



CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Charité | Campus Mitte | 10098 Berlin

Klinik und Poliklinik für Neurologie
Komm. Direktor: Prof. Dr. M. Endres

PD Dr. U. Reuter, MBA
Oberarzt
Tel.: 450-560 274 / 560
Fax: 450-560 932
uwe.reuter@charite.de
www.charite.de/neurologie

Datum 21.10.2008

PATIENTENINFORMATION

Version 1 vom 21.10.2008

Sehr geehrter(r) Patient (in),

bei Ihnen wurde die Diagnose eines Cluster Kopfschmerzes gestellt.

Aufgrund Ihrer Krankengeschichte sind Sie geeignet an einer Beobachtungsstudie zum Thema „Cluster Kopfschmerz“ teilzunehmen. Diese Studie dient dazu, die Mechanismen, die der Ursache und der Behandlung von Clusterkopfschmerzen unterliegen, besser zu verstehen. Wir möchten Sie daher bitten, sich als an dieser Studie zu beteiligen.

Für die Teilnahme ist es erforderlich, dass Sie mehrfachen (5x) Blutentnahmen (je 10 ml) und der Speicherung Ihrer Daten in anonymisierter Form zustimmen. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Vorinformation für das Gespräch mit ihrem Studienarzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht, Fragen zu stellen.

Unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur, wenn Sie diese Patienteninformation und die Einwilligungserklärung vollständig gelesen haben, wenn Ihnen sämtliche Fragen von Ihrem Studienarzt ausreichen beantwortet wurden und wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen.

Die Teilnahme ist freiwillig, Sie können auch später jederzeit Ihr Einverständnis ohne Angabe von Gründen zurückziehen.

1. Titel der Studie

Auswirkung einer intravenösen Hochdosismethylprednisolontherapie auf CGRP- und Melatonin-Spiegel bei Clusterkopfschmerzpatienten

2. Einleitung

Folgende Studienärzte sind an der Studie beteiligt und stehen für weitere Informationen zur Verfügung:

Dr. med. Lars Neeb
Klinik für Neurologie
Charité Campus Mitte
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel.: 450-560276

Dr. med. Jan Hoffmann
Klinik für Neurologie
Charité Campus Mitte
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel.: 450-560020

Dr. med. Heike Israel
Klinik für Neurologie
Charité Campus Mitte
Charitéplatz 1,
10117 Berlin
Tel.: 450-560

PD Dr. U. Reuter
Klinik für Neurologie
Charité Campus Mitte
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel.: 450-560274

Die Studie wurde von den oben genannten Studienärzten initiiert.

3. Zweck der Studie

Sie leiden unter Cluster-Kopfschmerzen, einer seltenen Kopfschmerzerkrankung. Inzwischen stehen wirksame Medikamente sowohl zur akuten Behandlung als auch zur Vorbeugung der Attacken zur Verfügung. Dennoch kann ein Teil der Patienten nicht ausreichend gut behandelt werden. Die Entstehung und die Ursachen Ihrer Kopfschmerzerkrankung sind bisher nur unzureichend erklärt. Ebenso besteht Unklarheit darüber, warum die zur Behandlung Ihrer Krankheit eingesetzten Medikamente wirksam sind.

Man nimmt an, dass unter anderem die Aktivierung einer bestimmten Region im Gehirn, der sogenannten Hypothalamus, eine wichtige Rolle spielt. Über den Hypothalamus kommt es wahrscheinlich zu einer Aktivierung des Trigeminus-Nerven. Der Trigeminus-Nerv ist auch in der Wahrnehmung anderer Kopf- und Gesichtsschmerzen, wie zum Beispiel der Migräne, maßgeblich beteiligt. Durch die Aktivierung kommt es zur Freisetzung von verschiedenen chemischen Substanzen aus den Nervenzellen in das Blut. Eine dieser chemischen Substanzen ist das „Calcitonin Gene Related Peptide“, abgekürzt CGRP. So konnte in vorangehenden Untersuchungen festgestellt werden, dass bei Clusterkopfschmerz-Patienten während einer Kopfschmerzattacke der CGRP-Gehalt im Blut ansteigt.

