



Deelnemers-informatie Stichting PLN website - <http://hartspierziektepln.nl/>

**Betreffende: Onderzoek naar het effect van eplerenone bij presymptomatische dragers van de PLN p.Arg14del mutatie (i-PHORECAST studie)**

Geachte mevrouw/mijnheer,

Aanvullend op de informatie verschaft tijdens de 2 PLN-informatiedagen (2014 te Utrecht; 2015 te Leeuwarden) willen we u via deze weg graag informeren en aansporen contact met ons op te nemen m.b.t. een studie die momenteel plaatsvindt in Nederland (in 4 centra: het Universitair Medisch Centrum Groningen UMCG, als coördinerend centrum, het Antonius ziekenhuis in Sneek, het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) en het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam (AMC)) bij dragers van de p.Arg14del mutatie in het fosfolamban-gen (*PLN*).

Het is bekend dat verlittekening van hartspierweefsel en het ontwikkelen van een hartspierziekte kunnen optreden, daarom is het belangrijk dat u regelmatig ter controle komt. Er is momenteel helaas nog geen behandeling die de ziekteontwikkeling kan remmen bij dragers van deze mutatie. Eplerenone (Inspra<sup>R</sup>) is een medicament dat verlittekening tegengaat. Dit medicijn wordt al bij andere hartziekten gebruikt, met name hartfalen. Wij willen onderzoeken of dit medicijn de ziekteontwikkeling bij uw mutatie in het *PLN*-gen kan remmen.

Dergelijk onderzoek is alleen mogelijk met de medewerking van 'proefpersonen', hetzij patiënten of gezonde vrijwilligers. Graag vragen wij uw hulp om aan dit onderzoek mee te werken waarin we het effect van een bestaand medicijn willen evalueren. Deelname is vanzelfsprekend geheel vrijwillig en alle studie-gerelateerde kosten worden door ons vergoed.

U komt in aanmerking als u o.a.:

- drager bent van de PLN p.Arg14del mutatie
- tussen de 18 en 65 jaar oud bent
- nog geen hart-medicatie neemt en geen inwendige defibrillator (ICD) heeft

Er zijn nog een aantal voorwaarden, die we graag samen met u willen bekijken.

Mocht u na het lezen van bovenstaande informatie vragen hebben, uitgebreidere informatie wensen of mogelijkheden willen bekijken voor deelname dan kunt u altijd contact opnemen met de uitvoerders van het onderzoek, drs. W.P. te Rijdt, drs. E. Hoorntje of prof. dr. M.P. van den Berg (zie contactgegevens cfr. infra).

Indien u nadere informatie wenst onafhankelijk van de uitvoerders van het onderzoek dan kunt u contact opnemen met dr. Maass (zie contactgegevens onderaan deze brief). Dr. Maass is niet direct bij het onderzoek betrokken.

Hieronder vindt u ook de uitgebreidere informatiebrief over 'Onderzoek naar het effect van eplerenone bij presymptomatische dragers van de PLN p.Arg14del mutatie (i-PHORECAST studie)'.

-- INGEZONDEN STUKKEN, 15 februari 2016 --



drs. W.P. te Rijdt,  
onderzoeksarts afd. cardiologie & klinische genetica  
w.p.te.rijdt@umcg.nl  
telefoon 050-3615340 (via secretariaat)

drs. E. T. Hoorntje  
onderzoeksarts afd. cardiologie & klinische genetica  
e.t.hoorntje@umcg.nl  
telefoon 050-3615340 (via secretariaat)

Prof. dr. M.P. van den Berg,  
cardioloog en hoofdonderzoeker  
m.p.van.den.berg@umcg.nl  
Telefoon 050-3611327 (secretariaat)

Dr. A.H. Maass  
cardioloog en onafhankelijk arts  
a.h.maass@umcg.nl  
telefoonnummer 050-3612355 (secretariaat)

## INFORMATIE TEN BEHOEVE VAN PROEFPERSONEN:

### **Onderzoek naar het effect van eplerenone bij presymptomatische dragers van de PLN p.Arg14del mutatie (i-PHORECAST studie)**

Geachte mevrouw/mijnheer,

U bent in dit ziekenhuis onder behandeling voor een (p.Arg14del) mutatie in het fosfolamban-gen (de gebruikelijke en hierna gebruikte afkorting is *PLN*-gen). Dit kan leiden tot een hartspierziekte met hartfalen en hartritmestoornissen. Zoals in alle academische ziekenhuizen is er ook in het Universitair Medisch Centrum Groningen veel aandacht voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. Hierdoor kunnen ziekten beter begrepen en behandeld worden. Ook binnen de cardiologie wordt veel onderzoek verricht, onder andere naar genen betrokken bij erfelijke hartspierziekten. Dergelijk onderzoek is alleen mogelijk met de medewerking van 'proefpersonen', hetzij patiënten of gezonde vrijwilligers. Graag vragen wij uw hulp om aan een onderzoek mee te werken waarin we het effect van een bestaand medicijn willen evalueren. Dit heeft als doel de ziekte-ontwikkeling bij dragers van deze *PLN*-gen mutatie te remmen. Uw deelname is geheel vrijwillig.

