



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Patiënteninformatie voor deelnemers aan erfelijkheidsonderzoek

Familiaire Amyotrofische Lateraal Sclerose in Nederland

Geachte heer/mevrouw,

1. Inleiding

Aan u is gevraagd medewerking te verlenen aan een onderzoek naar de genetische achtergronden van de familiale vorm van Amyotrofische Lateraal Sclerose (ALS). Het is van groot belang dat u deze informatie goed leest alvorens u besluit of u aan het onderzoek wenst deel te nemen.

2. Doel van het onderzoek

ALS komt bij ongeveer 3 van de 100.000 mensen voor en de oorzaak is onbekend. Bij ongeveer 10% van alle ALS patiënten komt de ziekte in families voor. Dat wil zeggen dat er in het erfelijk materiaal, DNA, een afwijking zit die de ziekte kan veroorzaken. Uit eerder onderzoek is gebleken dat op dit moment in ongeveer 50% van de patiënten met familiale ALS een genetische afwijkingen wordt gevonden in verschillende genen, namelijk SOD-1, ANG, TARDBP, FUS, C9ORF72, SETX, FIG4 en VAPB. Deze genetische afwijkingen veroorzaken ALS en dit kan op het moment getest worden in het laboratorium van het UMC Utrecht. Aan de andere kant betekent dit ook dat er in ongeveer de helft van de patiënten met familiale ALS nog geen oorzaak voor de ziekte wordt gevonden.

Er is in Nederland nog nooit specifiek onderzoek gedaan naar familiale ALS. Het doel van deze studie is om te onderzoeken:

- Hoe vaak familiale ALS voorkomt.
- Hoe de ziekte overerft.
- Of er specifieke, karakteristieke kenmerken van familiale ALS in Nederland zijn.
- Of familiale ALS patiënten vaker dan verwacht gemeenschappelijke voorouders hebben.
- Of er afwijkingen in de bekende genen zijn (indien nog niet onderzocht) en zo ja welke.
- Of er in het DNA van patiënten met familiale ALS bij wie geen afwijkingen in de bekende genen zijn gevonden een of meer andere genen een afwijking hebben die ALS kan veroorzaken.

3. Belang van onderzoek

Door het uitvoeren van dit onderzoek ontstaat er meer kennis over familiale ALS in Nederland. Het kan bijdragen aan nieuwe inzichten in de oorzaak en het ziektemechanisme van familiale ALS in Nederland en ALS in het algemeen. Deze nieuwe inzichten zouden op hun beurt weer kunnen bijdragen aan de voorlichting die aan patiënten met familiale ALS gegeven wordt. Maar wellicht, op de lange

termijn, ook aan de ontwikkeling van nieuwe vormen van behandeling en nieuwe medicijnen.

4. Methode van de studie

We zullen proberen om alle families waarin ALS voorkomt op te sporen. Dit zullen we doen door alle neurologen, klinisch genetici en revalidatieartsen aan te schrijven en oproepen te plaatsen op de websites van de Vereniging van Spierziekte Nederland (VSN) en van het ALS Centrum Nederland. Op deze manier krijgen we een indruk hoe vaak familiale ALS voorkomt en hoeveel nieuwe gevallen er in Nederland zijn.

De afwijkingen in de verschillende bekende genen leiden ook tot een wisselend beloop van de ziekte. Sommige afwijkingen geven een variant van ALS met een relatief traag beloop, terwijl bij andere afwijkingen patiënten erg snel achteruit gaan.

Het is van belang om het klinische beeld van familiale ALS in Nederland in kaart te brengen om patiënten zo goed mogelijk te kunnen voorlichten. Om dit klinische beeld te kunnen karakteriseren hebben we de relevante gegevens uit uw medische dossier nodig. Met uw toestemming, willen we deze opvragen bij uw behandelend arts.

Indien er nog geen analyse is verricht naar de bekende genen zal dit, met uw toestemming, alsnog gedaan worden. Door alle familiale ALS patiënten te screenen op afwijkingen in het SOD-1, ANG, TARDBP, FUS, C9ORF72, SETX, FIG4 en VAPB gen, is het mogelijk om een indruk te krijgen over het voorkomen van mutaties in deze genen in Nederland.

