



Lokale Therapie mit Acetylcystein, Doxycyclin und Fibrinkleber zur Behandlung perianaler Fisteln

Local installation of acetylcysteine, doxycycline and fibrin glue and surgical closure of the fistula openings for treatment of perianal fistulae. an open-label, prospective, multicentric pilot-study

Diese Studie ist organisiert durch: PD Dr. med. Benjamin Misselwitz
Oberarzt, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
UniversitätsSpital Zürich

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

Wir möchten 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.

Zusammenfassung

1	Ziel der Studie Wir möchten Sie hiermit bitten, an unserer Behandlungsstudie teilzunehmen. Wir untersuchen neue Behandlungsmöglichkeiten für perianale Fisteln. Wir machen diese Studie, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Fistulodesebehandlung (Verkleben der Fistel) zu testen.
2	Auswahl Sie leiden an einer perianalen Fistel. Deshalb lassen wir Ihnen diese Informationsschrift zukommen.
3	Allgemeine Informationen zur Studie Diese Studie wird in einer Pilotstudie einen neuen operativen Ansatz, die Fistulodese, auf Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit testen. Dabei werden 20 Fistelpatienten ohne zugrundeliegende chronisch entzündliche Darmerkrankung und 20 Fistelpatienten mit zugrundeliegender M. Crohn-Erkrankung eingeschlossen. Es handelt sich um eine open-label Studie, das heisst, Sie und die behandelnden Ärzte wissen zu jeder Zeit, welche Behandlung Sie erhalten. Die Medikamente, die während der Fistulodese eingesetzt werden, sind in der Schweiz zugelassen, jedoch nicht für diese Anwendung. Die Studie dauert von September 2016 bis September 2019.
4	Ablauf Bei der Fistulodese wird während einer Untersuchung in Narkose der Fistelgang zuerst ausgekratzt, dann wird chirurgisch eine kleine Ausschneidung (Mini-Exzision) der inneren Fistelöffnung gemacht und der Fistelgang mit zwei bekannten Medikamenten (Acetylcystein und Doxycyclin) gespült und mit Fibrinkleber gefüllt. Anschliessend wird die innere und äussere Öffnung des Fistelganges chirurgisch verschlossen. Nach der Operation werden wir Sie für 10 Tage mit zwei Medikamenten (2 Antibiotika: Ciprofloxacin, Metronidazol) behandeln. Nach 1, 2, 4, 12 und 24 Wochen werden wir den Erfolg der Behandlung kontrollieren. Wir werden Sie nach 1 Jahr und 2 Jahren noch einmal telefonisch kontaktieren und zum Langzeitergebnis der Behandlung befragen.



	<p>Während der Studie erheben wir medizinische Daten über Sie. Ausserdem sammeln wir von Ihnen während der Operation Blutproben, zwei Gewebeproben aus dem Enddarm, Abstriche aus dem Enddarm und von der Haut sowie das ausgeschabte Material des Fistelganges (nur wenn Sie die separate Einverständniserklärung „Aufklärung über Massnahmen zur Entnahme von biologischem Material und/oder zur Erhebung von Daten, die mit minimalen Risiken und Belastungen verbunden sind, zur Weiterverwendung für die Forschung“ unterzeichnet haben).</p>
5	<p>Nutzen</p> <p>Es ist möglich, dass die Fistulodesesebehandlung die Fistel dauerhaft verschliessen kann. Dies können wir Ihnen naturgemäss nicht garantieren.</p>
6	<p>Rechte</p> <p>Sie entscheiden frei, ob Sie an der Studie teilnehmen wollen oder nicht. Nicht-Teilnahme ändert nichts an Ihrer laufenden medizinischen Betreuung. Wenn Sie sich jetzt entscheiden teilzunehmen, können Sie jederzeit wieder aus der Studie aussteigen. Sie müssen Ihre Entscheidungen nicht begründen.</p> <p>Wenn Sie später aus der Studie aussteigen, werden Material und Daten analysiert und anschliessend anonymisiert (sind Ihrer Person dann mit Sicherheit nicht mehr zuzuordnen).</p>
7	<p>Pflichten</p> <p>Wenn Sie teilnehmen, müssen Sie zu Ihrer Sicherheit bestimmte Regeln befolgen. Wir bitten Sie, die Medikamente nach der Operation zuverlässig einzunehmen sowie zu den Kontrolluntersuchungen zu erscheinen (nach 1, 2, 4, 12 und 24 Wochen). Ausserdem bitten wir Sie, sich bei unvorhergesehenen Ereignissen, die möglicherweise mit der Behandlung im Zusammenhang stehen, bei uns zu melden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich zudem verpflichten, während der Studiendauer (bis 24 Wochen nach der Operation) doppelt zu verhüten.</p>
8	<p>Risiken</p> <p>Das wichtigste Risiko ist, dass die Behandlung fehlschlagen kann und der Fistelgang unverändert oder vermehrt aktiv ist. Ebenfalls kann es zu Abszessen (Eiteransammlungen) im Fistelgang kommen, Blutungen und Wundheilungsstörungen sind ebenfalls möglich. Wie bei jeder Fisteloperation kann mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit der Schliessmuskel beschädigt werden mit dem Risiko der Inkontinenz. Die Medikamente bzw. Antibiotika die wir zum Verkleben des Fistelganges bzw. nach der Intervention geben, werden in der Medizin seit vielen Jahren verwendet, aber in anderem Zusammenhang. Sie können Allergien auslösen oder Nebenwirkungen haben. Häufige Nebenwirkungen der verwendeten Antibiotika sind Übelkeit, Durchfall, Bauchbeschwerden. Seltene Nebenwirkungen sind in der Langfassung des Dokumentes aufgeführt. Mögliche Nebenwirkungen der Verwendung von Acetylcystein, Doxycyclin und Fibrinkleber im Fisteltrakt sind noch unzureichend bekannt.</p>
9	<p>Andere Behandlungsmöglichkeiten</p> <p>Ihr Arzt wird Sie beraten, welche anderen Möglichkeiten zu Ihrer Behandlung bestehen.</p>



