

Verantwortlicher Arzt: Prof. Dr. med. Robert Krempien

Leiter der Studie:

Prof. Dr. R. Fietkau

Universitätsklinikum Erlangen, Strahlenklinik

Universitätsstr. 27, 91054 Erlangen

**Randomisierte Studie zur Evaluierung der Wirksamkeit einer regionalen  
Tiefenhyperthermie bei Patienten mit Analkarzinom, die durch eine Standard-  
Radiochemotherapie behandelt werden**

Randomized trial to evaluate effects of deep regional Hyperthermia in patients with Anal  
Carcinoma treated by standard radiochemotherapy

**Kurztitel: HYCAN**

**Patienteninformation**

Sehr geehrter Patient, sehr geehrte Patientin,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen Studie teilzunehmen.

Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Therapien oder Diagnoseverfahren zu gewinnen oder zu erweitern. Die Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Diese Studie wird durch die Strahlenklinik des Universitätsklinikums Erlangen initiiert, finanziert und multizentrisch durchgeführt; es sollen insgesamt 118 Personen daran teilnehmen. Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keinerlei Nachteile.

Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Ein Studienarzt wird das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

## 1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Sie leiden an einer Tumorerkrankung des Analkanals (Analkarzinom). Mit Ausnahme von kleinen, oberflächlichen Tumoren, die operiert werden, erhalten Patienten mit dieser Erkrankung in der klinischen Praxis normalerweise eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie (Radiochemotherapie). Die gegen die Tumorzellen gleichzeitig mit der Strahlentherapie eingesetzten, zytotoxisch (zellschädigend) wirkenden Medikamente sind Mitomycin C und 5-Fluorouracil (5-FU). Die Heilungschancen sind dank der Radiochemotherapie im Allgemeinen hoch, die Prognose ist aber stark abhängig davon, wie weit der Tumor in das umliegende Gewebe eingewachsen ist und liegt bei 40-80%. Dennoch können Nebenwirkungen wie Durchfall, Hautentzündungen, Verschlechterung von Blutwerten auftreten, die die Lebensqualität der Patienten gegebenenfalls auch langfristig mindern können. Für Betroffene besonders belastend ist der Einsatz einer Kolostomie (Ausleitung des Dickdarms durch die Bauchdecke). Dies ist aber bei fortgeschrittenem Analkarzinom in 50% der Fälle notwendig.

Bisher haben Versuche eine Therapieanpassung durch Änderung der Medikamente in Art und Dosis sowie Modifikationen in der Strahlentherapie keine Verringerung der Nebenwirkungen bei gleich gut bleibender Wirkung erbracht. Eine Möglichkeit die Situation für Patienten mit Analkarzinom zu verbessern sehen wir im Einsatz der regionalen Tiefenhyperthermie. Die Hyperthermie ist ein Verfahren, bei dem das Gewebe mit elektromagnetischen Wellen auf eine Temperatur zwischen 40 und 43°C erhitzt wird. In verschiedenen Studien und in der klinischen Praxis wurde die Hyperthermie als Kombinationstherapie zu den Standardtherapieformen (Strahlentherapie und Chemotherapie) in unterschiedlichen Bereichen bereits erfolgreich eingesetzt: Brustkrebs, Melanom, Kopf-Hals-Tumoren, Rektumkarzinom. Auch bei Patienten mit Analkarzinomen zeigte ein zur üblichen Radiochemotherapie zusätzlicher Einsatz einer Hyperthermie vielversprechende Ergebnisse.

Wir erhoffen uns, durch den Einsatz von Strahlentherapie, Chemotherapie und Hyperthermie die Prognose für Patienten mit Analkarzinom weiter zu verbessern und vor allem eine Verbesserung der Lebensqualität dieser Patienten zu erzielen. Im Rahmen dieser Studie wollen wir kontrolliert (es gibt eine Studien- und eine Kontrollgruppe) prüfen, ob eine zusätzliche Hyperthermie die Erwartungen erfüllt, um sie zukünftig, bei positiven Ergebnis, routinemäßig Patienten mit Analkarzinom anbieten zu können.

## 2. Mit welcher Wahrscheinlichkeit erhalte ich eine Hyperthermie-Behandlung zusätzlich zu Standard-Radiochemotherapie?

Im Falle Ihrer Teilnahme an der Studie werden Sie **entweder dem Studienarm oder dem Kontrollarm zugeteilt**.

Im **Studienarm** erhalten Sie zusätzlich zur Standard-Radiochemotherapie eine regionale Tiefen-Hyperthermie.

Im **Kontrollarm** erhalten Sie die in den Leitlinien empfohlene Standard-Radiochemotherapie.

