

## **E1/E2: Patienteninformation und -Einwilligung zur Durchführung einer klinischen Prüfung eines Arzneimittels**

### **Eine erste Studie mit Guanabenz bei Vanishing White Matter (auf Deutsch: Verschwinden der weißen Substanz)**

*Offizieller Titel: Studie zu Sicherheit, Verträglichkeit, pharmakokinetischem Profil und möglichen Effekten von Guanabenz bei Patienten mit Vanishing White Matter (VWM) im frühen Kindesalter*

#### **Einleitung**

Sehr geehrte Eltern / Sorgeberechtigten,

Wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, Ihr Kind an der nachfolgend beschriebenen klinischen Prüfung (Studie) teilnehmen zu lassen. Die Teilnahme ist freiwillig. Um teilnehmen zu können, ist Ihre schriftliche Einwilligung erforderlich. Sie erhalten diesen Brief, weil Sie ein Kind mit "Vanishing White Matter" (kurz "VWM") haben oder weil Sie sorgeberechtigt für ein Kind mit dieser Erkrankung sind. In beiden Fällen wird das Kind als "Ihr Kind" bezeichnet.

Bevor Sie sich entscheiden, ob Sie Ihr Kind an dieser Studie teilnehmen lassen möchten, wird erläutert, was die Studie beinhaltet. Lesen Sie diesen Informationsbrief genau durch und fragen Sie den Prüfarzt nach weiteren Erläuterungen, wenn Sie Fragen haben. Sie können auch den unabhängigen Experten, der am Ende dieses Schreibens erwähnt wird, um weitere Informationen bitten. Sie können auch mit Ihrem Partner, Freunden oder Familie darüber sprechen. Weitere Informationen zur Teilnahme an klinischen Studien finden Sie in der Begleitbroschüre "Medizinisch-wissenschaftliche Forschung" (Anhang **A**).

#### **1. Allgemeine Informationen**

Diese Studie wird von den Amsterdam Universitair Medische Centra (Amsterdam UMC), Standort Vrije Universiteit Medisch Centrum (VUmc) durchgeführt. Standort Academisch Medisch Centrum (AMC) ist teilnehmendes Zentrum, und die Studie kann auch dort stattfinden. In dieser Studie sollen 20-30 kleine Kinder mit VWM aus verschiedenen Ländern in Nordwesteuropa eingeschlossen werden (innerhalb einer angemessenen Entfernung von Amsterdam, wo die Kontrollbesuche stattfinden). Wir erwarten, dass drei Kinder aus den Niederlanden an dieser Studie teilnehmen. Die Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO, Zentrale Kommission für Forschung an Menschen) hat diese Studie genehmigt. Allgemeine Informationen über die Genehmigung von klinischen Studien können Sie in der Broschüre "Medizinisch-wissenschaftliche Forschung" (Anhang **A**) finden.

#### **2. Ziel der Studie**

Ziel dieser Studie ist es herauszufinden, wie sicher und wirksam das Medikament Guanabenz für die Behandlung von VWM bei jungen Kindern ist. Die Studie untersucht auch, wie der Körper von jungen Kindern dieses Medikament verarbeitet ("Pharmakokinetik"). Ärzte

können Guanabenz für VWM noch nicht außerhalb dieser Studie verschreiben. Die Effekte von Guanabenz werden in dieser Studie untersucht, indem man den Krankheitsverlauf von Guanabenz-behandelten Patienten mit unbehandelten Patienten aus früheren Jahren vergleicht. Im Rahmen dieser Studie werden auch Blut und Liquor (die Flüssigkeit, die Gehirn und Rückenmark umgibt) für die Untersuchung von Biomarkern abgenommen, die geeignet sind, den Verlauf der Krankheit zu verfolgen.

### **3. Hintergrund der Studie**

VWM ist eine schwere Gehirnerkrankung, die vor allem bei kleinen Kindern auftritt. Die Krankheit beginnt in der Regel vor dem 6. Lebensjahr. Kinder verlieren ihre motorischen Fähigkeiten, werden auf einen Rollstuhl angewiesen und sterben oft nach einigen Jahren. Derzeit gibt es keine Behandlung.

Im Amsterdam UMC versuchen wir, eine Behandlung zu entwickeln. Guanabenz ist ein altes und bekanntes Medikament, das seit Jahrzehnten zur Behandlung von Bluthochdruck verwendet wird. Es ist zugelassen durch die FDA, die Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelbehörde der USA. Basierend auf der Funktionsweise von Guanabenz denken wir, dass es auch bei VWM helfen könnte. Wir haben Labormäuse mit VWM und haben deshalb Guanabenz bei diesen Mäusen ausprobiert. Die Ergebnisse zeigen, dass langfristige Behandlung mit hohen Guanabenz-Dosen die Krankheit bei Mäusen mit VWM positiv beeinflusst und zu einer deutlichen Verbesserung der motorischen Fähigkeiten und zur Abnahme der Krankheitsveränderungen im Gehirngewebe führt. Da wir früher schon gezeigt haben, dass der Krankheitsmechanismus von VWM und der Angriffspunkt von Guanabenz bei Mäusen gleich sind wie bei Menschen, gehen wir davon aus, dass eine langfristige Behandlung mit einer hohen Dosis Guanabenz auch bei Patienten mit VWM eine positive Wirkung haben könnte. Mäuse sind jedoch anders als Menschen, und die Wirkung von Guanabenz bei Menschen mit VWM muss erst noch untersucht werden.

Da Guanabenz seit Jahren von Erwachsenen mit hohem Blutdruck verwendet wird und sich in dieser Patientengruppe als sicher erwiesen hat und Studien auch die sichere Anwendung von Guanabenz bei Jugendlichen mit hohem Blutdruck unterstützen, möchten wir Kindern mit VWM mit Guanabenz behandeln.

Die Guanabenz-Dosis zur Behandlung von Bluthochdruck ist niedriger als die Dosis, die wir zur Behandlung von VWM in der Maus verwendet haben. Wir wissen nicht, ob Kinder mit VWM eine solche höhere Dosis vertragen, die benötigt wird, um ihre Krankheit zu beeinflussen, oder Nebenwirkungen entwickeln. Im Rahmen dieser Studie suchen wir für jedes Kind nach der maximalen Dosis, die es trägt. Die wichtigste bekannte Nebenwirkung von Guanabenz ist Schläfrigkeit. Um Tagesmüdigkeit zu vermeiden, wird Guanabenz einmal täglich, am Abend vor dem Schlafengehen, gegeben. Basierend auf der Literatur und unseren Ergebnissen bei Mäusen erwarten wir, dass 1 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag die niedrigste Dosis ist, die eine positive Wirkung bei Kindern mit VWM haben kann, aber wir würden lieber eine Dosis von mindestens 2 Milligramm pro Kilogramm pro Tag geben. Die maximale Dosis für die Studie beträgt 10

Milligramm pro Kilogramm pro Tag. Diese höhere Dosis wurde noch nicht in Menschen getestet, aber eine Langzeitbehandlung (2 Jahre) mit dieser höheren Dosis hatte keine schädlichen Auswirkungen in Tierstudien. Da dies die erste Studie mit Guanabenz bei Kleinkindern ist und eine höhere Dosis verwendet wird, wird die Sicherheit von Guanabenz während der gesamten Studie sorgfältig überwacht. Die erste Phase, in der die maximal verträgliche Dosis bestimmt wird, findet unter intensiver Kontrolle in Amsterdam (VUmc oder AMC) statt. Alle vierteljährlichen Folgebesuche finden auch im VUmc oder AMC in Amsterdam oder als Videokonsultationen statt, wie unter "Besuche und Untersuchungen" in Kapitel 4 unten beschrieben.

Derzeit sind keine Biomarker in Körperflüssigkeiten für VWM bekannt, mit denen die Krankheit verfolgt werden kann. Ein Biomarker ist eine Substanz, die im Blut oder Liquor gemessen werden kann und Informationen über die Verbesserung oder Verschlechterung der Krankheit liefert. Solche Biomarker sind von großer Bedeutung für die Überwachung von VWM und für zukünftige therapeutische Studien. Daher werden im Rahmen dieser Studie Blut und Liquor entnommen (Liquor mittels einer Lumbalpunktion) für die Untersuchung geeigneter Biomarker in Körperflüssigkeiten für VWM.

#### **4. Was Teilnahme an dieser Studie bedeutet**

Die Teilnahme Ihres Kindes dauert mindestens 1 Jahr und bis zu 4 Jahren, je nachdem, wie schnell alle 20-30 Kinder in die Studie eingeschlossen werden können.

##### **Screening**

Zunächst untersuchen wir, ob Ihr Kind an dieser Studie teilnehmen kann. Der Studienarzt untersucht Ihr Kind und erfragt die Krankengeschichte Ihres Kindes. Es wird abgewogen, ob Ihr Kind alle Teilnahmebedingungen dieser Studie erfüllt. Eine Zusammenfassung dieser Teilnahmebedingungen finden Sie in **Anhang B**.

##### **Behandlung**

Wir behandeln Ihr Kind mit Guanabenz für mindestens 1 Jahr bis zu 4 Jahren. Um Nebenwirkungen vorzubeugen, beginnen wir mit einer niedrigen Dosis (0,5 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht, einmal täglich) und erhöhen die Dosis langsam, bis die maximal verträgliche Studiendosis erreicht ist. Solange deutliche Nebenwirkungen auftreten, müssen Sie und Ihr Kind im Ronald McDonald-Haus am VUmc oder AMC in Amsterdam bleiben, so dass wir Ihr Kind häufig sehen und Blutdruck und Herzfrequenz überwachen können. Wenn die maximal verträgliche Dosis erreicht ist und keine Nebenwirkungen auftreten, können Sie und Ihr Kind nach Hause gehen.

##### **Besuche und Untersuchungen**

Der erste Besuch dauert etwa 3 bis 5 Wochen. Sie und Ihr Kind wohnen in dieser Zeit im Ronald McDonald Haus neben dem VUmc oder AMC. Folgende Untersuchungen werden stattfinden:

- Die Screeningsuntersuchungen zur Teilnahme an der Studie
- Ein Ausgangs-MRT des Gehirns in einer leichten Narkose

- Blut wird wiederholt über die Narkoseinfusion abgenommen, um zu untersuchen, wie der Körper Guanabenz verarbeitet ("Pharmakokinetik")
- Blut wird über die Infusion vor der Narkose abgenommen, um auf Nebenwirkungen zu überprüfen
- während der Narkose werden Blut und Liquor (über eine Lumbalpunktion) für die Untersuchung nach Biomarkern abgenommen
- Ausfüllen von Fragebögen zur Bewertung der Lebensqualität und des Grades der Behinderung und Untersuchungen zur Beurteilung der motorischen und geistigen Funktion
- Einstellen auf die Guanabenz Medikation unter enger Überwachung

Für die Studie ist es notwendig, dass Ihr Kind einmal in 3 Monaten ins VUmc oder AMC kommt. Dieser Besuch dauert 2 bis 3 Stunden. Folgende Untersuchungen werden stattfinden:

- körperliche und neurologische Untersuchung
- Messung von Körpertemperatur, Blutdruck und Herzfrequenz
- der 10-Schritte Gangtest
- Kapilläre Blutentnahme für einen Blutspot auf Filterpapier. Damit können wir untersuchen, ob Guanabenz gut ins Blut aufgenommen wird. Beim ersten Kontrollbesuch nach 3 Monaten wird Blut aus einer Vene entnommen (ohne Narkose). Wir untersuchen hiermit mögliche Nebenwirkungen.

Wenn eine Reise nach Amsterdam aufgrund der COVID-19-Pandemie riskant oder nicht möglich ist, können die 3-monatlichen Kontrollbesuche durch Videokonsultationen ersetzt werden, die den allgemeinen körperlichen und neurologischen Zustand Ihres Kindes untersuchen und der 10-stufige Gehstest durchgeführt wird. Wir werden Sie dann bitten, die Messung der Körpertemperatur, des Blutdrucks und der Herzfrequenz von Ihrem Hausarzt oder Kinderarzt vor Ort durchführen zu lassen. Der Blutspot kann von Ihnen zu Hause oder vom Hausarzt oder Kinderarzt abgenommen werden. Sie werden gebeten, uns diese in einem von uns zur Verfügung gestellten Antwortumschlag zuzusenden. Nur der erste Kontrollbesuch 3 Monate nach Studienbeginn kann nicht durch eine Videokonsultation ersetzt werden, da dann Blut aus einer Vene entnommen werden muss. Wenn Sie die kapilläre Blutentnahme selbst machen wollen, werden wir Sie dazu anleiten, auch schriftlich.

Einmal im Jahr wird Ihr Kind ausführlich untersucht. Dieser Besuch dauert 3 Tage. Sie und Ihr Kind übernachten dann im Ronald McDonald Haus neben dem VUmc oder AMC.

Folgende Untersuchungen werden stattfinden:

- körperliche und neurologische Untersuchung
- Messung von Körpertemperatur, Blutdruck und Herzfrequenz
- der 10-Schritte Gangtest
- Ausfüllen von Fragebögen zur Bewertung der Lebensqualität und des Grades der Behinderung und Untersuchungen zur Beurteilung der motorischen und geistigen Funktion
- ein MRT des Gehirns in leichter Narkose

- Blut wird wiederholt über die Narkoseinfusion abgenommen, um zu untersuchen, wie der Körper Guanabenz verarbeitet ("Pharmakokinetik")
- Blut wird über die Infusion vor der Narkose abgenommen, um auf Nebenwirkungen zu überprüfen
- während der Narkose werden Blut und Liquor (über eine Lumbalpunktion) für die Untersuchung nach Biomarkern abgenommen

Diese jährlichen Besuche **können nicht** durch Videokonsultationen ersetzt werden, sondern müssen in Amsterdam stattfinden.

Sie werden gebeten, während der gesamten Studie ein Patiententagebuch zu führen, in dem Informationen über die Fähigkeit Ihres Kindes, aufzustehen und zu laufen, das Auftreten von Nebenwirkungen, das Auftreten von Erkrankungen und die Verwendung anderer Medikamente während der Studie dokumentiert werden.

**In Anhang C** finden Sie eine Übersicht zu allen Studienhandlungen bei jedem dieser Besuche. **In Anhang D** sind Informationen über MRT unter Narkose enthalten.

### **Was ist anders als bei der Standardbehandlung**

Normalerweise kommt Ihr Kind alle 6 oder 12 Monate zu einer Kontrolluntersuchung. Die Besuche, die Teil dieser Studie sind, kommen teilweise an Stelle dieser normalen Besuche und sind teilweise zusätzlich. Im VUmc und AMC sind das Ausfüllen von Fragebögen zur Bewertung der Lebensqualität und des Behinderungsgrades sowie ein jährliches MRT des Gehirns in Narkose Teil der Standardbehandlung von VWM. Die kapilläre Blutentnahmen alle 3 Monate und die einmalige venöse Blutentnahme bei der ersten Kontrolle finden zusätzlich statt. Auch die jährliche Abnahme von Blut und Liquor (mittels einer Lumbalpunktion) während der Narkose für das MRT und die Untersuchungen zur Beurteilung der motorischen und kognitiven Funktionen sind zusätzlich zur Standardbehandlung. Ein Patiententagebuch zu führen ist ebenfalls zusätzlich.

## **5. Was von Ihnen erwartet wird**

Damit die Studie für Ihr Kind reibungslos und sicher verläuft, ist es wichtig, dass Sie sich an die folgenden Vereinbarungen halten. Diese Vereinbarungen bedeuten, dass Sie:

- Ihrem Kind Guanabenz einmal täglich geben, während der gesamten Studiendauer am Abend vor dem Schlafengehen (die einzigen Ausnahmen sind die Tage rund um das MRT; dann folgen Sie den Anweisungen der Studienärzte).
- nicht abrupt stoppen mit Guanabenz; dann können Nebenwirkungen auftreten, die nicht auftreten, wenn Ihr Kind das Medikament langsam abbaut.
- Nicht mit Ihrem Kind an einer anderen klinischen Studie teilnehmen.
- Termine für Besuche oder Videokonsultationen einhalten.
- Zu jedem Besuch in Amsterdam alle leeren und alle ungenutzten Guanabenz Verpackungen mitnehmen.
- alle leeren und alle ungenutzten Guanabenz-Packungen sowie einen Blutspot nach Amsterdam schicken, wenn ein Besuch durch eine Videokonsultation ersetzt wurde.

- Sicherstellen, dass Ihr Kind die Teilnehmerkarte der Studie bei sich trägt (**Anhang E**). Diese Karte weist aus, dass Ihr Kind an dieser Studie teilnimmt. Auf der Karte steht auch, wer im Notfall benachrichtigt werden sollte. Zeigen Sie diese Karte vor, wenn Ihr Kind zu einem anderen Arzt geht.
- Die Betreuung Ihres Kindes zuhause gut geregelt haben, so dass Ihr Kind bei Beschwerden darauf zurückfallen kann. Wir informieren Ihren Hausarzt/niedergelassenen Kinderarzt und alle beteiligten Fachärzte (Kinderarzt, Neuropädiater und andere relevante Spezialisten) über die Teilnahme an dieser Studie. Wir sind, über den diensthabenden Kinderneurologen des Amsterdam UMC, rund um die Uhr erreichbar.

Es ist wichtig, dass Sie Kontakt aufnehmen mit dem Studienarzt:

- bevor Ihr Kind mit der Einnahme anderer Arzneimittel beginnt., auch wenn es sich dabei um homöopathische Arzneimittel, Naturheilmittel, Vitamine und/oder frei erhältliche Arzneimittel handelt.
- wenn Ihr Kind in ein Krankenhaus eingeliefert oder dort behandelt wird.
- wenn Ihr Kind plötzlich gesundheitliche Probleme hat.
- wenn Sie nicht mehr an der Studie teilnehmen möchten.
- wenn sich Ihre Kontaktinformationen ändern.

## **6. Mögliche Nebenwirkungen und andere Beschwerden**

### **Prüfpräparat**

Die Verwendung von Guanabenz birgt einige Unwägbarkeiten. Die Hinweise, dass Guanabenz eine positive Wirkung auf VWM haben könnte, stammen aus Studien an Mäusen mit VWM. Es ist nicht sicher, dass die gleichen Effekte auch bei Patienten auftreten. Für einen Effekt auf VWM ist wahrscheinlich eine hohe Guanabenz-Dosis erforderlich, und es ist ungewiss, ob diese Dosis von Kindern gut vertragen wird. Da für Guanabenz eine Gewöhnung auftritt, beginnen wir mit einer niedrigen Dosis, um unerwünschte Wirkungen so gut wie möglich zu vermeiden, und wird die Dosis langsam erhöht.

Es ist wichtig zu bedenken, dass alle unerwünschten Wirkungen von Guanabenz schnell auftreten, wohingegen es Monate dauern kann, bis positive Effekte auftreten. Solche positiven Effekte können lediglich daraus bestehen, dass die Krankheit sich nicht weiter verschlechtert. Das kann die Abwägung, mit der Studie zu stoppen oder sie fortzusetzen, schwierig machen.

Es ist wichtig, dass Sie wissen, welche unerwünschte Wirkungen Guanabenz haben kann. Die folgenden unerwünschte Wirkungen traten häufig in Studien mit Guanabenz bei Jugendlichen mit hohem Blutdruck auf (bei 1 von 10 Jugendlichen oder mehr):

- Schläfrigkeit
- Kopfschmerzen
- trockener Mund

Guanabenz ist ein Mittel gegen Bluthochdruck und kann ein Gefühl von Schwäche oder Schwindel durch Blutdruckabfall verursachen. Diese unerwünschten Wirkungen wurden manchmal bei Erwachsenen beobachtet, aber nicht bei Kindern.

Guanabenz kann auch unerwünschte Wirkungen haben, die noch unbekannt sind.

Wir erwarten, dass alle unerwünschte Wirkungen von Guanabenz in dieser Studie häufiger auftreten als bei Studien mit hohem Blutdruck, da die verwendete Dosis in dieser Studie höher ist.

Sie sollten den Studienarzt direkt kontaktieren, wenn Ihr Kind unerwünschte Wirkungen zeigt, die es beeinträchtigen, oder wenn Sie sich Sorgen machen, ob etwas, was Sie beobachten, bei Ihrem Kind eine unerwünschte Wirkung von Guanabenz ist.

Stellen Sie sicher, dass Ihr Kind nicht abrupt mit Guanabenz aufhört; dann können unerwünschte Wirkungen auftreten, die nicht passieren, wenn Ihr Kind das Medikament langsam abbaut (z.B. Bluthochdruck). Wenn Guanabenz gestoppt werden muss, geschieht dies in 4 Schritten über 2 Wochen, wobei Blutdruck und Herzfrequenz zweimal täglich überwacht werden. Wenn der Blutdruck zu stark ansteigt, wird Guanabenz langsamer abgebaut.

### **Untersuchungen**

Blutabnahmen können Schmerzen oder Blutergüsse verursachen. Insgesamt nehmen wir Ihrem Kind im ersten Jahr der Studie etwa 45 Milliliter und in allen folgenden Jahren jeweils etwa 21 Milliliter Blut ab. Bei Bedarf werden beim letzten Besuch etwa 21 Milliliter Blut zusätzlich entnommen. Diese Mengen verursachen keine Probleme bei Kindern.

Die Blutentnahme über die Infusion und die Abnahme von Liquor mittels einer Lumbalpunktion während der Narkose verursacht keine Schmerzen oder Angstzustände. Einige Kinder entwickeln Kopfschmerzen und Übelkeit in den Tagen nach der Lumbalpunktion. Diese Beschwerden werden mit Bettruhe und ggf. Medikamenten gegen Schmerzen und Übelkeit behandelt.

Eine MRT-Untersuchung hat keine unerwünschten Wirkungen.

Eine Narkose birgt kleine Risiken, wie Atembeschwerden oder eine allergische Reaktion auf das Narkosemittel. Um diese Risiken so gering wie möglich zu halten, möchten wir Ihrem Kind eine so leichte Anästhesie geben, dass es selbst über eine kleine Kehlkopfmaske atmen kann; es muss dazu kein Schlauch in die Luftröhre eingebracht werden.

Wir verwenden Propofol (und nicht Sevofluran) als Narkosemittel, da Sevofluran die Zellstressreaktion aktiviert, während Propofol die Zellstressreaktion hemmt. In VWM können Situationen, die die Zellstressreaktion aktivieren, zu einer Verschlechterung von VWM führen. Propofol ist daher bei Patienten mit VWM sicherer.

Das Anästhetikum (Propofol) kann unerwünschte Wirkungen verursachen.

