



# CETRO TRIAL

**TITEL ONDERZOEK**

Prospectieve multicenter, studie om het optimale behandelingsschema van GnRH antagonististen te verfijnen

**METC NUMMER**

08/262

**SPONSOR**

UMC Utrecht  
Heidelberglaan 100  
3584 CX Utrecht

**HOOFDONDERZOEKERS**

Dr. F.J. Broekmans  
Associate Professor Reproductive Medicine and Surgery

Prof. Dr N.S. Macklon  
Professor, Infertility and Periconceptual Medicine

UMC Utrecht  
Heidelberglaan 100  
3584 CX Utrecht  
Tel.: 088 - 755 1 041  
Fax: 088 - 755 5 433

**COÖRDINEREND ONDERZOEKER**

Drs. O. Hamdine  
Fertiliteitsarts/ arts-onderzoeker  
UMC Utrecht  
Tel: 088-7555555, zoemer 4154

## **Geachte mevrouw,**

U bent door ons uitgenodigd om deel te nemen aan een wetenschappelijk onderzoek gericht op het optimaliseren van de stimulatie van follikelgroei bij IVF en ICSI behandelingen.

U komt in aanmerking voor een In Vitro Fertilisatie (IVF) behandeling of een Intra Cytoplasmatische Sperma Injectie (ICSI) behandeling. Hierover bent u zowel mondeling door een IVF arts, als schriftelijk via onze patiënteninformatiefolder ingelicht.

Deze informatiebrief is bedoeld om u uit te leggen wat deelname aan het onderzoek precies inhoudt en u de mogelijkheid te geven te overwegen of u al dan niet wilt deelnemen.

De onderzoeksarts (de arts die het onderzoek in deze instelling uitvoert) zal bij onduidelijkheid uitleg geven en al uw vragen beantwoorden. Als er zaken zijn die u uitgebreider wilt bespreken, aarzel dan niet vragen te stellen voordat u erin toestemt aan dit wetenschappelijke onderzoek deel te nemen. U krijgt een kopie van dit informatie- en toestemmingsformulier om mee naar huis te nemen en de onderzoeksarts zal ook een kopie in uw medisch dossier bewaren.

## **Inleiding**

In Vitro Fertilisatie (IVF) betekent letterlijk 'bevruchting' (fertilisatie) 'in glas' (in-vitro). De bevruchting van de eicel vindt in het laboratorium plaats, waarna de bevruchte eicel (embryo) in de baarmoeder wordt geplaatst om een zwangerschap tot stand te doen komen. Intra-cytoplasmatische sperma injectie (ICSI), is een IVF-behandeling waarbij een geselecteerde zaadcel rechtstreeks in de eicel wordt geïnjecteerd om een bevruchting tot stand te brengen.

Bij IVF en ICSI behandelingen worden verschillende medicijnen volgens een bepaald schema gebruikt. Er zijn vier stadia van hormoongebruik te onderscheiden:

1. onderdrukken eigen FSH productie van de vrouw
2. stimulatie eierstokken
3. laatste eicelrijping
4. rijping baarmoederslijmvlies

In een normale cyclus groeit en rijpt er in één van de eierstokken een blaasje gevuld met vocht (follikel of eiblaasje) met daarin een eicel. Dit gebeurt onder invloed van het hormoon FSH (follikel stimulerend hormoon) dat in de hypofyse (hersenaanhangselklier) gemaakt wordt. Bij IVF en ICSI behandelingen is het gebruikelijk om meerdere eiblaasjes te laten

rijpen, omdat de kans op zwangerschap bij deze behandelingen stijgt als er meer eicellen worden verkregen. Hiervoor worden de eierstokken door het toedienen van FSH aangezet om meerdere eicellen tot ontwikkeling te brengen. De hypofyse maakt in een normale cyclus het hormoon LH (luteïniserend hormoon) en zorgt ervoor dat er een eisprong optreedt. De stimulatie wordt dan ook altijd gecombineerd met een middel dat voorkomt dat er een voortijdige eisprong optreedt. Dit gebeurt door middel van GnRH-agonisten of –antagonisten.

### **Doel van het onderzoek**

In dit onderzoek zullen twee verschillende GnRH-antagonisten schema's met elkaar worden vergeleken: een vroege en een late start. Het late start schema heeft in verschillende onderzoeken die zijn gepubliceerd in de vakliteratuur al bewezen effectief te zijn. De verwachting van een vroege start is het nog beter voorkómen van een vroegtijdige eisprong, en het gelijktijdig ontwikkelen van de eiblaasjes, zodat deze op hetzelfde moment een vergelijkbare grootte hebben bereikt. Dit zal resulteren in meer rijpe eicellen en mogelijk verhoogde zwangerschapskansen.