Welchem Arm Sie zugeteilt werden, entscheidet ein zuvor festgelegtes Zufallsverfahren, vergleichbar mit dem Werfen einer Münze; dieses wird Randomisierung genannt. **Die Wahrscheinlichkeit dem Studienarm zugeordnet zu werden beträgt 50 %.**

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

#### Bevor Sie in die Studie aufgenommen werden:

Bevor Sie an der Studie teilnehmen, werden Sie umfassend über die Studie aufgeklärt und erteilen schriftlich die Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie. Zur Aufnahme in diese Studie wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben und Sie werden einer umfassenden, ärztlichen Untersuchung unterzogen. Dazu gehören neben einer körperlichen Untersuchung und Blutentnahmen auch Röntgen- oder MRT-Untersuchungen.

Im Rahmen der Blutentnahmen prüfen wir auch auf virale Infektionen wie HIV und Hepatitis. Bei einem positiven Befund sind wir verpflichtet die jeweilig zuständige Gesundheitsbehörde zu informieren, ggf. auch namentlich.

#### Studieneinschluss:

Wenn Sie in die Studie eingeschlossen sind, werden Sie in einen der Therapiearme randomisiert.

#### Während der Behandlung:

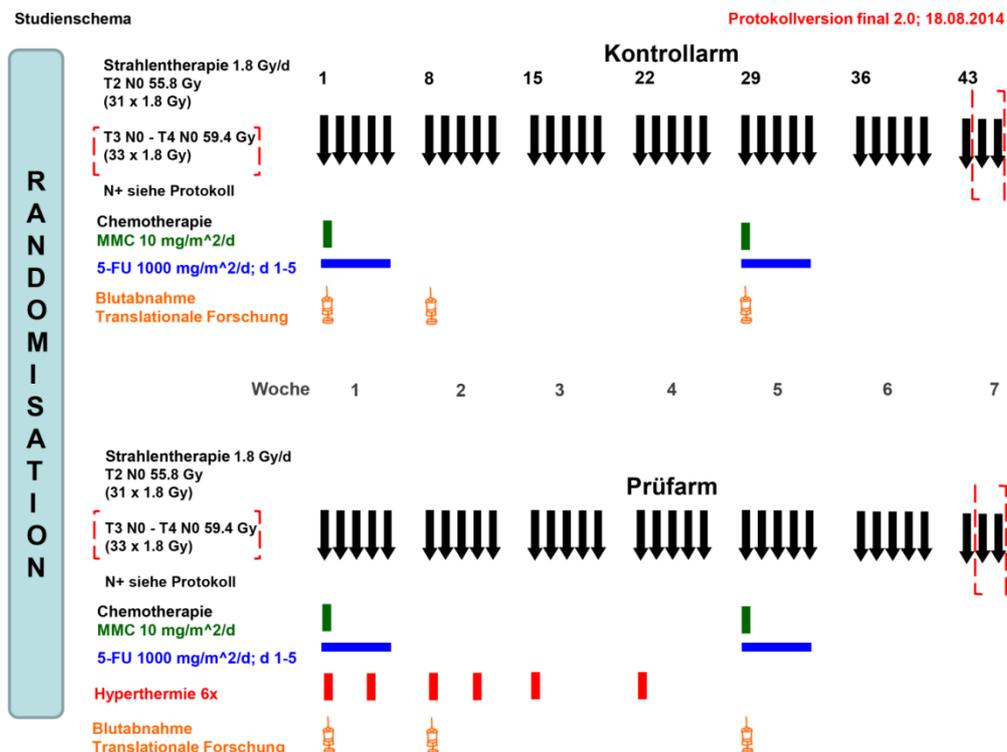
Während der Behandlung werden Sie in regelmäßigen Abständen - wie alle Patienten, die Chemo- oder Strahlentherapie erhalten - untersucht. Sie werden über möglicherweise auftretende Nebenwirkungen befragt und es erfolgen Blutentnahmen. Zu Beginn der 1., 2. und 5. Woche wird dabei gleichzeitig auch Blut für das begleitende Forschungsprogramm abgenommen.

Die Behandlung sieht folgendermaßen aus (siehe auch die Übersicht):

Strahlentherapie: 5 x pro Woche einmal täglich, über 7-8 Wochen

Chemotherapie: in der 1. und 5. Woche erhalten sie am 1. Tag eine Infusion mit Mitomycin C und eine Dauerinfusion mit 5-FU über 5 Tage

Hyperthermie: Die Patienten im Studienarm erhalten zusätzlich dazu insgesamt 6 Hyperthermien, 2 in der 1. Woche, 2 in der 2. Woche, 1 in der 3. Woche und 1 in der 4. Woche.



