



Preventieve farmacogenetische testen ter voorkoming van bijwerkingen (PREPARE)

Introductie

Geachte meneer/mevrouw,

U bent benaderd om deel te nemen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek. Deelname is vrijwillig en vereist uw schriftelijke toestemming. U heeft deze brief ontvangen omdat u een medicijn gaat gebruiken dat afgestemd kan worden op uw DNA door uw arts en apotheker.

Voordat u beslist of u wilt deelnemen aan dit onderzoek krijgt u een uitleg over wat de studie inhoudt. Lees deze informatie zorgvuldig en vraag de onderzoeker om uitleg als u vragen hebt. U kunt deelname ook bespreken met uw partner, vrienden of familie. Algemene informatie over deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek is te vinden in de bijgevoegde algemene brochure over het medisch onderzoek.

Deze studie is ontworpen door de "Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium" in het Leids Universitair Medisch Centrum, en wordt uitgevoerd door artsen en apothekers in verschillende landen in Europa (Oostenrijk, Spanje, Griekenland, Groot-Brittannië, Nederland, Slovenië en Italië). Deze studie is gesponsord door de Europese Commissie.

8.100 patiënten uit deze landen zullen deelnemen aan deze studie. In Nederland zullen er 1.200 patiënten deelnemen aan deze studie.

De Medisch Ethische Commissie van het Leids Universitair Medisch Centrum heeft deze studie goedgekeurd. Algemene informatie over de ethische beoordeling van het onderzoek is te vinden in de algemene brochure over het medisch onderzoek.

1. Doel van het onderzoek

De cellen in uw lichaam bevatten erfelijke informatie. Deze informatie heet DNA. DNA dat codeert voor een bepaalde eigenschap heet een gen. Mensen hebben ongeveer 20.000 genen en alle genen hebben een specifieke functie. Sommige genen coderen bijvoorbeeld voor enzymen die geneesmiddelen afbreken. Verschillende enzymen kunnen verschillende geneesmiddelen inactiveren (zodat zij stoppen met werken) of juist activeren (zodat de geneesmiddelen hun werking kunnen doen). De werkzaamheid van deze enzymen is bij iedereen verschillend. Dit verschil wordt veroorzaakt door variaties in genen. Zo kan de een het geneesmiddel juist snel afbreken en de ander juist heel langzaam. Variaties in genen kunnen ook de reden zijn waarom sommige mensen wel, en sommige mensen juist geen bijwerkingen ervaren. Vandaag de dag wordt uw DNA informatie normaalgesproken niet meegenomen door artsen en apothekers wanneer u een nieuw geneesmiddel gaat starten. Iedereen krijgt nu dezelfde standaard begin dosis van een geneesmiddel, ook al heeft iedereen ander DNA, en dus anders werkende enzymen.

Er zijn echter een aantal geneesmiddelen die artsen en apothekers kunnen afstemmen op uw DNA. Zij kunnen uw DNA informatie gebruiken om de juiste dosering en/of het juiste geneesmiddel voor u te kiezen.

Het doel van dit onderzoek is om te achterhalen of het afstemmen van medicijnen op uw DNA de kans op bijwerkingen verlaagt. Een ander doel is om te achterhalen of deze afstemming de kwaliteit van leven verbetert en de gezondheidszorg kosten bespaart. Daarnaast worden informatie en monsters verzameld waarmee wetenschappers meer kunnen leren over genen en hun effect op de afbraak van geneesmiddelen.

Zodra uw arts een nieuw medicijn voorschrijft, is hij of zij in staat is om de keuze van het geneesmiddel en de dosering van het geneesmiddel af te stemmen op uw DNA. Hiervoor moet uw DNA wel bij de arts of apotheker bekend zijn.



In deze studie worden deelnemers ingedeeld in een van twee groepen: de genetische test groep of de standaard zorg groep.

In de genetische test groep zullen deelnemers een DNA-test ontvangen voordat zij beginnen met een nieuw medicijn dat afgestemd kan worden op hun DNA. De test resultaten zullen door artsen en apothekers gebruikt worden om het voorschrift te personaliseren.

In de standaard zorg groep wordt de voorgeschreven medicatie op de gebruikelijke wijze voorgeschreven en dus niet afgestemd op het DNA.

Het aantal bijwerkingen en de ernst van deze bijwerkingen zal vergeleken worden tussen de twee groepen.

2. Wat meedoen inhoudt

Uw deelname zal minimaal 3 maanden en maximaal 18 maanden duren.

Screening

Uw arts of apotheker zal eerst beoordelen of u mag deelnemen door u een aantal vragen te stellen. De onderzoekersverpleegkundige zal u vragen over uw medische voorgeschiedenis en wat voor andere medicijnen u gebruikt.

Uw medicatie

Afhankelijk van in welke studiegroep u zit (de genetische test groep of de standaard zorg groep), zal u wel of geen DNA-test ontvangen voordat u begint met uw nieuwe medicijn.

In de genetische test groep zal u binnen een week na het starten van uw medicatie uw DNA-test resultaten ontvangen. Deze zullen door uw arts of apotheker gebruikt worden om uw medicatie af te stemmen op uw DNA.

In de standaard zorg groep zal u pas aan het einde van de studie uw DNA-test resultaten ontvangen.

DNA-test resultaten

Zodra u besluit deel te nemen aan dit onderzoek zullen wij u vragen speeksel te doneren. DNA uit uw speeksel zal gebruikt worden om de DNA test uit te voeren. Deze test zal uw arts of apotheker informatie geven over hoe u geneesmiddelen afbreekt.

Als u in de genetische test groep wordt ingedeeld, zullen uw DNA resultaten binnen een week worden geretourneerd aan uw arts of apotheker. Zodra uw arts of apotheker de DNA resultaten ontvangt, neemt uw arts of apotheker contact met u op. Hij of zij zal u vertellen hoe u uw voorschrift moet aanpassen (u krijgt informatie over een nieuwe dosis of krijgt eventueel een ander geneesmiddel voorgeschreven). In de tussentijd kunt u alvast beginnen met uw medicatie (op de standaardwijze) zodat er geen vertraging in uw behandeling is. Daarnaast zal u ook een kaartje ontvangen waarop uw DNA-resultaten staan. U zal worden gevraagd om deze kaart aan alle artsen en apothekers te laten zien tijdens uw deelname aan het onderzoek. Zij kunnen dan ook gebruik maken van uw DNA-resultaten tijdens het voorschrijven van andere medicijnen. U wordt ook gevraagd nieuw voorgeschreven medicijnen direct door te geven aan het onderzoeksteam.

Als u in de standaard zorg groep wordt ingedeeld, zal u uw testresultaten pas aan het einde van het onderzoek ontvangen. Dit betekent dat uw arts uw medicatie zal voorschrijven zoals hij of zij doorgaans doet (zonder deze af te stemmen op uw DNA). Mocht u interesse hebben in een kaartje waarop uw DNA resultaten staan, kunt u deze aan het einde van het onderzoek ontvangen. U wordt gevraagd nieuw voorgeschreven medicijnen direct door te geven aan het onderzoeksteam.

Belafspraken en online enquêtes



Mocht u beslissen deel te nemen aan het onderzoek, wordt u gedurende het onderzoek vier keer gebeld door een onderzoeksverpleegkundige. Het eerste gesprek is een intake gesprek waarin uw contactgegevens en medische geschiedenis uitgevraagd zullen worden. In het tweede en derde gesprek zal u gevraagd worden over wijzigingen aan het medicijn voorschrift waarmee u mee doet aan deze studie, eventuele bijwerkingen die u hebt meegemaakt en de kosten die deze bijwerkingen met zich mee hebben gebracht. Een vierde gesprek wordt aan het einde van het onderzoek verricht. Een telefoongesprek duurt ongeveer 15-20 minuten. De onderzoeksverpleegkundige zal inzicht moeten hebben in uw medisch dossier om aanvullende informatie te vergaren.

Daarnaast zal u gevraagd worden om twee online-enquêtes in te vullen. De vragen die gesteld worden gaan over eventuele bijwerkingen die u hebt ervaren en de kosten die deze bijwerkingen met zich mee hebben gebracht. Het invullen van de vragenlijst duurt ongeveer 10 minuten.

Bijlage B beschrijft welke procedures tijdens elk gesprek zullen plaatsvinden.

Nieuw voorgeschreven medicijnen tijdens het onderzoek

Als u een nieuw geneesmiddel start tijdens het onderzoek vragen wij u dit altijd direct te melden aan de onderzoeksverpleegkundige. De onderzoeksverpleegkundige zal in staat zijn om u te vertellen of dit geneesmiddel afgestemd kan worden op uw DNA. Als dit het geval is, zal de onderzoeksverpleegkundige eenzelfde evaluatieinitiatieven zoals hierboven beschreven.

Dit betekent dat de onderzoeksverpleegkundige wederom drie keer telefonisch contact met u zal opzoeken. U zal nogmaals gevraagd worden over wijzigingen in de medicatie, eventuele bijwerkingen die u hebt meegemaakt en de kosten die deze bijwerkingen met zich mee hebben gebracht. Een telefoongesprek duurt ongeveer 15-20 minuten. Daarnaast zal u wederom gevraagd worden om twee online-enquêtes in te vullen, zoals hierboven beschreven.

Ernstige bijwerkingen

Als u een ernstige bijwerking ervaart na het starten van uw medicatie, is er een optie om de DNA-test uit te breiden. In deze uitgebreide DNA test kunnen veel (150-250) genen gelijktijdig getest worden op afwijkingen, waardoor de kans op het vinden van de oorzaak van de ernstige bijwerking verhoogd wordt. Dit uitgebreide DNA-onderzoek wordt beperkt tot genen die betrokken zijn bij het metabolisme en de distributie van geneesmiddelen, genaamd ADME genen. Daarom is er geen verhoogde kans op het identificeren van genetische resultaten die betrekking hebben op erfelijke aandoeningen. Deze aanvullende test wordt geanonimiseerd uitgevoerd. Ook wordt u gevraagd om een extra bloed druppel monster te doneren binnen 24 uur van de bijwerking.

Geneesmiddel-Genesmiddel-Gen Sub-Studie

Als u deelneemt aan de studie met een eerste voorschrift van de volgende geneesmiddelen, komt u in aanmerking voor deelname in een sub-studie:

- Simvastatine
- Atorvastatine
- Capecitabine
- Fluorouracil
- Metoprolol
- Voriconazol

Deze sub-studie heeft als doel om meer te weten over hoe genen invloed hebben op de concentratie van het geneesmiddel in uw bloed. Indien u wenst deel te nemen aan de sub-studie zullen wij u vragen om 5 bloed druppel monsters te verzamelen op meerdere tijdstippen (2-4 keer).

3. Wat er van u verwacht wordt

Mocht u beslissen deel te nemen aan dit onderzoek is het belangrijk dat u de studie instructies volgt.

De studie instructies vereisen dat u:

- niet deelneemt aan andere medisch onderzoek.
- minstens 4 keer bereikbaar bent voor een telefonisch gesprek met de onderzoeksverpleegkundige



- in staat bent minstens 2 keer een online enquête kunt invullen

Het is belangrijk dat u direct contact opneemt met de onderzoeksverpleegkundige:

- als begint met het gebruik van andere nieuwe medicijnen.
- als u wordt opgenomen in het ziekenhuis (ook als dit door een bijwerking komt)
- als u plotseling gezondheidsproblemen ontwikkelt
- als u niet meer wilt deelnemen aan het onderzoek
- als uw contactgegevens wijzigen

Zwangerschap

Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven mogen niet deelnemen aan dit onderzoek. Mocht u zwanger raken gedurende het onderzoek, geef dit direct aan.

4. Mogelijke complicaties

Alle geneesmiddelen die tijdens deze studie voorgeschreven worden zijn reeds geregistreerd. Er worden hierdoor geen complicaties verwacht en de geneesmiddelen zijn veilig te gebruiken.

