

Deltagerinformation

om deltagelse i et videnskabeligt forsøg

Behandling af kvinder med gentagne ufrivillige aborter efter fertilitetsbehandling

Forsøgets titel:

**Et randomiseret placebo-kontrolleret studie af intravenøs immunglobulin og prednisolon i
behandlingen af gentagne graviditetstab efter IVF/ICSI**

Vestdansk Center for Gentagne Ufrivillige Aborter, Aalborg Universitetshospital

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen og Den Videnskabetiske Komité for Region
Nordjylland

Indholdsfortegnelse

Baggrund for forsøget	3
Forsøgets formål	5
Plan for forsøget	5
<i>Behandlingen</i>	6
<i>Mistanke om ufrivillig abort</i>	8
<i>Gravid efter uge 8</i>	9
<i>Projektmedicinen</i>	10
Nytte ved forsøget	11
Bivirkninger, risici, komplikationer og ulemper	12
<i>Den aktive behandlingsgruppe</i>	13
Intravenøs immunglobulin (IVIg)	13
Prednisolon	14
<i>Placebogruppen</i>	15
Andre behandlingsmuligheder	15
Din deltagelse er frivillig	16
Udelukkelse fra og afbrydelse af forsøget	16
Adgang til forsøgsresultater og journaloplysninger	16
Videnskabsetisk godkendelse	17
Oplysninger om økonomiske forhold	17
Spørgsmål og kontaktoplysninger	17

Vi vil hermed spørge, om du vil deltage i et videnskabeligt forsøg angående behandling af gentagne ufrivillige aborter, der udføres af projektansvarlige læger: Caroline Nørgaard-Pedersen, og Ole Bjarne Christiansen på afdelingen for Obstetrik og Gynækologi, Aalborg Universitetshospital.

Før du beslutter, om du vil deltage i forsøget, skal du fuldt ud forstå, hvad forsøget går ud på, og hvorfor forsøget udføres. Vi vil derfor bede dig om at læse denne deltagerinformation grundigt igennem. Dernæst er der vedlagt en brochure; "Før du beslutter dig", som vi opfordrer dig til at læse, inden du beslutter dig.

Du vil også blive informeret mundtligt om forsøget, inden du beslutter, om du vil deltage eller ej. Dette vil foregå ved et møde med en af lægerne tilknyttet forsøget, hvor du får mulighed for at stille de spørgsmål, som du evt. måtte have til forsøget. Du er velkommen til at tage et familiemedlem, en ven eller en bekendt med til samtalen. Ønsker du at deltage, vil vi bede dig underskrive samtykkeerklæringen. Ønsker du mere betænkningstid efter mødet, er dette også muligt.

Det er frivilligt at deltage i forsøget. Du kan når som helst og uden at give en grund trække dit samtykke tilbage, og det får ikke betydning for din videre behandling hos Vestdansk Center for Gentagne Ufrivillige Aborter eller din fertilitetsbehandling.

Ved dit samtykke til forsøgsdeltagelse giver du samtidig tilladelse til, at lægerne tilknyttet forsøget og kontrolmyndigheder, herunder kontrolinspektører fra Lægemiddelstyrelsen og GCP-inspektører, kan tilgå din elektroniske patientjournal med henblik på at indhente oplysninger, som er nødvendige for projektet, og i kontroløjemed. Forsøget er anmeldt til Region Nordjyllands interne fortegnelse, og vi vil kun indhente de data om dig og dit helbred, som er relevant for forsøget. Disse data vil blive behandlet i overensstemmelse med databeskyttelsesforordningen, databeskyttelsesloven og sundhedsloven, og er desuden omfattet af tavshedspligten. Alle data vil blive gemt og beskyttet forsvarligt i en database, som kun kan tilgås af lægerne tilknyttet forsøget.

I denne folder kan du læse, hvad det vil betyde for dig, hvis du vælger at deltage i forsøget. Hvis du har lyst til at modtage den mundtlige information om forsøget, bedes du tage kontakt til sekretæren inden din konsultation hos Vestdansk Center for Gentagne Ufrivillige Aborter, og så vil vi forsøge at arrangere et møde, hvor denne information gives enten samme dag som din konsultation eller et andet belejligt tidspunkt.

Baggrund for forsøget

Projektet ønsker at undersøge, om en behandling med to kendte immunregulerende præparater kan øge chancen for at opnå og gennemføre en graviditet hos kvinder med gentagne ufrivillige

aborter efter fertilitetsbehandling. Behandlingen er før blevet undersøgt og testet i mindre undersøgelser, hvor forsøgsresultaterne tyder på en forøget chance for at opnå graviditet og fødsel, men dette er ikke endeligt bekræftet.

Gentagne graviditetstab er defineret som flere på hinanden følgende biokemiske graviditeter eller ufrivillige aborter. En biokemisk graviditet er et graviditetstab, som sker efter, en blodprøve har bekræftet stigning i graviditetshormonet hCG, men inden graviditeten kan bekræftes med en ultralydsscanning (dvs. i graviditetsuge 3-5). En ufrivillig abort er et uønsket graviditetstab fra graviditetsuge 6, efter at en ultralydsscanning har bekræftet graviditeten. Gentagne graviditetstab rammer 1-3 % af de kvinder, der forsøger at få et barn. Blandt de ca. 16.000 kvinder, som får fertilitetsbehandling med in-vitro fertilisation (IVF) eller intracytoplasmatiske sædcelleinjektion (ICSI) årligt i Danmark, anslås det, at ca. 30 % ikke får et barn trods adskillige behandlingsforsøg og en stor del af disse tilfælde skyldes biokemiske graviditeter og gentagne ufrivillige aborter efter IVF/ICSI. En del forskning tyder på, at forstyrrelser i immunsystemet spiller en væsentlig rolle hos kvinder, der oplever gentagne graviditetstab. Man har derfor forsøgt medicinsk behandling af tilstanden med metoder, der også bruges til behandling af bindevævssygdomme (autoimmune sygdomme), som er sygdomme kendetegnet ved forstyrrelser i immunforsvaret. Det drejer sig om kendte immunregulerende behandlinger og heriblandt er intravenøs immunglobulin (IVIg) og binyrebarkhormonet prednisolon to hyppigt anvendte medicinske præparater.

- IVIg benyttes til patienter med bl.a. medfødt antistofmangel eller til patienter med immunologiske sygdomme, der rammer nervesystemet.
- Prednisolon benyttes bl.a. ved leddegigt, astma og visse tarmsygdomme.