**Nach Beendigung der Behandlung (nach 8 und/oder 12 Wochen)**

Neben der üblichen körperlichen Untersuchung werden folgende Untersuchungsmaßnahmen zur Bewertung Ihres Gesundheitszustandes durchgeführt: eine Feinnadelbiopsie eine Untersuchung des Analkanals, Darmspiegelung, CT oder PET/CT vom Brust- und Bauchraum, Magnetresonanztomographie (MRT) des Beckens.

### **Nachsorge (Follow-up)**

Unabhängig von dem Arm, nach dem Sie behandelt wurden, werden Sie in regelmäßigen Abständen zur Nachsorge gebeten. Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen erwarten Sie folgende Maßnahmen: eine körperliche Untersuchung, eine Untersuchung des Analkanals, Analyse verschiedener Blutwerte, Befragung zu möglicherweise aufgetretenen Nebenwirkungen und falls aus ärztlicher Sicht als erforderlich erachtet, weitere bildgebende Maßnahmen wie Darmspiegelung, CT, PET/CT, MRT.

### **Langzeitnachsorge**

In verschiedenen Studien wurde festgestellt, dass auch noch **nach der regulären Nachsorge von 5 Jahren**, also nach bis zu 20 Jahren nach einer Krebstherapie, wichtige Informationen zur Therapie gewonnen werden können. Insbesondere die Langzeit-Nebenwirkungen und die Lebensqualität geben hier wertvolle Hinweise für künftige Behandlungskonzepte. Aber auch der weitere Verlauf der Erkrankung, ggf. ein Wiederauftreten des Krebses oder auch von Metastasen (Tochtergeschwülsten) sind wichtig für die Gesamteinschätzung einer Therapie.

**Wir möchten ggf. auch nach dem Ende der Studie auf Sie zukommen und Sie zum Verlauf der Erkrankung, den späten Nebenwirkungen, der Lebensqualität befragen, bzw. Behandlungsdaten auswerten. Dies wird nach dem Ende der Studie erfolgen, aber in Zusammenhang mit den in der Studie erhobenen Daten geschehen.**

## **4. Wozu werden Blut- und Gewebeproben für ein Forschungsprogramm entnommen?**

Neuere Forschungen zeigen, dass es eine Reihe von Blut- und Gewebe-Biomarkern gibt, die eine genauere Abschätzung der Prognose möglich machen. Dabei stecken diese wissenschaftlichen Forschungen zum Teil noch in der Entwicklung.

Um Ergebnisse für die klinische Anwendung und für künftige Therapien zu bekommen, ist es notwendig, eindeutige Biomarker in Blut und Gewebe bei sehr vielen Patienten zu identifizieren und deren Aussagekraft genau zu prüfen. Der wissenschaftliche Nutzen dieser Forschungen wird sich erst in einigen Jahren erweisen. Sie können aber mit Ihrem Blut und Gewebe einen Beitrag dazu leisten, die Krebstherapie voranzutreiben.

In dieser klinischen Prüfung sind wissenschaftliche Begleituntersuchungen vom Gewebe und aus Blut vorgesehen. Die Fragestellung ist, ob durch Untersuchungen vor Therapie oder in der ersten Therapiewoche Vorhersagen über das Ansprechen des Tumors oder des erhöhten Risikos für das Normalgewebe getroffen werden kann.

Aus den bei Ihnen bereits zu diagnostischen Zwecken entnommenen Gewebeproben sollen Zellen entnommen werden. Am Gewebe soll die Strahlenempfindlichkeit des Tumors und die Bedeutung der tumorinfiltrierenden Entzündungszellen untersucht werden.

Blutproben sollen vor Beginn der Therapie und zu Beginn der zweiten und fünften Therapiewoche genommen werden. Alle Blutproben werden ausschließlich im Zuge der Routinediagnostik entnommen. Bei der ersten Blutprobe werden ca. 20ml Blut, bei den beiden weiteren Blutproben je ca. 10ml benötigt.

Vor Therapiebeginn soll das individuelle Ansprechen der Patienten auf die einzelnen

Therapiekomponenten und deren Kombination untersucht werden: Ionisierende Strahlung, 5FU, Mitomycin, Hyperthermie. Ebenso soll die individuelle Strahlenempfindlichkeit untersucht werden. Bei allen drei Zeitpunkten soll die Bedeutung des immunologischen Status und der Immunantwort auf die Therapie untersucht werden.

#### **5. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?**

Werden Sie dem Studienarm der Studie zugeteilt, erhalten Sie zusätzlich zur Standard-Radiotherapie eine Hyperthermiebehandlung. Wir erhoffen uns dadurch bei Ihnen eine Verbesserung in der Therapiewirksamkeit erreichen zu können.

Wenn Sie dem Kontrollarm zugeteilt werden, erhalten Sie die Therapie, welche dem üblichen, klinischen Standard nach den vorliegenden Leitlinien entspricht. Im Vergleich zu einer Nicht-Teilnahme an der Studie ändern sich die Chancen auf Therapieerfolg nicht.

