

Proefpersoneninformatie voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek

De relatie tussen bloedsuikerregulatie en het aantal insuline- producerende cellen in het lichaam

*Bepalen van de invloed van glucoseregulatie op GLP1-R expressie en het aantal insuline
producerende cellen in de pancreas bij personen met type 2 diabetes*

Inleiding

Geachte heer/mevrouw,

Wij vragen u om mee te doen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek. Meedoen is vrijwillig, maar hiervoor is wel uw schriftelijke toestemming nodig. U ontvangt deze brief omdat er een operatie gepland staat waarbij uw alvleesklier (geheel of gedeeltelijk) verwijderd wordt. Daardoor komt u in aanmerking voor deelname aan dit onderzoek. U wordt benaderd omdat u eerder toestemming aan uw behandelend arts heeft gegeven om over dit onderzoek geïnformeerd te worden.

Voordat u beslist of u wilt meedoen, krijgt u uitleg over wat het onderzoek inhoudt. Lees deze informatie rustig door en vraag de onderzoeker uitleg als u vragen heeft. U kunt ook de onafhankelijk deskundige, die aan het eind van deze brief genoemd wordt, om aanvullende informatie vragen. U kunt er ook over praten met uw partner, vrienden of familie.

Verdere informatie over meedoen aan zo'n onderzoek staat in de bijgevoegde brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek'.

1. Algemene informatie

Dit onderzoek wordt gedaan door het Radboudumc en er zijn 28 proefpersonen nodig. De medisch-ethische toetsingscommissie Regio Arnhem-Nijmegen heeft dit onderzoek goedgekeurd. Algemene informatie over de toetsing van onderzoek vindt u in de brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek'.

2. Doel van het onderzoek

Dit onderzoek gaat over het bepalen van het aantal betacellen in de alvleesklier bij mensen met en zonder type 2 diabetes. De zogenaamde bètacellen in de alvleesklier produceren insuline. Bij diabetes (suikerziekte) wordt er onvoldoende insuline geproduceerd. Ook reageert het lichaam vaak niet goed meer op insuline. Hierdoor stijgt de bloedsuikerspiegel, en dit heeft gevolgen voor de gezondheid. Op dit moment lijden wereldwijd meer dan 400 miljoen mensen aan diabetes. Er wordt geschat dat dit aantal gaat stijgen tot ruim 600 miljoen mensen in 2040.

Er zijn diverse soorten diabetes, maar wij zullen ons richten op type 2 diabetes tijdens dit onderzoek. Bij type 2 diabetes reageren de cellen van de organen in het lichaam niet meer goed op insuline. Daarom gaan de bètacellen eerst meer insuline produceren, maar na verloop van tijd wordt dit om onbekende redenen steeds minder. Uiteindelijk zal dagelijks insuline gespoten moeten worden om levensbedreigende situaties te voorkomen. Het is momenteel niet duidelijk wat de oorzaak is van diabetes type 2 en wat er gebeurt met het aantal bètacellen tijdens de ontwikkeling van de ziekte. Ook is nog niet duidelijk wat de verhouding is tussen het aantal bètacellen die het nog wel doen en de ernst van de ziekte.

Het doel van dit onderzoek is om het aantal overgebleven bètacellen te bepalen in mensen met goed, middelmatig en slecht gereguleerde type 2 diabetes en dit te vergelijken met mensen zonder type 2 diabetes. De bepaling van het aantal bètacellen wordt gedaan m.b.v. de injectie van radioactieve stof die alleen bindt aan de bètacellen. Daarnaast zal door middel van een functietest, de werking van de bètacellen bepaald worden. Door de resultaten van deze testen van personen in een verschillende fase van type 2 diabetes te vergelijken kan kennis worden opgedaan over het aantal bètacellen en de bijbehorende functie van deze cellen bij type 2 diabetes. Dit onderzoek geeft ons meer informatie over de relatie tussen de bloedsuikerregulatie en het aantal overgebleven bètacellen bij type 2 diabetes. Deze informatie kan gebruikt worden om de ziekte en het ziekteverloop beter te begrijpen. Met nieuwe inzichten kunnen in de toekomst mogelijk nieuwe behandelingsmethoden ontwikkeld worden om de ziekte af te remmen en hopelijk te stoppen of te genezen.

