



Proefpersoneninformatie voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek

Onderzoek naar voorspellende factoren voor reactie op behandeling met imiquimod crème bij CIN-afwijkingen (PRedICT-TOPIC studie)

Inleiding

Geachte mevrouw,

Met deze informatiebrief willen we u vragen of u wilt meedoen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Meedoen is vrijwillig. U krijgt deze brief omdat de arts bij u onrustige cellen aan de baarmoedermond heeft gevonden.

U leest hier om wat voor onderzoek het gaat, wat het voor u betekent, en wat de voordelen en nadelen zijn. Het is veel informatie. Wilt u de informatie doorlezen en beslissen of u wilt meedoen? Als u wilt meedoen, kunt u het formulier invullen dat u vindt in bijlage E: 'toestemmingsformulier voor deelname aan het onderzoek'.

Stel uw vragen

U kunt uw beslissing nemen met de informatie die u in deze informatiebrief vindt. Daarnaast raden we u aan om dit te doen:

- Stel vragen aan de onderzoeker die u deze informatie geeft.
- Praat met uw partner, familie of vrienden over dit onderzoek.
- Stel vragen over de behandeling aan uw arts.
- Stel vragen over deelname aan dit onderzoek aan de onafhankelijk deskundige.
- Lees de informatie op www.rijksoverheid.nl/mensenonderzoek.

1. Algemene informatie

Het Catharina Ziekenhuis Eindhoven heeft dit onderzoek opgezet. Hieronder noemen we het Catharina Ziekenhuis Eindhoven steeds de 'opdrachtgever'. Onderzoekers, dit kunnen artsen (in opleiding), onderzoekers en onderzoeksverpleegkundigen zijn, voeren het onderzoek uit in verschillende ziekenhuizen.

Voor dit onderzoek zijn 510 proefpersonen nodig.

De medisch-ethische toetsingscommissie MEC-U heeft dit onderzoek goedgekeurd.

2. Wat is het doel van het onderzoek?



Wij willen voorspellende factoren onderzoeken die de kans op het verdwijnen van afwijkende cellen van de baarmoedermond (CIN) met imiquimod crème of zonder behandeling kunnen voorspellen. Hieronder volgt meer uitleg.

Onlangs heeft u een kolposcopie (onderzoek van de baarmoedermond met een microscoop) ondergaan, waarbij ‘onrustige cellen’ zijn gevonden op de baarmoedermond. Deze afwijking noemen we ‘hooggradige cervicale intra-epitheliale neoplasie’ (ook wel CIN 2 of CIN 3). Deze afwijkingen worden veroorzaakt door een virus: het humaan papilloma virus (HPV-virus). Een klein deel van deze afwijkingen kan zich (na langere tijd) ontwikkelen tot baarmoederhalskanker. De rest van de afwijkingen zal een CIN-afwijking blijven óf vanzelf verdwijnen. De afwijking die bij u gevonden is, behandelen we door een deel van de baarmoedermond weg te halen: dat heet een ‘lis excisie’, of met een crème: imiquimod crème. Deze crème stimuleert de afweer van het lichaam tegen virussen. Deze behandeling is getest bij patiënten met CIN. Op basis van deze onderzoeken verwachten wij dat de behandeling met imiquimod crème bij ongeveer 50-60% van de vrouwen effectief zal zijn. Met dit onderzoek willen we vier dingen bereiken:

1. Onderzoeken of we kunnen voorspellen bij welke vrouwen de behandeling met imiquimod crème zal werken, zodat we de effectiviteit van de behandeling kunnen verhogen en onnodige behandeling met imiquimod kunnen voorkomen.
2. Onderzoeken of we bovenstaande bij punt 1 ook kunnen voorspellen bij patiënten met terugkerende CIN-afwijkingen.
3. Onderzoeken of we kunnen voorspellen bij welke vrouwen met CIN 2 die geen behandeling willen, de CIN-afwijkingen vanzelf verdwijnen of juist aanwezig blijven.
4. Meer informatie over de effectiviteit van de behandeling met imiquimod crème, ook op langere termijn.

3. Wat is de achtergrond van het onderzoek?

De behandeling met imiquimod crème blijkt te werken in een deel van de patiënten en dat heeft enkele grote voordelen. Het belangrijkste voordeel is voor vrouwen die nog een kindervens hebben. Voor CIN 2 afwijkingen kan er in sommige gevallen gekozen worden om niet te behandelen maar om de kans op het spontaan verdwijnen van de afwijking af te wachten. Bij CIN 2, maar in elk geval voor CIN 3 is de meest verrichte behandeling voor CIN-afwijkingen, de lis excisie, hierbij wordt een deel van de baarmoedermond weggehaald. Als u na deze behandeling zwanger wordt, verhoogt dit het risico dat de baby te vroeg geboren wordt: die kans wordt ongeveer twee keer zo groot. Een vroeggeboorte kan soms ernstige schade aan de baby opleveren. We kunnen CIN-afwijkingen tegenwoordig ook behandelen met een crème (waarbij we dus niet meer een deel van de baarmoedermond hoeven weg te halen) waarmee het hogere risico op een vroeggeboorte waarschijnlijk verdwijnt. Imiquimod is een behandeling van 16 weken maar het werkt niet voor iedereen even goed. Bovendien kan de behandeling bijwerkingen geven. Als we in de toekomst een succesvolle behandeling kunnen voorspellen op basis van in het CIN weefsel aanwezige kenmerken, kunnen voor de patiënten onnodige bijwerkingen voorkomen worden. Zo kunnen we de juiste patiënten



selecteren die baat hebben bij de behandeling en daarmee hopen we de effectiviteit van imiquimod crème ook te verhogen.

4. Hoe verloopt het onderzoek?

Hoelang duurt het onderzoek?

Doet u mee met het onderzoek? Dan duurt dat in totaal ongeveer 20 weken.

Stap 1: bent u geschikt om mee te doen?

We willen eerst weten of u geschikt bent om mee te doen. De arts heeft een kolposcopie verricht, waarbij onrustige cellen (CIN 2 of CIN 3) van de baarmoedermond zijn vastgesteld.

