

INFORMATIE EN TOESTEMMINGSVERKLARING VOOR DE PROEFPERSOON

Laag moleculair gewicht heparine ter preventie van een recidief VTE tijdens de zwangerschap: een gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee doseringen (Highlow studie)

Geachte mevrouw,

U bent gevraagd om mee te doen met een wetenschappelijk onderzoek met heparine ter voorkoming van een hernieuwde diepe veneuze trombose of longembolie tijdens de zwangerschap. Om te beoordelen of u mee wilt doen, is goede voorlichting van onze kant nodig, en een zorgvuldige afweging van uw kant. Ook kunt u een brochure van het ministerie van VWS met algemene informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek lezen. Deze is te vinden op internet via www.lumc.nl, patiëntenzorg, patiënten, patiëntenonderzoek, klik op de link procedure medisch wetenschappelijk onderzoek.. U kunt beide rustig (her)lezen en in eigen kring bespreken. Ook daarna kunt u nog altijd vragen stellen aan de artsen die in bijlage 1 bij deze brief worden genoemd. Als u besloten hebt om mee te doen, wordt u gevraagd om de toestemmingsverklaring, die u in bijlage 3 bij deze brief vindt, te ondertekenen.

Dit onderzoek wordt op initiatief van het Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam uitgevoerd door een groot aantal ziekenhuizen in Nederland en in andere landen. Het onderzoek is goedgekeurd door de erkende medisch-ethische toetsingscommissie (METC) van het AMC. De voor dit type onderzoek geldende nationale en internationale richtlijnen worden nauwkeurig in acht genomen.

Waarom wordt dit onderzoek gedaan?

Dit onderzoek wordt uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van de behandeling met een heparine te onderzoeken bij zwangere vrouwen die eerder een vorm van trombose, zoals diepe veneuze trombose of een longembolie (verder afgekort als VTE, veneuze trombo-embolie) hebben gehad. Vrouwen die in het verleden een VTE gehad hebben, lopen in de zwangerschap een verhoogd risico op een nieuwe VTE. Van heparine, een antistollingsmiddel ("bloedverdunner"), is bewezen dat het de kans op een nieuwe VTE verkleint. Het meest gebruikte middel is een laag moleculair gewicht heparine (LMWH). In de meeste ziekenhuizen worden zwangere vrouwen met een eerdere VTE uit voorzorg behandeld met een LMWH gedurende de zwangerschap en in de 6 weken na de bevalling.

Er is nog niet voldoende onderzoek gedaan naar de beste, werkzame en tegelijk veilige, dosering. Daarom wordt LMWH in verschillende ziekenhuizen in verschillende doseringen toegediend. In dit onderzoek willen wij de effecten van 2 doseringen van een LMWH met elkaar vergelijken, de veel gebruikte lage dosering en een wat hogere dosering. Wij willen onderzoeken of de hogere dosering het risico op een VTE tijdens de zwangerschap verder kan verkleinen, zonder dat de behandeling minder veilig wordt. Heel belangrijk is, dat er niet meer bloedingen optreden rond de bevalling.

In dit onderzoek gebruiken wij het LMWH nadroparine. Nadroparine is een geneesmiddel, dat al vele jaren wordt gebruikt ter voorkoming of ter behandeling van een VTE, ook bij zwangere vrouwen. Het wordt eenmaal per dag via een onderhuidse injectie toegediend.

Aan dit onderzoek doen ca. 850 tot 1100 patiënten mee.

Wat houdt het onderzoek in?

Hoe is het onderzoek opgebouwd?

Het onderzoek begint met de screening, waarin gekeken wordt of u aan alle voorwaarden voor deelname voldoet. Als dat niet zo is, kunt u helaas niet meedoen en bespreekt uw behandelend arts de behandeling buiten onderzoeksverband. Als u wel mee kunt doen, start u met de onderzoeks-behandeling. Dit begint met het tekenen van de toestemmingsverklaring.

De deelnemers worden in twee groepen verdeeld. De ene groep wordt behandeld met de gebruikelijk lage dosering van het LMWH, de andere groep krijgt de hogere dosering. Met behulp van een computer wordt bepaald welke behandeling u krijgt. Deze loting noemen we randomisatie. U en de onderzoeker hebben geen invloed op deze groepsindeling.

U krijgt van uw arts een recept voor nadroparine. Het is de bedoeling dat u zelf de onderhuidse injecties toedient. Uiteraard wordt dit u geleerd bij de start van de onderzoeksbehandeling. De spuit is al gevuld. De injectie geeft u 1 keer per dag in de ochtend, direct onder de huid van onderbuik of het bovenbeen. Doe dit niet telkens op dezelfde plaats, maar wissel steeds af.

De onderzoeksbehandeling wordt voortgezet tot 6 weken na de bevalling. Drie maanden na de bevalling is de laatste onderzoekscontrole.

Als u nadroparine niet goed verdraagt, krijgt u van uw arts een recept voor een ander LMWH. U kunt in dat geval mee blijven doen aan het onderzoek.

Welke onderzoeken en testen staan gepland?

Het onderzoek start zo vroeg mogelijk, maar uiterlijk in de 14^e week van de zwangerschap. Tijdens de behandeling zijn er enkele controle momenten: 2 weken na de start van de behandeling en in de 20^e en 30^e week van de zwangerschap en 1 week, 6 weken en 3 maanden na de bevalling. Deze controles vallen zoveel mogelijk samen met de gebruikelijke zwangerschapscontroles bij uw behandelend arts of verloskundige of vinden telefonisch plaats. U hoeft dus niet vaker voor controle te komen.

Bij de screening gebeurt het volgende: bespreking van uw ziektegeschiedenis, medicijngebruik en eventuele klachten, lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek ter beoordeling van uw algehele gezondheid en de bloedstolling (ca. 10 ml bloed). Dit zou ook gebeuren als u niet aan het onderzoek mee zou doen. Als de onderzoeksarts het nuttig vindt, wordt er een echografie van de onderbenen gemaakt. Daarbij wordt gekeken of er nog resten van de oude trombose aanwezig zijn. Echografie is een niet belastend geluidsonderzoek om de bloedvaten zichtbaar te maken. Er wordt bij een echografie niet met straling gewerkt.

Bij elk bezoek daarna wordt besproken hoe het met u gaat en of u klachten of mogelijk bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie hebt. Uw gewicht wordt gemeten. Twee weken na de start van de behandeling wordt nog een keer bloedonderzoek gedaan. Dit wordt tijdens de volgende 2 bezoeken herhaald. Het bloed dat na de bepalingen over is, wordt vernietigd.

Wat wordt er verder van u verwacht?

- Gebruik de onderzoeksmedicatie volgens voorschrift. Neem de verpakkingen van de gebruikte onderzoeksmedicatie mee als u voor controle komt, of noteer de zogeheten 'batch nummers' van de lege medicatiedoosjes in het dagboekje dat u mee krijgt.
- Tijdens het onderzoek mag u steunkousen dragen. Het gebruik van vitaminepreparaten is toegestaan.
- U mag tijdens het onderzoek bepaalde geneesmiddelen niet gebruiken. Overleg eerst met de onderzoeksarts of uw gynaecoloog als u nieuwe geneesmiddelen wilt of moet gaan gebruiken. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt kopen en voor homeopathische middelen.
- Gebruik geen pijnstillers zoals aspirine, diclofenac en ibuprofen (zogenaamde NSAID's). Gebruik bij hoofdpijn e.d. liever paracetamol als uw behandelend arts dat goed vindt.
- Vertel aan onderzoeksarts of diens medewerkers als er veranderingen optreden in uw gezondheidstoestand of als u overweegt om tussentijds met het onderzoek te stoppen.
- Waarschuw de onderzoeksarts en/of uw gynaecoloog of een van diens medewerkers als u last krijgt van een pijnlijk, warm en/of dik been of als u last krijgt van kortademigheid of pijn op de borst.

Wat zijn de mogelijke voor- en nadelen van deelname?

Alle geneesmiddelen hebben bijwerkingen, dus ook nadroparine.

Er zijn geen aanwijzingen dat LMWH's schadelijk zijn voor het ongeboren kind. LMWH's passeren de placenta niet en komen dus niet via het bloed bij het kind. De deskundigen

vinden dat er in uw geval goede redenen zijn om een LMWH tijdens de zwangerschap te gebruiken, omdat de kans op een nieuwe VTE in die periode relatief groot is.

De meest voorkomende bijwerkingen van nadroparine zijn bloedingen of blauwe plekken (op de prikplaats of elders) en roodheid en zwelling rond de prikplaats. Soms is dit een reden voor uw arts om een ander LMWH voor te schrijven.

Een overgevoeligheidsreactie met galbulten, zwelling van gezicht of mond en moeilijkheden met ademen komt zelden voor. Neem dan direct contact op met de onderzoeker of diens vervanger en gebruik het middel niet meer.

Meld aan de onderzoeksstaf als u klachten krijgt, ook als u denkt dat de klachten niets te maken hebben met het onderzoek.

Er kunnen zich ook bijwerkingen voordoen die nu nog niet bekend zijn.

Mogelijk hebt u voordeel van uw deelname aan het onderzoek, maar dat is niet zeker. U kunt ook buiten onderzoeksverband met LMWH behandeld worden. Uw deelname aan dit onderzoek zal in ieder geval bijdragen tot meer kennis over de juiste dosering van nadroparine bij het voorkomen van een nieuwe VTE tijdens en na de zwangerschap. Hier kunnen toekomstige patiënten voordeel van hebben.