Der Hypothalamus wirkt im Gehirn als Zeitgeber. Dieses könnte erklären, warum viele Patienten mit Clusterkopfschmerzattacken berichten, dass ihre Schmerzen häufig zur gleichen Uhrzeit auftreten. Der Hypothalamus reguliert auch die Ausschüttung des Hormons Melatonin, dem wichtigsten Botenstoff der „inneren Uhr“. Bei Patienten mit Clusterkopfschmerz ist dieser Botenstoff im Blut während einer akuten Episode erniedrigt. Durch die Gabe von Melatonin konnten einige Patienten von Ihren Kopfschmerzattacken befreit werden.

Zur vorbeugenden Behandlung beim Clusterkopfschmerz wird häufig kurzfristig ein Kortisonpräparat (Methylprednisolon oder Prednisolon) eingesetzt, um den Zeitraum zu überbrücken bis andere Prophylaktika (Verapamil/Lithium) wirken. Kortison führt bei den meisten Clusterkopfschmerzpatienten zu einer sofortigen Unterbrechung der aktuellen Episode. Da die zur Behandlung notwendige Dosis bei einer langfristigen Therapie jedoch mit Nebenwirkungen wie Bluthochdruck, Störungen des Fettstoffwechsels, Magenblutungen und Knochenschwund verbunden ist, kann Kortison nur über einen begrenzten Zeitraum gegeben werden. Kurzfristig eingesetzt ist es jedoch eine sehr wirksame, nebenwirkungsarme Therapie. Kortison kann sowohl in Tablettenform als auch als Infusion gegeben werden. Bei der Gabe als Infusion hat sich gezeigt, dass es während und nach der Gabe von Kortison zu einem deutlichen Rückgang der Kopfschmerzattacken kommt. Ein bis zwei Wochen nach der letzten Gabe von Kortison treten die Attacken zumeist wieder in der gleichen Häufigkeit auf. Bei einigen Patienten stellt sich jedoch auch ein längerdauernder Effekt ein. Warum Kortison die Clusterkopfschmerz-Attacken unterdrückt, ist nicht bekannt.

Um die Mechanismen des Clusterkopfschmerzes besser zu verstehen und somit auch in der Zukunft zu einer besseren Behandlung Ihrer Krankheit zu gelangen, möchten wir bei Patienten, die zur Vorbeugung ihrer Attacken Kortison erhalten, die oben genannten Stoffe CGRP im Blut und Melatonin im Urin messen. Wir vermuten, dass es durch die Gabe von Kortison zu einer Hemmung der CGRP-Ausschüttung und eventuell zu einer Erhöhung des Melatoninspiegels kommt. Dieses könnte dazu beitragen, die Wirkweise von Kortison in der Clusterkopfschmerztherapie erklären. Wir bitten Sie daher, sich als Blutspender an dieser Studie zu beteiligen.

4. Wer sollte an dieser Studie nicht teilnehmen?

Grundsätzlich dürfen schwangere Frauen nicht teilnehmen. Grund hierfür ist, dass die Erfahrungen über die Sicherheit einer Anwendung von Kortison in der Schwangerschaft beim Menschen unzureichend sind. Bei einer Langzeitbehandlung mit Kortison während der Schwangerschaft sind Wachstumsstörungen des ungeborenen Kindes nicht auszuschließen.

Vor Beginn der Studie müssen sich alle Frauen einem Schwangerschaftstest unterziehen. Davon ausgenommen sind Frauen nach der Menopause und solche, die operativ sterilisiert wurden.

Sie dürfen nicht an der Studie teilnehmen, wenn Sie ernsthafte andere Erkrankungen haben, wie z.B. schwerwiegende Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Erkrankungen des Blut- und/oder des Verdauungssystems, Nieren- oder Lebererkrankungen, krankhafte Veränderungen der Laborwerte, Krebserkrankungen, HIV oder schwere psychiatrische Erkrankungen.

Ausgeschlossen ist insbesondere die Teilnahme, falls Sie unter Diabetes oder Bluthochdruck leiden. Bei Patienten mit Diabetes kann es durch Kortisongabe zu einem unkontrollierten Anstieg des Blutzuckers kommen. Patienten mit Bluthochdruck reagieren auf die Gabe von Kortison häufig mit hohen Blutdruckwerten. Ebenso sollten Sie nicht an einer Erkrankung der Nebennierenrinde, dem Produktionsort des körpereigenen Kortisons leiden.

Auch wenn Sie auf einen Inhaltsstoff des Studienmedikamentes allergisch reagieren, ist eine Studienteilnahme ausgeschlossen.

5. Ablauf der Untersuchung

Zur akuten Vorbeugung der Clusterkopfschmerzattacken erhalten Sie im Rahmen einer Standardtherapie an drei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 1000 mg Methylprednisolon als Infusion über die Vene. Die notwendigen Blutentnahmen erfolgen an zwei Orten: An der Vene in der Ellenbeuge und in der Halsvene auf der gleichen Seite wo Ihre Kopfschmerzen normalerweise sind. Die Abnahme des Blutes in der Halsvene ist nötig, da hier die Konzentration des im Gehirn ausgeschütteten CGRP am höchsten ist.

Die Gabe von Methylprednisolon erfolgt ambulant in den Räumen der neurologischen Poliklinik. Sie müssen die Patienteneinverständniserklärung unterschreiben, bevor Sie an der Studie teilnehmen und Ihr Studienarzt irgendwelche studienbezogene Tätigkeiten bei Ihnen vornimmt.

Auswahlphase (Visite 1) Tag 0

Visite 1 findet zu Beginn einer neuen Clusterkopfschmerzepisode statt. In dieser Visite wird Ihr Studienarzt Ihnen Fragen zur Vorgeschichte Ihrer Krankheit, anderen medizinischen Erkrankungen und Medikamenteneinnahme stellen. Sie werden einer körperlichen Untersuchung unterzogen. Weiterhin wird Ihr Studienarzt überprüfen, ob Ihnen eine wirksame Akuttherapie zur Behandlung Ihrer Kopfschmerzattacken zur Verfügung steht (z.B. Sumatriptan s.c. oder Sauerstoff). Es wird eine Blutprobe von etwa 20 ml (3-4 Teelöffel) für Routinelaboruntersuchungen, Entzündungsparameter, CGRP und Elektrolyte abgenommen. Weiterhin wird eine Urinprobe benötigt, um z.B. eine Harnwegsentzündung auszuschließen und bei gebärfähigen Frauen einen Schwangerschaftstest durchzuführen.

Melatonin wird am Tage in einem anderen Ausmaß als in der Nacht ausgeschüttet. Um eine Veränderung Ihrer Melatoninausschüttung feststellen zu können, wird die Ausschüttung des Melatonins im Tages- und im Nachturin gemessen. Sie erhalten deswegen von Ihrem Studienarzt Sammelgefäße, um den von Ihnen während des Tages und während der Nacht gelassenen Urin zu sammeln. Die Sammlung sollte jeweils über 2 x 12 Stunden erfolgen. Das heißt, Sie sammeln in dem ersten Gefäß Ihren Urin von 9 - 21 Uhr und in dem zweiten Gefäß von 21 - 9 Uhr. Die Gefäße geben Sie dann bei dem nächsten Besuch wieder bei Ihrem Studienarzt ab. Bitte beginnen Sie mit dem Sammeln am Morgen nach der ersten Visite.

Zusätzlich erhalten Sie von uns ein Kopfschmerztagebuch. Wir möchten Sie bitten, in diesem über einen Zeitraum von insgesamt zweieinhalb Wochen Ihre Kopfschmerzattacken zu dokumentieren, um so den Therapieeffekt des Kortisons besser überwachen zu können.

Visite 2 (Tag 2)

Sofern alle bei Visite 1 erhobenen Laborparameter ohne krankhaften Befund sind und das Vorliegen einer akuten Infektion ausgeschlossen wurde, erhalten Sie in unserer Poliklinik die erste Gabe von 1000 mg Methylprednisolon über die Vene. Vor der Gabe von Methylprednisolon werden wir Ihnen über den gelegten Zugang und an der Halsvene Blut abnehmen, um CGRP zu bestimmen. Die Gabe der Infusion wird ca. 30 Minuten dauern. Nach Beendigung der Infusion möchten wir Sie bitten, noch ca. 30 Minuten zur Beobachtung in der Poliklinik zu bleiben. Die Sammelgefäße mit dem über die letzten 24 Stunden gesammelten Urin nimmt Ihr Studienarzt entgegen,

Visite 3 (Tag 3)

Sollten Sie nach der ersten Gabe des Medikaments Nebenwirkungen oder ungewöhnliche Ereignisse bemerkt haben, teilen Sie dieses bitte Ihrem Studienarzt mit. Sofern dieses nicht der Fall ist, erfolgt die 2. Gabe von Methylprednisolon.

