

Informatie voor proefpersonen die in aanmerking komen voor het onderzoek:

“Vergelijking van 10-daagse behandeling met decitabine versus standaard chemotherapie (“3+7”) gevolgd door allogene stamceltransplantatie bij patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) van 60 jaar en ouder: een gerandomiseerde fase III studie van de EORTC Leukemie groep, CELG, GIMEMA en Duitse MDS studiegroep”

Officiële titel: “10-day decitabine versus conventional chemotherapy (“3+7”) followed by allografting in AML patients ≥ 60 years: a randomized phase III study of the EORTC Leukemia Group, CELG, GIMEMA and German MDS Study Group”

Geachte heer, mevrouw,

Wij vragen u vriendelijk om mee te doen aan het hierboven genoemde medisch-wetenschappelijk onderzoek. Dit onderzoek wordt uitgevoerd door de EORTC (Europese organisatie voor onderzoek en behandeling van kanker) in samenwerking met enkele andere buitenlandse wetenschappelijke werkgroepen. Het onderzoek zal in een groot aantal Europese ziekenhuizen worden uitgevoerd. In totaal zullen 600 patiënten meedoen.

U beslist zelf of u wilt meedoen. Afhankelijk van uw medische situatie heeft u hier maximaal 2 weken de tijd voor. 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, vrienden of familie. Lees ook de algemene brochure “Medisch-wetenschappelijk onderzoek”. Daar staat veel algemene informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek in. Als u na het lezen van deze informatie nog vragen heeft, dan kunt u deze stellen aan uw behandelend arts en/of de lokale onderzoeker van deze studie. Het is ook mogelijk om contact op te nemen met een onafhankelijk arts. Alle contactgegevens staan in paragraaf 17 van deze informatiebrief vermeld.

1. Wat is het doel van het onderzoek?

Bij u is de diagnose acute myeloïde leukemie (AML) gesteld. In de folder “Acute leukemie” van het Koningin Wilhelmina Fonds kunt u hierover meer informatie vinden.

De gebruikelijke behandeling van AML is intensieve chemotherapie (leukemiecellen-dodende geneesmiddelen). Volwassenen worden in eerste instantie behandeld met 2 chemotherapiekuren met de middelen daunorubicine en cytarabine (Ara-C), eventueel voorafgegaan met het middel hydroxyureum als het aantal leukemiecellen hoog is. Dit wordt ook wel “3+7” genoemd, omdat de middelen cytarabine (Ara-C) en daunorubicine respectievelijk 3 en 7 dagen worden toegediend. Met deze behandeling wordt bij het merendeel van de patiënten de ziekte volledig teruggedrongen. Dit wordt een complete remissie genoemd. Daarna krijgen patiënten vaak nog aanvullende chemotherapie of een stamceltransplantatie met stamcellen van een donor (allogene stamceltransplantatie) met als doel terugkeer van de ziekte te voorkomen. In de praktijk varieert het aantal chemokuren tussen de 2 en 4. Dit aantal wordt mede bepaald door hoe uw ziekte reageert op de chemotherapie, door het feit of u wel of geen donor hebt en uw conditie.

Ondanks deze intensieve behandeling lukt het niet bij iedereen om een complete remissie te bereiken. Ook kan na verloop van tijd de leukemie toch weer terugkomen. De behandeling met intensieve chemotherapie gaat vaak gepaard met ongewenste bijwerkingen, zoals bijvoorbeeld ontsteking van de slijmvliezen, koorts, diarree enzovoort. Er wordt daarom voortdurend gezocht naar nieuwe mogelijkheden om het resultaat van de behandeling verder te verbeteren.

Het doel van dit onderzoek is de huidige standaardbehandeling (intensieve chemotherapie) te vergelijken met een nieuwe behandelstrategie, waarbij patiënten behandeld worden met decitabine. Decitabine is een middel dat effectief is tegen leukemie en minder bijwerkingen kent. Om na behandeling met decitabine in complete remissie te blijven is het nodig een stamceltransplantatie met stamcellen van een donor (allogene stamceltransplantatie) te ondergaan of decitabine te blijven gebruiken. De verwachting is dat bij behandeling met decitabine oudere patiënten met AML in een betere conditie blijven, omdat de behandeling minder bijwerkingen kent. Hierdoor kunnen meer patiënten in goede conditie een allogene stamceltransplantatie ondergaan. Een donor kan een familielid, met ongeveer dezelfde weefselkenmerken als uzelf, zijn of een onbekend iemand die zich als stamceldonor heeft laten registreren. Voor patiënten die vanwege gebrek aan een geschikte donor of door een te slechte conditie niet in aanmerking komen voor een allogene stamceltransplantatie wordt verondersteld dat de behandeling met decitabine beter wordt verdragen, waardoor er een betere kwaliteit van leven is.

De belangrijkste vraag bij dit onderzoek is of bij AML met decitabine een betere overleving bereikt kan worden dan met de huidige standaardbehandeling (intensieve chemotherapie). Ook wordt onderzocht of de kwaliteit van leven beter is als patiënten met decitabine worden behandeld in plaats van intensieve chemotherapie. Tenslotte wordt gezocht naar biologische kenmerken van de leukemie die succesvolle behandeling met decitabine of met intensieve chemotherapie kunnen voorspellen.

2. Welke behandeling krijgt u?

Als u niet deelneemt aan deze studie krijgt u de standaardbehandeling met intensieve chemotherapie. Als u deelneemt aan deze studie wordt er geloot of u de standaardbehandeling of de behandeling met decitabine krijgt. In alle situaties zal worden gestreefd om bij zoveel mogelijk patiënten de AML onder controle te krijgen en, indien uw medische situatie dit toe laat en een donor beschikbaar is, terugkeer van de ziekte te voorkomen door een allogene stamceltransplantatie uit te voeren.