### **Opzet en duur van het onderzoek**

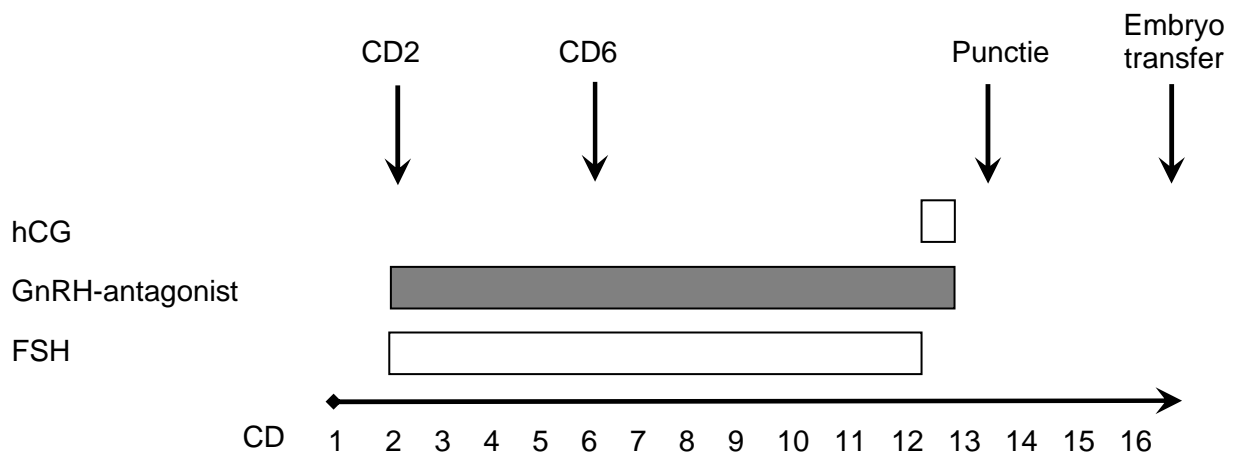
Er zullen in totaal 2.430 vrouwen deelnemen aan dit onderzoek dat zal worden uitgevoerd in meerdere centra in Nederland. Indien u aan het onderzoek deelneemt, zal dit een periode van één enkele behandelingscyclus van circa één maand in beslag nemen. De behandelingscyclus bestaat uit een stimulatieperiode vanaf de tweede cyclusdag (cyclusdag 1 is de eerste dag van de menstruatie) van maximaal 16 stimulatie dagen. Na de follikelpunctie bestaat er een controleperiode van 2 tot 3 weken. Als u zwanger bent, zal de controleperiode verlengd worden met 8 weken waarbij in de 6<sup>e</sup> en 10<sup>e</sup> week een echo gemaakt zal worden. Hierna kunt u zich voor de zwangerschapscontroles wenden tot uw verloskundige of gynaecoloog. Bij ontslag zult u een korte vragenlijst ontvangen. Wij verzoeken u vriendelijk deze na de geboorte van uw kind(eren) in gevuld naar ons terug te sturen. Na afloop van dit onderzoek krijgt u een nieuwsbrief toegestuurd waarin de resultaten van dit onderzoek worden gepresenteerd.

Tijdens de stimulatieperiode wordt u behandeld met 2 hormonen: FSH voor de stimulatie van de eierstokken en een GnRH-antagonist om uw eigen FSH productie te onderdrukken en er voor te zorgen dat u geen vroegtijdige eisprong krijgt tijdens de behandeling.

Deelnemers aan dit onderzoek worden verdeeld in groepen. Het is noodzakelijk de groepen zodanig samen te stellen, dat de resultaten van de verschillende groepen onderling goed te vergelijken zijn. Daarom wordt voor de verdeling van de groepen

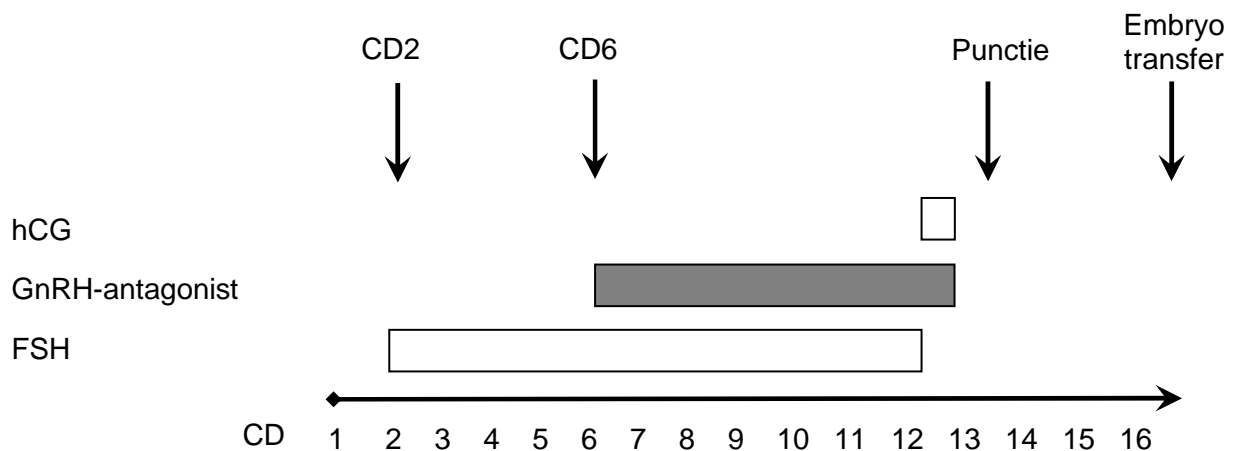
randomisatie toegepast. Randomisatie is het vormen van groepen door middel van loting. U of de onderzoeksarts kan geen invloed uitoefenen op de loting.

In dit onderzoek zullen twee verschillende GnRH-antagonisten schema's met elkaar worden vergeleken: een vroege en een late start in de cyclus. Bij de vroege start zult u met de GnRH-antagonist beginnen op dezelfde dag als FSH, op cyclusdag 2 (CD2). Bij de late start zult u 4 dagen later beginnen met de GnRH-antagonist, op cyclusdag 6 (CD6). Zie figuur 1 voor schematische afbeeldingen van beide behandelingsschema's.



**Figuur 1A** Vroege start schema: start op cyclus dag 2

Om de groei van de eiblaasjes te controleren worden er vanaf cyclusdag 6 echo's verricht.



**Figuur 1B** Late start schema: start op cyclus dag 6

Om de groei van de eiblaasjes te controleren worden er vanaf cyclusdag 6 echo's verricht.

### **Wat betekent deelname voor u?**

Bij de standaard IVF/ICSI behandeling worden de eierstokken gestimuleerd met dagelijks één onderhuidse injectie van 150 of 225 IE (Internationale Eenheden) FSH vanaf de tweede dag van uw cyclus. In dit onderzoek wordt hiervoor Gonal-f gebruikt. Als u loot voor de vroege start, begint u deze dag ook met een dagelijkse onderhuidse injectie van 0,25 mg GnRH-antagonist (Cetrotide). Als u loot voor de late start, begint u op cyclusdag 6 met een dagelijkse onderhuidse injectie van 0,25 mg Cetrotide. Vanaf cyclusdag 6 worden er inwendige echo's verricht om de groei van de eiblaasjes te controleren. In het dagboekje houdt u dagelijks bij op welk tijdstip en met hoeveel eenheden u met elk hormoon heeft geïnjecteerd.

Zodra één of meer eiblaasjes een diameter hebben van 18 mm of groter en twee of meer eiblaasjes een diameter hebben van 16 mm of groter, zult u eenmalig een onderhuidse injectie met 6.500 IE hCG (Ovitrelle) krijgen om de laatste eicel rijping te starten. Vervolgens zal 36 uur na de injectie een follikelpunctie volgen om alle eicellen uit uw eierstokken te oogsten. Op de dag van de follikelpunctie dient u het dagboekje bij uw behandelend arts in te leveren.

Na de in-vitro bevruchting van de eicel zullen één of twee embryo's worden teruggeplaatst in de baarmoeder, afhankelijk van de kwaliteit van de embryo's en het beleid van uw behandelend centrum. Voor de rijping van het baarmoederslijmvlies krijgt u progesteron capsules voorgeschreven, welke u dagelijks vaginaal in brengt.

In deze studie worden de effecten van hormoonspiegels op bijvoorbeeld de ontwikkeling van de eiblaasjes of het baarmoederslijmvlies onderzocht. U zult bij de start van de behandeling worden gevraagd om op cyclusdag 2 en 6 en op de dag van hCG toediening te komen om bloed af te staan. Deze bloedafname is geen verplicht onderdeel van het onderzoek. U kunt besluiten om deel te nemen aan het onderzoek, zonder bloed af te staan. Dit kunt u aangeven bij uw behandelend arts.

### **Zijn er risico's aan verbonden?**

In deze studie wordt een nieuw behandelingsschema vergeleken met een standaard behandelingsschema. Het is niet bekend welke de beste kans op zwangerschap biedt. Indien u mee doet aan deze studie, wordt geloot voor één van de twee behandelingsschema's, zonder te weten welke de beste kans zou bieden. M.b.t. gezondheidsrisico's zijn er met beide behandelingsschema's van de GnRH-antagonist geen bekend.

### **Mogelijke voordelen van deelname**

Bij deelname aan het onderzoek zult u in alle gevallen een behandeling krijgen met een GnRH-antagonist om de eigen FSH productie te onderdrukken en een vroegtijdige LH-piek te voorkómen. Met beiden schema's hoeft u niet meer dagen te spuiten dan de dagen van de FSH injecties.

### **Alternatieve behandeling**

U hoeft niet aan dit onderzoek deel te nemen om voor uw vruchtbaarheidsprobleem te worden behandeld. Voor de standaardbehandeling van IVF en ICSI verwijzen wij u naar de informatiefolder "IVF" of "ICSI".

### **Vertrouwelijkheid van uw gegevens**

Voor dit onderzoek is goedkeuring verkregen van de Raad van Bestuur na een positief oordeel van de Medische Ethische Toetsingscommissie UMC Utrecht. De voor dit onderzoek geldende internationale richtlijnen worden nauwkeurig in acht genomen. Informatie van dit onderzoek zal worden doorgegeven aan de fabrikant en aan nationale en internationale gezondheidsinstanties. U kunt er zeker van zijn dat uw medisch dossier strikt vertrouwelijk zal worden behandeld en dat uw identiteit niet zal worden bekend gemaakt, zowel binnen als buiten de EU. Geautoriseerde vertegenwoordigers van de fabrikant, de Medisch Ethische Commissie/ Institutionele Beoordelingscommissie, medewerkers van de Inspectie voor gezondheidszorg of vertegenwoordigers van de desbetreffende geneesmiddelregistratie autoriteiten zullen direct toegang hebben tot uw oorspronkelijke medische gegevens om de gegevens te controleren. Als er onderzoeksresultaten worden gepubliceerd, zal uw identiteit niet worden onthuld.

### **Persoonlijke kosten verbonden aan dit onderzoek**

Een groot deel van de onderzoeksmedicatie zal door uw zorgverzekeraar worden vergoed of indien dit niet het geval zou zijn, kosteloos aan u worden verstrekt. Er zijn voor u geen kosten verbonden aan tests en procedures die in verband met dit onderzoek worden uitgevoerd.

## **Verzekering**

Voor eventuele schade die het gevolg is van het onderzoek, in overeenstemming met de wettelijke vereisten, is een verzekering afgesloten. Indien u meent schade te hebben opgelopen dan kunt u hierover contact opnemen met de verzekeringsmaatschappij. Voor verdere informatie over de verzekering verwijzen wij u naar de bijlage.

## **Vrijwillige deelname/terugtrekking uit het onderzoek**

Uw deelname aan dit onderzoek is geheel vrijwillig. U kunt weigeren deel te nemen of u kunt zich op elk moment uit het onderzoek terugtrekken zonder dat dit nadelige gevolgen heeft of leidt tot verlies van voordelen waarop u recht heeft. Uw beslissing om u terug te trekken zal geen negatieve gevolgen hebben voor uw medische zorg in de toekomst. Ook de onderzoeksarts kan u uit het onderzoek terugtrekken als hij/zij meent dat dit in uw belang en veiligheid is. Met uw toestemming wordt uw huisarts over uw deelname aan dit onderzoek geïnformeerd. Indien nieuwe informatie beschikbaar komt over het onderzoek zal u hierover worden ingelicht.

## **Waar kan ik terecht met vragen?**

Als u vragen heeft over uw deelname aan dit onderzoek kunt u zich wenden tot de coördinerend onderzoeker Mw. Drs. O. Hamdine via **088-755 5555**, zoemer **4154** of tot de hoofdonderzoeker Dr. F.J. Broekmans via **088-755 1041**.

Als zich bij u tijdens uw deelname aan dit onderzoek een ongebruikelijke reactie heeft voorgedaan of in geval van nood dient u contact op te nemen met uw behandelend arts.