Wat gebeurt er als u niet wilt deelnemen of tussentijds wilt stoppen?

Uw deelname aan dit onderzoek is geheel vrijwillig. U bent dus vrij in uw besluit om al of niet aan dit onderzoek mee te doen. U hoeft niet aan het onderzoek mee te doen om behandeld te worden. U kunt ook buiten onderzoeksverband met een LMWH worden behandeld met de in uw ziekenhuis gebruikelijke dosering.

Als u meedoet, kunt u op elk moment alsnog stoppen. U hoeft geen reden op te geven voor weigering of terugtrekking van een eerder gegeven toestemming. Welke keuze u ook maakt, deze zal geen enkele invloed hebben op de kwaliteit van de verdere zorg. Ook de onderzoeker kan deelname aan het onderzoek beëindigen als hij/zij dit in uw belang vindt.

Mocht er nieuwe informatie bekend worden, die mogelijk van invloed is op uw bereidheid om met het onderzoek door te gaan, dan wordt u daarover ingelicht.

Is er een vergoeding?

U ontvangt geen vergoeding voor uw deelname. U hoeft niet extra voor controle te komen in vergelijking met de gebruikelijke behandeling.

Bent u verzekerd wanneer u aan het onderzoek meedoet?

Voor iedereen die mee doet aan dit onderzoek is een wettelijk verplichte verzekering afgesloten. Meer informatie vindt u in bijlage 2.

Hoe zit het met de vertrouwelijkheid?

Vanzelfsprekend zullen al uw gegevens vertrouwelijk worden behandeld. Behalve de onderzoekers en diens medewerkers zullen alleen daartoe bevoegde vertegenwoordigers van de initiatiefnemer (het AMC), van overheidsinstanties en de medisch-ethische toetsingscommissie uw medische gegevens mogen inzien. Hierbij zal strikte vertrouwelijkheid in acht worden genomen. Door toe te stemmen in deelname aan dit onderzoek, geeft u ook uw toestemming voor het inzien van deze gegevens.

Er zullen geen andere gegevens verzameld worden dan nodig zijn voor dit onderzoek. De gegevens worden voorzien van een code, niet van uw naam. De code is alleen door de onderzoeker en diens directe medewerkers tot uw persoon te herleiden. Er zal voor gezorgd worden dat uw gegevens strikt vertrouwelijk worden behandeld. Mochten gegevens uit dit onderzoek gepubliceerd worden, dan zal uw naam daarbij niet genoemd worden.

Uw onderzoeksgegevens worden tot 20 jaar na afloop van het onderzoek bewaard.

Uw huisarts wordt op de hoogte gesteld van uw deelname aan het onderzoek.

Hartelijk dank dat u de tijd heeft genomen om deze informatiebrief te lezen.

U krijgt een exemplaar mee van deze informatiebrief en, als u deelneemt, een exemplaar van de getekende toestemmingsverklaring.

Met vriendelijke groet,

Dr. M. Sueters, gynaecoloog en projectleider HighLow in het LUMC

Bijlagen:

1. Contactinformatie
2. Verzekering
3. Toestemmingsverklaring

BIJLAGE 1: CONTACTINFORMATIE

Waar kunt u terecht met vragen?

Hebt u vragen over het onderzoek, dan kunt u contact opnemen met de onderzoeker in het AMC, prof. dr. S. Middeldorp, internist, telefoon 020-5666084.

Daarnaast kunt u met uw vragen terecht bij de projectleider in het LUMC dr.M.Sueters, gynaecoloog, telefoon 071- 5262896.

Wanneer u de behoefte heeft om over het onderzoek te praten met een arts die niet bij het onderzoek betrokken is, maar die er wel van op de hoogte is, dan kunt u contact opnemen met dr. G.K. Hovingh, internist in het AMC, telefoon 020-5669111 pieper 58186.

Wanneer u niet tevreden bent over de studie of de behandeling dan kunt u dit het beste bespreken met uw behandelend arts. Als u dit liever niet wilt, kunt u ook rechtstreeks bellen met het Patiëntenservicebureau van het LUMC, telefoon 071-5262989.

Spoed

Binnen kantooruren adviseren wij u om bij spoedgevallen te overleggen met uw eigen behandelend arts (internist/gynaecoloog).