In dit onderzoek wordt de standaard behandeling met de imiquimod crème in CIN 2 of 3 afwijkingen gevolgd. U mag zelf kiezen na uitleg van uw behandelend arts hoe u behandeld wil worden voor uw CIN-afwijking; met imiquimod of met een lis excisie. In geval van CIN 2 kunt u ook kiezen voor een afwachtend beleid met vervolg na 6 maanden. Als u kiest voor een lis excisie kunt u niet meedoen aan het onderzoek. Als u kiest voor een afwachtend beleid voor CIN 2 of voor de behandeling met imiquimod bent u geschikt om mee te doen.

Als u mee wilt doen met dit onderzoek, stuurt uw arts per post een vaginale kweek naar u op of geeft uw arts een vaginale kweek aan u mee. Deze kweek kunt u bij uzelf afnemen. Dit is heel eenvoudig. De instructies voor de afname zitten bij de vaginale kweek die u ontvangt. Als u heeft gekozen voor de behandeling met imiquimod neemt u de vaginale kweek af voordat u start met de behandeling met imiquimod. Als u heeft gekozen voor een afwachtend beleid, neemt u de vaginale kweek af binnen 1 week na het ontvangen van de vaginale kweek. Na het afnemen van de vaginale kweek stuurt u deze in de retourenvelop naar ons terug.

Stap 2: het gebruik van imiquimod

U gaat 16 weken imiquimod gebruiken. Imiquimod is een crème en wordt ook wel 'Aldara' genoemd. Imiquimod stimuleert de aanmaak van bepaalde stoffen in het afweersysteem, waardoor de afweer tegen virussen wordt versterkt. Eerdere onderzoeken naar de behandeling van CIN-afwijkingen met imiquimod laten veelbelovende resultaten zien en de behandeling met imiquimod is inmiddels opgenomen in de Nederlandse Richtlijn voor de behandeling van CIN. In bijlage B: 'praktische informatie over behandeling met lis excisie en imiquimod' vindt u meer informatie over hoe de standaard behandeling met lis excisie en de behandeling met de imiquimod crème in zijn werk gaan.

De behandeling duurt 16 weken. Vier weken na deze behandeling wordt een kolposcopie gedaan om te onderzoeken of de afwijking reageert op de behandeling. Hierbij wordt er



gekeken wat het effect van de imiquimod crème op de CIN-afwijking is. Op basis van wat het effect van de behandeling is, volgen de volgende mogelijkheden:

1. De afwijking is verdwenen: geen verdere behandeling, wel een controle uitstrijkje na 6 maanden om te controleren of de afwijking ook wegblijft.
2. De afwijking is verminderd naar CIN 2, of in geval van CIN 2 hetzelfde gebleven: geen verdere behandeling, wel een controle uitstrijkje na 6 maanden om te controleren of de afwijking ook weg gaat of aanwezig blijft. Als de afwijking niet voldoende is afgenomen, doen we alsnog een lis excisie na 6 maanden.
3. De afwijking is toegenomen naar CIN 3 of in het geval van CIN 3 hetzelfde gebleven: de afwijking wordt behandeld door het afwijkende deel van de baarmoedermond weg te halen met een lis excisie.

Stap 3: onderzoeken en metingen

Als u wordt behandeld met imiquimod krijgt u een paar extra controle-afspraken, namelijk 3 telefonische afspraken en 1 kolposcopie afspraak na 20 weken in het ziekenhuis. Tijdens deze (telefonische) afspraken bespreken we uw ervaring met de imiquimod crème, waaronder de bijwerkingen en na 20 weken wordt u onderzocht door middel van kolposcopie om het effect van de imiquimod crème te bekijken, op dat moment zal er ook een vaginale kweek worden afgenomen door uw arts. Daarnaast vragen wij alle deelnemers aan de studie om bijwerkingen van hun behandeling bij te houden op een kalender. Na afloop van de behandeling wordt u volgens de standaard richtlijnen gecontroleerd met nog een aantal uitstrijkjes. Dit doen we om zeker te weten dat de afwijking ook wegblijft, en deze zullen plaatsvinden na 6 en na 24 maanden, of eerder indien nodig. Dit gebeurt normaal gesproken ook altijd na een lis excisie. In de bijlage C: 'Overzicht onderzoekshandelingen met tijdsplanning' vindt u een overzicht van het onderzoek in een schema. Hierin kunt u ook zien hoe vaak u zult moeten terugkomen voor onderzoeken en behandelingen en wat er tijdens die bezoeken zal gebeuren.

Om te onderzoeken bij welke vrouwen de imiquimod het beste werkt, zullen we bepaalde eiwitten onderzoeken in de biopten die de eerste keer bij u zijn afgenomen. We zullen ook bepalen welk HPV type u heeft. U merkt hier verder niets van, u krijgt geen uitslag van de onderzoeken. We zullen bij u ook een vaginale kweek afnemen om te kijken naar veranderingen in het microbioom voor en na behandeling met imiquimod.

In totaal willen we 310 vrouwen laten deelnemen aan het onderzoek die voor het eerst een CIN 2 of 3-afwijking hebben, 50 vrouwen met een CIN 2 afwijking die een afwachtend beleid kiezen en 50 vrouwen met een resterende of terugkerende CIN-afwijking. De behandeling vindt plaats in uw eigen ziekenhuis.

Stap 4: nacontrole

De behandeling met imiquimod duurt zestien weken met een controle kolposcopie 20 weken na de start van de behandeling met imiquimod. Na de behandeling (met lis excisie of



imiquimod) worden er controle-uitstrijkjes gedaan, zoals gewoonlijk. Dit doen we in ieder geval 6 en 24 maanden na de behandeling. Als één van deze uitstrijkjes afwijkend is, zal er meer onderzoek worden gedaan, dit is geen onderdeel van deelname aan deze studie, maar is standaard in de behandeling en controles voor CIN. Om de lange termijn effecten van imiquimod te onderzoeken willen we uw toestemming vragen om de gegevens van de vervolg uitstrijkjes tot 5 jaar op te vragen verricht via het bevolkingsonderzoek.