Standaardbehandeling

De standaardbehandeling bestaat uit 2 tot 4 intensieve chemokuren. Bij deze kuren wordt u opgenomen op de klinische afdeling. Per kuur geldt een opnameduur van ongeveer 4 tot 6 weken.

De eerste 2 kuren bestaan uit de middelen daunorubicine en cytarabine (Ara-C). Deze worden respectievelijk op de eerste 3 en 7 dagen van de kuur toegediend via een infuus in de arm. Inclusief herstelperiode duurt een kuur ongeveer 4 tot 6 weken. Na elke kuur wordt uw beenmerg onderzocht.

Indien na de eerste 2 kuren (bij uitzondering na de eerste kuur) een complete remissie bereikt is volgt, indien uw medische situatie dit toe laat en een donor beschikbaar is, een allogene stamceltransplantatie. Indien dit niet mogelijk is volgt er, in plaats van een allogene stamceltransplantatie, een 3^e en mogelijk 4^e kuur om de kans op het terugkeren van de leukemie verder te verkleinen. Tijdens beide onderhoudskuren worden gedurende de eerste 3 dagen de middelen idarubicine en etoposide en gedurende de eerste 5 dagen het middel cytarabine (Ara-C) toegediend. Inclusief herstelperiode duurt een onderhoudskuur ook 4 tot 6 weken.

De totale duur van de standaardbehandeling bedraagt 12 à 16 weken inclusief de allogene stamceltransplantatie. Als u geen allogene stamceltransplantatie ondergaat en zowel de 3^e als 4^e onderhoudskuur ontvangt, dan bedraagt de totale duur 20 à 24 weken. De exacte duur is vooraf niet te voorspellen omdat deze afhankelijk is van verschillende factoren, waaronder de snelheid waarmee u na de kuren herstelt.

Behandeling met decitabine

Als u ingeloot wordt voor de decitabine arm dan zal u bij de eerste kuur gedurende 10 dagen elke dag decitabine via een infuus in de arm krijgen toegediend. Deze toediening duurt ca. 1 uur. Ongeveer 4 weken na start van de kuur wordt er beenmergonderzoek verricht om het effect van de eerste kuur te beoordelen. Als uw ziekte goed op de behandeling heeft gereageerd, dan zal de tweede kuur bestaan uit 5 dagen decitabine. Als uw ziekte nog onvoldoende op de behandeling heeft gereageerd, dan zal de tweede kuur wederom bestaan uit 10 dagen decitabine.

Ongeveer 4 weken na de start van de 2^e kuur zal opnieuw beenmergonderzoek worden verricht om het effect van de 2^e kuur te beoordelen. Als uw ziekte goed op de behandeling heeft gereageerd, dan zal de derde kuur bestaan uit 5 dagen decitabine. Als uw ziekte nog onvoldoende op de behandeling heeft gereageerd, dan zal ook de derde kuur bestaan uit 10 dagen decitabine.

Het is mogelijk dat er 3 kuren nodig zijn voordat een complete remissie bereikt wordt. Zodra dit het geval is, zal geprobeerd worden om zo snel mogelijk een allogene stamceltransplantatie uit te voeren. Als het niet lukt om een geschikte donor te vinden of er is een andere reden dat u geen allogene stamceltransplantatie kunt of wilt ondergaan dan blijft u afhankelijk van behandeling met decitabine. Deze zal dan langdurig worden voortgezet in het 5 daagse schema totdat de ziekte terugkeert of verdere behandeling te zwaar wordt vanwege bijwerkingen. Bij terugkeer van de ziekte kan overwogen worden de behandeling weer in het 10 daagse schema te geven. Afhankelijk van de bloedwaarden kunnen de tussenliggende periodes tussen de verschillende decitabine kuren worden verlengd tot maximaal 8 weken. Bij uitzondering kan er een 3 daags schema worden gegeven.

In principe vinden de eerste 3 kuren met decitabine om de 4 à 6 weken plaats. De eventuele 4^e, 5^e en 6^e kuur met decitabine vinden ook om de 4 à 6 weken plaats en de 7^e en daarop volgende kuren met decitabine om de 4 à 8 weken. De duur van de periode tussen de kuren wordt vooral bepaald door herstel van de bloedwaarden en uw conditie. In principe kunnen de kuren met decitabine zowel tijdens opname op de klinische afdeling als op de dagbehandeling (met poliklinische controle) worden gegeven. In de praktijk zal de eerste kuur tijdens een opname van minimaal 10 dagen op de klinische afdeling gegeven worden. Afhankelijk van hoe de zieke reageert op de behandeling en de eventuele complicaties van de behandeling kunnen de vervolgekuren zowel klinisch als poliklinisch