Bis jetzt ist der Nutzen einer zusätzlichen Hyperthermie im Vergleich zur alleinigen Radiochemotherapie nicht belegt. Anhand dieser Studie soll die Wirksamkeit geprüft werden, sie ist somit entscheidend für zukünftige, möglicherweise neue Therapiestandards.

#### **6. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?**

Im Vergleich zur Nicht-Teilnehmer an der Studie entstehen können zusätzliche Risiken entstehen wenn Sie dem Studienarm zugeteilt werden und eine Hyperthermiebehandlung erhalten. Über die Risiken, die im Rahmen der Radiochemotherapie bzw. der zusätzlichen Hyperthermie auftreten können, werden Sie durch einen Arzt ausführlich informiert. Zögern Sie in diesem Aufklärungsgespräch nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind.

Sie erhalten eine Chemotherapie mit den Chemotherapeutika 5-FU und Mitomycin C.

#### **Mögliche Nebenwirkungen von Mitomycin C:**

- Sehr häufig: Knochenmarkssuppression, Verringerung der weißen Blutkörperchen und Thrombozyten, Übelkeit, Erbrechen
- Häufig: Pneumonie, Atemnot, Husten, Kurzatmigkeit, lokale Hautreaktionen wie allergischer Hautausschlag, Hand-Fuß-Syndrom, Nierenfunktionsstörung, Erhöhung des Kreatininwerts
- Gelegentlich: Entzündungen der Mundschleimhaut, Durchfall, Haarausfall, Fieber, Appetitlosigkeit, starke Gewichtsabnahme
- Selten: Leberfunktionsstörung, Leberwerterhöhung, Ikterus (Gelbsucht), Bluthochdruck, Hautausschlag am ganzen Körper, Herzschwäche (nach vorheriger Anthrazyklintherapie = Antibiotikum), lebensbedrohliche Infektion, Sepsis, Anämie
- Sehr selten: schwere allergische Reaktionen

Bei nicht sachgemäßer Injektion oder beim Übertritt aus dem Blutgefäß in umliegendes Gewebe kommt es häufig zu schweren Schädigungen des Gewebes. Hier muss sofort reagiert werden.

### **Mögliche Nebenwirkungen von 5-FU (5-Fluorouracil)**

- Sehr häufig: Schwächung des Immunsystems mit erhöhter Infektionsrate, Blutbildungsstörungen (rote und weiße Blutkörperchen, Blutplättchen) mit den Risiken von Infektionen, Blutarmut und Blutungsneigung, Veränderungen im EKG, die für eine verminderte Durchblutung typisch sind, Krämpfe der Bronchien, Nasenbluten, Entzündungen der Schleimhäute, wässrige Durchfälle, Übelkeit und Erbrechen leichten bis schweren Grades, Haarausfall, Hand-Fuß-Syndrom (Gefühlsstörungen, Rötung, Schwellung, Schmerzen und Abschuppung der Haut an Handflächen und Fußsohlen), Fieber, verzögerte Wundheilung, Abgeschlagenheit, allgemeine Schwäche, Müdigkeit und Antriebslosigkeit
- Häufig: Anstieg des Harnstoffs im Blut, Angina pectoris-ähnliche Brustschmerzen (Brustenge)
- Gelegentlich: Sepsis (Blutvergiftung), Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems, die gewöhnlich wieder verschwinden, z.B. Augenzittern, Kopfschmerzen, Schwindel, Parkinson-Symptome, Euphorie, Übermäßiger Tränenfluss, verschwommenes Sehen, Störungen der Augenbewegung, Entzündung des Sehnerven, Verminderung der Sehfähigkeit, Doppelsehen, Bindehautentzündung, Lichtempfindlichkeit, Entzündung der Augenlider, Vernarbungen des Tränenkanals, Herzrhythmusstörungen, Entzündungen des Herzmuskels, Herzschwäche, Austrocknung, Geschwürbildung und Blutungen im Magen-Darm-Bereich, Leberzellschädigungen, Hautausschläge, trockene Haut mit Hauteinrissen, Entzündung der Haut, Nesselsucht und Lichtempfindlichkeit, stärkere Pigmentierung der Haut, Nagelveränderungen bis hin zum Ablösen der Nägel
- Selten: Generalisierte allergische Reaktionen bis hin zum Schock, Anstieg der Schilddrüsenwerte, Nervenstörungen wie z.B. Kribbeln, Ameisenlaufen oder Brennen meist an Händen und Füßen, Herzinfarkt, Erweiterung des Herzmuskels, Schock, Verminderung der Durchblutung (z.B. im Gehirn, in den inneren Organen und äußeren Körperbereiche), Raynaud-Syndrom (Erblassen der Finger oder Fußzehen), Thrombembolien, Thrombophlebitis (Thrombose mit Entzündung von oberflächlichen Venen)
- Sehr selten: Herzstillstand oder plötzlicher Herztod, nach Infusion hoher Dosen bzw. bei Patienten mit einem Mangel des Enzyms, das den Abbau von 5-FU regelt (Dihydropyrimidindehydrogenase kann es zu Bewegungsstörungen, Verwirrtheit, Orientierungsstörungen, Muskelschwäche, Sprachstörungen, Krampfanfällen oder Koma kommen, Absterben von Lebergewebe (teilweise mit tödlichem Verlauf)

