

Informatie over wetenschappelijk onderzoek naar de effecten van farmacokinetische modellen bij het doseren van stollingsfactor VIII (FVIII) in hemofilie bij operaties

Officiële titel: Toepassen van farmacokinetische of voorspellende doseermodellen bij operaties in hemofilie patiënten ("OPTI-CLOT")

Informatieformulier voor een patiënt met hemofilie (≥18 jaar)

Geachte heer,

Wij vragen u vriendelijk om mee te doen aan bovengenoemd medisch-wetenschappelijk onderzoek. U beslist zelf of u mee wilt doen. Voordat u de beslissing neemt, is het belangrijk om meer te weten over het onderzoek. Lees deze informatiebrief rustig door. Bespreek het met partner, vrienden of familie. Ook is er een onafhankelijke persoon, die veel weet van het onderzoek. Lees ook de algemene brochure. Daar staat veel algemene informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek in. Hebt u na het lezen van de informatie nog vragen? Dan kunt u altijd terecht bij uw hemofilie arts of de onderzoeker. Op de laatste bladzijde vindt u zijn/haar contactgegevens.

Inleiding

U bent al langere tijd in het Radboudumc onder behandeling voor uw hemofilie, ook zult u binnenkort een operatie ondergaan. De afgelopen jaren hebt u veel informatie over de ziekte en de behandeling met stollingsfactor gekregen. Stollingsfactor wordt meestal op grond van het lichaamsgewicht gedoseerd. Echter, stollingsfactor VIII (FVIII) gedraagt zich bij elk persoon verschillend. De ene patiënt heeft bij een behandeling meer FVIII nodig dan de andere. Wij denken dat dit grotendeels bepaald wordt door de verschillende manieren waarop het lichaam omgaat met FVIII, dit heet ook wel farmacokinetiek. De laatste jaren is het steeds beter mogelijk geworden om op basis van de farmacokinetiek te voorspellen hoe het lichaam met de toegediende FVIII om zal gaan. Dit noemen we farmacokinetische modellen. Met deze farmacokinetische modellen kunnen we in de toekomst de hoeveelheid FVIII die een individu bij een behandeling nodig heeft beter voorspellen. We voorkomen hierdoor dat we óf te weinig óf teveel FVIII geven.

Wat is het doel van het onderzoek?

Graag willen wij met behulp van dit onderzoek bekijken of we met behulp van farmacokinetische modellen de hoeveelheid FVIII die u nodig heeft rondom een operatie, beter kunnen voorspellen. Omdat na de operatie dagelijks het FVIII gehalte in het bloed gemeten wordt en u zo nodig meer FVIII krijgt, is te laag doseren door deze farmacokinetische modellen niet mogelijk. Afgekort heet dit onderzoek de "OPTI-CLOT" studie, omdat we met deze studie in de toekomst beter of optimaler met stollingsfactoren hopen om te gaan.

Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

Indien u meedoet met dit onderzoek, wordt er een aantal weken voor de operatie gekeken hoe uw lichaam in het dagelijks leven omgaat met FVIII. Dit doen wij als volgt.

1. U krijgt eenmalig een hoge dosering FVIII toegediend (wat overeenkomt met 50 IU per kilogram)
2. Op drie opeenvolgende tijdstippen wordt het FVIII gehalte in het bloed gemeten (op tijdstip 4, 24 en 48 uur) en wordt gelijktijdig wat extra bloed afgenomen om de waarde van de huidige stollingstesten te toetsen (totale hoeveelheid bloed: 30 ml).
3. Vervolgens wordt u ingedeeld bij één van de twee behandelgroepen tijdens de operatie (groep I: doseren aan de hand van het farmacokinetisch model; groep II: doseren aan de hand van standaardbehandeling).

Indien u zichzelf thuis FVIII toedient, mag u de hoge dosering FVIII ook thuis toedienen. Uiteraard zullen we bovenstaande afspraken in nauw overleg met u maken en zoveel mogelijk op een dag dat u toch geprikt moet worden voor uw FVIII profylaxe.

Het indelen in twee groepen gebeurt door te loten om de verdeling zo eerlijk mogelijk te houden, dit heet randomisatie. Uw behandelende arts en de onderzoekers hebben op de uitslag van de loting geen invloed.