Infusionsbehandling med IVIg efter gentagne ufrivillige aborter tilbydes kun få patienter på Vestdansk Center for Gentagne Ufrivillige Aborter, da vi ikke har nok videnskabelig evidens til at konkludere dens effekt, og IVIg vil således muligvis heller ikke være en del af din standardbehandling. Dette afhænger dog af antallet af dine aborter og svaret på din standardblodprøve taget ved din første konsultation. Formålet med dette forskningsprojekt er således at opnå denne viden om virkning og effekt af IVIg, så vi kan hjælpe flere patienter i fremtiden.

Et tidligere dansk forsøg har vist, at kvinder med minimum 3 graviditetstab efter fertilitetsbehandling behandlet med IVIg og prednisolon før ægoplægning og i den tidlige graviditet havde 36.5 % chance for en fødsel efter den næstkommende ægoplægning. Dette skal sammenlignes med en formentligt 12 % chance for fødsel af et levende barn hos kvinder med 2 eller flere mislykkede fertilitetsbehandlinger, som ikke får denne immunregulerende behandling. Et andet dansk studie har vist, at kvinder med gennemsnitligt 6 tidligere graviditetstab oplevede en øget chance for fødsel ved behandling med IVIg, når behandlingen var påbegyndt før kvinden var gravid, ligesom det er planlagt i dette forsøg beskrevet i denne informationskrivelse.

Resultater fra flere forsøg tyder således på en øget fødselsrate efter fertilitetsbehandling kombineret med IVIg og prednisolon hos kvinder med gentagne graviditetstab efter fertilitetsbehandling, men det mangler endnu at blive bekræftet.

Forsøgets formål

Du er blevet spurgt, om du vil deltage i dette forsøg, fordi du har haft 2 eller flere graviditetstab efter fertilitetsbehandling.

Forsøget ønsker at undersøge, om behandling med IVIg kombineret med prednisolon til kvinder med gentagne graviditetstab efter fertilitetsbehandling kan øge chancen for en fødsel af et sundt og raskt barn.

Forsøget vil undersøge dette hos i alt 74 patienter i en periode fra november 2020 til august 2023. I forsøget vil halvdelen af patienterne efter lodtrækning behandles med et muligt aktivt lægemiddel (den aktive behandlingsgruppe), og den anden halvdel af patienterne vil behandles med et formentligt ikke-virksomt og uskadeligt præparat (placebogruppen). Behandlingen foregår dobbeltblindet, hvilket betyder, at hverken forsøgsdeltageren eller sundhedspersonalet involveret i forsøget ved, hvilken af de to behandlingsgrupper den enkelte patient er inkluderet i, før end forsøget er afsluttet. Dette er den bedste metode til at undersøge, om en given behandling har effekt.

Dernæst ønsker forsøget at undersøge, hvordan denne medicinske behandling påvirker forskellige komponenter i immunsystemet i blodet. Til dette formål tages en blodprøve før første infusion og igen ca. 4 uger senere, som undersøges for forskellige immunmarkører. Den resterende del af blodprøven vil vi gemme i en biobank til fremtidig uspecificeret forskning med det formål at undersøge for flere markører i blodet som kan bidrage til at forstå årsager til gentagne aborter og virkningsmekanismer af behandlingen benyttet i forskningsprojektet. Biobanken gemmes i 10 år på Klinisk Immunologisk Afdeling, AaUH.

Hvis vores forsøg viser, at IVIg kombineret med prednisolon med sikkerhed forbedrer prognosen for kvinder med gentagne graviditetstab efter fertilitetsbehandling, vil denne behandling i fremtiden kunne bruges til kvinder med denne lidelse. På nuværende tidspunkt har vi ingen veldokumenteret medicinsk behandling at tilbyde til kvinder med gentagne graviditetstab.

Plan for forsøget

For hver forsøgsdeltager strækker forsøget sig fra første dag i næste fertilitetsbehandlingscyklus og frem til resultatet af denne behandling; en negativ graviditetstest, et nyt graviditetstab eller en fødsel.

Når du har besluttet dig for at deltage i forsøget, aftales det, at du kontakter Vestdansk Center for Gentagne Ufrivillige Aborter, når du har en aftale i stand med din lokale fertilitetsklinik om at

opstarte en ny fertilitetsbehandlingscyklus (frisk IVF eller ICSI med ægudtagning eller oplægning af frosne embryoner/blastocyster (befrugtede æg)). Denne kontakt til Vestdansk Center for Gentagne Ufrivillige Aborter skal være mindst 5 hverdage før førstedagen i behandlingscyklus (dette er typisk første menstruationsdag).

På denne dag vil forsøgets læger sende oplysninger om dit navn, CRP-nummer og vægt til sygehusapoteket og meddele den forskningsansvarlige apoteker, at du skal påbegynde fertilitetsbehandling, og at du har accepteret deltagelse i forsøget. På sygehusapoteket tildeles du et projekt ID-nummer fra en lodtrækningsliste, og du vil indenfor de næste 3 dage få udleveret beholdere med forsøgsmedicin-tabletter (enten prednisolon eller placebo), som du enten selv henter på Aalborg Sygehus Nord gynækologisk ambulatorium 5. sal, eller som fremsendes til dig som eksprespost. Beholderen med tabletter er mærket med dit projekt ID-nummer og navn. Samme dag vil en række oplysninger, som er relevante for forsøget, blive hentet fra din journal og noteret i vores fortrolige og lukkede elektroniske forsøgsdatabase. Disse oplysninger er alder, body-mass index (BMI), vægt, længden af menstruationscyklus, eventuel sygdom, anden medicinsk behandling, antal af tidligere graviditeter, graviditetstab og fødsler, graviditetslængden ved og metoden for tidligere abortindgreb, antal og metode ved tidligere fertilitetsbehandlinger, kirurgiske indgreb i underlivsorganerne, tidligere anvendte præventionsmidler, rygning og alkohol, motionsvaner. Angående evt. tidligere fødsler, vil barnets køn, fødselsvægt, graviditetslængden, fødselsmåden, blødningsmængden under fødslen, og eventuelle komplikationer og misdannelser blive noteret.

I forsøgsdatabasen vil oplysninger om relevante blodprøver også blive noteret: bl.a. koncentrationen af anti-Müllersk hormon, autoantistoffer, stofskiftehormoner og mannose-bindende lektin.

