

## **Deltagerinformation for det videnskabelige forsøg:**

### **Mekanismer bag tidlig æggestokkealdning**

*Dette er en forespørgsel om deltagelse i et forskningsprojekt, der omhandler undersøgelse af en række mekanismer og forhold, der kan være forbundet med for tidlig overgangsalder.*

Vi henvender os til dig for at spørge om du vil deltage i en videnskabelig undersøgelse. Det er fuldstændigt frivilligt om du ønsker at deltage i undersøgelsen eller ej. Før du beslutter om du vil deltage, beder vi dig om at læse denne deltager information grundigt, så du forstår forsøgets baggrund og formål. Du vil blive inviteret til en samtale om forsøget, hvor denne deltager information vil blive uddybet, og hvor du kan stille de spørgsmål du har om forsøget. Du er velkommen til at tage en ven eller bekendt med til samtalen. Skulle du have behov for yderligere uddybende samtale omkring forsøget, skal du telefonisk eller per mail henvende dig til kontaktpersonerne angivet på sidste side i denne deltagerinformation.

Hvis du beslutter dig for at deltage i forsøget beder vi dig om at underskrive en samtykkeerklæring. Husk, at du har ret til betænkningstid før du beslutter om du vil underskrive samtykkeerklæringen. Du kan når som helst og uden at angive en grund trække dit samtykke tilbage. Det vil ikke få konsekvenser for din videre behandling.

### **Baggrund for forsøget**

Æggestokkene ældes livet igennem. Det viser sig blandt andet ved, at antallet af æg i æggestokkene falder og frugtbarheden daler allerede 10 år før overgangsalderen indsætter (i gennemsnit i 51-årsalderen). I nogle tilfælde ældes æggestokkene hurtigere, og overgangsalderen kan derfor indtræde tidligere end normalt.. Et tegn på tidlig aldring af æggestokkene er, at der er få æganlæg tilbage i æggestokkene. Hos en del af vores yngre patienter ( $\leq 37$  år) kan vi kun ”høste” få æg ved reagensglasbehandling på trods af store hormondoser. Denne gruppe af kvinder har nok lidt lavere chance for graviditet ved fertilitetsbehandling og må forventes at få tidligere overgangsalder end andre.

Ved for tidlig æggestokkealdring er det uklart, om den lidt lavere graviditetschancen skyldes, at kvinderne kun har få æg (”lille æggestokkereserve”) eller om også kvaliteten af æggene er påvirket (dårligere æg). Ved at tilsætte et farvestof, der binder sig til bestemte DNA stykker i ægget(telomerer) og ved at måle på nogle bestemte molekyler i æggets DNA (methyleringer), kan man få belyst aldringsprocessen og dens betydning for æggets kvalitet.

Der er også undersøgelser, der tyder på, at kvinder med for tidlig æggestokkealdring generelt ældes lidt hurtigere end andre, dvs. at de muligvis har en let øget risiko for udvikling af aldersbetingede sygdomme. Der er tale om ændringer, som i praksis er ubetydelige, men som alene har videnskabelig interesse. Man kan få et indirekte billede af aldringsprocesserne ved at måle telomerer og methyleringer i blodceller og ved at måle forskellige stoffer (såkaldte biokemiske markører) i en blodprøve. Biomarkørerne omfatter måling af blandt andet

cholesterol, blodsukker niveau og såkaldte inflammationsmarkører, der måler om der er/har været en mild betændelseslignende tilstand i kroppen.

### **Formål med forsøget**

Formålet med forsøget er at skaffe ny viden om nogle af de aldringsprocesser, der forekommer hos kvinder, der er i risiko for at gå tidligt i overgangsalder og dermed bidrage til en bedre forståelse af de mekanismer der ligger bag for tidlig æggestokkealdring. I forsøget vil det blive undersøgt om kvinder med for tidlig æggestokkealdring har dårligere æg end kvinder med en normal æggestokke aldring. Undersøgelsen vil også beskrive, om der kan påvises en forskel i niveauet af biomarkører, telomerer og methyleringer i blodet hos kvinder med for tidlig æggestokkealdring som tegn på en ændret aldringsproces i resten af kroppen.

### **Hvad indebærer det at deltage i undersøgelsen?**

Hvis du siger ja til at deltage i undersøgelse vil vi bede om;

1. En blodprøve fra dig. Blodprøven tages som en almindelig blodprøve i albuebøjningen. Vi skal bruge 8 glas med blod som vil være mellem 3 og 10 ml hver. Det er vigtigt at du møder fastende til blodprøvetagningen. Blodprøven anvendes til måling af niveauet af telomerer, methyleringer og biomarkører i blodet.
2. Tilladelse til at måle telomererne og methyleringer i de umodne æg, der bliver taget ud i forbindelse med din behandling. Det er æg, som ikke er befrugtningsdygtige og derfor alligevel ville være blevet kasseret. Vi vil også gerne måle telomerene og methyleringer i de støtteceller, som omgiver ægget. Disse celler fjernes rutinemæssigt, når der foretages mikroinsemination (ICSI). Hvis du ikke skal have foretaget ICSI fjerner vi ikke disse celler. Måling af telomerer og methyleringer anvendes til bestemmelse af æggets kvalitet.
3. Lov til at måle forholdet mellem dit talje og hoftemål (waist-hip-ratio) samt dit blodtryk. Målingen af talje og hoftemål foregår med et almindeligt målebånd.
4. At du udfylder et elektronisk spørgeskema. Dette vil højst tage 10 minutter. Du vil få udleveret et link til spørgeskemaet når du har besluttet om du ønsker at deltage i studiet.

Derudover vil vi gerne anmode om din tilladelse til at opbevare dine blodprøver efter projektets afslutning i en såkaldt forskningsbiobank (20 år).

### **Biologisk materiale:**

De blodprøver, der bliver taget i forbindelse med forsøget vil blive opbevaret i en forskningsbiobank. Prøverne opbevares så uvedkommende ikke har adgang til dem og i overensstemmelse med Datatilsynets retningslinjer. Prøver, som opbevares efter projektets afslutning, sker med Datatilsynets tilladelse, ligesom eventuel ny forskning på materialet vil blive anmeldt til Den Videnskabs Ethiske Komité.

Hvis du på et senere tidspunkt anmoder om at trække dit samtykke til at medvirke til forsøget tilbage, vil det opbevarede materiale blive destrueret. Du har også ret til at afvise, at der bliver lavet yderligere analyser på dit biologiske materiale efter projektets afslutning. Ved anmodning herom vil dit biologiske materiale blive destrueret efter afslutning af projektet.

### **Plan for forsøget:**

I forbindelse med opstartsscanning i dit første, andet eller tredje behandlingsforsøg, vil du få udleveret denne deltager information samt få en kort mundtlig introduktion til projektet. Ved den efterfølgende follikelscanning vil du have mulighed for at få en uddybende mundtlig information og vi vil spørge ind til din beslutning om deltagelse. Hvis du måtte ønske yderligere betænkningstid om deltagelse i projektet, har du mulighed for at vente med at afgive din endelige beslutning til næste gang du kommer til scanning på Fertilitetsklinikken. Såfremt du ønsker at deltage vil der blive målt blodtryk og waist-hip ratio. Du vil ligeledes få udleveret et link til udfyldelse af et elektronisk spørgeskema. Vi vil også bede om et skriftligt samtykke. Husk at du har ret til betænkningstid inden, du afgiver dit samtykke til deltagelse. Vi vil aftale tid til blodprøvetagning, der kan foregå på dag 2-4 i den næste spontane menstruationscyklus. Ved graviditet efter æg-oplægning skal du derfor ikke have taget blodprøven.

Af hensyn til analyserne er det vigtigt at du møder fastende til blodprøvetagningen dvs. du må ikke spise og drikke 10 timer før, ligesom du heller ikke må ryge. Du må dog gerne drikke 1-2 glas vand eller en kop sort kaffe uden sukker/mælk.

Fra din journal vil der blive indhentet oplysninger, der er relateret til din fertilitetsbehandling dvs. oplysninger om niveauet af hormonet AMH (anti-müllerisk hormon), hvor mange æg-anlæg (antrale follikler, AFC) du er scannet til at have, hvor mange æg-follikler du er vurderet til at have udvikle i den enkelte behandlingscyklus, den FSH-dosis du har fået, hvilken stimuleringsprotokol der blev anvendt (lang eller kort protokol), infertilitetsårsag samt oplysning om dit BMI. Vi skal bruge oplysningerne i forbindelse med beskrivelse af data fra projektet samt i forbindelse med bearbejdningen af data (statistiske undersøgelser).

Til undersøgelsen har vi brug for en gruppe kvinder, der har fået ”høstet” færre end seks æg og en anden gruppe til sammenligning, hvor der er høstet 8 æg eller flere.

Du kan ikke deltage hvis du har PCO/PCOS, har fået foretaget operationer på æggestokkene eller hvis du har endometriose.

### **Svar på analyseresultaterne?**

Hvis vi mod forventning skulle finde en unormal værdi af dit blodsukker niveau eller kolesteroltal, vil vi kontakte dig med henblik på rådgivning og videre udredning for eventuel uopdaget sukkersyge eller forhøjet kolesterol.

Hvis du ikke ønsker at kende svaret på eventuelle unormale fund, har du mulighed for at frabede dig det ved afkrydsning på samtykkeerklæringen.

Du er selvfølgelig til hver en tid velkommen til at kontakte os, hvis du har spørgsmål i forbindelse med forsøget. Alle helbredsoplysninger som registreres i forbindelse med projektet, samt forsøgsresultater på individuelt plan, behandles fortroligt og er underlagt tavshedspligt.

### **Hvilken nytte er der ved at være med i forsøget?**

Der er ingen behandlingsmæssige fordele knyttet til forsøget i forbindelse med dit nuværende forløb på Fertilitetsklinikken. Ved at deltage bidrager du til ny viden om tidlig æggestokkealdring, som er et problem af stor betydning, når kvinder venter med at få børn til de er oppe i 30'erne. Den viden kan hjælpe til øget forståelse af mekanismerne bag tidlig æggestokkealdring, samt belyse de mulige helbredsmæssige konsekvenser, der måske kunne være knyttet til for tidlig aldring af æggestokkene.

### **Ulemper ved forsøget:**

Ved blodprøvetagningen kan der forekomme en smule ømhed og svie ved indstik, en sjælden gang kan der forekomme et blå mærke. Der vil kunne være et lille ubehag forbundet med at møde fastende. Af den årsag vil det vil være muligt at få taget blodprøver fra kl 7:30. Du vil skulle afsætte tid til at svare på spørgeskemaet. Som nævnt vil det dog højst være af et omfang på ca. 10 minutter.

Der kan være psykisk ubehag forbundet med at få information om unormale fund i form af tegn til truende sukkersyge eller forhøjet kolesteroltal. I den situation vil du naturligvis blive tilbudt rådgivning og videre udredning.

### **Oplysninger om økonomiske forhold**

Du vil ikke modtage vederlag for din deltagelse i projektet.

Projektet er en del af et ph.d. studium og der er bevilliget støtte til ph.d. løn fra Aarhus Universitet ligesom Aase og Ejnar Danielsens Fond har støttet projektet med 100.000 kr. Initiativet til projektet er taget af de forsøgsansvarlige, der ikke har nogen økonomisk interesse i at gennemføre projektet.

### **Adgang til forsøgsresultater**

Resultaterne fra forsøget, både positive og negative, vil blive offentliggjort så hurtigt som muligt og i anonymiseret form. Offentliggørelsen vil blive i form af videnskabelige artikler og i ph.d. afhandlingen som afslutter dette projekt. Ph.d.-projektet forventes afsluttet i juli 2018.

### **Hvis du ønsker yderligere information:**

Hvis du vil vide mere om forsøget, er du meget velkommen til at kontakte:

Cand. Scient. San, Mette Wulf Christensen

Mail: mwch@clin.au.dk

Tlf: 40 50 09 58

*eller*

Forsøgsleder, Professor Jakob Ingerslev

Mail:jakob.ingerslev@skejby.rm.dk

Tlf: 78 45 33 27

Vi håber at du med denne information har fået tilstrækkeligt indblik i, hvad det vil sige at deltage i forsøget, og at du føler dig rustet til at tage beslutningen om din eventuelle deltagelse. Vi beder dig også om at læse det vedlagte materiale ” Forsøgspersonens rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt”.

Med Venlig Hilsen

**Jakob Ingerslev**

Professor, Dr.med.

**Mette Wulf Christensen**

Ph.d studerende, Cand. Scient. San