Aan alle deelnemers zal worden gevraagd een vragenlijst over de familie in te vullen. Dit familieformulier bevat vragen over wie uw ouders en grootouders zijn en over de verdere samenstelling van de familie. Daarnaast zijn er vragen over welke aandoeningen er naar uw weten bij de familieleden voorkomen. De familieformulieren worden eerst gebruikt om een anonieme stamboom te maken. In deze stamboom wordt middels symbolen (vierkantjes voor manlijke personen, rondjes voor vrouwelijke personen) de samenstelling van de familie weergegeven, en bij elk anoniem symbool of er sprake is van ALS of en daarop gelijkend ziektebeeld.

De vragenlijsten zelf worden op de afdeling Medische Genetica van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMC Utrecht) bewaard.

Het stamboonderzoek zal worden verricht door een genealoog. Dit is iemand, die de afstamming en verwantschap van families naspoort. Een genealoog kan d.m.v. onderzoek in het bevolkingsregister, geboorte-, trouw en overlijdensaktes, kerkelijke archieven met doop-, huwelijks- en overlijdensregisters, notariële archieven en bevolkingsboeken van diverse dorpen en steden, families vele generaties terug kan traceren. Uit studies in het buitenland is gebleken dat veel families, waarin familiale ALS voorkomt, aan elkaar verwant zijn.

Aan de genealoog van de afdeling Medische Genetica worden alleen de administratieve gegevens (zoals naam, geboortedatum en -plaats en eventueel huwelijksdatum en -plaats) van u zelf, uw ouders en uw grootouders doorgegeven. Met deze gegevens kan de genealoog via onderzoek nagaan of er bloedverwantschap is tussen uw beide ouders of verwantschap met een of meer

andere families waarin ALS voorkomt. Het vinden van dergelijke vormen van verwantschap vergemakkelijkt het bepalen van de vorm van overerving en het zoeken naar de daarbij behorende erfelijke aanleg voor ALS.

Verder willen we van alle ALS patiënten (voor zover dit nog niet gedaan is) en van alle deelnemende familieleden bloed afnemen, zodat we in het DNA kunnen zoeken naar nog onbekende afwijkingen die mogelijk de ziekte veroorzaken.

Bij dit DNA onderzoek bekijken we of bepaalde afwijkingen van het erfelijke materiaal gezamenlijk overerven met de ziekte, dat wil zeggen vaker of altijd bij alle patiënten in de familie wordt gevonden en minder vaak of niet bij de gezonde familieleden. Het DNA van gezonde familieleden is dus nodig als controle op het onderzoek bij de patiënten in de familie. Het wordt niet gedaan om na te gaan of gezonde familieleden wellicht de erfelijke aanleg ook hebben. Voor dit onderzoek wordt het gehele DNA van de patiënten in kaart gebracht en vergeleken met dat van gezonde familieleden of proefpersonen. Deze vorm van DNA onderzoek is erg tijd rovend en kan jaren in beslag nemen. Het is ook goed te bedenken dat het geen garantie biedt dat er ook daadwerkelijk een nieuw gen wat ALS veroorzaakt gevonden zal worden.

5. Benaderen van familieleden

Om privacy redenen is het niet toegestaan dat uw familieleden direct door medewerkers van het ziekenhuis aan dit onderzoek benaderd worden. Daarom is het gebruikelijk dat familieleden in dergelijke onderzoeken door patiënten of nabestaanden zelf benaderd worden.

Wij willen u dan ook verzoeken uw familieleden te vragen of zij eventueel bereid zijn mee te werken aan dit onderzoek. Indien zij bereid zijn om mee te werken, verzoeken wij u de contactgegevens van deze familieleden aan ons door te geven. Zij zullen vervolgens dezelfde informatie en vragenlijst ontvangen en zal er gevraagd worden om bloed af staan voor het DNA onderzoek. Familieleden worden dus alleen benaderd nadat via u daartoe een blijk van toestemming is gegeven en hun medische gegevens worden alleen opgevraagd nadat zij vervolgens ons en hun behandelend artsen daartoe schriftelijke toestemming hebben gegeven.

Alleen meerderjarige familieleden kunnen deelnemen aan dit onderzoek. Om wetenschappelijk onderzoek te verrichten waaraan minderjarigen deelnemen dient men een aparte onderzoeksaanvraag in te dienen bij een medisch ethische toetsingscommissie. Een dergelijke aanvraag is voor dit onderzoek niet ingediend en daarom is niet mogelijk voor minderjarige familieleden om deel te nemen aan deze studie.

6. Begeleiding van patiënten en familieleden

Wanneer men gevraagd wordt om mee te werken aan een onderzoek naar de erfelijkheid van een invaliderende en dodelijke ziekte zoals ALS, is het vanzelfsprekend dat dit veel vragen kan opwekken, ook over de rol van eventuele erfelijke factoren. Wij vinden het van het grootste belang om u en uw familieleden zo goed mogelijk voor te lichten.

Wij kunnen ons goed voorstellen, dat deze brief al uw vragen niet voldoende beantwoordt. Graag maken we een afspraak met u op de polikliniek Neurologie om eventuele vragen te beantwoorden en de opzet van het onderzoek nader toe

te lichten. Tevens kunt u telefonisch of per e-mail contact opnemen (gegevens vindt u onderaan deze brief).

Daarnaast willen wij, u en uw familieleden (gezamenlijk of onafhankelijk) de mogelijkheid bieden om een afspraak te maken bij de afdeling Medische Genetica (deze afdeling is gespecialiseerd in erfelijkheidsadviesing en is gehuisvest in het Wilhelmina Kinder Ziekenhuis (WKZ) om samen met een klinisch geneticus met ervaring op het gebied van erfelijkheidsonderzoek en -adviesing uw vragen te bespreken. Ook uw huisarts of specialist kan u voor hiervoor verwijzen naar de afdeling Medische Genetica (tel 088-7553800, <https://www.umcutrecht.nl/nl/ziekenhuis/specialisme/genetica>).

7. Wat zijn de voor- en nadelen

Er bestaat op het moment geen test, waardoor het mogelijk is om te voorspellen of familieleden van ALS patiënten ook deze ziekte zullen ontwikkelen.

Door mee te werken aan dit onderzoek, draagt u bij aan de kennis en inzichten die er over ALS bestaan. Dit zou er toe kunnen leiden, dat we in de toekomst een nieuwe genetische afwijking kunnen identificeren die ALS veroorzaakt of het risico op ALS verhoogt. Dit zou van grote betekenis kunnen zijn voor de ontwikkeling van therapieën en medicijnen, en wellicht ook mogelijkheden kunnen bieden voor een screeningsmethode. Dat is weer van belang om te kunnen gaan werken aan methodes voor vroegtijdige diagnose en het ontwikkelen van vormen van vroegtijdige behandeling.

Als met ons onderzoek inderdaad een nieuw gen voor ALS wordt gevonden, zal dat in algemene zin bekend worden gemaakt in de vorm van een artikel in een medisch tijdschrift en een algemeen bericht naar alle deelnemers aan de studie. Verder zullen de resultaten van het genealogisch onderzoek niet ter beschikking komen van patiënt en familie.

Persoonlijke uitslagen worden daarbij niet gegeven, om te voorkomen dat men onverwacht, ongewenst of onvoorbereid geïnformeerd zou worden over het al dan niet bezitten van een erfelijke aanleg voor ALS. Voor elke deelnemer aan de studie geldt dat men voor individuele erfelijkheidsvragen verwezen kan worden naar de afdeling Medische Genetica om uw vragen te bespreken en daarbij na te gaan of diagnostisch DNA onderzoek voor de aanleg voor ALS inderdaad mogelijk is.

In dat geval zou het kunnen betekenen dat u of een van uw familieleden drager is van dit gen en dus risico loopt om ALS te ontwikkelen en door te geven aan eventuele kinderen.

U dient te beseffen dat door mee te werken aan dit onderzoek, u een bijdrage levert aan de kennis en ontwikkeling van nieuwe behandelingen enerzijds, maar dat het u anderzijds ook met moeilijke vraagstukken kan confronteren.

8. Te verwachten resultaten en duur van het onderzoek

De duur van het onderzoek is van meerdere factoren afhankelijk. Ten eerste, de duur van het genealogisch of stamboom onderzoek. Afhankelijk van hoe gemakkelijk gegevens over families te achterhalen zijn, kan dit variëren van weken tot jaren in beslag nemen. Ten tweede, is ook het koppelingsonderzoek – het eerder genoemde onderzoek naar de overerving van merkgenen en ALS in families – een zeer tijdrovend onderzoek, welke ook soms jaren in beslag kan nemen. Vervolgens kan dan ook de zoektocht naar het ziektegen zelf vaak jaren in beslag nemen.