### **Mögliche Nebenwirkungen der Strahlentherapie:**

Durch die Bestrahlung kann es ebenfalls häufig zu Durchfällen kommen. Selten kommt es auch zu Darmkrämpfen mit Schleim- und Blutabgängen aus dem Darm. Weiterhin kann es zu Blasenreizungen mit verstärktem Harndrang und Schmerzen beim Wasserlassen kommen. Theoretisch können bei der der Bestrahlung folgenden Operation selten Wundheilungsstörungen auftreten. Ferner können sowohl bestrahlungsbedingt als auch durch die Operation selten Verdauungsbeschwerden, Darmverklebungen und Darmverengungen in der Folgezeit auftreten.

Es ist nicht auszuschließen, dass durch die Kombination der Radiotherapie mit den drei oben genannten Substanzen eventuell eine erhöhte Toxizität der Einzelsubstanzen und/oder der Bestrahlungsbehandlung auftritt.

Bitte informieren Sie Ihren behandelnden Arzt, wenn Sie eine dieser Beschwerden während oder auch nach der Behandlung an sich bemerken. Engmaschige Kontrolluntersuchungen mit regelmäßigen Blutabnahmen und körperlichen Untersuchungen gewährleisten außerdem, dass wir ernsthafte

Nebenwirkungen frühzeitig erkennen und mit entsprechenden Medikamenten oder einer Reduzierung der Chemotherapie reagieren können.

### **Mögliche Nebenwirkungen der Regionalen Tiefenhyperthermie:**

Die Regionale Tiefenhyperthermie wird in dieser Studie mit einem BSD 2000 Hyperthermiesystem der Fa. BSD Medical, Salt Lake City, USA durchgeführt.

Die Erwärmung des Tumorgewebes im Becken erfolgt mit einem Ringapplikator, der von außen über das Becken geschoben wird. An der Innenwand des Applikators befinden sich bis zu zwölf Antennen, die mittels Mikrowellen vergleichbarer elektromagnetischer Strahlung gezielt Tumorgewebe im Inneren des Körpers erwärmen können. Die Hyperthermiebehandlung zielt auf die Erwärmung des Tumors auf ca. 42°C. Die Temperatur wird ca. 60-90 Minuten aufrechterhalten. Ein Arzt, ein Physiker und eine technische Assistentin werden Sie während der Behandlung überwachen. Während der Behandlung ist es jederzeit möglich, mit dem Sie behandelnden Personal zu sprechen. Zusätzlich sind Sie während der Behandlung an einen Monitor angeschlossen, der kontinuierlich Blutdruck, Puls sowie die Sauerstoffsättigung im Blut überwacht. Während der Behandlung können Sie sehr häufig ein Wärmegefühl entwickeln und deutlich schwitzen. Die Herzfrequenz kann häufig ansteigen. Sollten Sie Schmerzen im Bereich des Brustkorbs oder Atemschwierigkeiten bekommen, melden Sie sich bitte sofort bei Ihrem Arzt. Die Behandlung wird dann sofort unterbrochen. Unwohlsein oder Schmerzen im Bereich des Beckens können gelegentlich durch die erhöhte Temperatur auftreten.

Obwohl bisher keine schweren Organschädigungen beobachtet wurden, ist selten eine Schädigung von Organen durch die erhöhte Temperatur nicht ausgeschlossen. Die häufigste Nebenwirkung ist eine Verbrennung auf der Haut. Diese Verbrennungen können I. Grades (Rötung und Schmerzhaftigkeit), II. Grades (Blasenbildung) oder III. Grades (Absterben von Hautgewebe oder Narbenbildung) sein. Unserer Erfahrung nach treten Verbrennungen in weniger als fünf Prozent aller Patienten auf. Die verbrannte Fläche ist in der Regel klein (ca. 1-2 cm<sup>2</sup> oder weniger) und heilt in der Regel ohne Folgen ab. Großflächige Verbrennungen sind möglich aber extrem selten und können chirurgische Eingriffe sowie eine Hautübertragung erforderlich machen.