10	Ergebnisse Bei Studienergebnissen während der Studie werden Sie informiert, wenn diese Ergebnisse für Sie gesundheitlich wichtig sind. Falls Sie dies nicht möchten, informieren Sie bitte Ihren Prüfarzt.
11	Vertraulichkeit von Daten und Proben Wir halten alle gesetzlichen Regeln des Datenschutzes ein. Alle Beteiligten unterliegen der Schweigepflicht. Ihre persönlichen und medizinischen Daten und Ihr biologisches Material/ Ihre Proben (Blut, Gewebeproben, Abstriche, Kürettagematerial aus Fistelgang) werden verschlüsselt verwendet und geschützt. Die Daten und Proben werden für andere Forschungsprojekte weiter verwendet, wenn Sie Ihr separates Einverständnis dafür geben.
12	Rücktritt Sie können jederzeit von der Studie zurücktreten und nicht mehr teilnehmen. Die bis dahin erhobenen Daten und Proben werden noch ausgewertet und anschliessend anonymisiert (sind Ihrer Person dann mit Sicherheit nicht mehr zuzuordnen).
13	Entschädigung Sie erhalten keine Entschädigung.
14	Haftung Die Versicherung Zurich Versicherungs-Gesellschaft AG (Mythenquai 2, 8002 Zürich) kommt für Schäden auf.
15	Finanzierung Die Studie wird vollständig von der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie der Klinik für Viszeralchirurgie und Transplantationsmedizin des Universitätsspitals Zürich bezahlt.
16	Kontaktperson: Sie können jederzeit auf alle Fragen bezüglich dieser Studie Auskunft erhalten. PD Dr. med. Benjamin Misselwitz Oberarzt, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie benjamin.misselwitz@usz.ch Telefon: 044 255 26 45



Detailliertere Information

1. Ziel der Studie

Wir wollen untersuchen, ob eine Fistulodesebehandlung zur Therapie eines Fistelleidens am Darmausgang wirksam ist. Fistulodese beinhaltet die Gabe von Medikamenten: Acetylcystein (ACC) und Doxycyclin werden in den Fistelkanal eingespritzt und danach wird der Fistelkanal mit Fibrinkleber (Evicel®) verklebt. Ausserdem werden wir Sie für 10 Tage mit 2 Antibiotika (Ciprofloxacin und Metronidazol) behandeln.

Acetylcystein wird häufig bei Erkältungskrankheiten gegeben. Doxycyclin ist ein häufig verwendetes Antibiotikum. Beide Medikamente sind so gut verträglich, dass sie auch intravenös (in die Vene) gegeben werden können. Für die Gabe in den Fistelgang besteht jedoch keine Zulassung und dies ist beim Menschen auch noch nicht bei einer genügend grossen Patientenzahl getestet worden.

Metronidazol und Ciprofloxacin können zur Behandlung von Fisteln gemäss internationalen Leitlinien eingesetzt werden.