In spoedeisende gevallen kunt u de dienstdoende arts van de afdeling verloskunde en gynaecologie in het UMCU bellen via het algemene telefoonnummer van het ziekenhuis:  
**088 - 755 5555**

Bovendien kunt u zich voor advies en inlichtingen ook wenden tot een onafhankelijke arts: Dr. C.H. van der Vaart, Hoofd afdeling Gynaecologie en Voortplantingsgeneeskunde a.i. UMC Utrecht via telefoonnummer: **088-7551041**

Als u niet tevreden bent over het onderzoek of de behandeling, kunt u terecht bij de onafhankelijke klachtencommissie van het UMCU, via telefoonnummer:  
**088 - 755 8850**

## **Instemmingsverklaring betreffende het onderzoek:**

### **CETRO Trial**

#### **Prospectieve multicenter studie om het optimale behandelingsschema van GnRH-antagonisten te verfijnen**

Mijn behandelend arts, ..... heeft mij uitgelegd wat de voor- en nadelen, risico's en ongemakken van het bovenvermelde onderzoek zijn. Ik heb de schriftelijke informatie gelezen en de gelegenheid gehad om vragen te stellen. Ik heb de tijd gehad om deelname te overdenken. Ik begrijp wat de aard en het doel van het onderzoek is.

Ik begrijp dat deelname aan het onderzoek vrijwillig is en dat ik mij op elk gewenst moment zonder opgave van reden kan terugtrekken. Als ik dit doe, zal dit geen enkele invloed hebben op de gebruikelijke behandeling en op de zorg van mijn behandelend arts.

Ik weet dat voor dit onderzoek relevante medische gegevens over mij gebruikt worden voor wetenschappelijk onderzoek en eventueel gepubliceerd worden. Ik begrijp dat deze medische gegevens uit veiligheid 15 jaar worden bewaard in een beveiligde omgeving van het ziekenhuis. Hiermee stem ik in mits mijn privacy gewaarborgd wordt.

Mijn behandelend arts mag ter controle van de verzamelde gegevens inzage in relevante delen van mijn medisch dossier verstrekken aan een geautoriseerde vertegenwoordiger van de fabrikant, de Medisch Ethische Commissie/ Institutionele Beoordelingscommissie, medewerkers van de Inspectie voor de Gezondheidszorg of vertegenwoordigers van de desbetreffende geneesmiddelregistratie autoriteiten, op voorwaarde dat hij/zij er voor in staat, dat de vertrouwelijkheid van deze gegevens niet zal en kan worden geschonden door deze personen.

Ik verklaar bekend te zijn en akkoord te gaan met de belangrijkste elementen van de verzekeringsvoorwaarden, zoals die aan ommezijde staan weergegeven.

Ik geef hierbij uit vrije wil mijn toestemming om deel te nemen aan dit onderzoek

Ik geef hierbij uit vrije wil **wel/ niet** mijn toestemming om bloed af te nemen en het materiaal te analyseren en bewaren voor een maximum van 10 jaar.

Ik geef hierbij uit vrije wil **wel/ niet** mijn toestemming dat mijn huisarts over mijn deelname aan dit onderzoek wordt geïnformeerd.

Naam patiënte: .....  
e-mail adres: .....  
Telefoonnummer: .....  
Mobiel nummer: .....

Datum: ..... Handtekening: .....

Ik (naam behandelend arts) ..... bevestig hierbij dat ik  
aan patiënte mw ..... bovengenoemd onderzoek heb uitgelegd.

Datum: ..... Handtekening: .....

Informatie over verzekeringstechnische aspecten voor patiënten die deelnemen aan het onderzoek:

**CETRO Trial**  
**Prospectieve multicenter studie om het optimale behandelingsschema van GnRH-antagonisten te verfijnen**

Geachte heer, mevrouw,

U denkt er over na om mee te doen aan een wetenschappelijk onderzoek waaraan in meer of mindere mate risico's verbonden zijn. In verband met 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 (opdrachtgever) van dit onderzoek<sup>1)</sup>, een risicoverzekering afgesloten voor proefpersonen die meedoen aan wetenschappelijk onderzoek. De verzekering is afgesloten bij Marketform Limited te Londen onder het polisnummer L080082.

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: Van Lanschot Assurantien  
T.a.v.dhr R. van Harten  
Adres: Postbus 1999  
5200 BZ 's-Hertogenbosch  
073-6924762  
Email: r.vanharten@vanlanschotchabot.com

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: [www.ccmo.nl](http://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.

Voorts wordt de proefpersoon verzocht dienaangaande contact op te nemen met Dr. F.J. Broekmans, gynaecoloog UMCU, bereikbaar via telefoonnummer: 088 - 755 1041.