

[Sluiten](#) [Print](#)

Formulier voor medisch-ethische beoordeling en registratie

ABR-formulier, versie december 2015

Onderzoeksdossiernummer

ABR Nummer	62838	Status	Definitief
Versie	05	Status per	05-02-2020
Jaar	20		
Dossiernummer	NL62838.029.19		
Reden voor Amendement	Amendement nieuwe centra		

A. Sectie - Openbaar maken gegevens medisch wetenschappelijk onderzoek

- A1.** De antwoorden op de vragen gemarkeerd met een wereldbol en de samenvatting van het ABR- formulier, start- en einddatum onderzoek en status onderzoeksdossier worden openbaar gemaakt in het CCMO-register nadat de METC een besluit heeft genomen over het onderzoek. Zie voor meer informatie de toelichting .
- A2.** De samenvatting met resultaten van het onderzoek worden uiterlijk twaalf maanden na einde onderzoek openbaar gemaakt in het CCMO-register. Dit betreft zowel een wetenschappelijke samenvatting als een samenvatting voor de leek. Zie voor meer informatie de toelichting .

B. Sectie - Administratief

B1. Betreft het onderzoek met geneesmiddelen (inclusief genterapie, somatische celtherapie, vaccinonderzoek, GGO's, zie verdere toelichting) als bedoeld in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO)?

- ja
 nee

Er is een EudraCT aan dit ABR toegevoegd. [Titel van het XML bestand: B3 EudraCT aanvraag formulier H2Olie-timing studie dd04022020](#)

B1b. Wat is het EudraCT-nummer van dit onderzoeksdossier?

2018-004153-24

B2. Houdt het onderzoek verband met een eerder door een erkende METC of door de CCMO beoordeelde studie of is het onderzoek reeds eerder bij een erkende METC ter beoordeling voorgelegd?

- ja, het onderzoek houdt verband met – of is het vervolg op – een eerder beoordeelde studie
 ja, het onderzoek is eerder ter beoordeling aan een erkende METC of de CCMO voorgelegd (stuur kopie besluit mee)
 nee

B2a. Zo ja, door welke commissie?

Commissie
 MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

B2b. Zo ja, geef het registratienummer van de eerder beoordeelde studie:

NL26044.018.08

B4. Is het protocol (nog) in een ander openbaar trial register geregistreerd?

- ja
 nee

B4a. Zo ja, onder welk identificatienummer is het onderzoek geregistreerd, bijv ISRCTN of NCT nummer:?

NTR NL7926

B5. Naam indiener/contactpersoon voor de oordelende toetsingscommissie

- B5a.** Achternaam indiener/contactpersoon Rosielle
 Titel en voorletters Drs. K.
 Tussenvoegsels
- B5b.** Type organisatie/bedrijf Universitair Medisch Centrum
 Organisatie/bedrijf Vrije Universiteit Medisch Centrum
 Afdeling Gynaecologie en Verloskunde
 Adres De Boelelaan 1117

Postcode en plaats 1081HV Amsterdam
Land NL

B5c. Intern adres PK 0Z 116.1
Telefoon 020-4444567
Fax
E-mail k.rosielle@amsterdamumc.nl

B6. Is de indiener werkzaam bij de opdrachtgever/sponsor (verrichter) van het onderzoek?

Ja Nee

C. Sectie - Onderzoek

C1. Volledige titel van het onderzoek

C1a. In het Engels

Tubal flushing with oil-based contrast during HSG in subfertile women: Is early flushing effective and cost-effective as compared to delayed flushing?

C1b. In het Nederlands

Wat is het beste moment voor het verrichten van een HSG bij vrouwen met een onvervulde kinderwens?

C2. Verkorte titel van het onderzoek/acroniem

C2a. In het Engels

H2Oil-timing study

C2b. In het Nederlands (Let op: deze korte titel wordt vermeld binnen ToetsingOnline)

H2Oil-timing studie

C3. Trefwoorden (maximaal 4, plaats elk trefwoord op een aparte regel)

C3a. In het Engels

- Hysterosalpingography
- Oil-based contrast
- Ongoing pregnancy
- Time-to-pregnancy

C3b. In het Nederlands

- Hysterosalpingografie
- Oliehoudend contrast
- Doorgaande zwangerschap
- Tijd-tot-zwangerschap

C4. Beschrijf het belang van het onderzoek en de beoogde toepassing van de resultaten (verwijs eventueel naar de relevante pagina's in het protocol).

