



**ULIPRISTAL VERSUS GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE AGONISTS
PRIOR TO LAPAROSCOPIC MYOMECTOMY:
A DOUBLE BLIND RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL**

Esmya versus Lucrin als voorbehandeling vooraf aan een operatieve myoomverwijdering

PROEFPERSONEN INFORMATIE

Amsterdam, 11 december 2014

Geachte mevrouw,

U bent door uw behandelend arts gevraagd om mee te doen aan een medisch wetenschappelijk onderzoek. In deze brief vindt u informatie over dit onderzoek. Het is belangrijk om goed geïnformeerd te zijn voordat u uw keuze maakt en wel of niet besluit om deel te nemen. Leest u deze informatie dan ook rustig door, bespreek het desgewenst met een eventuele partner of een familielid/vriend(in). Mocht u na het lezen van deze informatie nog vragen hebben, dan kunt u contact opnemen met uw behandelend arts of met een onafhankelijke, niet bij het onderzoek betrokken, arts wiens naam en contactgegevens u onderaan de brief kunt vinden.

Inleiding

U bent bij uw gynaecoloog onder behandeling in verband met een myoom (ook wel vleesboom genoemd) of meerdere myomen in de baarmoeder. Samen met uw gynaecoloog heeft u besloten dat u in aanmerking komt voor een laparoscopische myoom verwijdering, waarbij via een kijkbuisoperatie het myoom of de myomen uit de wand van de baarmoeder worden verwijderd. Deze operatie, het verwijderen van een myoom, wordt steeds vaker via een kijkbuis operatie gedaan. Om deze operatie succesvol en met zo min mogelijk risico te laten verlopen, kan er een zogenaamde 'voorbehandeling' met medicijnen voorafgaand aan de operatie gegeven worden. Deze voorbehandeling is bedoeld om het myoom kleiner te maken, zodat het verwijderen van het myoom gemakkelijker gaat. Er zijn twee medicijnen beschikbaar om te geven vooraf aan een operatie voor myomen.

→ *Gonadotrofinen-releasing hormone agonisten* (kortweg 'GnRHa', de merknaam van dit medicijn is 'Lucrin®') is een injectie die eenmalig gegeven wordt, onder de huid of in een spier. De werkingsduur van dit medicijn is ruim 3 maanden. Deze injectie zorgt ervoor dat de activiteit van uw eierstokken tijdelijk onderdrukt wordt. Hierdoor worden ook de hormonen die de eierstokken normaal

produceren (oestrogenen en progestagenen) tijdelijk niet aangemaakt. Deze hormonen zijn als het ware voedingsstoffen voor het myoom en omdat deze dan verdwijnen, wordt het myoom kleiner. Bijwerkingen van Lucrin kunnen optreden in de vorm van overgangsklachten: hierbij staan opvliegers, en nachtzweeten op de voorgrond. Afname van botweefsel (osteoporose) komt alleen voor bij gebruik langer dan 6 maanden.

→ *Ulipristal* (de merknaam is 'Esmya[®]') is een andere geschikte behandeling voorafgaand aan een operatie voor myomen. Deze behandeling bestaat uit tabletten, waarvan er dagelijks gedurende 3 maanden 1 geslikt moet worden. Dit medicijn onderdrukt ook de groei van myomen. Bijwerkingen van Esmya kunnen opvliegers zijn (in mindere mate dan na Lucrin). Ook rapporteren sommige patiënten klachten van hoofdpijn en misselijkheid.

Van beide medicijnen is in eerdere studies aangetoond dat ze een vergelijkbaar effect hebben als het gaat om het verkleinen van myomen. Van de Lucrin injecties is ook aangetoond dat het een gunstig effect heeft op de uitkomst van de operatie, zoals hoeveelheid bloedverlies en duur van de operatie. Voor Esmya moet dit nog worden uitgezocht. Beide medicijnen hebben een ander werkings- en bijwerkingenprofiel en dit onderzoek is noodzakelijk om er achter te komen wat voor de patiënten het beste resultaat geeft.

Doel van het onderzoek

Wij willen onderzoeken welke van de beide hierboven genoemde voorbehandelingen, voorafgaand aan het verwijderen van uw myoom via een kijkbuis operatie, het beste resultaat geeft. Als belangrijkste uitkomst kijken we naar de hoeveelheid bloedverlies tijdens de operatie. Daarnaast wordt o.a. ook onderzocht wat het effect is op de grootte van het myoom, hoe de bijwerkingen van beide middelen zijn, hoe tevreden de patiënten met de beide behandelingen zijn en hoe deze de kwaliteit van leven beïnvloeden. Ook wordt gekeken of er een verschil is tussen beide middelen als het gaat om het gemak waarmee het myoom verwijderd kan worden tijdens de operatie.

Opzet van het onderzoek

Als u besluit deel te nemen aan dit onderzoek, zal er via een computer geloot worden welke behandeling u krijgt. Om beide behandelingen goed met elkaar te kunnen vergelijken, is het belangrijk dat zowel u als ook uw behandelend gynaecoloog niet weet welk medicijn u krijgt. In een onderzoek heet dit 'blinderen'. Om dit te kunnen doen, zullen alle patiënten zowel tabletten als een eenmalige injectie krijgen. De computer loot in welke groep u valt. U wordt dan in een van de volgende groepen ingedeeld waarbij u de volgende combinatie van medicijnen krijgt:

1. Esmya tabletten, die niet als zodanig herkenbaar zijn; eenmaal per dag 1 tablet innemen, gedurende 3 maanden **plus** eenmalig een injectie met een vloeistof waar geen werkzame stof in zit (fysiologisch zout/water), ook wel een placebo genoemd, waarvan u niet kunt zien of dat het medicijn is of niet.
2. Placebo tabletten, die niet als zodanig herkenbaar zijn; eenmaal per dag 1 tablet innemen, gedurende 3 maanden **plus** eenmalig een Lucrin injectie, waarvan u niet kunt zien of dat het medicijn is of niet.

De operatie zal binnen een maand na het innemen van de laatste tablet plaatsvinden. Er zullen in totaal 100 patiënten deelnemen aan dit onderzoek.

Als uw behandelend gynaecoloog zelf deze operatie niet via de kijkbuis uitvoert, kan hij/zij u verwijzen naar een andere gynaecoloog die dit wel doet. Deze gynaecoloog zal opnieuw met u dit onderzoek bespreken en als u besluit deel te nemen, via de computer de loting laten plaatsvinden.

Belasting en eventuele risico's van het onderzoek

In het kader van uw behandeling zult u een aantal maal in het ziekenhuis zijn voor lichamelijk onderzoek. Deze gegevens zullen ook voor het onderzoek gebruikt worden en houden dus geen extra belasting in. U zult niet vaker naar het ziekenhuis hoeven komen dan deze standaard controles: voorafgaand aan de voorbehandeling, na afloop van de voorbehandeling en 6 weken na de operatie. Tijdens deze controles zal uw bloedgehalte worden bepaald en zal de baarmoeder met myomen worden opgemeten met een (meestal) inwendige echo.

Meedoen aan dit wetenschappelijk onderzoek betekent wel dat wij u vragen enkele vragenlijsten in te vullen over o.a. klachten/bijwerkingen, bloedverlies, gemaakte kosten door gezondheidsklachten (zoals maandverband, reiskosten naar ziekenhuis etc), seksueel functioneren en uw algemene gezondheid. Er wordt van u gevraagd deze vragenlijsten in totaal 4 keer in te vullen:

- 1- voor de start met de voorbehandeling
- 2- na afloop van de voorbehandeling maar voor de operatie
- 3- 6 weken na de operatie
- 4- 6 maanden na de operatie

Daarnaast krijgt u natuurlijk twee voorbehandelings-medicijnen (waarvan er 1 een placebo is). Als u besluit deel te nemen zal de coördinerende arts-onderzoeker van de studie (die werkzaam is in het VU medisch centrum) contact met u opnemen om een afspraak te maken voor het toedienen van de injectie en het overhandigen van de tabletten.

De risico's van de voorbehandeling medicatie zijn klein. Beide medicijnen zijn geregistreerd voor deze indicatie en de veiligheid ervan is in eerdere studies aangetoond.

Zoals iedere operatie heeft ook het verwijderen van een myoom via een kijkbuis risico's. Uw behandelend gynaecoloog zal de operatie en mogelijke risico's met u bespreken.

Belangrijk is dat u tijdens de studieperiode de anticonceptiepil niet mag gebruiken. Indien anticonceptie van toepassing is adviseren wij u om als aanvullende anticonceptie een condoom te gebruiken.

Tevens vragen wij uw toestemming om het verkregen weefsel van het myoom beschikbaar te houden voor aanvullend wetenschappelijk onderzoek door dit in een weefsel bank te bewaren. U kunt op het toestemmingsformulier apart aangeven of u hier wel of geen toestemming voor geeft. Dit geldt ook voor de mogelijkheid om verder in de toekomst, langer dan 6 maanden na de operatie, opnieuw contact met u op te nemen om te vernemen hoe het, langer na de operatie, met u gaat.

Eventuele voordelen

Deelname aan dit onderzoek heeft geen direct voordeel voor u zelf. Uw deelname kan in de toekomst zeker wel voordeel opleveren voor andere patiënten. Meer kennis over deze voorbehandelingen en het effect ervan op de operatie kan leiden tot verbeteringen van de behandeling en de operatie.

Toevalsbevindingen

Soms worden er tijdens het maken van de echo of het bloedonderzoek nieuwe ontdekkingen gedaan over uw gezondheid. Indien dit het geval is, zullen we u en uw behandeld arts daarvan op de hoogte brengen. Mocht u hier bezwaar tegen hebben, dan kunt u niet deelnemen aan dit onderzoek.

Bedenktijd

Wij adviseren u voldoende tijd te nemen om na te denken of u aan dit onderzoek wilt meewerken. Ook zult u er wellicht met mensen in uw omgeving over willen praten. Hiervoor krijgt u uiteraard de gelegenheid. Graag horen wij minimaal 2 dagen, doch uiterlijk 30 dagen nadat u de informatie heeft ontvangen of u deel wilt nemen.

Vertrouwelijkheid van de gegevens

De gegevens die in het kader van dit onderzoek over u worden verzameld, zullen vertrouwelijk worden behandeld en niet-bevoegde buitenstaanders hebben geen inzage in uw gegevens. De gegevens worden op aparte formulieren ingevuld, waarop alleen een uniek nummer voorkomt. De gegevens worden dus zonder uw naam verwerkt. In publicaties zal uw naam niet terug te vinden zijn. Alleen de leden van het onderzoeksteam hebben toegang tot de door u verstrekte contact gegevens. Wanneer het nodig is om de juistheid van de genoteerde gegevens te controleren, kunnen de ingevulde formulieren door een daartoe bevoegde buitenstaander worden vergeleken met de gegevens in uw ziekenhuisdossier. Wie dit precies zijn, staat vermeld in de Algemene Brochure Medisch Wetenschappelijk onderzoek. Als u instemt met deelname geeft u tegelijk toestemming tot deze vertrouwelijke inzage in uw medische gegevens. Alle gebruikelijke waarborgen ter bescherming van uw privacy in het ziekenhuis zullen ook tijdens dit onderzoek gelden.

Na afloop van dit onderzoek worden uw gegevens in overeenstemming met regelgeving 15 jaar bewaard, waarna ze worden vernietigd.

Wij laten uw huisarts schriftelijk weten dat u meedoet aan de studie. U moet hiervoor toestemming geven op het toestemmingsformulier. Als u geen toestemming geeft, kunt u niet meedoen aan het onderzoek.

Verzekering

Hoewel het risico op complicaties als gevolg van dit onderzoek erg klein is, zijn wij verplicht u voor te lichten over een verzekering voor deelnemers aan wetenschappelijk onderzoek. Voor eventuele schade, die het gevolg is van het onderzoek, is namelijk, in overeenstemming met de wettelijke vereisten, een verzekering bij 'Centramed' afgesloten. Indien u meent schade te hebben opgelopen, kunt u hierover contact opnemen met uw arts of met het bureau medische zaken van het ziekenhuis. Voor verdere informatie over de verzekering verwijzen wij u naar de desbetreffende bijlage.

Vrijwilligheid van deelname

U bent geheel vrij om al of niet aan dit onderzoek mee te doen. Verder heeft u altijd het recht om zonder opgave van redenen af te zien van verdere deelname aan het onderzoek. Een beslissing om uw medewerking te beëindigen zal geen invloed hebben op de zorg en aandacht waarop u in ons ziekenhuis recht hebt.

Wanneer in de periode dat u aan het onderzoek deelneemt nieuwe informatie bekend wordt die van invloed kan zijn op uw bereidheid om mee te werken, dan zullen wij u zo spoedig mogelijk op de hoogte stellen. U kunt uw beslissing in dat geval heroverwegen.

Nadere informatie

Als u voor of tijdens het onderzoek nog vragen heeft, kunt u altijd contact opnemen met ondergetekende: Mw. I. de Milliano of Dr. P.J.M. van Kesteren. Indien u er prijs op stelt informatie over dit onderzoek in te winnen bij een arts die niet bij de uitvoering van het onderzoek is betrokken, maar wel over de gegevens ervan beschikt, dan is mw. Dr. P. Steures, gynaecoloog in het st. Elisabeth ziekenhuis in Tilburg bereid uw vragen te beantwoorden. Zij is per email te bereiken via pieternelsteures@gmail.com. Als u haar een email stuurt zal zij zo spoedig mogelijk met u contact opnemen. Ook is zij telefonisch te bereiken via 013-5391313.

Klachtencommissie

Deze studie wordt uitgevoerd met toestemming van de Raad van Bestuur van het OLVG. Indien u niet tevreden bent over het onderzoek kunt u terecht bij de klachtencommissie van het OLVG:

- mw. mr. S. Kist-Goedhart, ambtelijk secretaris, telefoon: 020- 599 45 81
- Aanwezig op dinsdag en donderdag 9.30-17.30 uur

Ondertekening toestemmingsformulier

Als u besluit deel te nemen aan dit onderzoek, dan zullen wij u vragen een formulier te ondertekenen. Hiermee bevestigt u uw voornemen om aan het onderzoek mee te werken. U blijft de vrijheid behouden om, wegens voor u relevante redenen, uw medewerking te stoppen. Naast ondertekening zijn er een aantal opties aangegeven waarvan u apart aangeeft of u voor dat onderdeel toestemming geeft, zoals ook hierboven uitgelegd.

De arts zal het formulier eveneens ondertekenen en bevestigt daarmee dat hij u heeft geïnformeerd over het onderzoek, de informatiebrief met bijlagen heeft overhandigd en bereid is om waar mogelijk in te gaan op nog opkomende vragen.

Met vriendelijke groet,

Mw. I. de Milliano
Arts-onderzoeker VUmc
E-mail: i.demilliano@vumc.nl

Dr. P.J.M. van Kesteren
Gynaecoloog OLVG
E-mail: p.j.m.vankesteren@olvg.nl

Bijlagen:

- Toestemmingsformulier
- Informatie over de verzekering
- Brochure medisch wetenschappelijk onderzoek

BIJLAGE: INFORMATIE OVER DE VERZEKERING

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade, die het gevolg is van deelname aan het onderzoek. Dit geldt voor schade die naar boven komt tijdens het onderzoek, of binnen vier jaar na beëindiging van deelname aan het onderzoek. U moet de schade ook binnen die vier jaar aan de verzekeraar hebben gemeld.

Voor de verzekering geldt een aantal uitsluitingen die u hieronder - kort weergegeven - aantreft. De precieze bepalingen zijn neergelegd in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. De tekst daarvan kunt u vinden op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek: www.ccmo.nl.

In geval van schade kunt u zich direct wenden tot de verzekeraar of schaderegelaar.
De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam: Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed b.a.,

Adres: Postbus 191, 2270 AD Voorburg

Telefoonnummer: 070-3017070

De verzekering biedt een maximumdekking van ten minste € 450.000,- per proefpersoon en ten minste € 3.500.000,- voor het gehele onderzoek. Voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever is de maximumdekking ten minste € 5.000.000,- per jaar. De dekking van specifieke schades en kosten is verder tot bepaalde bedragen beperkt.

De verzekering dekt de volgende schade niet:

- schade die een gevolg is van het optreden van een risico waarover u in de schriftelijke informatie bent ingelicht, tenzij het risico zich in ernstiger mate voordoet dan was voorzien of het risico uiterst onwaarschijnlijk was;
- schade aan de gezondheid die ook zou zijn ontstaan als u niet aan het onderzoek had deelgenomen;
- schade die het gevolg is van het 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 uitblijvende verbetering of van verslechtering van deze gezondheidsproblemen.