Visite 4 (Tag 4)

Sollten nach der zweiten Gabe des Medikaments Nebenwirkungen oder ungewöhnliche Ereignisse bemerkt haben, teilen Sie dieses bitte Ihrem Studienarzt mit. Sofern dieses nicht der Fall ist, erfolgt die 3. Gabe von Methylprednisolon. Ihr Arzt wird Ihnen erneut Gefäße zum Sammeln von Urin über die nächsten 2x12 Stunden aushändigen. Weiterhin wird er Ihnen Tabletten zur oralen Einnahme von Methylprednisolon verschreiben. Dieses sollten Sie in der von Ihrem Arzt angegebenen Dosis über drei Tage einnehmen, anschließend erfolgt eine Reduktion in 20 mg Schritten alle 2 Tage. Ihr Arzt wird Ihnen ein entsprechendes Schema geben. Weiterhin wird Ihr Arzt mit Ihnen die weitere Prophylaxetherapie besprechen. In den meisten Fällen wird den Beginn einer Aufdosierung mit Verapamil empfohlen.

Visite 5 (Tag 5)

Sollten Sie nach der dritten Gabe des Medikaments Nebenwirkungen oder ungewöhnliche Ereignisse bemerkt haben, teilen Sie dieses bitte Ihrem Studienarzt mit. Es erfolgt eine weitere Blutentnahme in der Armbeuge und am Hals zur Bestimmung von CGRP, Ihrer Entzündungsparameter und der Elektrolyte. Ihr Studienarzt wird die Urinsammelgefäße von Ihnen entgegennehmen. Er wird Ihnen erneut Sammelgefäße mitgeben und Sie bitten, eine Woche und zwei Wochen nach Gabe der letzten Methylprednisolondosis über die Vene erneut Urin über 2x12h zu sammeln.

Visite 6 (Tag 12-14)

Ihr Studienarzt wird erneut die Urinsammelgefäße einsammeln und Ihnen Blut zur Bestimmung von CGRP abnehmen.

Visite 7 (Tag 19-21)

Ihr Studienarzt wird erneut die Urinsammelgefäße mit dem von ihnen am Vortrag gesammelten Urin entgegennehmen und Ihnen Blut zur Bestimmung von CGRP abnehmen. Weiterhin wird er mit Ihnen das von Ihnen ausgefüllte Tagebuch durchgehen und dieses auswerten.

Visite 8 (Außerhalb der Clusterepisode in der beschwerdefreien Zeit – nur bei Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz)

Um die erhobenen Werte mit Ihren CGRP- und Melatoninwerten außerhalb einer Clusterkopfschmerzepisode vergleichen zu können, wird mit Ihnen ein Termin zu einer weiteren Blutentnahme und Sammelurin über 2x12 Stunden an einem Tag während einer kopfschmerzfreien Episode vereinbart.

6. Mögliche Risiken

Mögliche Risiken entstehen durch die erforderlichen Venenpunktionen. Es sind leichte Hautirritationen und Schmerzen oder vorübergehende blaue Flecken möglich. Infektionen durch die Blutentnahmen sind extrem selten. Es handelt sich bei der Blutentnahme um eine Routineprozedur.

Da Kortison das Immunsystem hemmt, sind Sie während der Gabe von Kortison empfindlicher gegenüber Krankheitserregern. Um auszuschließen, dass Sie an einer Infektion leiden, werden vor Beginn der Therapie Blut- und Urinuntersuchungen durchgeführt.

Arzneimittel können allergische Reaktionen auslösen. Anzeichen hierfür können sein: Hautrötung, Schnupfen, Juckreiz, Schleimhautschwellung, Jucken und Rötung der Augen, Verengung der Atemwege (Asthma). Sollten Sie irgendwelche Beschwerden oder auch andere unerwünschte Wirkungen bemerken, informieren Sie bitte sofort den Studienarzt.