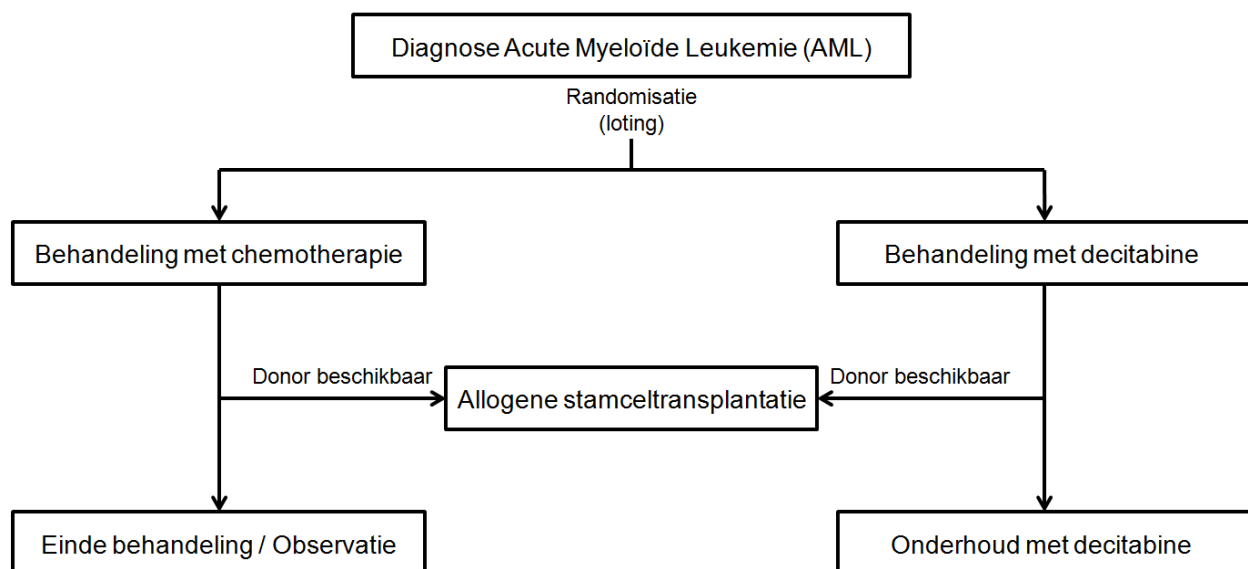
worden gegeven. Poliklinische behandeling betekent dat u de decitabine (in 1 uur) krijgt toegediend op de dagbehandeling en dat u aansluitend weer naar huis gaat.

De totale duur van de behandeling met decitabine is variabel en vooral afhankelijk van de snelheid (aantal kuren) waarmee remissie bereikt wordt en of er wel of geen allogene stamceltransplantatie plaatsvindt. Als u na 3 kuren decitabine in remissie bent, dan wordt de totale behandelduur inclusief allogene stamceltransplantatie geschat op 16 à 20 weken. Indien u niet getransplanteerd wordt, zult u afhankelijk blijven van behandeling met decitabine.

Allogene stamceltransplantatie

Een belangrijk doel van de studie is om bij zoveel mogelijk patiënten een allogene stamceltransplantatie uit te voeren. U wordt hierover later apart geïnformeerd. Deze behandeling vindt plaats in een stamceltransplantatiecentrum en wordt zoals daar gebruikelijk is uitgevoerd.

Als de leukemie na de stamceltransplantatie onverhoopt terugkeert dan kan overwogen worden u (opnieuw) met decitabine te behandelen zoals hierboven is beschreven. Alle patiënten komen hiervoor in aanmerking, dus ook patiënten die eerder met standaard chemotherapie behandeld zijn.



3. Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

Bij deelname aan dit onderzoek zal door randomisatie (loting) worden bepaald of u de standaardbehandeling met intensieve chemotherapie of de behandeling met decitabine krijgt.

Loting is nodig om op onafhankelijke wijze de twee behandelingen met elkaar te kunnen vergelijken. De kans op loting voor één van beide behandelingen is even groot. Uw behandelend arts heeft geen invloed op de loting. Zowel u als uw behandelend arts krijgen de uitslag van de loting te horen.

4. Wat wordt er van u verwacht?

Tijdens het onderzoek vragen wij u de voorschriften van uw behandelend arts goed op te volgen. Het is voor uw veiligheid van belang, dat u zich niet zonder medeweten van uw behandelend arts ergens anders laat behandelen. Informeer uw behandelend arts ook over eventuele veranderingen in uw medicijngebruik. Mogelijk kunnen deze invloed hebben op de medicijnen die u tijdens deelname aan dit onderzoek gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die zonder recept verkrijgbaar zijn. Daarnaast is het ook van belang dat u uw afspraken nakomt.

5. Wat is meer of anders dan de reguliere behandeling(en) die u krijgt?

Het is vooraf niet duidelijk te zeggen of u bij deelname aan dit onderzoek vaker of minder vaak naar het ziekenhuis moet komen. Dit is afhankelijk van hoe uw ziekte zich gedraagt en hoe u op de behandeling reageert. Wel is het zo dat indien u loot voor de behandeling met decitabine u bij de eerste kuren, naar verwachting, minder vaak en minder lang in het ziekenhuis opgenomen hoeft te worden. Meestal kan vanaf de 2^e kuur de medicatie op 5 of 10 achtereenvolgende dagen op de dagbehandeling worden toegediend.

De onderzoeken die gedurende de behandeling worden uitgevoerd, worden normaal gesproken ook standaard gedaan. Om uw medische situatie goed in de gaten te houden, wordt er voor start van de eerste 3, 4 kuren en ook een aantal keren op latere tijdstippen beenmergonderzoek verricht. Dit is normaal bij de behandeling van AML en wordt ook gedaan als u niet mee doet met dit onderzoek. In het kader van dit onderzoek worden geen extra beenmergpuncties uitgevoerd, wel wordt bij de beenmergpuncties voor start van de behandeling en als de ziekte eventueel terugkeert extra beenmerg afgenomen.

Afname van extra lichaamsmateriaal

Naast het extra beenmerg dat we, tijdens beenmergpuncties die toch al plaatsvinden, willen afnemen, vragen wij u ook toestemming om op enkele momenten tijdens een geplande bloedafname wat extra bloed bij u af te nemen. Een enkele keer kan het voorkomen dat u hiervoor extra geprikt moet worden. Verder willen we graag 2 ml speeksel ("in potje spugen") van u ontvangen. In onderstaande tabel staan de verschillende afnames van extra beenmerg, bloed en speeksel bij dit onderzoek samengevat.

Moment tijdens het onderzoek	Lichaamsmateriaal	Verplicht
Voor start behandeling	Beenmerg (ca. 5 ml) Bloed (ca. 10 ml) Speeksel (ca. 2 ml)	Ja Ja Nee
Patiënten in arm met decitabine:		
- Voor start eerste kuur	Bloed (ca. 30 ml)	Nee
- Direct na eerste kuur	Bloed (ca. 30 ml) – Mogelijk extra bloedprik	Nee
Terugkeer van de ziekte	Beenmerg (ca. 5 ml) Bloed (ca. 10 ml)	Nee Nee

Het afstaan van extra bloed en beenmerg voor start van de behandeling is verplicht. Het kan zijn dat u eerder hiervoor om toestemming is gevraagd en dat deze materialen reeds bij u afgenomen zijn. Indien dit niet zo is en u dit ook niet wilt, dan kunt u helaas niet deelnemen aan dit onderzoek. De overige extra afnames zijn optioneel. Als u hier niet aan mee wilt werken, kunt u nog altijd deelnemen. U kunt op het toestemmingsformulier uw keuze kenbaar maken.

Wat voor onderzoeken worden er met het extra afgenomen lichaamsmateriaal uitgevoerd?

Met het voor de start van de behandeling afgenomen bloed en beenmerg worden de moleculaire afwijkingen in de leukemiecellen uitgebreider in kaart gebracht dan gebruikelijk. Hierdoor kunnen we verschillende typen van AML onderscheiden. Na afloop van dit onderzoek kan dan vastgesteld worden welke behandeling het beste bij een bepaald type AML gegeven kan worden. Omdat dit de belangrijkste vraagstelling bij dit onderzoek is, is deze extra afname van bloed en beenmerg verplicht. Als u bereid bent speeksel af te staan, dan wordt gekeken of de in de leukemiecellen gevonden moleculaire afwijkingen ook in andere lichaamscellen voorkomen.

Met het bloed dat we bij patiënten die loten voor de arm met decitabine voor en direct na de eerste kuur afnemen, willen we de werking van decitabine nader bestuderen. Met het extra bloed en beenmerg dat we bij terugkeer van de ziekte afnemen, willen we de moleculaire afwijkingen in de leukemiecellen vergelijken met die bij diagnose vastgesteld zijn.

De extra afgenomen lichaamsmaterialen worden naar gespecialiseerde laboratoria van het Radboudumc te Nijmegen en het Universitair Medisch Centrum te Freiburg (Duitsland) gestuurd. We vragen u apart toestemming om het lichaamsmateriaal en DNA, wat na deze onderzoeken overblijft, voor onbepaalde tijd te mogen bewaren voor toekomstig nader wetenschappelijk onderzoek naar genetische kenmerken van leukemie en meting van kleine hoeveelheden overgebleven leukemiecellen. Deze onderzoeken zijn bedoeld om de kennis over de behandeling en diagnose van leukemie verder te verbeteren. U wordt over deze toekomstige onderzoeken en bevindingen niet apart geïnformeerd. Als u niet wilt dat uw lichaamsmateriaal bewaard wordt voor nader onderzoek, dan kunt u nog altijd deelnemen aan dit onderzoek.

Onderzoek kwaliteit van leven / biologische leeftijd

Afhankelijk van de loting en of u wel of geen allogene stamceltransplantatie ondergaat, wordt u op maximaal 5 momenten gevraagd om enkele vragenlijsten in te vullen en een paar eenvoudige bewegingstesten te ondergaan om uw fitheid te testen (10 seconden zonder ondersteuning staan, opstaan vanuit een stoel en de tijd die u nodig heeft om 3 of 4 meter te lopen). Hiermee willen wij uw kwaliteit van leven en biologische leeftijd vaststellen. We verwachten immers dat de behandeling met decitabine minder bijwerkingen geeft, maar zullen dit wel moeten aantonen. Deelname aan deze onderzoeken is verplicht. Indien u dit niet wilt, kunt u niet deelnemen aan dit onderzoek.

6. Wat zijn de andere mogelijke behandelingen?

Uw behandelend arts is op de hoogte van uw situatie en kan u over andere mogelijke behandelingen informeren.

7. Welke bijwerkingen kunt u verwachten?

De meestvoorkomende bijwerkingen van de standaardbehandeling met intensieve chemotherapie en de behandeling met decitabine staan vermeld in bijlage 4.

Niet alle bekende bijwerkingen staan in deze bijlage vermeld. Het is ook niet zo dat alle genoemde bijwerkingen met zekerheid bij elke patiënt op zullen treden. Daarnaast is het mogelijk dat er bijwerkingen optreden die nog niet bekend zijn. Wanneer u klachten krijgt, vragen wij u dit altijd aan uw behandelend arts te melden, ook als u zelf denkt dat het geen bijwerking van het onderzoek is. Bij ernstige klachten moet u onmiddellijk contact opnemen met uw behandelend arts.

Vruchtbaarheid - Schade voor het (ongeboren) kind

Alle behandelingen van leukemie hebben mogelijk invloed op de vruchtbaarheid en kunnen schade veroorzaken aan het ongeboren kind.

Bent u een man? Dan mag u tijdens en tot 6 maanden na de behandeling van de AML geen kind verwekken. Decitabine en chemotherapie kunnen uw sperma aantasten. Uw behandelend arts zal met u de meest geschikte voorbehoedmiddelen bespreken. Wordt uw partner toch zwanger in de onderzoeksperiode? Neem dan direct contact op met uw behandelend arts. Het kan zijn dat dit onderzoek gevolgen heeft voor het ongeboren kind.

