



## **Patiënteninformatie en toestemmingsverklaring**

### **TUBA studie**

#### **Versie 8.1**

Verbeterd de kwaliteit van leven van *BRCA1/2* mutatiedraagsters door het uitstellen van de eierstokverwijdering na een eerdere preventieve eileiderverwijdering (tubectomie), als alternatief voor het preventief verwijderen van eileiders en eierstokken tegelijkertijd?

Geachte mevrouw,

Wij vragen u vriendelijk om mee te doen aan een landelijk medisch-wetenschappelijk onderzoek, de zogenaamde **TUBA** studie. Meedoen is vrijwillig. Om mee te doen is wel uw schriftelijke toestemming nodig.

U ontvangt deze informatie omdat u draagster bent van een *BRCA1/2* mutatie. Voordat u beslist of u wilt meedoen aan dit onderzoek, krijgt u uitleg over wat het onderzoek inhoudt. Lees deze informatie rustig door en vraag uw eigen specialist, uw huisarts of de onderzoeker om verdere toelichting als u nog vragen heeft. U kunt er ook over praten met uw partner, vrienden of familie. Algemene informatie over meedoen aan een onderzoek staat in de brochure 'Medisch wetenschappelijk onderzoek', een uitgave van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Deze brochure is bijgevoegd en/of kunt u vinden op internet: [www.ccmo.nl](http://www.ccmo.nl) > Proefpersonen > Medisch wetenschappelijk onderzoek > link rechts in beeld 'brochure Medisch-wetenschappelijk onderzoek'.

De TUBA studie is een landelijk onderzoek en is opgezet door het Radboudumc in Nijmegen. Gynaecologen in verschillende ziekenhuizen werken er aan mee. De toetsingscommissie 'Commissie Mensgebonden Onderzoek Regio Arnhem-Nijmegen' heeft dit onderzoek goedgekeurd. Algemene informatie over de toetsing van onderzoek vindt u in de brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek - Algemene informatie voor de proefpersoon'. Dit onderzoek wordt gefinancierd en gesteund door KWF Kankerbestrijding.

Het eerste deel van deze informatie is zo kort mogelijk. Voor meer achtergrondinformatie kunt u **bijlage C** lezen.

## INHOUDSOPGAVE

1. Eierstokkanker en het voorkómen daarvan	4
2. Doel van het onderzoek	5
3. Wat meedoen inhoudt	6
4. Wat wordt er van u verwacht	9
5. Mogelijke complicaties en andere nadelige effecten	10
6. Mogelijke voor- en nadelen	10
7. Als u niet wilt meedoen of wilt stoppen met het onderzoek	11
8. Einde van het onderzoek	11
9. Gebruik en bewaren van uw gegevens	12
10. Verzekering voor proefpersonen	13
11. Informeren huisarts en behandelend specialist	13
12. Wat gebeurt er als de onderzoekers geen contact meer met u kunnen krijgen?	13
13. Vergoeding of kosten voor meedoen	13
14. Heeft u vragen?	14
Bijlage A: Centrumspecifieke informatie Radboudumc	15
Bijlage B: Verzekering voor deelnemers	16
Bijlage C: Overzicht van voor- en nadelen huidige en alternatieve methode	17
Bijlage D: Toestemmingsformulier voor deelnemers	22

## 1. Eierstokkanker en het voorkómen daarvan

Eierstokkanker ontstaat niet alleen in de eierstokken, maar is een verzamelnaam voor kanker die uitgaat van drie soorten weefsel: de eierstok, de eileider en het buikvlies. De eierstok (medische term: ovarium) produceert hormonen tussen de puberteit en de overgang en is de plek waar eicellen liggen opgeslagen. Via de eileider (medische term: tuba) komt een bevruchte eicel in de baarmoeder terecht bij een zwangerschap. Het buikvlies bekleedt de buikholte.

Helaas wordt eierstokkanker meestal laat ontdekt. De ziekte is dan vaak al in een vergevorderd stadium. De meeste patiënten met een *gevorderd* stadium eierstokkanker overlijden ondanks uitgebreide behandeling binnen 5 jaar. Wanneer eierstokkanker in een *vroeg* stadium wordt ontdekt, overleven de meeste patiënten de ziekte. Een Nederlandse vrouw zonder *BRCA* mutatie en zonder eierstokkanker in de familie, heeft ongeveer 1% kans om ooit in haar leven eierstokkanker te krijgen.

### **BRCA mutatie**draagsters

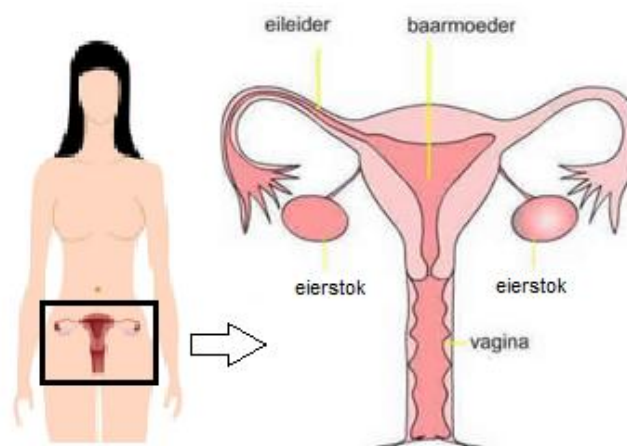
*BRCA* mutatie

draagsters hebben een sterk verhoogd risico op eierstokkanker en borstkanker. Regelmatig controleren op eierstokkanker heeft geen zin, want hierdoor wordt eierstokkanker niet in een vroeger stadium ontdekt. De enige effectieve manier om de kans op eierstokkanker sterk te verlagen is het verwijderen van de eierstokken en eileiders. Deze operatie moet dan wel worden uitgevoerd vóór de leeftijd waarop de kans op eierstokkanker bij *BRCA* mutatie

draagsters gaat stijgen. De landelijke richtlijn adviseert om de operatie bij *BRCA1* mutatie

draagsters tussen 35 en 40 jaar te doen; bij *BRCA2* mutatie

draagsters tussen 40 en 45 jaar. Ook na een eierstok- en eileiderverwijdering is er nog een kleine kans op kanker van het buikvlies van ongeveer 1%.



## Operatie en de gevolgen

Het belangrijkste nadeel van de preventieve operatie waarbij eierstokken en eileiders verwijderd worden, is dat vrouwen direct vervroegd in de overgang komen. De natuurlijke leeftijd om in de overgang te komen is voor Nederlandse vrouwen ongeveer 50-51 jaar. Door de verwijdering van de eierstokken op de adviesleeftijd, komt een vrouw 5 tot 15 jaar eerder in de overgang. De verschijnselen daarvan beginnen direct na de operatie, in plaats van geleidelijk in de loop der jaren. Deze vervroegde overgang kan leiden tot nadelige gevolgen op korte termijn (opvliegers, nachtzweeten, problemen met slapen en minder zin in seks) en lange termijn (mogelijk meer kans op vervroegde botontkalking, hart- en vaatziekten, dementie, pijnlijke vagina). Als vrouwen geen borstkanker hebben gehad, krijgen zij het advies om vervangende hormonen te gebruiken. Deze hormonen helpen vaak om (een deel van) de overgangsverschijnselen te verminderen en langetermijngevolgen te voorkomen. De tevredenheid hierover wisselt sterk van vrouw tot vrouw. Vrouwen die borstkanker hebben of gehad hebben krijgen het advies géén vervangende hormonen te gebruiken. Er kunnen ook andere redenen zijn om terughoudend te zijn met hormonen, bijvoorbeeld na een trombosebeen. De gevolgen van de overgang op lange termijn (botontkalking, hart- en vaatziekten, dementie) zijn rond het moment van de verwijdering van de eierstokken niet gelijk voel- of meetbaar, maar wel van belang voor de toekomst. Over de precieze langetermijngevolgen specifiek bij *BRCA* mutatie draagsters is nog maar weinig bekend.

## 2. Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is uitzoeken of een alternatieve methode in het voorkómen van eierstokkanker (eerst de eileiders verwijderen, pas later de eierstokken) de kwaliteit van leven verbetert van *BRCA1/2* mutatie draagsters in vergelijking met de huidige methode (eierstokken en eileiders tegelijkertijd verwijderen op de adviesleeftijd).

De alternatieve methode bestaat uit het verwijderen van de eileiders na het voltooien van de kinderwens, waarna de eierstokken pas op een later tijdstip worden verwijderd. De alternatieve methode wordt vergeleken met de huidige methode. De huidige methode is bewezen veilig en maakt de kans op eierstokkanker zeer klein. De alternatieve methode is nog niet eerder onderzocht, waardoor we niet weten of deze even veilig is in het voorkómen van eierstokkanker. De alternatieve methode wordt daarom eerst alleen in dit onderzoek toegepast en nog niet in elk ziekenhuis.

Dit zijn de twee belangrijkste redenen waarom dit wetenschappelijk onderzoek is opgezet:

1) Na het verwijderen van de eierstokken komt een vrouw direct in de vervroegde overgang.

Op pagina 5 zijn de belangrijkste bijwerkingen van een vervroegde overgang al beschreven.

Vanwege deze bijwerkingen zouden we de eierstokken bij voorkeur laten zitten om de kwaliteit van leven te verbeteren. Dit onderzoek zal aantonen of de alternatieve methode de kwaliteit van leven daadwerkelijk verbetert. We zullen de eierstokken alsnog verwijderen, maar pas op latere leeftijd. Dit mag echter geen grotere kans op eierstokkanker tot gevolg hebben en daar is nog geen informatie over. Dit onderzoek zal hier waarschijnlijk geen antwoord op geven, tenzij er onverwacht veel meer gevallen van eierstokkanker voorkomen.

2) Deskundigen hebben steeds meer aanwijzingen dat eierstokkanker in de eileiders begint.

Dit geldt vooral voor het type eierstokkanker dat het vaakst voorkomt. Misschien kan daarom dit type eierstokkanker (deels) worden voorkómen door het tijdig verwijderen van de eileiders. Hoe vroeger de eileiders dan verwijderd worden, hoe beter het waarschijnlijk is. De eileiders maken geen hormonen en zijn niet meer van belang na het voltooiën van de kinderwens. Ze kunnen dan zonder langetermijngevolgen worden verwijderd.

Naast kwaliteit van leven worden de twee verschillende methoden ook vergeleken op de volgende punten:

- het vóórkomen van eierstok- en borstkanker;
- complicaties bij de operaties;
- microscopisch onderzoek van de verwijderde eileiders en eierstokken;
- het vóórkomen van en de risicofactoren voor hart- en vaatziekten;
- kosten.

### **3. Wat meedoen inhoudt**

Als u meedoet, ontvangt u gedurende 15 jaar na de (laatste) operatie vragenlijsten. De precieze duur hangt af van welke methode u kiest en op welke leeftijd u de operatie(s) wilt ondergaan.

### **Keuze huidige of alternatieve methode**

In dit onderzoek **KIEST U ZELF** tussen de huidige of de alternatieve methode.

Huidige methode: gelijktijdig verwijderen van eierstokken en eileiders. Dit wordt aan *BRCA1* mutatiedraagsters geadviseerd tussen 35 en 40 jaar en aan *BRCA2* mutatiedraagsters tussen 40 en 45 jaar (landelijke richtlijn).

Alternatieve methode: eerst worden alleen de eileiders verwijderd na het voltooien van de kindereens. Omdat we er nog niet vanuit kunnen gaan dat dit voldoende veilig is, worden in tweede instantie tijdens een nieuwe operatie ook de eierstokken verwijderd. Het idee is dat de eierstokverwijdering enkele jaren wordt uitgesteld, en uiteindelijk bij *BRCA1* mutatiedraagsters tussen 40 en 45 jaar en bij *BRCA2* mutatiedraagsters tussen 45 en 50 jaar plaatsvindt. Van deze alternatieve methode (het uitstellen van de eierstokverwijdering) is de veiligheid nog niet bewezen. Voordeel is dat de overgang later optreedt, maar nog steeds eerder dan bij de gemiddelde Nederlandse vrouw.

Wanneer u kiest voor de alternatieve methode, mag u er ook voor kiezen om na de eileiderverwijdering de eierstokken alsnog op de nu geldende adviesleeftijd te laten verwijderen (*BRCA1* 35-40 jaar; *BRCA2* 40-45 jaar). Mogelijk weet u op dit moment nog niet precies op welke leeftijd u een tweede operatie zou willen ondergaan. Dat is geen probleem. Maar mocht u op dit moment al zeker weten dat u de eierstokverwijdering binnen twee jaar na de eileiderverwijdering wilt ondergaan, dan adviseren wij u om de huidige methode te kiezen (zie hierboven). Dit is om twee operaties vlak na elkaar te voorkomen, terwijl u daar dan weinig voordeel van hebt.

### **Wat verder belangrijk is**

- Als er bij weefselonderzoek afwijkingen worden gevonden in de eileiders, krijgt u het dringend advies om alsnog op korte termijn de eierstokken te laten verwijderen.
- U kiest zelf op welke leeftijd u een operatie wilt ondergaan (het dringend advies is om de eierstokverwijdering **uiterlijk** te ondergaan op 45-jarige leeftijd (*BRCA1*) of 50-jarige leeftijd (*BRCA2*)).
- U kunt altijd meedoen aan dit onderzoek: als u de alternatieve methode kiest én als u de huidige methode kiest.

### **Extra bezoeken en metingen**

U kiest in dit onderzoek voor één (huidige methode) of twee operaties (alternatieve

methode). In verband met het onderzoek komt u vijf jaar na de operatie één keer extra naar het ziekenhuis. Het bezoek vóór een operatie wordt meestal gecombineerd met de afspraak bij de anesthesioloog (narcotiseur).

Tijdens beide afspraken zal het volgende gebeuren:

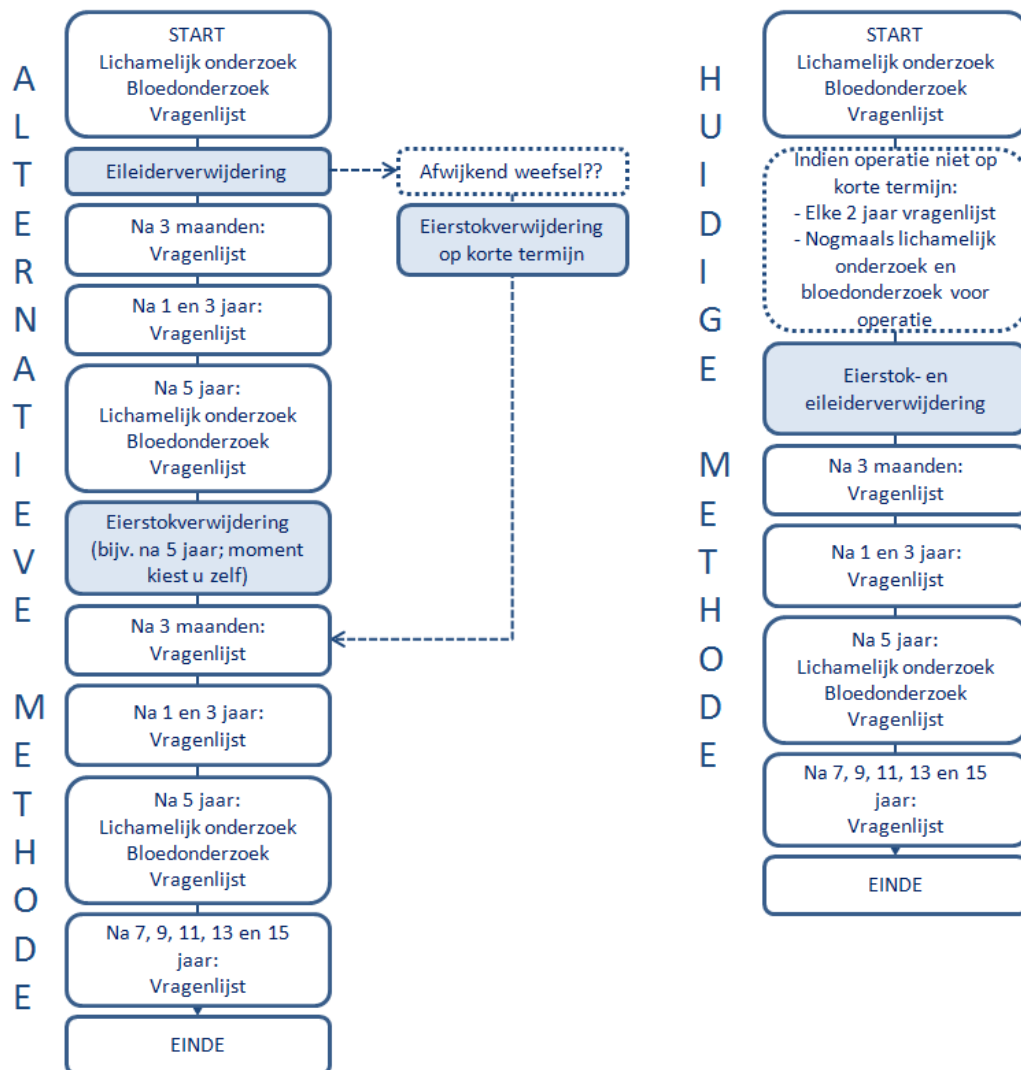
- Beperkt lichamelijk onderzoek (lengte, gewicht, bloeddruk, heupomtrek, buikomtrek).
- Bloedafname (vijf buisjes) waarin wordt gekeken naar risico's voor hart- en vaatziekten.

Omdat u hiervoor nuchter moet zijn, wordt dit indien mogelijk op de dag van de operatie gedaan. Dan hoeft u niet een keer extra nuchter naar het ziekenhuis te komen. Als hieruit een verhoogd risico op hart- en vaatziekten blijkt, wordt u verwezen naar de huisarts.

Daarnaast vult u op verschillende momenten vragenlijsten in. Een link om deze online in te vullen wordt per e-mail naar u verstuurd. Per operatie gebeurt dit vóór de operatie en 3 en 12 maanden ná de operatie. Daarna worden iedere twee jaar vragenlijsten verstuurd tot 15 jaar na de laatste operatie. Het invullen van de eerste vragenlijst duurt het langst (circa 45 minuten). De overige vragenlijsten zullen ongeveer 20 minuten van uw tijd in beslag nemen. De vragen gaan over uw kwaliteit van leven, angst, kankergerelateerde zorgen, de gevolgen van de operatie, uw tevredenheid over uw beslissing en uw algemene gezondheid. U wordt zo lang gevolgd omdat verschillen tussen de twee behandelingen misschien pas na jaren zichtbaar worden (bijvoorbeeld hart- en vaatziekten en het optreden van borst-/eierstokkanker).

Op de volgende pagina vindt u een overzicht van de bezoeken en vragenlijsten:





#### 4. Wat wordt er van u verwacht

Als u meedoet aan het onderzoek, vragen wij u om u aan een aantal afspraken te houden. Dit is belangrijk voor uw eigen veiligheid en voor een goede uitvoer van het onderzoek.

Wij vragen u:

- de vragenlijsten zo snel mogelijk in te vullen nadat u de e-mail met link heeft ontvangen.
- de afspraken voor bezoeken na te komen.

Verder is het belangrijk dat u contact opneemt met de onderzoeker:

- als u vragen heeft over het onderzoek.
- als u niet meer wilt meedoen aan het onderzoek.
- als uw contactgegevens wijzigen.

## 5. Mogelijke complicaties en andere nadelige effecten

### De alternatieve methode kan nadelige effecten hebben:

- Extra operatie:

Als u de alternatieve methode kiest, ondergaat u een extra operatie dus in totaal twee (kijk)operaties in plaats van één. Dit betekent dat u een extra keer de (geringe) risico's van een (kijk)operatie en narcose loopt. U kunt dan denken aan een bloeding, bloeduitstorting, infectie, schade aan blaas of darm, een uitbreiding van de operatie of een heroperatie. Door littekens in de buik van de eerste operatie kan de tweede operatie moeilijker verlopen. We weten niet of hierdoor meer complicaties zullen optreden. Complicaties worden in dit onderzoek daarom ook geregistreerd.

- Eierstokkanker:

We verwachten dat de eileiderverwijdering het risico op eierstokkanker vermindert. Vervolgens verwachten we dat het effect van de (uitgestelde) eierstokverwijdering hetzelfde is als van de eierstok- en eileiderverwijdering tegelijkertijd (de huidige methode). Dit weten we echter niet zeker. Het kan ook zijn dat de eileiderverwijdering het risico op eierstokkanker niet vermindert. In dat geval loopt u meer risico om eierstokkanker te krijgen in de tijd tussen de twee operaties. We schatten het risico op eierstokkanker in dat geval op ongeveer 2% voor *BRCA1* mutatiedraagsters en minder dan 1% voor *BRCA2* mutatiedraagsters als de eierstokverwijdering vijf jaar wordt uitgesteld ten opzichte van de adviesleeftijd.

### Metingen:

Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeduitstorting geven.

## 6. Mogelijke voor- en nadelen

Uw deelname zal bijdragen aan meer kennis over het ontstaan en het voorkómen van eierstokkanker bij *BRCA* mutatiedraagsters.

Nadelen van meedoen aan het onderzoek kunnen zijn:

- extra tijd die het u kost (vragenlijsten invullen);
- extra bloedafnames (kosten: eigen risico zorgverzekering, indien nog niet gebruikt dat jaar);
- afspraken waaraan u zich moet houden;
- reiskosten;

- mogelijke complicaties en nadelige gevolgen van de methode die u kiest (zie punt 5).

Al deze zaken zijn hiervoor onder punt 3, 4 en 5 beschreven.

## **7. Als u niet wilt meedoen of wilt stoppen met het onderzoek**

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig.

Als u niet wilt meedoen, wordt u de huidige methode aangeboden zonder extra bloedonderzoek, metingen en vragenlijsten. Het advies is dan om de eierstok- en eileiderverwijdering te ondergaan tussen uw 35<sup>ste</sup> en 40<sup>ste</sup> jaar indien u *BRCA1* mutatiedraagster bent en tussen uw 40<sup>ste</sup> en 45<sup>ste</sup> jaar indien u *BRCA2* mutatiedraagster bent.

Doet u wel mee aan het onderzoek? Dan kunt u zich altijd bedenken. U mag tijdens het onderzoek stoppen. U hoeft niet te zeggen waarom u stopt. Wel moet u dit direct melden aan de onderzoeker. De gegevens die tot dat moment zijn verzameld, worden gebruikt voor het onderzoek. Als u meedoet aan het onderzoek en de alternatieve methode kiest, kunt u zich op ieder moment bedenken en toch besluiten alsnog de eierstokverwijdering te ondergaan. We blijven u dan alsnog graag volgen binnen het onderzoek, als u dat goed vindt.

Als er nieuwe informatie over het onderzoek verschijnt die belangrijk voor u is, laat de onderzoeker dit aan u weten. U wordt dan gevraagd of u wilt blijven meedoen.

## **8. Einde van het onderzoek**

Uw deelname aan het onderzoek stopt als

- alle bezoeken voorbij zijn en de laatste vragenlijsten zijn ingevuld
- u zelf kiest om te stoppen
- uw specialist het beter voor u vindt om te stoppen
- de ethische toetsingscommissie (Commissie Mensgebonden Onderzoek Regio Arnhem-Nijmegen), de overheid of het Radboudumc besluit om het onderzoek te stoppen.

Na het verwerken van alle gegevens informeert de onderzoeker u over de belangrijkste uitkomsten van het onderzoek. Doordat het een langdurig onderzoek is, zullen de eerste resultaten op zijn vroegst over ongeveer vijf jaar bekend zijn.

## **9. Gebruik en bewaren van uw gegevens**

Voor dit onderzoek is het nodig dat uw medische en persoonsgegevens worden verzameld en gebruikt. Elke proefpersoon krijgt een code die op de gegevens komt te staan. Uw naam wordt weggelaten.

### Uw gegevens

Al uw gegevens blijven vertrouwelijk. Alleen uw behandelend arts en eventueel onderzoeksverpleegkundige in uw ziekenhuis weten welke code u heeft. Wij geven uw gegevens door aan de hoofdonderzoekers van het onderzoek in het Radboudumc, maar alleen onder die code, nooit met uw naam. De sleutel voor de code blijft in uw eigen ziekenhuis. Ook in rapporten over het onderzoek wordt alleen die code gebruikt.

Sommige mensen mogen uw medische en persoonsgegevens inzien. Dit is om te controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar is (kwaliteitscontrole). Algemene informatie hierover vindt u in de brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek'.

Mensen die uw gegevens kunnen inzien zijn: het onderzoeksteam, de veiligheidscommissie die het onderzoek in de gaten houdt, een controleur die door het Radboudumc is aangesteld en de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Zij houden uw gegevens geheim. Als u de toestemmingsverklaring ondertekent, geeft u toestemming voor het verzamelen, bewaren en inzien van uw medische en persoonsgegevens.

De onderzoeker bewaart uw gegevens minstens 15 jaar.

Dit onderzoek staat ook in een overzicht van medisch-wetenschappelijke onderzoeken, namelijk [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Deze website bevat geen informatie die herleidbaar is tot u als persoon. Wel kan de website een samenvatting van de resultaten tonen. U vindt dit

onderzoek onder NCT02321228. Algemene informatie over de registratie van onderzoeken vindt u in de brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek'.

## **10. Verzekering voor proefpersonen**

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade door het onderzoek. Niet alle schade is gedekt. In **bijlage B** vindt u meer informatie over de verzekering. Daar staat ook aan wie u schade kunt melden.

## **11. Informeren huisarts en behandelend specialist**

Wij sturen uw huisarts en behandelend specialist altijd 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.

## **12. Wat gebeurt er als de onderzoekers geen contact meer met u kunnen krijgen?**

De veiligheid van deelnemers aan medisch-wetenschappelijk onderzoek staat voorop. In dit onderzoek betekent dit, dat wij goed in de gaten houden of er deelnemers van het onderzoek in de loop van de tijd kanker krijgen/ziek worden en daar al dan niet aan overlijden. Daarom vinden we het van belang om langdurig gegevens over uw gezondheid te verzamelen door middel van vragenlijsten. Een bekend nadeel van onderzoek met vragenlijsten is, dat deze mogelijk minder vaak worden ingevuld naarmate de tijd vordert. Indien we geen contact meer met u kunnen krijgen, zullen wij daarom uw huisarts raadplegen om te informeren naar uw woon- en/of gezondheidssituatie. Mocht blijken dat u niet meer in leven bent en dat uw huisarts onbekend of onbereikbaar is, zullen wij bij het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) nagaan waaraan u overleden bent. Mocht u hier niet mee instemmen, kunt u helaas niet meedoen aan dit onderzoek.

## **13. Vergoeding of kosten voor meedoen**

U wordt niet betaald voor het meedoen aan dit onderzoek. Er zullen mogelijk extra kosten voor u zijn als u meedoet aan het onderzoek. Reiskosten worden niet vergoed. De kosten voor de operatie(s) en bloedafnames vallen in het basispakket van uw ziektekostenverzekering. Als u echter uw eigen risico van dat jaar nog niet heeft opgebruikt,

wordt dit aan u in rekening gebracht door uw verzekeraar. Eventuele complicaties worden op de gebruikelijke manier behandeld. Deze eventuele kosten komen voor rekening van uw zorgverzekeraar. Mocht er een verhoogd risico op hart-/vaatziekten gevonden worden, dan wordt u verwezen naar de huisarts.

#### **14. Heeft u vragen?**

Bij vragen kunt u contact opnemen met uw eigen behandelend specialist. Ook kunt u het onderzoeksteam in het Radboudumc bereiken via [onderzoektuba.verlgyn@radboudumc.nl](mailto:onderzoektuba.verlgyn@radboudumc.nl) of via telefoonnummer 024-81 86163. U komt dan in contact met de betrokken onderzoeksverpleegkundige of de arts-onderzoeker. Voor onafhankelijk advies over meedoen aan dit onderzoek kunt u terecht bij de onafhankelijke arts. Hij/zij weet veel over het onderzoek, maar is inhoudelijk niet betrokken bij dit onderzoek.

Bij klachten kunt u het beste terecht bij de klachtenfunctionaris van uw ziekenhuis. Alle gegevens vindt u in **bijlage A: Contactgegevens**.

Dank voor uw aandacht.

## Bijlage A: Centrumspecifieke informatie Radboudumc

### Wilt u verder nog iets weten?

Heeft u voor, tijdens, of na het onderzoek nog vragen? Dan kunt u altijd terecht bij uw behandelend arts of de leden van het onderzoeksteam via [onderzoektuba.verlgyn@radboudumc.nl](mailto:onderzoektuba.verlgyn@radboudumc.nl) of via telefoonnummer 024-81 86163. U komt dan in contact met de betrokken onderzoeksverpleegkundige of de arts-onderzoeker.

Neem voldoende tijd om na te denken over het al dan niet verlenen van toestemming. Wilt u graag een onafhankelijk advies over meedoen aan dit onderzoek? Dan kunt u terecht bij een onafhankelijk deskundige: dr. Th.E. Nieboer, gynaecoloog: [Bertho.Nieboer@radboudumc.nl](mailto:Bertho.Nieboer@radboudumc.nl).

Behalve de brochure 'Medisch wetenschappelijk onderzoek – Algemene informatie voor de proefpersoon' van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, kunt u ook op de website van het Radboudumc een brochure 'Deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek' vinden via [www.radboudumc.nl](http://www.radboudumc.nl) > patiëntenzorg > onderzoeken > meedoen aan wetenschappelijk onderzoek (klik: lees verder) > Folder Meedoen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Als u klachten heeft, kunt u dit melden aan de onderzoeker of aan uw behandelend arts. Mocht u ontevreden zijn over de gang van zaken bij het onderzoek en een klacht willen indienen, dan kunt u contact opnemen met de Klachtenbemiddelaar van het Radboudumc. Het secretariaat is bereikbaar via tel. 024-361 31 91. Voor meer informatie over klachtenprocedures kunt u terecht op de website [www.radboudumc.nl](http://www.radboudumc.nl).