Een hysterosalpinogram (HSG) is een van de meest gebruikte (poliklinische) tubatesten tijdens het oriënterend fertiliteitsonderzoek (OFO). Alhoewel het HSG werd geïntroduceerd als een diagnostische test, wordt er al decennia lang gespeculeerd dat een HSG ook een therapeutisch effect heeft en de zwangerschapskans verhoogt, met name een HSG met oliehoudend contrast. In 2017 heeft onze studie groep de H2Olie studie gepubliceerd, welke toonde dat een HSG met oliehoudend contrast tot meer doorgaande zwangerschappen leidde binnen 6 maanden in vergelijking met een HSG met waterhoudend contrast. Dit heeft de rol van een HSG tijdens het OFO veranderd van diagnostische procedure naar therapeutisch. De huidige Nederlandse NVOG richtlijn (2015) is echter nog niet bijgewerkt aan de hand van de resultaten van de H2Olie-studie. Daardoor bieden sommige klinieken alle subfertiele vrouwen tijdens het OFO een HSG aan, terwijl andere klinieken de 2015 NVOG-richtlijn volgen en enkel een HSG maken bij vrouwen met een verhoogd risico op tubapathologie. Daarnaast wordt een HSG vaak aangeboden voor na 6 maanden expectatief beleid en voor start IUI. Daarom willen wij onderzoeken of het verrichten van een HSG tijdens het OFO zorgt voor meer zwangerschappen en sneller voor een zwangerschap bij idiopathische subfertiele vrouwen in vergelijking met het HSG na 6 maanden expectatief beleid. We verwachten 10% meer doorgaande zwangerschappen en een kortere tijd tot zwangerschap in de eerste 6 maanden na het spoelen van de eileiders met op olie gebaseerd contrastmiddel en een kortere tijd tot zwangerschap bij de groep vrouwen die direct een HSG ondergaan als onderdeel van het OFO in vergelijking met een HSG 6 maanden na afronding van het OFO.

C6. Betreft het onderzoek een multicenter-onderzoek?

- nee
 ja - alleen in Nederland
 ja - internationaal binnen de Europese Unie
 ja - internationaal ook buiten de Europese Unie

C6a. In welke landen zal het onderzoek worden uitgevoerd?

france, netherlands, new zealand, poland, united kingdom

C7. Is er bij multicenter-onderzoek sprake van een coördinerend onderzoeker?

- ja namelijk
 nee

Naam onderzoeker:
 drs. K. Rosielle

C8. Wie is/zijn medisch verantwoordelijk voor de proefpersonen die deelnemen aan het onderzoek

Dr. V. Mijatovic (VUmc)
 Dr. K. Dreyer (VUmc)
 Drs. A. Mozes (Ziekenhuis Amstelland)
 Drs. M.A.F. Traas (Gelre Ziekenhuizen, locatie Apeldoorn)
 Dr. A. van Dongen (Ziekenhuis Gelderse Vallei)
 Dr. D.P. van der Ham (Martini ziekenhuis, Groningen)
 Drs. P. Bourdrez (VieCuri ziekenhuis, Venlo)
 Dr. A.W. Nap (Rijnstate ziekenhuis, Arnhem)
 Dr. M. de Hundt (Noordwest Ziekenhuisgroep locatie Alkmaar)
 Dr. J.E. den Hartog (Maastricht UMC)

C9. In welk centrum/welke centra (incl. huisartsenpraktijken) in Nederland wordt het onderzoek uitgevoerd?

Centrum	Proefpersonen	Hoofdonderzoeker	Onafhankelijk arts
Vrije Universiteit Medisch Centrum	139	dr. V. Mijatovic	dr. M.G.A.J. Wouters
Ziekenhuis Amstelland	20	drs. A. Mozes	dr. M.G.A.J. Wouters
Gelre Ziekenhuizen	25	drs. M.A.F. Traas	dr. M.G.A.J. Wouters
Ziekenhuisvoorzieningen Gelderse Vallei	25	dr. A. van Dongen	dr. M.G.A.J. Wouters
Martini Ziekenhuis	20	dr. D.P. van der Ham	dr. M.G.A.J. Wouters
Viecuri Medisch Centrum voor Noord-Limburg	50	drs. P. Bourdrez	dr. M.G.A.J. Wouters
Rijnstate Ziekenhuis	20	dr. A.W. Nap	dr. M.G.A.J. Wouters
Noordwest Ziekenhuisgroep	25	dr. De Hundt	dr. M.G.A.J. Wouters
Academisch Ziekenhuis Maastricht	30	dr. J.E. den Hartog	dr. M.G.A.J. Wouters

C10. Betreft het onderzoek met:

- mensen
 geslachtscellen
 (rest-)embryo's
 foetussen in utero

C11. Beoogd totaal aantal proefpersonen/(rest)embryo's/foetussen in utero:

C11a. In Nederland
 354

Bij internationaal onderzoek:
 C11b. Totaal in de Europese Unie
 454

C11c. In het hele onderzoek
 554

C13. Onderzoeksgebied

- etiologie
 organisatorisch/zorgonderzoek
 diagnostiek
 preventie
 therapie
 veiligheid
 werkzaamheid
 farmacokinetiek
 farmacodynamiek
 bio-equivalentie
 dosis-respons
 farmacogenomics
 farmaco-economie
 anders

C14. Type onderzoek

- observationeel onderzoek zonder invasieve metingen

- observationeel onderzoek met invasieve metingen
 interventie-onderzoek

C15. In welke fase kan het onderzoek worden ingedeeld?

- fase I (a)
 fase II (b)
 fase III (c)
 fase IV (d)
 overige onderzoeken waarbij geneesmiddelen worden toegepast (e)
 niet van toepassing

C16. Voor interventie-onderzoek met geneesmiddelen zoals bedoeld in de Wet medischwetenschappelijk onderzoek met mensen, welk(e) onderzoeksproduct(en) word(t)(en) onderzocht of als referentie gebruikt of gebruikt om nadere informatie over een toegelaten toepassing te verkrijgen?

C16a. Geneesmiddel (max. 15) namelijk

Geneesmiddel 1

specialiténaam Lipiodol

(in het Engels):

generieke naam (in het Engels):	Ethyl esters of iodized fatty acids of poppy seed oil	specialiténaam	Lipiodol
		generieke naam productcode	Gejodeerde vetzuurethylesters RVG 02806
		Is het geneesmiddel geregistreerd in Nederland ?	<input type="radio"/> nee <input checked="" type="radio"/> ja - voor de te bestuderen indicatie/dosering <input type="radio"/> ja - voor een andere indicatie/dosering namelijk <input type="radio"/> nee, maar wel in een ander land van de Europese Unie

- C16b. Vaccin (max. 5) namelijk
C16c. Radiofarmaceutisch geneesmiddel (max. 5) namelijk
C16d. Opiumwetmiddelen in farmaceutische vorm ter behandeling van verslaafden, namelijk
C16e. Somatische celtherapie (behorende tot geavanceerde therapie/ATMP)
C16f. Genetisch gemodificeerde organismen (GGO's)
C16g. Getherapie
C16h. Xenogene celtherapie onderzoek, vermeld dier van oorsprong
C16i. Interferentie RNA, namelijk
C16j. Antisense-oligonucleotiden onderzoek, namelijk
C16k. Andere interventie, namelijk

C17. Is er sprake van een andere interventie dan met geneesmiddelen zoals bedoeld in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) (zie toelichting)?

- Ja
 Nee

C18. Worden de onderzoeksproducten voor deze studie door de verrichter gratis verstrekt?

- ja
 nee
 gedeeltelijk namelijk
 niet van toepassing

C19. Is/zijn er (een) controlegroep (en)?

- ja
 nee

ja, geneesmiddel

- ja, placebo
 ja, geen interventie
 ja, anders

namelijk Interventie
(HSG) 6
maanden
na
afronding
OFO.

C20. Betreft het een gerandomiseerd onderzoek?

- ja
 nee

namelijk

- open
 enkelblind
 dubbelblind
 parallel
 cross-over
 anders namelijk

C21. Op welke klasse(n) van aandoeningen heeft het onderzoek betrekking (maximaal 3)

- hartaandoeningen

 congenitale, familiale en genetische aandoeningen
 bloed- en lymfestelsel aandoeningen
 zenuwstelsel aandoeningen
 oogaandoeningen
 evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen
 ademhalingsstelsel-, thorax- en mediastinumaandoeningen
 maagdarmsstelselaandoeningen
 nier- en urinewegaandoeningen
 huid- en onderhuidaandoeningen
 skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen
 endocriene aandoeningen
 voedingsstoornissen en metabole ziekten
 infecties en parasitaire aandoeningen
 letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties
 neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (incl cysten en poliepen)
 chirurgische en medische verrichtingen
 bloedvataandoeningen
 algemene aandoeningen en aandoeningen op de plek van toediening
 zwangerschap, perinatale periode en puerperium
 sociale omstandigheden
 immuunsysteemaandoeningen
 lever- en galaandoeningen
 voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
 ovaria- en eileideraandoeningen
 psychische stoornissen
 overig, namelijk

C22. Geef twee synoniemen voor de aandoening die bestudeerd wordt, waarvan tenminste één lekenterm.

In het Engels:

Tubal patency testing, testing whether the fallopian tubes are open

In het Nederlands:

Tubadoorgankelijkheidstest, onderzoeken of de eileiders open zijn

C23. Beoogde start- en einddatum van het onderzoek

C23a. Start Datum (dd-mm-jjjj)

01-02-2019

C23b. Eind Datum (dd-mm-jjjj)

31-12-2021

D. Sectie - Proefpersonen**D1. Is er een proefpersonenverzekering conform de WMO-eisen afgesloten of wordt aan de oordelende toetsingscommissie ontheffing gevraagd?**

- proefpersonenverzekering is afgesloten bij verzekeringsmaatschappij
- ontheffing van de verzekering wordt gevraagd
- niet van toepassing - onderzoek valt onder de Embryowet en niet onder de WMO

Verzekeringsmaatschappij

Centramed

D2. Gezonde proefpersonen en/of patiënten Gezonde proefpersonen Patiënten

Aantal

554

D4. Voornaamste inclusiecriteria

D4a. In het Engels

- Women between 18-39 years of age
- Spontaneous menstrual cycle
- Perceived low risk for tubal pathology
- Undergoing fertility work-up with an indication for tubal patency testing

D4b. In het Nederlands

- Vrouwen tussen de 18-39 jaar
- Regelmatige menstruele cyclus
- Laag risico op tubapathologie
- Indicatie voor tubadoorgankelijkheidstest in het kader van oriënterend fertiliteits onderzoek

D5. Voornaamste exclusiecriteria

D5a. In het Engels

- Women with known endocrine disorders (e.g. the polycystic ovary syndrome, diabetes, hyperthyroidism and hyperprolactinemia, except for well managed hypothyroidism (TSH 0.3-2.5mIU/l))
- Ovulation disorders defined as less than eight menstrual cycles per year
- Iodine allergy
- Male subfertility defined as a post-wash total motile sperm count < 1 x10⁶ spermatozoa/ml
- Not willing or able to sign the consent form

D5b. In het Nederlands

- Vrouwen met endocriene stoornissen (bijvoorbeeld polycysteus ovarium syndroom, diabetes, hyperthyreoïdie en hyperprolactinemie, uitgezonderd goed gereguleerde hypothyroïdie (TSH 0.3-2.5mIU/l)), vrouwen met ovulatiestoornissen (gedefinieerd als minder dan 8 menstruaties per jaar)
- Bekend contrast (jodium) allergie
- Mannelijke subfertiliteit met een VCM <1x 10⁶ spermatozoa/ml
- Indien geen informed consent gegeven kan of wil worden

D6. Bij welke categorie proefpersonen wordt het onderzoek uitgevoerd (meerdere antwoorden mogelijk)

- 18 jaar of ouder en wilsbekwaam (ga naar vraag D10)
- 18 jaar of ouder en wilsonbekwaam (ga naar vraag D7)
- 12 t/m 17 jaar en in staat tot het geven van geïnformeerde toestemming (ga naar vraag D8)
- 12 t/m 17 jaar en niet in staat tot het geven van geïnformeerde toestemming (wilsonbekwaam) (ga naar vraag D7)
- jonger dan 12 jaar (ga naar vraag D8)

D10. Verkeren (sommige) proefpersonen in een afhankelijkheidssituatie ten opzichte van de onderzoeker of degene die de deelnemers werft? (lees de toelichting voor voorbeelden wanneer er sprake kan zijn van een afhankelijkheidssituatie)

- ja
- nee

D10a. Zo ja, waardoor?

De patiënte kan door haar eigen behandelend arts gevraagd worden deel te nemen aan deze studie.

D10b. Waarom wordt het onderzoek juist met deze proefpersonen uitgevoerd en hoe worden de belangen van de proefpersonen gewaarborgd?

Het onderzoek kan alleen met medewerking van vrouwen die een oriënterend fertiliteitsonderzoek ondergaan en waarbij er mogelijk een tubatest verricht moet worden. De behandelend arts heeft geen voordeel bij deelname van

de patiënte aan deze studie en de behandeling van patiënte zal niet beïnvloed worden door het wel of niet deelnemen aan deze studie.

D11. Waaruit bestaat de vergoeding voor de proefpersonen?

- geen vergoeding
 reiskosten
 financiële vergoeding (in Euro's)
 andere vergoeding

D12. Is deze vergoeding afhankelijk van bepaalde voorwaarden, bijvoorbeeld het voltooien van (een deel van) het onderzoek?

- ja (motiveer)
 nee
 niet van toepassing

E. Sectie - Voor- en nadelen

E1. Wordt er bij dit onderzoek een rechtstreeks therapeutisch effect beoogd bij de proefpersonen / patiënten?

- ja (therapeutisch onderzoek)
 nee (niet-therapeutisch onderzoek)

E1b. Zo nee, kan deelname op een andere manier ten goede komen aan de proefpersoon?

- ja (motiveer)
 nee

namelijk

Mogelijk meer zwangerschappen en een kortere tijd tot zwangerschap in de interventie groep.

E2. Waaruit bestaat de belasting van het onderzoek (en een eventueel daaraan voorafgaande keuring) voor de proefpersonen?

Tijdbeslag	per bezoek totaal	zelfde als normaal bij tubatesten (10-15min) 1 tubatest (10-15min) plus een follow-up van 12 maanden
	totale duur van de studie voor de individuele proefpersoon	10-15min voor tubatest, plus 1 vragenlijst bij 6 en 12 maanden en 1 vragenlijst over uitkomstmaten na 12 maanden

E3. Worden de proefpersonen in verband met het onderzoek in het ziekenhuis opgenomen of wordt een opname verlengd?

- ja - het verblijf in het ziekenhuis/instituut wordt in verband met het onderzoek verlengd
 ja - ze worden voor het onderzoek in het ziekenhuis/instituut opgenomen
 nee

E4. Beschrijf in hoeverre proefpersonen worden onderworpen aan handelingen dan wel een gedragswijze krijgen opgelegd, zoals vragenlijst, interviews, lichamelijk/psychologisch onderzoek, ontzegging, dieet (voor invasieve ingrepen: zie vraag E6)

Voorlichting over de studie, waarna patiënte direct tijdens het OFO een HSG ondergaat of 6 maanden na afsluiting van het OFO.

De primaire uitkomstmaat van deze studie is de tijd tot een positieve zwangerschapstest binnen de 12 maanden follow-up die leidt tot de levende geboorte van een kind. Op 6 en 12 maanden zullen de iPCQ en iMCQ afgenomen worden. Na 12 maanden volgt ook een vragenlijst over eventuele zwangerschapsuitkomsten. Indien een patiënte een a terme datum heeft buiten de 12 maanden follow-up, dan zal de vragenlijst over de zwangerschapsuitkomsten na haar a terme datum nogmaals worden toegestuurd.

E5. Worden de proefpersonen getest op bepaalde aandoeningen/condities?

- ja (motiveer)
 nee

namelijk

Vrouwen moeten een regelmatige ovulatoire cyclus hebben met een laag risico op tuba pathologie. Partner van patiënte moet een VCM van $>1 \times 10^6/\text{ml}$ hebben.

E6. Welke extra (invasieve) ingrepen (anders dan bij de standaard behandeling) moeten de proefpersonen in het kader van het onderzoek ondergaan:

- venapunctie
 arteriepunctie

- intraveneuze injectie
- intra-arteriële injectie
- subcutane injectie
- intramusculaire injectie
- intra- of periarticulaire injectie
- liquorafname
- scopie
- biopsie
- catheterisatie
- onderzoek met stralenbelasting

aard onderzoek:
een hysterosalpingogram (HSG)

1 maal 0.16 mSv/keer

maal mSv/keer

maal mSv/keer

- vaginaal/rectaal
- andere ingrepen

E9. Geef aan welke risico's er voor proefpersonen zijn verbonden aan deelname aan het onderzoek.

Potentiële risico's van een HSG procedure zijn pijn gerelateerd aan deze procedure, een risico op infectie of een allergische reactie op jodium. Tevens is een kleine kans op een subklinische hypothyreoidie na het gebruik van jodiumhoudend contrastmiddel. Intravasatie van het contrast kan ook leiden tot een allergische reactie. Als intravasatie van het contrast optreedt wordt de HSG procedure gestaakt.

E9a. Geef op grond van uw eigen afweging aan waarom het uitvoeren van het onderzoek, in het licht van de belasting en/of risico's die voor proefpersonen aan deelname verbonden zijn, gerechtvaardigd is?

Het verrichten van een HSG is op dit moment geen standaard onderdeel van het OFO bij idiopathische subfertiële vrouwen. In de huidige NVOG richtlijn wordt het HSG nog als een diagnostische procedure gezien waarbij men onderscheid maakt tussen een laag en een hoog risico populatie voor tubopathologie. In de groep patiënten met een idiopathische subfertiliteit (zoals van toepassing op de populatie in dit studieprotocol) adviseert de richtlijn om geen HSG te verrichten tijdens het OFO.

Na de publicatie van de gunstige resultaten van de H2Olie studie (Dreyer et al., 2017) is men in een aantal klinieken het HSG met oliehoudend contrast gaan aanbieden tijdens het OFO aan patiënten met idiopathische subfertiliteit terwijl anderen de richtlijn zijn blijven volgen en een HSG aanbieden 6 maanden na het doorlopen van het OFO. Gezien het mogelijk positieve effect op een zwangerschapskans bij een vrouw met een kinderwens, is het verrichten van een HSG te rechtvaardigen. Aangezien er geen gerandomiseerde studies bestaan die het dilemma van de HSG timing (direct in aansluiting op OFO versus uitgesteld 6 maanden na het doorlopen van het OFO) kunnen oplossen en ons in de keuze van de twee interventies kunnen gidsen hebben wij deze studie ontworpen.

E10. Indien het onderzoek bij minderjarige en/of wilsonbekwame proefpersonen wordt uitgevoerd en geen direct therapeutisch effect wordt beoogd: waarom kunnen belasting en risico's als minimaal worden beschouwd? (Verwijs eventueel naar de relevante pagina's in het protocol.)

- niet van toepassing

E11. Kan de eventuele therapie na beëindiging van het onderzoek worden voortgezet?

- ja (motiveer)
- nee (motiveer)
- niet van toepassing

E12. Heeft deelname aan het onderzoek voor de proefpersoon tot gevolg dat van de standaardbehandeling of -diagnostiek kan worden afgeweken of deze kan worden uitgesteld?

- ja
- nee
- niet van toepassing

F. Sectie - Informatie en privacy

F1. Hoe worden de proefpersonen geworven en door wie (onderzoeker, behandelend arts, andere persoon) wordt de proefpersoon/wettelijke vertegenwoordiger geïnformeerd en om toestemming gevraagd?

De behandelend arts counselt de patiënte, geeft de informatiebrief mee en vraagt of de patiënte gebeld mag worden door de arts-onderzoeker/research medewerker van het betreffende centrum voor verdere informatie en/of beantwoording van vragen. Indien patiënte wil deelnemen zal zij bij de volgende afspraak samen met de arts-onderzoeker/hoofdonderzoeker/gedelegeerde van de hoofdonderzoeker per centrum (GCP geschoold) het toestemmingsformulier tekenen.

F2. Hoeveel bedenktijd krijgen de proefpersonen/wettelijke vertegenwoordigers om te beslissen over deelname?

Vanaf moment van voorlichting studie tot en met het plannen van de tubatest, minimaal 2 dagen bedenktijd.

F3. Wordt de huisarts, behandelend specialist en/of apotheker van de proefpersoon geïnformeerd over diens deelname aan het onderzoek?

- ja (de proefpersoon dient hiervoor toestemming te geven)
 nee

F4. Worden persoonsgegevens gecodeerd?

- ja
 nee

F4a. Zo ja, hoe is deze codering opgebouwd?

Fictieve combinatie van cijfers, randomisatienummers gegenereerd door het webbased randomisatieprogramma CASTOR.

F4b. Wie heeft toegang tot de sleutel van deze code?

De arts-onderzoeker, hoofdonderzoeker en Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ).

F4c. Wie hebben toegang tot de brondocumenten en eventuele andere tot de persoon herleidbare gegevens?

De arts-onderzoeker, hoofdonderzoeker en Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ).

F5. Hoe wordt het lichaamsmateriaal gedurende het onderzoek bewaard?

- in tot de proefpersoon herleidbare vorm (gecodeerd)
 in niet tot de proefpersoon herleidbare vorm (volledig geanonimiseerd)
 niet van toepassing

F6. Wordt afgenomen lichaamsmateriaal na afloop van het onderzoek vernietigd?

- ja
 nee (motiveer)
 niet van toepassing

F7. Kunnen proefpersonen na afloop van het onderzoek opnieuw benaderd worden (bijvoorbeeld voor nader onderzoek of follow-up)?

- ja
 nee

F7a. Wordt aan de proefpersoon hiervoor in het voorliggende onderzoek toestemming gevraagd?

- ja
 nee

G. Sectie - Financieel**G1. Door welke geldstroom wordt het onderzoek gefinancierd?**

- eerste geldstroom (Geld van Ministerie van OC&W aan universiteiten)
 tweede geldstroom (NWO of KNAW), namelijk

ZonMw

- derde geldstroom (anders dan 1e of 2e geldstroom, zoals collectebusfondsen, Europese Unie, vakministeries of bedrijven), namelijk

Guerbet

G2. Wordt het onderzoek (mede) gefinancierd door de industrie/bedrijven?

- ja - door de industrie/bedrijf zoals is opgegeven bij vraag B6/B7 (opdrachtgever van het onderzoek)
 ja - (ook) door andere industrie/bedrijven dan de opdrachtgever
 nee

G2a. Geef de namen van industrie/bedrijven indien anders dan de opdrachtgever/verrichter (max 5).

Industrie/Bedrijf 1

Farmaceutische Industrie ▼

Guerbet ▼

G3. Wat is de hoogte van de vergoeding die de arts/onderzoeker cq onderzoeksafdeling/maatschap ontvangt voor de uitvoering van het onderzoek?

- Per patiënt of proefpersoon
 Per deelnemend centrum

bedrag afgerond in hele euro's: €

G3a. Hoe is de vergoeding opgebouwd?

Voor de inclusie van patiënten is een vergoeding van 120 euro per patiënte.

G4. Heeft/hebben de onderzoeker(s) gedurende de afgelopen vijf jaar op een of andere wijze een persoonlijke financiële relatie (gehad) met de verrichter/sponsor van het huidige onderzoek?

- ja (licht toe)
 nee

I. Sectie - Indiening en beoordeling**I1. Selecteer de toetsingscommissie die het oordeel geeft in de zin van de WMO**

Commissie
METC Vrije Universiteit Medisch Centrum (Amsterdam)

J. Sectie - Aanvullende opmerkingen**Aanvullende opmerkingen**

Geen.

K. Sectie - Samenvatting**Achtergrond van het onderzoek:**

Er wordt gesproken van subfertiliteit als een zwangerschap uitblijft na meer dan 12 maanden onbeschermd coïtus. Subfertiliteit treft 1 op de 6 paren die proberen zwanger te worden. De oorzaken van onvruchtbaarheid kunnen worden geclassificeerd als anovulatie, slechte spermakwaliteit en tubopathologie, met onverklaarbare onvruchtbaarheid als een groot vierde segment.

Fertiliteitsonderzoek omvat over het algemeen een beoordeling van de (ovulatoire) cyclus, een sperma-analyse en een tuba doorgankelijkheidstest. Deze evaluatie van de eileiders kan worden gedaan door verschillende testen, waaronder een diagnostische laparoscopie, een hysterosalpingo-foam echografie of een hysterosalpingografie (HSG). Een HSG is de meest gebruikte poliklinische methode voor het testen van tuba doorgankelijkheid testen tijdens het oriënterend fertiliteitsonderzoek (OFO).

Hoewel HSG initieel werd geïntroduceerd als een diagnostische test, wordt al decennia lang gesuggereerd dat het doorspoelen van de eileiders tijdens het HSG, en specifiek met olie contrast, de zwangerschapspercentages verhoogt. Eerdere kleine studies konden geen sluitend bewijs geven voor dit fertiliteitsbevorderende effect. Daarom vergeleek onze groep in een grote gerandomiseerde klinische studie (H2Oil-onderzoek) het effect van oliecontrast versus watercontrast bij onvruchtbare vrouwen die een HSG ondergingen. Deze studie toonde aan dat het doorspoelen van de eileiders tijdens een HSG resulteert in een hoger aantal doorgaande zwangerschappen binnen 6 maanden in vergelijking met een HSG met watercontrast (39,7% versus 29,1%) (RR 1,37, 95% BI 1,16-1,61) (Dreyer et al., 2017). Het aantal levend geborenen was ook aanzienlijk hoger.

Deze bevindingen hebben het debat over de timing van het doorspoelen van de eileiders tijdens het HSG met olie contrast als onderdeel van het OFO aangewakkerd. Een probleem is dat in onze H2Oil-studie de mediane subfertiliteitsduur 20 maanden was. Het is echter onduidelijk of het direct verrichten van een HSG met olie contrast tijdens het OFO (bij voorkeur op 12 maanden onvervulde kinderwens) resulteert in meer zwangerschappen en een kortere tijd tot zwangerschap en zo de ART kosten reduceert.

Doel van het onderzoek:

Het doel van deze studie is om te bepalen of het direct verrichten van een HSG met olie contrast tijdens het oriënterend fertiliteitsonderzoek (OFO) zorgt voor meer zwangerschappen en een kortere tijd tot zwangerschap in vergelijking met het verrichten van een HSG met olie contrast 6 maanden na voltooiing van het OFO bij vrouwen met een laag risico op tuba pathologie. Dan zou een direct HSG met oliecontrast een kosteneffectieve strategie zijn in vergelijking met een HSG verricht 6 maanden na het OFO met als gevolg dat er minder kostbare en voor de patient belastende vruchtbaarheidsbehandeling worden uitgevoerd.

Onderzoeksopzet:

Een multicenter randomized controlled trial (RCT) met een kosteneffectiviteit analyse (CEA). Subfertiele vrouwen worden gerandomiseerd voor het direct verrichten van een HSG met olie contrast als onderdeel van het oriënterend fertiliteitsonderzoek (OFO) versus het verrichten van een HSG met olie contrast 6 maanden na voltooiing van het OFO.

Onderzoekspopulatie:

Subfertiele vrouwen, tussen de 18-39 jaar oud, met een spontane ovulatoire cyclus, een laag risico op tuba pathologie en waarbij het OFO wordt verricht met een indicatie voor tuba testen.

Interventie (indien van toepassing):

Het direct verrichten van een HSG met olie contrast als onderdeel van het OFO versus het verrichten van een HSG 6 maanden na voltooiing van het OFO.

Primaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten:

De primaire uitkomstmaat is tijd tot levend geboren kind binnen 12 maanden na randomisatie. Onze hypothese is dat het direct verrichten van een HSG met op olie contrast tijdens het OFO zal resulteren in meer zwangerschappen en een kortere tijd tot zwangerschap, wat effectiever is. En daarmee de behoefte aan ART vermindert en de kosten verlaagt.

Secundaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten (indien van toepassing):

- Aantal levend geboren
- Aantal klinische zwangerschappen
- Aantal doorgaande zwangerschappen
- Aantal miskramen
- Aantal buitenbaarmoederlijke zwangerschappen
- Aantal meerling zwangerschappen
- Complicaties na HSG (infectie, intravastie)
- Zwangerschapsgegevens (bijvoorbeeld geboortegewicht)
- Zwangerschapscomplicaties
- Aantal doodgeborenen
- Schildklierfunctie van de vrouw (vóór en 1 maand na HSG)
- Neonatale uitkomsten
- Aanvullende vruchtbaarheidsbehandelingen (intra-uteriene inseminatie, IVF, IVF / ICSI)
- Directe en indirecte kosten binnen 12 maanden na randomisatie
- Schildklierfunctie van pasgeborenen (bepaald door hiehprik RIVM)

Omschrijving en inschatting van belasting en risico (indien van toepassing):

Aangezien we strategieën vergelijken die reeds in de praktijk worden toegepast (het direct verrichten van een HSG met olie contrast tijdens het OFO versus 6 maanden na voltooiing van het OFO), worden er geen extra risico's of lasten verwacht van het onderzoek

K2.Engelse Samenvatting**Background of the study:**

Staying childless, due to the inability to conceive, is one of life's great misfortunes. Infertility, defined as the inability to conceive within 1 year of unprotected intercourse, affects 1 out of 6 couples trying to get pregnant. The causes of infertility can be classified as anovulation, poor sperm quality and tubal pathology, with unexplained infertility as a large fourth segment.

Fertility work-up generally includes an assessment of the (ovulatory) cycle, a semen analysis and an tubal patency test. This evaluation of the tubes can be done by several different tests, including a diagnostic laparoscopy, a hysterosalpingo-foam sonography or a hysterosalpingography (HSG). An HSG is the most widely used outpatient method for tubal patency testing during the fertility work-up.

Although HSG was introduced as a diagnostic test, it has been hypothesized for decades that tubal flushing at HSG in general, and specifically with oil contrast, directly increases pregnancy rates. However, the evidence for this fertility enhancement effect was lacking due to limited power of available studies. Therefore, our group completed a large randomized clinical trial (H2Oil study) comparing oil contrast or water contrast in infertile women undergoing HSG. This landmark study showed that tubal flushing with oil contrast resulted in a higher 6-month ongoing pregnancy rates than tubal flushing with water contrast (39.7% versus 29.1%) (RR 1.37, 95%CI 1.16-1.61) (Dreyer et al., 2017). The subsequent live-birth rate was also significantly higher.

Our findings have fueled the debate about the timing of HSG with oil-based contrast in the basic fertility work-up. One issue is that in our H2Oil trial the median duration of infertility of participating couples was 20 months. It is, however, unclear whether direct tubal flushing (preferably at 12 months unfulfilled child wish) with oil contrast work-up is beneficial. Direct tubal flushing with oil contrast as part of the fertility work-up might result in a shorter time to pregnancy compared to delayed tubal flushing 6 months after completion of fertility work-up.

Objective of the study:

The aim of this study is to determine whether direct tubal flushing with oil-based contrast at HSG incorporated in the fertility work-up results in 10% more ongoing pregnancies and a shorter time to pregnancy, which will therefore be effective and cost-effective compared to delayed tubal flushing 6 months after fertility work-up is completed in women at low risk for tubal pathology.

Study design:

We plan a multicentre randomized controlled trial with an economic analysis alongside it. Infertile women at low risk for tubal pathology will be randomized to direct tubal flushing with oil-based contrast incorporated in the fertility work-up or delayed tubal flushing 6 months after fertility work-up is completed.

Study population:

We will study infertile women aged between 18 and 39 years of age, who have a spontaneous menstrual cycle and a perceived low risk for tubal pathology, undergoing fertility work-up with an indication for tubal patency testing will be included.

Intervention (if applicable):

Direct tubal flushing with oil-based contrast as part of the fertility work-up compared to delayed tubal flushing 6 months after the fertility work-up is completed.

Primary study parameters/outcome of the study:

Primary outcome is time to life birth within 12 months after randomization. Our hypothesis is that tubal flushing at HSG with oil-based contrast incorporated in the fertility work-up will result in 10% more ongoing pregnancies and a shorter time to pregnancy, and thus reducing the need for ART and reducing costs.

Secondary study parameters/outcome of the study (if applicable):

- Life birth
- Clinical pregnancy

- Ongoing pregnancy
- Miscarriage
- Ectopic pregnancy
- Multiple pregnancy
- Complications following HSG (infection, intravasion)
- Pregnancy outcomes (f.e. birth weight)
- Pregnancy complications
- Stillbirth
- Thyroid function of the woman (before and 1 month after HSG)
- Neonatal outcomes
- Additional fertility treatments (Intra-uterine insemination, IVF, IVF/ICSI)
- Direct and indirect costs within 12 months after randomization
- Thyroid function of neonate (determined by heelprick by RIVM)

Nature and extent of the burden and risks associated with participation, benefit and group relatedness (if applicable):

As we compare strategies (tubal flushing at HSG with oil-based contrast incorporated in the fertility work-up versus 6 months after completion of fertility work-up) that are already applied in current practice, no additional risks or burdens are expected from the study.

ONDERTEKENING

De verrichter en indiener verklaren hierbij:

- a. het formulier (en samenvatting) volledig en naar waarheid te hebben ingevuld;
- b. de antwoorden op de vragen uit het ABR-formulier niet in strijd zijn met het bijbehorende onderzoeksdossier en onderzoekscontract

Naar waarheid getekend, door de verrichter
(=opdrachtgever)

door de indiener

datum

10.02.2020

datum

05.02.2020

Handtekening
naam
functie

prof. dr. C.J.M. de Groot
Gynaecologist and head of department
Gynaecology and Obstetrics

Handtekening
naam
functie

drs. K. Rosielle
Researcher

Sluiten Print