



Informatiebrief over het wetenschappelijke onderzoek:

De rol van de **moeder-embryo** interactie in de **etiologie** van
herhaalde miskramen.

De MEER- studie

Engelse titel:

The **maternal-embryo** interaction and its role in the **etiologie** of recurrent miscarriages.



Betreft: Informatiebrief over de MEER- studie: “The Maternal-Embryo interaction and its role in the Etiology of Recurrent miscarriages”, een onderzoek naar de oorzaak van herhaalde miskramen.



Geachte mevrouw,

Deze brief bevat informatie over bovengenoemde medisch-wetenschappelijk studie. Om te beoordelen of u mee wilt doen of niet, is goede voorlichting van onze kant en een zorgvuldige afweging van uw kant nodig. Vandaar dat u deze schriftelijke informatie ontvangt. U kunt die rustig (her)lezen en in eigen kring bespreken. Ook daarna kunt u nog altijd vragen stellen aan de artsen die aan het eind van deze informatiebrief genoemd staan.

Doel van het onderzoek

Het onderzoek waaraan wij u vragen mee te werken heeft als doel de mechanismen te ontrafelen die het optreden van herhaalde miskramen kunnen verklaren.

Achtergrond

Zwangerschap is en blijft een bijzondere gebeurtenis. Gelukkig verloopt de zwangerschap in de meeste gevallen goed. Helaas, miskramen (verlies van een zwangerschap tot aan een zwangerschapsduur van 12 weken) zijn geen uitzondering. Herhaalde miskramen (drie of meer achtereenvolgende miskramen) komen bij 1-2% van de paren met een zwangerschapswens voor; in Nederland treft dit ongeveer 2600 paren per jaar. Bij 40% kan nog geen oorzaak gevonden worden.

De gedachte is dat het baarmoederslijmvlies bij vrouwen met herhaalde miskramen zo gemakkelijk een embryo laat innestelen, oftewel super-receptief is, dat het zelfs een niet-goed embryo in laat nestelen. Dit embryo zal dan op een later tijdstip verloren gaan wat zich uit in een miskraam.

Deze studie zal onderzoeken of de super-receptiviteit het gevolg zou kunnen zijn van een verhoogde implantatie van het embryo in het baarmoederslijmvlies en/of van niet goed functionerende immuuncellen (die belangrijk zijn voor de vorming van de placenta).

Opzet en belasting van het onderzoek

Dit onderzoek betreft een prospectief observationeel onderzoek. Dit betekent dat er waarnemend onderzoek gedaan zal worden met van tevoren vastgestelde onderzoeksgroepen, in dit onderzoek zijn dat enerzijds vrouwen met herhaalde miskramen en ter vergelijking bewezen vruchtbare vrouwen. Het betreft dus een groepsgebonden onderzoek en dit betekent ook dat er aan u geen individuele uitslagen kunnen worden medegedeeld.

Om uit te zoeken of de baarmoederslijmvliescellen of immuuncellen inderdaad een rol spelen bij het ontstaan van herhaalde miskramen hebben we baarmoederslijmvlies- en bloedmateriaal nodig van patiënten met herhaalde miskramen en van bewezen vruchtbare vrouwen. Per persoon zal eenmaal baarmoederslijmvlies en in de daaropvolgende cyclus eenmaal 1 buis bloed van 100 ml afgenomen worden (dit staat gelijk aan 1/5 van de hoeveelheid bloed die bij de bloedbank kan worden afgegeven).

Het afnemen van baarmoederslijmvlies is een veilige en op onze poli's een veelvuldig uitgevoerde handeling. Het afnemen duurt kort, en kan een lichte kramp geven. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat de zwangerschapskans niet minder wordt na het wegnemen van een stukje slijmvlies in de cyclus vóór de afname aan de cyclus van zwangerschap. De duur van het onderzoek in het ziekenhuis zal voor u ongeveer 2 uur tijd in beslag nemen, inclusief voorlichting en afname van het baarmoederslijmvlies en bloed. De looptijd van het totale onderzoek is twee jaar.

Wat gaan we met uw materiaal doen?

Uw baarmoederslijmvlies zal gekweekt worden in ons IVF onderzoekslaboratorium. Wij willen onderzoeken of het baarmoederslijmvlies bij vrouwen met herhaalde miskramen, in vergelijking met bewezen fertiele vrouwen, inderdaad te gemakkelijk (mogelijk ook slecht aangelegde) embryo's laat innestelen. Hiervoor zal in het laboratorium op een celweek van uw baarmoederslijmvlies een drie dagen oud menselijk embryo worden geplaatst. Deze embryo's zijn afkomstig van paren die in het UMC Utrecht een IVF- of ICSI behandeling hebben of nog zullen ondergaan, waarvan de embryo's niet langer kunnen worden gebruikt voor het bereiken van een zwangerschap en die willen meewerken aan dit wetenschappelijk onderzoek. Na toevoeging van een embryo volgt een observatieperiode van maximaal 9 dagen waarbij het innestelingsgedrag in aanwezigheid van baarmoederslijmvliescellen wordt bestudeerd. Gedurende deze periode zullen op verschillende momenten metingen worden verricht om de stoffen, gemaakt door de baarmoederslijmvliescellen (en het embryo), te onderzoeken. Na deze periode zal worden bepaald in welke mate contact tussen embryo en de baarmoederslijmvliescellen heeft plaatsgevonden. Na deze periode van maximaal 9 dagen zullen de 12 dagen oude embryo's volgens gebruikelijke procedure vernietigd worden.

Uit uw bloed zullen in het laboratorium immuuncellen geïsoleerd worden en in kweek worden gebracht met uw eigen baarmoederslijmvliescellen. In deze kweken zal worden onderzocht in welke mate de immuuncellen stoffen uitscheiden die belangrijk zijn voor de aanleg en de doorbloeding van de placenta. Uw lichaamsmateriaal en onderzoeksgegevens zullen 10 jaar bewaard en daarna vernietigd worden. Op deze wijze kan uw materiaal en/of gegevens in deze periode ook dienen voor nieuwe onderzoeken. Wanneer dit een ander onderzoeksdoel (anders dan de MEER studie) betreft zal u over deze (follow-up) studie geïnformeerd en om toestemming gevraagd worden.

Hoe kunt u helpen?

Voor dit onderzoek zoeken wij vrouwen die herhaalde miskramen hebben gehad en bewezen vruchtbare vrouwen in de leeftijd van 18-40 jaar. U behoort tot de 'bewezen vruchtbare' groep wanneer u tenminste één succesvolle zwangerschap en niet meer dan één miskraam heeft gehad.

Meedoen aan dit onderzoek zal inhouden dat u twee ziekenhuisbezoeken zal moeten maken. De reiskosten hiervan zullen uiteraard door ons worden vergoed. Ook zal van u gevraagd worden baarmoederslijmvlies- en bloed materiaal in de daaropvolgende cyclus af te staan. Wanneer u op dit moment de pil als anticonceptie gebruikt, vragen wij u de maand voor en in de maand van de baarmoederslijmvlies- en bloedafname te stoppen met de pil. Een alternatieve vorm van anticonceptie (condooms) zal met u worden besproken en worden vergoed. Voor de baarmoederslijmvlies afname is het namelijk belangrijk dat u niet zwanger bent. Indien u voor dit onderzoek zou moeten stoppen met de pil zal eerst een menstruatie (cyclusherstel) af worden gewacht. Pas dan kunnen wij bepalen wat het beste dagen in de cyclus zijn voor de baarmoederslijmvlies afname. Binnen die dagen mag u zelf bepalen wanneer u langs wilt komen, waarbij de avonden ook tot de mogelijkheden behoren.

Voordelen, nadelen en risico's

Deelname aan dit onderzoek zal voor u persoonlijk op dit moment geen voordelen hebben. U helpt echter wel mee aan een mogelijke vooruitgang van de medische kennis en mogelijkheden op het gebied van de voortplantingsgeneeskunde. De gegevens uit dit onderzoek kunnen op langere termijn van nut zijn voor (andere) patiënten met onverklaarde herhaalde miskramen.

Uw baarmoederslijmvlies zal worden afgenomen met behulp van een 'Pipelle'. Dit is een dun rietje dat via de vagina in de baarmoederholte tegen het baarmoederslijmvlies geplaatst wordt. Het aan de oppervlakte liggende baarmoederslijmvlies zal vervolgens via het rietje voorzichtig afgezogen worden. Het afnemen van een stukje baarmoederslijmvlies is een routinematige handeling ten behoeve van de diagnostiek op de poli's van het UMC Utrecht. Het brengt nagenoeg geen risico's met zich mee, sommige patiënten kunnen een kortdurend licht krampend gevoel en wat bloedverlies ervaren. De zwangerschapskans in de toekomst wordt er niet door beïnvloed.

Vertrouwelijkheid

U kunt ervan verzekerd zijn dat alle gegevens die in het kader van het onderzoek over u verzameld worden, vertrouwelijk zullen worden behandeld. Persoonsgegevens worden vervangen door een codenummer (d.w.z. zonder vermelding van uw naam en adres). Alleen dat nummer wordt gebruikt voor studiedocumentatie, in rapporten of wetenschappelijke publicaties over dit onderzoek. Slechts de onderzoeksleider weet wie de persoon achter het codenummer is. Onderzoeksgegevens worden gedurende 10 jaar bewaard en na afloop vernietigd.

Dit onderzoek is beoordeeld en goedgekeurd door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). De voor dit onderzoek geldende internationale richtlijnen worden nauwkeurig in acht genomen.

Verzekering

Er is door het UMC Utrecht een verzekering afgesloten waaruit eventuele schade als gevolg van het onderzoek betaald kan worden. Dit is een wettelijke verplichting bij elk onderzoek dat uitgevoerd wordt. Wanneer u vindt dat u schade heeft ondervonden als gevolg van deelname aan het onderzoek kunt u contact opnemen met de onderzoeker, van wie de naam onderaan deze brief staat. Informatie over de afgesloten verzekering treft u aan in de bijlage.

Klachten

Als u klachten heeft over het onderzoek, kunt u dit melden aan de onderzoeker of uw behandelend arts. Wilt u dit liever niet, dan kunt u contact opnemen met patiëntenservice. Patiëntenservice is te vinden in de centrale hal van locatie AZU, naast de centrale opnamebalie, tel. 088 - 755 88 50.

Bedenktijd

Natuurlijk hebt u tijd nodig om te overwegen of u aan dit onderzoek wilt meewerken. Twijfelt u over deelname of heeft u vragen die u liever niet aan de onderzoeker stelt, dan kunt u een onafhankelijke arts raadplegen. Deze arts is zelf niet betrokken bij het onderzoek, maar wel deskundig op het gebied. [Naam onafhankelijke arts, gynaecoloog: Dr. A. Goverde \(telefoon 088-7551445\).](#)

Vrijwilligheid

Deelname aan dit onderzoek is geheel vrijwillig. Als u niet wilt deelnemen, hoeft u verder niets te doen. U hoeft daarvoor geen reden te geven. Als u besluit niet mee te doen, geeft dat geen enkele verandering in verdere begeleiding in de toekomst. Wanneer u wel besluit aan dit onderzoek deel te nemen vragen we u op de volgende pagina (het informed consent) een handtekening te zetten. Met de ondertekening verplicht u zich nergens toe (uw handtekening is niet 'bindend'), maar geeft u te kennen dat u deze informatie ontvangen en begrepen heeft en weet wat er van u verwacht wordt met betrekking tot het onderzoek.

Met vriendelijke groet,

Drs. C.H.E. Weimar
Prof. dr. C.J. Heijnen
Prof. dr. N.S. Macklon

Bij vragen kunt u contact opnemen met Lotte Weimar, telefoon 088- 7556978, sein 4589, email: c.h.e.weimar@umcutrecht.nl

Toestemmingsverklaring voor deelname aan dit wetenschappelijke onderzoek naar de oorzaak van herhaalde miskramen:

“The maternal-embryo interaction and its role in the etiology of recurrent miscarriages”