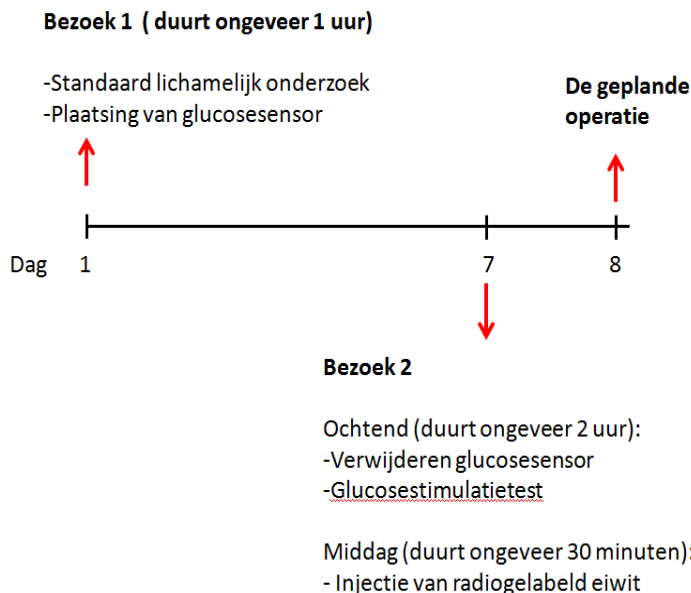
3. Achtergrond van het onderzoek

Voorheen was het alleen mogelijk om het totale aantal bètacellen in de alveesklier te bepalen door de alveesklier te verwijderen en te onderzoeken. Daardoor kon het totaal aantal bètacellen maar eenmalig bepaald worden en niet op meerdere momenten. Dit is opgelost door het ontwikkelen van een nieuwe beeldvormende techniek, die steeds vaker in mensen wordt toegepast. Om de bètacellen zichtbaar te maken, is een klein eiwit ontwikkeld dat zich aan deze cellen bindt. Dit eiwit is gelabeld met een kleine hoeveelheid van een radioactieve stof. Met behulp van een zogenaamde SPECT of een PET scanner, welke radioactiviteit kunnen meten, kunnen we de hoeveelheid van het radioactief gelabelde eiwit in het lichaam zichtbaar maken. We weten echter niet of de hoeveelheid signaal die we zien op de scan, ook daadwerkelijk in verhouding staat met het aantal bètacellen dat nog aanwezig is in de pancreas van een persoon met type 2 diabetes. Ook weten we niet wat de invloed is van schommelende glucosewaarden in het bloed op de opname van het radioactief gelabelde eiwit.

Daarom gaan we in deze studie de opname van het radioactief gelabelde eiwit in de alveesklier vergelijken tussen personen met goed, middelmatig en slecht gereguleerde type 2 diabetes en personen zonder type 2 diabetes. De opname die we meten in het orgaan is een maat van het aantal levende bètacellen.

4. Wat meedoen inhoudt

Voor het onderzoek vragen wij u om tweemaal naar het Radboudumc te komen. Het eerste bezoek is voor de screening en het plaatsen van een glucosesensor, dit bezoek zal een uur duren. Het tweede bezoek is een week na die screening, tegelijk met de opname voor de operatie die al gepland staat. Dan wordt een maaltijdstimulatietest gedaan en het radioactief gelabelde eiwit toegediend. Wat de screening en maaltijdstimulatietest precies inhouden staat hier onder beschreven, en de tijdslijn met extra handelingen voor dit onderzoek staat schematisch weergegeven in onderstaand figuur 1.



Figuur 1. Schematische weergave van de extra bezoeken en handelingen die nodig zijn voor dit onderzoek.

Bezoek 1: Screening

Tijdens deze eerste afspraak wordt bloed afgenomen om de werking van uw nieren en lever te bepalen. Tevens wordt er kort lichamelijk onderzoek uitgevoerd, en zal er met behulp van een kleefpleister een sensor op uw arm of buik geplaatst worden. Bij de sensorplaatsing zal eenmalig een klein inbrengnaaldje net onder de huid geplaatst worden. Deze sensor zal een week lang uw glucosewaarden via uw huid meten om informatie te verkrijgen over uw glucosespiegels. De screening en sensorplaatsing zal ongeveer 1 uur in beslag nemen.