Bitte teilen Sie den Mitarbeitern der Klinik alle Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der Studie auftreten. Falls diese sehr stark sind, teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle diese bitte umgehend mit, ggf. telefonisch.

### **Bedienung von Maschinen und Teilnahme am Straßenverkehr**

Die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen und die Sicherheit bei der Teilnahme am Straßenverkehr können beeinträchtigt sein.

### **7. Welche anderen Therapieoptionen gibt es außerhalb der Studie?**

Eine operative Entfernung des Tumorgewebes ist in Ihrem Fall nicht sinnvoll. Daher ist die empfohlene Therapiemethode nach Leitlinien die beschriebene Standard-Radiochemotherapie, die sie auch im Falle einer Zuordnung in den Kontrollarm erhalten würden.

### **8. Wer darf an dieser Studie teilnehmen bzw. nicht teilnehmen?**

Für die Teilnahme an der Studie gelten folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Sie dürfen nur an der Studie teilnehmen, wenn alle folgenden Punkte zutreffen:

- Histologisch nachgewiesenes plattenepitheliales Analkarzinom (WHO 2004), einschließlich Analkarzinom (UICC 2002) und Analrandkarzinom (UICC 2002)
- Alle Stadien außer T1 N0 M0 nach lokaler Exzision (UICC 2002)
- Alter  $\geq$  18 Jahre
- sehr guter Allgemeinzustand: ECOG-Status 0-1
- Patienten, die das Protokoll verstanden und schriftlich ihr Einverständnis gegeben haben
- Ausreichende Knochenmarksfunktion
- Ausreichende Leberfunktion

Sie dürfen nicht an der Studie teilnehmen, wenn einer oder mehrere Punkte zutrifft:

- Unkontrollierte, schwere Herzdysfunktion (NYHA III/IV)
- Indikationen, die eine regionale Hyperthermie undurchführbar machen
- Bedingungen, die eine Anwendung der in der Studie geplanten Strahlentherapie im Bereich des Beckens ausschließen
- Bedingungen, die eine regelgerechte Nachsorge ausschließen
- Schwangere oder stillende Frauen
- Vorhergehende Strahlentherapie des Beckens
- Vorhergehende Chemotherapie
- Drogenabhängigkeit
- Gleichzeitige Teilnahme an anderen klinischen Studien
- Bestehen einer aktiven hartnäckigen oder unkontrollierbare Infektion
- Frühere oder bestehende bösartige Erkrankung oder Leukämie ( $\leq$  5 Jahre vor Aufnahme in die Studie) ausgenommen Analkarzinom oder ein Nicht-Melanom Hauttumor oder Zervixkarzinom im Stadium FIGO 0-1, wenn der Patient/die Patientin ununterbrochen krankheitsfrei war
- Kollagenosen
- Bestehen einer erhöhten Radiosensibilität, z. B. Ataxia Teleangiectatica o. ä.
- Psychologische, familiäre, soziologische oder geographische Bedingungen, die die Einhaltung der Studienvorgaben behindern

**9. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?**

Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten im Vergleich zur Nicht-Teilnahme. Für Ihre Teilnahme an dieser Studie erhalten Sie keine Aufwandsentschädigung.

## 10. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?

Eine zusätzliche Versicherung außerhalb zu Ihrer normalen Krankenversicherung ist für die vorliegende Studie nicht gesetzlich vorgeschrieben. Wir haben dennoch zu Ihrer Sicherheit eine Probandenversicherung abgeschlossen. Die Versicherungssumme beträgt höchstens 250.000 Euro pro Person.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der Studie Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich dem Versicherer **HDI-Gerling Versicherung AG** direkt anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Studienarzt. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Studienarzt.

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

Während der Dauer der Studienbehandlung dürfen Sie sich einer anderen medizinischen Behandlung - außer in Notfällen - nur nach vorheriger Rücksprache mit dem Studienarzt unterziehen. Von einer erfolgten Notfallbehandlung müssen Sie den Studienarzt unverzüglich unterrichten.

**Sie erhalten nach Unterschrift des Einwilligungsfornulars zur Studie ein Exemplar der Versicherungsbestätigung mit der Versicherungsscheinnummer und den Versicherungsbedingungen. Hier finden Sie alle weiteren Informationen zum Versicherungsschutz.**

Wir weisen ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zur Studienstelle nicht unfallversichert sind.

## 11. Werden mir neue Erkenntnisse während der Studie mitgeteilt?

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

## 12. Kann meine Teilnahme an der Studie 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.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass die Studienärztin/der Studienarzt entscheidet, Ihre Teilnahme an der Studie vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z. B. sein:

- Ihre weitere Teilnahme an der Studie ist ärztlich nicht mehr vertretbar;
- es wird die gesamte Studie abgebrochen

Sofern Sie sich dazu entschließen, vorzeitig aus der Studie auszuschneiden, oder Ihre Teilnahme aus einem anderen der genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für Ihre eigene Sicherheit wichtig, dass Sie sich einer empfohlenen abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen.