## Bijlage B: Verzekering voor deelnemers

Voor de deelnemers aan dit onderzoek is door het Radboudumc een verzekering afgesloten. Deze verzekering dekt schade door dood of letsel die het gevolg is van deelname aan het onderzoek, en die zich gedurende de deelname aan het onderzoek openbaart, of binnen vier jaar na beëindiging van de deelname aan het onderzoek. De schade wordt geacht zich te hebben geopenbaard wanneer deze bij de verzekeraar is gemeld.

De verzekeringspolis is afgesloten met Centramed. In geval van schade kunt u uw vordering indienen bij:

Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.

Postbus 7374

2701 AJ Zoetermeer

T (070) 301 70 70; E-mail: schade@centramed.nl

Contactpersoon: de heer mr. A.E. Santen

die door de verzekeraar is gemachtigd de vordering in behandeling te nemen.

De verzekering biedt een maximum dekking van Euro 450.000,-- per proefpersoon en Euro 3.500.000,-- voor het gehele onderzoek en Euro 5.000.000,-- per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever. De dekking van specifieke schades en kosten is verder tot bepaalde bedragen beperkt. Dit is opgenomen in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Informatie hierover kunt u vinden op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek: [www.ccmo.nl](http://www.ccmo.nl).

Voor deze verzekering gelden een aantal uitsluitingen. De verzekering dekt niet:

- Schade waarvan op grond van de aard van het onderzoek zeker of nagenoeg zeker was dat deze zich zou voordoen;
- Schade aan de gezondheid die ook zou zijn ontstaan indien u niet aan het onderzoek had deelgenomen;
- Schade aan nakomelingen, als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op u of uw nakomeling;
- Bij onderzoek naar bestaande behandelmethoden: schade die het gevolg is van één van deze behandelmethoden;
- Bij onderzoek naar de behandeling van specifieke gezondheidsproblemen: schade die het gevolg is van het niet verbeteren of van het verslechteren van deze gezondheidsproblemen.
- Schade die een gevolg is van het optreden van een risico waarvoor u in de schriftelijke informatie bent gewaarschuwd, tenzij het risico zich in ernstiger mate voordoet dan was voorzien of het risico uiterst onwaarschijnlijk was.



## Bijlage C: Overzicht van voor- en nadelen huidige en alternatieve methode

In deze bijlage zullen wij de voor- en nadelen van de huidige methode en de alternatieve methode zo goed en volledig mogelijk uiteenzetten, zodat u een weloverwogen keuze kunt maken. Hierin kunt u de cijfers laten meewegen, voor zover deze bekend en eenduidig zijn. Het is echter ook van belang hoe uw persoonlijke situatie en geschiedenis is. Allereerst leest u hieronder nogmaals de opzet van de twee verschillende methoden.

### Huidige methode (zoals in de richtlijn uit 2015):

*BRCA1*: Eierstok- en eileiderverwijdering tegelijkertijd tussen **35- en 40**-jarige leeftijd.

*BRCA2*: Eierstok- en eileiderverwijdering tegelijkertijd tussen **40- en 45**-jarige leeftijd.

### Alternatieve methode:

*BRCA1*: Verwijdering eileiders **indien geen kinderwens (meer)**; verwijdering eierstokken tussen **40- en 45**-jarige leeftijd (maar ook tussen 35- en 40-jarige leeftijd indien gewenst).

*BRCA2*: Verwijdering eileiders **indien geen kinderwens (meer)**; verwijdering eierstokken tussen **45- en 50**-jarige leeftijd (maar ook tussen 40- en 45-jarige leeftijd indien gewenst).

## **Persoonlijke afwegingen**

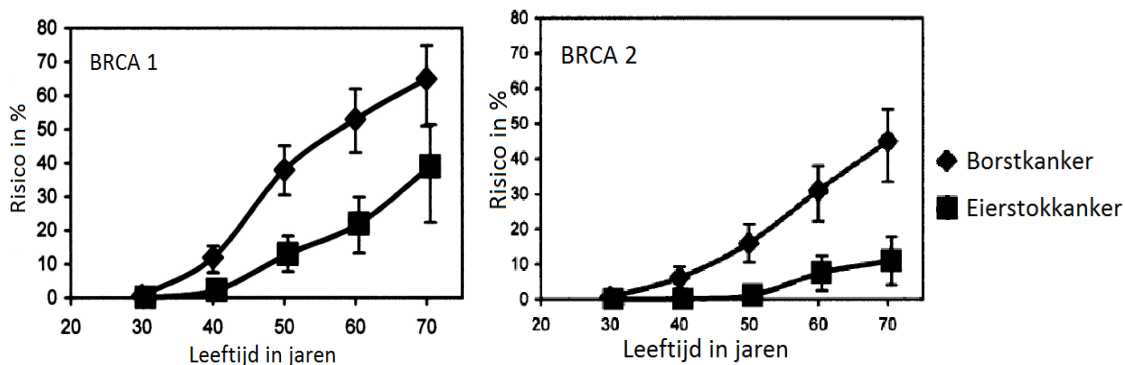
Om een zorgvuldige afweging te maken in uw keuze, is een aantal factoren in uw persoonlijke situatie van belang, zoals:

- Bent u zelf kankerpatiënt geweest? Hebt u een (preventieve) borstverwijdering ondergaan? Mag u hormonen gebruiken?
- Hoe is uw persoonlijkheid en hoe staat u in het leven? Bent u snel angstig voor de toekomst of meer gericht op het nu?
- Wat hebt u gezien in uw familie zowel qua de ziekte kanker als qua andere ziektes als hart-/vaatziekten of dementie?
- Wat zijn voor u bepalende factoren ten aanzien van kwaliteit van leven?
- Heeft u een partner en wat is zijn of haar mening? In hoeverre speelt dat voor u mee?

Op basis hiervan kunt u bepaalde voor- of nadelen zwaarder laten meetellen dan andere. Uw zorgverlener helpt u graag bij het maken van de afweging.

## Risico op eierstokkanker

Het risico op eierstokkanker is belangrijk in de keuze voor een behandeling. Voor *BRCA1* mutatiedraagsters begint het eierstokkankerrisico op te lopen vanaf de leeftijd van ongeveer 40 jaar, voor *BRCA2* mutatiedraagsters vanaf ongeveer 50 jaar. Het is niet goed mogelijk om betrouwbare exacte getallen te geven. De volgende grafieken komen uit een eerder onderzoek over de kansen op borst- en eierstokkanker. De kansen nemen toe met de leeftijd (Antoniou et al. Am J Hum Genetics 2003).



Helaas wordt eierstokkanker vaak laat en daardoor in een gevorderd stadium ontdekt. Van de patiënten met dit gevorderde stadium eierstokkanker overlijden circa 40 tot 80 van de 100 vrouwen binnen vijf jaar, ondanks behandeling. Als eierstokkanker in een eerder stadium wordt ontdekt, overlijden er veel minder vrouwen binnen vijf jaar aan de ziekte, namelijk 0 tot 25 van de 100. De behandeling bestaat bijna altijd uit een combinatie van een operatie en chemotherapie.

## Rol van de eileider in het ontstaan van eierstokkanker

De laatste 15 jaar zijn er steeds meer aanwijzingen gekomen dat de eileiders een rol spelen bij het ontstaan van eierstokkanker. Waarschijnlijk ontstaat een deel van de eierstokkankers bij *BRCA1/2* draagsters in de eileiders. Hoe groot de rol van de eileider in het ontstaan en voorkómen van eierstokkanker is, is nog onduidelijk. Een belangrijke aanwijzing is dat voorlopers van eierstokkanker niet in de eierstok zelf, maar wel in de eileider zijn gevonden. Als een deel van de eierstokkankers inderdaad in de eileider ontstaat, wordt het risico op eierstokkanker mogelijk verlaagd door het verwijderen van de eileiders op jongere leeftijd. Dit is nog niet onderzocht. Het kan dus ook zijn dat een eileiderverwijdering kans op eierstokkanker *niet* verlaagt. Dan is er een klein risico dat eierstokkanker ontstaat in de

periode tussen de eileiderverwijdering en latere eierstokverwijdering. We schatten dit risico ongeveer 2% voor *BRCA1* mutatiedraagsters en kleiner dan 1% voor *BRCA2* mutatiedraagsters als de eierstokverwijdering vijf jaar wordt opgeschoven.

## **Risico op borstkanker**

Het risico op borstkanker voor *BRCA* mutatiedraagsters wisselt behoorlijk in de literatuur. Een *BRCA1* mutatiedraagster heeft ongeveer 57% kans op voor haar zeventigste jaar borstkanker te krijgen, een *BRCA2* mutatiedraagster ongeveer 49% kans. Tot 2015 dacht men dat *BRCA* mutatiedraagsters die vóór de overgang de eierstokken lieten verwijderen, de helft minder kans op borstkanker hadden. Als de eierstokken later verwijderd worden, zou dat gunstige effect op borstkanker ook pas later optreden. Echter, recent is dit gunstige effect van de eierstokverwijdering tegengesproken. Daardoor maakt het op het gebied van borstkankerrisico waarschijnlijk niet uit welke methode u kiest. Na een preventieve borstverwijdering is er sowieso geen verschil in borstkankerrisico tussen de twee methoden, want dat risico is dan al bijna nul.

## **De overgang**

Door het operatief verwijderen van de eierstokken komen vrouwen acuut in de overgang. Dit is anders dan de normale situatie waarbij dit meestal geleidelijk verloopt. Vrijwel alle vrouwen krijgen daarom meteen de klassieke overgangsklachten (nachtzweeten en opvliegers) en vaak tal van andere klachten (last van gewrichten, huidveranderingen, andere lichaamsbouw en -beleving, seksuele problematiek, stemmingswisselingen). Na de operatie wordt hormoongebruik geadviseerd aan vrouwen die geen borstkanker hebben of hebben gehad, waardoor veel maar niet alle klachten (gedeeltelijk) worden tegengegaan. Met name wat seksualiteit betreft is de tevredenheid na een eierstokverwijdering ondanks hormoongebruik duidelijk minder dan voor de operatie. Het kan soms helpen om over te stappen op een ander hormoonpreparaat. Er zijn grote verschillen in het soort en de ernst van de overgangsklachten. De ene vrouw wordt er niet of nauwelijks door beïnvloed in haar dagelijks leven, terwijl de ander zich nooit meer de oude voelt en jaren op zoek is naar het beste hormoonpreparaat.

Naast de meest bekende overgangsklachten is er ook een aantal langetermijngevolgen. Hierover zijn nauwelijks of geen onderzoeksresultaten voorhanden bij *BRCA*

mutatiedraagsters. Er moet dus meer onderzoek naar gedaan worden. Wel is er onderzoek gedaan onder vrouwen in de algemene bevolking die vervroegd in de overgang zijn gekomen. De bevindingen daarvan gelden waarschijnlijk ook voor *BRCA* mutatiedraagsters.

Een vervroegde overgang door het verwijderen van de eierstokken leidt tot een viermaal zo hoog risico op hart- en vaatziekten. Het gebruik van hormonen vermindert dit risico. Hart- en vaatziekten kunnen de kwaliteit van leven verminderen. Als geen vervangende hormonen gebruikt (mogen) worden, leidt een vervroegde overgang (onder de 45 jaar) tot meer sterfte door hart-/vaatziekten. Uiteraard spelen andere risicofactoren zoals hoge bloeddruk, overgewicht, lichaamsbeweging, roken en het vóórkomen van hart- en vaatziekten in de familie ook een belangrijke rol.

In de algemene populatie komen problemen zoals dementie op jongere leeftijd voor bij vrouwen die vervroegd in de overgang zijn gekomen. Het lijkt logisch dat dit ook voor *BRCA* mutatiedraagsters geldt. Mogelijk dat hormonale therapie het risico hierop verlaagt.