Bezoek 2: Glucosestimulatietest en toediening radioactieve eiwit voor de operatie

Voor het tweede bezoek wordt u verzocht om vanaf middernacht (0.00 uur) niets te eten en te drinken, wel mag u nog water drinken. Het tweede bezoek zal in de ochtend zijn, en tijdens dit bezoek wordt ten eerste de kleefpleister met de sensor verwijderd. Vervolgens wordt er een maaltijdstimulatie test uitgevoerd te kijken of uw bètacellen nog insuline produceren. Voor deze test wordt een infuus geplaatst zodat wij gemakkelijk bloed af kunnen nemen. Bij de test drinkt u een drankje met daarin een bepaalde hoeveelheid glucose. Wij nemen 2 keer bloed bij u af, een keer voor het drinken van het drankje, en 2 uur na het drinken van het drankje. Deze test neemt dus ongeveer 2 uur in beslag, en hierna mag u weer iets eten en drinken.

Op diezelfde dag in de namiddag voorafgaand aan de geplande operatie, zal door middel van een infuus een geringe hoeveelheid radioactief eiwit worden toegediend. Wij houden u

daarna nog een uurtje ter controle op de afdeling. Hierna wordt u opgehaald, en zult u de nacht voor de operatie overnachten op de verpleegafdeling.

5. Wat wordt er van u verwacht

Om het onderzoek goed te laten verlopen is het belangrijk dat u zich aan de volgende afspraken houdt:

- Tijdens het dragen van de sensor (1 week) mag u geen paracetamol gebruiken. De sensor kan in dat geval foutieve metingen geven. De sensor is waterdicht waardoor u gewoon kunt douchen, in bad, zwemmen of in de sauna met de sensor. Veelvuldig gebruik van de zonnebank kan de sensor beschadigen en wordt daarom sterk afgeraden.
- Voor de maaltijdstimulatietest moet u tijdens de nacht en ochtend nuchter zijn. Dat betekent dat u niets meer mag eten of drinken vanaf 0.00 uur, ook moet u tijdelijk stoppen met roken. Verder vragen wij u om uw medicatie aan te passen. U moet tijdelijk stoppen met kortwerkende insuline tot na de maaltijdstimulatie test. Er mag alleen water gedronken worden, behalve bij het optreden van een gevaarlijk lage bloedsuikerspiegel (hypo).
- Voor de operatie wordt u gevraagd 4 uur voor de operatie niets te eten en te drinken. Wel mag u nog wat water drinken. Verder vragen wij u om tijdelijk uw medicatie aan te passen zoals bij de screening.

Zwangerschap van u of uw partner

Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, kunnen niet meedoen aan dit onderzoek. Ook mogen vrouwen niet zwanger worden tijdens het onderzoek. Dit onderzoek kan namelijk nadelige gevolgen hebben voor een ongeboren kind. Het is belangrijk dat u dit vertelt aan uw partner. Wordt u tijdens het onderzoek toch zwanger? Laat dit dan direct weten aan de onderzoeker.

6. Mogelijke bijwerkingen

Metingen

Voor de screening toediening van het radioactieve eiwit zal er een infuus geplaatst worden. De plaatsing van de infuusnaald kan gevoelig zijn of er kan een bloeduitstorting ontstaan. Nadat het infuus geplaatst is, kan er via het infuus bloed worden afgenomen en hoeft u niet extra geprikt te worden voor de bloedafname. In totaal nemen we 20 ml bloed bij u af. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 ml bloed per keer afgenomen. De glucosesensor is veilig in gebruik en daarom worden er geen bijwerkingen verwacht.

Radioactief gekoppeld eiwit

Wij verwachten niet dat het gebruik van het radioactief gekoppelde eiwit bijwerkingen heeft, omdat de hoeveelheid die wij toedienen zeer laag is. Een vergelijkbaar eiwit wordt ook gebruikt bij de behandeling van diabetes. Alleen bij langdurige behandeling met hoge doses

van dit eiwit worden bijwerkingen vermeldt (misselijkheid, bloeddrukdaling). Voor deze studie zullen wij dit eiwit eenmalig en in een lage dosering toedienen, waardoor wij geen bijwerkingen verwachten.

