

## Procedures

---

# Studie: PERFORM

## *Personalised Risk assessment in Febrile illness to Optimise Real-life Management across the European Union*

In dit document worden de procedures beschreven voor de PERFORM studie voor de BIVA inclusies.

*Auteur:* KJ van Aerde/Ria Philipsen  
*Beheer:* K.J. van Aerde/Ria Philipsen  
*Autorisatie:* Michiel van der Flier  
*Opsteldatum:* 31/10/2017

**Radboud Universitair  
Medisch Centrum,  
Lab. Kinderinfectieziekten**

*Bestand:* Procedures PERFORM studie  
*Vindplaats:* H-schijf/Projects/Project  
PERFORM/PERFORM Investigator Site File

*Printdatum:*

*Versie:* 3

*Pagina:* 1/20

## Procedures

# Inhoud

Onderwerp	Pagina
1. Informed consent proces:	3
1.1 Inclusie criteria en exclusie criteria	3
1.2 Informatie verstrekking aan kind en ouders	4
1.3 Procedure verkrijgen toestemming	5
1.4 Archiveren toestemmingsformulier deelname studie	6
2. Logistieke voorbereiding	7
3. Procedures PERFORM studie	
3.1. Werkinstructie informatie geven en verkrijgen toestemming	8
3.2. Werkinstructie codering studiemonsters	10
3.3. Werkinstructie en protocol bloedafname voor DNA en RNA	12
3.4. Werkinstructie en protocol afname keelwat	14
3.5. Werkinstructie en protocol afname nasopharynxwat	16
3.6. Werkinstructie en protocol verzamelen urine	18
3.7. Werkinstructie en protocol verzamelen faeces	19

## Procedures

### 1) Informed consent proces

Er is een deskundigheidsverklaring getekend door het afdelingshoofd waarin wordt verklaard dat de (uitvoerend) onderzoekers BROK-gecertificeerd zijn of dat binnen 6 maanden na aanvang onderzoek zullen zijn.

Arts-assistenten en kinderartsen zullen ook het informed consent proces uitvoeren. Mogelijk zijn zij niet BROK-gecertificeerd maar zullen geschoold worden om conform GCP het informed consent proces uit te voeren.

#### 1.1 In- en exclusie criteria

Verantwoordelijk: Lokale hoofdonderzoeker.

Uitvoerend: Betrokken kinderarts /research-verpleegkundige/arts-assistent.

Taak: Beoordeelt of kind in aanmerking komt voor deelname aan de PERFORM studie.

#### Inclusie criteria

- Patiënt is < 18 jaar oud
- Gemeten temperatuur  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  en/of
- Anamnese van koorts de afgelopen 3 dagen en/of
- Klinische verdenking infectie

#### Exclusie criteria

- Als bloedafname kan leiden tot eerdere noodzaak tot bloedtransfusie.

## Procedures

### 1.2 Informatie verstrekking aan kind en ouders

Verantwoordelijk: Lokale hoofdonderzoeker

Uitvoerend: Betrokken kinderarts /research-verpleegkundige/arts-assistent.

Artsen zullen geschoold worden om conform GCP het informed consent proces uit te voeren.

#### **Informatievoorziening**

Taak:

- Zorgt dat ouders/kind volledige informatie over het onderzoek krijgen zodat zij een onderbouwde keuze over deelname kunnen maken.
- Deze informatie wordt mondeling en schriftelijk overgebracht. Patiënten informatie formulieren bevinden zich achter tabblad 3 van de PERFORM Investigator Site File.
- Zorgt dat ouders/kind voldoende bedenktijd krijgen.
- Noteert in medische status dat gesprek heeft plaatsgevonden (datum + aanwezig).

## Procedures

### 1.3 Procedure verkrijgen toestemming

#### 1. Ondertekening en datering van toestemmingsformulier

Uitvoerend: betrokken kinderarts/research-verpleegkundige/arts-assistent.

Tijd: Na introductie en informeren over het onderzoek.

Taak:

- **Bij kind onder 12 jaar:**  
**Beide** ouders ondertekenen en dateren het toestemmingsformulier C, indien zij beiden met het ouderlijk gezag zijn bekleed.  
**Bij scheiding/detentie van een van de ouders** is het van belang te weten wie met het ouderlijk gezag is bekleed. Er is schriftelijke toestemming vereist van diegenen die met het ouderlijk gezag zijn bekleed. Zonder deze toestemming is inclusie niet mogelijk.
- **Bij kind van 12 t/m 15 jaar, die zelfstandig beslissingen kunnen nemen (wilsbekwaam zijn):**  
Kind ondertekent toestemmingsformulier A.  
Ook beide ouders ondertekenen toestemmingsformulier C
- **Bij kind van 16-17 jaar, die zelfstandig beslissingen kunnen nemen (wilsbekwaam zijn):**  
Kind ondertekent toestemmingsformulier A. Ouders hoeven niet te tekenen.
- **Betrokken kinderarts/research-verpleegkundige/arts-assistent**, dateert en ondertekent het formulier op dezelfde dag als de ouders/kind. Noteert in medische status de datum + aanwezig, verloop van het gesprek en dat toestemmingsformulier is ondertekend.

#### **Deferred consent procedure:**

Indien er bij binnenkomst van het kind bloed wordt afgenomen voor diagnostiek dan mag er op dat moment ook bloed worden afgenomen voor deze studie. Indien mogelijk ook een keelwat, faeces/rectal swab en urine. Op een rustiger moment kan dan aan de ouders uitleg worden gegeven over de studie en toestemming worden gevraagd voor gebruik van materialen voor de studie. Indien ouders en kind (indien > 12 jaar) geen toestemming geven worden de materialen vernietigd.

#### **Wat te doen als slechts één ouder aanwezig is?**

- Proberen via de deferred consent procedure toestemming te verkrijgen evt. via het scannen/fotograferen van de getekende toestemming door de 2<sup>e</sup> ouder.
- Materialen vernietigen indien de 2<sup>e</sup> ouder gecontacteerd wordt en deze geen toestemming verleent.
- Indien het na extra inspanning (2 pogingen tot contact) niet lukt toestemming van de 2<sup>e</sup> ouder bevestigd te krijgen, heeft de ethische commissie ingestemd met toestemming van

Auteur: KJ van Aerde/Ria Philipsen  
Beheer: K.J. van Aerde/Ria Philipsen  
Autorisatie: Michiel van der Flier  
Opsteldatum: 31/10/2017

**Radboud Universitair  
Medisch Centrum,  
Lab. Kinderinfectieziekten**

Bestand: Procedures PERFORM studie  
Vindplaats: H-schijf/Projects/Project  
PERFORM/PERFORM Investigator Site File

Printdatum:

Versie: 3

Pagina: 5/20

## Procedures

één ouder en mag het kind geïnccludeerd worden in de studie. SVP hiervan notitie maken op toestemmingsformulier.

### 1.4. Archiveren toestemmingsformulier deelname studie

Verantwoordelijk: Hoofdonderzoeker/betrokken kinderarts/research verpleegkundige/arts-assistent.

Tijd: Na ondertekening toestemmingsformulier(en)

Taak:

- Kopie maken van getekende toestemmingsformulieren en meegeven aan degenen die ondertekend hebben.
- Originele toestemmingsformulieren na afronding procedure opslaan in map PERFORM Investigator Site File, achter tabblad 4 en bewaren in een afsluitbare kast.
- Naam patiënt toevoegen (inplakken naamsticker) aan lijst in map PERFORM Investigator Site File, tabblad 4: Patiënt identificatie lijst. Het eerstvolgende studienummer PERFORM toekennen en noteren datum ondertekening toestemmingsformulier.
- Contactpersoon PERFORM-studieteam inlichten over inclusie van patiënt.

Naam contactpersoon :.....

Telefoon: .....

Email: .....

Inbasket pool :.....

## Procedures

### 4 ) Logistieke Voorbereiding

Verantwoordelijk: Hoofdonderzoeker/betrokken kinderarts/research-verpleegkundige

Tijd: Voor aanvang studie/ tijdens studie

Taak: Klarleggen materialen uit patiëntenmap.

Alle benodigde materialen zijn bijgeleverd in een patiëntenmap in de PERFORM studiemap “materialen”.

In het patiëntenmapje bevindt zich:

- Verkorte werkinstructie PERFORM studie.
- Materialen:
  - EDTA bloedbuis voor microbiologisch onderzoek, biomarkers en DNA
  - PAXgene bloedbuis voor RNA
  - Keelwat
  - Buis met witte dop voor urine
- Een bloedkweek (minimaal 1 ml) wordt afgenomen in de door het ziekenhuis gebruikte bloedkweek flesjes.
- Verder worden de voorgestickerde materialen uit een afnamesetje gebruikt voor de afname van materialen.

Hierna volgen de uitgebreide werkinstructies en protocollen.

## Procedures

<b>Titel</b>	<b>5.1 Werkinstructie informatie geven en verkrijgen toestemming</b>
<b>Bestemd voor</b>	<b>Betrokken kinderartsen/research-verpleegkundigen</b>

<b>Stappen</b>	<b>Wie, wat, waar</b>
<b>Identificatie patiënt met (anamnese van) koorts of verdenking infectie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Door kinderarts /research-verpleegkundige /arts-assistent.</li> </ul>
<b>Informatiegesprek</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Door kinderarts /research-verpleegkundige /arts-assistent.</li> <li>• Hierbij wordt de PIF (patiënt informatie formulier) en toestemmingsformulieren overhandigd aan ouders en kind (indien 12 jaar of ouder). Deze zijn te vinden achter tabblad 3 in de Investigator Site File (optioneel: gebruik van onderwerpenlijst op pag. 8)</li> <li>• Checkt of informatie in de brief is begrepen.</li> </ul>
<b>Ondertekenen toestemmingsformulieren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Beide</b> ouders. Bij scheiding / detentie tekenen degene(n) die de ouderlijke macht heeft/hebben.</li> <li>• <b>Kind 12 t/m 17 jaar</b>: indien het kind zelfstandig beslissingen kan nemen (wilsbekwaam is), ondertekent het kind ook zelf. Bij kind 16-17 jaar hoeven de ouders niet te tekenen.</li> <li>• <b>De kinderarts/research-verpleegkundige/arts-assistent.</b></li> <li>• Kopie van toestemmingsformulier meegeven aan ouders (en kind).</li> </ul> <p>Indien slechts één ouder aanwezig is:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proberen via de deferred consent procedure toestemming te verkrijgen evt. via het scannen/fotograferen van de getekende toestemming door de 2<sup>e</sup> ouder.</li> <li>• Materialen vernietigen indien de 2<sup>e</sup> ouder gecontacteerd wordt en deze geen toestemming verleent.</li> <li>• Indien het na extra inspanning (2 pogingen tot contact) niet lukt toestemming van de 2<sup>e</sup> ouder bevestigd te krijgen, heeft de ethische commissie ingestemd met toestemming van één ouder en mag het kind geïnccludeerd worden in de studie.</li> </ul>
<b>Rapportage</b>	Degene die het informatiegesprek heeft gevoerd rapporteert het informatiegesprek, aanwezig en het verkrijgen van toestemming in medisch dossier.
<b>Archivering</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Het originele toestemmingsformulier bewaren in de map:</li> </ul>



## Procedures

	<p>PERFORM Investigator Site File (tabblad 4) in een afsluitbare kast.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Patiënt toevoegen aan Patiënt identificatie lijst (tabblad 4) met het toegekende studienummer.</li></ul>
--	---

## Procedures

### Onderwerpenlijst die gebruikt kan worden bij het informatiegesprek:

De ouders en het kind (indien 12 jaar of ouder) worden de PIF (patiënt informatie formulier) en toestemmingsformulieren overhandigd.

Doel van de studie?

- Verbeteren van de diagnostiek en behandeling van kinderen met koorts door ontwikkeling van een test die het onderscheid kan maken tussen bacteriële en virale infecties.

Waarom wordt uw kind gevraagd?

- Omdat uw kind (een anamnese van) koorts heeft.

Wat wordt er verwacht bij deelname?

- Uitleg welke materialen worden of zijn afgenomen: bij routine bloedafname extra bloed: maximaal 4 ml bij kinderen < 1 jaar en maximaal 8 ml bij kinderen 1 – 18 jaar.
- Daarnaast ook bloedkweek en indien mogelijk / geïndiceerd keelwat, urine, faeces.
- Alleen als het kind opgenomen is op de IC-afdeling zullen er mogelijk 1 en 2 dagen na de eerste bloedafname extra bloed worden afgenomen. Ligt het kind langer opgenomen dan daarna nog 1x per week bloed afnemen tot een maximum van 5 bloedafnames totaal.
- Uitleg belasting voor het kind (geen extra prik, afname na een reguliere bloedafname).

Wat wordt er met de materialen gedaan?

- Geanonimiseerd wetenschappelijk onderzoek. Het is niet mogelijk individuele uitslagen te ontvangen.

Vrijwillig:

- Mag elk moment stoppen.
- Geen gevolgen voor behandeling.

Wat doen wij bij verzet van het kind?

- Indien niet acceptabel dan wordt er gestopt met deelname.

Patiëntgegevens:

- Er zal inzage zijn in patiëntgegevens door onderzoekersmedewerkers.

Bewaren materialen/gegevens:

- Materialen/gegevens worden bewaard voor doel van het onderzoek.
- Ouders wordt gevraagd of materialen/gegevens na afloop van dit onderzoek bewaard en gebruikt mogen worden voor nieuw, door de METC goedgekeurd onderzoek

Waar kunt u terecht voor vragen?

- Aangeven bij wie ze terecht kunnen op de afdeling en ook de onafhankelijk arts vermelden.

## Procedures

<b>Titel</b>	<b>5.2 Werkinstructie codering studie monsters</b>
<b>Bestemd voor</b>	<b>Betrokken artsen/research verpleegkundigen</b>

<b>Doelstelling</b>	De voor de PERFORM studie afgenomen monsters worden correct gecodeerd.
<b>Verantwoordelijk</b>	Hoofdonderzoeker
<b>Assistentie</b>	Betrokken artsen /research verpleegkundigen

### Taken en logistiek

<b>Wat</b>	<b>Door wie</b>
<b>Vorbereiding</b> Labels met de unieke studie code worden gemaakt voor elk monster wat ten behoeve van de studie wordt afgenomen.	medewerker studieteam Radboudumc
<b>Afname</b> Voor elke inclusie wordt er een afnamesetje gebruikt waarin voorgestickerde materialen zitten. Voor uitvoering zie bijbehorende protocollen.	Betrokken artsen /research verpleegkundigen
<b>Verslaglegging</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Noteer op Werkinstructie PERFORM studie: datum + tijdstip afname</li></ul>	Betrokken artsen /research verpleegkundigen

## Procedures

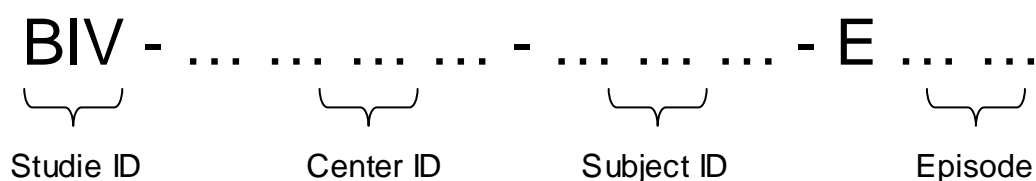
### 5.2 Protocol codering studie monsters

#### 5.2.1 Benodigdheden

- Labels gegenereerd met de SAGI-tool.

#### 5.2.2 Procedure

De unieke studie code bestaat uit verschillende onderdelen:



Na binnenkomst van de afgenomen materialen in het Radboudumc worden m.b.v. de SAGI-tool de BIV-labels gegenereerd, die voorzien zijn van de afnamedatum, en op de materialen geplakt.

## Procedures

<b>Titel</b>	<b>5.3 Werkinstructie bloedafname</b>
<b>Bestemd voor</b>	<b>Betrokken artsen/research verpleegkundigen Kinderafdeling</b>

<b>Doelstelling</b>	Het voor de PERFORM studie benodigde bloed wordt volgens de geldende protocollen afgenomen.
<b>Verantwoordelijk</b>	Hoofdonderzoeker
<b>Assistentie</b>	Betrokken artsen /research verpleegkundigen

### Taken en logistiek

<b>Wat</b>	<b>Door wie</b>
<b>Vorbereiding</b> Bloedbuizen bevinden zich in bijgeleverd afnamesetje.	Betrokken artsen /research verpleegkundigen
<b>Bloedafname</b> Voor uitvoering zie onderstaand protocol.	Betrokken artsen /research verpleegkundigen
<b>Opslag en Transport</b> Bloedbuizen dienen binnen 2 uur na afname op het laboratorium te zijn voor verdere verwerking.	Betrokken artsen /research verpleegkundigen
<b>Verslaglegging</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Noteer op Werkinstructie PERFORM studie: datum + tijdstip afname</li> </ul>	Betrokken artsen /research verpleegkundigen

## Procedures

### 5.3 Protocol bloedafname

- Combineer de bloedafname met een routine bloedafname.
- **Neem eerst het routine bloed af en daarna voor deze studie.**

#### 5.3.1 Benodigheden

Voorgestickerde buizen aanwezig in afnamesetje:

- EDTA-buis voor microbiologisch onderzoek, biomarkers en DNA
- PAXgene buis voor RNA (let op: buis verschillend voor kinderen <4 jaar en >4 jaar)

#### 5.3.2.Procedure

- Draag schone handschoenen.
- Afname volgens standaard procedure (prioriteit: EDTA boven PAXgene buis):
- EDTA-buis:
  - Kinderen <4 jaar: 1,5 ml, 10x omkeren
  - Kinderen 4 – 18 jaar: 2.5 ml, 10x omkeren
- PAXgene RNA buis
  - Kinderen <4 jaar: precies 1 ml (tot het streepje), 10x omkeren
  - Kinderen 4 – 18 jaar: precies 2.5ml (tot het streepje), 10x omkeren
- Plak geen patiëntidentificatie stickers op de bloedbuizen
- Noteer op Werkinstructie PERFORM studie: datum + tijdstip afname

## Procedures

<b>Titel</b>	<b>5.4 Werkinstructie afname keelwat</b>
<b>Bestemd voor</b>	<b>Betrokken artsen/research verpleegkundigen Kinderafdeling</b>

<b>Doelstelling</b>	De voor de PERFORM studie benodigde keelwat wordt volgens de geldende protocollen afgenomen.
<b>Verantwoordelijk</b>	Hoofdonderzoeker
<b>Assistentie</b>	Betrokken artsen /research verpleegkundigen

### Taken en logistiek

<b>Wat</b>	<b>Door wie</b>
<b>Vorbereiding</b> Hiervoor is een keelwat aanwezig in het bijgeleverde afnamesetje.	Betrokken artsen /research verpleegkundigen
<b>Afname</b> Voor uitvoering zie onderstaand protocol.	Betrokken artsen /research verpleegkundigen
<b>Opslag en Transport</b> De tip van de keelwat wordt bewaard bij 4°C en opgestuurd naar het laboratorium voor verdere verwerking.	Betrokken artsen /research verpleegkundigen
<b>Verslaglegging</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Noteer op Werkinstructie PERFORM studie: datum + tijdstip afname</li> <li>• Vink aan op lijst overzicht patiënten samples (tabblad 6) welke monsters afgenomen zijn</li> </ul>	Betrokken artsen /research verpleegkundigen

## Procedures

### 5.3 Protocol afname keelwat

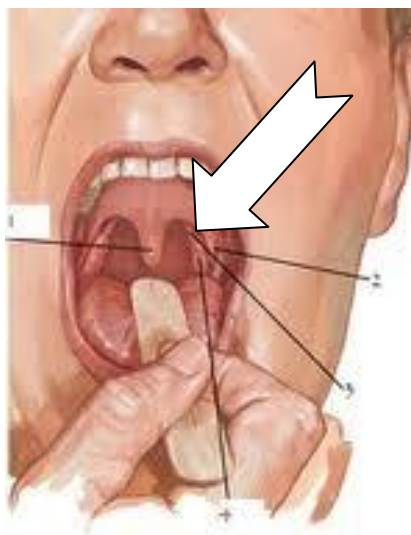
#### 5.3.1 Benodigdheden

Keelwat (bijgeleverd), Copan, 4N6FLOQSwab 4508C



#### 5.3.2 Procedure

- Trek handschoenen aan.
- Neem de steriele keelwat uit de verpakking. Raak de tip niet aan
- Laat de patiënt de mond openen en eventueel 'aaaaa' zeggen.
- Gebruik eventueel een spatel om de tong plat te maken en een lamp om het gebied te verlichten
- Strijk de keelwat d.m.v. 5 ronddraaiende bewegingen langs één palatopharyngeaal boog, waarbij de keelwat zeker in contact komt met de mucosa. Maak géén contact met de tong.
- Plaats de tip van de keelwat terug in het bijbehorende eNAT-buisje.
- Breek de keelwat af op de indicatielijn en houd hierbij de eNAT buis weg van je gezicht.
- Plak de studiesticker op de afgenomen keelwat buis
- Plak geen patiëntidentificatie stickers op de keelwat buis
- Noteer op Werkinstructie PERFORM studie: datum + tijdstip afname



plaatje verkleind en pijl toegevoegd



## Procedures

<b>Titel</b>	<b>5.4 Werkinstructie verzamelen urine</b>
<b>Bestemd voor</b>	<b>Betrokken artsen/research verpleegkundigen Kinderafdeling</b>

<b>Doelstelling</b>	Het voor de PERFORM studie benodigde urine wordt volgens de geldende protocollen afgenomen.
<b>Verantwoordelijk</b>	Hoofdonderzoeker
<b>Assistentie</b>	Betrokken artsen /research verpleegkundigen

### Taken en logistiek

<b>Wat</b>	<b>Door wie</b>
<b>Vorbereiding</b> Neem een urinebuis uit het afnamesetje.	Betrokken artsen /research verpleegkundigen
<b>Urine afname</b> Voor uitvoering zie onderstaand protocol.	Betrokken artsen /research verpleegkundigen
<b>Opslag en Transport</b> Urine wordt bewaard op het laboratorium van het centrum	Betrokken artsen /research verpleegkundigen
<b>Verslaglegging</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Noteer op Werkinstructie PERFORM studie: datum + tijdstip afname</li></ul>	Betrokken artsen /research verpleegkundigen

## Procedures

### 5.4 Protocol verzamelen urine

#### 5.4.1 Benodigdheden

- Voorgestickerde urinebuis uit het afnamesetje.

#### 5.4.2 Procedure

- Alleen als er voor diagnostiek urine afgenomen is, dan willen we ook wat verzamelen voor de studie. Het moet dan wel catheter urine of een “clean catch” zijn.
- Vul het urinebuisje met 5ml urine.
- Plak geen patiëntidentificatie stickers op het urinepotje.
- Noteer op Werkinstructie PERFORM studie: datum + tijdstip afname.

## Procedures

<b>Titel</b>	<b>5.5 Werkinstructie rectale wat.</b>
<b>Bestemd voor</b>	<b>Betrokken artsen/research verpleegkundigen Kinderafdeling</b>

<b>Doelstelling</b>	Het voor de PERFORM studie benodigde faeces wordt volgens de geldende protocollen afgenomen.
<b>Verantwoordelijk</b>	Hoofdonderzoeker
<b>Assistentie</b>	Betrokken artsen /research verpleegkundigen

### Taken en logistiek

<b>Wat</b>	<b>Door wie</b>
<b>Vorbereiding</b> Hiervoor is een rectale wat aanwezig in het bijgeleverde afnamesetje.	Betrokken artsen /research verpleegkundigen
<b>Urine afname</b> Voor uitvoering zie onderstaand protocol.	Betrokken artsen /research verpleegkundigen
<b>Opslag en Transport</b> De rectale wat wordt bewaard op het laboratorium van het centrum	Betrokken artsen /research verpleegkundigen
<b>Verslaglegging</b> Noteren op werkinstructie PERFORM studie: datum en tijdstip afname.	Betrokken artsen /research verpleegkundigen

## Procedures

### 5.5 Protocol afname rectale wat

#### 5.5.1 Benodigdheden

- Voorgestickerde rectale wat uit het afnamesetje.

#### 5.5.2 Procedure

- Alleen bij een gastero-enteritis wordt de rectale wat afgenomen of door de faeces gehaald.
- Plaats de tip van de rectale wat terug in het bijbehorende eNAT-buisje.
- Breek de rectale wat af op de indicatielijn en houd hierbij de eNAT buis weg van je gezicht.
- Plak de studiesticker op de afgenomen rectale buis
- Plak geen patiëntidentificatie stickers op de rectale buis
- Noteer op Werkinstructie PERFORM studie: datum + tijdstip afname
-