

Gebruik van GnRH analogen voor ovariële stimulatie en embryo kwaliteit: het monitoren van embryo ontwikkeling in een time lapse incubator.

Gepubliceerd: 23-04-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het doel van de studie is het onderzoeken of het gebruik van twee verschillende GnRH analogen een effect heeft op de delingsnelheid van de resulterende embryo's. De hypothese hierbij is dat GnRH analogen de embryo ontwikkeling beïnvloeden door hun...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Seksuele functie- en fertiliteitsstoornissen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47282

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GnRH Analogen en het Monitoren van Embryo Deling (GAMED)

Aandoening

- Seksuele functie- en fertiliteitsstoornissen

Synoniemen aandoening

Subfertiliteit, vruchtbaarheidsstoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Embryo kwaliteit, EmbryoScope, GnRH Agonist, GnRH antagonist

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het gemiddelde tijdsinterval tussen het voltooien van de eerste klievingsdeling tot het bereiken van het 4-cellig stadium, bepaald door het retrospectief analyseren (geblindeerd voor het behandelingschema) van de time lapse opnamen van de EmbryoScope.

Secundaire uitkomstmaten

Verschillende tijdsintervallen in embryo-ontwikkeling tot het bereiken van het 8 cellig stadium;

Het percentage topkwaliteit embryo*s op dag 3;

Implantatie potentiaal van het embryo geselecteerd voor terugplaatsing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Selectie van het beste embryo voor plaatsing in de baarmoeder is belangrijk voor de succeskans bij een IVF behandeling. Deze selectie is nog steeds grotendeels gebaseerd op het systematisch beoordelen van de morfologie van het embryo op een vast moment. Nieuw ontwikkelde technieken maken het mogelijk om op een veilige manier time lapse opnamen van IVF embryo*s te maken. De eerste resultaten hiervan laten zien dat een embryo rond de tijd van een celdeling snelle en ingrijpende veranderingen kan ondergaan. Er is vaak een initiële toename van celfragmenten te zien, die na voltooien van de deling weer worden opgenomen. Dit proces kan zich binnen twee uur voltrekken. Het zou dus kunnen dat een embryo, indien geobserveerd op het verkeerde moment, onterecht als kwalitatief slecht wordt beoordeeld.

Uit observaties tijdens een eerdere RCT uitgevoerd in ons centrum, waarbij ovariële stimulatie schema*s met een GnRH agonist en een GnRH antagonist vergeleken zijn, hebben wij aanwijzingen dat embryo*s ontstaan na een GnRH

antagonist schema zich wat langzamer ontwikkelen. Als dit echt zo zou zijn, is het denkbaar dat het tijdstip voor het beoordelen van de morfologie voor GnRH-antagonist embryo*s mogelijk op een ander tijdstip optimaal is dan wat nu gebruikelijk is in labs geoptimaliseerd voor GnRH agonist embryo*s. Selectie van antagonist embryo*s vindt nu dan plaats op een moment dat veel dichterbij het moment zit, waarop embryo*s van vier cellen naar 8 cellen delen. Dit zou kunnen leiden tot selectie van een ander embryo, dan wanneer een paar uur later gekeken zou worden. Het optimaliseren van het tijdstip voor selectie van antagonist embryo*s zou dus kunnen leiden tot een verbetering van embryo selectie en hierdoor zwangerschapskansen na IVF.

Doel van het onderzoek

Het doel van de studie is het onderzoeken of het gebruik van twee verschillende GnRH analogen een effect heeft op de delingsnelheid van de resulterende embryo*s. De hypothese hierbij is dat GnRH analogen de embryo ontwikkeling beïnvloeden door hun effect op follikelontwikkeling tijdens de ovariële stimulatie. Om deze veranderingen in kaart te brengen, worden patiënten gerandomiseerd voor GnRH agonist of antagonist behandelingschema, waarna de ontstane embryo*s worden gekweekt in de EmbryoScope™. Dit is een incubator voor IVF embryo*s, die tevens iedere 10 min. een opname maakt van alle embryo*s. Dit maakt het mogelijk de embryo-ontwikkeling in de tijd precies te volgen, zonder dat de embryo*s uit de incubator gehaald te hoeven worden. Om de onderliggende moleculaire pathways te onderzoeken in cumulus granulosa cellen, zullen mRNA en eiwitexpressie van een relevant panel van genen en RNA sequencing worden onderzocht in relatie tot het stimulatieschema en het ontwikkelingspotentiaal van de bijbehorende eicel. Daarnaast willen we onderzoeken of eventuele veranderingen in genexpressie correleren met een veranderd epigenetisch (DNA methylering) profiel in cumuluscellen.

Onderzoeksopzet

Prospectief gerandomiseerde multicenter interventie studie bij 82 vrouwen die IVF ondergaan.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden gerandomiseerd voor één van de twee routinematig gebruikte ovariële stimulatie protocollen. Bij een van deze protocollen kan volstaan worden met een kortere tijd van toediening van hormonen en dit is mogelijk patiëntvriendelijker. Dit protocol is in ons centrum op dit moment de standaard behandeling voor vrouwen binnen de inclusiecriteria. Patiënten kunnen door deelname dus loten voor het langere schema, dit is echter in de meeste IVF centra in Nederland nog steeds de standaard behandeling. De studie wijkt verder niet af van onze routine IVF behandeling, behalve dat de ontstane embryo*s

gekweekt worden in de EmbryoScope. Internationale studies en onze eigen validatie laten zien dat dit een veilige incubator is voor humane embryo's en dat het de kweekomstandigheden mogelijk zelfs verbetert. De studie heeft dus geen negatief effect op de embryo's en zwangerschapskansen. Inzicht verworven tijdens deze studie zal een significante bijdrage leveren aan ons begrip van het effect van ovariele stimulatie op embryo kwaliteit en leiden tot selectiecriteria *op maat* voor GnRH agonist en antagonist embryo's. Dit zal resultaten voor toekomstige IVF patiënten weer kunnen verbeteren.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Leeftijd vrouw ≤ 37 jaar

BMI < 32 kg/m²

Regelmatige cyclus (25-35 dagen)

Partner met normale semen parameters (Volume: ≥ 1.5 ml, concentratie: $>15 \times 10^6$ /ml, progressief beweeglijk sperma $> 32\%$, met een VCM ≥ 7.2)

Standaard indicatie voor IVF

Eerste of tweede IVF cyclus

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Indicatie voor ICSI

Endometriose

Verwachtte "poor response"

Een eerdere IVF cyclus die niet resulteerde in een embryo transfer

Medische contra-indicatie voor zwangerschap of IVF behandeling

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Enkelblind

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 28-08-2012

Aantal proefpersonen: 82

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	cetrorelix acetaat
Generieke naam:	cetrotide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	triptoreline-acetaat
Generieke naam:	Decapeptyl
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-04-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-09-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-11-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-11-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-09-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-03-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2011-005919-91-NL
CCMO	NL37697.000.12