

Protocol NETI-HAA : Intensieve enterale voeding en corticoïden in de behandeling van acute alcoholische hepatitis

Inleiding

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan een klinisch onderzoeksproject, welke het effect bestudeert van intensieve enterale voeding ("sondevoeding") samen met corticoïden bij patiënten die een ernstige, acute alcoholische hepatitis vertonen.

Er werd bij u inderdaad een alcoholische hepatitis vastgesteld. Dit is een zeer ernstige aandoening, met een groot risico op overlijden en waarvoor een behandeling met corticoïden wordt aangeraden.

Wetenschappelijke gegevens wijzen er eveneens op dat een aangepaste voeding zeer belangrijk is, en de ervaring toont ons dat de patiënten die deze ziekte vertonen weinig eetlust hebben en daardoor onvoldoende energetische voedingsstoffen innemen.

Voordat u zich akkoord verklaart om deel te nemen aan deze studie is het noodzakelijk dat u weet waaruit deze studie zal bestaan en dat u de risico's en voordelen kent die verbonden zijn aan uw deelname, zodat u een weloverwogen beslissing kunt nemen. Dit is wat men noemt een "geïnformeerde toestemming".

Gelieve deze informatieve pagina's aandachtig te lezen en aan de onderzoeker, het verplegend personeel van de ambulante behandelingseenheid of uw arts, alle vragen te stellen die u nodig acht.

Als u aan dit onderzoek deelneemt, dient u te weten dat :

- dit onderzoek is uitgevoerd na evaluatie en goedkeuring van een ethische commissie.
- uw deelname op vrijwillige basis is en het ondertekenen van een toestemming vereist. U kunt op elk moment uw deelname aan de studie onderbreken door hierover uw arts te contacteren.
- u geen kosten zullen aangerekend worden voor onderzoeken of voor specifieke behandelingen ten gevolge van deze studie.
- de bij deze gelegenheid verzamelde gegevens vertrouwelijk zijn en uw anonimiteit gewaarborgd is
- er een verzekering werd afgesloten voor het geval u schade zou lijden ingevolge uw deelname aan dit onderzoek.
- u ten alle tijde contact kan opnemen met de onderzoeker of een lid van zijn ploeg mocht u bijkomende inlichtingen wensen.

Een gedetailleerde beschrijving van deze punten vindt u in bijlage onder de rubriek "Rechten van de deelnemer aan een klinisch onderzoek".

Indien u aan deze studie deelneemt, dan vragen wij :

- een volledige medewerking voor het goede verloop van de studie
- geen enkele informatie in verband met uw gezondheidstoestand, de medicijnen die u neemt of de symptomen die u ondervindt, achter te houden.

Beschrijving van het studieprotocol

1. Het betreft een Belgische studie waar verscheidene ziekenhuizen zullen aan deelnemen. We hopen dat een totaal van 196 patiënten zullen deelnemen aan deze studie. U wordt

uitgenodigd om aan deze studie deel te nemen omdat u een ernstige alcoholische hepatitis vertoont, waarvan de diagnose gesteld werd op basis van de leverbiopsie die u onderging. Om te kunnen deelnemen aan deze studie, moet u aan volgende vereisten voldoen:

- een ziekte vertonen die als ernstig beschouwd wordt (overeenkomend met een Maddrey score van meer dan 32; deze score bepaalt de ernstigheid en is gebaseerd op de bloedresultaten van de stollingstesten en bilirubine),
- tussen de 18 en 75 jaar oud zijn,
- een geelzucht vertonen die recent optrad, of recent verergerde,
- een chronisch overmatig verbruik van alcohol vertonen,

Indien u lijdt aan een virale hepatitis B of C, AIDS, een infectie die niet onder controle is, een maag- of darmbloeding die niet onder controle is, ernstig nierfalen of een andere ziekte die uw overleving op 6 maanden in het gedrang brengt, dan mag u aan deze studie niet deelnemen. U mag evenmin deelnemen indien u een chirurgie voor zwaarlijvigheid ondergaan heeft of indien u behandeld werd met pentoxyphilline (Torental®).

2. Organisatie/methodologie van het protocol

U zal behandeld worden met corticoïden zoals aangewezen is bij de ziekte die u vertoont (Medrol 32 mg/dag gedurende 28 dagen). U zal tevens begeleid worden in het stoppen met alcoholgebruik. De studie zal vooral rekening houden met de voedingsaspecten.

U zult 50% kans hebben dat het Schema A of het Schema B bij u zal toegepast worden. Dit zal bepaald worden door lottrekking.

- Schema A: Voeding met microsonde (fijne sonde die via de neus tot in de maag gebracht wordt) met vooraf bepaalde calorieën- en eiwittoevoering
- Schema B: "Gewone" voeding, het is te zeggen de gebruikelijke maaltijden evenals supplementen onder de vorm hoog-calorische drankjes

Deze voedingsschema's zullen gevolgd worden gedurende 14 dagen, en langer indien uw arts dit nodig acht. De studie vereist geen specifieke consultatie. De onderzoeken die uitgevoerd worden tijdens uw hospitalisatie en na uw hospitalisatie zijn de gewone routineonderzoeken voor uw aandoening en hebben geen verband met uw deelname aan de studie. De verwachte voordelen voor de patiënten die aan de studie deelnemen zijn een betere voeding en een gunstig en sneller verbeterend effect op de leverfunctie.

3. Korte omschrijving van de risico's en van de preventie van deze risico's.

De risico's te wijten aan uw deelname zijn miniem en hebben hoofdzakelijk te maken met het plaatsen van een microvoedingssonde en de voeding via de sonde.

Het plaatsen van de sonde kan onaangenaam zijn voor sommige patiënten en wordt soms ervaren als een hinder wanneer ze ter plaatse zit. Om dit zo goed mogelijk te laten verlopen, zal de sonde ingebracht worden door een ervaren verpleegkundige en met de aanwezigheid van gel rond de sonde wat de plaatsing minder onaangenaam maakt. De sonde zal slechts een zeer kleine diameter hebben zodat de hinder zoveel mogelijk wordt beperkt. Sondevoeding kan soms diarree of tijdelijke buikkrampen veroorzaken. Om dit te voorkomen zal de voeding zeer progressief verlopen.

**Protocol NETI-HAA: Intensieve enterale voeding en corticoiden
voor de behandeling van acute alcoholhepatitis**

Geïnformeerde toestemming

Ik verklaar de nodige informatie ontvangen te hebben over de aard van de studie, het doel, de duurtijd, de eventuele nevenverschijnselen en wat er van mij verwacht wordt.

Ik heb voldoende tijd gehad om erover na te denken en er met de persoon van mijn keuze over te spreken (huisarts, familielid, ...).

Ik heb de gelegenheid gehad alle vragen te stellen die in mij opkwamen en ik heb een degelijk antwoord gekregen.

Ik heb begrepen dat er gegevens over mijn persoon zullen ingezameld worden gedurende de ganse duur van mijn deelname aan deze studie en dat de onderzoeker de vertrouwelijkheid van deze gegevens waarborgt.

Ik heb een kopij ontvangen van de "informatie aan de deelnemer" evenals van de "geïnformeerde toestemming".

Ik aanvaard/aanvaard niet (schrappen wat niet past) dat mijn huisarts op de hoogte wordt gebracht van mijn deelname aan deze klinische studie.

NAAM VAN DE PATIENT (IN HOOFDLETTERS)

Datum en handtekening van de patiënt

Ik ondergetekende,, onderzoeker, bevestig mondeling alle nodige inlichtingen in verband met de studie gegeven te hebben en de patiënt een exemplaar van het document "informatie aan de deelnemer" te hebben overhandigd.

Ik bevestig dat geen enkele druk uitgeoefend werd opdat de patiënt zou aanvaarden aan deze studie deel te nemen; ik bevestig dat ik bereid ben alle bijkomende vragen te beantwoorden.

Ik bevestig te werken in overeenstemming met de ethische principes opgenomen in de "Verklaring van Helsinki", in de "Good Clinical Practice" en in de Belgische wet van 7 mei 2004, met betrekking tot experimenten op de menselijke persoon.

Datum en handtekening
van de vertegenwoordiger van de onderzoeker

Datum en handtekening
van de onderzoeker

<p style="text-align: center;">Protocol NETI-HAA: Intensieve enterale voeding en corticoiden voor de behandeling van acute alcoholhepatitis</p>
--

Bijlage 1: Rechten en bescherming van de deelnemer

Ethische commissie

Deze studie werd door een zelfstandige Ethische Commissie geëvalueerd, te weten de Ethische Commissie ULB-Erasme, die een gunstig advies uitgebracht heeft, na raadpleging van de Ethische Commissie van elk centrum waar deze studie gevoerd is. De Ethische Commissies zijn belast met de bescherming van de personen die aan klinische onderzoeken onderworpen zijn overeenkomstig de wet van 7 mei 2004 met betrekking op experimenten op de menselijke persoon. Een gunstig advies van de Ethische Commissie mag geenszins beschouwd worden als een aanzetting tot het deelnemen aan deze studie.

Vrijwillige deelneming

Voordat u tekent, aarzel niet om alle mogelijke en nuttige vragen te stellen. Neem de tijd om er aan een vertrouwenspersoon over te spreken als u het wenst.

Uw deelname aan de studie gebeurt op vrijwillige basis : dit betekent dat u het recht hebt er niet aan deel te nemen of er zonder rechtvaardiging uit te stappen, zelfs al hebt u voordien toegestemd tot deelname. Uw beslissing wijzigt in geen enkel opzicht uw relatie met de onderzoeker en het verder verloop van uw therapeutische verzorging.

Aanvaardt u deel te nemen aan deze studie, dan ondertekent u het formulier van geïnformeerde toestemming. De onderzoeker tekent eveneens dit formulier en bevestigt op die manier dat hij u de nodige informatie over de studie heeft overhandigd. U ontvangt het exemplaar dat u toekomt.

Indien u aan deze studie wenst deel te nemen, dan zullen alle onderzoeken en procedures die specifiek gevraagd worden door de studie ten laste zijn van de promotor, namelijk de "Belgian Association for the Study of the Liver (BASL)".

Enkel de kosten i.v.m. de gewone follow-up van uw klinische toestand kunnen u ingerekend worden. De duur van uw hospitalisatie en de kosten die ze met zich brengt zullen niet beïnvloed worden door uw deelname aan de studie.

Privacy garantie

Uw deelname aan de studie betekent dat u akkoord gaat met het feit dat de onderzoeker gegevens over u verzamelt en ze gebruikt in het kader van het onderzoek.

U hebt het recht de onderzoeker te vragen welke gegevens hij over u verzameld heeft en welk nut ze hebben in het kader van de studie. U hebt eveneens het recht om deze gegevens in te kijken en te verbeteren indien ze onjuist zouden zijn ¹.

De onderzoeker moet de verzamelde gegevens vertrouwelijk behandelen. Dit betekent dat hij er zich toe verplicht uw naam niet bekend te maken in het kader van een publicatie of een conferentie maar dat hij eveneens alle maatregelen zal nemen noodzakelijk voor de bescherming van uw gegevens en dat hij uw gegevens zal coderen vooraleer ze door te geven aan de beheerder van de database (database in Excel formaat, gecentraliseerd door Dr Christophe Moreno, Erasmus Ziekenhuis). Uw behandelende geneesheer zal de enige persoon zijn die de link kan leggen tussen de verstrekte gegevens en uw identiteit tijdens het volledige verloop van de studie²

¹ Deze rechten zijn u gegarandeerd door de wet van 8 december 1992 (bij amendement gewijzigd in de wet van 11 december 1998) gevolgd door de richtlijn 95/48/CE van 24 oktober die het privéleven beschermt en door de rechten van de patiënten bepaald door de wet van 22 augustus 2002.

² In de praktijk stelt hij 2 verschillende databases op. De eerste bevat de persoonlijke gegevens, zoals uw naam, voornaam, telefoonnummer, dossiernummer van het ziekenhuis en een identificatiecode. De investigator of een lid van zijn ploeg zijn de enige houders van deze eerste database, die na analyse van de studieresultaten vernietigd zal worden. Uw identificatiecode wordt gebruikt in de tweede database als referentiecode voor de ingezamelde experimentele resultaten tijdens uw deelneming aan de studie. Deze tweede database kan onbeperkt bewaard worden. Deze 2 databases zijn apart bewaard en door een password beschermd. Mochten uw gegevens voor statistische verwerking aan een derde toevertrouwd worden, dan zal uitsluitend de tweede database aan deze derde persoon toevertrouwd worden.

³ De database met de studieresultaten bevatten dus geen associatie van elementen zoals uw initialen, geslacht en uw volledige geboortedatum (dd/mm/jjjj)

Deze laatste is verantwoordelijk voor het opslaan van de gegevens verzameld door de verschillende personen die aan deze studie deelnemen, hun behandeling en hun bescherming conform de Belgische wet met betrekking tot de bescherming van het privéleven (1992).

De ingezamelde persoonlijke gegevens zullen geen associatie van elementen bevatten die u kunnen identificeren³.

Om de kwaliteit van de studie na te gaan, is het mogelijk dat uw medisch dossier door derden wordt onderzocht (Ethische Commissie, auditors van buiten het ziekenhuis). In ieder geval kan dit enkel gebeuren onder de verantwoordelijkheid van de dokter-onderzoeker of van een van zijn medewerkers en door personen onderworpen aan het beroepsgeheim.

Indien u beslist om aan deze studie deel te nemen, dan zullen we alleen uw huisarts hiervan op de hoogte brengen indien u dit wenst.

Mocht u om één of andere reden de studie onderbreken, dan zullen de gecodeerde gegevens tot het moment van uw onderbreking bewaard worden, en dit om de geldigheid van het onderzoek te vrijwaren.

Verzekering

Ook al voorzien wij geen gezondheidsproblemen verbonden aan uw deelname aan deze studie, toch mogen wij geen enkel risico, hoe klein ook, uitsluiten.

De promotor neemt, zelfs zonder fout, de verantwoordelijkheid op zich van de schade aangericht aan de deelnemer (of aan zijn rechthebbenden), evenals de schade rechtstreeks of onrechtstreeks verbonden aan de uitgevoerde experimenten. In dit opzicht heeft de promotor een verzekeringscontract afgesloten⁴.

U wordt dus verzocht om elk nieuw gezondheidsprobleem te melden aan de onderzoeker, zodat een eventueel verband kan gezocht worden met uw deelname aan de studie. De onderzoeker kan u meer informatie verschaffen over de mogelijke afhandeling hiervan. Indien hij meent dat er een verband kan bestaan met de studie, dan zal hij automatisch alles in het werk stellen om dit te melden aan de verzekering, die, wanneer zij dit nodig acht, een expert zal aanstellen die zal moeten onderzoeken of uw nieuwe gezondheidsproblemen een verband houden met de studie.

Indien u niet akkoord gaat met de onderzoeker of met de aangestelde expert door de verzekeringsmaatschappij, dan kan u, of uw rechthebbenden (uw familie) direct contact opnemen met de verzekeraar in België (naam van de verzekeraar, polisnummer, contactpersoon).

Contact

Indien u meer inlichtingen wenst, of indien u een probleem heeft of bezorgd bent, dan kan u contact opnemen met de onderzoeker, (Naam, voornaam) of een lid van zijn onderzoekteam op volgend nummer (.../.....)

⁴ Overeenkomstig het artikel 29 van de Belgische wet over het experimenteren op de menselijke persoon (7 mei 2004)

<p style="text-align: center;">Protocol NETI-HAA: Intensieve enterale voeding en corticoiden voor de behandeling van acute alcoholhepatitis</p>
--

Bijlage 2: Bijkomende informatie over het voedingsschema

U krijgt Medrol (methylprednisolone) 32 mg/dag gedurende 28 dagen, evenals vitaminesupplementen B1 en B6 (Befact Forte 1/dag of intraveneus indien nodig).

De Medrol zal gestopt worden zonder degressief schema.

Indien u zal deel uitmaken van de groep “intensieve enterale voeding” (schema A), dan zal u via een fijne voedingssonde een continue toediening krijgen van:

- 2 liter Fresubin HP Energy (1500 kcal/liter, 75 gr eiwitten/liter) indien u meer dan 90 kg weegt,
- 1,5 liter Fresubin HP Energy indien u tussen de 60 en 90 kg weegt
- 1 liter Fresubin HP Energy indien u minder dan 60 kg weegt

- Indien u neurologische stoornissen vertoont te wijten aan uw leverziekte (encefalopathie) ondanks de behandeling ervan, dan zal u Fresubin Hepa 1,5 liter (1300 kcal/liter, 40 gr eiwitten/liter) toegediend krijgen om de evolutie van de neurologische stoornissen te beperken.

De duur van de enterale voeding is 14 dagen. De aanpassingen om het gewenste volume te bekomen zullen gebeuren in maximaal 3 dagen.

Indien u zal deel uitmaken van de groep “klassieke orale voeding” (schema B), dan zal u de gewone voeding krijgen via de mond (geschat op ongeveer 1750 kcal/d met een eiwit-content van ongeveer 70g/dag) in combinatie met bijkomende voedingssupplementen tussen de maaltijden. Dit met de bedoeling om de aangeraden calorie-hoeveelheid benodigd in deze ziekte-toestand te halen (35-40 kcal/kg/dag met een eiwit-content van 1.2-1.5 g/d). Het aantal ingenomen calorieën en eiwitten zal door ons dagelijks nagegaan worden.

- .