Stralingsbelasting

In dit onderzoek maken we gebruik van een radioactieve stof. De totale stralingsbelasting in dit onderzoek komt niet boven de 13 mSv uit, en dit wordt gezien als een minimale tot kleine stralingsbelasting bedraagt. Ter vergelijking: de achtergrondstraling in Nederland is ongeveer 2,5 mSv per jaar. Radioactiviteit is overal aanwezig: in ons lichaam, voedsel, de bodem en de lucht. Veel straling kan leiden tot schade aan uw gezondheid. De hoeveelheid radioactiviteit die voor het onderzoek wordt gebruikt is echter gering.

Als u vaker meedoet aan wetenschappelijk onderzoek met stralingsbelasting, bespreekt u dan met de onderzoeker of deelname op dit moment verstandig is. In Nederland volgen wij het principe om de extra stralingsexpositie door medische beeldvorming zo laag mogelijk te houden. De toegediende dosis voor dit onderzoek is zo gering, dat het geen enkel bezwaar oplevert wanneer u eventueel als patiënt in de toekomst een radioactieve stof zou moeten ontvangen voor diagnostiek of behandeling.

7. Mogelijke voor- en nadelen

Het is belangrijk dat u de mogelijke voor- en nadelen goed afweegt voordat u besluit mee te doen. Wij kunnen door uw deelname aan dit onderzoek meer kennis opdoen over type 2 diabetes, maar niet over de ziekte waarvoor u geopereerd wordt. Verder levert deelname aan dit onderzoek geen voordeel voor u op en u krijgt niet minder last van uw ziekte.

Nadelen van meedoen aan het onderzoek kunnen zijn:

- Mogelijk voelt u wat pijn bij de plaatsing van het infuus en kan er een bloeding ontstaan. Tijdens de plaatsing van de glucosesensor kunt u mogelijk kort wat pijn voelen.
- Ter voorbereiding op dit onderzoek moet u tijdelijk nuchter zijn en uw medicatie moet tijdelijk aangepast worden. Hierdoor zult u tijdens het onderzoek extra goed in de gaten worden gehouden door uw glucosewaarden en bloeddruk herhaaldelijk te controleren.
- U ontvangt een geringe stralingsdosis tijdens het onderzoek

8. Als u niet wilt meedoen of wilt stoppen met het onderzoek

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig. De onderzoeker kan u meer vertellen over het onderzoek en de voor- en nadelen daarvan.

Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en toch stoppen, ook tijdens het onderzoek..

U hoeft niet te zeggen waarom u stopt. Wel moet u dit direct melden aan de onderzoeker. De gegevens die tot dat moment zijn verzameld, worden gebruikt voor het onderzoek. Het verzamelde lichaamsmateriaal zal in alle gevallen worden vernietigd. Als er nieuwe informatie over het onderzoek is die belangrijk voor u is, laat de onderzoeker dit aan u weten. U wordt dan gevraagd of u blijft meedoen.

9. Einde van het onderzoek

Uw deelname aan het onderzoek stopt als:

- alle bezoeken zoals beschreven onder punt 4 voorbij zijn
- u zelf kiest om te stoppen
- u zwanger wordt
- de onderzoeker het beter voor u vindt om te stoppen
- Radboudumc, de overheid of de beoordelende medisch-ethische toetsingscommissie, besluit om het onderzoek te stoppen.

Na het verwerken van alle gegevens informeert de onderzoeker u over de belangrijkste uitkomsten van het onderzoek.

10. Gebruik en bewaren van uw gegevens en lichaamsmateriaal

Voor dit onderzoek is het nodig dat uw lichaamsmateriaal en medische gegevens worden verzameld en gebruikt. Elke proefpersoon krijgt een code die op het lichaamsmateriaal en de gegevens komt te staan. Uw naam en andere persoonlijke gegevens die u direct kunnen identificeren worden daarbij weggelaten.

Uw gegevens

Al uw gegevens blijven vertrouwelijk. Alleen het onderzoeksteam weten welke code u heeft. Wij geven uw gegevens door aan de opdrachtgever van het onderzoek, maar alleen met die code, nooit met uw naam. De sleutel voor de code blijft bij de onderzoeker. Ook in rapporten over het onderzoek wordt alleen die code gebruikt.

Sommige mensen mogen uw medische en persoonlijke gegevens inzien. Dit is om te controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar uitgevoerd is. Algemene informatie hierover vindt u in de brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek'.

Mensen die uw gegevens kunnen inzien zijn het onderzoeksteam en een controleur die voor de opdrachtgever/uitvoerder van het onderzoek werkt. Zij houden uw gegevens geheim. Als u de toestemmingsverklaring ondertekent, geeft u toestemming voor het verzamelen, bewaren en inzien van uw medische en persoonlijke gegevens.

De onderzoeker bewaart uw gegevens 15 jaar.

Uw lichaamsmateriaal

Het lichaamsmateriaal dat wordt afgenomen tijdens het onderzoek en op dezelfde dag naar het Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium wordt gebracht, zal na analyse vernietigd worden. Verder wordt er weefsel uitgenomen tijdens de operatie. Ten eerste (een gedeelte) van de alveesklier, zoals sowieso gepland stond, en ten tweede een extra stukje vetweefsel als controle. Het weefsel dat voor standaard diagnostiek afgenomen wordt wordt bewaard zoals dat gebruikelijk is, het weefsel dat gebruikt wordt voor dit onderzoek zal voor maximaal 5 jaar na het einde van dit onderzoek bewaard worden. Als de onderzoekers extra analyses willen doen op het weefsel die hier niet beschreven staan, zal er eerst contact met u opgenomen worden voor toestemming.

11. Verzekering voor proefpersonen

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade door het onderzoek. Niet alle schade is gedekt. In **bijlage B** vindt u meer informatie over de verzekering. Daar staat ook aan wie u schade kunt melden.

12. Informeren huisarts

Wij sturen uw huisarts altijd een brief of e-mail om te laten weten dat u meedoet aan het onderzoek. Dit is voor uw eigen veiligheid. Als u dit niet goed vindt, kunt u niet meedoen aan dit onderzoek.

13. Vergoeding voor meedoen

Deelname aan het onderzoek kost u niets. Voor het meedoen aan dit onderzoek krijgt u een onkostenvergoeding van €100,- en een reiskostenvergoeding van €0,18 per km. Als u stopt voordat het onderzoek is afgelopen, krijgt u een lagere vergoeding uitbetaald.

14. Heeft u vragen?

Bij vragen kunt u contact opnemen met de onderzoeker. Voor onafhankelijk advies over meedoen aan dit onderzoek kunt u terecht bij de onafhankelijke arts. Hij weet veel over het onderzoek, maar heeft niets te maken met dit onderzoek.

Bij klachten kunt u het beste terecht bij de klachtencommissie van uw ziekenhuis. Alle gegevens vindt u in **bijlage A**: Contactgegevens.

15. Ondertekening toestemmingsformulier

U heeft minstens 7 dagen bedenktijd om te beslissen of u mee wilt doen aan dit onderzoek. De onderzoeker belt u na die 7 dagen op om te vragen of u mee wilt doen aan dit onderzoek. Indien u toestemming geeft, zullen wij u vragen deze op de bijbehorende toestemmingsverklaring schriftelijk te bevestigen. Door uw schriftelijke toestemming geeft u aan dat u de informatie heeft begrepen en instemt met deelname aan het onderzoek. Het handtekeningblad wordt door de onderzoeker bewaard. U krijgt een kopie of een tweede exemplaar van deze toestemmingsverklaring.

Dank voor uw aandacht.

16. Bijlagen bij deze informatie

- A. Contactgegevens
- B. Informatie over de verzekering

Bijlage A: contactgegevens

Onderzoekers:

Prof. Dr. Martin Gotthardt
Sanne van Lith, MSc
Dr. Maarten Brom
Dr. Mijke Buitinga
Radiologie en Nucleaire Geneeskunde
Radboudumc Nijmegen
Geert Groteplein 10
6525 GA Nijmegen
Nederland
024-3614048
024-3614511

Onafhankelijk arts:

Dr. Erik Aarntzen
Radboudumc Nijmegen
Radiologie en Nucleaire Geneeskunde
Geert Groteplein 10
6525 GA Nijmegen
Nederland

Klachten:

Radboudumc
Huispost 632
Klachtencommissie
Antwoordnummer 540
6500 VC Nijmegen
(024) 361 91 05