Die Studie beinhaltet ebenfalls nicht-medikamentöse (chirurgische) Schritte: So wird der Fistelkanal vor der Medikamentengabe kürettiert (ausgeschabt) oder ausgebürstet, die innere Fistelöffnung wird ausgeschnitten und nach der Medikamentengabe werden die Öffnungen chirurgisch zugenäht. Zusätzlich werden während der Operation Proben entnommen (Kürettagematerial aus dem Fistelgang, 2 Biopsien aus dem Rektum, Abstriche, 30ml Blut). Diese werden analysiert, um die Entstehungsmechanismen von Fisteln besser zu verstehen. Dazu müssen Sie eine separate Einverständniserklärung unterzeichnen. Sie können aber auch an der Studie teilnehmen ohne dieses Einverständnis zu geben, dann werden Sie die gleiche Behandlung erhalten, aber wir werden kein biologisches Material entnehmen.

Eine Kürettage eines Fistelganges sowie der Verschluss dessen Öffnungen sind häufige chirurgische Techniken.

Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass das gesamte Fistulodese-Konzept mit chirurgischen und medikamentösen Schritten am Menschen bisher so noch nicht getestet worden ist.

2. Auswahl

Es können alle Personen teilnehmen, die an einer Fistel am Darmausgang leiden. Ausserdem müssen sie 18 Jahre oder älter sein, die Fistel muss bereits seit mindestens 3 Monaten bestehen und behandlungsbedürftig sein. Wenn Sie an einem Morbus Crohn leiden, muss diese Erkrankung seit mindestens 3 Monaten bekannt sein und es darf aktuell kein Schub bestehen.

Nicht teilnehmen hingegen dürfen schwangere oder stillende Frauen und Frauen, die in den nächsten 24 Wochen schwanger werden wollen. Studienteilnehmer dürfen keine akute Entzündung am Darmausgang aufweisen und keine starke sonstige Entzündung in Ihrem Körper. Andere schwere Erkrankungen können ebenfalls die Studienteilnahme unmöglich machen. Eine Operation am Darmausgang muss mindestens 4 Wochen zurückliegen und Sie dürfen an keiner anderen Behandlungsstudie für Fistelerkrankungen teilnehmen. Ausgeschlossen sind ebenfalls Personen mit Allergien gegen Acetylcystein, Doxycyclin, Evicel®, Metronidazol oder Ciprofloxacin. Wenn Sie an einem Morbus Crohn leiden, dürfen Sie nicht mehr als 20mg Prednison pro Tag einnehmen und Ihre übrige Medikation in den 4 Wochen vor der Fistulodese sollte stabil gewesen sein (ausser rektale Behandlungen). Wenn möglich sollte sich die Behandlung des Morbus Crohn auch in den nächsten 24 Wochen nicht ändern.

Bei Ihnen sind zur Abklärung der weiteren Behandlung der Fistel eine Untersuchung in Narkose und ein endoanaler Ultraschall geplant. Während der Untersuchung in Narkose wird der Chirurg feststellen, ob der Fistelgang einfach und gut zugänglich ist und die Fistulodese eine gute Behandlungsmöglichkeit für Sie darstellt. Andernfalls würde der Chirurg eine für Sie geeignetere Behandlung einleiten (z.B. Setoneinlage). Diese Therapien wird der Chirurg gesondert mit Ihnen



vorbesprechen. Diese anderen Therapien wären genau wie die Untersuchung in Narkose nicht Teil dieser Studie.

3. Allgemeine Informationen

- Fisteln sind schwierig behandelbare Erkrankungen und wir bemühen uns, neue Behandlungsmöglichkeiten verfügbar zu machen.
- In dieser Studie möchten wir 40 Patienten mit Fisteln am Darmausgang behandeln. 20 dieser Patienten leiden zusätzlich an einem Morbus Crohn; 20 dieser Patienten leiden nicht an einem Morbus Crohn.
- Diese Studie wird am UniversitätsSpital Zürich, im Ärztehaus Rosenau, in der Privatklinik Bethanien und in der Limmatklinik zwischen September 2016 und September 2019 durchgeführt.
- In dieser Studie gibt es keine Vergleichsgruppe bzw. Kontrollgruppe. Sie und Ihr behandelnder Arzt werden daher die ganze Zeit wissen, welche Behandlung Sie bekommen werden bzw. bekommen haben.
- Medikamente: Wir werden 3 Medikamente in den Fistelgang injizieren:
 - Acetylcystein [ACC] (Fluimucil®), Konzentration: 100mg/ml, max. Gesamtmenge: 2g
 - Doxycyclin (Vibravenös®), Konzentration: 20mg/ml, max. Gesamtmenge: 200mg
 - Fibrinkleber (Evicel®), max. Gesamtmenge: 20 ml.
- Wir werden Sie unmittelbar nach der Behandlung sehen und anschliessend noch fünfmal kontrollieren (nach 1, 2, 4, 12, 24 Wochen). Bei Problemen oder unvorhergesehenen Ereignissen werden wir Sie, je nach Notwendigkeit, auch früher sehen. 1 und 2 Jahre nach Therapieende werden wir Sie noch einmal telefonisch kontaktieren.
- 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.

4. Ablauf

- Screening-Visite: Einige Tage bis Wochen vor der Operation findet eine Screening-Untersuchung statt. Da werden wir überprüfen, ob Sie alle Kriterien erfüllen, um vorläufig in die Studie eingeschlossen zu werden (dazu gehört unter anderem ein Schwangerschaftstest bei allen gebärfähigen Frauen). Wir werden Sie zu Ihrer Krankheit befragen (Schmerzen, Symptome, Dauer, etc.) und eine einfache klinische Untersuchung (betrachten und abtasten der Fistelgänge) durchführen. Zusätzlich werden wir Sie bitten, einen Fragebogen über Einschränkungen Ihrer Lebensqualität auszufüllen.
- Operationstag:
 - Zuerst wird eine Untersuchung in Narkose durchgeführt. Diese Untersuchung ist nicht direkt Teil der Studie und nur Patienten, bei denen eine Untersuchung in Narkose notwendig ist, wird die Studienteilnahme angeboten. Der Fistelgang wird aufgesucht und dargestellt (mit endoanalem Ultraschall). Erst jetzt wird sich herausstellen, ob der Fistelgang vollständig kürettiert bzw. ausgebürstet werden kann. Weiterhin wäre bei einem sehr oberflächlichen Fistelverlauf die Fistulodese nicht sinnvoll. So wird sich erst während der Untersuchung in Narkose herausstellen, ob wir Sie in diese Studie einschliessen können.
 - Sollte die Fistulodese gemäss Einschätzung des behandelnden Chirurgen nicht möglich bzw. nicht sinnvoll sein, werden Sie nicht in die Studie eingeschlossen. Eventuell kann eine andere chirurgische Fistelbehandlung durchgeführt werden, diese wird Ihr behandelnder Chirurg mit Ihnen gesondert vorbesprechen. Diese Behandlung wäre dann aber nicht Teil der Studie.



- Bei der Fistulodese wird der Fistelgang zuerst ausgekratzt (Curettage) und ausgebürstet. Dann wird chirurgisch eine kleine Ausschneidung der inneren Fistelöffnung gemacht (Mini-Exzision). Anschliessend wird der Fistelgang vom äusseren Ende her (von der Haut ausgehend) mit Acetylcystein gespült bis die Studienmedikation im Enddarm sichtbar wird. Nun wird der Fistelgang mit Doxycyclin (einem Antibiotikum) gespült und gefüllt. Danach wird der Fistelgang mit Fibrinkleber verklebt und die Fistelöffnungen chirurgisch verschlossen.
- Falls separates Einverständnis vorliegt: Während der Operation werden für wissenschaftliche Zwecke zwei kleine Proben aus dem Enddarm genommen. Wir werden ausserdem eine Blutentnahme (30ml) und Abstriche von Haut und Darmausgang vornehmen. Zudem wird das Material von der Curettage gesammelt. Mit dem Material werden Analysen zur Krankheitsentstehung von Fisteln vorgenommen.
- Wir werden Sie 2-3 Stunden nach der Operation sehen und bei gutem Verlauf am selben Tag entlassen. Unmittelbar nach der Operation können leichte Schmerzen im Bereich des Fistelganges auftreten, die wir dann ggf. behandeln würden.
- Für 10 Tage nach Ende der Operation werden wir Sie mit 2 Antibiotika behandeln (Ciprofloxacin, Metronidazol). Sollte während der Antibiotikagabe deutlicher Durchfall auftreten, würden wir Sie bitten, die Antibiotikagabe zu stoppen. Wir werden Ihnen dafür ein Merkblatt aushändigen. Bitte bringen Sie bei der Kontrolle 2 Wochen nach der Operation alle nicht verwendeten Antibiotika und alle leeren, angefangenen und vollen Medikamentenpackungen wieder zu uns zurück.
- Nachkontrollen: Nachkontrollen sind 1, 2, 4, 12 und 24 Wochen nach Operation vorgesehen, diese dauern jeweils ungefähr 30 Minuten und finden im UniversitätsSpital Zürich, der Privatklinik Bethanien, der Limmatklinik oder im Ärztehaus Rosenau statt. Dabei werden wir Sie erneut befragen (Schmerzen, Symptome, Dauer, etc.) und eine einfache klinische Untersuchung (betrachten und abtasten der Fistelgänge) durchführen. Bei der letzten Nachkontrolle (24 Wochen nach der Operation) werden wir Sie zudem bitten, einen Fragebogen über Einschränkungen Ihrer Lebensqualität auszufüllen.
- Langzeitergebnis-Befragung: Wir werden Sie 1 und 2 Jahre nach der Fistulodese noch einmal kontaktieren, um den weiteren Verlauf der Erkrankung zu erfassen.

Es kann sein, dass wir Sie von der Studie vorzeitig ausschliessen müssen. Das kann geschehen, bei Patienten mit M. Crohn, die ihre Medikation stark ändern müssen oder einen erneuten Krankheitsschub haben (da das unsere Studienergebnisse verfälschen würde) oder falls bei Ihnen innerhalb der ersten 24 Wochen nach der Operation schwere medizinische, chirurgische oder psychiatrische Krankheiten auftreten. In diesem Fall werden Sie zu ihrer Sicherheit abschliessend noch einmal untersucht. Bitte bringen Sie dann alle Medikamente (inkl. leere und angefangene Verpackungen), die wir Ihnen gegeben haben, zu uns zurück.

Ihr Hausarzt wird über die Studienteilnahme informiert.

5. Nutzen

Wenn Sie bei dieser Studie mitmachen, kann das eventuell einen Verschluss des Fistelganges und ein Heilen Ihres Fistelleidens bewirken. Dies können wir Ihnen naturgemäss nicht garantieren. Ausserdem können die Resultate wichtig sein für andere, die nach Ihnen dieselbe Krankheit haben.

6. Rechte

Sie nehmen nur dann an dieser Studie teil, wenn Sie es wollen. Niemand darf Sie dazu in irgendeiner Weise drängen oder dazu überreden. Ihre laufende medizinische Behandlung geht genau gleich weiter, wenn Sie nicht mitmachen. Sie müssen nicht begründen, warum Sie nicht mitmachen wollen. Wenn Sie sich entscheiden mitzumachen, können sie diesen Entscheid



jederzeit zurücknehmen. Sie müssen ebenfalls nicht begründen, wenn Sie aus der Studie aussteigen wollen.

Sie dürfen jederzeit alle Fragen zur Studie stellen. Wenden Sie sich dazu bitte an die Person, die am Ende dieser Studieninformation genannt ist.

7. Pflichten

Wenn Sie bei der Studie mitmachen, müssen Sie bestimmte Regeln beachten. Dies ist notwendig für Ihre Sicherheit und Gesundheit. Wir werden Sie dabei so gut wir können unterstützen. Als Studienteilnehmende/r sind Sie verpflichtet,

- den medizinischen Anweisungen Ihres Studienarztes zu folgen und sich an den Studienplan zu halten. Die Antibiotika müssen Sie für 10 Tage nach der Intervention einnehmen (über Details gibt ein Merkblatt Auskunft);
- Ihren Studienarzt über den Verlauf der Erkrankung zu informieren und neue Symptome, neue Beschwerden und Änderungen im Befinden zu melden;
- Ihren Studienarzt über die gleichzeitige Behandlung und Therapien bei einem anderen Arzt und über die Einnahme von Medikamenten zu informieren. Nennen Sie bitte alle Medikamente, auch solche, die Sie selbst gekauft haben, für die Sie kein Rezept brauchen, oder auch Kräutertees, pflanzliche Arzneien etc. Sie müssen uns auch Medikamente der Alternativmedizin nennen: Homöopathie, Spagyrik, etc.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich zudem verpflichten, während der Studiendauer (bis 24 Wochen nach der Operation) doppelt zu verhüten.

Bringen Sie bitte bei der Nachuntersuchung 2 Wochen nach dem Eingriff alle leeren, angefangenen und vollen Schachteln der beiden Antibiotika mit.

8. Risiken und Belastungen für die Teilnehmenden

Es sind **nur** die **studienspezifischen** Risiken aufgeführt. Diese Studie umfasst chirurgische Risiken, Risiken durch die Gabe der Studienmedikation (Acetylcystein, Doxycyclin, Evicel®) in den Fistelgang und Risiken durch die Gabe von Antibiotika nach der Intervention.

Chirurgische Risiken:

- Das wichtigste Risiko ist, dass die Behandlung fehlschlagen kann und der Fistelgang unverändert oder vermehrt vorhanden und aktiv ist.
- Abszesse (Eiteransammlungen) im Fistelgang sind möglich.
- Blutungen, Infektionen und Wundheilungsstörungen können auftreten.
- Wie bei jeder Fisteloperation kann mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit der Schliessmuskel beschädigt werden mit dem Risiko der Inkontinenz.

Risiken durch Gabe der Studienmedikation in den Fistelgang:

- Allergische Reaktionen gegen die Studienmedikation sind möglich.
- Weiterhin kann es nach Behandlung des Fistelganges mit der Studienmedikation zu Schmerzen an dieser Stelle kommen.

Die Medikamente bzw. Antibiotika die wir zum Verkleben des Fistelganges während der Intervention geben, werden in der Medizin seit vielen Jahren verwendet, aber in anderem Zusammenhang. Es gibt möglicherweise noch andere Risiken bedingt durch die Gabe der Studienmedikation in den Fistelgang, von denen wir jetzt noch nichts wissen.

Risiken durch die Gabe von Antibiotika (Ciprofloxacin, Metronidazol) nach der Intervention:

- Antibiotika können häufig zu Nebenwirkungen im Magen-Darmbereich (insbesondere Durchfall, Übelkeit, Unwohlsein im Bauch und Appetitlosigkeit) führen. Bei flüssigem Stuhlgang mehr als 3x täglich würden wir Sie bitten, diese Medikamente abzusetzen.



Allergische Reaktionen gegen die Studienmedikation sind mit geringer Wahrscheinlichkeit möglich.

- Metronidazol kann selten zu neurologischen Nebenwirkungen mit meist vorübergehendem Taubheitsgefühl/ Missempfindungen in den Extremitäten (Polyneuropathie), Krampfanfällen, Schwindel, Gleichgewichtsstörungen und psychiatrischen Nebenwirkungen (z.B. Halluzinationen) führen. Selten kann es zudem zu Leber- und Nierenproblemen und anderen Problemen kommen. Während der Einnahme von Metronidazol sollten Sie keinen Alkohol trinken.
- Ciprofloxacin kann selten zu Herzrhythmusstörungen, Krampfanfällen, psychiatrischen Nebenwirkungen, Leber- und Nierenproblemen, Lichtempfindlichkeit, Sehnenproblemen bis zu Sehnenrissen, Ohrgeräuschen (Tinnitus), Abnahme von bestimmten Blutzellen (Zytopenien) und anderen Problemen führen. Allergische Reaktionen gegen die Studienmedikation sind mit geringer Wahrscheinlichkeit möglich.

Für Frauen, die schwanger werden können

Die Einnahme von Doxycyclin, Metronidazol bzw. Ciprofloxacin kann Schädigungen beim ungeborenen Kind zur Folge haben. Deshalb müssen Studienteilnehmerinnen während der Studie (d.h. bis 24 Wochen nach der Operation) eine doppelte Verhütungsmethode anwenden (hormonale Methode [Pille, Spirale] kombiniert mit einer mechanischen Methode wie z.B. Präservativ, Diaphragma).

Teilnehmerinnen, die während der Studie schwanger werden, müssen ihren Studienarzt umgehend informieren und müssen die Medikamente Ciprofloxacin bzw. Metronidazol umgehend stoppen. Der Studienarzt wird mit Ihnen das weitere Vorgehen besprechen.

Frauen, die stillen, sind von einer Studienteilnahme ausgeschlossen.

9. Andere Behandlungsmöglichkeiten

Sie müssen bei dieser Studie nicht mitmachen. Es gibt verschiedene andere chirurgische oder medikamentöse Möglichkeiten zur Behandlung einer Fistel. Welche Methode für Sie am besten geeignet ist, wird Ihr behandelnder Arzt gerne mit Ihnen in einem persönlichen Gespräch besprechen.

10. Ergebnisse aus der Studie

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

Bei Zufallsbefunden im Rahmen weiterer Analysen, die bei Ihnen zur Verhinderung, Feststellung und Behandlung bestehender oder künftig zu erwartender Krankheiten beitragen können, werden Sie oder eine Person Ihrer Wahl informiert. Wenn Sie nicht informiert werden wollen, sprechen Sie bitte mit Ihrem Prüfarzt.

11. Vertraulichkeit der Daten und Proben

Wir werden für diese Studie Ihre persönlichen und medizinischen Daten und Proben erfassen. Diese Daten und Proben werden wir verschlüsseln. Verschlüsselung bedeutet, dass alle Angaben, die Sie identifizieren könnten (z.B. Name, Geburtsdatum usw.), durch einen Code (Schlüssel) ersetzt werden, so dass für Personen, die den Code nicht kennen, keine Rückschlüsse auf Ihre Person mehr möglich sind. Innerhalb des UniversitätsSpitals Zürich können die Daten und Proben durch berechnete und klar bezeichnete Personen auch ohne Verschlüsselung eingesehen werden. Der Schlüssel bleibt immer in der Institution. Daten und Proben werden im USZ für mindestens 10 Jahre aufbewahrt.



Es kann sein, dass die Studie während des Ablaufs überprüft wird. Dies können die Behörden tun, die sie vorab kontrolliert und bewilligt haben. Sie alle sorgen dafür, dass die Regeln eingehalten werden und Ihre Sicherheit nicht gefährdet wird. Dazu muss der Leiter der Studie eventuell Ihre persönlichen und medizinischen Daten für solche Kontrollen offenlegen. Ebenso kann es sein, dass im Fall eines Schadens ein Vertreter der Versicherung Ihre Daten ansehen muss. Das darf dann aber nur die Daten betreffen, die unbedingt gebraucht werden, um den Schadensfall zu erledigen. Alle Personen, die mit der Studie in irgendeiner Weise zu tun haben, müssen absolute Vertraulichkeit wahren. Wir werden Ihren Namen nirgends, in keinem Bericht, keiner Publikation, nicht gedruckt und nicht im Internet veröffentlichen.

Es ist möglich, dass Ihre gesundheitsbezogenen Daten und Proben für andere Untersuchungen zu einem späteren Zeitpunkt weiter verwendet werden oder später an eine andere Datenbank/Biobank in der Schweiz oder ins Ausland für noch nicht näher definierte Untersuchungen versandt und verwendet werden. Die Daten und Proben werden grundsätzlich verschlüsselt versendet. Die Empfangs-Institution in der Schweiz oder im Ausland muss mindestens die gleichen Standards einhalten wie die vorliegende Biobank. Sie selbst haben das Recht auf Einsicht in die Daten wie auch auf die Nicht-Weiterverwendung der Proben. Verantwortlich für die Einhaltung der nationalen und internationalen Richtlinien zum Datenschutz ist der Sponsor in der Schweiz. Er stellt sicher, dass im Zielstaat ein gleichwertiger Datenschutz wie in der Schweiz gewährleistet wird.

Falls Sie zusätzlich ein separates Einverständnis geben („Aufklärung über Massnahmen zur Entnahme von biologischem Material und/oder zur Erhebung von Daten, die mit minimalen Risiken und Belastungen verbunden sind, zur Weiterverwendung für die Forschung“) können die Daten und Proben auch künftig für die Erforschung Ihrer und ähnlicher Krankheiten verwendet werden.

12. Rücktritt

Bei vorzeitigem Rücktritt von der Studie:

Sie können jederzeit aus der Studie aussteigen, wenn Sie dies wünschen. Die medizinischen Daten, die wir bis dahin erhoben haben, und das biologische Material (Blutproben, Gewebe etc.) von Ihnen werden wir trotzdem auswerten, weil sonst die ganze Studie ihren Wert verlieren würde. Danach werden wir Ihre Daten und Ihre Proben anonymisieren, d.h. wir werden endgültig Ihren Namen darauf löschen. Niemand wird danach mehr erfahren können, dass die Daten und Proben von Ihnen stammten.

13. Entschädigung für Teilnehmende

Wenn Sie bei dieser Studie mitmachen, bekommen Sie dafür keine Entschädigung.

14. Haftung

Falls Sie durch die Studie einen Schaden erleiden, haftet die Institution oder Firma, die die Studie veranlasst hat und für die Durchführung der Studie verantwortlich ist. Die Voraussetzungen und das Vorgehen sind gesetzlich geregelt. Das UniversitätsSpital Zürich hat eine Versicherung bei der Zurich Versicherungs-Gesellschaft AG, Mythenquai 2 in 8002 Zürich abgeschlossen, um im Schadensfall für die Haftung aufkommen zu können. Wenn Sie einen Schaden erlitten haben, so wenden Sie sich bitte an den Leiter der Studie.

15. Finanzierung der Studie

Die Studie wird vollständig von der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie sowie der Klinik für Viszeralchirurgie und Transplantationsmedizin bezahlt.



329 **16. Kontaktperson(en)**

330 Bei allen Fragen, Unsicherheiten oder Notfällen, die während der Studie oder danach auftreten,
331 können Sie sich jederzeit an eine dieser Kontaktpersonen wenden.

