

Informatiebrief vrijwilligers

GA1 studie – fase B
Versie 1.1, 30 september 2016
ToetsingOnline Nummer NL56657.000.16

Titel onderzoek:

“Veiligheid en beschermende werking van genetisch verzwakte *PfSPZ-GA1* malaria parasieten in gezonde Nederlandse vrijwilligers”

Geachte heer, mevrouw,

Wij vragen u om mee te doen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek. Meedoen is vrijwillig.

Voordat u beslist of u wilt meedoen aan dit onderzoek, krijgt u uitleg over wat het onderzoek inhoudt. Lees deze informatie rustig door en vraag de onderzoeker uitleg als u vragen heeft. U kunt ook de onafhankelijk deskundige, die aan het eind van deze brief genoemd wordt, om aanvullende informatie te vragen. En u kunt er ook over praten met uw partner, vrienden of familie.

Verdere informatie over meedoen aan zo'n onderzoek staat in de bijgevoegde brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek' (**bijlage D**).

1. Algemene informatie

Dit onderzoek wordt gedaan door het Radboud universitair medisch centrum en het Leids Universitair Medisch Centrum. Het onderzoek heeft een fase A en fase B. U wordt gevraagd om mee te doen aan fase B van het onderzoek. Deze fase zal zowel in het Radboud universitair medisch centrum en Leids Universitair Medisch Centrum plaats vinden. Voor fase B van dit onderzoek zijn 48 gezonde Nederlandse vrijwilligers nodig. De centrale medisch ethische toetsingscommissie (CCMO) heeft dit onderzoek goedgekeurd. Algemene informatie over de toetsing van onderzoek vindt u in de brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek'.

2. Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is uitzoeken hoe veilig en werkzaam het nieuwe malariavaccin PfSPZ-GA1 is.

In fase B wordt de werking van het PfSPZ-GA1 vaccin vergeleken met placebo en de werking van PfSPZ-Vaccine (een ander malaria vaccin dat nu in meerdere klinische studies getest wordt). Een placebo is een middel zonder werkzame stof, een 'nepmiddel'. Deze studie zal alleen plaats vinden als het vaccin veilig is gevonden in een eerder onderzoek (fase A van deze studie). De werking van het vaccin wordt getest door proefpersonen na de vaccinatie te besmetten met malaria. Proefpersonen die geen malaria krijgen zijn beschermd, proefpersonen die wel malaria krijgen zijn niet beschermd.

3. Achtergrond van het onderzoek

Jaarlijks overlijden ongeveer een half miljoen mensen, met name jonge kinderen in Afrika, aan malaria. De malaria parasiet wordt overgedragen door beten van malariamuggen. De ontwikkeling van een effectief vaccin (=inenting) tegen malaria is nodig om deze kinderen in Afrika tegen malaria te beschermen voordat ze de ziekte oplopen. PfSPZ-GA1 is een vaccin dat bestaat uit malariaparasieten die door genetische verandering verzwakt zijn. Door deze verandering kan de parasiet naar verwachting geen malaria veroorzaken. Wel verwachten we dat PfSPZ-GA1 het afweersysteem van personen kan leren om malariaparasieten te herkennen en op te ruimen.

4. Wat meedoen inhoudt

U wordt gevraagd om mee te doen aan een zogeheten fase 2 studie, waar de werkzaamheid van het vaccin voor het eerst in een kleine groep bekeken wordt. Deze fase 2 studie duurt 10 maanden.

Keuring

Eerst bepalen we of u kunt meedoen. De onderzoeker doet lichamelijk onderzoek, maakt een hartfilmpje, meet uw lengte, gewicht, bloeddruk en hartslag en doet bloedonderzoek. Ook vraagt de onderzoeker naar uw medische geschiedenis en die van uw familie, en naar uw etnische afkomst. Uw bloed wordt ook getest op HIV, hepatitis B en hepatitis C. Als u één van die ziektes heeft, zullen we u dit vertellen. Als u dit niet wilt weten, kunt u niet meedoen aan dit onderzoek. Daarnaast zal bij vrouwen een zwangerschaptest gedaan worden en zal iedereen getest worden op het gebruik van drugs zoals cocaïne, amfetamine en cannabis. Als u positief test, kunt u niet mee doen aan het onderzoek.

Soms vinden we bij de keuring iets dat verder medisch moet worden onderzocht. We vertellen u dit altijd. Verder onderzoek gebeurt door de eigen huisarts of specialist. De kosten hiervan vallen onder uw eigen verzekering. Het kan ook voorkomen dat u gezond bent, maar toch niet geschikt voor deelname.

Bezoeken en metingen

Aan dit onderzoek zullen 48 vrijwilligers meedoen. U krijgt 3 vaccinaties, tussen elke vaccinatie zit 8 weken. De dag voor elke vaccinatie zal u gecontroleerd worden of u nog geschikt bent om de volgende vaccinatie te krijgen. Bij deze controle wordt bloed afgenomen en bij vrouwelijke proefpersonen wordt in de urine ook getest op zwangerschap. De vaccinaties worden gegeven door een injectie in een bloedvat in de elleboogsplooi (intraveneus). Na elke vaccinatie moet u minstens 30 minuten in het ziekenhuis blijven. In totaal duurt dit bezoek ongeveer anderhalf uur. Twee tot vier vrijwilligers zullen gevraagd worden om reservevrijwilliger te zijn, voor het geval er iemand uitvalt.

Na elke vaccinatie vragen wij u om de bijwerkingen bij te houden in een kort dagboek. Twee weken na elke vaccinatie komt u voor een controle. Dan zal ook bloed geprikt worden om te zien of het vaccin geen malaria veroorzaakt. Als u wel malaria krijgt, dan wordt u behandeld met het antimalariamiddel Malarone.

Iets meer dan de helft van de proefpersonen krijgt het PfSPZ-GA1-vaccin, ongeveer 1 op de 4 proefpersonen krijgt het PfSPZ-Vaccine, en ongeveer 1 op de 5 van de proefpersonen krijgt een placebo. Er zullen twee verschillende doses van PfSPZ-GA1 gegeven worden. Loting bepaalt welke vaccinatie u krijgt. U en de onderzoeker weten niet in welke groep u zit. Als het voor uw gezondheid belangrijk is, kan dit wel worden opgezocht. Algemene informatie hierover vindt u in de brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek' (**bijlage D**).

Drie weken na de laatste vaccinatie wordt u besmet met malaria om te zien of u beschermd bent. U wordt dan geprikt door 5 malariamuggen. De besmetting zal plaats vinden in het Radboudumc in Nijmegen. Dit duurt de hele dag. U krijgt dan een klein kooitje met 5 muggen, waarvan twee zijden bestaan uit gaas. U drukt het gaas 10 minuten lang tegen uw onderarm, zodat de muggen u door het gaas kunnen steken. Daarna zullen wij alle muggen onderzoeken. Meestal hebben ze allemaal goed

gestoken. Zo niet, dan krijgt u opnieuw een kooi met 1 of meer muggen, totdat 5 muggen in totaal gestoken hebben. Voor eventuele muggenbulten krijgt u zelf mee. Vanaf 6 dagen na de besmetting zal u 23 keer 's ochtends het ziekenhuis bezoeken voor een controle. Bij alle bezoeken wordt er bloed geprikt. Als er malariaparasieten in uw bloed gevonden worden, wordt u direct behandeld met het antimalariamiddel Malarone. Ieder bezoek ongeveer 10 minuten. Als er na vier weken geen malaria in uw bloed is gevonden zal u voor de zekerheid alsnog behandeld worden met Malarone. Op 6 tijdstippen tijdens het onderzoek zal u gevraagd worden om ook ontlasting in te leveren in een potje. Hiertoe krijgt u een potje mee naar huis, die u bij het eerstvolgende bezoek weer mag inleveren. Uw ontlasting wordt onderzocht op veranderingen in de samenstelling die een gevolg kunnen zijn van de malaria infectie.

5. Wat wordt er van u verwacht

Om het onderzoek goed te doen verlopen en voor uw eigen veiligheid, is het belangrijk dat u zich aan de bepaalde afspraken houdt. Deze houden in dat u:

- Contact op neemt met het onderzoeksteam bij klachten (7 dagen per week, 24 uur per dag bereikbaar)
- Niet ook nog aan een ander medisch-wetenschappelijk onderzoek meedoet
- Alle afspraken voor controles in het ziekenhuis nakomt
- De deelnemerskaart van het onderzoek bij u draagt. Hierop staat dat u meedoet aan dit onderzoek. Er staat ook op wie in geval van nood moet worden gewaarschuwd. Laat deze kaart zien als u bij een andere arts komt.
- 24 uur per dag per mobiele telefoon bereikbaar bent gedurende 35 dagen na elke vaccinatie en de malaria-infectie
- Gedurende 28 dagen na elke vaccinatie en de malaria-infectie niet naar het buitenland gaat en gedurende het hele onderzoek niet reist naar een malariagebied
- Gedurende 21 dagen na de vaccinatie en rond de malaria-infectie geen intensieve lichamelijke inspanning verricht (meer dan normaal)
- Geen andere vaccinaties krijgt vanaf 3 maanden voor start van het onderzoek tot 8 weken erna.

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

- Voordat u andere geneesmiddelen gaat gebruiken (ook als dat homeopathische geneesmiddelen, natuurgeneesmiddelen, vitaminen en/of geneesmiddelen van de drogist zijn)
- Als u in een ziekenhuis wordt opgenomen of behandeld
- Als u plotseling gezondheidsklachten krijgt
- Als u niet meer wilt meedoen aan het onderzoek
- Als uw contactgegevens wijzigen

Zwangerschap

Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, kunnen niet meedoen aan dit onderzoek. Ook mogen vrouwen niet zwanger worden tijdens het onderzoek. Malaria kan namelijk gevolgen hebben voor een ongeborn kind, zoals een groeiachterstand. Het is belangrijk dat u dit vertelt aan uw partner. De onderzoeker praat met u over geschikte voorbehoedmiddelen.

Wordt u tijdens het onderzoek toch zwanger? Laat dit dan direct weten aan de onderzoeker. De zwangerschap wordt dan extra gecontroleerd. Voor de extra controles zal apart toestemming worden gevraagd.

Bloeddonoren

U mag tenminste 3 jaar na het onderzoek geen bloed geven. Indien er in uw bloed antistoffen tegen malaria aanwezig blijven, kunt u geen volbloed meer doneren. Wel kunt u altijd plasmadonor worden of blijven.

6. Mogelijke bijwerkingen en ongemakken**Bijwerkingen van de onderzoeksvaccins**

De vaccins PfSPZ-GA1 en PfSPZ-Vaccine kunnen bijwerkingen geven. Deze bijwerkingen zullen naar verwachting vaak voorkomen (bij 1 van de 10 mensen of meer):

- Pijn op de injectieplek
- Milde hoofdpijn
- Milde spierpijn
- Gevoel van zwakte/malaise

Beide vaccins kunnen ook bijwerkingen hebben die nog onbekend zijn.

Omdat allebei de vaccins levende malariaparasieten bevatten, kunt u malaria ontwikkelen. U moet daarom onmiddellijk contact opnemen met de onderzoeker als:

- u koorts krijgt met of zonder koude rillingen
- u hoofdpijn krijgt
- u zich ziek voelt

Bijwerkingen van de gecontroleerde malaria-infectie

Als u geprikt wordt door 5 malariamuggen krijgt u muggenbulten die kunnen jeuken. Vanaf 6 dagen na het prikken kunt u malaria krijgen. In totaal zijn er meer dan 700 gecontroleerde humane malaria-infecties uitgevoerd bij 385 vrijwilligers in het Radboudumc en LUMC (en meer dan 3.500 wereldwijd). Bij malaria heeft ongeveer 85% van de mensen klachten zoals hoofdpijn, algehele zwakte en vermoeidheid, koorts, rillingen, duizeligheid, spier- en gewrichtspijnen en misselijkheid. Als u deze klachten krijgt moet u direct contact opnemen met het onderzoeksteam. Uw studiearts kan u adviseren om pijnstillers te gebruiken.