Groep I: krijgt een FVIII behandeling waarvan de dosering is gebaseerd op het farmacokinetische model dat we hebben gemaakt bij andere geopereerde hemofilie patiënten en het eigen model van de patiënt, bijgestuurd door de dagelijkse FVIII gehalten in het bloed.

Groep II: krijgt een FVIII behandeling waarvan de dosering wordt bepaald door de hemofilie arts, gebaseerd op het lichaamsgewicht en standaard klaring van het FVIII gehalte, en gecontroleerd door bepaling van dagelijkse FVIII gehalten in het bloed. Dit is de standaard behandeling, zoals we het nu doen. In deze groep is het farmacokinetische model pas na de operatie beschikbaar, zodat de hemofiliearts niet kan worden beïnvloed.

Na de operatie ligt u nog enige tijd in het ziekenhuis voor uw herstel en voor de FVIII toediening. Zoals dat gebruikelijk is, wordt u dan dagelijks geprikt om het FVIII gehalte te controleren. Bij deze bloedafnames willen we elke keer wat extra bloed afnemen om op een later tijdstip ook uw totale stollingsactiviteit te meten. Deze testen kunnen informatie geven over hoe het stollingssysteem in uw lichaam functioneert in deze periode, ook kunnen ze helpen de beste test als maat voor de stolling te bepalen.

Wat wordt er van u verwacht en wat is er anders dan bij de reguliere behandeling die u krijgt?

Patiënten die met de studie meedoen, komen enkele weken voor de operatie 3 keer naar het ziekenhuis gedurende 48 uur voor 3 bloedafnames. Indien u thuis een hoge dosis FVIII toedient, bent u met elk bezoek ongeveer 15-30 minuten kwijt. Indien de hoge dosering FVIII in het ziekenhuis wordt toegediend, dan zal uw eerste bezoek 4,5 uur duren, waarbij u tussen het toedienen van de hoge dosering FVIII en de eerste FVIII percentage bepaling op tijdstip 4 uur, het u natuurlijk vrij staat om het ziekenhuis te verlaten om later terug te komen. Deze afspraken zullen in nauw overleg met u plaatsvinden; ze kunnen bijvoorbeeld ook vroeg in de ochtend plaats vinden of in een vakantieperiode.

Wat zijn de andere mogelijke behandelingen?

Als u niet meedoet aan deze studie zijn de bovenstaande bezoeken niet nodig.

Wat zijn de mogelijke voor- en nadelen van deelname aan dit onderzoek?

U hebt zelf geen direct voordeel van dit onderzoek. Voor de toekomst kan het onderzoek wel nuttige gegevens opleveren. Mogelijk krijgen de patiënten in Groep I een dosering FVIII die beter bij hun lichaam past waardoor er wordt voorkomen dat er te weinig of teveel wordt gegeven rondom een operatie. Dat kan een voordeel zijn. Zoals gebruikelijk, worden de FVIII waarden in beide behandelarmen nauwkeurig gecontroleerd waardoor u geen gevaar loopt en wij elke dag op de hoogte zijn of u voldoende FVIII krijgt toegediend om bloedingen te voorkomen. Ook kunnen we van alle patiënten in zowel Groep I als Groep II de verkregen gegevens gebruiken om kritisch te kijken naar de doseringen FVIII bij bloedingen en als profylaxe. Wanneer wij besluiten om bij elke patiënt in de toekomst een farmacokinetisch model te maken, kunnen we de bij u al verzamelde gegevens mogelijk gebruiken en hoeft u niet extra te worden geprikt. Dat kan ook een voordeel zijn.

Als nadeel kunt u zien dat u door deelname aan dit onderzoek 2-3 keer extra wordt geprikt. Het toedienen van de hoge dosis FVIII zullen we op een profylaxe dag afspreken, dit geldt dus niet als een extra prik. Als u het prikken vervelend vindt kunnen we zoveel mogelijk proberen de bloedafnames uit één infuusnaald te halen die we laten zitten. Ook zijn deze bloedafnames natuurlijk een tijdsinvestering. Door dit onderzoek is er geen extra kans op bloedingen rondom de operatie. U hoeft ook niet langer in het ziekenhuis te blijven dan gebruikelijk.

Wat gebeurt er als u niet wilt deelnemen aan dit onderzoek?

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig. Als u besluit niet mee te doen, hoeft u verder niets te doen. U hoeft ook niets te tekenen. U hoeft ook niet te zeggen waarom u niet mee wilt doen. Als u patiënt bent, krijgt u gewoon de behandeling die u altijd zou krijgen. Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en toch stoppen. Ook tijdens het onderzoek.

Wat gebeurt er als het onderzoek is afgelopen?

Om bepaalde redenen kan het onderzoek tussentijds gestopt worden. Als u in Groep I zit, zal dit tot gevolg hebben dat u op de standaard manier verder wordt behandeld en niet volgens het berekende farmacokinetische model. Hier zijn geen risico's aan verbonden. Aan het einde van het onderzoek is het farmacokinetische model van de patiënten in Groep II beschikbaar. Dan zal worden gekeken of uw

normale profylaxe schema kan worden aangepast. Hierover zal contact worden opgenomen met de behandelende hemofilie arts.

Bent u verzekerd als u aan het onderzoek meedoet?

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade, die het gevolg is van deelname aan het onderzoek. Dit geldt voor schade die naar boven komt tijdens het onderzoek, of binnen vier jaar na beëindiging van deelname aan het onderzoek. Hiervoor verwijzen wij u naar de algemene brochure en bijlage 2.

Wordt u geïnformeerd als er tussentijds voor u relevante informatie over de studie bekend wordt?

Het onderzoek zal zo nauwkeurig mogelijk volgens plan verlopen. Maar de situatie kan veranderen. Bijvoorbeeld door de reactie van uw lichaam, of door nieuwe informatie. Als dat zo is, bespreken we dat direct met u. U beslist dan zelf of u met het onderzoek wilt stoppen of doorgaan. Als uw veiligheid of welbevinden in gevaar is, stoppen we direct met het onderzoek.

Wat gebeurt er met uw gegevens en verzamelde lichaamsmaterialen?

In de algemene brochure is uitgelegd dat de onderzoeker gegevens over u verzamelt en deze vertrouwelijk behandelt. Dit betekent dat een aantal personen uw medische status en de gegevens van het onderzoek mogen inzien. Deze personen mogen de gegevens gebruiken voor dit onderzoek, maar zij mogen deze gegevens alleen bekend maken zonder daarbij uw naam of andere persoonlijke gegevens te vermelden. Uw identiteit blijft dus altijd geheim. De onderzoeker bewaart de gegevens met een code. Dit betekent dat op de studie- documenten in plaats van uw naam enkel een letter-cijfercode staat. Alleen de onderzoeker houdt een lijst bij waarop staat welke letter- cijfercode bij welke naam hoort.

Wij zijn verplicht de onderzoeksgegevens 15 jaar te bewaren. Daarvoor geeft u toestemming als u meedoet aan dit onderzoek. Als u dat niet wilt, dan kan u niet meedoen aan dit onderzoek.

Normaal gesproken heeft alleen uw behandelend arts en zijn/ haar team inzage in uw gegevens. Als u meedoet aan deze studie krijgen meer mensen inzage in uw medische gegevens en studiegegevens. De personen die inzage kunnen krijgen in uw gegevens zijn:

- het onderzoeksteam,
- monitors; personen die zijn aangesteld door het Erasmus MC om het onderzoek te controleren en begeleiden,
- de toetsingscommissie, de veiligheidscommissie die het onderzoek in de gaten houdt,
- de Inspectie voor de Gezondheidszorg en inspecteurs van buitenlandse overheden (zoals de FDA en de EMA).

Deze personen controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar is en zij zullen de gegevens vertrouwelijk behandelen. In de Wet bescherming persoonsgegevens is vastgelegd hoe dit moet gebeuren.

Uw gegevens kunnen worden overgedragen naar andere landen, waaronder landen buiten de Europese Unie die niet zijn gedekt door de Europese richtlijnen voor de bescherming van persoonsgegevens. Dit gebeurt alleen indien dit voor het onderzoek noodzakelijk is en de gegevens voldoende beschermd zijn door middel van codering.

Mocht u tijdens uw deelname besluiten om te stoppen met het onderzoek, dan worden de gegevens die verzameld zijn voordat uw deelname aan het onderzoek is beëindigd, wel voor het onderzoek gebruikt.

Wij willen uw eventueel overgebleven lichaamsmateriaal in gecodeerde vorm nog maximaal 15 jaar na afloop van dit onderzoek bewaren. Want misschien kunnen we daar later een vervolgonderzoek mee uitvoeren. Als u dat niet wilt, respecteren wij dat natuurlijk. U kunt uw keuze op het toestemmingsformulier aangeven.

Vindt u het goed als wij u eventueel later opnieuw benaderen voor vervolgonderzoek? U kunt uw keuze op het toestemmingsformulier aangeven. Als het vervolgonderzoek gaat beginnen, vragen wij u opnieuw om toestemming: u kunt dan nog beslissen of u mee wilt doen.

Wordt uw huisarts en/of behandelend specialist geïnformeerd bij deelname?

Wij laten uw huisarts schriftelijk weten dat u meedoet aan het onderzoek. Dit is voor uw eigen veiligheid. U moet hiervoor toestemming geven op het toestemmingsformulier. Als u geen toestemming geeft, kunt u niet meedoen aan het onderzoek.

Zijn er extra kosten wanneer u besluit mee te doen aan dit onderzoek?

Voor de patiënt zijn er extra kosten door deelname aan het onderzoek door de drie extra ziekenhuisbezoeken voor de drie bloedafnames om het farmacokinetisch model te maken. Helaas is er vanuit de hoofdonderzoeker geen mogelijkheid tot reis/onkostenvergoeding.

Welke medisch-ethische toetsingscommissie heeft dit onderzoek goedgekeurd?

De Toetsingscommissie van het Erasmus MC heeft dit onderzoek goedgekeurd, daarna is het apart door de Raden van Bestuur van alle deelnemende centra goedgekeurd. Meer informatie over de goedkeuring vindt u in de algemene brochure.

Wilt u verder nog iets weten?

Bij vragen of opmerkingen kunt u contact opnemen met de onderzoeker of uw behandelend arts.

Als u twijfelt over deelname aan dit onderzoek dan kunt u ook een onafhankelijke arts raadplegen, die zelf niet bij het onderzoek is betrokken maar wel deskundig is op dit gebied. Ook als u vragen voor of tijdens het onderzoek hebt die u liever niet aan de onderzoekers stelt kunt u contact opnemen met de onafhankelijke arts.

Als u niet tevreden bent over het onderzoek of de behandeling dan kunt u terecht bij de onafhankelijke klachtencommissie van het ziekenhuis. Als u besluit mee te doen aan dit onderzoek dan ontvangt u een kopie van dit document, nadat u en de behandelende arts dit beiden ondertekend hebben.

Met vriendelijke groet,

Mw. dr. B.A.P. Laros – van Gorkom,
internist-hematoloog

Bijlagen:

- 1- Algemene brochure medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
- 2- Verzekeringstekst
- 3- Lokale informatie

**Informatie over wetenschappelijk onderzoek naar de effecten van
farmacokinetische modellen bij het doseren van stollingsfactor VIII (FVIII)
in hemofilie bij operaties**

Officiële titel: Toepassen van farmacokinetische of voorspellende doseermodellen bij operaties in hemofilie patiënten ("OPTI-CLOT").

Toestemmingsformulier voor volwassenen (≥18 jaar)

Ik bevestig, dat ik het informatieformulier voor de proefpersoon heb gelezen. Ik kon aanvullende vragen stellen. Mijn vragen zijn genoeg beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.

Ik weet dat meedoen helemaal vrijwillig is. Ik weet dat ik op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen. Daarvoor hoef ik geen reden te geven.

Ik geef toestemming om mijn huisarts te vertellen dat ik meedoe aan dit onderzoek.

Ik geef toestemming voor om de specialisten die mij behandelen te vertellen dat ik meedoe aan dit onderzoek.

Ik weet dat sommige mensen mijn gegevens kunnen zien. Die mensen staan vermeld in de algemene brochure en de informatiebrief.

Ik geef toestemming om mijn gegevens te gebruiken, voor de doelen die in de informatiebrief staan. Ik

geef toestemming om gegevens nog maximaal 15 jaar na afloop van dit onderzoek te bewaren.

Ik geef wel/geen* toestemming om mijn lichaamsmateriaal nog maximaal 15 jaar na afloop van dit onderzoek te bewaren. Zodat dit in de toekomst misschien nog gebruikt kan worden voor een vervolgonderzoek.

Ik geef wel/geen* toestemming om te worden benaderd voor vervolgonderzoek

Ik vind het goed om aan dit onderzoek mee te doen.

Naam patiënt / proefpersoon:

Handtekening: Datum : / / ____

Ik verklaar dat ik deze proefpersoon volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek. Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die de toestemming van de patiënt zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam onderzoeker/behandelend arts:

Handtekening: Datum : / / ____

Aanvullende informatie is gegeven door (indien van toepassing):

Naam:

Functie:

Handtekening: Datum : __ / / __

* Doorhalen wat niet van toepassing is.

Bijlage 2 Verzekering

INFORMATIE OVER DE VERZEKERING'

Voor de deelnemers aan dit onderzoek is door het Radboudumc een verzekering afgesloten. Deze verzekering dekt schade door dood of letsel die het gevolg is van deelname aan het onderzoek, en die zich gedurende de deelname aan het onderzoek openbaart, of binnen vier jaar na beëindiging van de deelname aan het onderzoek. De schade wordt geacht zich te hebben geopenbaard wanneer deze bij de verzekeraar is gemeld.

De verzekeringspolis is afgesloten met Centramed. In geval van schade kunt u uw vordering indienen bij:

Onderlinge Waarborgmaatschappij CentraMed B.A.
Postbus 7374
2701 AJ Zoetermeer
Tel. 070 3017070
Email: Schade@centramed.nl

De verzekering biedt een maximum dekking van Euro 450.000,-- per proefpersoon en Euro 3.500.000,-- voor het gehele onderzoek en Euro 5.000.000,-- per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever. De dekking van specifieke schades en kosten is verder tot bepaalde bedragen beperkt. Dit is opgenomen in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Informatie hierover kunt u vinden op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek: www.ccmo.nl.

Voor deze verzekering gelden een aantal uitsluitingen. De verzekering dekt niet:

- Schade waarvan op grond van de aard van het onderzoek zeker of nagenoeg zeker was dat deze zich zou voordoen;
- Schade aan de gezondheid die ook zou zijn ontstaan indien u niet aan het onderzoek had deelgenomen;
- Schade aan nakomelingen, als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op u of uw nakomeling;
- Bij onderzoek naar bestaande behandelmethoden: schade die het gevolg is van één van deze behandelmethoden;
- Bij onderzoek naar de behandeling van specifieke gezondheidsproblemen: schade die het gevolg is van het niet verbeteren of van het verslechteren van deze gezondheidsproblemen.
- Schade die een gevolg is van het optreden van een risico waarvoor u in de schriftelijke informatie bent gewaarschuwd, tenzij het risico zich in ernstiger mate voordoet dan was voorzien of het risico uiterst onwaarschijnlijk was.

Bijlage 3: Lokale Informatie

BEREIKBAARHEIDSGEGEVENS RADBOUDUMC

Behandelend arts / onderzoekers

Bij vragen of opmerkingen kunt u contact opnemen met uw behandelend arts van het hemofilie behandelcentrum. U kunt ook contact opnemen met een van de onderzoekers van deze studie in het Radboudumc. Dit zijn:

Dr. B.A.P. Laros – van Gorkom, via telefoonnummer 024-3614762.
internist-hematoloog

Onafhankelijk deskundige

Als u twijfelt over deelname aan dit onderzoek dan kunt u ook een onafhankelijke arts raadplegen, die zelf niet bij het onderzoek is betrokken maar wel deskundig is op dit gebied. Dit is mw. dr. E.M. Klappe, internist, afdeling Algemene Interne Geneeskunde. Zij is tijdens kantooruren bereikbaar via telefoonnummer 024 – 3616504.

Ook als u vragen voor of tijdens het onderzoek hebt die u liever niet aan de onderzoekers stelt kunt u contact opnemen met de onafhankelijke arts.

Klachtencommissie

Als u niet tevreden bent over het onderzoek of de behandeling dan kunt u terecht bij de onafhankelijke klachtencommissie van het Radboudumc, bereikbaar via telefoonnummer 024 – 3619105.