Vervroegde botontkalking is ook een lange termijn effect. Bekend is dat een vroege overgang leidt tot minder botopbouw. Er is echter geen bewijs dat er daardoor meer botbreuken vóórkomen. Hormoontherapie lijkt effectief tegen vervroegde botontkalking.

### Overzichtstabel

Onderstaand vindt u een tabel waarin de voor- en nadelen van de twee behandelopties staan samengevat.

	<b>Gelijktijdige verwijdering eierstokken en eileiders</b>	<b>Vroegere eileiderverwijdering, eierstokverwijdering later</b>
Eierstokkanker	Bewezen effectief in verlaging van risico op eierstokkanker	Niet bewezen effectief in verlaging van risico op eierstokkanker;  Mogelijk op jongere leeftijd al een verlaging van risico door vroege verwijdering eileiders

Kans op borstkanker	Verandert waarschijnlijk niet	Verandert niet
Overgangsklachten indien niet eerder borstkanker gehad	Groot deel van de klachten op te vangen door hormoonpreparaat, veel individuele verschillen hierin	Probleem speelt pas enkele jaren later, dan eventueel alsnog hormoonpreparaat
Overgangsklachten na borstkanker	Hormoongebruik wordt ontraden	Langer profiteren van eigen hormoonproductie
Seksualiteit	Verminderde zin in vrijen en drogere vagina, ook indien hormoongebruik	Vermindering treedt later op
Lange termijneffecten (meer onderzoek nodig!), bijv.: Botontkalking Hart-/vaatziekten Dementie	Verhoogd risico in algemene populatie na verwijdering van eierstokken < 45; mogelijk gunstig effect hormonale therapie	Langer hormonale stimulatie van andere organen in het lichaam door eigen hormoonproductie.
Effect van vervroegde overgang op levensverwachting	Verminderd indien geen hormoonsuppletie	Minder verandering door langere eigen hormonale stimulatie
Invloed van patiënt op planning van preventieve ingreep	Onder 35 jaar wordt preventieve eierstokverwijdering afgeraden vanwege bijwerkingen; patiënt moet soms “wachten”	Na vervullen kinderwens kunnen eileiders worden verwijderd; patiënt heeft gevoel meteen iets te kunnen doen wat het eierstokkankerrisico verlaagt
Operatie(s)	1 kijkoperatie met kans op complicaties	2 kijkoperaties met 2 keer kans op complicaties  2 keer betalen eigen risico van de zorgverzekering indien niet al besteed aan andere zorg

**Bijlage D: Toestemmingsformulier voor deelnemers**

**Titel van het onderzoek:** Verbetert de kwaliteit van leven van *BRCA1/2* genmutatiedraagsters door een vroege preventieve eileiderverwijdering (tubae) en het uitstellen van de eierstokverwijdering, als alternatief voor het preventief verwijderen van eileiders en eierstokken tegelijkertijd?

Ik heb de informatiebrief voor de proefpersoon gelezen. Ik kon aanvullende vragen stellen. Mijn vragen zijn naar tevredenheid beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.

Ik weet dat meedoen helemaal vrijwillig is. Ik weet dat ik op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen. Daarvoor hoef ik geen reden te geven.

Ik ben me bewust van de mogelijke risico's van deelname aan deze studie voor mijn gezondheid en welzijn.

Ik geef toestemming om mijn huisarts te vertellen dat ik meedoe aan dit onderzoek.

Ik geef toestemming om de specialist(en) die mij behandelt te vertellen dat ik meedoe aan dit onderzoek.

Ik weet dat sommige mensen mijn gegevens kunnen zien. Die mensen staan vermeld in de Algemene brochure en de patiënteninformatie.

Ik geef toestemming om mijn gegevens te gebruiken, voor de doelen die in de informatiebrief staan.

Ik geef de onderzoekers toestemming om mijn (officiële) doodsoorzaakgegevens op te vragen bij het CBS (Centraal Bureau voor de Statistiek) in het geval ik tijdens de looptijd van het onderzoek kom te overlijden.

Ik geef de onderzoekers toestemming om informatie bij mijn huisarts op te vragen ten behoeve van de veiligheid van het onderzoek, in het geval zij geen contact met mij kunnen krijgen.

**Ik geef wel/geen\* toestemming om aan dit onderzoek mee te doen.**

**Ik geef de onderzoekers wel/geen\* toestemming om nadere informatie op te vragen bij andere behandelaars en ziekenhuizen, indien ik in de vragenlijsten aangeef een aandoening/behandeling te hebben gehad die (mogelijk/waarschijnlijk) in verband staat met dit onderzoek**

Ik heb gelezen in de patiëntinformatiebrief dat de resultaten van dit onderzoek binnen enkele jaren na het beëindigen van de studie worden gerapporteerd aan de oordelende Medisch Ethische Toetsings Commissie. Daarnaast zullen de resultaten gepubliceerd worden in een toonaangevend internationaal tijdschrift. Indien door mij gewenst, is het mogelijk de resultaten van dit onderzoek persoonlijk te ontvangen.

**Ik wil te zijner tijd wel/geen\* informatie over de resultaten van het onderzoek ontvangen.**

*\* Omcirkelen wat van toepassing is*

Paraaf deelnemer: \_\_\_\_

Paraaf onderzoeker: \_\_\_\_

Naam deelnemer: \_\_\_\_\_

Geboortedatum: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Datum: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Handtekening: \_\_\_\_\_

Adresgegevens ten behoeve van het opsturen van vragenlijsten / onderzoeksresultaten.

Adresgegevens zullen **alleen** voor dit doeleinde worden gebruikt:

E-mailadres: \_\_\_\_\_

Straatnaam: \_\_\_\_\_

Postcode: \_\_\_\_\_

Woonplaats: \_\_\_\_\_

-----

Ik verklaar hierbij dat ik bovengenoemde deelnemer volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek.

Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger):

Datum: \_\_/\_\_/\_\_

Handtekening: \_\_\_\_\_