In het Radboudumc hebben zich in de afgelopen jaren in drie gevallen onverwachte ernstige voorvallen voorgedaan. Er was sprake van een hartcomplicatie bij een jonge vrouw die deelnam aan een experimenteel malariavaccinonderzoek in 2007. Een internationale commissie van deskundigen was niet in staat om een duidelijke conclusie te trekken over de uiteindelijke diagnose en relatie met malaria. Gedacht werd aan een lichte hartaanval of een plaatselijke ontsteking van de hartspier (myocarditis). Dit was opmerkelijk, aangezien beide condities tot dan toe onbekend waren bij niet-ernstige, natuurlijke of gecontroleerde infecties met malaria. Deze vrijwilliger herstelde volledig. Het destijds gebruikte vaccin wordt niet gebruikt in dit onderzoek. Het tweede geval betrof een 23 jarige gezonde mannelijke vrijwilliger na immunisatie met een parasietenvaccin gevolgd door een malaria-infectie. Tijdens de antimalariabehandeling stelden we bij standaardcontrole een verhoogde concentratie van de hartspiermarker 'troponine' vast. De volgende dag had de vrijwilliger last van wat pijn op de borst en een zwaar gevoel in zijn linkerarm gedurende 10 minuten. Na verder onderzoek werd de diagnose 'myocarditis' gesteld (ontsteking van hartspierweefsel). Een commissie van deskundigen kon niet vaststellen of deze aandoening verband hield met de malaria-immunisatie of -infectie, het antimalariamiddel, een waargenomen toevallige virusinfectie tijdens het onderzoek of iets anders. De myocarditis verdween na 16 dagen zonder problemen en de proefpersoon herstelde.

In 2014 werd opnieuw bij een vrijwilliger een verhoogd troponine vastgesteld tijdens een standaardcontrole. Deze vrijwilliger had hierbij geen enkele klacht maar werd gedurende twee dagen uit voorzorg geobserveerd in Radboudumc. Na uitgebreid onderzoek bleek het te gaan om een lichte voorbijgaande ontsteking van de hartspier die volledig herstelde.

Na deze meest recente gebeurtenis kan worden geconcludeerd dat een relatie met malaria waarschijnlijk is, maar andere (mede) factoren die milde myocarditis kunnen veroorzaken kunnen niet worden uitgesloten.

Vanwege deze gevallen werd het onderzoeksprotocol aangepast om te verzekeren dat vrijwilligers na een malaria-infectie nog nauwlettender worden gecontroleerd. De malaria-infectie zal ook in een nog vroeger stadium behandeld worden, door gebruik van zeer gevoelige diagnostiek. U zult nauwlettend worden gecontroleerd op eventuele bijwerkingen en dient eventuele veranderingen in hoe u zich voelt bij uw onderzoeksarts te melden.

Bijwerkingen van het antimalariamiddel Malarone

Bijwerkingen die veel voorkomen met het gebruik van Malarone (meer dan 1 uit 20 personen) zijn: buikpijn, misselijkheid, braken, hoofdpijn, diarree, verminderde eetlust, zwakte en duizeligheid. De kuur Malarone duurt 3 dagen.

Ongemakken van de bloedafnames

Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven. Alles bij elkaar nemen we 500 ml bloed bij u af tijdens de vaccinatie periode en 500 ml bloed tijdens de malaria infectie periode van het onderzoek. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 ml bloed per keer afgenomen.