- Die folgenden Nebenwirkungen treten häufig (bei 1 von 10 Personen oder mehr) während der Anästhesie auf:

- ein schmerzhaftes Gefühl an der Stelle der Infusion, während die Injektion gegeben wird, bevor die Narkose wirkt
  - ein niedriger Blutdruck
  - Veränderungen des Atemmusters
  - Eine langsame Herzfrequenz
- Die folgenden unerwünschten Wirkungen treten häufig (bei 1 von 10 Personen oder mehr) auf nach der Anästhesie (während des Aufwachens oder danach):
- Übelkeit, Erbrechen
  - Kopfschmerzen

Diese unerwünschten Wirkungen werden überwacht und bei Bedarf behandelt.

## 7. Mögliche Vor- und Nachteile

Es ist wichtig, dass Sie die möglichen Vor- und Nachteile gut abwägen, bevor Sie sich entscheiden, Ihr Kind an dieser Studie teilnehmen zu lassen. Die Teilnahme an der Studie kann Ihre Lebensqualität und die Ihres Kindes beeinflussen. Wir erwähnen Punkte, die für Ihre Entscheidungsfindung wichtig sind.

Als Ausgangspunkt ist es wichtig, dass die Krankheit selbst derzeit nicht behandelt werden kann und dass es sich um eine sehr schwere Krankheit handelt, die zu zunehmender Behinderung und Tod führt. Ein Nutzen dieser Studie ist, dass sie ein erster Beitrag zum Wissen über die Behandlungsmöglichkeiten dieser Krankheit ist.

In Absatz 3 dieses Informationsbriefs wurde erklärt, dass Guanabenz eine positive Wirkung auf VWM haben kann und dazu führen kann, dass Ihr Kind weniger schwer beeinträchtigt wird als ohne Guanabenz, aber es wurde auch betont, dass dies nicht sicher ist. Nicht zuletzt basieren die aktuellen Hinweise auf die Guanabenz-Wirkung auf Befunden bei Mäusen, die sich vom Menschen unterscheiden, und die Wirkung bei Patienten mit VWM ist noch nicht bekannt. Diese Frage ist Gegenstand dieser Studie.

VWM ist eine schwere Krankheit und birgt erhebliche Risiken, die durch die Behandlung mit Guanabenz nicht einfach behandelt sind. Auch mit Guanabenz kann sich die Krankheit Ihres Kindes während dieser Studie jederzeit verschlechtern. Verschlechterung und Tod sind Teil von VWM. Wir wissen nicht, ob Guanabenz dies verhindern kann. Wenn es zu einer Verschlechterung kommt, möchten wir das gerne gleich von Ihnen hören. Wir bitten Sie, die Standardvorkehrungen zu treffen, damit eine rasche Verschlechterung so weit wie möglich vermieden werden kann (siehe **Anhang F**).

Zu den Nachteilen der Teilnahme an der Forschung können gehören:

- mögliche unerwünschte Wirkungen von Guanabenz
- mögliche Unannehmlichkeiten der Studienuntersuchungen
- Unannehmlichkeiten bei Reisen nach Amsterdam

Die Teilnahme an der Studie bedeutet auch:

- dass Sie Zeit investieren müssen
- dass Sie sich an Vereinbarungen halten müssen

All diese Dinge werden in den Punkten 4, 5 und 6 beschrieben.

## 8. Wenn Ihr Kind sich wehrt

Es kann sein, dass sich Ihr Kind während der Untersuchung wehrt (nicht kooperiert). Der Studienarzt muss die Untersuchungen dann sofort einstellen. Es ist schwer, genau zu beschreiben, was „Gegenwehr“ heißt. Vor Beginn der Untersuchung wird mit Ihnen besprochen, was als Gegenwehr interpretiert wird; dies wird in der medizinischen/Studienakte festgelegt. Der Studienarzt wird sich an den Verhaltenskodex Gegenwehr von Minderjährigen halten.

## 9. Wenn Sie nicht teilnehmen oder die Teilnahme beenden wollen

Sie entscheiden selbst, ob Sie Ihr Kind an dieser Studie teilnehmen lassen wollen. Die Teilnahme ist freiwillig.

Wenn Sie Ihr Kind nicht teilnehmen lassen möchten, erhält Ihr Kind die Standardbehandlung für VWM.

Wenn Sie Ihr Kind teilnehmen lassen, können Sie Ihre Meinung jederzeit ändern und, auch ohne Angabe von Gründen, die Teilnahme Ihres Kindes beenden, auch wenn die Studie bereits begonnen hat. Ihr Kind erhält dann die Standardbehandlung für VWM. Sie müssen nicht sagen, warum Sie die Teilnahme Ihres Kindes beenden. Sie müssen diese Entscheidung jedoch direkt dem Studienarzt melden. Die bis zu diesem Zeitpunkt gesammelten Daten werden für die Studie verwendet. Wenn Sie möchten, können Blutproben/Liquorproben vernichtet werden.

Wenn neue Erkenntnisse in Bezug auf diese Studie bekannt werden und die für die Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wichtig sein können, werden Sie darüber informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser Studie überdenken.

## 10. Ende der klinischen Studie

Die Teilnahme Ihres Kindes an der Studie endet, wenn:

- alle geplanten Besuche (siehe Anhang C) **beendet** sind.
- Sie die Teilnahme an der Studie beenden möchten.
- Die gesamte klinische Studie abgeschlossen ist.
- Der Studienarzt denkt, dass es für Ihr Kind besser ist, die Teilnahme an der Studie zu beenden.
- das VUmc (der Hauptsponsor der Studie), die Regierung oder die CCMO beschließt, die Studie abubrechen.

Die gesamte klinische Studie wird beendet, wenn alle Teilnehmer die Studie abgeschlossen haben.

Das Studienmedikament, das Ihr Kind während der Untersuchung eingenommen hat, bleibt am Ende der Studie verfügbar. Der Studienarzt spricht mit Ihnen über die Möglichkeiten für die weitere medizinische Behandlung.

Nach der Analyse aller Daten informiert der Studienarzt Sie über die wichtigsten Ergebnisse der Studie. Dies geschieht etwa 1 bis 3 Jahre nach der Teilnahme Ihres Kindes.

## **11. Verwendung und Aufbewahrung der Daten und**

### **Blutproben/Liquorproben Ihres Kindes**

Für diese Studie werden personenbezogene Daten und Körpermaterialien (Blut und Liquor) Ihres Kindes erhoben, verwendet und (elektronisch) gespeichert. Es geht um Informationen wie den Namen Ihres Kindes, die Adresse und das Geburtsdatum sowie Informationen über die Gesundheit Ihres Kindes. Die Erfassung, Verwendung und Aufbewahrung der Daten und Blut-/Liquorproben Ihres Kindes sind notwendig, um die in dieser Studie gestellten Fragen beantworten und die Ergebnisse veröffentlichen zu können. Wir bitten Sie um Ihre Zustimmung zur Verwendung und Speicherung der Daten und Körpermaterialien Ihres Kindes.

Die personenbezogenen Daten von Ihnen und Ihrem Kind, wie Name, Adresse und Kontaktdaten, werden dem Ronald McDonald-Haus zur Verfügung gestellt. Wir bitten dazu um Ihre Zustimmung.

### **Die Vertraulichkeit der Daten und Blutproben/Liquorproben Ihres Kindes**

Um die Privatsphäre Ihres Kindes zu schützen, werden seine Daten und Körpermaterialien kodiert. Der Name Ihres Kindes und andere Informationen, die Ihr Kind direkt identifizieren können, werden weggelassen. Nur mit dem Schlüssel zu diesem Code können Daten auf Ihr Kind zurückverfolgt werden. Dieser Schlüssel wird in der lokalen Studieneinrichtung sicher aufbewahrt. Die Daten und Blutproben/Liquorproben enthalten nur den Code, nicht aber den Namen oder andere Daten Ihres Kindes, mit denen es identifiziert werden könnte. Auch in Berichten und Publikationen über diese Studie können die Daten nicht auf Ihr Kind zurückgeführt werden.

### **Einsichtnahme in die Daten Ihres Kindes zur Überprüfung der Studie**

Einige hierzu befugte Personen haben möglicherweise Einsicht in alle Daten Ihres Kindes in der Studieneinrichtung, auch in die unverschlüsselten Daten. Dies ist notwendig, um zu überprüfen, ob die Forschung ordnungsgemäß durchgeführt wurde. Personen, die befugt sind, die Daten Ihres Kindes einzusehen, sind: der Ausschuss, der die Sicherheit der Studie überwacht, ein Prüfer, der für den Sponsor der Studien (VUmc) arbeitet oder vom Sponsor angestellt wurde, und nationale und internationale Aufsichtsbehörden, z. B. die Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (Inspektion Gesundheitswesen und Jugend). Die Daten Ihres Kindes bleiben auch für diese Personen vertraulich. Wir bitten Sie, die Erlaubnis zur Einsichtnahme zu erteilen.

### **Aufbewahrungsfrist für Daten und Blutproben/Liquorproben**

Die während der Studie erhobenen Daten Ihres Kindes müssen mindestens 25 Jahre im VUmc aufbewahrt werden.

Die Blutproben/Liquorproben Ihres Kindes werden für die Dauer der Untersuchung aufbewahrt, um neue Analysen im Zusammenhang mit dieser Studie durchführen zu können.

### **Speicherung und Verwendung von Daten und Blutproben/Liquorproben für andere Studien**

VWM ist eine sehr seltene Krankheit, und Daten und Blutproben/Liquorproben von Patienten sind knapp. Nach dieser Studie können die Daten und Blutproben/Liquorproben Ihres Kindes auch für andere wissenschaftliche Untersuchungen von uns oder anderen, die sich mit VWM und anderen Leukodystrophien beschäftigen, wichtig sein. Daher fragen wir Sie auch um Ihre Einwilligung für die mögliche gemeinsame Nutzung von Blutproben/Liquorproben Ihres Kindes mit anderen Forschern oder Klinischen Forschungsverbänden (Clinical Research Organisations, CROs) für zukünftige Forschungen zu VWM und anderen Formen von Leukodystrophie. Wir können eine CRO bitten, Blutproben/Liquorproben unter unserer Aufsicht zu verwalten, und können so sicherstellen, dass Studien anderer Forscher oder Unternehmen zum Nutzen von VWM oder anderen Leukodystrophien koordiniert und durchgeführt werden. Auf diese Weise kann die Forschung verbessert und beschleunigt werden, während die Entscheidungsbefugnis zu und Kontrolle über die uns anvertrauten Blutproben/Liquorproben bei uns bleibt. Aus diesen Gründen möchten wir die Daten und Blutproben/Liquorproben Ihres Kindes 50 Jahre lang aufbewahren. Sie können auf dem Einwilligungsformular angeben, ob Sie damit einverstanden sind oder nicht. Wenn Sie damit nicht einverstanden sind, kann Ihr Kind trotzdem an der aktuellen Studie teilnehmen.

### **Informationen über unerwartete Befunde**

Während dieser Studie kann etwas zufällig entdeckt werden, das für die Studie nicht relevant ist, aber von Belang ist für Ihr Kind. Wenn dies wichtig für die Gesundheit Ihres Kindes ist, werden Sie vom Studienarzt hierüber informiert. Sie können dann mit dem Hausarzt oder Facharzt Ihres Kindes besprechen, welche Maßnahmen erforderlich sind. Auch hierzu erteilen Sie Ihre Zustimmung.

### **Widerrufsberechtigung**

Sie können Ihre Einwilligung zur Nutzung der personenbezogenen Daten Ihres Kindes jederzeit widerrufen. Dies gilt für diese Studie. Die bis zum Widerruf Ihrer Einwilligung erhobenen Daten werden weiter für diese Studie verwendet. Die Blutproben/Liquorproben Ihres Kindes werden vernichtet, nachdem Ihre Einwilligung widerrufen wurde. Wenn bereits Messungen mit diesen Blutproben/Liquorproben durchgeführt wurden, werden diese Daten weiterhin verwendet.

### **Erfahren Sie mehr über die Rechte Ihres Kindes bei der Datenverarbeitung**

Allgemeine Informationen über die Rechte Ihres Kindes bei der Verarbeitung seiner personenbezogenen Daten finden Sie auf der Website der niederländischen Datenschutzbehörde oder auf der Website des VUmc ([www.vumc.nl/privacy-en-cookies.htm](http://www.vumc.nl/privacy-en-cookies.htm)).

Wenn Sie Fragen zu den Rechten Ihres Kindes haben, können Sie sich an die für die Verarbeitung der personenbezogenen Daten Ihres Kindes verantwortliche Institution wenden.

Für diese Studie ist die verantwortliche Institution das VUmc. Kontaktinformationen finden Sie in **Anhang G**.

Bei Fragen oder Beschwerden über die Verarbeitung der personenbezogenen Daten Ihres Kindes empfehlen wir Ihnen, sich zuerst an das Studienzentrum zu wenden. Sie können sich auch an den Datenschutzbeauftragten des VUmc (Kontakt Daten siehe **Anhang G**) oder an die Behörde für personenbezogene Daten wenden.

### **Registrierung der Untersuchung**

Informationen über diese Studie sind auch in einem Register medizinisch-wissenschaftlicher Studien enthalten, nämlich: [www.trialregister.nl/](http://www.trialregister.nl/). Dieses Register enthält keine Informationen, die auf Ihr Kind zurückverfolgt werden können. Nach Abschluss der Studie kann die Website eine Zusammenfassung der Studienergebnisse enthalten. Sie finden diese Studie unter der Nummer NTR7482.

## **12. Versicherung für Studienteilnehmer**

Für alle Patienten, die an dieser Studie teilnehmen, wurde eine Versicherung abgeschlossen. Dieser Versicherungsschutz erstreckt sich auf Schäden, die als Folge der klinischen Studie auftreten. Nicht alle Schäden sind abgedeckt. Weitere Informationen zur Versicherung und den Ausnahmeregelungen finden Sie in **Anhang H**. Hier finden Sie auch Informationen, an wen Sie eventuelle Schäden melden können.

Es ist wichtig, dass VWM unabhängig von dieser Studie zu Verschlechterungen und Tod führen kann. Wenn Ihr Kind eine Verschlechterung im Zusammenhang mit VWM durchmacht, übernimmt die reguläre Krankenversicherung Ihres Kindes die Kosten. Bevor wir mit der Studie beginnen, benötigen wir einen Nachweis über eine angemessene Versicherung für die Krankheit Ihres Kindes. **Anhang F** beschreibt, was Sie tun können, um eine Verschlechterung so weit wie möglich zu verhindern.

## **13. Information des Hausarztes/niedergelassenen Kinderarztes und/oder behandelnden Facharztes und/oder Apothekers**

Wir werden Ihren Hausarzt/niedergelassenen Kinderarzt, andere Fachärzte und Apotheker schriftlich über die Studienteilnahme Ihres Kindes informieren. Dies ist wichtig aus Sicherheitsgründen. Wenn Sie hiermit nicht einverstanden sind, kann Ihr Kind nicht an dieser Studie teilnehmen. Falls notwendig können wir uns an den Hausarzt/niedergelassenen Kinderarzt und/oder behandelnden Facharzt Ihres Kindes wenden, z. B. für die Krankengeschichte oder den Medikamentengebrauch Ihres Kindes.

## **14. Die Teilnahme an dieser Studie ist kostenlos**

Das Prüfpräparat (Guanabenz), die zusätzlichen Untersuchungen und die zusätzlichen Besuche für diese Studie sind für Sie kostenlos. Sie erhalten keine Vergütung für die Teilnahme an dieser Studie.

Für Ihre zusätzlichen Kosten (Reisekosten, Reiseversicherung und Aufenthalt im Ronald McDonald-Haus) werden Sie vollständig entschädigt.

## **15. Haben Sie weitere Fragen?**

Bei weiteren Fragen wenden Sie sich bitte an das Studienteam. Für eine unabhängige Beratung zur Teilnahme an dieser Studie wenden Sie sich bitte an Dr. M. Finken. Er weiß viel über diese Studie, aber er hat nichts mit dieser Studie zu tun.

Wenn Sie eine Beschwerde über diese Studie haben, können Sie dies mit dem Studienarzt oder Ihrem behandelnden Arzt besprechen. Wenn Sie dies nicht wünschen, können Sie sich an den Beschwerdeausschuss des VUmc wenden. Alle Informationen sind in **Anhang G**, Kontaktdaten, enthalten.

## **16. Einwilligungserklärung**

Wenn Sie genügend Bedenkzeit hatten, werden Sie gebeten, über die Teilnahme Ihres Kindes an dieser Studie zu entscheiden. Wenn Sie Ihre Einwilligung geben, bitten wir Sie, dies schriftlich auf der entsprechenden Einwilligungserklärung (**Anhang I**) zu bestätigen. Mit Ihrer schriftlichen Zustimmung geben Sie an, dass Sie alle Informationen verstanden haben und der Teilnahme Ihres Kindes an der Studie zustimmen. Sowohl Sie selbst als auch der Prüfarzt erhalten eine unterschriebene Fassung der Einwilligungserklärung.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

## **17. Anhänge zu diesen Informationen**

- A. Broschüre "Medizinisch-wissenschaftliche Forschung. Allgemeine Informationen zum Thema" (März 2017)\*
- B. Kriterien für die Teilnahme an der Studie
- C. Zeitplan/Beschreibung von Studienmaßnahmen
- D. Informationen über MRT in Narkose
- E. Teilnehmerkarte
- F. Richtlinien zur Verhinderung einer raschen Verschlechterung von VWM
- G. Kontaktinformationen
- H. Informationen zur Versicherung
- I. Einwilligungserklärung für Eltern oder Erziehungsberechtigte

\* Wird Ihnen getrennt von diesem Informationsschreiben zur Verfügung gestellt.

## **Anhang B. Kriterien für die Teilnahme an der Untersuchung**

Um an der Studie teilnehmen zu können, muss Ihr Kind **alle** folgenden Kriterien erfüllen:

1. Genetisch bestätigte Diagnose VWM.
2. MRT-Veränderungen des Gehirns, die zu VWM passen.
3. Zu Beginn der Studie, eine maximale Krankheitsdauer von 8 Jahren.
4. Erste klinische Symptome von VWM vor dem Alter von 6 Jahren.
5. In der Lage, aufzustehen und mindestens 10 Schritte zu laufen, ohne Festhalten oder mit Festhalten an einer Hand.
6. Wohnen in einer angemessenen Entfernung von Amsterdam.

Wenn **eines** der folgenden Kriterien erfüllt ist, kann Ihr Kind **nicht** an der Studie teilnehmen:

1. Ihr Kind hat keine klinischen Symptome.
2. Ihr Kind leidet an einer anderen genetischen Erkrankung.
3. Ihr Kind leidet an einer anderen schweren Erkrankung (z. B. Herz-, Leber- oder Nierenerkrankung).
4. Ihr Kind nimmt an einer anderen klinischen Studie teil.
5. Sie und Ihr Kind können oder wollen nicht zu den Terminen, die für die Studie erforderlich sind, nach Amsterdam kommen.
6. Ihr Kind kann sich aufgrund von Metallimplantaten, wie z. B. einem Cochlea-Implantat, Neurostimulator oder Herzschrittmacher, keinen MRT-Untersuchungen unterziehen.
7. Ihre familiäre Situation ist so, dass nicht garantiert werden kann, dass Sie das Studienprotokoll oder die Folgeuntersuchungen einhalten können
8. Ihr Kind hat eine bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen das Prüfmedikament.

**Anhang C. Zeitplan/Beschreibung der Studienmaßnahmen**

Besuchsnummer (Monat)	Geplante Besuche im VUmc oder AMC in Amsterdam																	Letzter Studien- besuch **
	Erstes Studienjahr					Zweites Studienjahr				Drittes Studienjahr *				Viertes Studienjahr *				
	1 (0)	2 (3)	3 (6)	4 (9)	5 (12)	6 (15)	7 (18)	8 (21)	9 (24)	10 (27)	11 (30)	12 (33)	13 (36)	14 (39)	15 (42)	16 (45)	17 (48)	
Besuch kann durch eine Videokonsultation ersetzt werden	Nein	Nein	ja	ja	Nein	ja	ja	ja	Nein	ja	ja	ja	Nein	ja	ja	ja	Nein	Nein
Screeningsuntersuchung	●																	
Einstellen auf die Prüfdosis	●																	
Körperliche/neurologische Untersuchung, einschließlich Größe und Körpergewicht		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Gehfähigkeit (10 Schritte-Gehtest)		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
MRT des Gehirns	●				●				●				●				●	● ***
Fragebögen und motorische und kognitive Tests	●				●				●				●				●	● ***
Besprechen und Anleitung für das Patiententagebuch	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Blutentnahme:																		
- venös ****	●	●			●				●				●				●	● ***
- kapillär	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	● ***
Messung von Körpertemperatur, Blutdruck und Herzfrequenz	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Biomarker (Abnahme von Blut und Liquor)	●				●				●				●				●	● ***

\* Es ist derzeit nicht bekannt, wie schnell die geplante Anzahl von 20-30 Patienten in der Studie erreicht werden kann. Es ist daher nicht bekannt, wie viele Jahre die Studie dauern wird.

\*\* Der letzte Besuch der Studie findet nach Abschluss der Studie statt.

Diese Untersuchung wird nur stattfinden, wenn das vorherige MRT länger als 6 Monate her ist.

Alle venösen Blutabnahmen, außer bei Besuch 2, finden aus der Infusion bei dem MRT in Narkose statt.

## **Anhang D. Informationen über das MRT in Narkose**

Magnetresonanztomographie oder Kernspintomographie, ist eine Methode, um zu sehen, was im Körper geschieht. Mit einem Magnetresonanztomogramm (MRT) kann sich der Radiologe ein Bild von dem machen, was im Körper vor sich geht, ohne dass eine Operation oder Röntgenstrahlen erforderlich sind. Ein MRT liefert Informationen, die auf andere Weise nicht erhoben werden können. Diese Untersuchung ist schmerzfrei und ohne schädliche Effekte.

### **Funktionsweise der Magnetresonanztomographie**

Magnetresonanztomographie verwendet Magnetfelder und Radiowellen. Während der Untersuchung wird Ihr Kind in ein Magnetfeld gelegt. Die Wasserstoffatome im Körper richten sich an diesem Feld aus und reagieren daher auf die Funksignale des MRT-Systems. Dadurch werden die Wasserstoffatome selbst zu kleinen Sendern, deren Signale über einen Computer aufgenommen, analysiert und in ein Bild der untersuchten Körperteile umgewandelt werden können.