Med dit samtykke til deltagelse i dette forsøg giver du således samtykke til at den forsøgsansvarlige læge Ole Bjarne Christiansen og hans repræsentant (Ph.d.-studerende og læge) Caroline Nørgaard-Pedersen må få adgang til relevante helbredsoplysninger i din journal for at kunne gennemføre, overvåge og kontrollere forsøget, og at Lægemiddelstyrelsens inspektører har adgang til at indhente journaloplysninger, også elektronisk, som led i styrelsens lovpligtige inspektion af kliniske forsøg.

Behandlingen

Tabletbehandlingen starter på førstedagen for din behandlingscyklus, hvor du tager én tablet dagligt om morgenen. På dagen for oplægning af embryon/blastocyst stiger dosis, og du skal nu tage to tabletter dagligt, og det fortsætter du med til tidspunktet for en negativ graviditetstest, til en bekræftet biokemisk graviditet/spontan abort eller til graviditetsuge 8+0.

Når tidspunktet for oplægning af embryoner/blastocyster er aftalt med din lokale fertilitetsklinik, skal du meddele det til Centret for Gentagne Ufrivillige Aborter, og så giver vi besked videre til Klinisk Immunologisk Afdeling, som sender os infusionsprojektmedicinen i identiske poser: enten

IVlg eller placebo (albumin) svarende til dit tidligere lodtrækningsnummer. Volumen af infusionsmedicinen afhænger af din vægt.

Hvis din ægoplægning bliver udsat af medicinske grunde, f.eks. pga. overstimulation, tynd livmoderslimhinde eller hvis der ikke var æg til oplægning, skal du stoppe tabletbehandlingen fra samme dag dette er besluttet. Du skal i dette tilfælde straks kontakte vores sekretær eller en af de forsøgsansvarlige læger om dette, så din infusion kan blive aflyst. Du skal nu gemme dine resterende tabletter og begynde på disse fra første menstruationsdag i den cyklus, ægoplægningen nu er planlagt i. Dette kan betyde, at du vil komme til at mangle tabletter i denne cyklus. Hvis dette er tilfældet, bestiller vi blot flere til dig. Du må dog meget gerne være os behjælpelig med at holde styr på, hvornår du løber tør, så tabletterne kan nå frem inden. Hvis ægoplægningen bliver aflyst to gange efter, at du har påbegyndt tabletbehandlingen, men før infusionsmedicinen er givet, vil du blive udelukket fra forsøget.

Infusionsbehandlingen gives første gang i tidsintervallet 5 hverdage før og 2 hverdage efter oplægningen af embryon/blastocyst. På denne dag tages også en blodprøve, der analyseres for koncentrationen af forskellige typer af hvide blodlegemer (såkaldte NK-celler og T-celler), som måske spiller en rolle for gentagne graviditetstab, samt cellernes aktivitet, og noget af prøven nedfryses i en såkaldt forskningsbiobank mhp. senere analyse af en række såkaldte små ekstracellulære vesikler, som måske kan være risikomarkører for udfaldet af graviditeten, samt andre immunmarkører (endnu uspecificeret). Der tages i alt maksimalt 150 ml blod. Blodprøven er ikke en del af standardbehandlingen på Centret for Gentagne Ufrivillige Aborter men udføres kun på forsøgsdeltagere og kun i Aalborg.

Ifølge databeskyttelsesloven skal overskydende biologisk materiale fra projektet som udgangspunkt destrueres ved projektets afslutning. Vi vil dog søge om Datatilsynets tilladelse til at oprette en ny biobank med det overskydende materiale til brug for fremtidig forskning. Et eventuelt nyt forskningsprojekt vil blive anmeldt til den videnskabetiske komité. Der skal ved tilladelse til ny forskning som udgangspunkt indhentes et nyt samtykke fra dig/forsøgspersonen til forskningen. Komiteen kan dog tillade ny forskning uden indhentning af samtykke, hvis der ikke er risiko for eller belastning af forsøgspersonen ved den nye forskning.

Opbevaringen af materialet efter projektets afslutning vil imødekomme databeskyttelsesreglerne. Da der indhentes biologisk materiale til fremtidig endnu uspecificeret forskning, indhenter vi et særskilt samtykke på dette. Dette er også valgfrit om du vil give tilladelse til dette. Hvis ikke du tillader det, vil materialet blive destrueret ved afslutningen af dette konkrete forskningsprojekt.

Hvis graviditetstesten ca. 2 uger efter ægoplægning er positiv, skal du have taget to blodprøver med 1-2 dages mellemrum for at få målt dit graviditetshormon (hCG). Dette kan foregå på dit lokale hospital eller fertilitetsklinik. Hvis stigningen af graviditetshormon er tilstrækkelig (mindst 30 % per 24 timer), vil du modtage yderligere 3 infusioner af samme mængde projektmedicin som første gang med ca. 1 uges mellemrum. Det betyder, at du skal møde til infusionsbehandlinger igen i graviditetsuge 5, 6 og 7 - svarende til 3, 4, og 5 uger efter oplægningen af

embryoner/blastocyster. Derved er sidste infusion i graviditetsuge 7, med mindre en ufrivillig abort forinden er konstateret ved ultralydsscanning, eller en biokemisk graviditet er bekræftet med et fald i koncentrationen af graviditetshormon med gentagne målinger. Forud for anden infusion i graviditeten tages igen en blodprøve (ca. 75 ml) til analyse af de samme formål, som for blodprøven taget før første infusion. Er du ikke blevet gravid, eller har du aborteret inden dagen, hvor du skulle have modtaget 3. infusion, vil vi stadig bede dig om at møde på afdelingen for at få taget denne blodprøve.

Infusionerne foregår i gynækologisk-obstetrisk ambulatorium på 5. sal på Aalborg Sygehus Nord på en hverdag.

Behandlingen med infusionsmedicin starter om formiddagen og varer ca. 3-5 timer pr. behandling. Inden de to første infusioner i graviditeten måler vi dit graviditetshormon. Før de 2 sidste behandlinger i graviditeten vil vi foretage ultralydsscanning gennem skeden for at sikre os, at fostret lever og udvikler sig normalt. Før, under og efter hver infusion måler vi dit blodtryk og puls, for at sikre alt forløber som forventet.

Infusionsvæsken gives via et kateter indlagt i en blodåre i din hånd eller arm. Under behandlingen vil du være under observation af en sygeplejerske eller jordemoder, som er bekendt med behandlingen og potentielle bivirkninger. Du er velkommen til at medbringe blade, bøger, PC mm. som beskæftigelse under infusionsbehandlingen, samt mad og drikke. Du vil blive tilbudt vand og saftvand på afdelingen.

Du kan læse om de anvendte lægemidler i afsnittet "Projektmedicinen".

Mistanke om ufrivillig abort

Hvis du ikke har en positiv graviditetstest senest 16 dage efter oplægning af embryoner/blastocyster, skal du på nærmeste hverdag ringe til sekretæren på Vestdansk Center for Gentagne Ufrivillige Aborter og meddele dette, og samme dag begynde at udtrappe tabletbehandlingen. Dvs. du halverer dosis til 1 tablet dagligt i 4 dage, og derefter stopper du helt. Har du nogle tabletter tilbage efter endt behandling, skal du kassere dem. Du skal kassere overskydende tabletter ved at aflevere dem til personale på Vestdansk Center for Gentagne Ufrivillige Aborter i forbindelse med dit næste besøg på centeret eller via post i en frankeret adresseret kuvert udleveret fra centeret. Personalet vil sørge for forsvarlig destruktion af medicinresterne.

Hvis du har en positiv graviditetstest to positive hCG-værdier, skal du ringe sekretæren, som vil bestille to målinger af hCG i blodet og give dig for at få din tid til næste infusion, som skal ligge i ugen der svarer til 3 uger efter ægoplægning. Du fortsætter tabletbehandlingen i samme dosis og noterer ned hvis du oplever bivirkninger i din patientfolder.

Hvis du har mistanke om, at du har eller er ved at abortere, skal du ringe til samme sekretær og meddele dette på den nærmeste hverdag. Vi vil her aftale en tid til måling af graviditetshormon i blodet, og/eller aftale tid til en ekstra ultralydsscanning for at be- eller afkræfte en igangværende

eller komplet abort. Hvis vi konstaterer, at der er tale om en biokemisk graviditet eller ufrivillig abort, skal du herefter trappe ud af tabletbehandlingen på måden beskrevet ovenfor. Ligeledes vil dine tider til infusionsbehandling blive aflyst. Du vil hurtigt derefter blive kontaktet telefonisk af en af projektets læger, som vil indhente mere information om omstændighederne ved den negative graviditetstest/biokemiske graviditet/ufrivillige abort og indføre disse data i projektdatabasen.

I tilfælde af at du oplever en ufrivillig abort i forbindelse med den graviditet, som er opnået i forsøget, vil vi opfordre til, at du og din partner tager stilling til, om fosteret skal have foretaget en kromosomundersøgelse, såfremt der er fostervæv til stede, som gør denne undersøgelse muligt. Dette vil kunne bidrage med væsentlige informationer til årsagen til aborten. Det er af stor betydning, om fosteret havde en kromosomfejl eller ej, da sådanne fejl hyppigt forekommer, og er årsag til ufrivillig abort. I sådanne tilfælde vil behandling med IVlg og prednisolon ikke kunne ændre på graviditetens udfald. Kromosomundersøgelsen er ikke en del af forsøget og valget om en kromosomundersøgelse er udelukkende dit/jeres.

Gravid efter uge 8

Hvis du er gravid ved udgangen af graviditetsuge 8, vil du herfra fortsætte dine sædvanlige ultralydskontroller på Vestdansk Center for Gentagne Ufrivillige Aborter eller din lokale fertilitetsklinik/gynækologiske afdeling uafhængigt af din deltagelse i forsøget. Således vil der i graviditeten efter graviditetsuge 8 ikke tilbydes hverken infusions- eller tabletbehandling. I forsøget skal vi bruge oplysninger fra fosterets nakkefoldsscanning og fra fødslen, da vi bruger disse data til at vurdere, om behandlingen har været effektiv eller ej. Således vil vi bede dig udfylde 2 spørgeskemaer, som du vil modtage via e-mail ca. 2 uger efter hhv. nakkefoldsscanningen og terminsdatoen.

Vi noterer følgende oplysninger:

- Efter nakkefoldskanningen i graviditetsuge 12-13 indsamles information om antal af levende fostre, om der blev observeret misdannelser og hjerteaktivitet, typen af misdannelser, risikoen for Downs syndrom, resultatet af en eventuel kromosomundersøgelse af fosteret med moderkagebiopsi eller blodprøve fra moderen, om der har været blødning fra skeden, og evt. mængden heraf, og om der er indtaget andet medicin i perioden end forsøgsmedicinen.
- Efter fødslen indsamles information om graviditetslængden, fødselsdato, om barnet er levendefødt, fødselsvægten, fødselsmåden, blødningsmængden under fødslen, graviditets- og fødselskomplikationer, barnets køn og tilstand, om der forekom misdannelser eller komplikationer ved fødslen, og om barnet var indlagt på neonatalafdelingen efter fødslen og årsag samt varighed af en evt. indlæggelse. Desuden vil vi bede dig sende en kopi af fødselsjournalen. Hvis du har aborteret sent i graviditeten, spørges til eventuel genetisk undersøgelse af fostervævet.

- Desuden spørges i begge ovennævnte spørgeskemaer om du har oplevet mulige bivirkninger af forsøgsbehandlingen. Sker dette før eller efter uge 8, er du i begge tilfælde opfordret til at henvende dig til personalet tilknyttet forsøget. Forekommer der alvorlige bivirkninger, vil disse øjeblikkeligt blive registreret hos Lægemiddelstyrelsen og den regionale videnskabetiske komité af en forsøgsansvarlig læge.

Hvis spørgeskemaer ikke besvares indenfor 7-14 dage, vil en af de forsøgsansvarlige læger ringe dig op, for at hjælpe dig med at udfylde skemaet.

Projektmedicinen

Indholdet i tabletterne og i infusionsvæsken afhænger af, om du er i den aktive behandlingsgruppe eller i placebogruppen. Alle lægemidler, som anvendes i forsøget, er godkendt af Lægemiddelstyrelsen.

Forsøgsmedicinen vil være indpakket i identiske beholdere uanset om det er aktiv- eller placebobehandling. Således kan du eller personalet på sygehuset ikke se på indpakningen, hvilket præparat pakken indeholder. Tabletterne vil blive udleveret fra en af lægerne eller sygeplejerskerne tilknyttet forsøget eller sendt hjem til dig. Du bedes ikke åbne denne pakke foran personale tilknyttet forsøget på sygehuset eller medbringe dem til infusionsbehandlingerne på sygehuset.

Aktiv behandlingsgruppe:

Privigen (CSL Behring®) intravenøs immunglobulin (IVIg), som gives ved infusion i forsøget. Immunglobulin, er antistoffer udvundet af normalt donorblod, og de er en naturlig del af menneskets immunforsvar. Antistoffer hjælper til at immunforsvaret kan bekæmpe fremmede celler, så som bakterier, men indimellem danner vores immunforsvar (auto-)antistoffer mod kroppens egne celler f.eks. celler fra moderkagen eller fosteret. Autoantistoffer menes at spille en væsentlig rolle i sygdomsmekanismen bag gentagne graviditetstab. Tilførsel af IVIg vil muligvis hjælpe til at balancere dit immunforsvar, så det reagerer mindre aggressivt overfor moderkagens og fosterets celler. Vi benytter os kun af IVIg udvundet fra danske bloddonorer, som er screenet og antivirusbehandlet efter danske regler for at sikre dig bedst muligt. Privigen indeholder 100 mg IgG immunglobulin pr. ml, som skal gives i en dosis afhængig af legemsvægt forud for graviditet. Patienter, som vejer ≤ 70 kg, vil få 25 g Privigen (250 ml), patienter, som vejer 70-85 kg, vil få 30 g Privigen (300 ml), og patienter, som vejer ≥ 85 kg, vil få 35 g Privigen (350 ml) ved hver infusion, hvilken cirka svarer til 0,4 g pr. kg kropsvægt. Immunglobulin vil langsomt nedbrydes og udskilles fra din krop, og der går ca. 36 dage fra du får IVIg, og indtil mængden i din krop er halveret.

Tabletterne indeholder prednisolon. Prednisolon er et hormon, der virker nogenlunde som det naturlige hormon kortison, der produceres i binyrebarken. Det virker på kroppen ved at dæmpe de immunaktive cellers aktivitet og derved mindske eller hindre inflammatoriske

(betændelsesagtige) reaktioner. Der gives én tablet Prednisolon med 5 mg/dag prednisolon fra førstedagen i din IVF/ICSI/frysecyklus og ca. 14-21 dage frem, afhængigt af hvornår du får taget æg ud, og det/de befrugtede æg er klar til at blive lagt op i din livmoder. På dagen for oplægning af embryoner/blastocyster stiger dosis til 10 mg/dag, svarende til 2 tabletter dagligt. Tabletterne tages bedst om morgenen. Hvis du bliver gravid, skal du fortsætte med tabletbehandlingen denne dosis i ialt 5 uger; dvs. til graviditetsuge 8+0. Der går 3-4 timer fra, at du indtager prednisolon, og indtil mængden i din krop er halveret. Efter endt behandling skal du halvere dosis til 1 tablet dagligt i 4 dage og derefter stoppe helt. Har du nogle tabletter tilbage efter endt behandling, skal du kassere dem. Du skal kassere overskydende tabletter ved at aflevere dem til personalet på Vestdansk Center for Gentagne Ufrivillige Aborter i forbindelse med dit næste besøg på centeret eller via post i en frankeret adresseret kuvert udleveret fra centeret. Personalet vil sørge for forsvarlig destruktion af medicinresterne.

Placebogruppe:

Infusionsvæsken indeholder 5 % humant albumin, og skal gives i volumen svarende til volumen af Privigen (immunglobulin). Humant albumin er et proteinstof udvundet fra plasma fra danske bloddonorer. Albumin dannes naturligt i vores lever, og udgør normalt ca. 80 % af proteinmolekylerne i blodplasma. Det har formentligt ikke anden funktion end at binde væske til blodbanen samt forskellige kemiske stoffer og hormoner i blodet. Det har formentligt ikke nogen funktion på immunsystemet, men infusionsvæsken ligner af udseende immunglobulin. Placebotabletterne har samme udseende som prednisolon-tabletterne og de tages på fuldstændig samme måde som disse. Tabletterne indeholder kun inaktive stoffer, herunder laktosemonohydrat, kartoffelstivelse, gelatine, talkum og magnesiumstearat.

Nytte ved forsøget

Den enkelte forsøgsperson kan ikke garanteres en effekt af behandlingen. Forskningsresultater fra tidligere undersøgelser tyder på, at chancen for en fødsel af et barn stiger, hos de som får IVIg og prednisolon, mens nogle undersøgelser ikke finder nogen ændring i chancen for graviditet og fødsel. Vi mangler derfor et endeligt bevis for om behandlingen har en positiv effekt eller ej på kvinder med gentagne ufrivillige graviditetstab.

Uanset om du inkluderes i placebogruppen eller aktiv behandlingsgruppe, vil du muligvis kunne opleve en gavnlig effekt af den øgede opmærksomhed, som vil være på dig under din graviditet. Dette skyldes bl.a. flere scanninger og lægekonsultationer. Derudover vil du muligvis også få en følelse af større mental tryk ved hyppigere at være omgivet og tilset af sundhedsfagligt personale. Dette er den vanlige behandling, som tilbydes kvinder med 3 eller flere graviditetstab, men som du vil tilbydes selvom du måske "kun" har haft 2 graviditetstab. Således vil ingen forsøgsparticipanter blive behandlet dårligere i forhold til den normale behandlingsprocedure.

Din deltagelse i forskningsprojektet vil kunne bidrage til videnskaben, som skaber grundlaget for valg af behandling til fremtidens patienter. På nuværende tidspunkt findes der ikke en medicinsk behandling til kvinder med gentagne graviditetstab, som har veldokumenteret effekt. Hvis vi med dette lægemiddelforsøg kan påvise en øget chance for fødsel af et sundt og raskt barn hos kvinder med gentagne graviditetstab, som under fertilitetsbehandling også behandles med IVIg og prednisolon, vil denne behandling kunne tilbydes fremtidige kvinder med denne lidelse. Dette vil således hjælpe til at kvinderne undgår unødigt mange graviditetstab og årelange behandlingsforløb på fertilitetsklinikker som er associeret til psykisk belastning herunder svære stress- og angstsymptomer. Desuden er det også af samfundsmæssig betydning at finde en effektiv behandling, da omkostninger til fertilitetsbehandlinger og ufrivillige aborter vil blive reduceret.