7. Mogelijke voor- en nadelen

Het is belangrijk dat u de mogelijke voor- en nadelen goed afweegt voordat u besluit mee te doen.

U heeft zelf geen voordeel van meedoen aan dit onderzoek. Uw deelname kan wel bijdragen aan de ontwikkeling van een malaria vaccin.

Nadelen van meedoen aan het onderzoek kunnen zijn

- mogelijke bijwerkingen van het onderzoeksvaccin;
- mogelijke ongemakken van de metingen in het onderzoek;
- mogelijke ongemakken van steken van 5 muggen;
- en mogelijke ongemakken door het ontwikkelen van malaria en de kuur Malarone.

Deelname aan het onderzoek betekent ook:

- dat u tijd kwijt bent;
- en dat u afspraken heeft waaraan u zich moet houden.

Al deze zaken zijn hiervoor onder punt 4, 5 en 6 beschreven.

8. Als u niet wilt meedoen of wilt stoppen met het onderzoek

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

Als u meedoet, kunt u zich altijd bedenken en stoppen, ook tijdens het onderzoek. U hoeft niet te zeggen waarom u stopt. Wel moet u dit direct melden aan de onderzoeker. Als u wilt stoppen nadat u bent gevaccineerd of bent besmet met malariaparasieten moet u wel nog Malarone slikken en enkele malen het ziekenhuis bezoeken voor uw eigen veiligheid.

De gegevens die tot dat moment zijn verzameld, worden gebruikt voor het onderzoek.

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

9. Einde van het onderzoek

Uw deelname aan het onderzoek stopt als:

- alle bezoeken voorbij zijn;
- u zelf kiest om te stoppen;
- de onderzoeker het beter voor u vindt om te stoppen;

- of de veiligheidsmonitor, de overheid of de beoordelende medisch ethische toetsingscommissie, besluit om het onderzoek te stoppen.

Het hele onderzoek is afgelopen als alle deelnemers klaar zijn.

Na het verwerken van alle gegevens informeert de onderzoeker u over de belangrijkste uitkomsten van het onderzoek. Dit gebeurt bij uw laatste bezoek.

De onderzoeker zal u na afloop van het onderzoek ook vertellen welke behandeling u heeft gehad.

10. Gebruik en bewaren van uw gegevens en lichaamsmateriaal

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

Uw gegevens

Al uw gegevens blijven vertrouwelijk. Alleen de onderzoekers weten welke code u heeft. Wij geven uw gegevens door aan de fabrikant van het PfSPZ-GA1-vaccin (het bedrijf Sanaria uit de Verenigde Staten), maar alleen met die code, nooit met uw naam. Dit bedrijf bewaart deze gegevens 15 jaar. De sleutel voor de code blijft bij de onderzoeker. Ook in rapporten over het onderzoek wordt alleen die code gebruikt.

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

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

De onderzoeker bewaart uw gegevens 15 jaar.

Uw lichaamsmateriaal

Het bloed, de urine en de ontlasting die u tijdens het onderzoek inlevert wordt opgeslagen om de reactie van het lichaam op het vaccin en de malariabesmetting te onderzoeken.

Later gebruik gegevens en lichaamsmateriaal

Wij willen uw gegevens en bloed/urine/ontlasting (lichaamsmateriaal) graag bewaren. Misschien kunnen we daar later extra onderzoek meedoen. Het gaat dan om onderzoek naar vaccins of naar malaria. Op het toestemmingsformulier (**bijlage C**) kunt u aangeven of u hiermee akkoord gaat. U kunt deze toestemming altijd weer intrekken. Uw monsters worden dan vernietigd. Als er al metingen in uw monsters zijn gedaan, worden de resultaten daarvan wel gebruikt.

Een deel van uw lichaamsmateriaal kan worden overgedragen voor analyse naar het bedrijf Sanaria in de Verenigde Staten, of andere laboratoria buiten Europa. Daar gelden niet de Europese richtlijnen voor de bescherming van persoonsgegevens. Uw bloedmonsters wordt alleen gecodeerd doorgegeven.