DNA-testen

U zal uw DNA doneren door middel van een speeksel monster. Het verzamelen van voldoende speeksel kan lang duren en kan onwennig zijn. Er zal 2 mL speeksel verzameld worden. Deze hoeveelheid geeft in volwassenen geen complicaties.

5. Mogelijke voor- en nadelen

Eventuele voordelen:

-Het afstemmen van een geneesmiddel voorschrift op uw DNA zou bijwerkingen kunnen voorkomen, dit wordt echter nog onderzocht.

Eventuele nadelen:

-Het gaat u tijd kosten
-U zal instructies moeten volgen

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

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig. Als u niet wilt meedoen, wordt u op de gebruikelijke manier behandeld door uw arts en/of apotheker.

De onderzoeker kan u meer vertellen over de behandelingsmogelijkheden die er zijn en de voor- en nadelen daarvan.

Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en toch stoppen, ook tijdens het onderzoek. U wordt dan weer op de gebruikelijke manier behandeld door uw arts en/of apotheker. 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.

Als u wilt kan verzameld lichaamsmateriaal 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.

7. Einde van het onderzoek

Uw deelname aan het onderzoek stopt als

- alle gesprekken onder hoofdstuk 2 voorbij zijn
- u zelf kiest om te stoppen
- u zwanger wordt
- het einde van het hele onderzoek is bereikt
- de onderzoeker het beter voor u vindt om te stoppen



- de overheid of de beoordelende medisch ethische toetsingscommissie besluit om het onderzoek te stoppen.

Het hele onderzoek is afgelopen als alle deelnemers klaar zijn. Na het verwerken van alle gegevens informeert de onderzoeker u over de belangrijkste uitkomsten van het onderzoek. Dit gebeurt eind 2021.

8. Gebruik en bewaren van uw gegevens en lichaamsmateriaal

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

Uw gegevens

Al uw gegevens blijven vertrouwelijk. Alleen de onderzoekers 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 persoonsgegevens 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, een controleur die voor de onderzoeker werkt en de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Zij houden uw gegevens geheim. Als u de toestemmingsverklaring ondertekent, geeft u toestemming voor het verzamelen, bewaren en inzien van uw medische en persoonsgegevens.

De onderzoeker bewaart uw gegevens voor 15 jaar.

Uw lichaamsmateriaal

Alle deelnemers: Uw speeksel monster zal in het Farmacogenetisch Lab van het Leids Universitair Medisch Centrum bewaard worden totdat deze op is.

Deelnemers die een ernstige bijwerking ervaren:

Uw bloed monster zal in het Farmacogenetisch Lab van het Leids Universitair Medisch Centrum bewaard worden totdat deze op is.

Deelnemers van de geneesmiddel-geneesmiddel-gen sub-studie:

Uw bloed monster zal in het Farmacogenetisch Lab van het Leids Universitair Medisch Centrum bewaard worden tot dat deze op is.

Na afronding van het onderzoek

Wij willen uw DNA graag bewaren. Misschien kunnen we daar later extra onderzoek mee doen. Het gaat dan om onderzoek naar verschillen in het DNA die ongewenste reacties op geneesmiddelen kunnen voorspellen. Op het toestemmingsformulier kunt u aangeven of u hiermee akkoord gaat. U kunt deze toestemming altijd weer intrekken. Uw DNA monsters worden dan vernietigd. Als er al metingen in uw monsters zijn gedaan, worden de resultaten daarvan wel gebruikt.

8. 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. Eventueel kunnen we contact opnemen met uw huisarts, bijvoorbeeld over uw medische geschiedenis of over medicijngebruik.

U kunt niet deelnemen aan het onderzoek als u geen huisarts heeft.



9. Geen vergoeding voor meedoen

Meedoen aan het onderzoek kost u niets. U wordt niet betaald voor het meedoen aan dit onderzoek.

10. Heeft u vragen?

Bij vragen kunt u contact opnemen met het onderzoeksteam.

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 klachtenfunctionaris/klachtencommissie van het Leids Universitair Medisch Centrum.

Alle gegevens vindt u in **Bijlage A**: Contactgegevens.

11. Ondertekening toestemmingsformulier

Wanneer u voldoende bedenktijd heeft gehad, wordt u gevraagd te beslissen over deelname 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. Zie **bijlage C** voor het toestemmingsformulier.

Het handtekeningblad wordt door uw behandelend arts bewaard. U krijgt een kopie of een tweede exemplaar van deze toestemmingsverklaring.

Dank voor uw aandacht.



12. Bijlagen bij deze informatie

- A. Contactgegevens
- B. Omschrijving onderzoekshandelingen
- C. Toestemmingsformulier
- D. Brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek. Algemene informatie voor de proefpersoon' (versie 1/9/2014)



Bijlage A: Contactgegevens voor Leids Universitair Medisch Centrum

Voor algemene vragen kunt u contact opnemen met:

Onderzoeksverpleegkundige:

Lisanne Manson, Apotheker

Email: UPGx@lumc.nl

Telefoon: 071-5263050

Voor inhoudelijke vragen kunt u contact opnemen met:

Hoofd Onderzoeker:

Dr. Jesse Swen

Email: J.J.Swen@lumc.nl

Telefoon: 071-526 6125

Onderzoeker:

Cathelijne van der Wouden

Email: C.H.van_der_Wouden@lumc.nl

Telefoon: 071-526 5879

Onafhankelijk arts:

Dr. Gijs Santen

Email: G.W.E.Santen@lumc.nl

Telefoon: 071-526 4302

Voor klachten kunt u contact opnemen met:

Hoofd Onderzoeker:

Dr. Jesse Swen

Email: J.J.Swen@lumc.nl

Telefoon: 071-526 6125



Bijlage B: Overzicht metingen

Alle deelnemers:

1. Op het moment dat u uw medicatie (waarvoor u in deelneemt) start

U wordt gevraagd om een speeksel monster van 2mL te leveren.

U wordt een aantal vragen gesteld over uw medicatiegebruik, uw gezondheid en uw levensstijl. Dit zal ongeveer 15-20 minuten duren.

2. Twee weken na start van uw medicatie

U wordt gevraagd een online enquête in te vullen. Dit zal ongeveer 10 minuten duren.

3. Vier weken na start van uw medicatie

U wordt opgebeld door de onderzoeksverpleegkundige en u wordt een aantal vragen gesteld over veranderingen in uw medicatie, bijwerkingen, en kosten die deze met zich mee hebben gebracht. Dit zal ongeveer 15-20 minuten duren.

4. Acht weken na start van uw medicatie

U wordt gevraagd een online enquête in te vullen. Dit zal ongeveer 10 minuten duren.

5. Twaalf weken na start van uw medicatie

U wordt opgebeld door de onderzoeksverpleegkundige en wordt een aantal vragen gesteld over veranderingen in uw medicatie, bijwerkingen, en kosten die deze met zich mee hebben gebracht. Dit zal ongeveer 15-20 minuten duren.

6. Aan het einde van de studie

U wordt opgebeld door de onderzoeksverpleegkundige en u wordt een aantal vragen gesteld over veranderingen in uw medicatie, bijwerkingen, en kosten die deze met zich mee hebben gebracht. Dit zal ongeveer 15-20 minuten duren.

Als u start met een nieuw geneesmiddel gedurende het onderzoek:

U wordt gevraagd dit direct te melden aan een onderzoeksverpleegkundige. Hij/zij bepaalt of er vervolg belafspraken gemaakt moeten worden en online enquêtes aangevraagd moeten worden.

Als u een ernstige bijwerking ervaart:

U zal gevraagd worden een bloed monster (5 druppels) binnen 24 uur van de bijwerking te leveren.

Deelnemer van de geneesmiddel-geneesmiddel-gen sub-studie:

U zal gevraagd worden 2-5 bloed monsters (5 druppels) op specifieke momenten te leveren.