7. Umstände, die zum Abbruch der Teilnahme führen können

Widerruf der Teilnahme durch den Patienten. Überempfindlichkeitsreaktion auf Methylprednisolon.

8. Möglicher Nutzen

Erhalt von Methylprednisolon zur Unterbrechung der Clusterepisode. Durch Ihre Teilnahme helfen Sie uns die Mechanismen des Clusterkopfschmerzes besser zu verstehen.

9. Aufklärung über den Versicherungsschutz

Die Blutentnahme ist eine medizinische Routineprozedur. Ein Versicherungsschutz besteht im Rahmen der Betriebshaftpflichtversicherung.

10. Freiwilligkeit der Teilnahme

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für die weitere ärztliche Versorgung entstehen.

11. Datenschutz

Sofern und soweit Sie darin einwilligen, werden Ihre im Rahmen der o.g. Studie von der Studienärztin/vom Studienarzt erhobenen Daten wie folgt verarbeitet:

Ihr Name, Geburtsdatum, Geschlecht und ihre Adresse werden auf der Einwilligungserklärung vermerkt. Diese Angaben bleiben bei dem/der Studienarzt/ärztin. Neben diesen personenbezogenen Daten werden keine weiteren Informationen über Ihre Person erhoben und protokolliert.

Die Ergebnisse der o.g. Studie werden ohne Bezugsmöglichkeit auf Ihre Person voraussichtlich in einer medizinischen Fachzeitschrift veröffentlicht.

Die von Ihnen im Rahmen dieser Studie entnommenen Blut- und Urinproben werden mit einem verschlüsselten Code beschriftet, der nur dem Studienleiter einen Rückschluss auf Ihre Identität ermöglicht. Nur der Studienarzt und die an der Studie beteiligten Personen haben Zugang zu diesem Code. Die verschlüsselten Proben werden im Institut für Experimentelle Neurologie (Charité Mitte) untersucht. Die im Verlauf dieser Studie erhobenen klinischen Daten werden ebenfalls mit der gleichen Codenummer versehen und dokumentiert. Auf den Codeschlüssel, der es erlaubt, die studienbezogenen Daten mit Ihnen in Verbindung zu bringen, haben nur die Studienärzte Zugriff.

Die aufgezeichneten Daten werden 10 Jahre aufbewahrt, danach gelöscht bzw. vernichtet. Die für den Zweck der o.g. Studie entnommenen Blut- und Urinproben werden, falls sie nicht bereits für die Analyse verwendet wurden, am Ende der Studie vernichtet.

Sie haben das Recht, Auskunft über die Sie betreffenden aufgezeichneten Angaben und die Ergebnisse der Untersuchung zu verlangen, soweit dies nicht aus technischen Gründen niemandem mehr möglich ist. Sie können bei unrichtiger Aufzeichnung von Angaben, die Ihre Person betreffen, auch eine Berichtigung dieser Angaben verlangen. In diesen Fällen wenden Sie sich bitte an Ihren Studienarzt. Die Adresse und Telefonnummer des Studienverantwortlichen/Studienarztes finden Sie am Ende dieses Formblatts. Sollten Sie einer Weiterverarbeitung Ihrer Daten widersprechen, werden keine weiteren Daten über Ihre Person zum Zweck der o.g. Studie erhoben und aufgezeichnet. Die bis zu diesem Zeitpunkt vorhandenen Daten werden gelöscht und die entnommenen Proben vernichtet, sofern dem nicht gesetzlichen Dokumentationspflichten entgegenstehen.

Aus den Ergebnissen der Studie können Ihrerseits keine patentrechtlichen Forderungen geltend gemacht werden.

12. Kosten

Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Für die außerhalb der Behandlungsphase stattfindenden Besuche (Visite 5,6,7 und 8) werden Ihnen die Fahrtkosten gegen Vorlage der Beleg (BVG-Karte oder eine Pauschale von 0,30 Euro pro Kilometer bei Benutzung des PKW).

13. Fragerecht/Mitteilungspflicht

Sie haben selbstverständlich das Recht jederzeit Fragen zu stellen. Bitte wenden Sie sich an die zuständigen Studienärzte.

Für Fragen steht zur Verfügung:

Dr. med. Lars Neeb
Klinik für Neurologie
Tel. 030 / 450 560 276
E-Mail: lars.neeb@charite.de