Wat is er anders dan bij gewone zorg?

Als u niet meedoet aan het onderzoek, krijgt u dezelfde behandeling aangeboden maar wordt uw weefsel niet gebruikt voor het onderzoek. Eventuele telefonische afspraken en een controle kolposcopie na de behandeling met imiquimod vinden plaats volgens de geldende afspraken in het ziekenhuis waar u behandeld wordt. U zult wel de standaard controles krijgen 6 maanden en 24 maanden na de imiquimod behandeling.

5. Welke afspraken maken we met u?

We willen graag dat het onderzoek goed verloopt. Daarom maken we de volgende afspraken met u:

- U gebruikt de imiquimod crème op de manier die de arts u heeft uitgelegd.
- U komt naar de afspraken voor de behandeling en onderzoeken.
- U houdt een kalender bij waarin u eventuele bijwerkingen noteert en waarin u aangeeft wanneer u de crème gebruikt. Deze kalender wordt naar u opgestuurd via email. Daarom vragen wij u om uw emailadres.
- U neemt de vaginale kweek bij uzelf af volgens de instructies en stuurt deze daarna naar ons terug in de retourenvelop.
- U neemt contact op met de arts/onderzoeker in deze situaties:
 - U wordt in een ziekenhuis opgenomen of behandeld.
 - U krijgt plotseling problemen met uw gezondheid.
 - U wilt niet meer meedoen met het onderzoek.
 - Uw telefoonnummer, adres of e-mailadres verandert.
- Verder mag u alles doen wat u normaal gesproken ook doet.

Mag u zwanger worden tijdens het onderzoek?

Vrouwen die zwanger zijn, kunnen niet meedoen aan dit onderzoek.

Wij adviseren u om tijdens de behandeling met imiquimod niet zwanger te worden, omdat niet bekend is welke invloed de medicatie heeft op een ongeborn kind. Om deze reden zal er voordat u imiquimod zult gebruiken gesproken worden over het voorkomen van zwangerschap door middel van anticonceptie, condooms zijn niet betrouwbaar bij imiquimod gebruik. Uw behandelend arts kan u adviseren over verschillende vormen van anticonceptie. U kunt imiquimod wel gebruiken als u borstvoeding geeft.

Toch zwanger?



Wordt u toch zwanger tijdens het onderzoek? Laat dit dan meteen weten aan uw arts/onderzoeker. U moet dan in overleg met de onderzoeker zo snel mogelijk stoppen met dit onderzoek.

6. Van welke bijwerkingen, nadelige effecten of ongemakken kunt u last krijgen?

Imiquimod kan bijwerkingen geven. In eerdere onderzoeken met imiquimod crème werden weinig ernstige bijwerkingen beschreven. De meest voorkomende bijwerking was vaginale afscheiding tijdens de behandeling. Andere bijwerkingen die kunnen voorkomen zijn spierpijn en spierstijfheid, vermoeidheid, hoofdpijn en een koorts gevoel. Een compleet overzicht van bijwerkingen vindt u in bijlage D 'Bijwerkingen van imiquimod crème'. De meeste patiënten ervaren een van deze bijwerkingen. Indien u een bijwerking ervaart waar u zich zorgen over maakt of waar u vragen over heeft, kunt u contact opnemen met uw behandelend arts, waarvan u de contactgegevens vindt in de bijlage A 'Contactgegevens'.

De volgende bijwerkingen komen vaak voor:

- Vaginale afscheiding. De dag na het gebruik van de imiquimod kunt u een tampon of menstruatiecup gebruiken om te voorkomen dat de crème wondjes gaat veroorzaken (tampon wisselen om de 6 uur).
- Griepachtige verschijnselen, zoals hoofdpijn, spierpijn en een koortsig gevoel. Deze klachten kunnen vaak goed onderdrukt worden met paracetamol, naproxen of ibuprofen te gebruiken. Dit heeft geen invloed op de werking van imiquimod.

Meer informatie over imiquimod staat in de bijsluiter. Doet u mee aan het onderzoek? Dan krijgt u de bijsluiter mee bij het middel. Let op: in de bijsluiter van de crème staat dat het niet inwendig ingebracht moet worden, in uw geval van CIN moet dat wel. Dit komt omdat de imiquimod crème niet ontwikkeld is voor uw CIN-indicatie maar wel voor uw behandeling gebruikt kan en mag worden.

7. Wat zijn de voordelen en de nadelen als u meedoet aan het onderzoek?

Meedoen aan het onderzoek kan voordelen en nadelen hebben. Hieronder zetten we ze op een rij. Denk hier goed over na, en praat erover met anderen.

Voordelen

Als u wordt behandeld met imiquimod, kan het zijn dat u uiteindelijk geen lis excisie meer hoeft te ondergaan omdat de afwijking is verdwenen of deze voldoende behandeld is met de imiquimod crème. Wij verwachten dat de behandeling met imiquimod crème bij ongeveer 50-60% van de vrouwen effectief is. Dit kan een voordeel opleveren als u nog een kindwens heeft: u heeft dan minder kans op een vroeggeboorte en verminderde vruchtbaarheid. Ook als u geen kindwens (meer) heeft kan het een voordeel opleveren: soms treedt tijdens of na een lis excisie een bloeding of een ontsteking op, of hebben



vrouwen last van toegenomen vaginale afscheiding na de ingreep. Als u geen lis excisie hoeft te ondergaan, heeft u deze mogelijke nadelen niet.

Als u zelf geen voordeel heeft van deze studie, geldt dat het onderzoek voor de toekomst wel nuttige gegevens kan opleveren en voordeel kan opleveren voor andere vrouwen. Als we een goed resultaat op de behandeling met imiquimod crème in CIN kunnen voorspellen kunnen we namelijk patiënten selecteren die baat hebben bij imiquimod therapie en onnodige behandeling met imiquimod en de eventuele bijwerkingen voorkomen.

