

Onderzoek naar de effectiviteit van de behandeling met voriconazol op basis van de hoeveelheid voriconazol in bloed: vergelijking met standaarddosering voriconazol (dosering volgens bijsluiter).

Officiële titel: Pharmacologic optimization of voriconazole; a prospective cluster randomized controlled trial of therapeutic drug monitoring.

Geachte mevrouw/mijnheer,

U wordt momenteel behandeld voor een ernstige bloedziekte. Uw afweer is hierdoor sterk verminderd en u bent vatbaar voor infecties, zelfs als u al medicatie krijgt om dit risico te verminderen. Op dit moment zijn er aanwijzingen dat u een schimmelinfectie heeft opgelopen.

Het middel van eerste keus voor de behandeling van schimmelinfecties is tegenwoordig het geneesmiddel VORICONAZOL. Omdat de therapie met dit middel niet bij alle patiënten het gewenste resultaat geeft, wordt gezocht naar verbetering. De vraag die wij met dit onderzoek willen beantwoorden, is of de werkzaamheid, de toxiciteit (ongewenste bijwerkingen) en de veiligheid van voriconazol verder kan worden verbeterd door de dosering aan te passen aan de hand van bloedspiegels van het geneesmiddel.

In deze brief willen wij u informatie geven over het doel van het onderzoek, de te gebruiken onderzoeksprocedure en de voor- en nadelen ervan. Met behulp van deze informatie kunt u beslissen of u aan het onderzoek wilt deelnemen.

Wat is reeds bekend over voriconazol ?

Bij de standaardbehandeling krijgen patiënten met schimmelinfecties een vaste dosis voriconazol volgens de richtlijnen van de producent, vermeld in de bijsluiter. De dosis is alleen afhankelijk van het lichaamsgewicht (en soms van enkele gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen). Metingen van voriconazol-concentraties in het bloed ("bloedspiegels") zijn daarbij niet nodig.

Gebleken is dat dit bij sommige patiënten kan leiden tot hoge of lage bloedspiegels. Bij een lage voriconazolspiegel is de therapie mogelijk minder effectief, een hoge spiegel maakt de kans op bijwerkingen groter (met name visuele stoornissen en leverfunctiestoornissen). Op beperkte schaal is nagegaan of het mogelijk is de dosis individueel aan te passen op basis van spiegelmetingen om zo te lage of te hoge spiegels te vermijden. Onduidelijk is echter of deze (relatief bewerkelijke en dure) methode ook effectief is, m.a.w. of dit inderdaad een hogere genezingskans geeft, met minder bijwerkingen.

Het onderzoek waarvoor uw medewerking wordt gevraagd

Dit onderzoek is opgezet om de relatie tussen de voriconazolbloedspiegel, de werkzaamheid van de behandeling en het optreden van bijwerkingen te onderzoeken. Vanuit het UMCG wordt een nationaal onderzoek gedaan, samen met 11 andere ziekenhuizen in Nederland. In totaal wordt aan 200 mensen in 2 jaar tijd om medewerking gevraagd.

De volgorde van periodes met behandeling met of zonder bloedspiegel bepaling, die in een deelnemend ziekenhuis in een bepaalde periode wordt gebruikt, wordt vooraf vastgelegd door loting, waardoor de behandelde groepen goed vergelijkbaar zijn, zodat het onderzoek betrouwbare resultaten zal opleveren. De wijze waarop de behandeling wordt aangepast varieert dus niet per patiënt maar per ziekenhuis en per tijdperiode. Patiënten in het ene ziekenhuis worden op het ene moment behandeld volgens de hierboven genoemde standaardbehandeling zonder spiegelmetingen gedurende de periode van 1 jaar; in het andere ziekenhuis of tijdens een andere periode (ook 1 jaar) volgens een schema van dosisaanpassingen op basis van de gemeten hoeveelheid geneesmiddel in het bloed. In een volgende periode is de behandeling in de betreffende ziekenhuizen net andersom. De duur

van uw behandeling is afhankelijk van verschillende factoren o.a. bijwerkingen van chemotherapie, ernst van de infectie en uw conditie en is daarom niet vooraf te voorspellen. Uw arts zal echter de behandelduur afstemmen op uw situatie. Het kan nodig zijn dat de behandeling met voriconazol na ontslag uit het ziekenhuis wordt voortgezet,

De gang van zaken tijdens het onderzoek

Bij alle met voriconazol behandelde patiënten wordt op vaste tijdstippen een bloedmonster afgenomen, onafhankelijk van of ze wel of niet deelnemen aan het onderzoek. Het betekent dat er een aantal keer een extra buisje bloed (2 ml) wordt afgenomen bij de routine bloedcontroles (u hoeft niet extra geprikt te worden). Afhankelijk van de duur van de behandeling zal dit variëren tussen de 16 ml en 54 ml voor de gehele studie periode. Er wordt ook 5 ml bloed afgenomen voor bepaling van enzymen (Cyp2C9 en Cyp2C19 genaamd) die (mede) de snelheid van uitscheiding van voriconazol bepalen.

In het ene ziekenhuis – in de ene periode - zal de hoeveelheid voriconazol in het bloed onmiddellijk bepaald worden. De arts past aan de hand deze meting, op advies van de ziekenhuisapotheker, zonedig de dosering aan om de streefwaarde in het bloed te bereiken. Na deze aanpassing wordt gedurende de behandeling 2 keer per week door middel van bepaling van bloedmonsters gecontroleerd of de spiegel nog binnen de streefwaarden ligt. Bij afwijkingen van de streefwaarden wordt de dosis voriconazol opnieuw aangepast.

In het andere ziekenhuis – of in de andere periode - zal voriconazol volgens de bijsluiter gedoseerd worden. De bloedmonsters worden bewaard en de voriconazolspiegel wordt pas aan het einde van het onderzoek bepaald (om te kunnen nagaan of, en in welke mate, er verschillen zijn tussen beide groepen). Overigens kan uw arts altijd besluiten, indien hij dit voor u wenselijk acht, de voriconazolspiegel in het bloed te laten bepalen, ongeacht de groep waarin u bent ingedeeld, om alsnog de mogelijkheid te hebben de behandeling zoveel mogelijk in uw voordeel aan te passen.

Wij vragen of u bereid bent om medische gegevens over uw ziekte en de bloedspiegels in het kader van dit onderzoek anoniem ter beschikking te stellen.

Na ontslag zult u vier keer een vragenlijst ontvangen die wij u vragen in te vullen. Deze vragenlijst is bedoeld om uw kwaliteit van leven in te schatten. De lijsten zult u 2 weken na ontslag en 3 maanden, 6 maanden en 1 jaar na start van de behandeling ontvangen. Na het invullen van de vragenlijst kunt u deze retour sturen in de antwoordvelop. Het invullen van de vragenlijsten kost ongeveer 30 min per keer. De vragenlijsten hebben betrekking op onder andere uw welbevinden en dagelijkse activiteiten.

Bijwerkingen, risico's, voor- en nadelen

Zoals elk geneesmiddel heeft ook voriconazol bijwerkingen. Wie bijwerkingen zal krijgen is niet te voorspellen. Mogelijk zijn er minder bijwerkingen bij patiënten bij wie voriconazol gegeven wordt op basis bloedspiegels (omdat te hoge waarden snel worden gecorrigeerd); mogelijk is behandeling in die groep ook effectiever (lage bloedspiegels worden vermeden) maar zolang het onderzoek nog geen conclusie heeft opgeleverd, kan daar nog niet vanuit worden gegaan; ook het omgekeerde kan nog het geval zijn.

Deelname aan de studie levert geen extra risico's op omdat geen nieuwe behandeling gegeven wordt en omdat er niet extra geprikt wordt. Als er op een bepaald moment geen bloedmonsters voor routine controles worden afgenomen kan het zo zijn dat er een wel een keer extra geprikt wordt. Omdat dit een routine handeling is die dagelijks wordt uitgevoerd door artsen en verpleegkundigen zijn aan deze incidentele bloedafname's geen extra risico's verbonden.

Uw arts heeft te allen tijde de mogelijkheid om de spiegel van voriconazol te bepalen, als hij/zij denkt dat het in uw belang is om dit te weten en de therapie daarop af te stemmen.

Bedenktijd

Wij adviseren u voldoende tijd te nemen om erover na te denken of u aan dit onderzoek wilt meewerken. Ook zult u er wellicht met anderen over willen praten. Wij nemen aan dat 24 uur in het algemeen voldoende is om uw oordeel te vormen.

Vertrouwelijkheid van de gegevens

Voor het beoordelen van de effectiviteit van de therapie zal een deel van uw medische gegevens gebruikt worden. Hierbij moet u denken aan aard van de bloedziekte, temperatuur (koorts), functie van uw lever en nieren en testen in relatie tot de infectie. Deze gegevens worden vertrouwelijk behandeld: ze worden op aparte formulieren ingevuld, waarop alleen een nummer en voor het onderzoek belangrijke gegevens zijn vermeld, niet uw naam en persoonlijke gegevens. De informatie over het onderzoek wordt dus onder een code verwerkt zodat zij niet te herleiden is tot uw persoon. De gegevens zullen niet worden gebruikt voor andere doeleinden dan dit wetenschappelijk onderzoek.

Wanneer het nodig is om de juistheid van de genoteerde gegevens te controleren, kunnen de ingevulde formulieren door daartoe bevoegde buitenstaanders (i.e. personen die niet bij het onderzoek betrokken zijn) vergeleken worden met de gegevens in uw medisch dossier. Dit kunnen mensen zijn van de Inspectie voor de Gezondheidszorg of leden van de medisch-ethische toetsingscommissie. Zij kunnen hiervan gebruik maken om de kwaliteit van het onderzoek na te gaan. Als u instemt met deelname geeft u tegelijk toestemming tot deze vertrouwelijke inzage in uw medische gegevens.

Uw huisarts wordt geïnformeerd over uw deelname aan dit onderzoek aangezien het zo kan zijn dat de behandeling na ontslag uit het ziekenhuis nog niet afgelopen is.

Verzekering

Nu deelname aan dit wetenschappelijk onderzoek naar zijn aard voor u geen risico met zich meebrengt, heeft de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het UMCG aan de onderzoekers ontheffing verleend van de verplichting om een verzekering af te sluiten.

Vrijwilligheid van deelname

U bent er geheel vrij in al of niet aan dit onderzoek mee te doen. Verder hebt u altijd het recht om zonder opgave van redenen af te zien van verdere deelname. Een beslissing om uw medewerking te beëindigen heeft geen nadelige gevolgen voor uw verdere behandeling en geen invloed op de zorg en aandacht waarop u in ons ziekenhuis recht heeft.

Ook uw behandelend arts kan het in uw belang achten het onderzoek voortijdig te beëindigen, bijvoorbeeld als er in de periode dat de studie loopt, nieuwe informatie bekend wordt die van invloed kan zijn op de opzet van de studie of uw bereidheid om mee te werken. U wordt hiervan dan zo spoedig mogelijk op de hoogte gesteld.

Indien u er niets voor voelt om met het onderzoek mee te doen, wordt u op de standaardwijze behandeld met voriconazol in een dosering volgens de bijsluiter en worden de gebruikelijke controles toegepast maar worden uw gegevens niet meegenomen in de analyse

Reiskosten

Aangezien u geen extra bezoeken aan de polikliniek hoeft af te leggen en er tijdens uw reguliere bezoek aan de internist routinematig een controle bloedmonster wordt afgenomen, zijn er geen extra reis- en/of parkeerkosten.

Nadere informatie

Mocht u na het lezen van deze brief, voor of tijdens de onderzoeksperiode, nadere informatie wensen of komen er nog vragen op, dan kunt u altijd contact opnemen met de uitvoerder van het onderzoek, dr. SMGJ Daenen, telefonisch te bereiken via 050-3612354

Indien u er prijs op stelt informatie over dit onderzoek in te winnen bij een arts die niet bij het onderzoek is betrokken maar wel over de nodige kennis over onderzoek en achtergronden beschikt, dan is prof dr JA Gietema bereid uw vragen te beantwoorden. Hij is telefonisch te bereiken via 050-3612821.

Ondertekening toestemmingsformulier

Als u besluit mee te werken, dan verzoeken wij u bijgaand formulier te ondertekenen. Hiermee bevestigt u uw voornemen om aan het onderzoek mee te werken. U behoudt de vrijheid om wegens voor u relevante redenen uw medewerking te stoppen. De arts zal het formulier eveneens ondertekenen en bevestigt daarmee dat hij u heeft geïnformeerd over het onderzoek, de informatiebrief met bijlage(n) heeft overhandigd en bereid is in te gaan op nog opkomende vragen.

Dr SMGJ Daenen, internist/hematoloog; telefoon 050-3612354

Prof dr TS van der Werf, longarts – hoofd werkgroep infectieziekten; telefoon 050-3611501

Prof dr DRA Uges, ziekenhuisapotheker; telefoon 050-3614081

Drs. JWC Alffenaar, ziekenhuisapotheker - coördinerend onderzoeker; telefoon 050-3614070

Dr. JGW Kosterink, ziekenhuisapotheker - projectleider; telefoon 050-3614070

Bijlagen:

- toestemmingsformulier

TOESTEMMINGSFORMULIER

Onderzoek naar de effectiviteit van de behandeling met voriconazol op basis van de hoeveelheid voriconazol in bloed: vergelijking met standaarddosering voriconazol (dosering volgens bijsluiter).

Officiële titel: Pharmacologic optimization of voriconazole; a prospective cluster randomized controlled trial of therapeutic drug monitoring.

Ondergetekende verklaart zich akkoord om aan deze studie mee te werken.

Hij/zij bevestigt het informatieformulier voor de proefpersonen te hebben gelezen en te hebben begrepen. Hij/zij heeft de gelegenheid gehad om aanvullende vragen te stellen. Deze vragen zijn naar tevredenheid beantwoord. Hij/zij heeft voldoende tijd gehad om over deelname na te denken. Hij/zij weet dat zijn/haar deelname geheel vrijwillig is en dat zijn/haar toestemming op ieder moment kan worden ingetrokken zonder dat daarvoor een reden hoeft te worden gegeven.

Ondergetekende geeft toestemming dat medewerkers van het onderzoeksteam, medewerkers van de Inspectie voor de Gezondheidszorg en leden van de medisch-ethische toetsingscommissie inzage kunnen krijgen in zijn/haar medische onderzoeksgegevens.

Ondergetekende geeft toestemming om zijn/haar huisarts op de hoogte te brengen van zijn/haar deelname aan dit onderzoek.

Ondergetekende geeft toestemming om zijn/haar medische gegevens te verwerken voor de doeleinden zoals beschreven in het informatieformulier.

Naam patiënt: _____

Handtekening: _____ Datum : __ / __ / __

Naam arts: _____

Handtekening: _____ Datum : __ / __ / __