

Informatiebrief voor de deelnemer aan de studie

Peritoneal cavity conditioning during laparoscopic surgery decreases postoperative pain, inflammatory reaction and postoperative adhesions.

1 Titel van de studie:

Homeostase van de buikholte tijdens kijkoperaties vermindert verklevingen, postoperatieve pijn en ontstekingsreactie

Geachte Mevrouw,

Bij u is een operatie gepland.

Bij een kijkoperatie (laparoscopie) wordt de buik gevuld met gas om werkruimte te creëren. Dit gebeurt normaal uit veiligheidsoverwegingen met CO₂ (koolzuurgas), omdat CO₂ zeer goed oplosbaar is in water. CO₂ is echter licht irriterend en veroorzaakt na de operatie een lichte ontstekingsreactie in de ganse buikholte. De schouderpijn die soms optreedt na een ingreep is waarschijnlijk het meest algemeen gekende gevolg hiervan.

Recent onderzoek heeft geleerd dat tijdens een operatie een reeks factoren minder gunstig zijn voor het buikvlies, zoals uitdroging, een tekort aan zuurstof met een veralgemeende ontstekingsreactie als gevolg. Deze ontstekingsreactie houdt direct verband met de kans op en de ernst van vergroeiingen en waarschijnlijk ook met de postoperatieve pijn.

Homeostase of conditionering van de buikholte heeft tot doel al deze ongunstige factoren te minimaliseren en zo mogelijk te voorkomen. Dit betekent dat we ipv CO₂ (koolzuurgas) een gasmengsel gebruiken met 86% CO₂, 4% zuurstof en 10% lachgas. Uitdroging wordt voorkomen door eenvoudige bevochtiging van het gas. Erg belangrijk is ook de temperatuur in de buikholte, omdat cellen meer weerstand bieden aan beschadiging als de temperatuur wat lager is. Daarom zal de gastemperatuur in deze studie ongeveer 32 °C. bedragen, wat in dier experimenteel onderzoek aangetoond werd een voordeel te zijn. Nu varieert de temperatuur van 25°C tot 37°C wanneer een hoge gasstroom door de buik nodig is zoals bij laser chirurgie. Hogere temperaturen geven meer vergroeiingen. Omdat bloed de buikholte irriteert wordt best ook zo weinig mogelijk bloed en bloedresten achtergelaten na de ingreep. Dit kan worden gerealiseerd door het spoelen met een neutrale zoutoplossing, eventueel met kleine hoeveelheden heparine wat bloedklonters zal oplossen. Zoals door uw arts voorgesteld, willen we nagaan of ook bij de mens door een juiste conditionering van de buikholte tijdens de ingreep (CO₂ met 4% zuurstof en 10% lachgas, goede bevochtiging, constante temperatuur van 32°C en spoelen met een fysiologisch spoelvocht op kamertemperatuur met eventueel een beetje heparine) de ontstekingsreactie van het buikvlies na een operatie kan worden voorkomen en/of verminderd. Als direct gevolg hiervan verwachten we minder vergroeiingen, minder pijn en een sneller herstel na de operatie. Dat pijn zal verminderen is ondermeer gesteund op de het feit dat men nu al weet dat bij de mens het toevoegen van 4% zuurstof de postoperatieve pijn significant vermindert evenals bij het gebruik van lachgas ipv CO₂ en bij bevochtiging van het gas.

Om vergroeiingen te voorkomen, kan men vandaag een anti-verkleavingsmiddel (Hyalobarrier Gel Endo®) gebruiken met een effectiviteit van zo'n 40%. In dierexperimenteel onderzoek toonden wij aan dat met gebruik van een goede conditionering/homeostase verklevingen verminderen met 70 to 80%. Indien op het einde van de ingreep eveneens een standaard hoeveelheid cortisone (5mg dexamethasone) en een anti verkleavingsmiddel worden gebruikt, hopen we de verklevingen nog verder te verminderen

2 Doel van de studie:

Aantonen dat conditionering van de buikholte met spoelen met een heparine-oplossing en met postoperatief een dosis cortisone (5mg dexamethasone) en een anti-adhaesieproduct (Hyalobarrier Gel Endo®) de incidentie van vergroeiingen vermindert en dat er postoperatief minder ontstekingsreactie is in de buikholte en dat er minder pijn is

Het beleid voor, tijdens en na de ingreep zal hetzelfde zijn zowel in de controlegroep als in de studiegroep. Het grote verschil tussen de controlegroep en de studiegroep is de conditionering in de studiegroep. Normaal zal bij een laparoscopie CO₂ gebruikt worden om uw buikholte te vullen.

