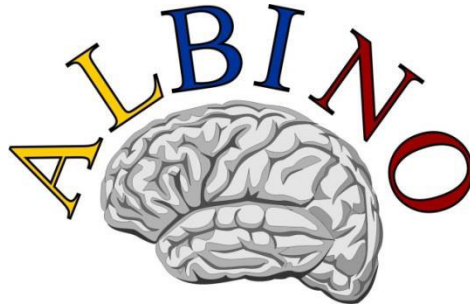


Beschermt allopurinol tegen hersenschade door zuurstoftekort tijdens de bevalling?

- **ALBINO** -

– een geblindeerde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde multicenter studie

(EUDRACT-No.: 2016-000222-19, Toetsingonline: NL57237.041.16)



Informatie voor ouders en voogden

(Versie 4.0 08.06.2017)

Geachte ouder(s)/voogd,

Wij willen u vragen of u toestemming geeft dat uw kind meedoet met een medisch-wetenschappelijk onderzoek. U beslist zelf of uw kind meedoet. Voordat u de beslissing neemt, is het belangrijk om meer te weten over het onderzoek. Lees deze informatiebrief rustig door. Bespreek het met uw partner, en eventueel vrienden of familie. U kunt ook de Algemene brochure “Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek” lezen, daar staat veel algemene informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek in.

Uw kind heeft de eerste dosis onderzoeksmedicatie ontvangen om zijn/haar brein te beschermen

Uw kind had een moeilijke start: er waren tekenen van zuurstoftekort tijdens de geboorte. Er is binnen 30 minuten na de geboorte een onderzoeksmedicijn gegeven aan uw kind. Wij denken dat het belangrijk is om dit medicijn snel te geven en dat het mogelijk hersenschade kan

verminderen. In uw verloskundige praktijk waren posters/flyers beschikbaar gesteld en u heeft mondeling toestemming gegeven voor het toedienen van de onderzoeksmedicatie.

Het medische probleem: hersenschade ten gevolge van zuurstoftekort bij de geboorte

Ondanks optimale verloskundige zorg treden bij 1-4 per 1000 geboortes onverwachte complicaties op, die kunnen leiden tot zuurstoftekort bij de (ongeboren) baby. Zowel het acute moment van zuurstoftekort, als het vrijkomen van schadelijke stoffen in de uren daarna, kan tot hersenschade leiden. Deze hersenschade kan leiden tot neurologische problemen, zoals een verstandelijke of lichamelijke beperking of bijvoorbeeld epilepsie.

De standaardtherapie op dit moment is om bij zeer ernstig zuurstoftekort de baby te koelen tot 33,5°C gedurende 72 uur. Een aanzienlijk deel van deze kinderen heeft echter alsnog levenslange neurologische problemen of komt te overlijden. Dit hopen wij met dit onderzoek te verminderen.

Doel van het onderzoek

Het doel van het ALBINO onderzoek is om te onderzoeken of het medicijn allopurinol hersenschade door zuurstoftekort rondom de bevalling kan verminderen.

Het onderzoeksmedicijn

Allopurinol is een bekend medicijn, gebruikt als behandeling voor jicht bij volwassenen. Zuurstoftekort bij kinderen tijdens de geboorte kan er voor zorgen dat er in de hersenen schadelijke stoffen worden gemaakt die kunnen leiden tot hersenschade. Het lijkt erop dat allopurinol de vorming van deze schadelijke stoffen mogelijk kan remmen, mits op tijd toegediend. Bij dieren is dit in meerdere onderzoeken al aangetoond. Uit eerdere (kleinere) onderzoeken met baby's en zwangere vrouwen, zijn er aanwijzingen dat allopurinol de kans op overlijden en neurologische problemen bij pasgeborenen met een zuurstoftekort bij de geboorte mogelijk vermindert. Er is echter een groot onderzoek nodig om de precieze werking van allopurinol te kunnen bepalen. Daarnaast is het belangrijk om het effect van allopurinol te vergelijken met het effect van de huidige standaardtherapie.

Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

Baby's met tekenen van zuurstoftekort tijdens de geboorte en symptomen die mogelijk kunnen wijzen op hersenschade, krijgen binnen 30 minuten na de geboorte onderzoeksmedicatie.