Nadelen

- U kunt last krijgen van de bijwerkingen, zoals beschreven in paragraaf 6.
- Meedoen aan het onderzoek kost u extra tijd. Als u wordt behandeld met imiquimod, vragen wij u voor dit onderzoek extra contact met het ziekenhuis te hebben en 1x een extra bezoek aan het ziekenhuis te brengen. Hierbij wordt een extra kolposcopie gedaan. Deze afspraken duren ongeveer 15 minuten.
- Wij adviseren u om de eerste 20 weken van de behandeling niet zwanger te worden, dit kan dus betekenen dat u een eventuele kinderwens 20 weken moet uitstellen.

In de tijd dat u met imiquimod wordt behandeld, verwachten wij niet dat uw CIN-afwijking zich ontwikkelt tot baarmoederhalskanker. De verergering van CIN-afwijkingen gaat zeer langzaam, over het algemeen duurt het vele jaren voordat een CIN-afwijking zich ontwikkelt tot baarmoederhalskanker. Doordat we na 20 weken een extra kolposcopie doen, kunnen we eventuele verergering van de afwijking goed in de gaten houden en als u geen effect heeft van de behandeling uw CIN 3 afwijking alsnog direct behandelen met een lis excisie.

In hele zeldzame gevallen is het zo dat er voor de start van het gebruik van de imiquimod crème al baarmoederhalskanker aanwezig is, zonder dat dit uit de eerste kolposcopie is gekomen. Dit is in eerdere onderzoeken met Imiquimod nooit zo gebleken. Imiquimod is geen behandeling voor baarmoederhalskanker, daarom wordt er bij twijfel een lis excisie gedaan en komt u niet in aanmerking voor imiquimod behandeling. Indien er bij aanvang geen twijfel was en er bij de kolposcopie na 20 weken de afwijking is verergerd dan zal er alsnog een lis excisie verricht worden.

Wilt u niet meedoen?

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig. 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. Uw deelname aan het onderzoek kan ook door de onderzoeker worden beëindigd, indien zij daarvoor redenen heeft. In de Algemene brochure kunt u hierover meer lezen.

8. Wanneer stopt het onderzoek?



De onderzoeker laat het u weten als er nieuwe informatie over het onderzoek komt die belangrijk voor u is. De onderzoeker vraagt u daarna of u blijft meedoen.

In deze situaties stopt voor u het onderzoek:

- Alle onderzoeken volgens het schema zijn voorbij.
- Het einde van het hele onderzoek is bereikt. Het onderzoek stopt wanneer 310 vrouwen met eerste CIN-afwijkingen, 50 vrouwen met rest of terugkerende CIN-afwijkingen en 150 vrouwen met een CIN 2 afwijking die kiezen voor een afwachtend beleid zijn onderzocht.
- U bent zwanger geworden.
- U wilt zelf stoppen met het onderzoek. Dat mag op ieder moment. Meld dit dan meteen bij de onderzoeker. U hoeft er niet bij te vertellen waarom u stopt. U krijgt dan weer de gewone behandeling voor de CIN-afwijking.
- De onderzoeker vindt het beter voor u om te stoppen. De onderzoeker zal u nog wel uitnodigen voor een nacontrole.
- Een van de volgende instanties besluit dat het onderzoek moet stoppen:
 - Catharina Ziekenhuis Eindhoven,
 - de overheid, of
 - de medisch-ethische commissie die het onderzoek beoordeelt.

Wat gebeurt er als u stopt met het onderzoek?

De onderzoekers gebruiken de gegevens en het lichaamsmateriaal die tot het moment van stoppen zijn verzameld. Als u wilt, kan verzameld lichaamsmateriaal worden vernietigd. Geef dit door aan de onderzoeker.

Het hele onderzoek is afgelopen als alle deelnemers klaar zijn.

9. Wat gebeurt er na het onderzoek?

Kunt u de medicijnen blijven gebruiken?

De medicijnen die u heeft gebruikt bij het onderzoek, kunt u na het onderzoek niet blijven gebruiken omdat de duur van de behandeling maar 16 weken is. De onderzoeker bespreekt met u welke andere medische zorg u krijgt.

Krijgt u de resultaten van het onderzoek?

Ongeveer 2 jaar na uw deelname kunt u bij uw behandelend arts navragen wat de belangrijkste uitkomsten zijn van het onderzoek. U kunt dan op verzoek een patiënten nieuwsbrief via het behandelende centrum ontvangen.

10. Wat doen we met uw gegevens en lichaamsmateriaal?

Doet u mee met het onderzoek? Dan geeft u ook toestemming om uw gegevens en lichaamsmateriaal te verzamelen, gebruiken en bewaren in een biobank.



Welke gegevens bewaren we?

We bewaren deze gegevens:

- uw naam
- uw geslacht
- uw adres
- uw geboortedatum
- gegevens over uw gezondheid
- (medische) gegevens die we tijdens het onderzoek verzamelen

Welk lichaamsmateriaal bewaren we?

We bewaren stukjes weefsel (biopten) van de baarmoedermond die zijn afgenomen tijdens de kolposcopie. We bewaren ook de vaginale kweken die op verschillende momenten tijdens het onderzoek worden afgenomen.

Waarom verzamelen, gebruiken en bewaren we uw gegevens en lichaamsmateriaal?

We verzamelen, gebruiken en bewaren uw gegevens en uw lichaamsmateriaal om de vragen van dit onderzoek te kunnen beantwoorden. En om de resultaten te kunnen publiceren.

Hoe beschermen we uw privacy?

Om uw privacy te beschermen geven wij uw gegevens en uw lichaamsmateriaal een code. Op al uw gegevens en lichaamsmateriaal zetten we alleen deze code. Voordat uw lichaamsmateriaal en gegevens in de biobank worden opgeslagen, worden alle gegevens verwijderd waaraan u te herkennen bent. Deze gegevens worden dan niet meer gebruikt, ze worden vervangen door de code. De sleutel van de code bewaren we op een beveiligde plek in het Catharina Ziekenhuis Eindhoven. Als we uw gegevens en lichaamsmateriaal verwerken, gebruiken we steeds alleen die code. Ook in rapporten en publicaties over het onderzoek kan niemand terughalen dat het over u ging.

Wie kunnen uw gegevens zien?

Sommige personen kunnen wel uw naam en andere persoonlijke gegevens zonder code inzien. Dit zijn mensen die controleren of de onderzoekers het onderzoek goed en betrouwbaar uitvoeren. Deze personen kunnen bij uw gegevens komen:

- Leden van de commissie die de veiligheid van het onderzoek in de gaten houdt.
- Een controleur die voor het Catharina Ziekenhuis Eindhoven werkt.
- Coördinerend onderzoeker van het Catharina Ziekenhuis Eindhoven
- Nationale toezichhoudende autoriteiten, bijvoorbeeld de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd.

Deze personen houden uw gegevens geheim. Wij vragen u voor deze inzage toestemming te geven.

Uw lichaamsmateriaal wordt opgeslagen in de biobank. De biobank heeft geen commercieel doel. Uw (medische) gegevens en uw lichaamsmateriaal zullen nooit worden verkocht.

Onderzoek met uw lichaamsmateriaal wordt uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van onderzoekers die in het Catharina Ziekenhuis Eindhoven werken. Er kan ook samengewerkt worden met andere organisaties of bedrijven. Het Catharina Ziekenhuis Eindhoven blijft altijd bij het onderzoek betrokken.

Om het onderzoek goed uit te kunnen voeren is het soms nodig om (medische) gegevens en lichaamsmateriaal door te geven aan organisaties waarmee wordt samengewerkt. Zij kunnen aan de gegevens niet zien dat ze van u zijn. Ze kunnen ook niet zien dat het lichaamsmateriaal van u afkomstig is.

Een voorstel voor samenwerking wordt altijd voorgelegd aan de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) MEC-U.

Hoelang bewaren we uw gegevens en lichaamsmateriaal?

We bewaren uw gegevens 15 jaar in het ziekenhuis en 15 jaar bij de opdrachtgever. Daarna vernietigen we het lichaamsmateriaal en de gegevens die in de biobank zijn opgeslagen. Mochten de onderzoekers het lichaamsmateriaal en de gegevens langer willen bewaren dan wordt u daarover geïnformeerd.

Uw lichaamsmateriaal bewaren we in het ziekenhuis. Het wordt 15 jaar bewaard om daarop in de loop van dit onderzoek nog nieuwe bepalingen te kunnen doen die te maken hebben met dit onderzoek. Zodra dit niet meer nodig is, vernietigen we uw lichaamsmateriaal.

Mogen we uw gegevens en lichaamsmateriaal gebruiken voor ander onderzoek?

Uw gegevens en uw (overgebleven) lichaamsmateriaal kunnen na afloop van dit onderzoek ook nog van belang zijn voor ander wetenschappelijk onderzoek op het gebied van uw aandoening en/of van de verdere ontwikkeling van de behandelmethode. Daarvoor zullen uw gegevens en lichaamsmateriaal 15 jaar worden bewaard in het ziekenhuis. In het toestemmingformulier geeft u aan of u dit goed vindt. Geeft u geen toestemming? Dan kunt u nog steeds meedoen met dit onderzoek. U krijgt dezelfde zorg.

Wat gebeurt er bij onverwachte ontdekkingen?

Tijdens het onderzoek kunnen we toevallig iets vinden dat belangrijk is voor uw gezondheid of voor de gezondheid van uw familieleden. De onderzoeker neemt dan contact op met uw behandelend specialist. U bespreekt dan met uw behandelend specialist wat er moet gebeuren. U geeft met het formulier toestemming voor het informeren van uw huisarts of specialist.

Kunt u uw toestemming voor het gebruik van uw gegevens weer intrekken?

U kunt uw toestemming voor het gebruik van uw gegevens op ieder moment intrekken. Dit geldt voor het gebruik in dit onderzoek en voor het gebruik in ander onderzoek. Maar let op: trekt u uw toestemming in, en hebben onderzoekers dan al



gegevens verzameld voor een onderzoek? Dan mogen zij deze gegevens nog wel gebruiken. Voor uw lichaamsmateriaal geldt dat de onderzoekers dit vernietigen nadat u uw toestemming intrekt. Maar zijn er dan al metingen gedaan met uw lichaamsmateriaal? Dan mag de onderzoeker de resultaten daarvan blijven gebruiken.

Wilt u meer weten over uw privacy?

- Wilt u meer weten over uw rechten bij de verwerking van persoonsgegevens? Kijk dan op www.autoriteitpersoonsgegevens.nl.
- Heeft u vragen over uw rechten? Of heeft u een klacht over de verwerking van uw persoonsgegevens? Neem dan contact op met degene die verantwoordelijk is voor de verwerking van uw persoonsgegevens, in eerste instantie met het onderzoekteam.
 - Zie bijlage A voor contactgegevens.
- kunt u ook contact opnemen met de functionaris voor de gegevensbescherming van het JBZ. De functionaris voor de gegevensbescherming van het JBZ is bereikbaar per email via privacy@jbz.nl , of u dient een klacht in bij de Autoriteit Persoonsgegevens.

11. Krijgt u een vergoeding als u meedoet aan het onderzoek?

U krijgt geen vergoeding, ook geen reiskosten vergoeding, als u meedoet aan dit onderzoek omdat er standaard zorg wordt aangeboden. De behandeling valt onder de standaardzorg die vergoed wordt via uw zorgverzekering, uw verplichte eigen bijdrage of eigen risico van de ziektenkostenverzekering vervalt niet door deelname aan dit onderzoek.

12. Bent u verzekerd tijdens het onderzoek?

U bent niet extra verzekerd voor dit onderzoek. Want meedoen aan het onderzoek heeft geen extra risico's. Daarom hoeft het Catharina Ziekenhuis Eindhoven van de MEC-U geen extra verzekering af te sluiten.

13. We informeren uw huisarts

De onderzoeker stuurt uw huisarts een bericht om te laten weten dat u meedoet aan het onderzoek.

14. Heeft u vragen?

Vragen over het onderzoek kunt u stellen aan de uitvoerend onderzoeker van uw ziekenhuis of de hoofdonderzoeker. Vragen over de behandeling met imiquimod of lis excisie kunt u stellen aan uw behandelend arts. Wilt u advies over uw deelname aan het onderzoek van iemand die er geen belang bij heeft? Ga dan naar Dr. B. Slangen, gynaecoloog. Zij weet veel over het onderzoek, maar werkt niet mee aan dit onderzoek. De contactgegevens vindt u in bijlage A 'Contactgegevens'.

Heeft u een klacht? Bespreek dit dan met de onderzoeker of de arts die u behandelt. Wilt u dit liever niet? U kunt ook contact opnemen met de klachtenbemiddelaar van het Jeroen Bosch ziekenhuis.



15. Hoe geeft u toestemming voor het onderzoek?

U kunt eerst rustig nadenken over dit onderzoek. Daarna neemt uw hoofdbehandelaar, onderzoeks coördinator van het ziekenhuis of de coördinerend onderzoeker (Caroline Muntinga) contact met u op en vertelt u of u de informatie begrijpt en of u wel of niet wilt meedoen. Wilt u meedoen? Dan vult u het toestemmingsformulier in dat u bij deze informatiebrief vindt en kunt dit retour sturen in de bijgevoegde antwoordenvelpe. U en de onderzoeker krijgen allebei een getekende versie van deze toestemmingsverklaring.

Dank voor uw tijd.



16. Bijlagen bij deze informatie

- A. Contactgegevens
- B. Praktische informatie over behandeling met lis excisie en imiquimod
- C. Overzicht onderzoekshandelingen met tijdsplanning
- D. Bijwerkingen van imiquimod crème
- E. Toestemmingsformulier voor deelname aan het onderzoek



Bijlage A: contactgegevens

Contactgegevens coördinerend onderzoeker

Drs. C.L.P. Muntinga

Arts-onderzoeker
Catharina Ziekenhuis Eindhoven
Afdeling Gynaecologie en Verloskunde
Michelangelolaan 2
5623 EJ Eindhoven
T 040 - 239 93 00 (secr)
E predict-topic@catharinaziekenhuis.nl

Contactgegevens hoofdonderzoeker

Dr. E.M.G. van Esch

Gynaecoloog – Fellow Gynaecologische Oncologie
Catharina Ziekenhuis Eindhoven
Afdeling Gynaecologie en Verloskunde
Michelangelolaan 2
5623 EJ Eindhoven
T 040 - 239 93 00 (secr)
E edith.v.esch@catharinaziekenhuis.nl

Contactgegevens onafhankelijke persoon

Dr. B. Slangen

Gynaecoloog-oncoloog
Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+)
Afdeling Gynaecologie en Verloskunde
P. Debyelaan 25
6202 AZ Maastricht, The Netherlands
T 043 – 387 47 67 (secr)
E brigitte.slangen@mumc.nl

Contactgegevens uitvoerende onderzoekers per centrum

Jeroen Bosch Ziekenhuis

B.M. Pijlman

Gynaecoloog
Jeroen Bosch Ziekenhuis
Afdeling Gynaecologie en Verloskunde
Henri Dunantstraat 1
5223 GZ 's-Hertogenbosch
T 073 553 62 50
E b.pijlman@jbz.nl

Voor vragen en meer informatie over de verwerking van uw persoonsgegevens:

Drs. C.L.P. Muntinga

Arts-onderzoeker, coördinerend onderzoeker PRedICT-TOPIC studie

Catharina Ziekenhuis Eindhoven

Afdeling Gynaecologie en Verloskunde

Michelangelolaan 2

5623 EJ Eindhoven

T 040 - 239 93 00 (secr)

E predict-topic@catharinaziekenhuis.nl

Bereikbaarheid: maandag t/m vrijdag tussen 9.00-17.00 uur.

Klachtenbemiddelaar van het Jeroen Bosch ziekenhuis

Voor meer informatie en het online klachtenformulier kunt u terecht op:

<https://www.jeroenboschziekenhuis.nl/contact-afpraak-maken/als-de-zorg-anders-loopt-dan-verwacht/een-klacht>.

Postadres klachtenbemiddelaar

Jeroen Bosch Ziekenhuis, t.a.v. Klachtenklachtenbemiddelaar(s)

Antwoordnummer 176

5200 VB 's-Hertogenbosch (postzegel is niet nodig)

Bezoekadres klachtenbemiddelaar

Voorlichtingscentrum,

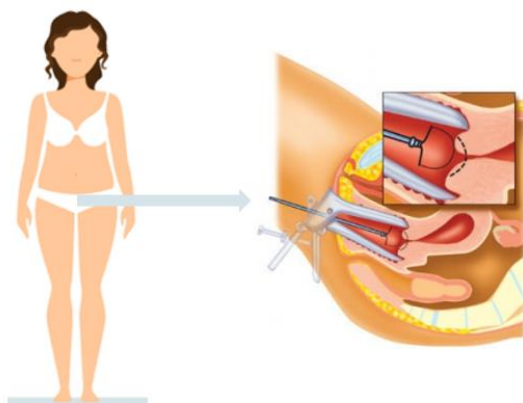
gebouw B, verdieping 0, aan de Boulevard, locatie 's- Hertogenbosch

Op nummer (073) 553 26 39 kunt u de klachtenklachtenbemiddelaar(s) telefonisch bereiken op werkdagen van 09.00 tot 13.00 uur.

Bijlage B: Praktische informatie over behandeling met lis excisie en imiquimod

De lis excisie

CIN-afwijkingen worden meestal behandeld door het weghalen van het afwijkende weefsel. Dit heet een lis excisie. De behandeling wordt uitgevoerd door de gynaecoloog (in opleiding) en vindt plaats in het ziekenhuis. Hierbij wordt (net als bij een kolposcopie) eerst een eendenbek ingebracht en vloeistof aangebracht op de baarmoedermond om de afwijking goed te kunnen zien. De baarmoedermond wordt daarna plaatselijk verdoofd. De gynaecoloog haalt vervolgens een strookje weefsel weg rondom de opening van de baarmoedermond. Hij of zij gebruikt hiervoor een dunne metalen lis, die elektrisch wordt verhit. Dit is te zien op het plaatje hieronder. Hierna wordt de eendenbek verwijderd. De ingreep duurt ongeveer 20 minuten. U mag dezelfde dag nog naar huis. Het weggehaalde weefsel wordt onderzocht door een patholoog (een dokter die weefsels onderzoekt). U hoort binnen twee weken of de behandeling met lis excisie voldoende is geweest. Als de behandeling voldoende is, komt u na 6 maanden terug voor een uitstrijkje. Afhankelijk van deze uitslag wordt er bepaald of u eventueel na 12 of na 24 maanden nog terug moet komen voor nog een uitstrijkje. Afhankelijk van deze uitslag wordt u verder gecontroleerd of terug verwezen naar het bevolkingsonderzoek.



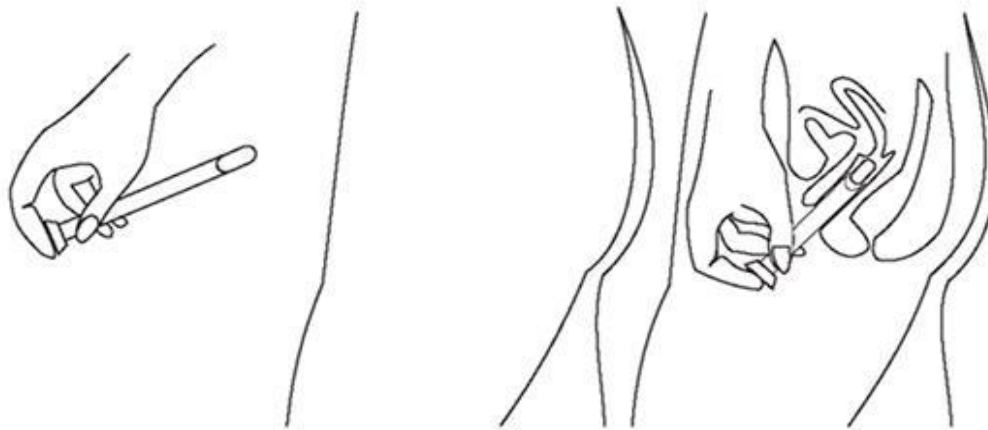
Imiquimod crème: de behandeling waar het onderzoek zich op richt

Imiquimod is een geneesmiddel dat de afweerreactie van het lichaam tegen virussen stimuleert. CIN-afwijkingen worden veroorzaakt door virussen. Het middel wordt ook gebruikt voor de behandeling van bepaalde wratten en bepaalde vormen van huidkanker.

U voert de behandeling zelf thuis uit. U brengt de crème zelf aan, met een vaginale applicator, dit is een inbrenghulsje voor de crème, of door de zalf bovenop een vaginale tampon aan te brengen. Eerst doet u de crème vanuit een zakje in het inbrenghulsje dan wel op de tampon. Vervolgens brengt u het inbrenghulsje of de tampon vaginaal in. Het inbrengen van het inbrenghulsje is vergelijkbaar met het inbrengen van een tampon. Na het achterlaten van de crème in de schede verwijdert u het inbrenghulsje weer. In het plaatje hieronder ziet u hoe dat inbrengen in zijn werk gaat. U brengt de crème driemaal per week in, 's avonds voor het slapengaan. Na het inbrengen van de crème mag u geen



geslachtsgemeenschap hebben. 's Ochtends spoelt u de resten van de crème op de schaamlippen weg onder de douche, we adviseren om de ochtend na het aanbrengen van de imiquimod crème een tampon in te brengen om te voorkomen dat eventuele resten van de imiquimod op de schaamlippen komen. Dit kan bijwerkingen aan de schaamlippen geven. De behandeling duurt in totaal 16 weken. Na de behandeling met imiquimod doen we een kolposcopie bij u, om te zien of de CIN-afwijking reageert op de behandeling. Dit doen we 20 weken na start van de behandeling. Binnen twee weken na de kolposcopie hoort u of de behandeling geslaagd is. Als uit deze kolposcopie blijkt dat de behandeling is geslaagd, komt u na 6 maanden, eventueel na 12 maanden en na 24 maanden terug voor een uitstrijkje. Als uit deze kolposcopie blijkt dat de behandeling na 20 weken niet (voldoende) heeft gewerkt, zal er alsnog een lis excisie worden gedaan (zie bovenstaand voor de beschrijving). Belangrijk om te weten is dat u tijdens de imiquimod crème behandeling niet zwanger mag worden.



**Bijlage C: Overzicht onderzoekshandelingen met tijdsplanning**

Moment:	Gebeurtenis die plaatsvindt:
Kolposcopie afspraak	Standaard onderzoek vanwege een afwijkend uitstrijkje dat bij u is vastgesteld. Er zullen bipten genomen worden voor nader onderzoek van de baarmoeder hals U zult informatie krijgen over de mogelijke behandeling van CIN met een lis excisie of imiquimod behandeling of in geval van CIN 2 een afwachtend beleid. U zult informatie over eventuele deelname aan deze studie, de PRedICT studie, meekrijgen.
Afspraak vóór behandeling	U zult de uitslag van de bipten krijgen van uw arts. U kunt kiezen voor een lis excisie of imiquimod, of in geval van CIN 2 een afwachtend beleid. <i>Kiest u voor een lis excisie, dan zal deze direct worden uitgevoerd, u neemt niet deel aan deze studie.</i> Als u kiest voor imiquimod zal de arts u vragen om deel te nemen aan deze studie. Als u het toestemmingsformulier heeft getekend zal uw arts of de coördinerend onderzoeker of onderzoeksverpleegkundige een paar gegevens noteren. U krijgt informatie mee over de behandeling en afspraken worden gemaakt. U dient niet zwanger te zijn of te worden indien u imiquimod gaat gebruiken en uw arts zal daarom anticonceptie met u bespreken.
Week 0	Er wordt door uw arts een vaginale kweek naar u opgestuurd of aan u meegegeven. Deze moet u zelf afnemen voordat u start met het gebruiken van imiquimod. Begin behandeling: imiquimod crème, 3x per week vaginaal ingebracht
Week 2	Telefonische afspraak: bespreken van gebruik imiquimod en eventuele bijwerkingen.
Week 8	Telefonische afspraak: bespreken van gebruik imiquimod en eventuele bijwerkingen.
Week 16	Telefonische afspraak: bespreken van gebruik imiquimod en eventuele bijwerkingen. Instructies om te stoppen met imiquimod.
Week 20	Kolposcopie, behandeling (lis excisie) indien afwijking niet voldoende verminderd of verdwenen. Er wordt door uw arts een vaginale kweek afgenomen.
6 maanden na behandeling wordt een uitstrijkje gemaakt en een vaginale kweek afgenomen.	
1 jaar na behandeling: indien nodig wordt een uitstrijkje gemaakt	
2 jaar na behandeling: uitstrijkje wordt gemaakt	
5 jaar na de behandeling: gegevens van de deelname aan het bevolkingsonderzoek worden opgevraagd	



Bijlage D – Bijwerkingen van imiquimod crème

De volgende tekst is een vereenvoudigde versie van de informatie in het Farmacotherapeutisch Kompas, uitgegeven door het College voor Zorgverzekeringen.

Bijwerkingen

Afhankelijk van het behandelingschema kunnen sommige bijwerkingen vaker of minder vaak optreden.

Zeer vaak (> 10%): jeuk en pijn op de plaats van aanbrengen en reacties op de plaats van aanbrengen (waaronder bloeding, uitslag, roodheid, afscheiding, branderigheid, irritatie, zwelling, ontsteking, bultjes, blaasjes, gevoelloosheid, schilfering, open wondje, korstvorming, litteken).

Vaak (1-10%): hoofdpijn, misselijkheid, spierpijn, vermoeidheid en infecties (virale of bacteriële infectie of schimmelinfectie).

Soms (0,1-1%): huiduitslag, jeuk, galbulten, toegenomen transpiratie. Griepachtige verschijnselen, malaise, koorts, spierzwakte, spierstijfheid, gezwollen lymfeklieren. Maagdarfstoornissen, verminderde eetlust of afvallen. Slaperigheid of slapeloosheid, duizeligheid, migraine, depressie. Oorsuizen, blozen, loopneus, keelontsteking, pijnlijke gewrichten en (rug)pijn. Lokale, hevige ontstekingsreacties (met algemene malaise, koorts, misselijkheid en spierpijn) zijn gemeld na slechts enkele malen toedienen. Haaruitval kan optreden. Gemeld zijn verder: pigmentafwijkingen, ernstige huidreacties, leverfunctiestoornissen daling bepaalde bloedwaarden zoals hemoglobine (bloedijzer), aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes.

Bij genitale wratten: soms (0,1-1%): dysurie, genitale pijn, erectiestoornissen, pijn bij het vrijen, aandoeningen van penis, vulva of rectum.

Bij huidkanker: soms (0,1-1%): droge mond, slaperigheid en prikkelbaarheid.

Bij actinische keratose: soms (0,1-1%): oppervlakkig oedeem, irritatie van de ogen, keelpijn.



Bijlage E: Toestemmingsformulier voor deelname aan het onderzoek

Behorende bij Onderzoek naar voorspellende factoren voor reactie op behandeling met imiquimod crème bij CIN-afwijkingen (PRedICT-TOPIC studie). Wij vragen u om onderstaand formulier in te vullen en op te sturen met de bijgevoegde retourenvelop. Een postzegel is niet nodig.

- Ik heb de informatiebrief gelezen. Ook kon ik vragen stellen. Mijn vragen zijn goed genoeg beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.
- Ik weet dat meedoen vrijwillig is. Ook weet ik dat ik op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen met het onderzoek. Of om ermee te stoppen. Ik hoef dan niet te zeggen waarom ik wil stoppen.
- Ik geef de onderzoeker toestemming om mijn huisarts te laten weten dat ik meedoe aan dit onderzoek.
- Ik geef de onderzoeker toestemming om mijn huisarts of specialist informatie te geven over onverwachte bevindingen uit het onderzoek die van belang zijn voor mijn gezondheid.
- Ik geef de onderzoekers toestemming om mijn gegevens en/of lichaamsmateriaal te verzamelen en gebruiken en op te slaan in een biobank. De onderzoekers doen dit alleen om de onderzoeksvraag van dit onderzoek te beantwoorden.
- Ik begrijp dat mijn (medische) gegevens en lichaamsmateriaal vertrouwelijk worden behandeld.
- Ik weet dat voor de controle van het onderzoek sommige mensen al mijn gegevens kunnen inzien. Die mensen staan in deze informatiebrief. Ik geef deze mensen toestemming om mijn gegevens in te zien voor deze controle.
- Ik weet dat er wordt geadviseerd niet zwanger te worden tijdens de behandeling met imiquimod.
- De onderzoeker heeft met mij besproken hoe ik het beste voorkom dat ik zwanger word.

- Wilt u in de tabel hieronder ja of nee aankruisen?

Ik geef toestemming om mijn gegevens te bewaren om dit te gebruiken voor ander onderzoek, zoals in de informatiebrief staat.	Ja ☐	Nee ☐
Ik geef toestemming om mijn (overgebleven) lichaamsmateriaal te bewaren om dit te gebruiken voor ander onderzoek, zoals in de informatiebrief staat. Het lichaamsmateriaal wordt daarvoor nog 15 jaar bewaard.	Ja ☐	Nee ☐
Ik geef toestemming om mij eventueel na dit onderzoek te vragen of ik wil meedoen met een vervolgonderzoek.	Ja ☐	Nee ☐

- Ik wil meedoen aan dit onderzoek.

Mijn naam is (proefpersoon):

Emailadres:

Handtekening:

Datum : __ / __ / __

In te vullen door arts/onderzoeker:

Ik verklaar dat ik deze proefpersoon volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek.

Wordt er tijdens het onderzoek informatie bekend die de toestemming van de proefpersoon kan beïnvloeden? Dan laat ik dit op tijd weten aan deze proefpersoon.

Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger):.....

Handtekening:.....

Datum: __ / __ / __

De proefpersoon krijgt een volledige informatiebrief mee, samen met een getekende versie van het toestemmingsformulier.