- ✓ Ik ben naar tevredenheid geïnformeerd over de aard en het doel van het onderzoek waarvoor ik baarmoederslijmvlies- en bloedmateriaal ter beschikking wil stellen.
- ✓ Ik heb de schriftelijke informatie over het onderzoek goed gelezen. Ik heb de schriftelijke informatie en de mondelinge toelichting daarop begrepen.
- ✓ Ik ben in gelegenheid gesteld om vragen over het onderzoek te stellen en de antwoorden te overwegen. Ik heb goed over deelname aan het onderzoek na kunnen denken.
- ✓ Ik begrijp dat deelname aan het onderzoek vrijwillig is en dat ik me op ieder moment uit eigen beweging zonder opgave van reden uit dit onderzoek terug kan trekken. Als ik dit doe, zal dit geen effect hebben op de verdere behandeling en aandacht die ik van mijn arts zal ontvangen.
- ✓ Ik begrijp dat dit onderzoek een groepsgebonden studie betreft en dat er geen individuele uitslagen aan mij zal worden medegedeeld.
- ✓ Onderzoeksgegevens zullen slechts voor publicatie gebruikt worden op voorwaarde van strikte geheimhouding van onze identiteitsgegevens.

Graag hieronder uw beslissing aangeven door door te halen wat niet van toepassing is:

- ✓ Ik geef **wel/geen** toestemming om mijn baarmoederslijmvlies- en bloed materiaal te gebruiken voor de doelen die in de informatiebrief staan.
- ✓ Ik geef **wel/geen** toestemming om mijn lichaamsmateriaal dat voor dit onderzoek zal worden afgenomen nog maximaal 10 jaar na afloop van dit onderzoek te bewaren, zodat dit in de toekomst misschien gebruikt kan worden voor een nieuw (follow-up) onderzoek.
- ✓ Ik wens **wel/ niet** na afloop van dit onderzoek opnieuw benaderd te worden voor een follow-up onderzoek.

Naam vrouw

Handtekening vrouw

Datum

Ondergetekende verklaart dat de hierboven genoemde persoon zowel schriftelijk als mondeling over het bovenvermelde onderzoek geïnformeerd is. Hij/zij verklaart tevens dat een voortijdige beëindiging van de deelname door bovengenoemde persoon geen enkele invloed zal hebben op de zorg die haar toekomt.

Naam onderzoeker

Handtekening onderzoeker

Datum

Bijlage aanvullende informatie proefpersonenverzekering bij medisch wetenschappelijk onderzoek in het UMC Utrecht.



Geachte mevrouw,

Als u deelneemt aan het onderzoek bent u verzekerd tegen eventuele schade die deelname aan het onderzoek met zich mee zou kunnen brengen. Overeenkomstig de Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen treft u hierbij aanvullende informatie aan betreffende de verzekering die in verband met de studie ten behoeve van alle proefpersonen is afgesloten.

Het UMC Utrecht heeft, als verrichter van dit onderzoek, een risicoverzekering afgesloten voor proefpersonen die meedoen aan wetenschappelijk onderzoek. De verzekering is afgesloten bij Marketform Limited te Londen onder het polisnummer L050082.

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

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam: Marketform Ltd
Adres: 8, Lloyd's Avenue, London EC3N 3EL, Engeland.

In geval van schade kunt u contact op nemen met de schaderegelaar:

Naam: C en E Verzekeringen/Van Lanschot Assurantiën
Mevrouw M.van Baarsel en/of De heer H.R.Melinga
Adres: Herculesplein 5, Utrecht
Telefoonnummer: 030 - 25 60 408
Fax: 030 - 25 60 250
E-mail: verzekering@cene.nl

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

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

- schade waarvan op grond van de aard van het onderzoek zeker of nagenoeg zeker was dat deze zich zou voordoen;
- schade aan de gezondheid die ook zou zijn ontstaan indien u niet aan het onderzoek had deelgenomen;
- schade die het gevolg is van het niet of niet volledig nakomen van aanwijzingen of instructies;
- schade aan nakomelingen, als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op u of uw nakomeling;
- bij onderzoek naar bestaande behandelmethoden: schade die het gevolg is van één van deze behandelmethoden;
- bij onderzoek naar de behandeling van specifieke gezondheidsproblemen: schade die het gevolg is van het niet verbeteren of van het verslechteren van deze gezondheidsproblemen.