Buiten kantooruren kunt u voor spoedgevallen bellen met de verloskamers in het LUMC voor overleg met de dienstdoende arts, telefoon: 071-5262853

Voorbeelden van spoedgevallen zijn:

- Bloedverlies (indien meer dan een paar druppels en/of indien aanhoudend)
- Plotselinge klachten van een dik, pijnlijk en/of rood been
- Plotselinge klachten van benauwdheid, pijn op de borst en/of pijn bij de ademhaling
- Onwelwording/flauwvallen
- Hevige allergische reactie (acute roodheid, jeuk en/of zwelling van de huid, eventueel gepaard gaande met benauwdheidsklachten en/of onwelwording) na toediening van de injectie
- Een blauwe plek groter dan 5 x 5 cm die spontaan is ontstaan (dus niet na stoten)
- Een blauwe plek groter dan 10 x 10 cm die ontstaan is na stoten

BIJLAGE 2: VERZEKERING BIJ MEDISCH WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

"HighLow study: Low-molecular-weight heparin to prevent recurrent VTE in pregnancy: a randomized controlled trial of two doses"

Protocolnummer: P13.235

Er is door het LUMC een verzekering afgesloten in verband met eventuele schade die de proefpersoon mocht lijden als gevolg van deelname aan dit wetenschappelijk onderzoek. Het betreft de schade door dood of letsel, die zich openbaart gedurende de deelname aan dit onderzoek en schade die zich openbaart binnen vier jaar na deelname aan dit onderzoek: Het bedrag waarvoor de verzekering is gesloten is:

1) € 450.000,-

voor de schade per proefpersoon,

2) € 3.500.000,-

voor de schade van alle proefpersonen tezamen die deelnemen aan dit onderzoek en

3) € 5.000.000,-

voor de totale schade die zich per verzekeringsjaar bij proefpersonen heeft geopenbaard bij alle onderzoeken die de opdrachtgever per verzekeringsjaar laat uitvoeren .

Van de dekking door deze verzekering is uitgesloten:

- schade die het gevolg is van het niet verbeteren danwel van het verslechteren van de gezondheidsproblemen van de proefpersoon, indien de deelname aan het onderzoek geschiedt in het kader van de behandeling van deze gezondheidsproblemen;

- schade door aantasting van de gezondheid van de proefpersoon waarvan aannemelijk

is dat die zich ook zou hebben geopenbaard wanneer de proefpersoon niet aan dit onderzoek had deelgenomen.

- schade door aantasting van de gezondheid van de proefpersoon indien deze schade het gevolg is van deelname aan een wetenschappelijk onderzoek dat bestaat uit het vergelijken van twee of meer gebruikelijke behandelingen of procedures;

- schade die zich openbaart bij nakomelingen als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op de proefpersoon en/of de nakomeling;

- schade waarvan het op grand van de aard van het onderzoek zeker of nagenoeg zeker is dat deze zich bij de proefpersoon zou voordoen;

- schade die het gevolg is van het niet of niet volledig opvolgen van aanwijzingen en instructies door de proefpersoon, voor zover de proefpersoon daartoe in staat is;

- 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.

De naam van de verzekeringsmaatschappij waar het onderzoek is verzekerd luidt:

Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.

Appelgaarde 4

2272 TK Voorburg

Indien men schade heeft geleden of het vermoeden daarvan heeft, dient men zich zo spoedig mogelijk met de onderzoeker dan wel de behandelend arts in verbinding te stellen.

BIJLAGE 3: TOESTEMMINGSVERKLARING VOOR MEDISCH- WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

Laag moleculair gewicht heparine ter preventie van een recidief VTE tijdens de zwangerschap: een gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee doseringen (Highlow studie)

- Ik ben over bovengenoemd wetenschappelijk onderzoek geïnformeerd door de degene die dit formulier hieronder mede ondertekent.
- Ik heb de schriftelijke informatie en de brochure van het ministerie van VWS die mij zijn uitgereikt, goed bestudeerd. Ik ben in de gelegenheid gesteld om vragen over het onderzoek te stellen. Ik heb voldoende tijd gehad om goed over deelname aan het onderzoek na te denken.
- Ik begrijp dat mijn deelname vrijwillig is en dat ik te allen tijde zonder opgaaf van reden kan stoppen, zonder dat dit gevolgen heeft voor mijn verdere behandeling.
- Ik geef toestemming tot inzage van mijn medisch dossier door bevoegden, zoals omschreven in de patiënteninformatie.
- Ik geef toestemming om mijn medische onderzoeksgegevens gedurende 20 jaar te bewaren.
- Ik geef toestemming om mijn huisarts te informeren over mijn deelname.
- Ik stem toe met deelname aan bovengenoemd onderzoek.

Naam:

Geboortedatum:

Dagtekening:

Handtekening:

Ondergetekende verklaart de hierboven genoemde persoon over het bovenvermelde onderzoek naar beste weten te hebben geïnformeerd en alle vragen te hebben beantwoord.

Naam:

Functie:

Dagtekening:

Handtekening:

Het origineel van de toestemmingsverklaring volledig ingevuld in het medisch dossier van de patiënt bewaren en de patiënt een tweede exemplaar of kopie overhandigen