Het is zeer wel mogelijk dat er geen genen nieuwe genen ontdekt zullen worden door dit onderzoek uit te voeren. Wij willen u dan ook op het hart drukken dat u geen hoog gespannen verwachtingen omtrent dit onderzoek dient te hebben. Het is onwaarschijnlijk dat er op korte termijn nieuwe screeningsmethoden of medicijnen ontwikkeld zullen worden naar aanleiding van dit onderzoek.

9. Bloedafname

Bij voorkeur vindt bloedafname plaats op onze polikliniek Neurologie in het UMC Utrecht. Indien dit echter niet mogelijk is, bestaat de mogelijkheid dat een van onze verpleegkundigen naar u of uw familieleden toekomt voor de bloedafname.

10. Wat zijn de risico's van deelname aan het onderzoek

Indien u deelneemt aan het onderzoek zal er bloed bij u afgenomen worden. Aan deze bloedafname zijn geen noemenswaardige risico's verbonden.

11. Vertrouwelijkheid van gegevens

Alle verzamelde gegevens die voor dit onderzoek van belang zijn zullen vertrouwelijk worden behandeld.

De familieformulieren worden bewaard op de afdeling Medische Genetica en vallen onder een strikt privacyreglement van die afdeling. Aan de hand van deze familieformulieren worden geanonimiseerde stamboomtekeningen gemaakt, zonder persoonsgegevens. De genealoog ontvangt alleen de administratieve gegevens van u zelf, uw ouders en grootouders en verricht daarmee het onderzoek naar eventuele bloedverwantschap tussen uw ouders en naar eventuele verwantschap met andere ALS families. Het genealogische onderzoeksbestand is dus niet gekoppeld aan de medische gegevens. Bovendien is het genealogische onderzoeksbestand alleen toegankelijk voor de genealoog. Het volledig coderen van uw persoonsgegevens, zodat alleen via een sleutel de gegevens terug te voeren zijn naar uw naam, is niet mogelijk, omdat het niet mogelijk is om gecodeerd genealogisch onderzoek te doen. Slechts bepaalde medewerkers aan het onderzoek zullen toegang tot uw persoonsgegevens. Het is echter mogelijk dat afgevaardigden van registratieautoriteiten en overheidsinstanties of de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het ziekenhuis de onderzoeksgegevens willen vergelijken met de gegevens in uw patiëntenstatus.

12. Versturen van DNA naar het buitenland

Als u wilt deelnemen aan de studie zal er u gevraagd worden om een toestemmingsformulier in te vullen. Op dit toestemmingsformulier staat dat u ons toestemming verleent om uw DNA eventueel naar wetenschappers in het buitenland te sturen, zodat zij wetenschappelijk onderzoek met materiaal afkomstig van u kunnen verrichten. Deze passage is opgenomen, omdat er op dit moment geen laboratorium in Nederland is, dat VAPB mutatie analyse verrichten. Op het moment wordt er overwogen om deze analyse op te zetten in het UMC Utrecht. In het geval dat er besloten wordt om deze analyse niet in het UMC Utrecht te gaan verrichten, zullen we deze analyse laten verrichten door een laboratorium in Engeland of in de VS. Materiaal afkomstig van u zal dan gecodeerd verstuurd worden. Dat wil zeggen dat we aan uw DNA een onderzoeksnummer toekennen en dat er verder geen persoonsgegevens naar het buitenland gestuurd zullen worden. Uw persoonsgegevens met onderzoeksnummer zullen separaat bewaard worden en slechts enkele medewerkers aan het onderzoek hebben toegang tot deze informatie. DNA dat

niet nodig is voor de mutatie analyse zal terug gestuurd worden naar ons laboratorium.

13. Stoppen van de studie

De eerder genoemde manier van onderzoek is een tijdrovend proces en kan jaren in beslag nemen. Als uw op enig moment zich bedenkt en graag zou willen dat we geen verder onderzoek aan uw DNA verrichten, dan kunt u zich terug trekken uit het onderzoek. Wij zullen dan geen verder onderzoek meer verrichten aan uw DNA. Desgewenst zullen we ook het DNA vernietigen. Uw deelname aan deze studie is geheel vrijwillig en u kunt zich op ieder moment uit dit onderzoek terug trekken.

Uw behandelend arts en de onderzoekers hebben het recht, ook zonder uw toestemming, deze studie of uw deelname aan de studie op ieder moment te stoppen. Wanneer u besluit niet deel te nemen of wanneer u zich vroegtijdig terug trekt uit het onderzoek, zal dit geen gevolgen hebben voor verdere behandelingen in het UMC Utrecht.

14. Deelname aan het onderzoek

Deelname bestaat dus uit het invullen van een vragenlijst en een eenmalige bloedafname. Als U deelneemt zult u alleen op de hoogte gesteld worden van de algemene uitslagen van het onderzoek en niet over uw individuele uitslagen. Misschien ten overvloede, maar deelname van minderjarigen is niet mogelijk. Wij zijn ons er erg van bewust dat deelname aan dit onderzoek moeilijke en confronterende situaties kan opleveren. Wij zullen u daarom zo goed mogelijk voorlichten en begeleiden bij eventuele vraagstukken die er bestaan.

15. Vergoedingen

Het UMC Utrecht betaalt deelnemers aan de studie een reiskostenvergoeding van maximaal 0,19 cent per kilometer. Deze reiskostenvergoeding zal na invullen van een vergoedingsformulier terug gestort worden op uw rekening.

16. Klachten

Hoe te handelen bij klachten?

Als u klachten heeft over het onderzoek, kunt u dit melden aan de onderzoeker. Wilt u dit liever niet, dan kunt u contact opnemen met Bureau Patiëntenservice (Bureau Patiëntenservice locatie UMC Utrecht is te vinden in de centrale hal naast de centrale opname balie, tel. 088-7556208).

17. Administratieve gang van zaken

Dit onderzoek is voorgelegd aan en goed gekeurd door de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht op advies van de Medisch Ethische Toetsingscommissie en zal uitgevoerd worden volgens de richtlijnen van de "Verklaring van Helsinki" (Amendement van Edinburgh 2000).

Nadere informatie

Indien u nog vragen heeft over dit onderzoek of als u wilt deelnemen aan het onderzoek, kunt u zich wenden tot:

Nienke Wolthuis en Lisa van den Berg, onderzoeksassistenten, tel: 088-7567994, per e-mail: als-onderzoek@umcutrecht.nl

Ook kunt u zich, als u dat wilt, voor inlichtingen en advies wenden tot een onafhankelijke arts, die niet direct bij de uitvoering van het onderzoek betrokken is. U kunt daarvoor contact opnemen met Dr. N. Notermans, tevens werkzaam als neuroloog in het UMC Utrecht (tel: 088-7555555).

Met vriendelijke groet,

Koen C. Demaegd, arts-onderzoeker
Prof. Dr. L.H. van den Berg, neuroloog

Familiaire Amyotrofische Laterale Sclerose in Nederland

Bevestiging deelname DNA onderzoek en stamboomonderzoek

INFORMED CONSENT formulier

Er is mij uitgelegd wat het doel en de opzet van deze studie zijn. Ik heb de tijd gehad om een en ander te overdenken en vragen te kunnen stellen over mijn deelname aan de studie.

Ik begrijp dat deelname aan dit onderzoek geheel vrijwillig is en dat ik op elk moment mijn toestemming in kan trekken. Ik begrijp dat het opzeggen van mijn medewerking aan dit onderzoek geen nadelige gevolgen voor mij of mijn verdere behandeling zal hebben.

Ik weet dat medische gegevens over mij, die van betekenis zijn voor dit onderzoek, gebruikt worden voor wetenschappelijke doeleinden en eventueel gepubliceerd worden. Hiermee ga ik akkoord op voorwaarde dat mijn privacy gewaarborgd wordt.

Ik weet dat mijn DNA gebruikt zal worden voor wetenschappelijk onderzoek om mogelijke nieuwe genetische afwijkingen bij ALS op te sporen. Ook ben ik ervan bewust dat mijn DNA geanalyseerd zal worden voor bekende genetische afwijkingen die voorkomen bij ALS.

Ik geef toestemming om mijn gegevens te gebruiken voor stamboomonderzoek.

Ik ga akkoord met het feit dat wetenschappers elders, bijvoorbeeld in het buitenland, onderzoek zullen verrichten aan DNA monsters afkomstig van mij.

Ik geef hierbij uit vrije wil toestemming om deel te nemen aan het onderzoek.

Naam deelnemer: M/V

Geboorte datum:

Handtekening: Datum:.....

Ik, ondergetekende, bevestig hierbij dat deze studie zowel mondeling als schriftelijk aan bovengenoemde deelnemer is uitgelegd.

Naam arts/onderzoeker:.....

Handtekening:

Datum:.....