

F Patient Consent Form (English Version)

Clinical Study: A randomized trial of BEAM plus PBSCT versus single agent high-dose therapy followed by BEAM plus PBSCT in patients with relapsed Hodgkin's disease

Patient's Surname:..... First Name:.....Date of Birth:

I have received detailed information from my doctor regarding my disorder and the prospects of success of the various forms of treatment currently available. The discussion with my doctor covered all the points mentioned in the patient information sheet, which I have also signed. I have been given full information regarding the method, aims and risks of this treatment. Intensive methods of treatment with high-dose chemotherapy, including blood stem-cell transplantation, its specific advantages and risks, have been explained to me. I understand all aspects of the study as explained to me. I have had sufficient opportunity to discuss details of the treatment, including its aims and risks, with my doctors.

I agree to undergo additional scientific examinations which are necessary to monitor and evaluate the treatment. I agree that the samples taken from me for scientific purposes become the property of the clinic. I also agree to the evaluation of my medical data in depersonalised form. Participation in this study is voluntary and I may withdraw at any time without having to give reasons.

I agree, that my medical data will be recorded and might be passed on to the competent authority. I also give my consent that authorized persons and relevant responsible authorities may inspect these data (for example to ensure quality of the study).

I agree to be tested for possible viral infections such as Hepatitis B and HIV (Human Immunodeficiency Virus).

I have no further questions and agree to undergo the treatment explained to me as well as any other measures which may become necessary during the course of treatment.

The patient information has been given to the patient.

Place, date

Patient's signature

Signature of treating physician

G Patienteninformation

Therapiestudie: Randomisierte Studie zum Vergleich von einem Zyklus BEAM (BCNU, Etoposid, Ara-C, Melphalan) mit autologer Blutstammzelltransplantation versus einer single-agent Hochdosischemotherapie mit anschließendem Zyklus BEAM mit autologer Blutstammzelltransplantation bei PatientInnen mit rezidivierten Hodgkin-Lymphomen

Patientenname:.....Vorname:.....geb.:.....

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie über eine Therapiestudie informieren, die derzeit an mehreren Kliniken in Europa bei Patienten(innen) mit Hodgkin Lymphom durchgeführt wird. In dieser Studie werden Patienten(innen) behandelt, die nach einer Chemotherapie einen Rückfall (Rezidiv) ihrer Erkrankung erlitten haben oder bei denen die ersten Chemotherapiezyklen nur zu einer unvollständigen Rückbildung der Erkrankung geführt haben (partielle Remission oder refraktäre Erkrankung). Insgesamt sollen im Rahmen dieser Studie mehr als 200 Patienten behandelt werden.

Bei der Mehrzahl der Patienten mit Ihrer Erkrankung ist im Falle eines Rezidivs weiterhin eine Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapeutika gegeben. Durch eine Steigerung der Dosis einzelner zytostatischer (Tumorzell-schädigender) Medikamente erhofft man sich eine maximale Zerstörung der bösartigen Lymphomzellen. Es ist jedoch unvermeidlich, daß dabei auch normale Zellen geschädigt werden. Davon sind vor allem die blutbildenden Zellen des Knochenmarks betroffen. Um der Schädigung von Knochenmarkszellen durch eine hochdosierte Chemotherapie entgegenzuwirken, führt man heute eine Transplantation von Blutstammzellen durch.

Die Transplantation von Blutstammzellen beruht auf folgender Beobachtung:

Durch eine Behandlung mit Zytostatika und einer Substanz, die die Teilung und Differenzierung blutbildender Zellen im Knochenmark anregt (Granulozyten-Kolonien-stimulierender Faktor = G-CSF, verfügbar als "Filgrastim", Handelsname Granocyte[®]), werden blutbildende Zellen aus dem Knochenmark in das zirkulierende Blut freigesetzt. Diese Blutstammzellen können mit Hilfe einer speziellen Maschine ("Zellseparator") aus dem Blut gesammelt werden. Das Verfahren nennt man "Leukapherese". Die Transfusion der Blutstammzellen nach einer Chemotherapie führt zu einer sehr schnellen Erholung der Blutbildung. Dadurch ist es möglich geworden, die Chemotherapie in höheren Dosen als bisher zu verabreichen.

Allgemeiner und persönlicher Nutzen dieser Studie:

Der Nutzen Ihrer Teilnahme an dieser klinischen Studie besteht in der Möglichkeit, durch eine neue Therapie erfolgreicher behandelt zu werden. Ein Behandlungserfolg kann jedoch nicht garantiert werden. Selbst wenn sich für Sie kein persönlicher Vorteil aus dem gewählten Vorgehen ergeben sollte, werden die gewonnenen Erkenntnisse für Ihre weitere Behandlung und die künftiger Patienten von großem Nutzen sein.

Durchführung der vorgeschlagenen Therapiestudie:

Patienten(innen) mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom werden im Anschluß an zwei Chemotherapiezyklen nach dem DHAP-Schema mit einer intensiven Chemotherapie behandelt.

Zunächst erhalten Sie 2 Zyklen einer Chemotherapie (DHAP), die die Tumorherde verkleinern soll (Phase I: Induktionschemotherapie). Die Intensität der Dosis ist gegenüber der allgemeinen Therapie gesteigert, da die Therapie in vierzehntägigen Abständen durchgeführt werden soll. Die Therapie enthält ein Kortisonpräparat (Dexamethason) und zwei zytostatische Medikamente (Ara-C und Cisplatin). Im Anschluß an die Therapie wird 1x täglich Filgrastim unter die Haut gespritzt. Nach dem ersten Kurs DHAP werden nach etwa neun bis vierzehn Tagen Blutstammzellen gesammelt. Es sind insgesamt ein bis vier Sitzungen von jeweils 3 Stunden täglich vorgesehen. Nach einer Zwischenuntersuchung, die das Ansprechen der ersten Chemotherapie dokumentieren soll, werden alle Patienten, die sich für eine Teilnahme an dieser Studie entscheiden, nach dem Zufallsprinzip auf eine der Behandlungsgruppen verteilt (Randomisation). Durch die Einführung des Zufallsprinzips wird eine optimale Vergleichbarkeit der Gruppen sichergestellt. Die Wahrscheinlichkeit, jedem der Behandlungarme zugeteilt zu werden, ist gleich groß.

Im Arm A erhalten Sie

- einen Zyklus mit hoch dosiertem Melphalan, Cytarabin, Etoposid und Carmustin (BEAM) und Filgrastim unterstützt durch die Transfusion von Blutstammzellen, die nach dem ersten Zyklus DHAP gesammelt wurden.

Im Arm B erhalten Sie

- einen Zyklus mit hoch dosiertem Cyclophosphamid und Filgrastim.
- einen Zyklus mit hoch dosiertem Methotrexat und normal dosiertem Vincristin.
- einen Zyklus mit hoch dosiertem Etoposid und Filgrastim.
- einen Zyklus mit hoch dosiertem Melphalan, Cytarabin, Etoposid und Carmustin (BEAM) und Filgrastim unterstützt durch die Transfusion von Blutstammzellen, die nach dem ersten Zyklus DHAP gesammelt wurden.

Untersuchungen im Verlauf der Behandlung:

Im Rahmen dieser Studien werden eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt mit dem Ziel, den körperlichen (und psychischen) Zustand des Patienten vor, während und nach der Behandlung so gut wie möglich zu erfassen. Ohne diese Untersuchungen kann ein möglicher Nutzen der Behandlung nicht hinreichend festgestellt werden. Es sei betont, daß die nachfolgend aufgelisteten Untersuchungen in Umfang und Häufigkeit nicht über das Maß hinausgehen, das auch außerhalb der Studien zur Anwendung käme. Entnommene Gewebeproben werden einem besonders qualifizierten Pathologen (Referenzpathologen) zur Überprüfung der Diagnose zugeschickt. Blut- und Gewebeproben werden zum Zwecke wissenschaftlicher Untersuchungen in verschiedenen Laboratorien untersucht. DNA-Untersuchungen sind nicht vorgesehen.

Untersuchungen vor der Behandlung:

Vor der Behandlung erfolgt die **Erhebung der Krankengeschichte** sowie die **körperliche Untersuchung** durch den behandelnden Arzt. Sollten Sie regelmässig Medikamente einnehmen, teilen Sie dieses Ihrem Arzt bitte mit.

Eine umfangreiche Labordiagnostik (d.h. Blutentnahme) sowie eine Testung auf mögliche Viruserkrankungen wie Hepatitis B und HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) wird vorgenommen. Ohne Ihr Einverständnis zu diesen Untersuchungen kann keine Behandlung innerhalb dieser Studie erfolgen.

Zur Abschätzung des Krankheitsausmaßes ist auch eine **Knochenmarkbiopsie** (d.h. eine Punktion von Knochengewebe) nötig; diese erfolgt mit lokaler Betäubung in der Regel am Hüftknochen.

Ferner ist die Überprüfung einiger weiterer Organfunktionen vor Beginn der Therapie erforderlich. Aufgrund dieser Voruntersuchungen können mögliche Nebenwirkungen der Therapie gezielter festgestellt werden. Zu diesen Untersuchungen gehören: **EKG** (Elektrokardiogramm), **Echokardiogramm** (Ultraschalluntersuchung des Herzens) und die **Lungenfunktionsprüfung**.

Zur exakten Beschreibung der Krankheitsausdehnung werden verschiedene bildgebende Untersuchungsverfahren eingesetzt: **Röntgenaufnahmen** der Brust (von vorne und von der Seite), **Ultraschalluntersuchungen** des Bauchraumes sowie **Computertomographien** von Hals, Brustbereich sowie Bauchregion.

Untersuchungen während der Therapie:

Die Behandlung wird von regelmäßigen Blutuntersuchungen begleitet, damit auftretende Nebenwirkungen der Behandlung möglichst frühzeitig erkannt werden. Zur Vorbeugung möglicher Nebenwirkungen werden neben den Chemotherapeutika weitere Substanzen verabreicht. Dies können Antibiotika, Mittel gegen Übelkeit und Erbrechen, Substanzen zum Schutz von Niere und Blase sowie Blut und Blutprodukte sein.

Die Dauer der Therapie kann je nach Studienarm bis zu vier Monaten betragen. Die Therapie erfordert einen engen Kontakt zwischen Arzt und Patient. Beschwerden jeglicher Art sollen deshalb unbedingt mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.

Untersuchungen nach der Therapie:

Nach Beendigung der Therapie wird der Behandlungserfolg überprüft (Restaging). Weitere Kontrollen (Follow up) werden in den beiden ersten Jahren nach der Therapie im Abstand von drei Monaten durchgeführt, in den folgenden drei Jahren in 6-monatigem Abstand und danach einmal pro Jahr. Bei diesen Kontrollen werden eine körperliche Untersuchung, Blutuntersuchungen und möglicherweise auch Röntgenuntersuchungen und Computertomographien durchgeführt.

Mögliche Nebenwirkungen der Chemotherapie:

Die Chemotherapie ist mit Nebenwirkungen behaftet. Da die verabreichten Substanzen außer den Tumorzellen auch gesundes Körpergewebe angreifen, können unter der Behandlung folgende Nebenwirkungen auftreten:

Häufig ist ein Verlust des Kopfhaares zu beobachten. Nach Ende der Therapie wachsen die Haare wieder nach. Insbesondere an den Therapietagen kann es zu Übelkeit und Erbrechen kommen.

Diesem kann in den allermeisten Fällen medikamentös gut entgegengewirkt werden. Ebenfalls können Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Fieber, grippeähnliche Symptome, Hautausschlag, Schleimhautentzündungen im Mund-, Rachen-, Speiseröhrenbereich und allergische Reaktionen auftreten. Darüber hinaus kann es zu zeitweiligen, aber auch dauerhaften Organstörungen an Lunge, Niere, Rückenmark und Herz kommen, diese sind jedoch selten.

Die chemotherapeutischen Medikamente können bei Mann und Frau die Fruchtbarkeit vorübergehend oder dauerhaft beeinträchtigen. Bei der Frau (vor allem nach dem 35. Lebensjahr) kann die Regel ausbleiben; Wechseljahresbeschwerden sind möglich. Das sexuelle Verlangen ist bei Mann und Frau vorübergehend häufig vermindert. Grundsätzlich muss während der Behandlung medizinisch anerkannte Verhütungsmaßnahmen eingehalten werden.

Bestimmte Medikamente können zu Kribbeln und Pelzigkeitsgefühl meist in den Händen und Füßen führen. Auch der Verdauungstrakt kann in Form von Durchfällen/Verstopfung in Mitleidenschaft gezogen werden. Während der gesamten Dauer der Chemotherapie sind Sie verstärkt durch Infektionen gefährdet. Während der gesamten Behandlungszeit sollten Sie daher auf eine ausreichende Hygiene, insbesondere Mundhygiene achten. Auch sollten Sie kleine Schleimhautverletzungen vermeiden, indem Sie eine weiche Zahnbürste benutzen. Die Erniedrigung roter Blutkörperchen kann zu Belastungsatemnot und allgemeiner Müdigkeit führen. In Einzelfällen können Bluttransfusionen notwendig werden. Die Behandlung ist auch mit dem Risiko von Spätfolgen belastet. Durch die eingesetzte Therapie ist das Risiko von Zweittumoren (Leukämien und soliden Tumoren) erhöht. Außerdem können langfristige Spätfolgen noch Monate bis Jahre nach dem Abklingen von akuten Nebenwirkungen an Herz, Lunge und Geschlechtsorgane auftreten.

Mögliche Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Gewinnung und Transfusion von Blutstammzellen:

- Die Gabe von G-CSF zur Freisetzung von Stammzellen aus dem Knochenmark kann zu Knochen- und Muskelschmerzen, Schmerzen beim Wasserlassen und gelegentlich zu Schmerzen und Rötung an der Einstichstelle führen. Bei manchen Patienten können allergische Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost oder ein Hautausschlag auftreten.
- Leukapheresen erfordern den Zugang zu großen Venen. Wenn die Venen am Arm nicht groß genug sind, ist das Legen eines zentralvenösen Katheters am Hals oder unter dem Schlüsselbein nötig. Leukapheresen selbst können zu Kreislaufstörungen, Kribbeln in den Fingern oder um den Mund oder anderen Empfindungsstörungen führen.
- Die Transfusion von Blutstammzellen unterscheidet sich von einer normalen Bluttransfusion dadurch, daß in dem eingefrorenen Konzentrat ein Konservierungsmittel enthalten ist. Damit kommt es zu einer Geruchsbelästigung und es können Übelkeit, Erbrechen oder Schüttelfrost während der Transfusion auftreten.

Andere Behandlungsmöglichkeiten:

Falls Sie sich entscheiden, nicht an dieser Studie teilzunehmen, wird Ihr Arzt Ihnen erklären, welche anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Dies könnte zum Beispiel eine Behandlung mit anderen Chemotherapeutika beinhalten.

Weitere Informationen:

Dieses Studienprotokoll wurde der Ethikkommission zur Begutachtung vorgelegt und positiv begutachtet.

Die Teilnahme an dieser klinischen Studie ist selbstverständlich freiwillig. Ihr Arzt wird Sie bitten, eine Einverständniserklärung zu unterzeichnen und damit auch zu bestätigen, dass Sie vollständig über die Studie informiert wurden und deren Zielsetzung verstehen.

Sie haben jedoch das Recht, Ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen zu widerrufen, ohne dass das Vertrauensverhältnis zu Ihrem behandelnden Arzt darunter leidet. Aus Sicherheitsgründen sollten jedoch bei vorzeitigem Studienabbruch abschließende Untersuchungen sowie Nachsorgeuntersuchungen stattfinden. Bei vorzeitigem Abbruch werden Sie außerhalb dieser Studie nach bestem medizinischem Wissen weiter behandelt werden.

Sollte Ihr behandelnder Arzt der Meinung sein, dass eine weitere Teilnahme an dieser Studie für Sie von Nachteil ist, so kann er Ihre Behandlung im Rahmen dieser Studie auch ohne Ihre Zustimmung beenden. In diesem Fall würden Sie außerhalb dieser Studie nach bestem medizinischem Wissen weiter behandelt. Sie werden selbstverständlich auch über alle neuen Informationen, die Ihre Bereitschaft zu einer weiteren Teilnahme an der Studie beeinflussen könnten, umgehend informiert.

Da die in dieser Studie eingesetzten Substanzen möglicherweise das ungeborene Leben schädigen können, sind Schwangere von einer Teilnahme ausgeschlossen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen durch sichere Verhütungsmethoden gewährleisten, dass eine Schwangerschaft für die Dauer der Behandlung ausgeschlossen ist. Auch über einen Zeitraum von einem Jahr nach der Behandlung empfehlen wir eine Schwangerschaft aus Sicherheitsgründen zu vermeiden. Sollte dennoch im Verlauf der Therapie oder im folgenden Jahr eine Schwangerschaft eintreten, wenden Sie sich unbedingt an den behandelnden Arzt. Auch Männer sollten unter Chemotherapie eine wirksame Kontrazeption garantieren.

Patientenversicherung:

Für Sie wurde eine Patientenversicherung (Versicherungs Nr. 94068-03) bei der Sampo Industrial Insurance N.V., Bachemstraße 4-6, 50676 Köln, Tel: 0221-202090 abgeschlossen. Die allgemeinen Versicherungsbedingungen für klinische Studien von Arzneimitteln können beim Hodgkin-Studiensekretariat, Medizinische Klinik I der Universität zu Köln, 50924 Köln (Tel: 0221 – 478 6032) erhalten.

Für die Patienten besteht die Auflage, daß eine andere medizinische Behandlung – Notfälle sind hiervon ausgenommen – nur im Einverständnis mit Ihrem Arzt, der Sie in dieser Studie betreut, durchgeführt werden darf. Andernfalls ist Ihr Versicherungsschutz gefährdet. Eine

Gesundheitsschädigung, die als Folge dieser Studie eingetreten sein könnte, müssen Sie unverzüglich Ihrem behandelnden Arzt und dem Versicherer direkt anzeigen.

Datenschutz:

Im Rahmen dieser Studie werden Daten von Ihnen erhoben und in anonymisierter Form zur Auswertung weitergegeben. Die Ergebnisse sämtlicher Untersuchungen vor, während und nach der Behandlung werden der Studienzentrale in Köln übermittelt. Mit dem Unterzeichnen der Einverständniserklärung geben Sie Ihre Einwilligung zur Weitergabe ihrer Daten als auch zur Einsichtnahme durch autorisierte Dritte. Die Belange der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes werden voll gewahrt. Ihr Name wird zu keiner Zeit öffentlich gemacht. Im Rahmen der Überwachung von klinischen Studien können unabhängige Personen von autorisierter Seite Einsicht in Ihre Krankenakten nehmen, um sicherzustellen, daß die Daten in dieser Studie korrekt erhoben wurden. Diese Personen sind jedoch von Amts wegen zu Verschwiegenheit verpflichtet.

Weitere Fragen:

Sollen Sie weitere Fragen bezüglich dieser Studie oder Ihren Rechten und Pflichten als Teilnehmer haben, so wenden Sie sich bitte jederzeit an Ihren behandelnden Arzt/Ärztin.

Entscheidungsfreiheit der Patienten(innen):

Die Teilnahme an der Studie erfolgt freiwillig. Eine Ablehnung hat keine negativen Auswirkungen auf die freie Wahl und Durchführung bestimmter Therapieformen.

Sollten Sie sich für eine Teilnahme an dieser Studie entschließen, möchten wir Ihnen schon jetzt herzlich für Ihre Unterstützung danken.