In de studiegroep wordt de buikholte geconditioneerd door CO₂ gas te gebruiken met 4% zuurstof en 10% lachgas, door het gas maximaal te bevochtigen, de temperatuur rond 32°C te houden en eventueel klontervorming te voorkomen door het verstuiven/spoelen met een verdunde heparine oplossing. Eveneens zal naast conditionering van de buikholte op het einde van de ingreep bovendien een anti-adhaesiemiddel (Hyalobarrier Gel Endo®) gebruikt worden samen met een standaard dosis cortisone (5mg dexamethasone).

De pijn zal worden nagegaan door het afnemen van pijnscores na de operatie. De ontstekingsreactie in de buikholte wordt nagegaan door middel van bloednames. De vergroeiingen zullen worden nagegaan met een controlelaparoscopie.

3 Beschrijving van de studies:

Dit onderzoek gebeurt gerandomiseerd en blind. Gerandomiseerd betekent dat lottrekking zal beslissen of u tot de controlegroep (50% kans) dan wel tot de studiegroep (50% kans) zal behoren. Blind betekent dat noch u noch de arts die u postoperatief volgt en de pijnschalen verzamelt, zal ingelicht worden tot welke groep u behoort.

Belangrijk voor u is dat alle procedures tot aan uw ontslag, in beide groepen zullen verlopen zoals nu het geval is. In de controlegroep zal de ingreep verlopen zoals nu standaard gebeurt. In de studiegroep zal de buikholte worden geconditioneerd, zal de spoelvloeistof een kleine dosis heparine bevatten en zal op het einde van de ingreep een eenmalige dosis cortisone (5mg dexamethasone) worden gegeven en zal een anti-adhaesieproduct worden aangebracht. Alle deze aspecten werden ondertussen reeds afzonderlijk bij de mens gebruikt en zijn volledig veilig. Het nieuwe bestaat er in al deze factoren samen te gebruiken. Met conditionering alleen verwachten we reeds een belangrijke vermindering van de vergroeiingen. Dit effect wordt nog versterkt door het spoelen met een verdunde heparine oplossing, door het toedienen op het einde van de ingreep van cortisone en van een anti-adhaesieproduct. Twee weken na de operatie zal een controlelaparoscopie uitgevoerd worden om de verklevingen te controleren en eventueel los te maken. Dit vergt eventueel een bijkomende narcose.

Aantonen dat deze gecombineerde behandeling tijdens en na chirurgie minder ontstekingsreactie veroorzaakt in de buikholte en minder pijn geeft.

Na de operatie zal dagelijks bloed worden genomen om de ontstekingsreactie na te gaan zoals momenteel standaard na elke ingreep. Een evaluatie van uw pijn zal gebeuren aan de hand van een meetlatje, waarop u uw pijnscore kunt weergeven. Een medewerker zal u hierbij helpen.

Na de operatie kan pijnmedicatie worden genomen zoveel als nodig. Wel zal bij voorkeur ibuprofen worden gegeven om vergelijking tussen controle- en studiegroep te vergemakkelijken.

Aantonen dat deze gecombineerde behandeling tijdens en na chirurgie de incidentie van vergroeiingen vermindert na een kijkoperatie.

Na 2 weken zal een controle-laparoscopie worden uitgevoerd om de eventueel aanwezige vergroeiingen los te maken (deze zijn nog niet volledig gevormd en komen nog gemakkelijk los). Tezelfdertijd zal worden nagegaan hoeveel vergroeiingen er aanwezig zijn. Deze heringreep zal met

een standaard video opgenomen worden, zodat vergroeiingen achteraf blind kunnen worden gescoord door een onafhankelijke expert.

Deze kijkoperatie zal met een fijne kijkbuis (5mm) worden uitgevoerd en kan gebeuren onder sedatie (lichte narcose) of onder een volledige narcose. Na deze 2^e ingreep kunt u wellicht de dag zelf nog naar huis. Het betreft dus in de meeste gevallen een dagopname.

Andere procedures

De studie gaat door in 1 universitair centrum, het UZ Leuven. Peri- en postoperatieve gegevens zullen prospectief *en onder gecodeerde vorm (zonder vermelding van naam)* in een database worden bewaard.

De onderzoeker zal de huisarts op de hoogte brengen van uw deelname aan de studie tenzij u dit uitdrukkelijk weigert.

Deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijk Ethisch Comité verbonden aan het UZ Leuven en wordt uitgevoerd volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan klinische studies. In geen geval dient u de goedkeuring door het Ethisch Comité te beschouwen als een aanzet tot deelname aan deze studie.

De studie loopt voor alle deelnemers samen over 1 jaar.

Er zullen in totaal maximaal 40 personen deelnemen aan deze studie.

4 Wat wordt verwacht van de deelnemer?

In het belang van de studie, is het belangrijk dat u volledig meewerkt en de gegevens zo juist mogelijk helpt verzamelen.

Tijdens de hospitalisatie na de operatie zal u gevraagd worden uw pijnscores mee te delen op de verpleegafdeling waar u opgenomen bent.

Het staat u op elk ogenblik vrij uit de studie te stappen. Indien een afspraak niet kan worden nagekomen, gelieve dan de onderzoeksverpleegster, secretaresse of iemand van het onderzoeksteam te verwittigen.

5 Deelname en beëindiging:

De deelname aan deze studie is vrijwillig. U kunt steeds weigeren om deel te nemen aan de studie, en u kunt u op elk ogenblik terugtrekken uit de studie zonder dat u hiervoor een reden moet opgeven en zonder dat dit op enigerlei wijze een invloed zal hebben op uw verdere relatie en/of behandeling met de onderzoeker of de behandelende arts.

Uw deelname aan deze studie zal worden beëindigd als de arts meent dat dit in uw belang is of indien u de in deze informatiebrief beschreven procedures niet opvolgt.

Als u deelneemt, wordt u gevraagd het toestemmingsformulier te tekenen.

Men mag niet deelnemen aan de studie Indien er aangeboren afwijkingen van het afweersysteem (immuunsysteem) zijn, of ernstige hartafwijkingen, of wanneer u medicatie neemt die inwerkt op het immuunsysteem (cortisone, chemotherapie). Als bij de ingreep uw darm beschadigd werd (noodzakelijk voor de procedure of accidenteel), zal geen cortisone worden toegediend en zal er geen anti-adhaesieproduct worden toegediend omdat de veiligheid na darmchirurgie onvoldoende werd aangetoond. Het staat u in dit geval vrij de controlelaparoscopie te laten doorgaan of niet.

6 Procedures:

Zoals steeds zal voor de operatie een longfoto, een electrocardiogram en een bloedafname gebeuren indien u ouder bent dan 50 jaar of specifieke risicofactoren hebt. Dit gebeurt niet extra in het kader van de studie.

Na de operatie zal dagelijks tot aan uw ontslag een bloedname gebeuren om ontsteking na te kijken en zal u gevraagd worden een pijnscore in te vullen .

Als pijnstillers zal preferentieel ibuprofen worden gebruikt en het aantal gebruikte pilletjes zal worden genoteerd.

7 Risico's en voordelen:

Risico's verbonden aan de ingreep die u zult ondergaan werden u uitgelegd door de behandelende arts. Deelname aan de studie zal dit risico niet beïnvloeden.

Alle aspecten van deze gecombineerde behandeling zijn volledig veilig en werden reeds afzonderlijk gebruikt zonder risico's. Nieuw is dat al deze behandelingen samen gebruikt worden. Toevoeging van 4% zuurstof aan de CO₂ werd al uitvoerig gebruikt. Hoewel zuurstof slecht oplosbaar is in water, is de hoeveelheid (4%) zo klein dat zelfs bij accidentele inspuiting in de bloedbaan er geen direct risico is. Het is goed gekend dat 100% lachgas even veilig is als CO₂ maar minder pijn veroorzaakt. Het werd daarom gebruikt om sterilisaties onder lokale verdoving uit te voeren. Het nieuwe is dat slechts 10% lachgas in CO₂ gebruikt wordt, hetgeen volkomen veilig is. Bevochtiging kan enkel een voordeel zijn. Een goede temperatuurregulatie kan ook enkel een voordeel zijn, omdat zonder temperatuurregulering de temperatuur varieert van 25 tot 37°C. Spoelen met een verdunde heparine-oplossing is op dit moment al een standaardprocedure zonder extra risico. Ook het gebruik van de vermelde cortisone is een veilige en gekende standaardprocedure. Ook de veiligheid van antiadhaesieproducten is aangetoond. Zoals bij elk chirurgisch geïmplantieerd biologisch materiaal bestaan er echter mogelijk bijwerkingen die kunnen optreden zoals allergische reactie, transiënte gecompromitteerde nierfunctie, rugpijn, urineweginfectie en huid- en subcutane huidaandoeningen. Deze reacties zijn erg zeldzaam en de gebruikte producten werden al goedgekeurd voor gebruik bij de mens.

De verwachte voordelen van deze gecombineerde behandeling zijn minder pijn, een sneller herstel en minder vergroeiingen. Met alle gegevens waarover we tot op heden beschikken verwachten we mogelijks minder pijn en verwachten we minder vergroeiingen . Het nieuwe van deze gecombineerde behandeling is dat dier-experimenteel onderzoek aantoonde dat de effecten cumulatief zijn: wij verwachten dat de incidentie van vergroeiingen, zal verminderen met conditionering van de buikholte spoelen met een heparineoplossing, toediening van cortisone het gebruik van een anti-adhaesieproduct..

Een tweede laparoscopie heeft als voordeel dat mogelijke vergroeiingen kunnen worden losgemaakt voor ze volledig gevormd zijn en wordt vaak standaard toegepast. Er is wel het nadeel dat een tweede ingreep nodig is.

U hebt bij deelname aan deze studie 1 kans op 2 tot de studiegroep te behoren.

8 Kosten:

Uw deelname aan deze studie brengt geen extra kosten mee voor U. Het gas en het anti-adhaesieproduct worden gratis ter beschikking gesteld.

9 Vergoeding:

Geen.

10 Vertrouwelijkheid:

In overeenstemming met de Belgische wet van 8 december 1992 en de Belgische wet van 22 augustus 2002, zal uw persoonlijke levenssfeer worden gerespecteerd en zal u toegang krijgen tot de verzamelde gegevens. Elk onjuist gegeven kan op uw verzoek verbeterd worden.

Vertegenwoordigers van de opdrachtgever, auditoren, het Ethisch Comité en de bevoegde overheden hebben rechtstreeks toegang tot uw medische dossiers om de procedures van de klinische studie en/of de gegevens te controleren, zonder de vertrouwelijkheid te schenden. Dit kan enkel binnen de grenzen die door de betreffende wetten zijn toegestaan. Door het toestemmingsformulier, na voorafgaande uitleg, te ondertekenen stemt u in met deze toegang.

Verslagen waarin U wordt geïdentificeerd, zullen niet openlijk beschikbaar zijn. Als de resultaten van de studie worden gepubliceerd, zal uw identiteit vertrouwelijke informatie blijven. Als er naar U wordt verwezen, zal dit alleen gebeuren aan de hand van initialen, het ziekenhuis waar u werd geopereerd en de operatiedatum (hierbij kan alleen uw chirurg uw gegevens terugkoppelen naar uw persoonlijk dossier).

11 Letsels ten gevolge van deelname aan de studie:

De onderzoeker voorziet in een vergoeding en/of medische behandeling in het geval van schade en/of letsel tengevolge van deelname aan de klinische studie. Voor dit doeleinde is een verzekering afgesloten met foutloze aansprakelijkheid conform de wet inzake experimenten op de menselijke persoon van 7 mei 2004. Op dat ogenblik kunnen uw gegevens doorgegeven worden aan de verzekeraar.

Indien u nu of tijdens het onderzoek eventuele vragen heeft over het onderzoek of indien u van mening bent dat u enige schade zou opgelopen hebben te wijten aan deze studie, kan u steeds contact opnemen met uw behandelend arts.

12 Contactpersoon:

Als er letsel optreedt tengevolge van de studie, of als U aanvullende informatie wenst over de studie of over uw rechten en plichten, kunt U in de loop van de studie op elk ogenblik contact opnemen met:

Gynaecoloog van wacht in het UZ Leuven: telefoon 016/33.22.11

Contactgegevens hoofdonderzoeker:

Voor UZ Leuven : dienst Gynaecologie
Prof. Dr. P.R. KONINCKX - Dr. J.VERGUTS
Tel. 016 / 34.42.02

Voor UZ Leuven: dienst Anesthesie
Prof. Dr.B. VANACKER

Toestemmingsformulier, voor deelname aan klinische studie in het UZ Gasthuisberg onder leiding van Prof. P Koninckx en Dr J. Verguts.

Ik, _____ heb het document "Informatiebrief voor de deelnemer aan de studie" met als titel **Homeostase van de buikholte tijdens kijkoperaties vermindert verklevingen, postoperatieve pijn en ontstekingsreactie** pagina 1 tot en met 5 gelezen en er een kopij van gekregen. Ik stem in met de inhoud van het document en stem ook in deel te nemen aan de studie.

Ik heb een kopij gekregen van dit ondertekende en gedateerde formulier "Toestemmingsformulier". Ik heb uitleg gekregen over de aard, het doel, de duur en de te voorziene effecten van de studie en over wat men van mij verwacht. Ik heb uitleg gekregen over de mogelijke risico's en voordelen van de studie. Men heeft me de gelegenheid en voldoende tijd gegeven om vragen te stellen over de studie, en ik heb op al mijn vragen een bevredigend antwoord gekregen, ook op medische vragen.

Ik stem ermee in om volledig samen te werken met de toeziende arts. Ik zal hem/haar op de hoogte brengen als ik onverwachte of ongebruikelijke symptomen ervaar. Ik bevestig dat ik de toeziende arts zal inlichten over eventuele geneesmiddelen, van welke aard ook, die ik in de maand voorafgaand aan de studie heb gebruikt, momenteel gebruik of van plan ben te gebruiken, ongeacht of ze al dan niet werden voorgeschreven.

Men heeft mij ingelicht over het bestaan van een verzekeringspolis in geval er letsel zou ontstaan dat aan de studieprocedures is toe te schrijven.

Ik ben me ervan bewust dat deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijk Ethisch Comité verbonden aan het UZ Leuven en dat deze studie zal uitgevoerd worden volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki, opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan experimenten. Deze goedkeuring was in geen geval de aanzet om te beslissen om deel te nemen aan deze studie.

Ik mag me op elk ogenblik uit de studie terugtrekken zonder een reden voor deze beslissing op te geven en zonder dat dit op enigerlei wijze een invloed zal hebben op mijn verdere relatie met de onderzoeker.

Men heeft mij ingelicht dat zowel persoonlijke gegevens als gegevens aangaande mijn gezondheid worden verwerkt en bewaard gedurende minstens 20 jaar. Ik stem hiermee in en ben op de hoogte dat ik deze gegevens kan laten wijzigen of verwijderen. Omdat deze gegevens verwerkt worden in het kader van medisch-wetenschappelijke doeleinden, begrijp ik dat de toegang tot mijn gegevens kan uitgesteld worden tot na beëindiging van het onderzoek. Indien ik toegang wil tot mijn gegevens, zal ik mij richten tot de toeziende arts, die verantwoordelijk is voor de verwerking.

Ik begrijp dat auditors, vertegenwoordigers van de opdrachtgever, het Ethisch Comité of bevoegde overheden, mijn gegevens mogelijk willen inspecteren om de verzamelde informatie te controleren. Door dit document te ondertekenen, geef ik toestemming voor deze controle. Bovendien ben ik op de hoogte dat bepaalde gegevens doorgegeven worden aan de opdrachtgever. Ik geef hiervoor mijn toestemming, zelfs indien dit betekent dat mijn gegevens doorgegeven worden aan een land buiten de Europese Unie. Mijn gegevens zullen wel altijd gecodeerd doorgegeven worden, waarbij mijn naam en adres geheim blijven.

Ik ben bereid op vrijwillige basis deel te nemen aan de studie:

Klinische studie die naast de post-operatieve pijn en ontstekingsreactie in de buikholte ook de postoperatieve vergroeiingen nagaat volgend op conditionering van de buikholte met toediening van een anti-adhesiemiddel en 5mg dexamethasone en met peroperatief spoelen met een heparineoplossing. Deze studie gebeurt enkel wanneer de excisie van een diepe endometrioseknobbel gepland werd en de darm niet beschadigd werd. Ik ben mij ervan bewust dat een tweede kijkoperatie nodig zal zijn om de eventueel aanwezige verklevingen te evalueren en los te maken.

Naam van de vrijwilliger: _____

Datum: _____

Handtekening:

Ik bevestig dat ik de aard, het doel, en de te voorziene effecten van de studie heb uitgelegd aan de bovenvermelde vrijwilliger.

De vrijwilliger stemde toe om deel te nemen door zijn/haar persoonlijk gedateerde handtekening te plaatsen.

Naam van de persoon die voorafgaande uitleg heeft gegeven:

Datum: _____

Handtekening: