

SAFE-SSPE

Klinische Beobachtung im Vergleich zu Blutverdünnung bei Tiefrisikopatienten mit isolierten subsegmentalen Lungenembolien: eine multizentrische randomisierte Placebo-kontrollierte Studie

Originaltitel der Studie:

Clinical surveillance vs. anticoagulation for low-risk patients with isolated subsegmental pulmonary embolism: a multicenter randomized placebo-controlled non-inferiority trial (SAFE-SSPE)

Diese Studie ist organisiert durch:

Prof. Dr. med. Drahomir Aujesky, Inselspital, Universitätsspital Bern

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

Bei Ihnen wurde ein kleines Blutgerinnsel in den Lungengefässen (von Fachleuten subsegmentale Lungenembolie genannt) festgestellt. Aus diesem Grund möchten wir Sie anfragen, ob Sie an einer klinischen Studie teilnehmen wollen. Im Folgenden wird Ihnen dieses Studienvorhaben dargestellt: zunächst in einer kurzen Zusammenfassung, damit Sie wissen, um was es geht, anschliessend in einer detaillierten Beschreibung. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde im Text die männliche Form gewählt.

Zusammenfassung

1	<p>Ziel der Studie Die Studie untersucht die optimale Behandlung bei Erwachsenen mit kleinen Blutgerinnseln in den Lungenarterien, sogenannten isolierten subsegmentalen Lungenembolien. Ob Patienten mit isolierten subsegmentalen Lungenembolien wirklich von der gängigen Behandlung mit Blutverdünnern profitieren, ist zurzeit unklar. Wir führen diese Studie durch, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit und ohne Blutverdünnung zu vergleichen.</p>
2	<p>Auswahl der Studienteilnehmer Sie leiden unter einer isolierten subsegmentalen Lungenembolie und haben ein tiefes Risiko für Komplikationen. Deshalb lassen wir Ihnen diese Informationsschrift zukommen.</p>
3	<p>Allgemeine Informationen zur Studie In dieser Studie werden Patienten mit isolierten subsegmentalen Lungenembolien, bei denen das gleichzeitige Vorhandensein eines Blutgerinnsels (Thrombose) in den Beinvenen ausgeschlossen wurde, mittels Zufallsprinzip (Randomisierung) mit einer Wahrscheinlichkeit von je 50 Prozent in eine von zwei Gruppen eingeteilt: klinische Beobachtung plus Scheinmedikation (Placebo) oder klinische Beobachtung plus Blutverdünnung mit Rivaroxaban. Das Studienmedikament Rivaroxaban ist ein Blutverdünner in Tablettenform, welcher in der Schweiz und anderen Ländern zur Behandlung von Lungenembolien zugelassen ist. Die Gruppeneinteilung ist verblindet, d.h. es wird weder Ihnen noch Ihrem Arzt oder dem Forschungsteam bekannt sein (doppelblind), ob Sie Rivaroxaban oder das Placebo erhalten. Im Notfall kann diese Information jedoch jederzeit zugänglich gemacht werden. Die Studie wird über einen Zeitraum von 4 Jahren insgesamt 276 Patienten randomisieren. Die Behandlung während der Studie dauert 90 Tage. Während dieser Dauer werden die beiden Behandlungsgruppen mittels dreimaliger Telefonanrufe (Tag 10, 30, und 90 nach Studieneinschluss) klinisch beobachtet und in Bezug auf das Risiko für Thrombosen / Embolien, Blutungen, Sterblichkeit, Lebensqualität sowie den Verbrauch medizinischer Ressourcen verglichen.</p>

4	<p>Ablauf</p> <p>Die erste Studienvisite zum Studieneintritt wird gleich im Anschluss nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung vor Ort stattfinden (Dauer insgesamt ca. 1.5 Stunden) und wird folgendes beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ultraschalluntersuchung der Beinvenen zum Ausschluss einer Thrombose. Patienten mit einer Beinvenenthrombose können nicht weiter an der Studie teilnehmen. - Studienteilnehmer, welche keine Beinvenenthrombose haben, werden mittels Zufallsprinzip (Randomisierung) in die Gruppe mit klinischer Beobachtung plus Placebo oder in die Gruppe mit klinischer Beobachtung plus Blutverdünnung mit Rivaroxaban eingeteilt. - Erhebung der Basisdaten: Befragung zu Symptomen, Vorerkrankungen, Medikamenten; Zusammentragen von Untersuchungsbefunden, Laborresultaten; Fragebogen zur Lebensqualität (1) - Abgabe eines Patiententagebuches mit Studieninformationen und zum Erfassen von Symptomen und Arztbesuchen/ Spitalaufenthalt - Abgabe des entsprechenden Studienmedikamentes und Behandlungsstart <p>In der weiteren 90-tägigen Studienphase soll täglich die Studienmedikation wie verordnet eingenommen werden. Es erfolgen weitere Studienkontakte per Telefon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Telefonanruf 1: nach ungefähr 10 Tagen (Dauer ca. 10 Minuten) - Telefonanruf 2: nach ungefähr 30 Tagen (Dauer ca. 10 Minuten) - Fragebogen zur Lebensqualität (2): nach ungefähr 30 Tagen per Post (Dauer ca. 10-15 Minuten) - Telefonanruf 3: nach ungefähr 90 Tagen (Dauer ca. 10 Minuten) - Fragebogen zur Lebensqualität (3): nach ungefähr 90 Tage per Post (Dauer ca. 10 Minuten) <p>Im Rahmen der Telefonkontakte werden Sie zu allfälligen erneuten Thrombosen / Embolien und zu Blutungen sowie Arztbesuchen / Hospitalisationen, Arbeitsfähigkeit, Lebensqualität und Funktion im Alltag, Medikamenten und Symptomen befragt.</p>
5	<p>Nutzen</p> <p>Wir können Ihnen persönlich keinen Nutzen von der Teilnahme an der Studie garantieren. Auch wenn Ihnen die Studienteilnahme nicht direkt hilft, so erwarten wir von den Informationen, welche wir aus der Studie gewinnen werden, dass wir in Zukunft die Behandlung von Personen mit subsegmentalen Lungenembolien optimieren können.</p>
6	<p>Rechte</p> <p>Sie entscheiden freiwillig, ob Sie an der Studie teilnehmen wollen oder nicht. Ihre Entscheidung hat keinen Einfluss auf Ihre medizinische Behandlung und Sie müssen diese Entscheidung nicht begründen.</p>
7	<p>Pflichten</p> <p>Wenn Sie teilnehmen, bitten wir Sie, bestimmte Anforderungen einzuhalten (z.B. Teilnahme an der ersten Studienvisite inkl. Ultraschalluntersuchung der Beinvenen, Teilnahme an den Telefoninterviews).</p>
8	<p>Risiken</p> <p>Potentiell könnte eine Behandlungsstrategie ohne Blutverdünnung (Placebo) bei subsegmentalen Lungenembolien zu einem erhöhten Risiko für erneute Thrombosen oder Embolien führen. Beobachtungsstudien haben jedoch gezeigt, dass es bei Tiefrisikopatienten wie Ihnen zu keinen vermehrten Thrombosen oder Embolien gekommen ist im Vergleich zu einer Behandlung mit Blutverdünner (Antikoagulation). Eine Behandlungsstrategie mit Blutverdünnung erhöht das Risiko für Blutungen.</p>
9	<p>Andere Behandlungsmöglichkeiten</p> <p>Ihr Arzt wird Sie beraten, welche anderen Möglichkeiten zu Ihrer Behandlung bestehen, falls Sie nicht an dieser Studie teilnehmen möchten.</p>

10	<p>Ergebnisse Bei Studienergebnissen während der Studie werden Sie informiert, wenn diese Ergebnisse für Sie gesundheitlich wichtig sind.</p>
11	<p>Vertraulichkeit von Daten Wir halten alle gesetzlichen Regeln des Datenschutzes ein und alle Beteiligten unterliegen der Schweigepflicht. Ihre Kontaktdaten werden an das Inselspital in Bern weitergegeben, damit wir Sie für die weitere Überwachung während der Studienphase (siehe Ablauf) kontaktieren können. Die CT (Computertomografie)-Bilder der Lunge werden unverschlüsselt, d.h. mit Angaben zu Ihrem Name und Geburtsdatum an die Röntgenspezialisten des Inselspitals Bern zur nachträglichen Analyse weitergeleitet. Ansonsten werden Ihre persönlichen und medizinischen Daten nur verschlüsselt verwendet und geschützt. Die verschlüsselten Daten werden nur für andere Forschungsprojekte weiter verwendet, wenn Sie Ihr separates Einverständnis dafür geben.</p>
12	<p>Rücktritt Sie können jederzeit von der Studie zurücktreten und nicht mehr teilnehmen. Die bis dahin erhobenen Daten werden noch ausgewertet.</p>
13	<p>Entschädigung Sie erhalten keine finanzielle Entschädigung.</p>
14	<p>Haftung Die Versicherung Zürich Versicherungs-Gesellschaft AG kommt für Schäden im Rahmen der Studie auf.</p>
15	<p>Finanzierung Die Studie wird vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (SNF) finanziert. Die Bayer AG unterstützt die Studie, indem sie die Studienmedikamente (Rivaroxaban und Placebo) zur Verfügung stellt.</p>
16	<p>Kontaktperson: Prüfarzt Prof. Dr. med. Jürg-Hans Beer Innere Medizin, Kantonsspital Baden AG Im Ergel 5404 Baden</p> <p>Das Studienteam von Prof. Dr. med. Jürg-Hans Beer ist 24h pro Tag erreichbar unter 056 486 15 15. Alternativ können Sie auch unser Studienteam am Inselspital kontaktieren: 031 632 77 81 (während den Bürozeiten), 079 737 26 55 (in Notfällen ausserhalb der Bürozeiten)</p>

Detailliertere Information

1. Ziel der Studie

Das Ziel dieser Studie ist, die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlungsstrategie mit und ohne Blutverdünnung bei Patienten mit kleinen Blutgerinnseln in den Lungenarterien, sogenannten isolierten subsegmentalen Lungenembolien, zu untersuchen.

2. Auswahl

Es können alle Personen ab 18 Jahren teilnehmen, die an einer isolierten subsegmentalen Lungenembolie leiden, ohne dass gleichzeitig ein Blutgerinnsel in den tiefen Beinvenen (tiefe Venenthrombose) vorliegt, und die zusätzlich ein tiefes Risiko für Komplikationen haben.

Nicht teilnehmen hingegen dürfen Personen, bei denen gleichzeitig eine Venenthrombose vorliegt, oder die bereits früher eine unprovokierte Venenthrombose oder eine Lungenembolie (venöse Thromboembolie) hatten, also eine venöse Thromboembolie, welche ohne bestimmten Auslöser aufgetreten war. Ebenfalls nicht teilnehmen dürfen Personen, welche an einer aktiven Krebserkrankung leiden, deren Kreislauf oder Atmung instabil ist, welche eine aktive Blutung oder ein sehr hohes Blutungsrisiko haben oder Medikamente einnehmen, die mit Rivaroxaban interagieren, Personen mit einer schweren Unterfunktion der Niere oder Leber, einer Allergie gegen Rivaroxaban, schwangere oder stillende Frauen, sowie Personen, welche für eine andere Erkrankung eine starke (therapeutische) Blutverdünnung benötigen, bereits während >72 Stunden vor Studieneinschluss eine therapeutische Blutverdünnung erhalten haben oder welche bereits seit mehr als >72 Stunden hospitalisiert sind, bevor die Diagnose einer subsegmentalen Lungenembolie gestellt wurde.

3. Allgemeine Informationen

Lungenembolien sind Blutgerinnsel in den Lungenarterien und umfassen ein breites Spektrum, das von grossen bis zu sehr kleinen (sog. subsegmentalen) Embolien reichen kann. Die allermeisten Lungenembolien, unabhängig von ihrer Grösse, werden mit Blutverdünnern behandelt, die allerdings mit einem Blutungsrisiko verbunden sind. Das Risiko-Nutzen-Verhältnis einer Blutverdünnung bei subsegmentalen Lungenembolien ist jedoch bis heute unklar.

In dieser internationalen Studie mit Studienzentren in der Schweiz, in Holland und in Kanada wird deshalb bei Patienten mit subsegmentalen Lungenembolien die Prognose einer Behandlungsstrategie mit oder ohne Blutverdünnung verglichen. Patienten mit isolierten subsegmentalen Lungenembolien ohne gleichzeitige Beinvenenthrombose werden nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung mittels Zufallsprinzip (Randomisierung) mit einer Wahrscheinlichkeit von je 50 Prozent in zwei Gruppen eingeteilt: klinische Beobachtung plus Scheinmedikament (Placebo) oder klinische Beobachtung plus Blutverdünnung mit Rivaroxaban. Die Gruppeneinteilung ist verblindet, das heisst, die Gruppeneinteilung ist weder dem Studienteilnehmer noch dem Arzt und dessen Studienteam bekannt (doppelblind). Patienten, welche bereits in die Studienteilnahme eingewilligt haben, bei denen jedoch später eine Beinvenenthrombose diagnostiziert wurde, können nicht weiter an der Studie teilnehmen. Die Daten, die bis zur Diagnose der Beinvenenthrombose erhoben wurden, werden vertraulich behandelt und in unserer Datenbank verschlüsselt aufbewahrt.

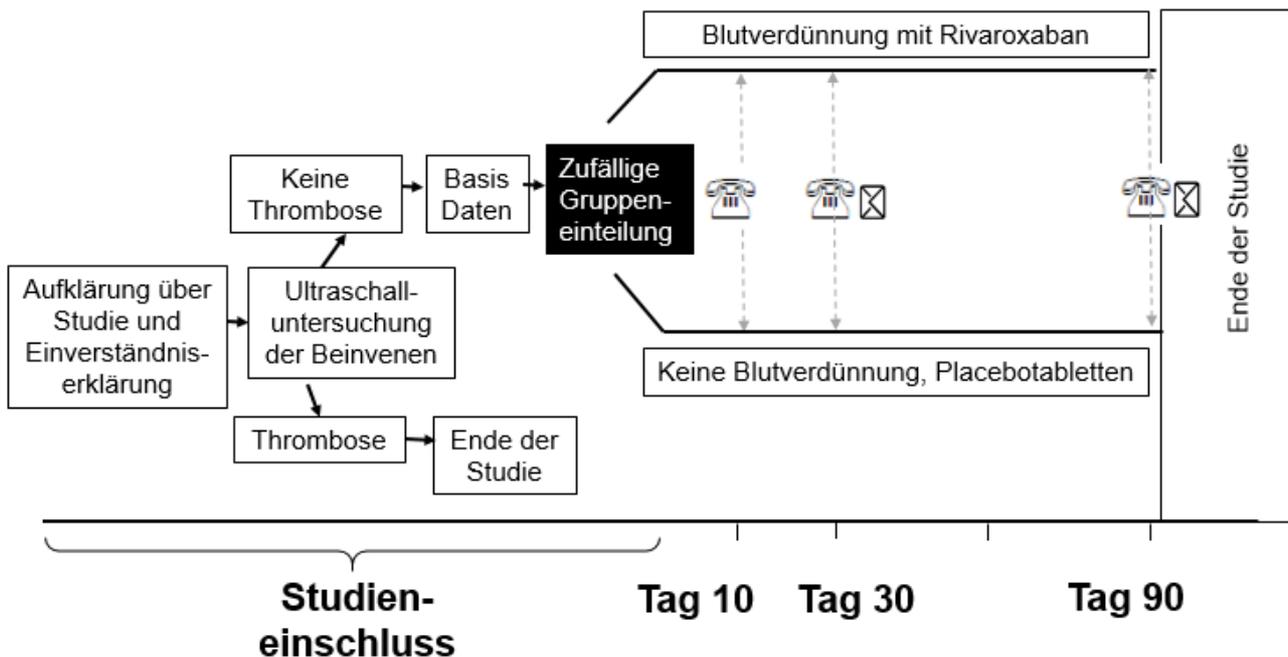
Das Studienmedikament Rivaroxaban ist ein Blutverdünner in Tablettenform, welcher in der Schweiz, in der EU und in Nordamerika zur Behandlung von Lungenembolien zugelassen ist. Während den ersten 21 Tagen wird Rivaroxaban zweimal täglich in einer Dosierung von je 15mg eingenommen; ab Tag 22 wird auf eine einmal tägliche Einnahme von einer Tablette à 20mg umgestellt. Bei Studienteilnehmern, welche in die Gruppe mit dem Scheinmedikament eingeteilt wurden, gilt das gleiche Behandlungsschema (also 2 Tabletten pro Tag in den ersten 21 Tagen, und danach 1 Tablette pro Tag). Die Behandlung während der Studie dauert insgesamt 90 Tage.

Während dieser Dauer werden die beiden Behandlungsgruppen mittels dreimaliger Telefonanrufe jeweils an Tag 10, 30, und 90 nach Studieneinschluss im Sinne einer klinischen Verlaufsbeobachtung befragt und am Ende der Studie in Bezug auf das Risiko für Thrombosen/Embolien, Blutungen, Sterblichkeit, Lebensqualität (PEmb-QoL-Fragebogen), Funktionsstatus, sowie den Verbrauch medizinischer Ressourcen verglichen.

Grosse Lungenembolien werden standardmässig mit Blutverdünnern für mindestens 3 Monate behandelt, da diese das Risiko einer erneuten Thrombose / Embolie erniedrigen. Als Nebenwirkung erhöhen die Blutverdünner aber das Blutungsrisiko, und es kommt bei 1-5% der Patienten innerhalb der ersten 3 Monaten nach Therapiebeginn zu einer schweren Blutung z.B. im Bereich des Magendarmtrakts oder seltener zu einer Hirnblutung. Für Personen mit subsegmentalen Lungenembolien und einem tiefen Komplikationsrisiko gibt es heutzutage keine Standardbehandlung, da gemäss dem heutigen Wissensstand nicht klar ist, ob eine Behandlung mit oder ohne Blutverdünner besser ist. Gewisse Ärzte verschreiben in diesen Fällen Blutverdünner, und andere Ärzte verzichten auf Blutverdünner. Falls sich in unserer Studie herausstellt, dass die Behandlung mit Blutverdünner hinsichtlich der Vermeidung von venösen Thrombosen / Embolien im Vergleich zur einer Behandlung ohne Blutverdünner nicht besser ist, könnten künftig bei Tiefrisikopatienten mit isolierten subsegmentalen Lungenembolien unnötige Behandlungen mit Blutverdünnern vermieden und das Blutungsrisiko reduziert werden. Für diese Studie werden über einen Zeitraum von 4 Jahren insgesamt 276 Patienten randomisiert.

Wir machen diese Studie so, wie es die Gesetze in der Schweiz vorschreiben. Ausserdem beachten wir alle international anerkannten Richtlinien. Die zuständige Kantonale Ethikkommission und Swissmedic haben die Studie geprüft und bewilligt. Eine Beschreibung dieser Studie finden Sie auch auf der Internetseite des Bundesamtes für Gesundheit: www.kofam.ch (Registriernummer SNCTP000003905).

4. Ablauf



Nachdem Sie über die Studie informiert wurden und diese Studieninformation erhalten haben, werden Sie Zeit haben, um allfällige Fragen zur Studie, zu dieser Studieninformation oder der Einverständniserklärung zu stellen. Falls Sie an der Studie teilnehmen möchten, müssen Sie dies schriftlich bestätigen, indem Sie die Einverständniserklärung unterzeichnen. Diese Studieninformation können Sie behalten und Sie erhalten eine Kopie der unterschriebenen Einverständniserklärung.

Bei Patientinnen, welche im gebärfähigen Alter sind, wird vor Studieneinschluss ein Schwangerschaftstest (Urin- oder Bluttest) durchgeführt, sofern dieser nicht bereits routinemässig durchgeführt wurde.

Die Studienvsiste zum Studieneintritt wird gleich im Anschluss nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung vor Ort stattfinden. Diese Studienvsiste wird folgendes beinhalten:

Erhebung der Kontaktdaten: wir werden Ihre Kontaktdaten sowie auch die Kontaktdaten von Angehörigen und Ihrem Hausarzt für die Studie erfassen, damit wir Sie für die weitere Beobachtung während der Studie kontaktieren können.

Ultraschalluntersuchung der Beinvenen: eine systematische und gründliche Ultraschalluntersuchung der venösen Gefässe beider Beine wird durchgeführt, um eine tiefe Venenthrombose, also einen Verschluss einer Vene durch ein Blutgerinnsel, auszuschliessen. Das technische Verfahren, welches dazu angewendet wird, heisst Kompressionssonographie. Dabei werden die venösen Gefässe der Ober- und Unterschenkel auf ihre Komprimierbarkeit hin untersucht. Falls eine Thrombose vorliegt, ist der entsprechende Venenabschnitt kaum oder gar nicht komprimierbar. Es handelt sich dabei um ein nicht-invasives und schmerzfreies Verfahren ohne Nebenwirkungen. Diese Untersuchung erfolgt im Liegen (wenn nötig z.T. auch im Sitzen) und wird durch einen in Ultraschalluntersuchungen erfahrenen Arzt vor Ort durchgeführt; die Untersuchung dauert etwa 15-20 Minuten pro Bein, also insgesamt etwa 30-40 Minuten.

Diese Untersuchung wird gemacht, weil das Vorhandensein einer tiefen Venenthrombose ein Ausschlusskriterium für die vorliegende Studie ist. Für Patienten, bei denen eine tiefe Venenthrombose festgestellt wurde, endet hier die Studie, und die weitere Behandlung wird vom behandelnden Arzt festgelegt.

Erhebung der Basisdaten: Sofern bei Ihnen das Vorhandensein einer tiefen Venenthrombose ausgeschlossen wurde, werden Ihnen Fragen gestellt zu demographischen Daten, zu Risikofaktoren für venöse Thromboembolien (also Lungenembolien oder Thrombosen), zu möglichen Symptomen von venösen Thromboembolien, zu anderweitigen Erkrankungen sowie Medikamenten, welche Sie einnehmen. Wir werden in den Unterlagen des behandelnden Arztes Informationen zu Vorerkrankungen, Untersuchungsbefunden, Laborresultaten sowie Resultaten der computertomographischen Untersuchung, mittels welcher die kleine Lungenembolie diagnostiziert wurde, sammeln. Zudem werden wir Sie bitten, einen Fragebogen zur Lebensqualität in Bezug auf die bei Ihnen diagnostizierte Lungenembolie auszufüllen. Dies dauert ca. 10-15 Minuten. Die Erhebung der Basisdaten wird vor Ort durchgeführt und dauert insgesamt ca. 30 Minuten.

Randomisierung und Abgabe der Studienmedikamente und des Patiententagebuches: Wir werden Ihnen die mittels Zufallsprinzip (Randomisierung) für Sie ausgewählten Studienmedikamente, also Rivaroxaban oder Placebo, abgeben, worauf Sie sofort mit der Behandlung beginnen sollen. Zusätzlich werden wir Ihnen ein Patiententagebuch abgeben, in welchem Sie Informationen zur Studie, zu den Studienmedikamenten und Kontaktdaten des Prüfarztes und des Studienteams finden. Zudem bitten wir Sie, in dem Tagebuch die Zeitpunkte festzuhalten, wenn Ihre Symptome verschwunden sind und Sie wieder arbeiten oder den üblichen Tätigkeiten im Haushalt/Freizeit nachgehen können. Ebenfalls sollten Sie im Tagebuch notieren, falls Sie eine Blutung oder eine

erneute Thrombose / Embolie erleiden sollten, wenn Sie einen Arztbesuch machen (bei einem niedergelassenen Arzt oder auf einer Notfallstation) oder hospitalisiert werden.

Die weiteren Studienkontakte werden per Telefon erfolgen, und es sind keine weiteren Studienvisiten notwendig. Die weiteren Studienkontakte werden folgendermassen ablaufen:

Telefonanruf 1: ungefähr 10 Tage (7-12 Tage) nach Studieneinschluss

Telefonanruf 2: ungefähr 30 Tage (28-35 Tage) nach Studieneinschluss.

Fragebogen zur Lebensqualität (2): ungefähr 30 Tage (28-35 Tage) nach Studieneinschluss per Post.

Telefonanruf 3: ungefähr 90 Tage (88-95 Tage) nach Studieneinschluss.

Fragebogen zur Lebensqualität (3): ungefähr 90 Tage (88-95 Tage) nach Studieneinschluss per Post.

Im Rahmen der Telefonkontakte werden Sie persönlich von einer Studienkoordinatorin des Inselspitals in Bern (für die Studie verantwortliche Institution) befragt werden. Falls wir Sie mindestens dreimal nicht persönlich erreichen können, werden wir Ihren Hausarzt/nachbetreuenden Arzt oder anderes betreuendes Gesundheitspersonal (z.B. aus Alters- und Pflegeheim, Rehabilitation) und/oder die von Ihnen angegebene Kontaktperson (Angehörige, andere nahestehende Person) kontaktieren. Wir rechnen damit, dass die Telefonbefragungen je ca. 10 Minuten dauern werden. Während diesen Kontakten wird die Studienkoordinatorin Sie zu allfälligen erneuten Thrombosen / Embolien und zu Blutungen befragen. Ebenfalls werden Sie zu Ihren Arztbesuchen oder Spitalaufenthalten, der Wiederaufnahme der Arbeit, Ihrer Funktion im Alltag, der Medikamenteneinnahme und zu möglichen Symptomen, welche durch eine Thrombose oder Embolie bedingt sein könnten, sowie Blutungssymptomen befragt werden.

Nach ungefähr einem und drei Monaten nach Studieneinschluss werden wir Ihnen erneut einen Fragebogen zur Lebensqualität per Post zuschicken und Sie bitten, diesen ausgefüllt wieder in einem vorfrankierten Couvert zurückzuschicken.

Zurückschicken der Studienmedikamente und des Patiententagebuches: Am Ende der Behandlung bei Studienende werden wir Sie bitten, die Fläschchen der Studienmedikamente mit den übriggebliebenen Tabletten sowie das Patiententagebuch an uns in einem vorfrankierten Couvert zurückzuschicken.

Ihr Hausarzt wird zu Beginn der Studie über Ihre Studienteilnahme informiert. Es ist zudem möglich, dass wir Ihren Hausarzt/nachbetreuenden Arzt oder anderes Sie behandelndes Gesundheitspersonal (z.B. Spitalärzte, Gesundheitspersonal von Notfallstation, Rehabilitation, Pflegeheim, Spezialärzte) kontaktieren um gesundheitliche Daten bezüglich Spitalaufenthalten und neu aufgetretenen Erkrankungen zu erheben. Dies dient dazu, genaue medizinische Informationen bezüglich Ihrer Gesundheit und Information über die Wirkung oder Nebenwirkung der Behandlung zu erhalten.

Es kann sein, dass wir Sie von der Studie vorzeitig ausschliessen müssen. Das kann geschehen, wenn Sie aus einem anderen Grund ausser der subsegmentalen Lungenembolie eine längerfristige Blutverdünnung benötigen, wenn Sie längerfristig ein Medikament benötigen, welches nicht mit der Studienmedikation vereinbar ist, wenn Sie eine erneute Thrombose oder Embolie oder eine schwere Blutung haben, oder wenn Sie schwanger werden. In diesem Fall werden wir Sie über das Ende der Studie informieren, die Informationen erheben, welche während der üblichen Telefonvisiten (siehe

oben) erhoben werden, und Sie bitten, alle Medikamente (Rivaroxaban oder Placebo), die wir Ihnen gegeben haben, an uns zurückzuschicken.

5. Nutzen

Wir können Ihnen persönlich keinen Nutzen von der Teilnahme an der Studie garantieren. Auch wenn Ihnen die Studienteilnahme nicht direkt hilft, so erwarten wir von den Informationen, welche wir aus der Studie gewinnen werden, dass wir in Zukunft die Behandlung von Personen mit subsegmentalen Lungenembolien verbessern können. Es ist allerdings möglich, dass bei den zusätzlichen telefonischen Kontakten im Rahmen der Studie allfällige Komplikationen rascher erkannt und Ihrem Arzt mitgeteilt werden können.

6. Rechte

Sie nehmen freiwillig teil. Wenn Sie nicht mitmachen oder später Ihre Teilnahme zurückziehen wollen, müssen Sie dies nicht begründen, wenn Sie nicht wollen. Ihre medizinische Behandlung/Betreuung ist unabhängig von Ihrer Entscheidung gewährleistet. Sie dürfen jederzeit Fragen zur Studienteilnahme stellen. Wenden Sie sich dazu bitte an die Person, die am Ende dieser Information genannt ist.

7. Pflichten

Als Teilnehmer ist es notwendig, dass Sie

- sich an die notwendigen Vorgaben und Anforderungen der Studie durch den Prüfplan halten, wie die Teilnahme an der ersten Studienvsiste inkl. Ultraschalluntersuchung der Beinvenen, die tägliche Einnahme der Studienmedikamente gemäss Verordnung, die Teilnahme an Telefonbefragungen, Führen des Patiententagebuches, das Ausfüllen und Zurückschicken der Fragebogen zur Lebensqualität wie oben erwähnt, und das Zurückschicken des Medikamentenfläschchens am Studienende
- Ihren Prüfarzt über neue Symptome, neue Beschwerden und Änderungen im Befinden, welche mit einer erneuten Thrombose oder Embolie zusammenhängen könnten (neu aufgetretene oder zunehmende Atemnot, neu aufgetretener oder zunehmender Husten, neu aufgetretene Brustschmerzen, Bluthusten, einseitige Schwellung oder Schmerzen eines Beines) zu informieren, sowie im Falle des Auftretens von lang anhaltenden oder sehr starken Blutungen oder bei Anzeichen einer möglichen Blutung (aussergewöhnliche Schwäche, Müdigkeit, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen, unerklärliche Schwellungen oder Herzschmerz).
- Ihren Prüfarzt über die gleichzeitige Behandlung und Therapie bei einem anderen Arzt und über die Einnahme von Medikamenten informieren.

8. Risiken und Belastungen für die Teilnehmenden

Potentiell könnte eine Behandlungsstrategie ohne Blutverdünnung bei subsegmentalen Lungenembolien zu einem erhöhten Risiko für erneute venöse Thrombosen oder Embolien führen. Beobachtungsstudien haben jedoch gezeigt, dass es bei Tiefrisikopatienten wie Ihnen zu keinen vermehrten Thrombosen oder Embolien gekommen ist im Vergleich zu einer Antikoagulation. Eine Behandlungsstrategie mit Blutverdünnung führt zu einem erhöhten Risiko für Blutungen.

Für Frauen, die schwanger werden können

Aufgrund von Tierversuchen wissen wir, dass Rivaroxaban beim ungeborenen Tier keine Schädigungen hervorruft. Die Auswirkungen der Studienmedikation auf das ungeborene Kind sind aber noch nicht ausreichend untersucht. Aus Tierversuchen wissen wir aber auch, dass Rivaroxaban in der Schwangerschaft sehr schädlich ist und zur Blutungskomplikationen führen kann. Deshalb müssen Studienteilnehmerinnen während der Studie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (z.B. hormonale Methode wie Pille, Spirale).

Sollten Sie während der Studie trotzdem schwanger werden, müssen Sie Ihren Prüfarzt sofort informieren und das Studienmedikament absetzen. Der Prüfarzt wird mit Ihnen das weitere Vorgehen besprechen. Wenn Sie stillen, sind Sie von einer Teilnahme ausgeschlossen.

9. Andere Behandlungsmöglichkeiten

Sie müssen bei dieser Studie nicht teilnehmen. Wenn Sie nicht mitmachen, wird Ihr behandelnder Arzt gemeinsam mit Ihnen entscheiden, ob eine Behandlung mit einem Blutverdünner in Tablettenform für mindestens 3 Monate begonnen wird (und je nach Blutverdünner eventuell zusätzliche blutverdünnende Spritzen während der ersten Tage), oder ob eine Behandlungsstrategie ohne Blutverdünner gewählt wird.

10. Ergebnisse aus der Studie

Der Prüfarzt wird Sie während der Studie über alle neuen Erkenntnisse informieren, die den Nutzen der Studie oder Ihre Sicherheit und somit Ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie beeinflussen können. Sie werden die Information mündlich und schriftlich erhalten.

11. Vertraulichkeit der Daten

Für diese Studie werden Ihre persönlichen und medizinischen Daten erfasst. Nur sehr wenige Fachpersonen werden Ihre unverschlüsselten Daten sehen, und zwar ausschliesslich, um Aufgaben im Rahmen der Studie zu erfüllen. Bei der Datenerhebung zu Studienzwecken werden die Daten verschlüsselt. Verschlüsselung bedeutet, dass alle Bezugsdaten, die Sie identifizieren könnten (Name, Geburtsdatum), gelöscht und durch einen Schlüssel (Nummer) ersetzt werden. Die Schlüssel-Liste und Ihre nicht-kodierten Kontaktdaten sind dem Studienteam des Inselspitals Bern (verantwortliche Institution für die Studiendurchführung) zugänglich, damit Sie und gegebenenfalls die von Ihnen angegebene Kontaktperson oder Ihr betreuender Arzt/ihr betreuendes medizinisches Personal für die weitere Verlaufsbeobachtung während der Studiendauer kontaktiert werden können (Telefonanrufe und Zuschicken der Fragebogen, siehe Kapitel 4. Ablauf). Allen anderen in unserer Studie mitarbeitenden Fachleuten in der Schweiz, Holland und in Kanada sind nur Ihre verschlüsselten Daten zur wissenschaftlichen Auswertung (Analyse) zugänglich. Diejenigen Personen, die den Schlüssel nicht kennen, können daher keine Rückschlüsse auf Ihre Person ziehen. Bei einer Publikation sind die zusammengefassten Daten daher auch nicht auf Sie als Einzelperson rückverfolgbar. Ihr Name taucht niemals im Internet oder einer Publikation auf. Manchmal gibt es die Vorgabe bei einer Zeitschrift zur Publikation, dass Einzel-Daten (sogenannte Roh-Daten) übermittelt werden müssen. Wenn Einzel-Daten übermittelt werden müssen, dann sind die Daten immer verschlüsselt und somit ebenfalls nicht zu Ihnen als Person rückverfolgbar. Alle Personen, die im Rahmen der Studie Einsicht in Ihre Daten haben, unterliegen der Schweigepflicht. Die Vorgaben des Datenschutzes werden eingehalten und Sie als teilnehmende Person haben jederzeit das Recht auf Einsicht in Ihre Daten.

Die Datenerfassung erfolgt elektronisch anhand einer Datenbank für Forschungszwecke (EDC System secuTrial an der Clinical Trial Unit, Mittelstrasse 43, 3012 Bern, am Inselspital Bern). Die Daten werden für mindestens 10 Jahre aufbewahrt.

Es ist möglich, dass Ihre verschlüsselten Daten für andere Untersuchungen zu einem späteren Zeitpunkt weiterverwendet werden oder später an eine andere Datenbank in der Schweiz oder ins Ausland für die noch nicht näher definierte Weiterverwendung versandt und verwendet werden. Diese andere Datenbank muss die gleichen Standards einhalten wie die Datenbank zu dieser Studie. Für diese Weiterverwendung bitten wir Sie, ganz am Ende dieses Dokuments eine weitere Einwilligungserklärung zu unterzeichnen.

Möglicherweise wird diese Studie durch die zuständige Ethikkommission, die Arzneimittelbehörde Swissmedic oder durch die Institution, die die Studie veranlasst hat (Inselspital Bern), überprüft. Der Prüfarzt muss eventuell Ihre persönlichen und medizinischen Daten für solche Kontrollen offenlegen. Ebenso kann es sein, dass bei Schäden ausnahmsweise auch ein Vertreter der Versicherung Ihre

Daten ansehen muss. Die Bayer AG, welche das Medikament zur Verfügung stellt, kann bei einer Kontrolle auch Einsicht in Ihre verschlüsselten Daten (d.h. ohne identifizierbare Bezugsdaten wie Name oder Geburtsdatum) erhalten. Alle Personen müssen absolute Vertraulichkeit wahren.

Wie oben erwähnt ist es möglich, dass sie von Ihnen angegebene Kontaktperson, Ihr Hausarzt/nachbehandelnder Arzt oder das Sie behandelnde Gesundheitspersonal von anderen Institutionen (z.B. Alters- und Pflegeheim, Rehabilitation) kontaktiert wird, um Auskunft über Ihren Gesundheitszustand zu geben.

Nachträgliche Analyse der CT-Bilder durch Röntgenspezialisten am Inselspital Bern

Um eine einheitliche Diagnose einer isolierten subsegmentalen Lungenembolie aller Studienteilnehmer zu gewährleisten, werden die CT (Computertomografie)-Bilder der Lunge unverschlüsselt, d.h. mit Angaben zu Ihrem Name und Geburtsdatum an die Röntgenspezialisten des Inselspitals Bern zur zentralen Überprüfung weitergeleitet:

Inselspital Bern
Universitätsinstitut für Diagnostische, Interventionelle und Pädiatrische Radiologie
Freiburgstrasse 10
CH-3010 Bern

Die CT-Bilder werden in einem digitalen Archivierungssystem für Röntgenbilder während mindestens 10 Jahren aufbewahrt.

12. Rücktritt

Sie können jederzeit aufhören und von der Studie zurücktreten, wenn Sie das wünschen. Die bis dahin erhobenen Daten werden noch verschlüsselt ausgewertet, weil das ganze Projekt sonst seinen Wert verliert. Es ist nicht möglich, Ihre Daten bei Rücktritt zu anonymisieren, d.h. die Daten bleiben weiterhin verschlüsselt. Prüfen Sie bitte, ob Sie damit einverstanden sind, bevor Sie bei der Studie mitmachen.

13. Entschädigung für Teilnehmende

Wenn Sie an dieser Studie teilnehmen, bekommen Sie dafür keine finanzielle Entschädigung. Es entstehen Ihnen oder Ihrer Krankenkasse keine Kosten durch die Teilnahme.

14. Haftung

Die Institution (Inselspital), die die Studie veranlasst hat und für die Durchführung verantwortlich ist, haftet für Schäden, welche Ihnen im Zusammenhang mit den Forschungshandlungen (z.B. Untersuchungen) entstehen könnten. Die Voraussetzungen und das Vorgehen dazu sind gesetzlich geregelt. Das Inselspital hat daher eine Versicherung bei der Zürich Versicherungs-Gesellschaft AG abgeschlossen, um in einem möglichen Schadenfall für die Haftung aufkommen zu können.

Bei Schäden, die auf ein zugelassenes und gemäss dem medizinischen Standard angewendetes Heilmittel (Rivaroxaban) zurückzuführen sind oder welche im Rahmen der Placebo-Verwendung auftraten, oder auch bei Anwendung einer üblichen Therapie aufgetreten wären, greifen dieselben Haftungsregelungen wie bei einer Behandlung ausserhalb einer Studie.

Falls Sie einen Schaden erlitten haben, so wenden Sie sich bitte an den Prüfarzt oder an das oben erwähnte Versicherungsunternehmen.

15. Finanzierung der Studie

Die Studie wird vollständig vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (SNF) bezahlt. Die Bayer AG unterstützt die Studie, indem sie die Studienmedikamente zur Verfügung stellt.

16. Kontaktperson

Bei Fragen, Unsicherheiten oder Notfällen, die während der Studie oder danach auftreten, können Sie sich jederzeit an den Prüfarzt wenden:

Prüfarzt:
Prof. Dr. med. Jürg-Hans Beer
Innere Medizin, Kantonsspital Baden AG
Im Ergel
5404 Baden

Das Studienteam von Prof. Dr. med. Jürg-Hans Beer ist 24h pro Tag erreichbar unter:
056 486 15 15

Alternativ können Sie auch unser Studienteam am Inselspital kontaktieren: 031 632 77 81 (während den Bürozeiten), 079 737 26 55 (in Notfällen ausserhalb der Bürozeiten); Email: safe-sspe@insel.ch

17. Glossar (erklärungsbedürftige Begriffe)

- Was heisst „Placebo“?
Manche Menschen, die ein Medikament bekommen, werden nicht durch das Medikament gesund, sondern erfahren alleine durch die die Zuwendung und Fürsorge des Arztes eine Besserung. Das kann man daran erkennen, dass es ihnen besser geht, selbst wenn sie ein sogenanntes Scheinmedikament bekommen. Dieses Scheinmedikament sieht aus wie ein echtes Medikament und ist auch gleich verpackt. Tatsächlich ist aber in diesem Scheinmedikament gar kein Wirkstoff. Man nennt es „Placebo“.
Manchmal behandelt man einen Teil der Teilnehmenden an einer klinischen Studie mit dem richtigen Medikament (mit dem Wirkstoff) und den anderen Teil mit einem solchen Placebo (ohne Wirkstoff). Dann kann man im Vergleich besser abschätzen, wie gut das Medikament tatsächlich wirkt oder ob die Besserung nur eintritt, weil die Menschen Zuwendung und Fürsorge erhalten. Manchmal entspricht die Besserung auch einfach dem natürlichen Verlauf der Krankheit.
- Was heisst „randomisiert“?
Bei vielen Studien werden zwei oder mehrere unterschiedliche Arten der Behandlung verglichen. Zum Beispiel vergleicht man ein echtes Medikament mit einem Placebo. Man bildet dann zwei Gruppen von Teilnehmenden, die einen bekommen das echte Medikament und die anderen das Placebo. „Randomisieren“ bedeutet dann, dass ausgelost wird, wer in welche Gruppe kommt. Es ist bei einem solchen Test also Zufall, ob man das echte Medikament erhält oder das Placebo.
- Was heisst "doppelblind"?
Eine Studie zu "verblinden" dient dazu, bessere und genauere Ergebnisse zu erhalten. "Doppelblind" ist eine Studie dann, wenn weder die Teilnehmenden noch die Forschenden wissen, ob ein Studienteilnehmer das echte Medikament oder das Placebo erhält. Nur die unabhängige Person, die diese Zuordnung ausgelost hat, weiss, wer was erhält. Wenn der Test zu Ende ist, wird die "Verblindung" aufgelöst. In einem Notfall kann die "Verblindung" jederzeit auch früher aufgehoben werden.
Eine Person, die weiss, dass sie das echte Medikament und nicht das Placebo erhält, achtet ganz anders auf Reaktionen des Körpers als jemand, der weiss, dass er nur das Placebo erhält. Dies kann dazu führen, dass Personen, die das echte Medikament erhalten, die Wirkung des Medikaments im Vergleich zu denjenigen, die nur das Placebo erhalten, überschätzen.

/ meine nachbehandelnden Ärzte oder das mich betreuende Gesundheitspersonal von anderen Institutionen (z.B. Alters- und Pflegeheim, Rehabilitation), meine für die Studie relevanten gesundheitsbezogenen Daten mit vollem Namen dem Studienteam am Inselspital Bern zu übermitteln. Diese Informationen werden ausschliesslich für Studienzwecke gebraucht.

- Ich weiss, dass meine gesundheitsbezogenen und persönlichen Daten nur in verschlüsselter Form zu Forschungszwecken für diese Studie weitergegeben werden können (auch ins Ausland).
- Ich bin einverstanden, dass die CT (Computertomografie)-Bilder der Lunge, welche zur Diagnose der subsegmentalen Lungenembolie angefertigt wurden, unverschlüsselt an die Röntgenspezialisten des Inselspitals Bern zur zentralen Überprüfung weitergeleitet werden (d.h. mit Angabe zu Name und Geburtsdatum).
- Wenn bei mir in der Ultraschalluntersuchung der Beinvenen, welche während der Studiervisite zu Beginn bei allen Studienteilnehmer durchgeführt wird, eine Beinvenenthrombose diagnostiziert wird, kann ich nicht weiter an der Studie teilnehmen. Die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten werden vertraulich behandelt und in verschlüsselter Form aufbewahrt.
- Ich kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen von der Studienteilnahme zurücktreten. Meine weitere medizinische Behandlung ist unabhängig von der Studienteilnahme immer gewährleistet. Die bis zum Rücktritt erhobenen Daten werden für die Auswertung zur Studie verwendet.
- Ich bin darüber informiert, dass eine Versicherung Schäden deckt, die auf die Studie zurückzuführen sind.
- Ich bin mir bewusst, dass die in der Teilnehmerinformation genannten Pflichten einzuhalten sind. Im Interesse meiner Gesundheit kann mich der Prüfarzt jederzeit von der Studie ausschliessen.

Ort, Datum	Unterschrift Teilnehmerin/Teilnehmer
------------	--------------------------------------

Bestätigung des Prüfarztes: Hiermit bestätige ich, dass ich dieser Teilnehmerin/ diesem Teilnehmer Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie erläutert habe. Ich versichere, alle im Zusammenhang mit dieser Studie stehenden Verpflichtungen gemäss dem geltenden Recht zu erfüllen. Sollte ich zu irgendeinem Zeitpunkt während der Durchführung der Studie von Aspekten erfahren, welche die Bereitschaft der Teilnehmerin/ des Teilnehmers zur Teilnahme an der Studie beeinflussen könnten, werde ich sie/ ihn umgehend darüber informieren.

Ort, Datum	Name und Vorname der Prüfarztin/ des Prüfarztes in Druckbuchstaben
	Unterschrift der Prüfarztin/des Prüfarztes

Einwilligungserklärung für Weiterverwendung von Daten dieser Studie in verschlüsselter Form

Teilnehmerin/Teilnehmer:

Name und Vorname in Druckbuchstaben:

Geburtsdatum:

weiblich

männlich

Ich erlaube, dass meine Daten aus dieser Studie für die medizinische Forschung weiterverwendet werden dürfen. Dies bedeutet, dass die Daten in einer Datenbank gelagert und für zukünftige, noch nicht näher definierte Forschungsprojekte auf unbestimmte Zeitdauer verwendet werden dürfen. Diese Einwilligung gilt unbegrenzt.

Ich entscheide freiwillig und kann diesen Entscheid zu jedem Zeitpunkt wieder zurücknehmen. Wenn ich zurücktrete, werden meine Daten anonymisiert. Ich informiere lediglich meinen Prüfarzt und muss diesen Entscheid nicht begründen.

Ich habe verstanden, dass die Daten verschlüsselt sind und der Schlüssel sicher aufbewahrt wird. Die Daten können im In- und Ausland an andere Datenbanken zur Analyse gesendet werden, wenn diese dieselben Standards wie in der Schweiz einhalten. Alle rechtlichen Vorgaben zum Datenschutz werden eingehalten.

Normalerweise werden alle Daten gesamthaft ausgewertet und die Ergebnisse zusammenfassend publiziert. Sollte sich ein für meine Gesundheit wichtiges Ergebnis ergeben, ist es möglich, dass ich über meinen Prüfarzt kontaktiert werde.

Wenn Ergebnisse aus den Daten kommerzialisiert werden, habe ich keinen Anspruch auf Anteil an der kommerziellen Nutzung.

Ort, Datum	Unterschrift Teilnehmerin/ Teilnehmer
------------	---------------------------------------

Bestätigung des Prüfarztes: Hiermit bestätige ich, dass ich dieser Teilnehmerin/ diesem Teilnehmer Wesen, Bedeutung und Tragweite der Weiterverwendung von Daten erläutert habe.

Ort, Datum	Name und Vorname der informierenden Prüfarztin/ des informierenden Prüfarztes/ der informierenden Prüfperson in Druckbuchstaben
	Unterschrift der Prüfarztin/des Prüfarztes/ der Prüfperson