Der Studienarzt wird mit Ihnen besprechen, wie und wo Ihre weitere Behandlung stattfindet.

### **13. Was geschieht mit meinen Daten?**

Während der Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Studienstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die Studie 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, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

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

### **14. Was geschieht mit meinen Aufnahmen aus den bildgebenden Verfahren?**

Aufnahmen aus bildgebenden Verfahren werden nach Abschluss der Studie innerhalb der Studiengruppe nach den Richtlinien des Datenschutzes aufbewahrt.

### **15. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?**

#### **Beratungsgespräche an der Studienstelle**

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen Studienarzt. Bitte sprechen Sie uns jederzeit an.

Verantwortlicher Arzt: XXX

Leiter der Studie:  
Prof. Dr. R. Fietkau  
Universitätsklinikum Erlangen, Strahlenklinik  
Universitätsstr. 27, 91054 Erlangen

**Randomisierte Studie zur Evaluierung der Wirksamkeit einer regionalen  
Tiefenhyperthermie bei Patienten mit Analkarzinom, die durch eine Standard-  
Radiochemotherapie behandelt werden**

Randomized trial to evaluate effects of deep regional Hyperthermia in patients with Anal  
Carcinoma treated by standard radiochemotherapy

**Kurztitel: HYCAN**

**Einwilligungserklärung**

.....  
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am .....

Teilnehmer-Nr. ....

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch die Studienärztin/den Studienarzt

.....  
Name der Ärztin / des Arztes

ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie sowie  
möglicherweise zusätzliche Bildgebung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der  
Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und  
verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit der Studienärztin/dem Studienarzt über die Durchführung der  
Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

---

---

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

#### Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie **und ggf. in einer Langzeitnachsorge nach dem Ende der Studie** personenbezogene Daten über mich, insbesondere Angaben über meine Gesundheit und meine ethnische Herkunft, erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Strahlenklinik Erlangen bzw. am Universitätsklinikum aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
  - a) an eine beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung,
  - b) im Falle unerwünschter Ereignisse: an die jeweils zuständige Ethik-Kommission.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Studienleiters in meine beim Studienarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Studienarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Meine Zustimmung zur Verwendung meiner Daten kann ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen gegenüber der einleitend genannten Institution bzw. Person widerrufen. Dies hat keinen Einfluss auf meine etwaige weitere ärztliche Behandlung.

Im Falle des Widerrufs bin ich damit einverstanden, dass meine Daten zu Kontrollzwecken weiterhin gespeichert bleiben. Ich habe jedoch das Recht, deren Löschung zu verlangen, sofern gesetzliche Bestimmungen der Löschung nicht entgegenstehen (siehe Punkt 4).

Ich bin mir bewusst, dass im Falle einer anonymisierten Speicherung meiner Daten deren Löschung auf meinen Wunsch nicht möglich ist.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie mindestens 30 Jahre aufbewahrt werden, gemäß den Vorschriften nach Röntgenverordnung (RöV) bzw. der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV). Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche oder satzungsmäßige Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.
5. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 genannten Zwecke noch erforderlich sind.

Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....  
Name

über meine Teilnahme an der Studie informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

**Ich erkläre mich bereit,  
an der oben genannten Studie  
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Studienzentrum.

.....  
Name des Patienten in Druckbuchstaben



.....  
Datum

.....  
Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....  
Name der Studienärztin / des Studienarztes in Druckbuchstaben

.....  
Datum

.....  
Unterschrift der aufklärenden Ärztin / des Arztes

Verantwortlicher Arzt: XXX

Leiter der Studie:  
Prof. Dr. R. Fietkau  
Universitätsklinikum Erlangen, Strahlenklinik  
Universitätsstr. 27, 91054 Erlangen

**Randomisierte Studie zur Evaluierung der Wirksamkeit einer regionalen  
Tiefenhyperthermie bei Patienten mit Analkarzinom, die durch eine Standard-  
Radiochemotherapie behandelt werden**

Randomized trial to evaluate effects of deep regional Hyperthermia in patients with Anal  
Carcinoma treated by standard radiochemotherapy

**Kurztitel: HYCAN**

**Einwilligungserklärung zur wissenschaftlichen Verwendung von  
Blut- und Gewebeproben und personenbezogenen Daten**

.....  
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am .....

Teilnehmer-Nr. ....

Sehr geehrter Patient,

hiermit bitten wir Sie um Ihr Einverständnis zur wissenschaftlichen Verwendung Ihrer Blut- und Gewebeproben und Ihrer personenbezogenen Daten, wie Sie Ihnen in der Information zur Studie ausführlich erläutert worden ist.