Bivirkninger, risici, komplikationer og ulemper

Din deltagelse kræver mere af din tid end en standard fertilitetsbehandling. Dette skyldes, at du skal møde til 4 aftalte infusionsbehandlinger hver varende ca. 3-5 timer. De ekstra behandlinger kan således nødvendiggøre, at du må tage fri fra arbejde samt evt. indebære udgifter til kørsel til og fra Aalborg Universitetshospital. Hvis du opnår graviditet, vil vi også bede dig udfylde to spørgeskemaer, som det dog højst vil tage ½ time at udfylde.

Den medicinske behandling indebærer en risiko for bivirkninger. Risikoen afhænger af, hvilken behandlingsgruppe du placeres i. Grundet studiedesignet vil du og din læge ikke kende til din behandlingsgruppe og dermed indholdet i din medicin. Det er derfor vigtigt, du kender til de mulige bivirkninger, som kan være forbundet med behandlingen både i den aktive behandlingsgruppe og i placebogruppen.

Som forsøgsdeltager vil du får taget 2 ekstra blodprøver og dette kan give gener fra indstiksstedet så som let rødme, ømhed og hævelse. Dette vil dog hurtigt fortage sig (timer til få dage).

Derudover vil infusionsmedicinen blive givet gennem et kateter ind i en blodåre og dette kan give anledning til de samme gener fra indstiksstedet som efter en blodprøve.

Såfremt du deltager i forsøget, vil du også modtage en folder med et afkrydsningsskema for medicinindtag, liste over alle bivirkninger, som kan forekomme i den aktive behandlingsgruppe, og liste over de lægemidler, som interagerer med prednisolon, samt en beskrivelse af, hvordan du skal reagere på bivirkninger. Vi opfordrer desuden til, at du i denne folder løbende skriver ned, hvis du oplever mulige bivirkninger, samt at du kontakter afdelingen. Hvis der opstår bivirkninger, vil forsøgets læger følge op på din tilstand indtil bivirkningen er forsvundet eller medicinen er helt ude af kroppen, svarende til maksimalt 6 måneder efter sidste infusion.

Den aktive behandlingsgruppe

Intravenøs immunglobulin (IVIg)

Ved infusion af IVIg er der en risiko for bivirkninger. Det er vigtigt, at du hurtigst muligt meddeler personalet, hvis du får det dårligt eller oplever bivirkninger på behandlingen. Dette gælder både for bivirkninger, som du oplever under behandlingen, mens du er på hospitalet, men også bivirkninger som eventuelt måtte forekomme udenfor hospitalet.

Nedenstående er en liste over de symptomer/bivirkninger, der kan ses efter IVIg. De doser, der gives i dette forsøg, er dog lavere end de, der gives ved de fleste immunologiske sygdomme, og hos kvinder med gentagne graviditetstab er de eneste bivirkninger, som vi i praksis har oplevet i en 30 års periode, kun hovedpine og hududslæt.

- Bivirkninger, som forekommer hos over 10 %, er influenzalignende symptomer (ondt i halsen og/eller svælget), hovedpine, kvalme, kulderystelser, smerter i led, ryg, nakke, ansigt eller ekstremiteter og feber.
- Bivirkninger, som forekommer hos 1-10 %, er træthed, mavesmerter, åndenød (evt. med smerte ved brystet eller under respirationen), svimmelhed, lavt eller højt blodtryk, hududslæt (overfølsomhed), opkast, diarré, abdominalsmerter, hedeture og rødme, smerter og/eller stivhed i muskler og led, og leverpåvirkning. Derudover kan der forekomme påvirkning af blodets celler i form af reduktion af røde eller hvide blodlegemer.
- Ikke almindelige bivirkninger, som forekommer hos under 1 %, er smerte ved injektionsstedet, blodpropdannelse, årebetændelse, midlertidig meningitisagtig irritation af hjernehinderne (aseptisk meningitis), søvnighed, tremor/rysten, hurtig hjerterytme og hjertebanken, og nyrepåvirkning. Derudover kan der forekomme påvirkning af blodets celler i form af reduktion af blodcellernes størrelse.
- I enkelte meget sjældne tilfælde har man set en allergisk reaktion på IVIg, akut nyresvigt og en såkaldt transfusionsrelateret lungeskade. En allergisk reaktion/anafylaktisk chok viser sig ved rødme og hævelse af huden, hjertebanken, blodtryksfald, svimmelhed eller besvimelse, koldsved og almen utilpashed. Lungeskade vil vise sig som åndenød og brystmerter, især ved vejrtrækning.

Vi anbefaler at indtage rigelig væske under infusionsbehandlingen og dagen efter (gerne 1-2 liter ekstra væske), da det reducerer risikoen for bivirkninger. Risikoen for hududslæt kan reduceres ved at undgå udsættelse for direkte sol.

Vi lader infusionen løbe langsomt, hvilket også reducerer risikoen for eller helt forhindrer forekomst af bivirkninger. Hvis du tåler behandlingen godt, kan vi senere gradvist øge infusionshastigheden.

Der vil altid være personale omkring dig under infusionen, som kan hjælpe i tilfælde af bivirkninger. Opstår der en allergisk reaktion, vil behandlingen ophøre øjeblikkeligt, og du vil blive udtaget af forsøget. For at øge din sikkerhed, vil dit blodtryk og din puls løbende blive målt og observeret både under og efter infusionen.

Påvirkning af graviditet:

Der er ikke gennemført større lavet store lægemiddelforsøg af Privigen på gravide kvinder, og det er derfor vigtigt, at vi udviser forsigtighed, når vi behandler gravide med Privigen. Lægernes erfaringer fra deres anvendelse af Privigen på gravide med gentagne aborter gennem mange år viser ikke tegn på nogen skadelig virkning på hverken på kvindernes fertilitet, graviditetsforløb eller på fosteret og det nyfødte barn.