332
333 Leiter der Studie: PD Dr. med. Benjamin Misselwitz
334 Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
335 UniversitätsSpital Zürich
336 Rämistr. 100, 8091 Zürich
337 Tel.: +41 (0)44 255 26 45
338 benjamin.misselwitz@usz.ch

339
340 Mitarbeiter: PD Dr. med. Matthias Turina
341 Klinik für Viszeralchirurgie und Transplantationsmedizin
342 UniversitätsSpital Zürich
343 Rämistr. 100, 8091 Zürich
344 Tel.: +41 (0)44 255 23
345 matthias.turina@usz.ch

346
347 Dr. med. Andreas Rickenbacher
348 Klinik für Viszeralchirurgie und Transplantationsmedizin
349 UniversitätsSpital Zürich
350 Rämistrasse 100, 8091 Zürich
351 Tel.: +41 (0)44 255 23 89
352 andreas.rickenbacher@usz.ch

353
354 Dr. med. Daniela Zeller-Simmerl
355 Ärztehaus Rosenau
356 Gladbachstr. 95
357 8044 Zürich
358 Tel.: +41 (0)44 244 93 90
359 zeller.chirurgie@hin.ch

360
361



Einwilligungserklärung

Schriftliche Einwilligungserklärung zur Teilnahme an einem Studienprojekt

Bitte lesen Sie dieses Formular sorgfältig durch. Bitte fragen Sie, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wissen möchten. Für die Teilnahme ist Ihre schriftliche Einwilligung notwendig.

BASEC-Nummer (nach Einreichung):	KEK-ZH-NR. 2016-XXXXX
Titel der Studie	<u>Laiensprache:</u> Lokale Therapie mit Acetylcystein, Doxycyclin und Fibrinkleber zur Behandlung perianaler Fisteln <u>Wissenschaftlich:</u> Local installation of acetylcysteine, doxycycline and fibrin glue and surgical closure of fistula openings for treatment of perianal fistulae. an open-label, prospective, multicentric pilot-study
verantwortliche Institution	PD Dr. med. Benjamin Misselwitz Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie UniversitätsSpital Zürich Rämistr. 100, 8091 Zürich
Ort der Durchführung:	UniversitätsSpital Zürich
Verantwortlicher Prüfarzt am Studienort: Name und Vorname in Druckbuchstaben:	PD Dr. med. B. Misselwitz
Teilnehmerin/Teilnehmer: Name und Vorname in Druckbuchstaben: Geburtsdatum:	<input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich

- Ich wurde vom unterzeichnenden Arzt/Ärztin/Prüfperson mündlich und schriftlich über den Zweck, den Ablauf der Studie, die zu erwartenden Wirkungen, mögliche Vor- und Nachteile sowie über eventuelle Risiken informiert.
- Meine Fragen im Zusammenhang mit der Teilnahme an dieser Studie sind mir zufriedenstellend beantwortet worden. Ich kann die schriftliche Studieninformation (Version 1.0 vom 15.07.2016) behalten und erhalte eine Kopie meiner schriftlichen Einwilligungserklärung. Ich akzeptiere den Inhalt der zur oben genannten Studie abgegebenen schriftlichen Studieninformation.
- Ich nehme an dieser Studie freiwillig teil. Ich kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Zustimmung zur Teilnahme widerrufen, ohne dass ich deswegen Nachteile bei der weiteren medizinischen Betreuung erleide. Die bis zum Rücktritt erhobenen Daten und Proben werden für die Auswertung zur Studie verwendet.
- Ich wurde über mögliche andere Behandlungen und Behandlungsverfahren aufgeklärt.
- Ich hatte genügend Zeit, meine Entscheidung zu treffen.
- Ich bin darüber informiert, dass eine Versicherung Schäden deckt, die auf das Forschungsprojekt zurückzuführen sind.
- Ich weiss, dass mein Hausarzt über meine Teilnahme an der Studie informiert wird.



- Ich weiss, dass meine persönlichen Daten (Proben/Körpermaterialien) nur in verschlüsselter Form zu Forschungszwecken weitergegeben werden können. Ich bin einverstanden, dass die zuständigen Fachleute des Auftraggebers der Studie, der Behörden und der für diese Studie zuständigen Ethikkommission zu Prüf- und Kontrollzwecken in meine Originaldaten Einsicht nehmen dürfen, jedoch unter strikter Einhaltung der Vertraulichkeit.
- Bei Studienergebnissen oder Zufallsbefunden, die direkt meine Gesundheit betreffen, werde ich informiert. Wenn ich das nicht wünsche, informiere ich meinen Prüfarzt.
- 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/der Prüfperson: 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 des geltenden Rechts 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