### **Vorbereitung**

Der Prüfarzt wird Ihnen erklären, wo und zu welcher Zeit Sie sich mit Ihrem Kind melden müssen. Ihr Kind muss nüchtern sein. Sie erhalten dafür Anweisungen vom Anästhesisten, der Ihr Kind beurteilt hat. Nach der MRT-Untersuchung wird Ihr Kind in den Aufwachraum gebracht. Sobald Ihr Kind gut wach ist und alle anderen Studienelemente abgeschlossen sind, kann es wieder entlassen werden.

### **Ernährung**

Im Allgemeinen muss sich Ihr Kind für die MRT-Untersuchung keiner speziellen Diät folgen oder andere Maßnahmen beachten. Eine Ausnahme ist ein MRT unter Narkose, dafür muss Ihr Kind nüchtern sein.

### **Bestimmungen**

Da die MRT-Untersuchung durch Metallobjekte gestört wird, dürfen diese nicht in den Untersuchungsraum gelangen. Es ist nicht erlaubt, Kleidung mit Metallknöpfen, Schnallen und/oder Druckknöpfen zu tragen. Augen Make-up enthält auch Metalle, daher die Bitte, dieses zu entfernen.

Folgende Objekte dürfen nicht in den magnetischen Raum gelangen:

- Schmuck
- Uhr
- Hörapparate
- Münzen
- Kreditkarten (enthalten magnetische Streifen)
- andere Metallobjekte

### **Die MRT-Untersuchung**

Die MRT-Untersuchung findet in einem Raum statt, der von außen vor Funkwellen geschützt ist. Ihr Kind liegt auf einem Untersuchungstisch, der während der Untersuchung in den Magneten des Geräts geschoben wird. Die Untersuchung ist nicht schmerzhaft. Der laute, monotone Ton kommt durch das Umschalten der Funkspulen. Das sind normale Geräusche bei einer MRT-Untersuchung. Die Untersuchung dauert etwa eine Stunde.

### **Nachsorge**

Nach der MRT-Untersuchung wird Ihr Kind in den Aufwachraum gebracht und kann dort wach werden. Sie können mit Ihrem Kind im Aufwachraum sein. Nach Zustimmung des Prüfarztes und wenn alle anderen Studienhandlungen abgeschlossen sind, kann Ihr Kind wieder entlassen werden.

### **Fragen**

Bei Fragen können Sie sich an den Studienarzt oder die Ambulanz Pädiatrie wenden.

Ambulanz Pädiatrie

Empfang L

Telefon +31 (0)20 444 0872, für Fragen an die Krankenschwester zwischen 9h - 10h und 15h-16h.

Telefon +31 (0)20) 566 7508, +31 (0)20 444 1130, oder +31 (0)20 566 9111 für weitere Fragen

## Anhang E. Teilnehmerkarte

### Name des Patienten

### Geburtsdatum

Diese Patientin/dieser Patient nimmt an einer klinischen Studie zur Behandlung von 'Vanishing White Matter' (VWM) teil, einer seltenen Erkrankung der weissen Hirnsubstanz.

Protocol ID: VWM1

Prüfpräparat: Guanabenz

Folgende Medikamente dürfen während dieser Studie nicht verabreicht werden:  
Antihypertensiva

Bei Notfällen bitte Kontakt mit den Prüfärzten aufnehmen:

- Dr. Renate Verbeek, Kinderneurologin, Tel.: +31 (0)20 5669111 / 5667508, [treatVWM@amsterdamumc.nl](mailto:treatVWM@amsterdamumc.nl)
- Drs. Marije Voermans, Studienkoordinatorin, Tel.: +31 (0)20 5669111 / 5667508, [m.m.voermans@amsterdamumc.nl](mailto:m.m.voermans@amsterdamumc.nl)
- Prof. Marjo S. van der Knaap, Tel.: +31 (0)20 5669111 / 5667508, [ms.vanderknaap@amsterdamumc.nl](mailto:ms.vanderknaap@amsterdamumc.nl)
- Dr. Nicole I. Wolf, Tel.: +31 (0)20 5669111 / 5667508, [n.wolf@amsterdamumc.nl](mailto:n.wolf@amsterdamumc.nl)
- Diensthabender Kinderneurologe: +31 (0)20 5669111

## **Anhang F. Leitlinien zur Verhinderung einer raschen Verschlechterung von VWM**

Plötzliche Verschlechterungen haben negative Auswirkungen auf den Verlauf von VWM. Der wichtigste Faktor, der eine solche Verschlechterung auslösen kann, ist eine Infektion mit erhöhter Körpertemperatur oder Fieber, auch als fieberhafter Infekt bezeichnet. Beispiele sind Erkältungen, Lungenentzündung, Grippe und Blasenentzündung (Zystitis). Kleinere Kopfverletzungen wie Kopfstöße oder ein Sturz können ebenfalls zu einer schnellen Verschlechterung führen.

Es ist wichtig, eine rasche Verschlechterung so weit wie möglich zu vermeiden.

1. Infektionen sollten so weit wie möglich verhindert werden.
  - a. Enger Kontakt zu anderen kranken Kindern sollte vermieden werden. Diese Maßnahme sollte pragmatisch eingehalten werden, da Patienten mit VWM so weit wie möglich zur Schule gehen und nicht sozial isoliert sein sollten.
  - b. Ihr Kind sollte alle Impfungen erhalten, einschließlich der Grippeimpfung. Ab der Impfung bis ein paar Tage danach sollte Ihr Kind Antipyretika erhalten, um Fieber zu verhindern. Antipyretika sind Medikamente, die verwendet werden, um die Körpertemperatur im Falle von Fieber zu senken. Beispiele sind Acetaminophen (Paracetamol) und Ibuprofen (Nurofen).
  - c. Einige VWM-Patienten haben oft Atemwegsinfektionen im Winter. Wenn dies bei Ihrem Kind der Fall ist, ist es am besten, eine niedrige Dosis Antibiotika vom Herbst bis zum Frühjahr einzunehmen. Gefährdete Patienten sollten diese Antibiotika das ganze Jahr über einnehmen.
2. Infektionen sollten mit Antibiotika behandelt werden. Wenden Sie sich sofort an Ihren Hausarzt oder Forscher, wenn Ihr Kind eine Infektion entwickelt (z. B. Erkältung, Lungenentzündung, Grippe, Blasenentzündung).
3. Am besten halten Sie die Körpertemperatur Ihres Kindes unter 38 oder 38,5 Grad Celsius. Antipyretika (z. B. Acetaminophen und Ibuprofen) sollten zur Vorbeugung oder Behandlung von Fieber verwendet werden. Wenden Sie sich im Zweifelsfall an Ihren Kinderarzt/Hausarzt oder Studienarzt.
4. Minimale Verletzungen durch tägliche Aktivitäten sind fast unausweichlich. Am besten trägt man bei Outdoor-Aktivitäten und beim Sport einen Helm. Kontaktsportarten sollten vermieden werden.
5. Große Operationen sind wichtige Stressoren für den Körper und sollten vermieden werden.

## Anhang G. Kontaktinformationen

Leiterin der klinischen Prüfung:

Prof. Dr. M.S. van der Knaap, Kinderneurologin;  
Amsterdam UMC  
T: +31 (0)20 4441130 / +31 (0)20 5667508  
E: ms.vanderknaap@amsterdamumc.nl

Stellvertretende Leiterin der klinischen Prüfung:

Dr. N.I. Wolf, Kinderneurologin; Amsterdam UMC  
T: +31 (0)20 4441130 / +31 (0)20 5667508  
E: n.wolf@amsterdamumc.nl

Prüfärztin:

Dr. R.J. Verbeek, Kinderneurologin; Amsterdam UMC  
T: +31 (0)20 4441130 / +31 (0)20 5667508  
E: r.verbeek1@amsterdamumc.nl

Studienkoordinatorin:

Drs. M.M.C. Voermans, Amsterdam UMC  
T: +31 (0)20 5667508  
E: m.m.voermans@amsterdamumc.nl

Unabhängiger Arzt:

Dr. M. Finken, Kinderendokrinologe; VUmc  
T: +31 (0)20 4441130  
E: m.finken@amsterdamumc.nl

Diensthabender  
Kinderneurologin  
Amsterdam UMC

T: +31 (0)20 5669111

Beschwerdeausschuss:

Patienten- & Pflegedienstzentrum; VUmc  
T: +31 (0)20 4440700 / +31 (0)20 4443555  
E: zorgsupport@vumc.nl

Datenschutzbeauftragter VUmc: Dr. M. Paardekooper; VUmc

T: +31 (0)20 4441717  
E: michel.paardekooper@amsterdamumc.nl  
[www.vumc.nl/privacy-en-cookies.htm](http://www.vumc.nl/privacy-en-cookies.htm)

## Anhang H: Informationen zur VUmc-Versicherung

Für alle Teilnehmer an dieser Studie hat der Sponsor VUmc eine Versicherung abgeschlossen. Die Versicherung deckt den Schaden durch die Teilnahme an der Studie. Dies gilt für Schäden, die während der Untersuchung oder innerhalb von 4 Jahren nach Ende der Teilnahme Ihres Kindes an der Studie auftreten. Sie müssen dem Versicherer den Schadensfall innerhalb dieser 4 Jahre melden.

Die Versicherung deckt nicht alle Schäden. Am Ende dieses Textes wird kurz erläutert, welche Schäden nicht gedeckt sind.

Diese Bestimmungen sind im Beschluss zur Pflichtversicherung von medizinisch-wissenschaftlicher Forschung an Menschen festgelegt. Dieser Beschluss ist zu finden auf [www.ccmo.nl](http://www.ccmo.nl), der Website der Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (siehe 'Bibliotheek' und dann 'Wet- en regelgeving').

Im Schadensfall können Sie sich direkt an den Versicherer wenden.

Versicherer:	Centramed
Name:	Mutual Guarantee Society Centramed B.A.
Adresse:	Maria Montessorilaan 9, 2719 DB Zoetermeer, Niederlande
Telefonnummer:	+31 (0)70 301 70 70
E-Mail:	info@centramed.nl
Policennummer:	624.529.204

Die Versicherung bietet einen Versicherungsschutz von bis zu 650.000 € pro Studienteilnehmer und € 5.000.000 für die gesamte Studie und € 7.500.000 pro Jahr für alle Studien desselben Sponsors.

Die Versicherung deckt folgende Schäden **nicht**:

- Schäden aufgrund eines Risikos, über das Sie in den schriftlichen Informationen informiert wurden. Dies gilt nicht, wenn das Risiko stärker als erwartet auftritt oder wenn das Risiko sehr unwahrscheinlich war;
- Gesundheitsschäden bei Ihrem Kind, die auch eingetreten wären, wenn es nicht an der Studie teilgenommen hätte;
- Schäden durch nicht vollständige Beachtung/Nichtbeachtung von Anweisungen oder Instruktionen;
- Schädigung der Nachkommen Ihres Kindes infolge einer negativen Wirkung der Studie auf Ihr Kind oder dessen Nachkommen;
- Schäden aus einer etablierten Behandlungsmethode bei einer Studie nach etablierten Behandlungsmethoden.

## **Anhang I. Einwilligungserklärung für Eltern oder Sorgeberechtigte**

### **Eine erste Studie mit Guanabenz bei Vanishing White Matter (auf Deutsch: Verschwindende weiße Substanz)**

Ich wurde gebeten, in die Teilnahme meines Kindes an dieser medizinisch-wissenschaftlichen Studie einzuwilligen:

Name des Patienten (Kindes):

Geburtsdatum \_\_ / \_\_ / \_\_

- Ich habe die Patienteninformation für die Eltern/ Sorgeberechtigte gelesen. Ich konnte selbst Fragen stellen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit zu entscheiden, ob ich einverstanden bin, dass mein Kind an dieser Studie teilnimmt.
- Mir ist bekannt, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist. Mir ist auch bekannt, dass ich jederzeit entscheiden kann, die Teilnahme meines Kindes an dieser Studie zu beenden. Ich muss dafür keine Gründe angeben.
- Ich erkläre mich damit einverstanden, dass der Hausarzt/niedergelassene Kinderarzt und die behandelnden Fachärzte über die Teilnahme meines Kindes an dieser Studie informiert werden, auch über die möglichen Auswirkungen und unerwünschten Wirkungen.
- Ich erkläre mich damit einverstanden, dass Unterlagen beim Hausarzt/niedergelassenen Kinderarzt und den behandelnden Fachärzten meines Kindes angefordert werden können.
- Ich erkläre mich damit einverstanden, dass personenbezogene Daten und Proben (Blut/Liquorproben) meines Kindes gespeichert und verwendet werden können, um die Fragen dieser Studie zu beantworten.
- Ich erkläre mich damit einverstanden, dass autorisierte und zu Verschwiegenheit verpflichtete Personen/Institutionen (im Informationsschreiben aufgeführt) Einsicht in alle personenbezogenen Daten meines Kindes, auch zu Gesundheitsdaten nehmen können, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
- Ich erlaube, den Hausarzt/niedergelassenen Kinderarzt und/oder die behandelnden Fachärzte meines Kindes über unerwartete Befunde zu informieren, die für die Gesundheit meines Kindes wichtig sein können.
- Ich  bin einverstanden,  
 bin nicht einverstanden,  
dass die personenbezogenen Daten meines Kindes 50 Jahre lang

gespeichert und verwendet werden können für zukünftige Untersuchungen nach der Erkrankung meines Kindes oder nach verwandten Erkrankungen.

- Ich  bin einverstanden,  
 bin nicht einverstanden,  
dass Blut/Liquorproben meines Kindes länger (50 Jahre lang) gespeichert und verwendet werden können für zukünftige Untersuchungen nach der Erkrankung meines Kindes oder nach verwandten Erkrankungen.

- Ich  bin einverstanden,  
 bin nicht einverstanden,  
dass die Blut/Liquorproben meines Kindes anderen Forschern oder “Klinischen Forschungsverbänden” (“Clinical Research Organisations”, CROs) zur Verfügung gestellt werden können für Untersuchungen nach der Erkrankung meines Kindes oder nach verwandten Erkrankungen.

- Ich  bin einverstanden,  
 bin nicht einverstanden,  
dass mit mir und meinem Kind nach dieser Studie erneut Kontakt aufgenommen wird für Folestudien.

Ich erkläre mich bereit, dass mein Kind an der oben genannten klinischen Studie freiwillig teilnimmt.

Name der Eltern/Sorgeberechtigten:

Unterschrift:

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

Name der Eltern/ Sorgeberechtigten:

Unterschrift:

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

-----  
Ich erkläre hiermit, dass ich die oben genannten Personen umfassend über die besagte Studie aufgeklärt habe, und dass ich die Einwilligung der Eltern/Sorgeberechtigten eingeholt habe.

Wenn während der Studie Informationen bekannt werden, die die Einwilligung der Eltern/Sorgeberechtigten beeinflussen könnten, werde ich sie rechtzeitig informieren.

Name des Prüfarztes (oder seines Vertreters):

Unterschrift:

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

-----  
Weitere Informationen wurden gegeben durch:

Namen:

Funktion:

Unterschrift:

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

-----  
*Das Elternteil/ Sorgeberechtigte erhält eine vollständige Patienteninformation sowie eine unterzeichnete Version der Einwilligungserklärung.*