Als u deze informatie gelezen hebt en hierover nog vragen hebt kunt u die met uw onderzoeksarts bespreken. Als u vindt dat u voldoende informatie hebt kunt u beslissen of u aan het onderzoek wilt deelnemen.

#### **Wat is het doel van het onderzoek?**

Zoals u misschien al bekend is, is er momenteel helaas nog geen behandeling die de ziekte-ontwikkeling kan remmen bij uw mutatie in het *PLN*-gen. Het is bekend dat bindweefselvorming (fibrose) van hartspierweefsel en het ontwikkelen van een hartspierziekte kunnen optreden, daarom is het belangrijk dat u regelmatig ter controle komt. Eplerenone (Inspra<sup>R</sup>) is een medicament dat bindweefselvorming tegengaat. Dit medicijn wordt al bij andere hartziekten gebruikt, met name hartfalen. Wij willen onderzoeken of dit medicijn de ziekte-ontwikkeling bij uw mutatie in het *PLN*-gen kan remmen, dit is echter niet bewezen. Om dit te onderzoeken willen we eplerenone geven aan dragers van deze specifieke *PLN*-gen mutatie die tot dusver nog geen klachten hiervan hebben, in de hoop aan te tonen dat dit de ziekte-ontwikkeling remt.

#### **Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?**

##### *Opzet van het onderzoek*

Het onderzoek zal plaatsvinden bij ongeveer 150 *PLN* (p.Arg14del) mutatie-dragers in 4 verschillende ziekenhuizen: het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG, als coördinerend centrum), het Antonius ziekenhuis in Sneek, het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) en het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam (AMC). Voorwaarde voor deelname aan het onderzoek is dat deze mutatie-dragers tot dusver hiervan nog geen klachten hebben. De patiënten die aan het onderzoek deelnemen worden in 2 groepen verdeeld. Deze groepen moeten goed vergelijkbaar zijn. Door de resultaten onderling te vergelijken kunnen we de werkzaamheid van eplerenone nagaan.

Alle deelnemers zullen worden vervolgd en behandeld volgens het normale protocol zoals dat staat beschreven in onze richtlijnen. De helft van de deelnemers zal hierbovenop gedurende de studieperiode het medicijn eplerenone (Inspra<sup>R</sup>) krijgen. Om bevoordeling bij arts of patiënt te voorkomen wordt randomisatie toegepast, dat wil zeggen dat de toekenning in welke groep u komt (eplerenone versus geeneplerenone) door loting tot stand komt.

De onderzoeksduur is drie jaar.

Na afloop van deze periode vergelijken wij de resultaten van de beide groepen en kunnen wij tot de conclusie komen of eplerenone inderdaad de ziekteontwikkeling afremt.

### **Wat is anders dan de reguliere behandeling die u krijgt?**

Zoals hierboven beschreven zal de helft van de deelnemers het medicijn eplerenone (Inspra<sup>R</sup>) krijgen. Dit zal gedurende de hele studie-duur voortgezet worden. In het kader van het onderzoek wordt jaarlijks, gedurende de studieduur, bloedanalyse verricht. Per keer wordt er ongeveer 20 ml bloed afgenomen.

Voor de proefpersonen die eplerenone nemen wordt daarnaast nog een extra bloedafname gepland na 1 week na start van dit medicijn (duur: ongeveer 5 minuten).

Dit alles staat ter verduidelijking in het onderstaande schema weergegeven. Deze bloed-analyses worden elk jaar opnieuw uitgevoerd in combinatie met onderzoeken die bij u worden verricht voor de gebruikelijke zorg. In de onderstaande tabel staat daarnaast ook de gebruikelijke zorg aan dragers van uw *PLN* mutatie.

<b>Extra handelingen in het kader van het onderzoek</b>	Bezoek 1 inclusie	bezoek 2 1 week*	bezoek 3 1 jaar	bezoek 4 2 jaar	bezoek 5 3 jaar
Start Eplerenone 25/50 mg*	x				
Eplerenone behandeling*		x	x	x	x
Bloed analyse	x	x	x	x	x

\* deze handelingen gelden enkel voor de proefpersonen die Eplerenone nemen

Voor het onderzoek is het noodzakelijk dat uw medisch dossier wordt ingezien. Er kunnen gegevens worden opgevraagd die voor het onderzoek noodzakelijk zijn.