8. Wat zijn de mogelijke voor- en nadelen van deelname aan dit onderzoek?

Op basis van eerder uitgevoerde studies denken en hopen wij dat leukemie bij ouderen beter is te behandelen met decitabine. Wij kunnen u echter niet garanderen dat dit daadwerkelijk zo is. Dat moet deze studie juist gaan uitwijzen. Het onderzoek kan nuttige gegevens voor de toekomst opleveren.

Behandeling met decitabine heeft minder bijwerkingen dan de standaardbehandeling met intensieve chemotherapie. Zie hiervoor bijlage 4. U hoeft hier ook minder vaak en minder lang voor opgenomen te worden. We verwachten dan ook dat meer patiënten die met decitabine behandeld worden een allogene stamceltransplantatie kunnen ondergaan dan het geval is bij patiënten die de intensieve chemotherapie ontvangen. Nadeel is dat nog niet voldoende bekend is of decitabine bij alle patiënten met AML net zo effectief is als intensieve chemotherapie. Ook is het zo dat als een stamceltransplantatie niet mogelijk is, u afhankelijk blijft van het middel decitabine. Het is dan niet wenselijk om met de behandeling te stoppen.

Bij de standaardbehandeling is een stamceltransplantatie niet perse noodzakelijk. Het is wel de beste manier om genezing te bereiken. Na het bereiken van een complete remissie kan echter ook voor een afwachtend beleid gekozen worden. Omdat intensieve chemotherapie vaak gepaard gaat met bijwerkingen, is ook niet altijd zeker dat u medisch gezien voor een stamceltransplantatie in aanmerking komt.

9. Wat gebeurt er als u niet wenst deel te nemen aan dit onderzoek?

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig. Wat u ook besluit, het zal geen gevolgen hebben voor uw behandeling en verzorging of begeleiding van uw familie. Als u

besluit niet mee te doen, hoeft u verder niets te doen. U hoeft niets te tekenen. U hoeft ook niet te zeggen waarom u niet wilt meedoen. U krijgt gewoon de behandeling die u anders ook zou krijgen.

Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en toch stoppen, ook tijdens het onderzoek. Als u tussentijds wilt stoppen, geef dit dan wel aan bij uw behandelend arts, zodat u het gebruik van de geneesmiddelen op een veilige manier kunt stoppen. Uw behandelend arts zal de mogelijke behandelopties met u bespreken.

10. Wat gebeurt er als het onderzoek is afgelopen?

Het onderzoek is voor u afgelopen als de behandeling voltooid is en als de daar op volgende controlevisites afgelopen zijn. In het kader van dit onderzoek vragen wij u tot maximaal 8 jaar na het starten van de behandeling onder controle te blijven in ons ziekenhuis of in het ziekenhuis waar de stamceltransplantatie heeft plaatsgevonden.

Het kan zijn dat uw behandelend arts uw behandeling eerder stopt, bijvoorbeeld omdat u te veel last heeft van bijwerkingen of de behandeling niet het gewenste effect heeft. Uw behandelend arts zal de andere mogelijke behandelopties dan met u bespreken. Ook de EORTC kan besluiten om het onderzoek te stoppen, omdat er nieuwe informatie bekend wordt over uw ziekte of de behandeling.

11. Bent u verzekerd wanneer u aan het onderzoek meedoet?

Voor iedere patiënt die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade als gevolg van het onderzoek. Informatie hierover kunt u vinden in bijlage 5.

12. Wordt u geïnformeerd als er tussentijds voor u relevante informatie over het onderzoek bekend wordt?

Het onderzoek zal zo nauwkeurig mogelijk volgens plan verlopen. Maar de situatie kan veranderen. Bijvoorbeeld door de manier waarop u op de behandeling reageert, of door nieuwe informatie. Als dat zo is, bespreekt uw arts dat direct met u. U beslist dan zelf of u met het onderzoek wilt stoppen of doorgaan. Als uw veiligheid of welbevinden in gevaar is, stopt uw behandelend arts direct met het onderzoek.

13. Wat gebeurt er met uw gegevens en lichaamsmateriaal?

In de brochure “Medisch-wetenschappelijk onderzoek” vindt u informatie over wat er met uw gegevens gebeurt. Naast het lokale onderzoeksteam, hebben ook medewerkers en afgevaardigden van de EORTC, de medisch-ethische toetsings-commissie en de Inspectie voor de Gezondheidszorg inzage in uw gegevens. Deze mensen controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar is. In sommige ziekenhuizen zullen datamanagers van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) inzage hebben in uw gegevens om deze te registreren voor dit onderzoek. Uw gegevens worden vertrouwelijk behandeld.

Uw medische gegevens zullen tot maximaal 8 jaar na start van uw behandeling worden geregistreerd. Bij deze registratie worden uw persoonlijke gegevens vervangen door een codenummer. Enkel uw behandelend arts en de bij dit onderzoek betrokken medewerkers in dit

ziekenhuis kunnen dit codenummer naar u terug herleiden. Alle gegevens zullen tot tenminste 20 jaar na afloop van het onderzoek worden bewaard.

Lichaamsmaterialen die tijdens dit onderzoek worden verzameld, worden verstuurd naar de eerder in deze brief genoemde EORTC laboratoria. Voordat het lichaamsmateriaal verstuurd wordt, wordt het ook gecodeerd zoals hierboven beschreven. Het laboratoriumpersoneel heeft geen toegang tot uw persoonsgegevens.

14. Wordt uw huisarts en/of behandelend specialist geïnformeerd bij deelname?

Uw behandelend arts informeert hen schriftelijk dat u meedoet aan het onderzoek. Dit is van belang voor uw eigen veiligheid. Indien u dit niet wilt, dan is deelname niet mogelijk.

15. Zijn er extra kosten/is er een vergoeding wanneer u besluit aan dit onderzoek mee te doen?

Aan deelname aan dit onderzoek zijn geen kosten verbonden. U krijgt geen vergoeding voor deelname en reiskosten.

16. Welke medisch-ethische toetsingscommissie heeft dit onderzoek goedgekeurd?

De Medisch Ethische Toetsingscommissie Zuidwest Holland heeft dit onderzoek goedgekeurd.

17. Wilt u verder nog iets weten?

Natuurlijk heeft u tijd nodig om erover na te denken of u aan dit onderzoek wilt meedoen. Ook zult u er waarschijnlijk met anderen over willen praten. Hiervoor krijgt u uiteraard de gelegenheid.

Mocht u verdere vragen hebben, dan kunt u die voorleggen aan uw behandelend arts of aan prof.dr. G.A. Huls, de onderzoeker van deze studie in dit ziekenhuis. Zij zijn bereikbaar via telefoonnummer 050-3612354. Bij spoedgevallen buiten kantooruren kunt u contact opnemen met de dienstdoend hematoloog via telefoonnummer 050-3616161.

Als u voor of tijdens het onderzoek nog vragen heeft die u liever niet aan uw behandelend arts stelt, kunt u contact opnemen met een onafhankelijk arts, die zelf niet bij het onderzoek betrokken is. Prof.dr. J.A. Gietema, medisch oncoloog, is de onafhankelijk arts van deze studie. Hij is bereikbaar via telefoonnummer 050-3612821.

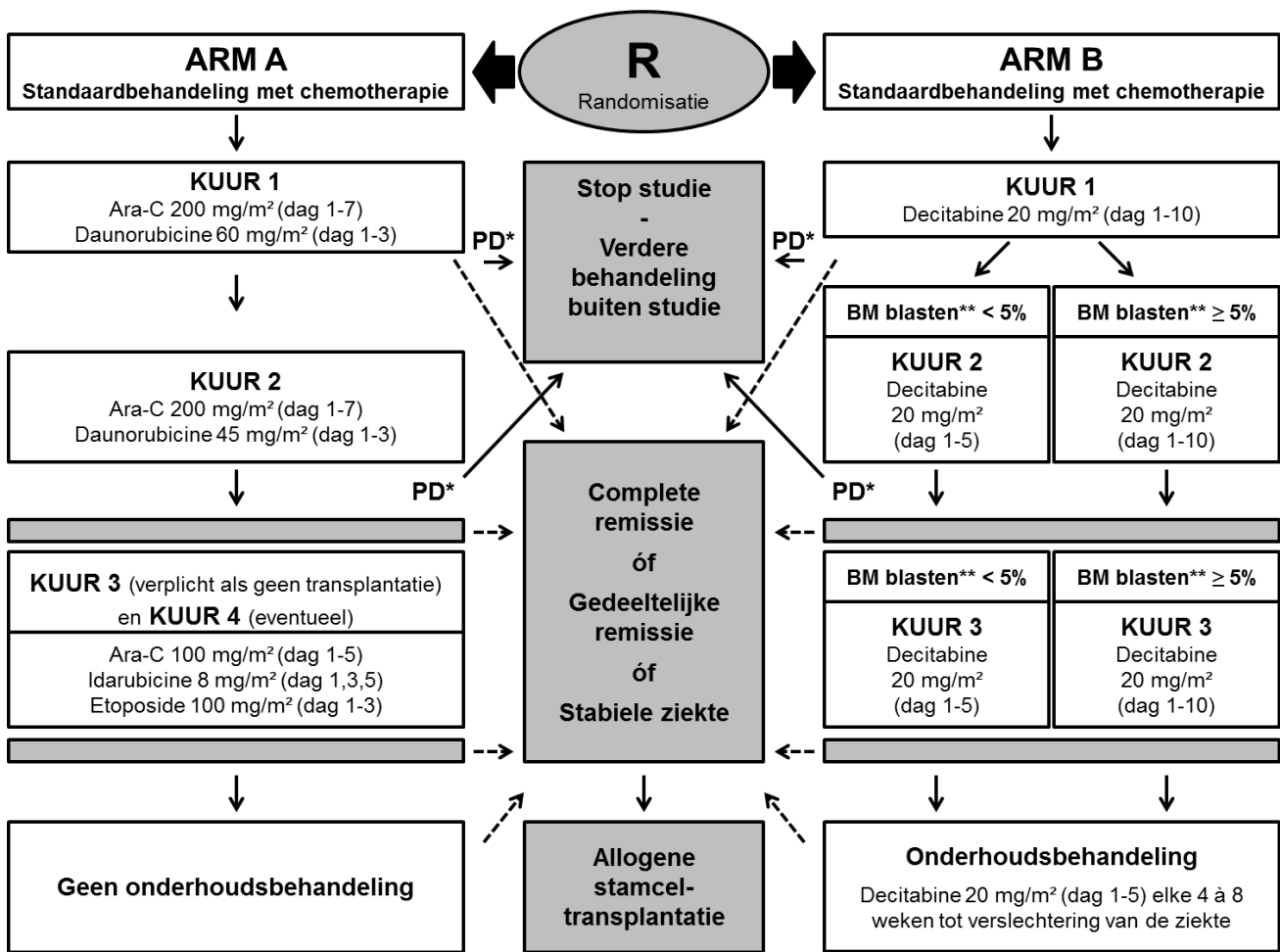
Als u niet tevreden bent over het onderzoek of de behandeling dan kunt u een klacht indienen. U kunt hiervoor contact opnemen met uw behandelend arts of de onafhankelijke klachtencommissie van het UMCG, via telefoonnummer 050-3613300.

Ondertekening toestemmingsverklaring

Als u besluit om aan het onderzoek mee te doen, vragen wij u het toestemmingsformulier in tweevoud te ondertekenen. Eén exemplaar is voor uzelf en het andere exemplaar is voor de behandelend arts. Door ondertekening van deze toestemmingsverklaring stemt u in met deelname aan dit onderzoek. U kunt altijd nog beslissen om met deelname te stoppen. Uw behandelend arts zal het formulier eveneens ondertekenen en bevestigt daarmee dat u bent geïnformeerd over het onderzoek en dat u deze informatiebrief heeft ontvangen.

Bijlagen:

1. KWF brochure "Acute leukemie"
2. Brochure "Medisch-wetenschappelijk onderzoek"
3. Behandelingschema
4. Bijwerkingen
5. Informatie over de verzekering
6. Toestemmingsverklaring

Behandelschema

Verklaring afkortingen:

- PD*: Verslechtering van de ziekte.
- BM blasten**: Percentage leukemiecellen in het beenmerg.

Bijwerkingen

Zowel bij de standaardbehandeling met intensieve chemotherapie als bij de behandeling met decitabine wordt de bloedaanmaak onderdrukt. Daardoor zullen bloedplaatjes, witte en rode bloedcellen naar lage waarden dalen, maar soms zijn deze waarden als gevolg van de leukemie bij voorbaat al sterk verlaagd. Een verlaagde bloedaanmaak geeft de volgende risico's:

- Als gevolg van verlaging van het aantal witte bloedcellen: Verschillende soorten infecties zoals longontsteking, urineweginfectie, bijholteontsteking, sepsis (bloedinfectie), koude rillingen en koorts.
- Als gevolg van verlaging van het aantal bloedplaatjes: Kleine huidbloedingen, bloedneus, tandvleesbloedingen en zeer zeldzaam een maag- of hersenbloeding.
- Als gevolg van verlaging van het aantal rode bloedcellen: Klachten passend bij bloedarmoede zoals bleekheid, vermoeidheid en zwakte, kortademigheid, duizeligheid en verminderde werking van het hart.

In alle gevallen worden in de periode waarin de witte bloedcellen lager zijn voorzorgsmaatregelen genomen om u te beschermen tegen infecties. Bij koorts worden kweken afgenomen en laagdrempelig antibiotica gegeven. Zo nodig worden transfusies met rode bloedcellen en bloedplaatjes gegeven om ernstige bloedarmoede respectievelijk bloedingen te voorkomen. Het is belangrijk dat u klachten van bloedingen en koorts meldt, omdat deze levensbedreigend kunnen zijn.

Overige bijwerkingen behandeling met intensieve chemotherapie

Naast onderdrukking van de bloedaanmaak hebben de middelen die bij de standaardbehandeling met intensieve chemotherapie gegeven worden met name invloed op alle weefsels met snelle celdeling. Daardoor ontstaat ontsteking van de slijmvliezen (waardoor misselijkheid, diarree, ontsteking / zweren in de mond) en haaruitval.

Idarubicine en daunorubicine kunnen de pompfunctie van het hart nadelig beïnvloeden. Hierdoor kunnen klachten optreden van kortademigheid of kunt u extra vocht vasthouden. Cytarabine (Ara-C) kan leverfunctiestoornissen, huidafwijkingen (roodheid, branderigheid), diarree, buikkrimp, koorts of branderige pijnlijke ogen geven. In een enkel geval kunnen longafwijkingen optreden of klachten van sufheid, onzeker lopen dan wel bewegen of moeilijk praten. Deze laatste bijwerkingen zijn bij de dosering cytarabine (Ara-C) die gebruikt wordt zeer zeldzaam. Etoposide kan misselijkheid, diarree en slijmvliesontstekingen geven.

Ook een allergische reactie op de medicatie is mogelijk. Kenmerken hiervan zijn roodheid, blozen en een jeukende huid. Bij een ernstige allergische reactie worden ook huiduitslag, zwellingen (gezicht, lippen, tong of andere delen van het lichaam) en ademhalingsproblemen (kortademigheid, piepende ademhaling, moeite met ademen) gezien. Waarschuw bij kenmerken van een allergische reactie direct een arts, omdat deze levensbedreigend kan zijn.

Verder voorkomende bijwerkingen zijn: Rode verkleuring van de urine, een hoog urinezuur gehalte in het bloed (gevolg van afbraak van kankercellen), pijnlijke spieren en botten, ontsteking van het hartzakje (pericarditis), hoofdpijn, keelpijn, uitdroging, verandering van smaak, obstipatie, moeite met plassen, vorming van bloedstolsels, duizeligheid, verwarring (komt vaker voor bij lever- en nierproblemen), stuipen, persoonlijkheidsveranderingen, oogafwijkingen (rode en pijnlijke ogen, gevoeligheid voor licht, veranderd gezichtsvermogen, tranende ogen, heen en weer bewegende ogen), afwijkende bloeddruk (zowel verhoogd als verlaagd) en hartschade met hartritmestoornissen als gevolg.

Overige bijwerkingen behandeling met decitabine

Bij de in deze studie gebruikte dosering decitabine (20 mg/m² lichaamsoppervlak) is de hierboven beschreven onderdrukking van de bloedaanmaak de meest voorkomende bijwerking. In tegenstelling tot intensieve chemotherapie heeft decitabine geen effect op weefsels met snelle celdeling, waardoor er in verhouding weinig bijwerkingen zijn en er geen invloed is op uw haargroei. Omdat aan deze studie veel Europese landen meedoen, is het wettelijk verplicht u over alle bijwerkingen die ooit geregistreerd zijn voor decitabine te informeren. Dit zijn:

- Bij meer dan 10% van de patiënten: Zwelling van de enkels (perifeer oedeem), hoofdpijn, misselijkheid en braken, diarree, ontsteking van mond en lippen, constipatie (verstopping) en buikpijn, verminderde eetlust, hoesten, verlaagde bloedzouten, verlaagde bloedeiwitten en verhoogde bloedsuikerspiegel.
- Bij 1 tot 10 % van de patiënten: Zweren van tong of lip, slapeloosheid, haaruitval, rode huid, verhoogde bloeddruk, onregelmatig hartritme, gewichtsverlies, verandering van lever- en nierfuncties, spierpijn (met name rug), gewrichtspijn en borstpijn.
- Bij minder dan 1 % van de patiënten: Ernstige allergische reactie, septische shock (lage bloeddruk als gevolg van bloedinfectie), Sweet syndroom (syndroom met verhoogd aantal witte bloedcellen, rode huidplekken en koorts).

Met betrekking tot bovenstaande dient opgemerkt te worden dat de genoemde maag- en darmklachten (misselijkheid, ontsteking van de mond, diarree) veel minder vaak en in minder ernstige vorm voorkomen bij decitabine dan bij de standaardbehandeling met intensieve chemotherapie het geval is. In de gepubliceerde gegevens over het in deze studie gebruikte behandelingschema en de hiermee reeds opgedane ervaring van het Radboudumc (meer dan 30 patiënten), had geen van de patiënten medicijnen tegen misselijkheid nodig. In deze studie krijgen patiënten in de behandelarm met decitabine daarom ook niet standaard anti-misselijkheids medicijnen voorgeschreven (in tegenstelling tot de standaardbehandeling met intensieve chemotherapie arm). Het weinig voorkomen van maag- en darmklachten is één van de belangrijkste redenen om deze studie uit te voeren.

Informatie over de verzekering

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek, heeft de “European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)” 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:	Allianz Global Corporate & Specialty SE
Adres:	Coolsingel 139 3001 AS ROTTERDAM The Netherlands
Telefoonnummer (1):	+31 (0) 88 577 1879
Telefoonnummer (2):	+31 (0) 88 577 3948
E-mail:	claimsagcs.nl@allianz.com
Polisnummer:	NLL000797
Contactpersoon:	Gitta Hilboesen

De verzekering biedt een dekking van maximaal € 650.000 per proefpersoon en maximaal € 5.000.000 voor het hele onderzoek en maximaal € 7.500.000 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.

Toestemmingsverklaring

Voor deelname aan het wetenschappelijk onderzoek:

“Vergelijking van 10-daagse behandeling met decitabine versus standaard chemotherapie (“3+7”) gevolgd door allogene stamceltransplantatie bij patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) van 60 jaar en ouder: een gerandomiseerde fase III studie van de EORTC leukemie groep, CELG, GIMEMA en Duitse MDS studiegroep”

Ik heb de informatie voor de proefpersoon gelezen. Ik begrijp de informatie. Ik kon aanvullende vragen stellen. Mijn vragen zijn genoeg beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.

Ik weet dat mijn deelname helemaal vrijwillig is. Ik kan op ieder moment beslissen om toch niet mee te doen, zonder dat ik daarvoor een reden hoeft te geven.

Ik geef toestemming om mijn huisarts en specialist(en) die mij behandelen te vertellen dat ik meedoe aan dit onderzoek.

Ik weet dat sommige mensen mijn gegevens kunnen inzien. Dit zijn de mensen die vermeld staan in de brochure “Medisch-wetenschappelijk onderzoek” (bijlage 1) en deze informatiebrief. Ik geef toestemming om mijn gegevens te verwerken voor de doelen zoals die in deze informatiebrief staan.

Ik geef toestemming om mijn gegevens gedurende minimaal 20 jaar na afloop van het onderzoek te bewaren.

Ik geef toestemming voor deelname aan het aanvullend onderzoek naar kwaliteit van leven en biologische leeftijd.

Ik geef toestemming voor het afnemen van extra beenmerg en bloed voor start van de behandeling ten behoeve van het bij deze studie horende wetenschappelijk onderzoek.

Ik geef **WEL / GEEN (doorhalen wat niet van toepassing is)** toestemming om voor start van de behandeling speeksel en om tijdens en na de behandeling extra bloed en beenmerg ten behoeve van het bij deze studie horende wetenschappelijk onderzoek af te nemen zoals beschreven in deze informatiebrief. Ik weet dat dit niet verplicht is om aan dit onderzoek deel te kunnen nemen.

Ik geef **WEL / GEEN (doorhalen wat niet van toepassing is)** toestemming om mijn DNA en lichaamsmateriaal voor onbepaalde tijd te bewaren en om dit in de toekomst eventueel te gebruiken voor aanvullend onderzoek naar leukemie. Ik weet dat ik hier verder niet over wordt geïnformeerd en dat dit niet verplicht is om aan dit onderzoek deel te kunnen nemen.

Ik ben bereid om mee te doen aan het onderzoek.

Naam patiënt: _____

Handtekening: _____ Datum : __ / __ / __

Ik verklaar hierbij dat ik deze patiënt volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek. Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die de toestemming van de patiënt zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger): _____

Handtekening: _____ Datum: __ / __ / __

Aanvullende informatie is gegeven door (indien van toepassing):

Naam: _____ Functie: _____

Handtekening: _____ Datum: __ / __ / __