Dit onderzoek staat ook in een overzicht van medisch-wetenschappelijke onderzoeken, namelijk www.clinicaltrials.gov. Deze website bevat geen informatie die herleidbaar is tot u als persoon. Wel kan de website een samenvatting van de resultaten tonen. U vindt dit onderzoek onder **NCT (volgt)**. Algemene informatie over de registratie van onderzoeken vindt u in de brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek'.

11. Verzekering voor proefpersonen

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

12. Informeren huisarts

Wij sturen uw huisarts altijd een brief om te laten weten dat u meedoet aan het onderzoek. Tevens zullen we - voor dit onderzoek relevant geachte - medische informatie bij hem/haar opvragen. Dit is voor uw eigen veiligheid. Als u dit niet goed vindt, kunt u niet meedoen aan dit onderzoek.

U kunt niet deelnemen aan het onderzoek als u geen huisarts heeft.

13. Vergoeding voor meedoen

Voor het meedoen aan dit onderzoek krijgt u een onkostenvergoeding van € 1400. Dit wordt aan de Belastingdienst opgegeven als inkomen. Als u stopt voordat het onderzoek is afgelopen, krijgt u een lagere vergoeding uitbetaald.

14. Heeft u vragen?

Bij vragen kunt u contact opnemen met het onderzoeksteam. Voor onafhankelijk advies over meedoen aan dit onderzoek kunt u terecht bij de onafhankelijke arts. Hij/zij weet veel over het onderzoek, maar heeft niets te maken met dit onderzoek.

Bij klachten kunt u het beste terecht bij de klachtencommissie van het Radboud universitair medisch centrum of Leids Universitair Medisch Centrum. Alle gegevens vindt u in **bijlage A**: Contactgegevens.

15. Ondertekening toestemmingsformulier

Wanneer u voldoende bedenktijd heeft gehad, wordt u gevraagd te beslissen over deelname aan dit onderzoek. Indien u toestemming geeft, zullen wij u vragen deze op de bijbehorende toestemmingsverklaring schriftelijk te bevestigen. Door uw schriftelijke toestemming geeft u aan dat u de informatie heeft begrepen en instemt met deelname aan het onderzoek.

Het handtekeningblad wordt door uw behandelend arts bewaard. U krijgt een kopie of een tweede exemplaar van deze toestemmingsverklaring.

Dank voor uw aandacht.

Bijlage A: contactgegevens

Onderzoekers

Leids Universitair Medisch Centrum
Marijke Langenberg / Meta Roestenberg
Afdeling Parasitologie
Tel: 06-20942061
Email: vaccinonderzoek@lumc.nl

Radboud universitair medisch centrum
Lisanne van de Schans / Jona Walk
Afdeling Medische Microbiologie
Tel: 06-15399580
E-mail: malariavaccin@radboudumc.nl

Onafhankelijk arts

Leids Universitair Medisch Centrum
Dr. O.W. Bredewold, internist
Afdeling Interne geneeskunde
Tel: +31715264748
Email: O.W.Bredewold@lumc.nl

Radboud universitair medisch centrum
Dr. M. Keuter, internist-infectioloog
Afdeling infectieziekten
Tel: +31243616980
Email: m.keuter@radboudumc.nl

Klachtencommissie

Leids Universitair Medisch Centrum
Patiëntenservicebureau, zone H2-11
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Tel: 071 - 526 29 89
E-mail: patientenservicebureau@lumc.nl

Radboud universitair medisch centrum
Huispost 660
Klachtencommissie
Antwoordnummer 540
6500 VC Nijmegen
Tel: 024 – 361 91 05
Een online klachtenformulier is te vinden op www.radboudumc.nl.

Bijlagen:

- Toestemmingsverklaring - C
- Verzekeringstekst - B
- Algemene Brochure Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek - D