

HIT-HGG-2007

Internationale Kooperative Klinische Phase-II-Studie der HIT-HGG-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie zur Behandlung hochmaligner Gliome, diffuser intrinsischer Ponsgliome und Gliomatosis cerebri bei Kindern ≥ 3 und Jugendlichen < 18 Jahre

**Patienteninformation für Eltern/Erziehungsberechtigte
und Jugendliche 15 – 17 Jahre**

Studienleitung: PD Dr. med. Christof Kramm
Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale)
Tel.: 0345-557 2227; Email: christofkramm@hotmail.de

Studienzentrale, Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale)
Tel.: 0345-557 2503, Fax: 0345-557 2389, Email: hit-hgg-studie@medizin.uni-halle.de

Name des behandelnden Prüfzentrums (obligat):**Adresse (obligat):****Telefon (obligat):****Fax (obligat):****Hauptprüfer (obligat):****Ärztliche Ansprechpartner (obligat)**

- | | |
|----|----------------------------------|
| 1) | <u>Telefon (obligat):</u> |
| 2) | <u>Telefon (obligat):</u> |
| 3) | <u>Telefon (obligat):</u> |

Patient:

Name: _____ **Vorname:** _____ **Geburtsdatum:** _____

Bitte jeweils eine Kopie der Patienteninformation sowie der Einwilligungserklärung nach Leistung aller erforderlichen Unterschriften den Sorgeberechtigten/Eltern/Patienten zum Verbleib aushändigen!

Liebe Patientin, lieber Patient, liebe Eltern,

bei Ihnen/bei Ihrem Kind ist ein bösartiger Hirn- oder Rückenmarktumor festgestellt worden, und Ihr behandelnder Arzt hat Sie über diese Diagnose aufgeklärt. Sie wurden auch darüber informiert, dass Sie/Ihr Kind die Möglichkeit haben/hat, an der klinischen Studie mit dem Titel „HIT-HGG-2007“ teilzunehmen. Der Name HIT-HGG entstand aus einer Verkürzung von "Hirntumor-Studie für hochgradige Gliome bei Patienten im Kindes- und Jugendalter".

Diese Studie wird in Deutschland, Österreich und der deutschsprachigen Schweiz von der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) mit Unterstützung der Deutschen Kinderkrebsstiftung, Bonn, durchgeführt. Die Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg übernimmt für die Studie die Sponsorverantwortung.

Die Patienteninformation soll Sie über die klinische Studie informieren und mögliche Fragen beantworten. Bitte lassen Sie sich beim Lesen genügend Zeit. Sollten danach und nach dem Aufklärungsgespräch noch Fragen offen sein, wenden Sie sich bitte an den behandelnden Arzt.

Bei der hier vorgestellten Studie handelt es sich um eine sogenannte Therapieoptimierungsstudie (TOS), in deren Rahmen bereits geprüfte und/oder hinlänglich bekannte Therapiemaßnahmen in teilweise abgewandelter Form untersucht werden sollen. Klinische Studien sind eine Voraussetzung dafür, dass wirksame, risikoärmere oder für den Patienten besser verträgliche Behandlungsverfahren erforscht und entwickelt werden können. Diese Therapieoptimierungsstudie wird unter Beachtung strenger nationaler und internationaler Gesetze und Richtlinien durchgeführt. Die zuständige Ethikkommission hat die Studie geprüft und positiv bewertet, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat die Studie genehmigt.

Insgesamt sollen mindestens 135 Patienten in Kliniken aus Deutschland, Österreich und der deutschsprachigen Schweiz in der Studie behandelt werden. Die Gesamtdauer der Patientenaufnahme in die Studie ist auf zunächst 2 Jahre angesetzt. Für alle Patienten gelten die gleichen Teilnahmevoraussetzungen. Die Daten aller Patienten werden in der HIT-HGG-Studienzentrale in der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Halle registriert und ausgewertet.

Die Studienteilnahme ist freiwillig. Die Einwilligung zur Teilnahme oder Teile davon können jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden, ohne dass Ihnen bzw. Ihrem Kind/dem o.g. Patienten daraus Nachteile entstehen.

Was für ein Hirn- oder Rückenmarktumor ist es?

Sie/Ihr Kind haben/hat einen bösartigen Hirntumor aus der Gruppe der "hochmalignen Gliome". Das sind Geschwülste, die aus Stützzellen, den sogenannten "Glia-Zellen", des Gehirns entstehen. Die Tumorzellen können im Gehirn mehrere Zentimeter weit wandern und zu einem neuen Tumor führen. Es handelt sich um einen schnell wachsenden Tumor.

Aufgrund aller dieser Eigenschaften wird der Tumor als "hochmaligne" bezeichnet, das bedeutet: sehr bösartig. Man unterscheidet bei Hirn- und Rückenmarktumoren nach dem mikroskopischen Bild in der Regel 4 verschiedene Grade der Bösartigkeit, wobei Grad 1 den am wenigsten bösartigen und Grad 4 den bösartigsten Tumor darstellt. Hirn- und Rückenmarktumore der Grade 1 und 2 werden in der Regel deshalb als niedriggradige oder niedrigmaligne Gliome bezeichnet, während die Grad 3- und Grad 4-Tumore zu den hochgradigen/hochmalignen Gliomen zählen.

Die häufigsten Grad 3- Tumore heißen "anaplastische Astrozytome", die häufigsten Grad 4-Tumore "Glioblastoma multiforme" oder auch nur „Glioblastom". Daneben gibt es aber auch Tumore im Hirnstamm (sogenannte Hirnstammgliome, auch „Diffuse intrinsische Ponsgliome“ genannt), die unabhängig von dem Grad in der mikroskopischen Begutachtung einen genauso ungünstigen Verlauf nehmen können wie die hochmalignen Gliome

Um in der Diagnosestellung ganz sicher zu sein, um was für einen Tumor es sich handelt, empfiehlt man eine mikroskopische Untersuchung des Tumormaterials nicht nur durch den Pathologen/Neuropathologen vor Ort, sondern auch noch eine sogenannte Referenzbegutachtung (= zweite Meinung) durch das Deutsche Hirntumorreferenzzentrum in Bonn. Hierbei bilden die Hirnstammgliome erneut die Ausnahme. Da bei diesen Tumoren der Verlauf weitgehend unabhängig von der histologischen Diagnose und eine Operation zur Tumorgewebeentnahme häufig mit großen Risiken verbunden ist, wird in der Regel auf die Operation verzichtet und die Diagnose anhand der Kernspintomographiebilder gestellt. Auch hier muss jedoch die Bestätigung durch ein Referenzzentrum, die Neuroradiologie des Universitätsklinikums Würzburg, erfolgen.

Wie kann man den Tumor behandeln?

Bisher gibt es keine Behandlung, die sicher verhindern kann, dass der Tumor in kürzester Zeit erneut wächst. Nach dem derzeitigen Wissensstand trägt die Kombination aus **Operation mit größtmöglicher Tumorentfernung (Resektion), Bestrahlung und Chemotherapie** am Besten dazu bei, Ihr Kind zu heilen oder zumindest die Lebenszeit Ihres Kindes zu verlängern. Aus früheren Studien weiß man, dass der Erfolg der Behandlung mit nur einem oder auch zwei der bekannten Verfahren (Operation, Bestrahlung, Chemotherapie) im Vergleich zur Kombinationsbehandlung mit allen 3 Verfahren schlechter ist. Allerdings ist die Durchführung einer Operation nicht bei allen Kindern möglich. Beispielweise sind Operationen bei einigen Tumoren des Hirnstamms nicht möglich. Ihr

behandelnde(r) Arzt/Ärztin wird sie darüber aufklären, welche Behandlungsverfahren bei Ihnen/Ihrem Kind in Frage kommen.

Was ist die HIT-HGG-2007 Studie?

Zunächst erschrecken Sie nicht bei dem Wort "Studie". Alle bösartigen Krankheiten des Kindes- und Jugendalters werden in Studien (Therapieoptimierungsstudien) behandelt. Das bedeutet, dass die Kinder und Jugendliche deutschlandweit (und auch in Österreich/der deutschsprachigen Schweiz) gleich behandelt werden, die Informationen zentral von einer Studienzentrale gesammelt werden und anhand dieser Informationen versucht wird, die Behandlung weiter zu verbessern. Durch Studien ist es gelungen, die Heilungsraten in den letzten Jahrzehnten bei allen bösartigen Tumoren des Kindes- und Jugendalters stetig zu verbessern.

Wir bieten Ihnen an, die Behandlung im Rahmen der HIT-HGG-2007 Studie durchzuführen. Aus Deutschland, Österreich und der Schweiz werden voraussichtlich etwa 70 Kliniken beteiligt sein. Zunächst werden mindestens 135 Patienten in die Studie aufgenommen.

Welchen Zweck hat die Teilnahme an der HIT-HGG-2007 Studie?

Die HIT-HGG-2007 Studie hat das Ziel, die Heilungsrate und die Behandlung bei Kindern und Jugendlichen mit hochmalignen Gliomen weiter zu verbessern.

Welche Vorteile/Nachteile hat die Teilnahme an der HIT-HGG-2007 Studie?

Der allgemeine Nutzen der Teilnahme liegt in einer möglicherweise erfolgreichen Behandlung des hochmalignen Glioms nach einem von nationalen und internationalen Experten nach aktuellem Kenntnisstand erarbeiteten Behandlungsplan. Bei schwierigen Therapieentscheidungen oder Problemen im Verlauf der Behandlung kann Ihre Klinik auf die langjährige Erfahrung der HIT-HGG Studiengruppe, auf die Unterstützung der HIT-HGG Studienzentrale und auf eine individuelle Beratung durch Spezialisten zurückgreifen. Betroffene tragen durch Ihre Teilnahme zudem dazu bei, das Wissen über hochmaligne Gliome zu vertiefen, damit die Behandlung zukünftiger Patienten weiter verbessert werden kann.

Ein Vorteil der Behandlung mit dem Chemotherapeutikum Temozolomid (Temodal®) gegenüber anderen Chemotherapeutika, die üblicherweise beim hochmalignen Gliom

eingesetzt werden, liegt darin, dass es geschluckt werden kann und nicht gespritzt oder als Infusion gegeben werden muss. Damit kann die Chemotherapie weitgehend zu Hause bzw. ambulant durchgeführt werden. Dies bedeutet eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität, weil Krankenhausaufenthalte hierdurch deutlich reduziert werden. Auch ist aus vielen Studien vor allem bei Erwachsenen bekannt, dass die Nebenwirkungsrate bei Temozolomid (Temodal®) in der Regel eher gering bis mäßig ausgeprägt ist, was auch einen Vorteil gegenüber vielen anderen Chemotherapiekombinationen darstellt.

Ein möglicher Nachteil des Temozolomids (Temodal®) könnte darin bestehen, dass es im Moment nur Daten über die Wirksamkeit bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochmalignen Gliomen gibt, bei Kindern und Jugendlichen solche Vorinformationen allerdings weitgehend fehlen. Es kann deshalb bei Kindern und Jugendlichen nichts über die eventuelle Wirksamkeit gesagt werden.

Wie läuft die Behandlung nach der HIT-HGG-2007 Studie ab?

Der Ablauf der Behandlung mit Empfehlungen zu den einzelnen medizinischen Maßnahmen ist in einer ausführlichen Beschreibung festgelegt, wir nennen das ein "Studienprotokoll" oder „Prüfplan“. 14 Tage nach der Operation folgt die Bestrahlung. Gleichzeitig beginnt bei allen Patienten auch die Chemotherapie. Es handelt sich hierbei um eine simultane Radiochemotherapie mit Bestrahlung und einer 5-6 wöchigen täglichen Behandlung mit dem Chemotherapeutikum Temozolomid (Temodal®). Diese intensive Behandlung soll einen nicht zu operierenden Tumor so weit wie möglich verkleinern. Aber auch nach kompletter Tumorentfernung bleiben fast immer einzelne oder auch mehrere Tumorzellen zurück, die durch die simultane Radiochemotherapie zerstört werden sollen.

Nach Bestrahlung und parallel durchgeführter Chemotherapie wird versucht, das bisher, erzielte Behandlungsergebnis weiter zu verbessern bzw. zu erhalten. Diese Chemotherapie nennt man Erhaltungs- oder Konsolidierungstherapie. Sie besteht aus einer weiteren Chemotherapie mit Temozolomid (Temodal®), das zwar in einer höheren Dosierung als bei der Bestrahlungstherapie gegeben wird, dafür aber nur über 5 Tage. Ein solcher Behandlungsblock wird alle 28 Tage wiederholt und insgesamt 12 Mal durchgeführt.

Wie lange kann die Behandlung fortgesetzt werden?

Auch wenn der Tumor auf die Therapie anspricht, kann man eine Chemotherapie nicht unbegrenzt fortsetzen. Deshalb wird die Konsolidierungstherapie in dieser Studie auch nur über einen Zeitraum von einem Jahr empfohlen. Manchmal besteht die Möglichkeit, dass

Tumore durch die Therapie so viel kleiner geworden sind, dass sie durch eine zweite Operation nun vollständig entfernt werden können. Nach der Konsolidierungstherapie wird Ihr Kind weiterhin engmaschig untersucht, um den Tumor zu beobachten und eventuelle Langzeitnebenwirkungen der Therapie frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

Welche Risiken und Nebenwirkungen sind mit der Bestrahlung und Chemotherapie verbunden?

Hochmaligne Gliome sind eine sehr bösartige Krebserkrankung. Die zur erfolgreichen Therapie erforderlichen Maßnahmen sind, egal ob innerhalb oder außerhalb einer Studie, eingreifend und belastend. Sie führen zu vorübergehenden Gesundheitsstörungen, können im Einzelfall anhaltende Schäden verursachen und unter besonders unglücklichen Umständen selbst bei regelhafter Durchführung mit schweren Komplikationen verbunden sein, die sehr selten sogar tödlich enden können. Bitte verstehen Sie, dass wir versuchen müssen, Sie über **alle** bekannten möglichen Nebenwirkungen der Behandlung aufzuklären. Die meisten dieser Nebenwirkungen können auch bei fachgerechter Behandlung außerhalb der HIT-HGG-2007 Studie auftreten. Erfreulicherweise treten längst nicht alle Nebenwirkungen bei allen Patienten auf, viele sind sogar sehr selten.

Bei den Nebenwirkungen wird zwischen denen unterschieden, die direkt bei der Behandlung auftreten können (akut), und den Spätfolgen, die auch nach Jahren noch bestehen oder eintreten können. Die zu erwartende Häufigkeit der einzelnen Nebenwirkungen schwankt sehr deutlich. Die folgenden Angaben, die bei den jeweiligen Nebenwirkungen (soweit bekannt) aufgeführt werden, sollen helfen, die eventuelle Häufigkeit der jeweiligen Nebenwirkungen einschätzen zu können.

Sehr häufig bedeutet, dass diese Nebenwirkungen bei mehr als 10 von 100 Patienten beobachtet wurden.

Häufig bedeutet, dass die Nebenwirkungen bei 1 von 100 bis weniger als 10 von 100 der Patienten beobachtet wurden.

Gelegentlich bedeutet, dass diese Nebenwirkungen bei 1 von 1000 bis weniger als 1 von 100 der Patienten beobachtet wurden.

Selten bedeutet, dass diese Nebenwirkungen bei 1 von 10000 bis weniger als 1 von 1000 Patienten beobachtet wurden.

Sehr selten bedeutet, dass diese Nebenwirkungen bei weniger als 1 von 10000 Patienten beobachtet wurden.

Mögliche Nebenwirkungen der Strahlentherapie (Ausprägung und Häufigkeit hängen von der Lokalisation und der Ausdehnung des jeweiligen Tumors ab)

- Frühe Nebenwirkungen: Kopfschmerzen, Lähmungen, Krampfanfälle, Übelkeit und Erbrechen durch das Anschwellen des Gehirns infolge von Wassereinlagerung (Ödem) mit der Notwendigkeit zur Dexamethason-Therapie, Schleimhautschmerzen besonders im Mund, Hautausschlag, Hautrötungen, trockene Haut, nässende Hautreaktionen des Gehörgangs und der Ohrmuschel, wenn diese im Bestrahlungsfeld liegen, meist vorübergehender, selten bleibender Haarausfall im Bereich der bestrahlten und der gegenüberliegenden Kopfhaut, Blutbildveränderungen mit der Notwendigkeit von Bluttransfusionen, Abwehrschwäche mit der Notwendigkeit einer Antibiotika-Behandlung.
- Späte Nebenwirkungen (Spätfolgen): Wochen oder Monate nach der Bestrahlung so genannte Apathie/Schläfrigkeitssyndrome mit Schläfrigkeit, Trägheit, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Erbrechen, Veränderungen der Hirnstromkurve (EEG). Alle diese Symptome sind in der Regel nur vorübergehend. Des Weiteren können auftreten: Neuropsychologische Störungen wie Nachlassen der Konzentrations- und Merkfähigkeit, der schulischen Leistungen und Wetterfühligkeit, Hörstörungen mit der Notwendigkeit von Hörgeräten, Sehstörungen, Hormonstörungen mit Störung des Wachstum, des Stoffwechsel und der Sexualität/Pubertät mit der Notwendigkeit zur medikamentösen Behandlung/Substitution von Hormonen, sehr selten örtlich begrenztes Absterben von benachbartem Hirngewebe und Entwicklung eines Zweittumors.

Mögliche Nebenwirkungen der Chemotherapie mit Temozolomid (Temodal®)

- Frühe Nebenwirkungen:
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: häufig Blutbildveränderungen:
1. Veränderung der roten Blutkörperchen/Erythrozyten mit Blutarmut/Anämie (Müdigkeit, Schwäche, Lustlosigkeit, schneller Herzschlag, Blässe) und der Notwendigkeit von Bluttransfusionen (über die Risiken einer Fremdblutübertragung, z.B. Überempfindlichkeitsreaktion, Infektionsrisiko werden Sie von Ihrem behandelnden/behandelnder Arzt/Ärztin gesondert aufgeklärt); 2. Veränderung der

Blutplättchen/Thrombozyten mit Gerinnungsstörung/Blutungsneigung (Blutergüsse, punktförmige Einblutungen in Haut und Schleimhäute, Nasenbluten; sehr selten Hirnblutungen) und der Notwendigkeit von Bluttransfusionen (über die Risiken einer Fremdblutübertragung, z.B. Überempfindlichkeitsreaktion, Infektionsrisiko werden Sie von Ihrem behandelnden/behandelnder Arzt/Ärztin gesondert aufgeklärt); 3. Veränderungen der weißen Blutkörperchen/Leukozyten mit resultierender Abwehrschwäche, z.T. lebensgefährlichen bakteriellen Infektionen mit der Notwendigkeit einer intravenösen Antibiotika-Behandlung sowie einem erhöhten Risiko für schwer verlaufende Viruserkrankungen (z.B. Windpocken, Masern, Mumps).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Sehr häufig Appetitlosigkeit, häufig Gewichtsverlust.

Neurologische Störungen: Sehr häufig Kopfschmerzen, häufig Schläfrigkeit, Schwindel, Gefühlsstörungen, Krampfanfall, Gedächtnisstörung.

Psychiatrische Störungen: Häufig Schlaflosigkeit.

Augen- und Ohrenerkrankungen: Häufig verschwommenes Sehen, Gesichtsfeldausfälle, Doppelsehen, Hörstörungen, Tinnitus.

Erkrankungen der Atemwege: Häufig Luftnot, Husten.

Störungen des Magen-Darm-Systems: Sehr häufig Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, häufig Durchfall, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Schleimhautschmerzen besonders im Mund, vorübergehender Anstieg der Leberwerte.

Störungen der Nierenfunktion: Häufig häufiger Harndrang, Harninkontinenz, gelegentlich Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Anstieg der Harnsäure im Blut.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse: Gelegentlich Impotenz, Vaginalblutungen, Ausbleiben der Regelblutung, Schmerzen in der Brustdrüse.

Störungen der Muskulatur und der Knochen: Häufig Gelenkschmerzen, Muskelschwäche, Muskel-/Skelettschmerzen

Störungen der Haut und des Unterhautfettgewebes: Sehr häufig Hautausschlag, Haarausfall, häufig trockene Haut, Juckreiz, sehr selten schwere Hautausschläge (Erythrodermie, Erythema multiforme).

Allgemeine Störungen: Sehr häufig Müdigkeit, häufig Fieber, allgemeine Schwäche, Schmerzen, schlechte körperliche und psychische Verfassung, Geschmacksveränderungen, allergische Reaktionen inkl. Hautausschlag, Anschwellen der Zunge, Atemnot, allergischer Schock.

- Späte Nebenwirkungen (Spätfolgen): Gelegentlich Unfruchtbarkeit, Verursachen von Krebs/Leukämie, Erbgutschäden.

Theoretisch kann durch die Therapie jedes Organ schwer geschädigt werden. Sollten gehäuft oder unerwartet schwere Nebenwirkungen auftreten, wird dies zu einer Protokolländerung durch die Studienleitung führen.

Bezüglich einer eventuellen Unfruchtbarkeit oder Erbgutschäden besteht die Möglichkeit einer Samenspende bei männlichen Patienten und einer Eizellspende bei weiblichen Patienten vor Therapiebeginn. Bitte fragen Sie Ihren behandelnden Arzt bzw. den behandelnden Arzt Ihres Kindes/des o.g. Patienten über weitere Informationen hierzu.

Welche besonderen Verhaltensmaßnahmen sind während der Behandlung zu berücksichtigen?

Alkohol, Rauchen und das Fahren von Kraftfahrzeugen, (Mofas etc.) sind während der Therapie zu unterlassen. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die in der Studie eingesetzten Therapien sowohl zu Schäden an Ei- und Samenzellen als auch am ungeborenen Kind führen können, ist für die Dauer der Studienteilnahme und mindestens ein Jahr danach eine effektive Schwangerschaftsverhütung sicherzustellen. Zu einer effektiven Schwangerschaftsverhütung wird **mindestens** die Benutzung von Kontrazeptiva (z.B. „Pille“) **und** die uneingeschränkte Benutzung von Kondomen beim Geschlechtsverkehr empfohlen. Da als Nebenwirkung der Behandlung Erbrechen und Durchfall auftreten können, ist die Sicherheit der Empfängnisverhütung durch Kontrazeptiva in Tablettenform („Pille“) nicht immer gewährleistet. Hier können z. B. Hormondepotpräparate, die injiziert werden und über mehrere Wochen bis Monate wirken, eine höhere Sicherheit der Empfängnisverhütung bieten. Ihr behandelnder Arzt bzw. der behandelnde Arzt Ihres Kindes/des o.g. Patienten steht hierbei für weitere Fragen zur Verfügung. Ebenso wird das Hinzuziehen eines Gynäkologen bezüglich Fragen der Empfängnisverhütung dringend angeraten.

Was passiert, wenn der Tumor trotz Therapie wiederkommt oder weiter wächst?

Wenn der Tumor wiederkommt oder trotz aller Therapie weiter wächst, hilft die Therapie nicht mehr. Das kann daran liegen, dass die Tumorzellen gelernt haben, mit der Chemotherapie umzugehen. Man sagt, der Tumor ist resistent geworden. In diesem Fall ist die Chance auf Heilung verschwindend gering. Über die Studienzentrale bekommt Ihr behandelnder Arzt oder auch Sie Auskunft über mögliche weitere Therapien.

Gibt es alternative Therapiemöglichkeiten?

Die vorliegende Studie ist nach unserem Kenntnisstand die einzige Behandlungsstudie für Kinder und Jugendliche mit hochmalignen Gliomen im deutschsprachigen Raum. Im internationalen Bereich gibt es vergleichbar zur HIT-HGG-Studie noch die Studie der nordamerikanischen kinderonkologischen Gesellschaft. Weiterhin gibt es viele Therapieansätze, die mit geringeren Patientenzahlen überprüft werden. Allerdings sind hiermit bislang keine durchgreifenden Erfolge erzielt worden.

Welche diagnostischen Maßnahmen werden vor und während der Behandlung durchgeführt?

Vor Beginn der Behandlung erhalten Sie/erhält Ihr Kind eine eingehende ärztliche Untersuchung inkl. Blutentnahme und Abgabe von Urin. Dabei werden gegebenenfalls auch Schwangerschaftstest, HIV und Hepatitis-Tests usw. vorgenommen. Bei positivem Hepatitisbefund (Hepatitis A, B, C) besteht eine gesetzliche Meldepflicht mit Namensnennung der betroffenen Patientin/des betroffenen Patienten. Bei positivem HIV-Befund besteht eine gesetzliche Meldepflicht ohne Namensnennung der betroffenen Patientin/des betroffenen Patienten.

Auch im weiteren Behandlungsverlauf sind regelmäßige Blutuntersuchungen notwendig. Außerdem werden Untersuchungen durchgeführt, die der Überprüfung von Organfunktionen vor, während und nach der Therapie dienen. Hierzu gehören die Untersuchung des Herzen mit Hilfe von EKG und Ultraschall (Echokardiographie), Überprüfung des Hörvermögens (Audiogramm), Überprüfung der Nieren und ableitenden Harnwege mittels Ultraschall des Bauchraums und die Überprüfung der Augen.

Zur Beurteilung des Tumors vor, während und nach der Therapie müssen in regelmäßigen Abständen Kernspintomogramme vom Kopf und/oder Wirbelsäule angefertigt werden. Die Kernspintomographie ist ein sogenanntes bildgebendes Verfahren, bei dem mit Hilfe eines sehr starken Magnetfeldes Schnittbilder von Gehirn und/oder Rückenmark/Wirbelsäule angefertigt werden. Es ist fast immer notwendig, ein Kontrastmittel während dieser Untersuchung zu spritzen, um bestimmte Strukturen im Gehirn und Rückenmark noch besser erkennen und vom Tumor unterscheiden zu können.

Schließlich muss noch eine Untersuchung der Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit gemacht werden. Hierzu wird an einer Stelle am unteren Teil des Rückens die Wirbelsäule mit einer Spritze angestochen und Flüssigkeit („Hirn-Rückenmarks-Flüssigkeit“, Liquor) abgezogen. In diesem Abschnitt befindet sich in der Regel kein Rückenmark mehr, das verletzt werden kann.

Welche Risiken und Nebenwirkungen sind mit den diagnostischen Maßnahmen verbunden?

Die im Rahmen der HIT-HGG-2007 Studie empfohlenen Untersuchungen decken sich mit denen, die allgemein bei der Therapie maligner Gliome empfohlen werden.

Wie bereits oben erwähnt, ist es oft notwendig, dass während der Kernspintomographie ein Kontrastmittel gegeben werden muss. Hierbei können in seltenen Fällen Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, die dann entsprechend behandelt werden müssen. Über den Einsatz von Kontrastmitteln werden Sie vor jeder Untersuchung von Ihrem behandelnden/behandelnder Arzt/Ärztin aufgeklärt.

Die Untersuchung der Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit kann sehr schmerzhaft sein, außerdem können in seltenen Fällen Blutungen durch Verletzung von Gefäßen sowie Nervenverletzungen mit entsprechenden Nervenausfällen auftreten. Auch über diese sogenannte Lumbalpunktion werden Sie von Ihrem behandelnden/behandelnder Arzt/Ärztin gesondert aufgeklärt.

Wie bin ich bzw. ist mein/unser Kind bei Komplikationen während der Behandlung abgesichert?

Im Rahmen dieser Behandlungsstudie sind alle Studienteilnehmer gemäß dem §§ 40-41 des Arzneimittelgesetzes versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die Sie auf Wunsch ausgehändigt bekommen.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an dieser Behandlungsstudie Ihre Gesundheit bzw. die Gesundheit ihres Kindes/des o.g. Patienten geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich dem Versicherer

HDI Gerling Industrie Versicherung AG**Am Schönenkamp 45****40599 Düsseldorf****Tel. 0049-211-7482-5419****Fax 0049-211-7482-465****Probandenversicherungs-Nr.: 70-5890284-7)**

direkt anzeigen, ggf. mit Unterstützung durch den Arzt, der Sie bzw. Ihr Kind/den o.g. Patienten im Rahmen dieser Studie behandelt (klinischer Prüfarzt), um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr klinischer Prüfarzt Sie dabei unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren klinischen Prüfarzt.

Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs des Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um Schaden abzuwenden oder zu mindern.

Während der Dauer der klinischen Studie dürfen Sie sich bzw. Ihr Kind/der o.g. Patient einer anderen medizinischen Behandlung – **außer in Notfällen** – nur nach vorheriger Rücksprache mit Ihrem klinischen Prüfarzt unterziehen. Von einer erfolgten Notfallbehandlung müssen Sie Ihren klinischen Prüfarzt unverzüglich unterrichten.

Weitere Obliegenheiten können den Versicherungsbedingungen entnommen werden, die Sie auf Wunsch erhalten.

Für die Studie wurde keine studienspezifische Wegeversicherung abgeschlossen, da in Deutschland die Behandlung praktisch aller krebskranken Kinder und Jugendlichen im Rahmen klinischer Studien erfolgt und diese Behandlung damit der Regelversorgung gleichgesetzt ist. Damit sind die Wege zum Krankenhaus bzw. zwischen Krankenhaus und bestimmten diagnostischen Einrichtungen nicht im Rahmen dieser Studie versichert.

Welche Kosten entstehen für mich/uns bei der Studienteilnahme?

Bei der Teilnahme an der HIT-HGG-2007 Studie entstehen Ihnen keine Kosten.

Wer erhält Auskunft über meine Erkrankung bzw. die Erkrankung meines/unsere Kindes?

Ihre Teilnahme an der o.g. Studie (klinischen Prüfung) erfordert Ihrerseits eine freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung zur Therapiedurchführung und zum Datenschutz. Nach Ihrer Einwilligung werden Ihre Daten wie folgt verarbeitet: Nach Meldung des Patienten an die Studienzentrale wird jedem Patienten eine Patientenidentifikationsnummer zugeordnet. Während der Behandlung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und niedergeschrieben. Die Aufzeichnung der im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobenen Daten erfolgt zunächst in der Krankenakte, in welcher der behandelnde Arzt auch bisher alle Befunde eingetragen hat. Darüber hinaus werden durch den Prüfarzt die im Rahmen der o.g. Studie erhobenen Angaben über die Gesundheit bzw. Krankheit des Patienten handschriftlich in Dokumentationsbögen aufgezeichnet und an die Studienzentrale nur noch unter Angabe der Patientenidentifikationsnummer pseudonymisiert (verschlüsselt) ohne Namensangabe weitergeleitet. In der Studienzentrale werden diese Daten in elektronischen Datenbanken gespeichert. Nur die Studienzentrale und die behandelnde

Klinik verfügen über Patientenidentifikationslisten, die aus der Patientenidentifikationsnummer Rückschlüsse auf persönliche Angaben des Patienten (Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht) zulassen.

Das Einholen einer zweiten Meinung durch die behandelnde Klinik oder durch die Studienzentrale bei den Referenzzentren (für Radiologie, Histologie, Strahlentherapie) erfolgt über die Angabe persönlicher Daten (Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht). Dies ist – zur absolut sicheren Identifikation bei der Übermittlung der Untersuchungsmaterialien – notwendig.

1. Studienzentrale der HIT-HGG-Studie

Studienleitung Herr PD Dr. Christof Kramm
Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle

2. Institut für Neuropathologie

Herr Prof. Dr. T. Pietsch
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn

3. Referenzzentrum Neuroradiologie

Frau Prof. Dr. Warmuth-Metz,
Universitätsklinikum Würzburg
Abteilung Neuroradiologie
Josef-Schneider Str. 11, 97080 Würzburg

4. Referenzzentrum Strahlentherapie

Herr Prof. Dr. R. Kortmann
Universitätsklinikum Leipzig
Johannisallee 34, 04103 Leipzig

5. Koordinationszentrum für klinische Studien (KKS) Halle/Saale

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Weinbergweg 23, 06120 Halle/Saale

Das Koordinationszentrum für klinische Studien (KKS) in Halle übernimmt das Datenmanagement für die vorliegende Studie. Auch hier kommen die ärztliche Schweigepflicht und alle gesetzlichen Bestimmungen des Datenschutzes zur uneingeschränkten Anwendung.

Die Einrichtung und der Betrieb eines zentralen Bildservers durch die Medizinische Informatik und Biomathematik der Universität Münster soll das Einholen einer ärztlichen Zweitmeinung bezüglich bildgebender Diagnostik im Rahmen der HIT-HGG-2007-Studie erleichtern, verbessern und deutlich beschleunigen. Die Einrichtung und der Betrieb dieses zentralen Bildservers machen die Einsicht in persönliche Daten, die an das Referenzzentrum

Neuroradiologie in Würzburg zur ärztlichen Zweitmeinung bezüglich bildgebender Diagnostik weitergegeben werden, eventuell notwendig. Deshalb ist auch die

6. Medizinische Informatik und Biomathematik

Universität Münster
Domagkstr. 11, 48149 Münster

in der Einverständniserklärung zur Datenweitergabe und –verarbeitung aufgeführt. Die Einrichtung und der Betrieb des zentralen Bildservers erfolgen nach dem höchsten technischen Standard und unterliegen allen Regularien des gesetzlichen Datenschutzes.

Zudem wurden in den letzten dreißig Jahren patientenbezogene Daten – Name, Adresse, Geburtsdatum und Diagnose – auch an das Kinderkrebsregister in Mainz gemeldet. Hierdurch konnten wichtige Informationen hinsichtlich der regionalen Häufung von Krebserkrankungen sowie der Ursachenforschung erzielt und die Langzeitnachsorge der Patienten gesichert werden. Die Studienleitung empfiehlt daher, dass diese Daten auch von Ihnen/Ihrem Kind vom Prüfarzt an das

7. Deutsches Kinderkrebsregister

Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
55101 Mainz

weitergeleitet werden dürfen.

Mit Ihrer Einwilligungserklärung geben Sie ebenfalls Ihr Einverständnis,

- dass die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) an den Sponsor (Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Magdeburger Str. 8, 06097 Halle (Saale)) oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung und im Falle unerwünschter Ereignisse an den bereits o.g. Sponsor, an die Ethikkommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und an die zuständige Bundesoberbehörde, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), sowie von dieser an die Europäische Datenbank weitergegeben werden, und
- dass Angehörige nationaler und internationaler Überwachungsbehörden und/oder besonders geschulte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Mitarbeiter der Studienzentrale/des o.g. Sponsors, sogenannte Monitore oder Auditoren, Einsicht in die Originaldaten in der Krankenhausakte nehmen können, um die ordnungsgemäße Durchführung der Studie zu prüfen.

Mit Ihrem Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Studie entbinden Sie den Prüfarzt/behandelnden Onkologen gegenüber autorisierten und zur Verschwiegenheit verpflichteten Beauftragten des Sponsors, der Studienleitung sowie zuständigen nationalen und internationalen Überwachungsbehörden, z.B. im Rahmen von Inspektionen, Audits und Monitoring von seiner Schweigepflicht.

Alle Personen, die Einblick in die gespeicherten Daten haben, unterliegen der Schweigepflicht und sind zur Wahrung des Datengeheimnisses verpflichtet.

Die außerhalb und in der Krankenakte aufgezeichneten Daten werden mindestens 10 Jahre aufbewahrt. Sie haben das Recht, Auskunft über die Sie betreffenden, aufgezeichneten Angaben und die Ergebnisse der Untersuchung bzw. Behandlung zu verlangen, soweit dies nicht aus technischen Gründen nicht mehr möglich ist. Sie können bei unrichtiger Aufzeichnung von Angaben, die die Person des Patienten betreffen, auch eine Berichtigung dieser Angaben verlangen. Sollten Sie einer Weiterverarbeitung dieser Daten widersprechen, werden keine weiteren Daten über Sie zum Zwecke dieser Studie erhoben und aufgezeichnet. Die bis zu diesem Zeitpunkt vorhandenen Daten müssen aber möglicherweise aus Gründen Ihrer Sicherheit und der Sicherheit anderer Studienteilnehmer und der Wahrung gesetzlicher Dokumentationspflichten weiter verarbeitet werden. Gleiches gilt für eine von Ihnen verlangte Löschung der betreffenden Angaben.

Vor Start dieser Therapiestudie wurde der Studienplan und dessen Durchführungsplanung durch unabhängige Gremien wie die Ethikkommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, die zuständige lokale Ethikkommission Ihres behandelnden Krankenhauses sowie durch die oberste Bundesoberbehörde, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, geprüft und genehmigt. Im Studienverlauf erfolgen zu festgesetzten Zeitpunkten Zwischenauswertungen, die mit dem wissenschaftlichen Beirat der Studie beraten werden. Würden sich daraus und aus neuen veröffentlichten Daten wesentlich neue Aspekte zur Studiendurchführung ergeben, erfolgt eine Information an alle behandelnden Ärzte und über diese ggf. auch an die sich in Behandlung befindlichen Patienten. Darüber hinaus steht für alle im Rahmen der klinischen Prüfung dieser Studie betroffenen Personen gemäß § 40 (5) AMG (Arzneimittelgesetz) eine zuständige Kontaktstelle bei der Bundesoberbehörde, dem BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; Sekretariat der Fachgruppe Klinische Prüfung; Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3; D-53175 Bonn; E-mail: klinpruefungbfarm@bfarm.de; Kontaktstelle Tel.: 0228-207-4320), zur Verfügung. Bei dieser können Informationen über alle Umstände, denen eine Bedeutung für die Durchführung einer klinischen Prüfung beigemessen wird, eingeholt werden.

Im Rahmen von routinemäßig erforderlichen Untersuchungen zum Zeitpunkt der Diagnose und im Verlauf der Rezidivbehandlung können mit Ihrem Einverständnis Blut-, Hirnwasser- und Gewebeproben zur Mitbeurteilung oder zu wissenschaftlichen Zwecken an die o.g.

Referenzinstitutionen gesandt werden (siehe dazu auch gesondertes Informationsblatt/Einwilligungserklärung zu den wissenschaftlichen Begleituntersuchungen). Die Ergebnisse dieser Studie werden ohne Bezugsmöglichkeit auf die Person voraussichtlich in einer medizinischen Fachzeitschrift veröffentlicht.

Wie nehme ich bzw. nimmt mein/unser Kind an der Studie teil?

Ihre Teilnahme an der Studie beginnt mit Ihrer Unterschrift auf „Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme“ und endet voraussichtlich 2 Jahre nach Studienbeginn, wobei für die Therapie und die Nachbeobachtungszeit jeweils 1 Jahr vorgesehen ist.

Ist die Teilnahme an der Studie freiwillig?

Die Teilnahme an der klinischen Studie erfolgt freiwillig. Sie/Ihr Kind können/kann Ihre/seine Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Dadurch entstehen Ihnen/Ihrem Kind weder Nachteile in der weiteren Behandlung, noch verzichten Sie/Ihr Kind auf irgendwelche Vorteile, auf die Sie/es ansonsten Anspruch haben/hätte. Auch das Vertrauensverhältnis zwischen Ihnen und Ihrem Arzt nimmt keinen Schaden. Auf Ihren Wunsch bzw. auf Wunsch Ihres Kindes/des o.g. Patienten werden nach Beendigung der Studienteilnahme keine weiteren Daten über Sie bzw. Ihr Kind/den o.g. Patienten erhoben. Die bisher gespeicherten Daten können vollständig anonymisiert werden (d.h. Ihr Kind kann nicht mehr anhand dieser Daten identifiziert werden).

Notizen oder Fragen:

Ärztliche Vermerke zum Aufklärungsgespräch:

Unterschriften

Mit den Unterschriften bestätigen Sie nur, dass Sie die Informationsbroschüre erhalten haben. Die Informationsbroschüre enthält sehr viele Informationen und soll Ihnen die Möglichkeit geben, nachzulesen. Die Hauptinformationsquelle sollte Ihr Arzt sein. Die Einwilligung in die Behandlung geben Sie erst mit der Unterschrift unter die „Einwilligungserklärung“.

| | |
|------------|---|
| Ort, Datum | Unterschrift Patient(in) <small>(zwingend erforderlich ab 16 Jahren, bei vorhandener Einsichtsfähigkeit auch bei jüngeren Patienten)</small> |
|------------|---|

| | |
|------------|----------------------------------|
| Ort, Datum | Unterschrift Sorgeberechtigte(r) |
|------------|----------------------------------|

| | |
|------------|----------------------------------|
| Ort, Datum | Unterschrift Sorgeberechtigte(r) |
|------------|----------------------------------|

| | |
|------------|---|
| Ort, Datum | Unterschrift aufklärende(r) Arzt/Ärztin |
|------------|---|

Weitere Informationen

Sollten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Laufzeit der Studie neue Erkenntnisse bekannt werden, die Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme beeinflussen können, wird Sie Ihr Arzt hierüber unterrichten. Falls Sie jetzt oder zu irgendeinem Zeitpunkt weitere Fragen haben, wird Ihr Arzt diese gerne beantworten.

Bitte wenden Sie sich mit allen Fragen an Ihren Arzt oder an die

HIT-HGG Studienzentrale

PD Dr. C. Kramm und/oder Mitarbeiter

Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Ernst Grube Str. 40

06120 Halle/Saale

Tel. 0345-557-2503

E-Mail: hit-hgg-studie@medizin.uni-halle.de