

Proefpersoneninformatie voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek

Gecontroleerde infectie met de darmbacterie *Clostridioides difficile*

Ontwikkelen van een gecontroleerd infectie model voor Clostridioides difficile in gezonde proefpersonen

Inleiding

Geachte heer/mevrouw,

Met deze informatiebrief willen we u vragen of u wilt meedoen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Meedoen is vrijwillig.

U leest hier om wat voor onderzoek het gaat, wat het voor u betekent, en wat de voordelen en nadelen zijn. Het gehele onderzoek duurt ongeveer 6 weken met een laatste controle na 3 maanden. Het is veel informatie. Wilt u de informatie doorlezen en beslissen of u wilt meedoen? U krijgt minstens 48 uur de tijd, vanaf het ontvangen van deze informatiebrief, voor het beslissen over deelname. Als u wilt meedoen, kunt u het formulier invullen dat u vindt in **bijlage E**.

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 aan de onafhankelijk deskundige. Voor contactgegevens zie **bijlage A**.
- Lees de informatie op www.rijksoverheid.nl/mensenonderzoek.

1. Algemene informatie

Het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) heeft dit onderzoek opgezet. Hieronder noemen we het LUMC steeds de 'opdrachtgever'. Onderzoekers, dit kunnen onder andere artsen, verpleegkundigen, doktersassistenten en student-assistenten zijn, voeren het onderzoek alleen uit in het LUMC. Deelnemers aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek worden vaak proefpersonen genoemd. Zowel patiënten als mensen die gezond zijn, kunnen proefpersoon zijn, aan dit onderzoek kunnen echter uitsluitend gezonde proefpersonen meedoen. Voor dit onderzoek zijn in totaal maximaal 60 proefpersonen nodig. De medisch-ethische toetsingscommissie (METC) Leiden Den Haag Delft heeft dit onderzoek goedgekeurd.

2. Wat is het doel van het onderzoek?

In deze studie onderzoeken we in gezonde proefpersonen de veiligheid en verdraagbaarheid van een gecontroleerde infectie met *Clostridioides difficile*, een darmbacterie die diarree kan veroorzaken. Ook onderzoeken we welk doseringsschema (mét of zonder antibiotische voorbehandeling) nodig is om milde diarree te veroorzaken bij de meerderheid van de proefpersonen en welke factoren hierop van invloed zijn. De antibiotische voorbehandeling wordt mogelijk gegeven om je gevoeliger te maken voor een infectie met *Clostridioides difficile*.

3. Wat is de achtergrond van het onderzoek?

Infectie met de darmbacterie *Clostridioides difficile* is de meest voorkomende oorzaak van diarree in het ziekenhuis. Met de huidige (antibiotica) behandelingen komt de bacterie nog vaak terug. Er zijn dus nieuwe behandelingen nodig.

De *Clostridioides* bacterie komt in de darmen voor bij gezonde mensen zonder dat zij hiervan klachten ervaren (kolonisatie). Bij sommige mensen kan het diarree veroorzaken. Waarom sommige mensen er last van hebben en anderen niet, is niet duidelijk. Wel blijkt uit voorgaande onderzoeken dat andere bacteriën in de darmen (de darmflora) en het afweersysteem een rol spelen bij het beschermen tegen de *Clostridioides* bacterie. Welke onderdelen van de darmflora en het afweersysteem mensen beschermen tegen de *Clostridioides* bacterie is niet bekend. Meer kennis hierover biedt mogelijkheden voor het ontwikkelen van nieuwe behandelingen tegen *Clostridioides* ziekte. Ook kan dit onderzoek in de toekomst worden gebruikt om de werkzaamheid van nieuwe behandelingen te testen.

In deze studie onderzoeken wij de klachten die mensen krijgen van blootstelling aan de *Clostridioides* bacterie, welk doseringsschema (mét of zonder antibiotische voorbehandeling) nodig is om milde klachten (zoals diarree) te krijgen bij de meerderheid van de proefpersonen, en de verschillen in darmflora en het afweersysteem tussen de proefpersonen die wel en niet *Clostridioides* klachten ervaren. Om dit uit te zoeken zullen we u vragen om capsules (pillen) met de *Clostridioides* bacterie te slikken. Dit is de eerste keer dat proefpersonen experimenteel worden blootgesteld aan deze *Clostridioides* bacterie. Gezonde mensen die vanuit hun natuurlijke omgeving een *Clostridioides* infectie oplopen ervaren meestal milde maag-darm klachten zoals diarree, buikpijn/krampen en misselijkheid, die vanzelf weer weggaan. Wij verwachten dat proefpersonen in dit onderzoek vergelijkbare klachten zullen ervaren.

4. Hoe verloopt het onderzoek?

Hoelang duurt het onderzoek?

Doet u mee met het onderzoek? Dan duurt dat in totaal ongeveer 6 weken met een laatste controle na 3 maanden.

Stap 1: bent u geschikt om mee te doen?

We willen eerst weten of u geschikt bent om mee te doen. Om geschikt te zijn voor deelname moet u onder andere gezond zijn en tussen de 18 en 45 jaar oud. Tijdens het screeningsbezoek, zal de onderzoeker vragen stellen over uw gezondheid en een aantal onderzoeken doen:

- Lichamelijk onderzoek. De onderzoeker luistert bijvoorbeeld naar uw hart en longen en meet uw gewicht, lengte, bloeddruk en hartslag.
- Bloedonderzoek. Daarvoor neemt de onderzoeker wat bloed bij u af. We testen bloed op hiv, hepatitis B en C en meten ook de nierfunctie, leverwaarde, ontstekingswaarde, bloedplaatjes en rode en witte bloedcellen. We vertellen u de uitslagen van het onderzoek.
- Urine onderzoek. Uw urine zal onderzocht worden op drugsgebruik (cocaïne, amfetamines en GHB). U kunt niet meedoen aan het onderzoek als deze test positief is.
- Ontlasting onderzoek. We onderzoeken of u niet al de *Clostridioides* bacterie of andere ziekmakende darmbacteriën bij u draagt. Als dit zo is kan u niet meedoen aan het onderzoek.
- Ook vraagt de onderzoeker naar uw gegevens (zoals leeftijd) en uw medische geschiedenis en die van uw familie/directe omgeving. Daarnaast vragen wij of u recent antibiotica (of andere darmflora beïnvloedende middelen, zoals probiotica) of maagzuurremmers heeft gebruikt, of u verder helemaal gezond bent en vragen wij naar uw woonomstandigheden. U kunt niet meedoen aan het onderzoek als u woont, werkt of nauw contact heeft met kwetsbare mensen zoals mensen met een verminderd afweersysteem, ziekenhuis of verpleeghuis patiënten, zwangere vrouwen, kinderen jonger dan 2 jaar en ouderen ouder dan 70 jaar. Ook kunt u niet meedoen als u een baan heeft in de gezondheidszorg of de voedselverwerking, dan wel nauw contact heeft met iemand die in de gezondheidszorg of voedselverwerking werkt.
- De onderzoeker zal een foto van u maken ter identificatie tijdens de studie.

Soms vinden we bij de keuring iets dat verder medisch moet worden onderzocht. We vertellen u dit altijd. Verder onderzoek gebeurt door de eigen huisarts of specialist. De kosten hiervan vallen onder uw eigen verzekering.

Het kan ook voorkomen dat u gezond bent, maar toch niet geschikt bent voor deelname. De onderzoeker zal u daar meer over vertellen.

Stap 2: opzet van de studie

De studie bestaat uit minstens één groep (cohort A), met optie tot uitbreiding, indien nodig, naar een tweede groep (cohort B) dan wel derde groep (cohort C). In totaal kunnen er tot maximaal 60 proefpersonen meedoen. U doet alleen mee aan de derde groep, cohort C. In cohort C zullen eerst vijf proefpersonen worden blootgesteld aan vijf dagen antibiotische behandeling met clindamycine (groep C1). U neemt 3 x per dag 1 antibioticum tablet in.

Hierna wordt u blootgesteld aan de capsules met de *Clostridioides* bacterie gedurende 12 dagen. U neemt 1 x per dag 1 *Clostridioides* capsule in. Indien de meerderheid van de proefpersonen klachten krijgt van *Clostridioides* diarree, zullen er 15 meer mensen worden meegenomen in cohort C (groep C2). De eerste inname van de clindamycine en de *Clostridioides* capsule gebeurt in het LUMC en duurt ongeveer 15 minuten, de rest van de clindamycine tabletten en *Clostridioides* capsules mag u dagelijks thuis innemen.

Cohort C

Groep C1 (5 proefpersonen): voorbehandeling met 5 dagen driemaal per dag 1 tablet clindamycine, gevolgd door 12 dagen inname van eenmaal per dag 1 capsule met *Clostridioides* bacterie.

Optionele uitbreiding: Groep C2 (15 proefpersonen): voorbehandeling met 5 dagen driemaal per dag 1 tablet clindamycine, gevolgd door 12 dagen inname van eenmaal per dag 1 capsule met *Clostridioides* bacterie.

Stap 3: onderzoeken en metingen

Op de dag voor antibioticum inname komt u naar het LUMC voor de laatste metingen om definitief te beslissen of u mee kan doen aan het onderzoek (dag -6). Indien u meedoet aan het onderzoek komt u de volgende dag naar het LUMC om het eerste antibioticum tablet in te nemen (dag -5). Op deze dag moet u ook vooraf aan de inname van het tablet ontlasting inleveren. De overige clindamycine tabletten mag u thuis dagelijks (driemaal per dag) innemen, waarbij u nog twee keer naar het LUMC moet komen om ontlasting in te leveren (dag -3 en dag -1). Direct na de vijf dagen antibioticum inname start u met innemen van de *Clostridioides* capsule (dag 0), op deze dag komt u ook naar het LUMC, en levert u vooraf aan de inname van de capsule ontlasting in. De rest van de 11 *Clostridioides* capsules mag u thuis dagelijks (één per dag) innemen. Vanaf de eerste dag van de *Clostridioides* capsule inname tot en met 35 dagen na de eerste capsule inname, wordt u gevraagd **om de dag** naar het LUMC te komen voor het inleveren van ontlasting, uitvragen van eventuele klachten en meten van uw temperatuur (met mogelijk uitgebreider lichamelijk onderzoek indien dit medisch nodig wordt geacht). Ook wordt er iedere vier dagen bloed afgenomen, de onderzoeker zal dit doen door elke keer 1 tot 10 buisjes bloed af te nemen. De totale hoeveelheid bloed die wordt afgenomen zal niet meer dan 500ml in totaal zijn over 3 maanden tijd. Dit geeft geen problemen in volwassenen, ter vergelijking; als je bloed geeft bij de bloedbank geef je 500ml per keer. .

Mocht u tijdens deze controle dagen klachten ontwikkelen van de *Clostridioides* bacterie, dan wordt gevraagd of u dezelfde dag nog naar het LUMC komt voor lichamelijk onderzoek, bloed en ontlasting afname en, indien nodig, wordt er gestart met antibiotica behandeling tegen de *Clostridioides* bacterie. Na drie maanden (dag 84) komt u nog één keer voor controle van ontlasting, bloed en klachten naar het LUMC. Ook wordt er tijdens het onderzoek twee keer aan u gevraagd een vragenlijst in te vullen; op de dag voor inname van het eerste antibioticum tablet (dag -6) en 35 dagen na de eerste *Clostridioides* capsule inname (dag 35).

Deze vragenlijst gaat over hoe u uw gezondheid ervaart voor en na de studie. Voor een overzicht van alle onderzoekshandelingen en metingen per bezoek, zie **bijlage C**.

Stap 4: nacontrole

Mocht u na drie maanden de *Clostridioides* bacterie nog bij u dragen dan blijven wij u iedere drie maanden vervolgen totdat u de bacterie niet meer bij u draagt (tot maximaal één jaar na start van de studie). Dit zou betekenen dat u een aantal maal extra naar het ziekenhuis moet komen om ontlasting in te leveren. In principe is er geen behandeling nodig, bij de meeste mensen die de *Clostridioides* bacterie bij zich dragen verdwijnt de bacterie vanzelf weer binnen enkele maanden. Mocht u klachten krijgen van de *Clostridioides* bacterie dan kunnen we u hiervoor behandelen. Mocht u op een ander moment ook behandeling wensen, dan zal de studie-arts de voor- en nadelen van behandeling met u bespreken en samen tot een beslissing hierover komen.

5. Welke afspraken maken we met u?

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

- U neemt contact op met het onderzoeksteam bij klachten (7 dagen per week, 24 uur per dag bereikbaar);
- U doet tijdens dit onderzoek niet ook nog mee aan een ander medisch-wetenschappelijk onderzoek;
- U neemt de overige antibioticum tabletten (clindamycine) en *Clostridioides* pillen thuis volgens afspraak in;
- U komt alle afspraken voor controles in het ziekenhuis na;
- U hanteert tijdens het toiletbezoek goede hygiëne (u was o.a. uw handen grondig met water en zeep) en maakt altijd gebruik van een toilet dat met leidingwater doorgespoeld kan worden;
- U maakt uw toilet regelmatig schoon met schoonmaakmiddel of een schoonmaakdoekje;
- U gebruikt gedurende het onderzoek geen probiotica;
- U draagt de deelnemerskaart van het onderzoek bij u. Bijvoorbeeld in uw portemonnee. Hierop staat dat u meedoet aan dit onderzoek. En wie men moet waarschuwen bij een noodsituatie. Laat deze kaart zien als u bij een andere arts komt.
- U neemt contact op met de onderzoeker in deze situaties:
 - U wilt andere medicijnen gaan gebruiken (let specifiek op met antibiotica, maagzuurremmers, corticosteroïden of andere afweer onderdrukkende medicijnen, en sterke P-glycoproteïne remmers zoals ciclosporine, ketoconazol, erythromycine, claritromycine, verapamil of amiodaron). Ook als dit homeopathische middelen, natuurgeneesmiddelen, vitaminen of geneesmiddelen van de drogist zijn;
 - 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.

Mag u zwanger worden tijdens het onderzoek?

Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, kunnen niet meedoen aan dit onderzoek. Vrouwen mogen ook niet zwanger worden tijdens het onderzoek. Het is namelijk niet bekend wat voor gevolgen dit onderzoek heeft voor een ongeboren kind. De onderzoeker vertelt u hoe u het beste een zwangerschap voorkomt, voor meer informatie hierover zie **bijlage D**. Praat hierover met uw partner.

Toch zwanger?

Wordt u toch zwanger tijdens het onderzoek? Laat dit dan meteen weten aan de onderzoeker. U moet dan in overleg met de onderzoeker zo snel mogelijk stoppen met dit onderzoek. Zie hoofdstuk 8 voor wat er gebeurt als u stopt met deelname aan de studie,

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

Clostridioides capsule

De capsule met de *Clostridioides* bacterie kan leiden tot *Clostridioides* ziekte, waarbij je last kan krijgen van maag-darm klachten.

De belangrijkste klachten van *Clostridioides* ziekte zijn:

- Diarree
- Buikpijn / buikkrampen
- Koorts
- Misselijkheid
- Verminderde eetlust

De volgende klachten komen zelden voor maar kunnen ernstig zijn:

- Ernstige dikke darm ontsteking
- Extreem uitgezette dikke darm
- Ernstig verstopte darm
- Lage bloeddruk

Door bovenstaande klachten kan een ziekenhuisopname nodig zijn.

Grote onderzoeken naar bovenstaande ernstige *Clostridioides* gerelateerde klachten ontbreken in de gezonde bevolking. Hierdoor kunnen we geen precies percentage geven van het voorkomen van deze klachten bij jonge gezonde deelnemers. Echter op basis van andere onderzoeken en gegevens van de bevolking schatten wij in dat de kans op bovenstaande ernstige klachten zeer klein is.

Neem dezelfde dag nog contact op met de onderzoeker als u last krijgt van;

- Diarree;
- Buikpijn;
- Koorts.

Zo kunnen we u op tijd met antibiotica behandelen zodat de klachten niet ernstig worden.

Clindamycine (antibioticum) tabletten

De belangrijkste bijwerkingen van clindamycine zijn:

- Maag en darm klachten zoals misselijkheid, braken (0.1-1%), buikpijn of diarree (1-10%),
- Huiduitslag (1-10%)
- Verlaging van de witte bloedcellen en bloedplaatjes (1-10%)
- Afwijkende leverwaardes (1-10%) In zeldzame gevallen kan een allergische reactie ontstaan (waaronder huidafwijkingen) of koorts. (<0.01%)

Wat zijn de mogelijke ongemakken van metingen tijdens het onderzoek?

- Bloedafnames: bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeding geven.
- Verzamelen van ontlasting: bij de meeste bezoeken aan het LUMC moet u een beetje ontlasting meenemen die u thuis moet verzamelen. Hiervoor krijgt u materialen mee die het opvangen van ontlasting makkelijker maken.
- Bezoeken aan het studiecentrum: u moet in totaal 22 tot 23 keer naar het LUMC komen. Dit is voor de screening, het inclusie bezoek, de eerste inname en meegeven van de clindamycine tabletten en *Clostridioides* capsules en de controlebezoeken met ontlasting inleveren en eventueel bloed prikken. De screening duurt 1.5 uur, de controle bezoeken zullen ongeveer 10-15 minuten duren, en indien u alleen ontlasting moet inleveren duurt dit ongeveer 5 min.

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 van meedoen aan het onderzoek zijn:

- U heeft zelf geen voordeel van meedoen aan dit onderzoek. Maar met uw deelname helpt u de onderzoekers om meer inzicht te krijgen in *Clostridioides* ziekte en het ontwikkelen van nieuwe behandelingen tegen *Clostridioides* ziekte.

Meedoen aan het onderzoek kan deze nadelen hebben:

- Mogelijke klachten van de *Clostridioides* bacterie (zoals beschreven in Sectie 6);
- Mogelijke bijwerkingen van de clindamycine tabletten (zoals beschreven in Sectie 6);
- Mogelijke ongemakken van de metingen in het onderzoek (zoals beschreven in Sectie 6);

- Meedoen aan het onderzoek kost u extra tijd;
- U moet zich houden aan de afspraken die horen bij het onderzoek.

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.
- 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. De onderzoeker kan voor uw veiligheid nog een of meer controles afspreken.
- 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:
 - LUMC;
 - De overheid, of;
 - De medisch-ethische commissie die het onderzoek beoordeelt.

Wat gebeurt er als u stopt met het onderzoek?

Indien u wilt stoppen en u bent gekoloniseerd met de *Clostridioides* bacterie kunt u een behandeling krijgen voor de *Clostridioides* bacterie. De voor- en nadelen hiervan zal de studie-arts met u bespreken. Indien u behandeld wordt moet u nog enkele keren terug komen naar het LUMC voor controle. 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.

9. Wat gebeurt er na het onderzoek?

Krijgt u de resultaten van het onderzoek?

Het hele onderzoek is afgelopen als alle deelnemers klaar zijn. Na het verwerken van alle gegevens informeert de onderzoeker u over de belangrijkste uitkomsten van het onderzoek. Dit gebeurt bij uw laatste bezoek dan wel kort daarna.

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.

Welke gegevens bewaren we?

We bewaren deze gegevens:

- Uw naam;
- Uw geslacht;
- Uw adres;
- Uw geboortedatum;
- Uw BSN & bankgegevens (voor betaling aan einde van het onderzoek);
- Gegevens over uw gezondheid;
- (Medische) gegevens die we tijdens het onderzoek verzamelen.

Welk lichaamsmateriaal bewaren we?

We verzamelen, gebruiken en bewaren bloed en ontlasting.

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. Gegevens en/of lichaamsmateriaal kunnen worden gebruikt door de opdrachtgever en bedrijven die de opdrachtgever helpen bij metingen op het lichaamsmateriaal en/of het analyseren van onderzoeksgegevens.

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. Alleen met de sleutel van de code zijn gegevens tot u te herleiden. De sleutel van de code bewaren we op een beveiligde plek in het LUMC. 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 kunnen gegevens zijn die speciaal voor dit onderzoek zijn verzameld, maar ook gegevens uit uw medisch dossier.

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 LUMC werkt.
- Nationale en internationale toezichthoudende autoriteiten.

Deze personen houden uw gegevens geheim. Voor inzage door deze personen vragen wij u toestemming te geven. De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd kan zonder uw toestemming uw gegevens inzien.

Hoelang bewaren we uw gegevens en lichaamsmateriaal?

We bewaren uw gegevens 25 jaar in het onderzoekscentrum. Uw lichaamsmateriaal bewaren we hier ook. 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.

Wat gebeurt er bij onverwachte ontdekkingen?

Tijdens het onderzoek kunnen we toevallig iets vinden dat niet direct van belang is voor het onderzoek maar wel voor uw gezondheid. Als dit belangrijk is voor uw gezondheid dan zult u op de hoogte worden gesteld door de onderzoeker. U bespreekt dan met uw huisarts of specialist wat er moet gebeuren. De kosten hiervan vallen onder uw eigen zorgverzekering. 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. Zeg dat dan tegen de onderzoeker. 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.

Toestemming voor samenwerking met commerciële bedrijven

Voor sommige onderzoeken is het van belang om samen te werken met een bedrijf. Bijvoorbeeld wanneer dat bedrijf bijzondere kennis of bijzondere apparatuur heeft. Of omdat dat bedrijf een nieuwe behandeling of test voor een ziekte ontwikkelt. Het is mogelijk dat het LUMC een bijdrage ontvangt. Er blijft altijd een onderzoeker van het LUMC betrokken en het materiaal wordt enkel voor onderzoek gebruikt. De resultaten uit dit soort samenwerkingen kunnen van het bedrijf zijn. U kunt zelf niet de eigenaar worden van deze resultaten. Ook heeft u geen recht op de winst die het bedrijf met de resultaten maakt. In het onderzoeksteam voor dit onderzoek nemen onderzoekers van Sanofi en GSK deel. U geeft specifiek toestemming om uw gecodeerde gegevens te delen met deze onderzoekers mocht dit noodzakelijk zijn voor het onderzoek.

Toestemming voor delen met landen buiten de Europese Unie

In Europa is uw privacy beschermd door een wet die in alle landen van de Europese Unie geldt. Iedereen is verplicht zich aan deze wet te houden. In landen buiten de Europese Unie geldt deze wet niet. Die landen hebben allemaal hun eigen wetten voor privacy. Wanneer we uw materiaal en gegevens delen met landen buiten de Europese Unie, zullen we er alles aan doen om uw privacy zo goed mogelijk te beschermen. De universiteit van Oxford is onderdeel van het onderzoeksteam voor dit

onderzoek. Indien u aan dit onderzoek deelneemt zullen wij dus uw gecodeerde gegevens met Oxford delen. U geeft hiervoor specifiek toestemming.

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. Voor uw onderzoek is dat:
 - De functionaris Gegevensbescherming van het LUMC (zie **bijlage A** voor contactgegevens, en website).
- Als u klachten heeft over de verwerking van uw persoonsgegevens, raden we u aan om deze eerst te bespreken met het onderzoeksteam. Bekijk voor meer informatie over privacy het privacy statement van het LUMC op de LUMC-website: zie **bijlage A**. U kunt ook naar de Functionaris Gegevensbescherming van het LUMC gaan. Of u dient een klacht in bij de Autoriteit Persoonsgegevens.

Waar vindt u meer informatie over het onderzoek?

Informatie over dit onderzoek is ook opgenomen in een overzicht van medisch-wetenschappelijke onderzoeken op de website www.ClinicalTrials.gov. Na het onderzoek kan de website een samenvatting van de resultaten van dit onderzoek tonen. U vindt het onderzoek door te zoeken op nummer: NCT06702345.

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

Voor het meedoen aan dit onderzoek krijgt u een onkostenvergoeding van €50,- per bezoek, deze vergoeding is inclusief eventuele reiskosten. Daarnaast krijgt u een bonus van €100,- aan het einde van de studie als u alle bezoeken voltooit. Dit betekent dat u voor deelname aan cohort C €1.200-1.250,- (afhankelijk van of u een keer extra naar het LUMC moet komen wegens klachten van de *Clostridioides* bacterie) krijgt. Mocht het nodig zijn om u na het drie maanden tijdspunt nog te vervolgen omdat u nog de *Clostridioides* bacterie bij u draagt, dan ontvangt u €50,- per extra bezoek. Als u zelf besluit voortijdig te stoppen met deelname aan de studie ontvangt u minder vergoeding: u ontvangt dan de vergoeding voor het aantal bezoeken die u tot dan toe heeft volbracht. De vergoeding voor meedoen aan dit onderzoek moet u mogelijk opgeven aan de Belastingdienst als 'inkomen uit overig werk'. Vraag dit zo nodig na bij de Belastingdienst.

12. Bent u verzekerd tijdens het onderzoek?

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering betaalt voor schade door het onderzoek. Maar niet voor alle schade. In **bijlage B** vindt u

meer informatie over de verzekering en de uitzonderingen. Daar staat ook aan wie u schade kunt melden.

13. We informeren uw huisarts

De onderzoeker stuurt uw huisarts een brief om te laten weten dat u meedoet aan het onderzoek. Dit is voor uw eigen veiligheid. Als u dit niet goed vindt, kunt u niet meedoen aan dit onderzoek. U kunt niet deelnemen aan het onderzoek als u geen huisarts heeft.

14. Heeft u vragen?

Vragen over het onderzoek kunt u stellen aan het onderzoeksteam. Wilt u advies van iemand die er geen belang bij heeft? Ga dan naar de onafhankelijk deskundige, voor contactgegevens zie **bijlage A**. Deze deskundige weet veel over het onderzoek, maar werkt niet mee aan dit onderzoek.

Heeft u een klacht? Bespreek dit dan met de onderzoeker of de arts die u behandelt. Wilt u dit liever niet? Ga dan naar de klachtencommissie van het LUMC. In **bijlage A** staat waar u die kunt vinden.

15. Hoe geeft u toestemming voor het onderzoek?

U kunt eerst rustig nadenken over dit onderzoek. Daarna vertelt u de onderzoeker 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. U en de onderzoeker krijgen allebei een getekende versie van deze toestemmingsverklaring.

Dank voor uw tijd.

16. Bijlagen bij deze informatie

- A. Contactgegevens
- B. Informatie over de verzekering
- C. Schema onderzoekshandelingen
- D. Adequate anticonceptie methodes
- E. Toestemmingsformulier

Bijlage A: contactgegevens

In geval van (inhoudelijke) vragen over het onderzoek kunt u bellen met:

Hoofdonderzoeker

Prof. M. Roestenberg, internist-infectioloog
Drs. A.D.O. Hensen, arts-onderzoeker
Afdeling Parasitologie
Tel: 06-20942061
Email: vaccinonderzoek@lumc.nl

Onafhankelijk deskundige

Andrea van der Meulen- de Jong, Maag Darm Lever arts
Afdeling Maag-Darm-Leverziekten
Tel: 071-5262915/ 071-5299134
Email: ae.meulen@lumc.nl

Klachten:

In geval van klachten over het onderzoek kunt u zich wenden tot Team Klachten van het LUMC via email: patiëntenservicebureau@lumc.nl. U kunt ook telefonisch contact opnemen met Patiëntenservicebureau (071-5262989; tijdens kantooruren). Zij zullen de klacht in behandeling nemen volgens de geldende afspraken.

Privacy & rechten

Wanneer u vragen heeft over de bescherming van uw privacy kunt u contact opnemen met een van de functionarissen gegevensbescherming van het LUMC (FG) via privacy@lumc.nl
Voor meer informatie over uw rechten, kunt u contact opnemen met het LUMC:

Contactgegevens LUMC

Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
Centraal telefoonnummer: (071) 526 91 11
Voor meer informatie over uw rechten zie de website van het LUMC
<https://www.lumc.nl/12367/Deelnemers-wetenschappelijk-onderzoek/>

Bijlage B: informatie over de verzekering

Het LUMC heeft een verzekering afgesloten voor iedereen die meedoet aan het onderzoek. De verzekering betaalt de schade die u heeft doordat u aan het onderzoek meedeed. Het gaat om schade die u krijgt tijdens het onderzoek, of binnen 4 jaar na het einde van uw deelname aan het onderzoek. U moet schade binnen 4 jaar melden bij de verzekeraar.

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').

Heeft u schade door het onderzoek? Meld dit dan bij deze verzekeraar:

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam:	Centramed
Adres:	Maria Montessorilaan 9, 2719 DB Zoetermeer
Telefoonnummer:	070-3017070
E-mail:	info@centramed.nl
Polisnummer:	624.530.305

De verzekering betaalt maximaal € 650.000 per persoon en € 5.000.000 voor het hele onderzoek (en € 7.500.000 per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever).

Let op: de verzekering dekt de volgende schade **niet**:

- Schade door een risico waarover we u informatie hebben gegeven in deze brief. Maar dit geldt niet als het risico groter bleek te zijn dan we van tevoren dachten. 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 die ontstaat doordat u aanwijzingen of instructies niet of niet goed opvolgde.
- Schade aan de gezondheid van uw kinderen of kleinkinderen.
- Schade door een behandelmethode die al bestaat. Of door onderzoek naar een behandelmethode die al bestaat.

Deze bepalingen staan in het 'Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen 2015'. Dit besluit staat in de Wettenbank van de overheid (<https://wetten.overheid.nl>).

Bijlage C: Schema onderzoekshandelingen

	Tijds- duur	Urine	Lichamelijk onderzoek	Clinda- mycine inname ¹	Pil inname ²	Ontlasting inleveren	Controle bijwerkingen	Bloed afname	Vragen- lijst
Screening	1.5 uur	X	X			X		X	
Dag -6	15 min		X ³					X ⁴	X
Dag -5	15 min			X ¹		X			
Dag -3	5 min			X ¹		X			
Dag -1	5 min			X ¹		X			
Dag 0	15 min		X ³		X ²	X	X	X	
Dag 2	15 min		X ³		X ²	X	X	X	
Dag 4	15 min		X ³		X ²	X	X	X	
Dag 6	10 min		X ³		X ²	X	X		
Dag 8	15 min		X ³		X ²	X	X	X	
Dag 10	10 min		X ³		X ²	X	X		
Dag 12	15 min		X ³			X	X	X	
Dag 14	10 min		X ³			X	X		
Dag 16	15 min		X ³			X	X	X	
Dag 18	10 min		X ³			X	X		
Dag 20	15 min		X ³			X	X	X	
Dag 22	15 min		X ³			X	X		
Dag 24	15 min		X ³			X	X	X	
Dag 26	10 min		X ³			X	X		
Dag 28	15 min		X ³			X	X	X	
Dag 30	10 min		X ³			X	X		
Dag 32	15 min		X ³			X	X	X	
Dag 35	15 min		X ³			X	X	X	X
Dag 0-35 ⁵	15 min		X			X	X	X	
Dag 84	15 min					X	X	X	

¹ clindamycine (antibioticum) inname dagelijks, gedurende 5 dagen (D-5 – D-1), op D-5 tablet inname en uitgifte in LUMC, dagen hierna tablet inname thuis

² pil inname dagelijks gedurende 12 dagen (D0-D11), op D0 pil inname en uitgifte in LUMC, dagen hierna pil inname thuis

³ tijdens deze bezoeken wordt standaard temperatuur gemeten, en alleen uitgebreidere metingen en lichamelijk onderzoek indien medisch geïndiceerd

⁴ alleen bij vrouwen (die zwanger kunnen worden) wordt bloed afgenomen voor een zwangerschapstest

⁵ Optioneel extra bezoek aan het LUMC, alleen nodig wanneer u *C. difficile* gerelateerde klachten ontwikkelt.

Bijlage D: Hoogst effectieve anticonceptie methodes volgens EMA Clinical Trials Coordination Group:

- Gecombineerde hormonale anticonceptie (Oestrogenen en progestagenen) waarbij ovulatie wordt onderdrukt:
 - o 'De Pil' (met uitzondering van de zogenaamde 'minipil' die alleen progesteron bevat)
 - o Toediening via de huid of in de vagina
- Anticonceptie die alleen progesteron bevat maar wel zorgt voor het onderdrukken van de ovulatie
- Spiraaltje (zowel hormoonspiraal als koperspiraal)
- Vasectomie bij partner
- Beiderzijds afbinden eileiders
- Geen (heteroseksuele) seksuele contacten

Bijlage E: toestemmingsformulier proefpersoon

Behorende bij het onderzoek: *“Gecontroleerde infectie met de darmbacterie Clostridioides difficile”*

- 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. De onderzoekers doen dit alleen om de onderzoeksvraag van dit onderzoek te beantwoorden.
- Ik geef de onderzoekers toestemming om tijdens de screening een foto van mij te maken ter identificatie tijdens de studie.
- Ik geef toestemming om met mijn gecodeerde gegevens en lichaamsmateriaal onderzoek te doen in samenwerking met commerciële bedrijven, bijv. met Sanofi en GSK.
- Ik geef toestemming dat mijn gecodeerde gegevens en lichaamsmateriaal naar landen buiten de Europese Unie worden gestuurd, bijv. naar Oxford in Engeland. Hierbij wordt alles gedaan om mijn privacy te beschermen.
- 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.
- Voor vrouwen: ik weet dat ik niet zwanger mag worden tijdens het onderzoek.
- Voor vrouwen: 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 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):

Handtekening:

Datum (DD/MMM/JJJJ): ____ / ____ / ____ **Tijd:** ____:____ (24u notatie)

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 (DD/MMM/JJJJ): ____ / ____ / ____ **Tijd:** ____:____ (24u notatie)

De proefpersoon krijgt een volledige informatiebrief mee, samen met een gecertificeerde kopie van het toestemmingsformulier.