**Ich bin mit der Entnahme, sachgerechten Aufbewahrung und Nutzung von Blut- und Gewebeproben und personenbezogenen Daten einverstanden.**

Ich bin damit einverstanden, dass

- die Blut- und Gewebeproben für Studien **mit allen wissenschaftlich in Betracht kommenden Fragestellungen** verwendet werden. Mir ist bewusst, dass die Zuordnung der Proben zu meiner Person in verschlüsselter Form erfolgt und damit nur für Berechtigte und nur über weitere Hilfsmittel - etwa eine Referenzliste - möglich ist.
- ich **keine individuellen Rückinformationen** über die Ergebnisse von Studien erhalte. Dies betrifft auch Ergebnisse möglicher molekulargenetischer Untersuchungen.
- ich **keinen Anspruch auf Vergütung** habe, auch dann nicht, wenn möglicherweise auf der Basis der Forschung mit meinen Blut- und Gewebeproben Gewinne erzielt werden.

Ich bin zudem mit der Weitergabe meiner Blut- und Gewebeproben an Projektpartner einverstanden, sofern es sich um wissenschaftlich tätige Arbeitsgruppen und Forschungseinrichtungen, einschließlich von in der Industrie tätigen Forschungsgruppen handelt.

Ich weiß, dass ich meine Zustimmung zur Verwendung meiner Blut- und Gewebeproben und personenbezogenen Daten jederzeit und ohne Angabe von Gründen gegenüber den oben genannten Institutionen widerrufen kann und dies keinen Einfluss auf meine etwaige weitere ärztliche Behandlung hat. Im Falle des Widerrufs habe ich das Recht, die Vernichtung meiner Blut- und Gewebeproben zu verlangen, sofern gesetzliche Bestimmungen der Vernichtung nicht entgegenstehen.

Ich bin mir bewusst, dass eine Vernichtung der Blut- und Gewebeproben auf meinen Wunsch nicht möglich ist, wenn sie soweit verschlüsselt („pseudonymisiert“) wurden, dass eine Verbindung zwischen den Proben und meiner Person nicht oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft möglich ist.

### **Datenschutzrechtliche Einwilligung**

Ich stimme zu, dass Daten, die meine Person betreffen (hierzu gehören insbesondere auch Krankheitsdaten aus meinen Krankenunterlagen) unter der Verantwortung des Studienleiters bzw. der von ihm beauftragten Personen in pseudonymisierter Form für Studien mit allen wissenschaftlich in Betracht kommenden Fragestellungen gespeichert und verarbeitet werden.

Um eine korrekte Dokumentation aller meiner wichtigen Daten zu gewährleisten müssen speziell dafür beauftragte Fachleute **Einblick in meine Krankenunterlagen** nehmen. Die mit der Datenprüfung beauftragten Personen sind zur strengen Vertraulichkeit und zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet. Insoweit **entbinde ich die behandelnden Ärzte von ihrer Schweigepflicht**.

Ich bin mit der **Weitergabe meiner Daten in verschlüsselter Form** an wissenschaftlich tätige Arbeitsgruppen und Forschungseinrichtungen, einschließlich von in der Industrie tätigen Forschungsgruppen, einverstanden. Es ist sichergestellt, dass eine Rückverfolgung der Daten auf meine Person oder eine Verknüpfung mit meiner Krankengeschichte durch Dritte nicht möglich ist.

Ich weiß, dass ich meine Zustimmung zur Verwendung meiner Daten jederzeit und ohne Angabe von Gründen gegenüber der Gewebebank **widerrufen** kann und dass dies keinen Einfluss auf meine etwaige weitere ärztliche Behandlung hat.

Im Falle des Widerrufs bin ich damit einverstanden, dass meine Daten zu Kontrollzwecken weiterhin gespeichert bleiben. Ich habe jedoch das Recht, deren Löschung zu verlangen, sofern gesetzliche Bestimmungen der Löschung nicht entgegenstehen. Ich bin mir bewusst, dass in Falle einer anonymisierten Speicherung meiner Daten deren Löschung auf meinen Wunsch nicht möglich ist.

### **Ich erkläre hiermit meine Einwilligung**

- in die Entnahme, Aufbewahrung und Nutzung von Gewebeproben**
- in die Entnahme, Aufbewahrung und Nutzung von Blutproben**
- in die Verwendung meiner klinischen Daten innerhalb der oben beschriebenen Zwecke.**

Ein Exemplar der Einwilligung werde ich nach Unterschrift erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....  
Name des Patienten in Druckbuchstaben



.....  
Datum

.....  
Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....  
Name der Studienärztin / des Studienarztes in Druckbuchstaben

.....  
Datum

.....  
Unterschrift der aufklärenden Ärztin / des Arztes