Ook tijdens het onderzoek willen de onderzoekers bijhouden hoe het met u gaat. Het doel hiervan is goed bij te houden of er eventueel sprake is van ontwikkeling van ziekte-tekens die bij uw *PLN-gen* mutatie kunnen horen. U hoeft hiervoor geen extra onderzoek te ondergaan; deze gegevens zullen worden afgestemd met de behandelend arts.

Uw onderzoeksgegevens en het afgenomen materiaal willen we voor maximaal 15 jaar bewaren. De reden hiervoor is dat we met nieuwe inzichten in de toekomst de mogelijkheid houden om aanvullend onderzoek te doen.

### **Wat zijn mogelijke voor- en nadelen van deelname aan dit onderzoek?**

#### *Voordelen*

Indien u in de groep komt die het medicijn eplerenone krijgt dan willen we onderzoeken of dit de ziekte-ontwikkeling kan vertragen, dit is echter niet bewezen. De kennis die de onderzoekers opdoen dankzij uw deelname zal zo in de toekomst van nut kunnen zijn voor de behandeling van u en andere dragers van dezelfde mutatie in het *PLN-gen*.

#### *Nadelen van het onderzoek, risico's en ongemakken*

De nadelen van dit onderzoek zijn minimaal.

In het kader van het onderzoek wordt jaarlijks, gedurende de studieduur, bloedanalyse verricht. Bloedafnames in het kader van dit onderzoek zijn niet anders dan bloedafnames die standaard door laboratoria worden verricht. Er kan zich op de plaats van het aanprikken van het bloedvat een blauwe huidverkleuring voordoen, die spontaan weer zal wegtrekken.

Indien u in de groep komt die het medicijn eplerenone krijgt dan kan dit, naast de bovenbeschreven voordelen, bij erg zieke mensen voor een (tijdelijke) nierfunctieachteruitgang zorgen. Om dit goed in de gaten te houden zal een week nadat u gestart bent met dit medicijn een aanvullend bloedonderzoek plaatsvinden met controle van het kalium en nierfunctie.

Daarnaast zal tijdens de daaropvolgende jaarlijkse bloedafnames ook het kalium en de nierfunctie in het bloed gecontroleerd worden. Bij achteruitgang van de nierfunctie zullen we de dosis van eplerenone aanpassen waarna de nierfunctie herevalueren.

### **Bedenktijd**

Natuurlijk zult u tijd nodig hebben om erover na te denken of u aan dit onderzoek wilt meewerken. Ook zult u waarschijnlijk met anderen over deelname willen praten. Hiervoor krijgt u uiteraard de gelegenheid. Wij sturen u deze informatie-brief ruim op tijd zodat u hiervoor voldoende tijd heeft. U heeft 2 weken bedenktijd voordat wij u vragen een beslissing te nemen of u wel of niet mee wilt doen, op verzoek kan deze bedenktijd worden verlengd. Over 2 weken heeft u een afspraak bij uw behandelend cardioloog. U kan hem of haar dan ook nog aanvullende vragen stellen. Als u mee wilt doen zullen we hieropvolgend een afspraak plannen bij één van de arts-onderzoekers om het formulier gezamenlijk te ondertekenen. Indien u verder nog vragen heeft kan u ook altijd via de onderstaande telefoonnummers contact opnemen met de arts-onderzoekers of de onafhankelijke arts.

### ***Vertrouwelijkheid van de gegevens***

Alle gegevens die ten behoeve van het onderzoek worden verzameld zullen vertrouwelijk worden behandeld. Deze onderzoeksgegevens zullen onder een code worden opgeslagen. Alleen de onderzoeker weet welke code bij uw onderzoeksgegevens horen. De onderzoeksgegevens kunnen worden gecontroleerd door onderzoekers van de afdeling cardiologie van het UMCG, één of meerdere gemachtigden van de afdeling cardiologie van het UMCG, bijvoorbeeld een monitor, en toezichthoudende instanties als bijvoorbeeld de Inspectie voor de Gezondheidszorg. De onderzoeksgegevens kunnen dan worden vergeleken met gegevens uit uw medisch dossier. Degene die deze controles uitvoeren hebben allen een geheimhoudingsplicht.

Uw naam zal nooit openbaar worden gemaakt. De resultaten van het onderzoek kunnen worden gepubliceerd in wetenschappelijke artikelen. Ook hierin zal uw naam nooit worden genoemd. Alleen de betrokken onderzoekers (door ons beschreven in de onderzoeksopzet) zullen toegang hebben tot de onderzoeksgegevens en –materialen.

### **Bent u verzekerd wanneer u aan het onderzoek meedoet?**

Er is een verzekering afgesloten bij de Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A., voor onverwachte schade die u zou lijden door uw deelname aan dit wetenschappelijk onderzoek. Het betreft de schade door letsel of overlijden die zich openbaart gedurende de deelname aan dit onderzoek en de schade die zich openbaart binnen vier jaar na beëindiging van deelname aan dit onderzoek (voor meer informatie over de verzekering zie bijlage 2 'Informatie over de verzekering voor de i-PHORECAST studie').

### **Wordt uw huisarts geïnformeerd bij deelname?**

Indien u deelneemt aan dit onderzoek, zal uw huisarts hiervan op de hoogte worden gebracht.

### ***Reiskosten***

Indien u voor extra bezoeken aan de polikliniek, verband houdend met uw medewerking aan het onderzoek, reiskosten moet maken zullen wij deze graag vergoeden.

U kunt deze declareren door het declaratieformulier dat u meekrijgt van de onderzoeksarts (drs. W.P. te Rijdt) in te vullen en bij het volgende contactmoment aan hem of uw behandelend arts af te geven of indien gewenst, eerder op te sturen.

### **Vrijwilligheid van deelname**

U bent er geheel vrij in al of niet aan dit onderzoek mee te doen. Verder heeft u te allen tijde, ook wanneer u schriftelijk heeft verklaard te willen deelnemen, het recht om zonder opgave van redenen af te zien van verdere deelname aan het onderzoek. Deze beslissing zal geen nadelige gevolgen hebben op uw verdere behandeling en geen invloed hebben op de zorg en aandacht, waarop u in ons ziekenhuis recht hebt. Ook uw behandelend arts kan het in uw belang achten het onderzoek voortijdig te beëindigen. Hij/zij zal dit dan met u bespreken.

Indien u er niets voor voelt om met het onderzoek mee te doen zal de gebruikelijke therapie of handelwijze gevolgd worden.

Mocht in de periode dat u aan het onderzoek deelneemt nieuwe informatie bekend worden die van invloed kan zijn op uw bereidheid om mee te werken, dan zullen wij u hiervan zo spoedig mogelijk op de hoogte stellen, zodat u uw beslissing kunt heroverwegen.

### **Vervolgonderzoek**

Als dit onderzoek aanleiding geeft tot nieuw onderzoek bij *PLN*-gen mutatie dragers dan zouden wij u hiervoor graag opnieuw willen kunnen benaderen. Op de toestemmingsverklaring kunt u aangeven of u dit wel of niet wenst.

### ***Ondertekening toestemmingsverklaring***

Als u besluit mee te werken aan het onderzoek zullen wij u vragen een formulier te ondertekenen. Met deze toestemmingsverklaring ('Informed consent') bevestigt u uw voornemen om aan het onderzoek mee te werken. U blijft de vrijheid behouden om wegens voor u relevante redenen uw medewerking te stoppen. De arts zal het formulier eveneens ondertekenen en bevestigt dat hij/zij u heeft geïnformeerd over het onderzoek, deze informatiebrief heeft overhandigd en bereid is om waar mogelijk in te gaan op nog opkomende vragen.

### ***Nadere informatie***

Mocht u na het lezen van de brief, voor of tijdens het onderzoek nog nadere informatie willen ontvangen of komen er nog vragen bij u op dan kunt u altijd contact opnemen met de uitvoerder van het onderzoek, drs. W.P. te Rijdt, drs. E. Hoorntje of prof. dr. M.P. van den Berg (zie contactgegevens onderaan deze brief).

Indien u nadere informatie wenst onafhankelijk van de uitvoerder van het onderzoek dan kunt u contact opnemen met dr. Maass (zie contactgegevens onderaan deze brief). Dr. Maass is niet direct bij het onderzoek betrokken.

drs. W.P. te Rijdt,  
onderzoeksarts afd. cardiologie & klinische genetica  
telefoon 050-3617534 (secretariaat) of intern sein 17534

drs. E. T. Hoorntje  
onderzoeksarts afd. cardiologie & klinische genetica  
telefoon 050-3615340 (secretariaat) of 06-54358050

Prof. dr. M.P. van den Berg,  
cardioloog en hoofdonderzoeker  
Telefoon 050-3611327 (secretariaat)

Dr. A.H. Maass  
cardioloog en onafhankelijk arts  
telefoonnummer 050-3612355 (secretariaat)