Pasgeborenen met een moeilijke start waarvan een van de ouders mondeling toestemming heeft gegeven worden direct na de geboorte door middel van loting in twee groepen verdeeld: de ene groep krijgt allopurinol en de andere groep krijgt een placebo. Placebo is een niet werkzaam medicijn. De ouders/voogd en dokters weten niet wat de baby krijgt, om het effect van allopurinol goed en objectief te kunnen onderzoeken. Ouders en artsen kunnen niet beïnvloeden in welke groep een kind wordt ingedeeld.

Alle pasgeborenen in het onderzoek die gekoeld worden zullen na de 1^e dosis ook een 2^e dosis van de onderzoeksmedicatie krijgen, 12 uur na de geboorte. Wanneer uw baby de eerste 1^e dosis placebo heeft gekregen dan zal hij/zij de tweede dosis ook placebo krijgen, hetzelfde geldt voor allopurinol.

Het ALBINO onderzoek is een Europees onderzoek waarbij meer dan 60 ziekenhuizen in Europa mee zullen doen en ongeveer 850 pasgeborenen. De totale duur van het onderzoek voor uw kind is 2 jaar.

Het bepalen van hersenschade (standaardzorg):

Om het gevolg van zuurstoftekort te onderzoeken, zullen er een aantal onderzoeken plaatsvinden om te bepalen of er hersenschade is opgetreden. Al deze onderzoeken zijn in de meeste ziekenhuizen standaardzorg. Wanneer de onderstaande onderzoeken niet behoren tot de standaardzorg voor uw kind, dan zal uw dokter dit aangeven en u hiervoor apart om toestemming vragen. Sommige onderzoeken vinden alleen plaats in geselecteerde ziekenhuizen, de dokter van uw kind zal aangeven of het ziekenhuis waar uw zoon/dochter is opgenomen, meedoet aan deze onderzoeken.

1. Ontwikkelingsonderzoek op de leeftijd van 2 jaar

Dit is het laatste, maar meest belangrijke onderzoek van het ALBINO onderzoek. Dit standaard onderzoek wordt bij alle pasgeborenen gedaan, die gekoeld worden. Wij zullen ook pasgeborenen die niet gekoeld zijn, vragen terug te komen voor ontwikkelingsonderzoek op de leeftijd van 2 jaar. Het is niet pijnlijk of stressvol. Er

wordt gekeken naar de taal, verstandelijke en lichamelijke ontwikkeling van uw kind aan de hand van testen en opdrachten. De meeste kinderen vinden dit onderzoek leuk.

2. **Echo van de hersenen op dag 1, 3 en 5 en MRI onderzoek tussen dag 2 en 10 na de geboorte.**
3. **EEG (hersensfilmpje)**
4. **Near-infrared spectroscopy (NIRS)**
5. **Echo van het hart op dag 1, 3 en 5 na de geboorte**

Andere onderzoeken (geen standaardzorg):

1. **Bloed en urineonderzoek (alleen in geselecteerde ziekenhuizen)**

Er zal bloedonderzoek gedaan worden om de hoeveelheid schadelijke stoffen in het bloed te onderzoeken en de hoeveelheid van het medicijn in het bloed. Een geringe hoeveelheid bloed zal afgenomen worden tijdens standaard bloedonderzoek of uit een lijn op verschillende tijdstippen. Uw kind hoeft hier dus niet extra voor geprikt te worden.

Urineonderzoek wordt afgenomen met gaasjes in de luier of vanuit een katheter als uw baby die heeft.

Wat is meer of anders dan de reguliere behandeling?

Uw kind zal alle reguliere behandelingen, onderzoeken en zorg krijgen die hij/zij nodig heeft.

Het enige wat anders is, is dat er 1 a 2 giften onderzoeksmedicatie gegeven worden.

Uw baby hoeft niet langer in het ziekenhuis te blijven voor het onderzoek. Wanneer het kan, zal hij/zij gewoon naar huis mogen.

Voor,- en nadelen

Mogelijk effect voor uw baby

Uw baby heeft 50% kans om allopurinol te krijgen. Wanneer uw kind in de allopurinol-groep zit, heeft hij/zij mogelijk voordeel van dit medicijn wat zich uit in een betere verstandelijke en lichamelijke ontwikkeling. We weten het effect echter nog niet precies, omdat de werking van allopurinol juist in dit onderzoek onderzocht wordt. Wanneer uw kind in de placebogroep zit, heeft hij/zij geen direct voordeel van het onderzoek.

Mogelijk effect voor toekomstige patiënten

Daarnaast hopen wij aan te tonen dat allopurinol helpt bij het verminderen van hersenschade na zuurstoftekort tijdens de bevalling. Toekomstige patiënten hebben dus mogelijk voordeel bij dit onderzoek. Verder hopen wij de prognose van kinderen met zuurstoftekort beter te kunnen voorspellen in de toekomst.

Mogelijke bijwerkingen

In eerdere onderzoeken zijn in totaal 196 pasgeborenen met hersenschade door zuurstoftekort rondom de geboorte behandeld met allopurinol en 178 kinderen met een openhartoperatie. Er zijn geen ernstige bijwerkingen gevonden. Wanneer het infuus niet goed zit en allopurinol buiten het bloedvat komt, dan kan er irritatie van de huid en het bindweefsel rondom het infuus ontstaan. Dit kan leiden tot littekens. In eerdere onderzoeken is dit in een enkel geval voorgekomen, maar er is geen blijvende schade gezien. Daarom hebben wij strenge regels opgesteld, zodat we zeker weten dat het infuus goed in het bloedvat zit en we de kans op irritatie van de huid zoveel mogelijk voorkomen.

Daarnaast zijn er overgevoeligheidsreacties beschreven bij volwassen patiënten, vooral bij Aziatische volwassenen. Deze reacties komen in de meeste gevallen voor nadat patiënten een aantal weken lang met allopurinol zijn behandeld. Een overgevoeligheidsreactie uit zich meestal in een milde huidreactie, maar kan in een enkel geval ernstiger zijn. Een overgevoeligheidsreactie door allopurinol is bij baby's nog nooit gezien. De kans dat allopurinol in dit onderzoek leidt tot schade of overlijden achten wij uitermate klein.

Het onderzoek wordt mogelijk gemaakt door subsidie

Het onderzoek wordt gesponsord door de Europese Unie en is door hen geselecteerd uit honderden andere onderzoeken. De hoofdonderzoekers komen onder andere uit het Wilhelmina Kinderziekenhuis.

Verzet van uw kind tijdens het onderzoek

Het kan zijn dat uw baby zich tijdens het onderzoek verzet. De onderzoekers zullen het onderzoek dan stoppen. Het is bij deze zeer jongen patiënten moeilijk om vast te stellen wat verzet precies is, dit zal voor de start van het onderzoek met u worden overlegd.

Deelname aan het onderzoek is vrijwillig

U bent geheel vrij om te beslissen of u toestemming geeft dat uw kind mee doet aan dit onderzoek. Wanneer u besluit om niet mee te doen, dan hoeft u verder niks te doen en heeft dit geen enkele consequentie voor de behandeling. U hoeft geen reden op te geven. Als u wel toestemt, kunt u zich altijd bedenken en op elk moment stoppen, ook tijdens het onderzoek.

Het einde van het onderzoek

Wanneer u na de eerste gift allopurinol besluit toch niet mee te willen doen met het onderzoek, dan heeft dit geen extra risico's voor de gezondheid van uw kind.

Mocht u wel mee doen, dan zullen er na de twee giften allopurinol, geen extra giften meer gegeven worden en zal uw kind de behandeling en onderzoeken krijgen die hij/zij anders ook zou krijgen. Deelname aan het onderzoek is 2 jaar.

Als u tussentijds besluit te stoppen, dan zullen de uitslagen van de onderzoeken tot dat moment gebruikt worden, maar zullen er geen nieuwe onderzoeken volgen.

Als uw artsen denken dat er een nadeel ontstaat voor uw baby door deelname aan het onderzoek, dan zal uw baby uit het onderzoek gehaald worden. De standaardbehandeling zal worden voortgezet.

Gegevensverzameling

Wij vragen medische en persoonsgegevens van uw kind voor het onderzoek. Daarnaast verzamelen wij bloed/urine. Elke proefpersoon krijgt een code die op de gegevens van uw baby komen te staan. De naam van uw kind wordt weggelaten. Alle gegevens blijven vertrouwelijk, alleen het onderzoeksteam weet welke code bij welk kind hoort. In rapporten over het onderzoek wordt alleen die code gebruikt.

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

Mensen die de gegevens van uw kind kunnen inzien zijn: het onderzoeksteam, de fabrikant van allopurinol (ACE pharmaceuticals), de Inspectie voor de Gezondheidszorg, de veiligheidscommissie die het onderzoek in de gaten houdt en een controleur die door het UMC

Utrecht is ingehuurd en controleert of alles goed verloopt. Zij houden deze gegevens geheim. Als u de toestemmingsverklaring ondertekent, geeft u toestemming voor het verzamelen, bewaren en inzien van de medische en persoonsgegevens van uw kind. De onderzoeksgegevens zullen gecodeerd worden doorgestuurd naar een centrale database.

De onderzoeksgegevens worden na afloop van het onderzoek 15 jaar bewaard. De bloedmonsters voor het bepalen van de schadelijke stoffen worden in Spanje bepaald, de bloedmonsters voor de hoeveelheid medicijn in het bloed in een ervaren lab in Nederland. Deze bloedmonsters worden na de bepalingen niet bewaard.

Ook vragen we op het toestemmingsformulier of u toestemming geeft of we u in de toekomst mogen benaderen voor onderzoek, gerelateerd aan dit onderzoek.

Informatie over de resultaten van het onderzoek

Als aan het einde van het onderzoek de resultaten bekend zijn, zult u geïnformeerd worden op groepsniveau. U zal een brief ontvangen waarin wordt medegedeeld aan ouders of hun kind allopurinol of placebo heeft gekregen. Als er tussentijds belangrijke informatie vrijkomt of er wijzigingen zijn in de onderzoeksopzet, dan zullen wij u opnieuw om toestemming vragen.

Verzekering

Voor iedereen die meedoet aan dit wetenschappelijke onderzoek is een risicoverzekering afgesloten door het UMC Utrecht. De verzekering dekt schade als gevolg van het onderzoek. Zie bijlage 2.

Informeren huisarts en medisch specialist

Alle medische specialisten betrokken bij de behandeling van uw kind zijn geïnformeerd over deelname aan het onderzoek door een notitie in het patiëntdossier van uw kind. Uw huisarts zal geïnformeerd worden aan de hand van de ontslagbrief, omdat hij/zij tijdens de opname niet betrokken is bij de behandeling. U moet hiervoor toestemming geven op het toestemmingsformulier.

Extra kosten/vergoedingen

Er zijn geen extra kosten aan dit onderzoek, er zal dan ook geen vergoeding zijn.

Toestemming medisch-ethische toetsingscommissie.

Dit onderzoek is goedgekeurd door de Medisch Ethische Toetsingscommissie Utrecht. Meer informatie vindt u in de Algemene brochure.

Wilt u verder nog iets weten?

Wilt u graag een onafhankelijk advies over meedoen aan dit onderzoek? Dan kunt u terecht bij een onafhankelijk deskundige: drs. M. van de Heide-Jalving, neonatoloog. Bereikbaar via: 088-7554545.

Heeft u specifieke/inhoudelijke vragen over het onderzoek? Zie onderstaand deze pagina de contactgegevens van het onderzoeksteam.

Waar kunt u terecht met klachten?

Voor klachten kunt u allereerst terecht bij de onderzoeker of uw behandelend arts. Mocht u ontevreden zijn over de gang van zaken van het onderzoek en een klacht willen indienen dan kunt u contact opnemen met Patiëntenservice locatie AZU, naast de centrale opnamebalie: tel 088-7558850.

Bijlagen:

1. Algemene brochure medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen
2. Verzekeringstekst
3. Toestemmingsformulier

Ondertekening informatiebrief

Wij danken u hartelijk dat u de tijd heeft genomen om de informatiebrief door te lezen. In bijlage 3 vindt u een toestemmingsformulier dat ondertekend moet worden door beide ouders, indien u besluit mee te willen doen met het onderzoek.

Met vriendelijke groet,

Het onderzoeksteam:

Prof. Dr. M.J.N.L. Benders, neonatoloog

Prof. Dr. F. van Bel, neonatoloog

Dr. J. Dudink, neonatoloog

Dr. J. Derks, gynaecoloog

Drs. K.V. Annink, arts-onderzoeker neonatologie

Contactgegevens:

Naam: Manon Benders

Afdeling: neonatologie

E-mail: m.benders@ucmutrecht.nl

Telefoonnummer: 088-7554545

NB mochten er in de komende 2 jaar veranderingen van uw adres gegevens plaatsvinden dan horen we dat graag en kunt u mailen naar m.benders@ucmutrecht.nl

Bijlage 2: verzekeringstekst

INFORMATIE OVER DE VERZEKERING

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek, heeft UMC Utrecht een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade door deelname aan het onderzoek. Dit geldt voor schade tijdens het onderzoek of binnen vier jaar na het einde ervan. Schade moet u binnen die vier jaar aan de verzekeraar hebben gemeld.

De verzekering dekt niet alle schade. Onderaan deze tekst staat in het kort welke schade niet wordt gedekt.

Deze bepalingen staan in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Dit besluit staat op www.ccmo.nl, de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (zie 'Bibliotheek' en dan 'Wet- en regelgeving').

Bij schade kunt u direct contact leggen met de verzekeraar.

De verzekeraar van het onderzoek is:
Naam: CNA Insurance Company Ltd
Adres: Strawinskylaan 703, 1077 XX Amsterdam
Telefoonnummer: 020 – 57 37 274
Polisnummer: 10201366
Contactpersoon: Mw. Esther van Herk

De verzekering biedt een dekking van € 650.000 per proefpersoon en maximaal € 5.000.000 voor het hele onderzoek en maximaal € 7.500.000 zijn per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever.

De verzekering dekt de volgende schade **niet**:

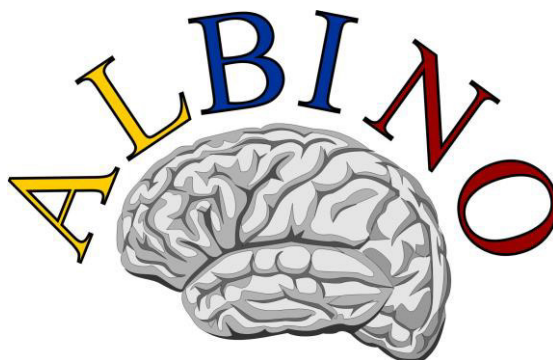
- schade door een risico waarover u in de schriftelijke informatie bent ingelicht. Dit geldt niet als het risico zich ernstiger voordoet dan was voorzien of als het risico heel onwaarschijnlijk was;
- schade aan uw gezondheid die ook zou zijn ontstaan als u niet aan het onderzoek had meegedaan;
- schade door het niet (volledig) opvolgen van aanwijzingen of instructies;
- schade aan uw nakomelingen, als gevolg van een negatief effect van het onderzoek op u of uw nakomelingen;
- schade door een bestaande behandelmethode bij onderzoek naar bestaande behandelmethoden.

Beschermt allopurinol tegen hersenschade door zuurstoftekort tijdens de bevalling?

- ALBINO -

– een geblindeerde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde multicenter studie

(EUDRACT-No.: 2016-000222-19, Toetsingonline: NL57237.041.16)



Aanvullende Informatie voor ouders en voogd voor een onderzoeksgelateerde MRI en EEG

(Versie 3.0 05-04-2017)

Beste ouder(s)/voogd,

Bedankt dat u toestemming heeft gegeven voor deelname van uw kind aan het ALBINO onderzoek.

Wij willen u aan de hand van deze informatiebrief apart toestemming vragen voor het volgende: MRI onderzoek en EEG vallen meestal onder de standaardzorg bij kinderen met een zuurstoftekort tijdens de geboorte. Uw kind is gelukkig snel hersteld waardoor deze onderzoeken niet meer behoren tot de standaardzorg volgens de behandelende artsen van uw kind.

De uitslagen van deze onderzoeken, zouden ons wel waardevolle informatie kunnen geven over het mogelijke effect van allopurinol. Daarom willen wij u informeren en vragen om toestemming voor de volgende onderzoeken bij uw kind:

1. Magnetic Resonance Imaging (MRI) van de hersenen binnen 2-10 dagen na de geboorte

De MRI scan van de hersenen is geen belastend onderzoek. Uw kind zal tijdens zijn/haar slaap in een scanner worden gelegd onder begeleiding van een ervaren arts of physician assistant.

Om uw kind comfortabel te laten slapen, zal hij/zij voeding krijgen en in een comfortabel flexibel matrasje worden gelegd. Uw kind zal oordoppen over de oortjes krijgen, aangezien de MRI scanner een (vrij) hard geluid maakt. Wanneer uw kind wakker wordt en beweegt, zal het onderzoek even gestopt worden om te worden hervat als uw kind weer rustig ligt.

Uw kind mag meteen na het onderzoek naar de afdeling of U terug. Er zijn geen risico's aan het onderzoek verbonden. Uw kind wordt niet blootgesteld aan röntgenstraling.

Het kan zo zijn dat er bij toeval een afwijking wordt gevonden. Wanneer dit zeer kleine afwijkingen zijn die geen invloed hebben op de ontwikkeling/gezondheid van uw kind of variaties van normaal zijn, dan zullen wij u dit niet mededelen. Wij willen u niet onnodig ongerust maken over afwijkingen die geen consequenties hebben voor uw kind.

Als er echter tekenen van hersenschade worden gevonden, dan zullen wij u dit na de MRI vertellen. Ook als er per toeval andere afwijkingen worden gevonden, die wel van belang zijn om te weten en wat gevolgen heeft voor eventuele verdere behandeling en verdere onderzoeken. Het kan een voordeel zijn om dit tijdig op te sporen voor eventuele behandeling en verdere onderzoeken.

2. Elektro-encefalogram (EEG)

Tijdens een EEG wordt de elektrische activiteit van de hersenen gemeten. Dit gebeurt met behulp van elektrodes op het hoofd. Het EEG helpt om epilepsie op te sporen en te kijken naar het verschil in activiteit van de hersenen wanneer uw kind slaapt en wakker is.

Het onderzoek zelf is niet schadelijk of belastend. Het duurt ongeveer 50 tot 90 minuten. Het aanbrengen van de elektrodes kan in zeldzame gevallen leiden tot irritatie van de huid.

Opnieuw is het mogelijk dat er onverwachte bevindingen zijn. Wij zullen u niet informeren over minimale variaties van de activiteit, maar wanneer uw arts denken dat het relevante bevindingen zijn, zoals epileptische aanvallen, dan zullen zij dit u vertellen. Het kan een voordeel zijn om dit tijdig op te sporen voor eventuele behandeling en verdere onderzoeken. Dit kan dan leiden tot een langere ziekenhuisopname.

Deelname is vrijwillig!

Deelname is uiteraard vrijwillig. De arts van uw kind zal u, als u toestemming geeft, vragen om een toestemmingsformulier te tekenen waarop u aangeeft dat u geïnformeerd bent en toestemming geeft

voor de onderzoeken. Als u niet wilt dat uw kind een MRI en/of EEG krijgt, dan zal dit geen enkele invloed hebben op de behandeling van uw kind of de relatie met de artsen en verpleegkundigen. Uw kind zal de best mogelijke zorg krijgen.

Zie voor verdere informatie de algemene patiëntinformatie van het ALBINO onderzoek. Alle informatie die daar in staat, is hier ook van toepassing.

Bedankt voor uw tijd. Wij hopen u in ieder geval op de leeftijd van 2 jaar terug te zien voor het ontwikkelingsonderzoek!

Met vriendelijke groet,

Het onderzoeksteam:

Prof. Dr. M.J.N.L. Benders, neonatoloog

Prof. Dr. F. van Bel, neonatoloog

Dr. J. Dudink, neonatoloog

Dr. J. Derks, gynaecoloog

Drs. K.V. Annink, arts-onderzoeker neonatologie

Contactgegevens:

Naam: Manon Benders

Afdeling: neonatologie

Telefoon: 088-7554545

E-mail: m.benders@umcutrecht.nl

NB mochten er in de komende 2 jaar veranderingen van uw adres gegevens plaatsvinden dan horen we dat graag en kunt u mailen naar m.benders@ucmutrecht.nl