Prednisolon

Bivirkninger til prednisolon afhænger af dosis, og der ses derfor sjældent alvorlige bivirkninger af en kortvarig behandling med en dosis af denne størrelse, som du behandles med i dette forsøg. Generelt ved behandling med prednisolon kan følgende bivirkninger forekomme, dog typisk ved større doser og længerevarende behandlinger:

- Bivirkninger, som forekommer hos over 10% er hævelse, let øget infektionsrisiko, en ændring vævets sukkersølsomhed (steroid diabetes), knogleskørhed efter længerevarende behandling, muskelsygdom ved højdosis-behandling, høj blodsukkerkoncentration hos diabetisk patient, ændring i blodets saltbalance, og bylder i lungerne hos patient med lungecancer. Der kan forekomme øget tryk i øjnene, som vil medføre symptomer som hovedpine og kvalme og ved langvarig behandling kan patienten udvikle grå stær. Derudover kan der forekomme reduceret antal af undergrupper af hvide blodlegemer og nedsat funktion af binyrebarken.
- Bivirkninger, som forekommer hos 1-10% er psykose, øget blodtryk, forværring af en allerede eksisterende nedsat hjertefunktion, nedsat sårheling, hyppig vandladning om natten, øget svedtendens, hudatrofi/tynd hud, strækmærker, blødninger i huden, eksem, hirsutisme (øget hårvækst af maskulint præg), akne-lignende hududslæt, ansigtsrødmen, svampeinfektion på slimhinder, manglende menstruation, eufori, depression, øget koncentration af fedtstoffer i blodet ved høje doser, Cushing's syndrom efter fortsat behandling med store doser, risiko for forværrede symptomer ved forudgående kronisk tarmbetændelse, samt øget antal blodplader og hvide blodlegemer.
- Ikke almindelige bivirkninger, som forekommer hos under 0,1-1 %, er allergiske reaktioner, mavesår ved samtidig behandling med acetylsalicylsyre eller visse andre smertestillende præparater og blødning fra og perforation af tarmen, aseptisk knoglenekrose/knogledød, sukkersyge, nyresten, søvnløshed, humørsvingninger, muskelsygdom i vejtrækningsmuskler, ændring i personlighed, mani og hallucinationer.
- Sjældne bivirkninger som forekommer hos under 0,1 %, er seneruptur, grøn stær efter længerevarende behandling, nedsat reaktion på hudtest, forstyrrelse i stofskiftet, dårlig hukommelse eller anden kognitiv svækkelse, og øget risiko for blodpropdannelse.
- I enkelte meget sjældne tilfælde har man set allergiske reaktioner, blodprop, ketoacidose (syreforgiftning), aktivering af latent forhøjet stofskifte, porfyri (forhøjet indhold af

porfyrin i blodet, urinen, galden og afføringen), katatonisk stupor (stivhed og ubevægelighed), anfald hos patienter med latent epilepsi, exophthalmus (hævelse af øjenlåg og øjenomgivelser) efter meget langvarig behandling, chorioretinopati (stressøje), sløret syn, hjertemuskelsygdom, hjerterytmeforstyrrelse pga. lav kalium koncentration i blodet, betændelse i bugspytkirtenl efter meget langvarig behandling med høje doser, betændelse i sener, nyreskade og alvorlig hudreaktion (Stevens-Johnson's syndrom).

Tidligere undersøgelser har vist at prednisolonbehandling af gravide i den planlagte dosering for dette forsøg ikke indebærer nogen dokumenteret risiko for en gravid kvinde og hendes fostre. Prednisolon kan samvirke negativt med andre lægemidler, og det er derfor vigtigt, at du informerer os om al den medicin samt naturmedicin, som du indtager.

Placebogruppen

Humant albumin (CSL Behring®) og placebotabletter:

Der er ingen kendte bivirkninger, risici eller komplikationer forbundet med placebotabletterne. Humant albumin har i meget sjældne tilfælde (mellem 1/1000 og 1/10.000 patienter) vist at kunne give kvalme, ansigtsrødme, kløende udslæt (nældefeber) og/eller feber. Dit blodtryk og puls skal dog kontrolleres regelmæssigt under infusionsbehandlingen, og derfor måler vi disse før, under og efter infusionen.

Der er ikke gennemført større lægemiddelforsøg af humant albumin på gravide kvinder, og vi vil derfor behandle gravide kvinder med humant albumin med forsigtighed. Lægernes erfaring med humant albumin gennem mange år viser ikke tegn på, at det har en skadelig virkning på kvindernes fertilitet, graviditetsforløbet, eller på forstret og det nyfødte barn.

Andre bivirkninger:

Der kan være risici ved forsøget, som vi endnu ikke kender. Vi beder dig derfor om at fortælle, hvis du oplever problemer med dit helbred, mens forsøget står på. Beskriv dem også gerne i den folder, du har modtaget. Hvis vi opdager bivirkninger, som vi ikke allerede har fortalt dig om, vil du naturligvis blive orienteret med det samme, og du vil skulle tage stilling til, om du ønsker at fortsætte i forsøget.

Alle patienter, som deltager i forsøget, er dækket af den almindelige offentlige patientforsikring.

Andre behandlingsmuligheder

Standardbehandling ved gentagne graviditetstab efter IVF/ICSI/FER (og andre muligheder for behandling):

På adskillige fertilitetsklinikker vil man tilbyde andre behandlinger til patienter med gentagne graviditetstab efter IVF/ICSI/FER. De fleste af disse behandlinger må du godt tage imod, selvom du deltager i dette forsøg: bl.a. progesteron, ovitrelle, antibiotika (på nær erythromycin og rifampicin) og børne-/hjertemagnyl. Behandlinger, som ikke accepteres, hvis du skal deltage i forsøget, er prednisolon, lægemidler som samvirker med prednisolon (spørg

læge tilknyttet forsøget), og brug af donoræg eller donorsæd ved næste IVF/ICSI forsøg, hvis du ikke allerede har haft mindst 2 tidlige graviditetstab efter behandling med dette. Får du fast medicin, er det vigtigt du informerer en af lægerne tilknyttet forsøget herom, for at sikre at denne medicin ikke påvirkes af forsøgsmedicinen.

Din deltagelse er frivillig

Dit valg om at deltage i forsøget er frivillig. Du vil ikke modtage betaling eller refusion af eventuelle transportomkostninger, tabt arbejdsfortjeneste under forsøget og/eller ulempegodtgørelse, som kompensation for din deltagelse i forsøget.

Du kan på ethvert tidspunkt under forsøget vælge at trække dit samtykke tilbage, og dette vil ikke have indflydelse på din øvrige behandling på Vestdansk Center for Gentagne Ufrivillige Aborter eller fertilitetsklinikkerne. Du bedes meddele dette til en af lægerne tilknyttet forsøget.

Udelukkelse fra og afbrydelse af forsøget

Hvis du er fyldt 41 år, har et BMI over 35 og/eller allerede behandles med immundæmpende behandling, kan du ikke deltage i forsøget. Derudover kan du ikke deltage, hvis du lider af en medicinsk tilstand eller får medicin, som efter lægens skøn kan gøre dig uegnet til gennemførelse af forsøget eller udsætte dig for en potentiel risiko ved deltagelse. Derudover skal du kunne læse, tale og forstå det danske sprog.

Lægerne tilknyttet forsøget har ret til at tage forsøgspersoner ud af forsøget i tilfælde af tilstødende sygdom, uønskede hændelser, behandlingssvigt, eller hvis det ikke er muligt for dig at følge forsøgsplanen. Du vil få oplyst årsagen, såfremt dette skulle blive aktuelt. I tilfælde af at forsøget må afbrydes, vil du blive direkte kontaktet på det tlf. nr., som du har noteret på samtykkeerklæringen.

Adgang til forsøgsresultater og journaloplysninger

Hvis du giver samtykke til at deltage i forsøget, giver du samtidig samtykke til, at læger og sygeplejersker, som er tilknyttet forsøget, må indhente personoplysninger fra din sundhedsjournal af betydning for forsøget. De oplysninger, som indsamles, er nævnt i afsnittet "*Forsøgets udførelse i praksis*". Al personale, som er involveret i forsøget, er underlagt tavshedspligt. Derudover giver du tilladelse til at Lægemiddelstyrelsens inspektører har adgang til at indhente journaloplysninger, også elektronisk, som led i styrelsens lovpligtige inspektion af kliniske forsøg som dette.

Du vil personligt få svar på alle rutinemæssige undersøgelser, som foretages i forbindelse med din behandling på klinikken, herunder rutineblodprøverne, ultralydsscanninger og plasma-hCG målinger. Du vil normalt ikke få svar på de analyser som foretages på de 2 ekstra blodprøver taget tidligt i din graviditet. Har du et særligt ønske om dette, kan det gives i forbindelse med at du får svar på hvilken behandlingsgruppe du har været i når forsøget er afsluttet. Hvis du ønsker dette, bedes du sige dette til en af lægerne tilknyttet forsøget.

Personoplysninger, som hentes fra din sundhedsjournal, som har relevans for forsøget, vil blive registreret i en lukket database, som kun er tilgængelig for lægerne tilknyttet forsøget, og personlysningerne vil blive behandlet fortroligt i henhold til databeskyttelsesforordningen og databeskyttelsesloven. Forsøget er anmeldt til Region Nordjyllands interne fortegnelse og forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen og den Videnskabsetiske Komité for Region Nordjylland. Forsøgets resultater vil blive publiceret i et eller flere lægevidenskabelige tidsskrifter samt videreformidlet ved videnskabelige møder, konferencer, i pressen og til relevante patientgrupper herunder Foreningen for Ufrivillige Gentagne Aborter (FUGA) og Landsforeningen for Ufrivillig Barnløshed (LFUB).

Har du ønske om at vide, hvilken behandlingsgruppe du var placeret i, kan denne information gives ved forsøgets udgang formentligt i sommeren 2023. Har du et ønske om at blive informeret om forskningsprojektets resultat og eventuelle konsekvenser for dig, kan denne gives efter alle data er blevet behandlet, ligeledes formentlig i sommeren 2023. Du vil blive spurgt, om dette er et ønske samtidig med, at du giver samtykke til forsøgsdeltagelse, og svar vil blive sendt til din private e-mail.

Videnskabsetisk godkendelse

Forsøget har opnået godkendelse fra den Videnskabsetiske Komité for Region Nordjylland. Komitéens projekt-ID: N-20200066

Oplysninger om økonomiske forhold

Studiet er startet på initiativ fra læge Caroline Nørgaard-Pedersen og professor og overlæge Ole Bjarne Christiansen. Forsøget udføres uden betingelser fra de økonomiske støttegivere. Det er finansieret af midler fra Aalborg Universitetshospital til aflønning af kliniske assistenter og fondsmidler fra Svend Andersen Fonden (engangsbeløb 700.000 kr.), Grosserer L.F. Foghts Fond (engangsbeløb 217.000 kr.) og Beckett-Fonden (engangsbeløb 100.000 kr.). Studiet støttes derudover indirekte ved at universitetshospitalet stiller lokaler og sygeplejerske-, sekretær- og apotekerhjælp til rådighed uden vederlag. Forskerne bag studiet har ingen økonomisk tilknytning til støttegiveren og har ingen økonomiske interesser i projektet.

Spørgsmål og kontaktoplysninger

Vi håber, at du efter at have læst denne informationsfolder, har fået et tilstrækkeligt indblik i, hvad deltagelse i forsøget indebærer, og at du på dette vidensgrundlag føler, at du kan træffe en velovervejede beslutning vedrørende din eventuelle deltagelse i forsøget. Vi beder dig også om at læse det vedlagte materiale "Før du beslutter dig", inden du træffer din endelige beslutning.

Har du yderligere spørgsmål til forsøget, kan du stille disse til din tilknyttede læge ved næste konsultation på afdelingen samtidig med eventuel aflevering af underskrevet samtykkeerklæring, eller skrive en mail til en af lægerne tilknyttet forsøget eller sekretæren.

Med venlig hilsen

Caroline Nørgaard-Pedersen
Ph.d.-studerende og læge.
E-mail: c.noergaardpedersen@rn.dk
Tlf: 97663037

Ole Bjarne Christiansen
Professor, forsøgsansvarlig overlæge, dr. med.
E-mail: olbc@rn.dk
Tlf: 97663064

Vestdansk Center for Gentagne Ufrivillige Aborter, Gynækologisk-obstetrisk afdeling, Aalborg
Universitetshospital, Reberbansgade 15, 9000 Aalborg.

Sekretæren kan kontaktes på følgende:

Tlf: 97 66 08 79

E-mail: gynobst@rn.dk

Forsøgstelefon til kontakt med en læge hele døgnet alle ugens 7 dage i akutte situationer:

Tlf: 41120267

Bilag:

- Brochuren: "Før du beslutter dig"
- Samtykkeerklæring

Følgende dokumenter gives til dig, såfremt du deltager i forsøget

- Forsøgskort, såfremt du deltager i forsøget.
- Folder med et afkrydsningsskema for medicinindtag, liste over bivirkninger og lægemidler som interagerer med prednisolon, samt hvordan du skal reagere på bivirkninger, såfremt du deltager i forsøget.