder mehreren Sitzungen, je nach Anzahl, Größe und Lokalisation der zu bestrahlenden Metastasen. Üblicherweise werden zwischen einer und sieben Sitzungen erforderlich. Der geschilderte Ablauf von Planung und Therapie ist etablierter Standard und würde auch außerhalb der Studie wie beschrieben angewandt werden. Der wesentliche Unterschied zur Standardtherapie besteht in der Tatsache, dass die Therapieplanung bei der Hälfte der Studienpatienten auf Basis der SPACE-Sequenz erfolgt.

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 12 Monate. Neben der Erfassung des aktuellen Befindens und eventueller Symptome mittels klinischer Untersuchung und Fragebögen, werden Sie im Rahmen der Nachsorge gebeten, einen Computer-basierten Test durchzuführen, der kognitive Fähigkeiten wie Konzentration und Merkfähigkeit überprüft. Dieser Test dauert i.d.R. maximal eine halbe Stunde. Die Testergebnisse fließen in die Auswertung der Studie ein und helfen uns, eventuelle Therapieebenenwirkungen zu erfassen.

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 regulären Radiochirurgie, welche ein etablierter Therapiestandard ist. Beispiele hierfür sind Kopfschmerzen, Schwindel, Schwellung im Hirngewebe oder Verschlechterung von Konzentration- und Merkfähigkeit. Über diese Nebenwirkungen werden Sie separat aufgeklärt. Sie sind bei der Radiochirurgie i.d.R. deutlich seltener und schwächer ausgeprägt als bei der Ganzhirnbestrahlung. 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.

Möglicher Nutzen aus Ihrer Teilnahme an der Studie:

Durch Ihre Studienteilnahme können Sie dazu beitragen, dass die Radiochirurgie als schonende Radiotherapietechnik bei Patienten mit einer oder auch mehreren Hirnmetastasen standardisiert eingesetzt wird. Vor allem bei mehr als vier Hirnmetastasen stellt die Ganzhirnbestrahlung derzeit vielerorts noch die Therapie der Wahl dar, obgleich anerkannte wissenschaftliche Untersuchungen darauf hindeuten, dass durch die fortschrittliche Technik der Radiochirurgie auch bei bis zu zehn Hirnmetastasen eine vergleichbare Tumorkontrolle bei geringerem Nebenwirkungsprofil erreicht werden kann. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass der Einsatz hochsensitiver MRT-Techniken, wie im Rahmen dieser Studie, die frühzeitige Entdeckung kleiner Hirnmetastasen und deren frühzeitige Therapie ermöglicht und so das Auftreten von Symptomen verhindern und Lebensqualität bewahren kann. Vor diesem Hintergrund ist der angenommene Nutzen für Sie höher einzuschätzen als die Risiken, da die Radiochirurgie als solche bereits einen etablierten Therapiestandard darstellt.

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 Daten werden zusätzlich zu den Zwecken dieser Studie auch für Forschung im Bereich stereotaktische Bestrahlung verwendet. Sie können diese zusätzliche Datenverwendung in der Einwilligungserklärung eingrenzen.

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.

Der Verantwortliche für die studienbedingte Erhebung personenbezogener Daten ist:

Dr. Rami El Shafie

Tel.: 06221 / 56 8202

Fax: 06221 / 56 5353

email: rami.elshafie@med.uni-heidelberg.de

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

Herr Martin Schurer, 06221/56-7036

Datenschutzbeauftragter des Universitätsklinikums Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 672

69120 Heidelberg

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.

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 Bildgebung zum Verlauf der Erkrankung und Gesundheitsdaten, die potentiell auf die Behandlung zurückzuführen sind.

Ihr Ansprechpartner für Fragen und Informationen im Rahmen der Studie ist:

Dr. Rami El Shafie
Studienarzt/Studienkoordinator
Radioonkologie und Strahlentherapie
Tel.: 06221 / 56 8202
Fax: 06221 / 56 5353
email: rami.elshafie@med.uni-heidelberg.de