

Invriezen van eierstokweefsel bij meisjes met het syndroom van Turner: Een multicenter exploratief interventie onderzoek

Gepubliceerd: 10-10-2017 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Onderzoek naar het optreden van zwangerschap en levend geborenen bij vrouwen met het SvT na cryopreservatie van ovarieel cortexweefsel op kinderleeftijd gevolgd door autotransplantatie op volwassen leeftijd.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47177

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TurnerFertility

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Endocriene aandoeningen van de gonadale functie
- Congenitale voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Synoniemen aandoening

Syndroom van Turner

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cryopreservatie van ovarieel weefsel, Fertiliteitspreservatie, Premature ovariële insufficiëntie, Syndroom van Turner

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Live birth na autotransplantatie van gecryopreserveerd-ontdooide ovarieel cortex weefsel (oftewel live birth rate of LBR)

proximate: Het aantal primordiale follikels in het ovarieel weefsel.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten

- De associatie tussen de leeftijd van de patiënt op het moment van cryopreservatie en LBR
- De associatie tussen het genotype van de patiënt en LBR
- De associatie tussen hoogte van serum AMH op het moment van cryopreservatie en LBR
- De associatie tussen hoogte van serum FSH op het moment van cryopreservatie en LBR

Tertiaire uitkomsten

- Het aantal patiënten dat bereid is om een unilaterale ovariëctomie te ondergaan voor fertiliteitspreservatie (het aantal patiënten dat bereid is om

mee te doen met dit onderzoek)

- Het aantal patiënten dat geschikt is om mee te doen met dit onderzoek
- De leeftijd van de deelnemende patiënt
- De aanwezigheid van somatisch-mosaïcisme (buccale cellen, urinecellen en perifere lymfocyten)
- De aanwezigheid van kiemcel-mosaïcisme (eicellen versus somatische cellen)
- Serum hormoonspiegels (FSH, LH, AMH, E2, inhibine B)
- Het aantal complicaties gerelateerd aan de laparoscopische procedure
- Het optreden van een spontane puberteit en/of spontane menarche na de laparoscopische ovariëctomie
- Het optreden van een spontane zwangerschappen na de laparoscopische ovariëctomie
- Het optreden van herstel van de ovariële functie (herstel van menstruatiecyclus) na autotransplantatie van gecryopreserveerd/ontdood eierstokweefsel in de toekomst
- Het optreden van zwangerschappen na autotransplantatie van gecryopreserveerd/ontdood eierstokweefsel in de toekomst
- Het optreden van doorgaande zwangerschappen na autotransplantatie van gecryopreserveerd/ontdood eierstokweefsel in de toekomst
- Het optreden van miskramen na autotransplantatie van gecryopreserveerd/ontdood eierstokweefsel in de toekomst
- De tijdsduur tot het optreden van zwangerschappen na autotransplantatie van gecryopreserveerd/ontdood eierstokweefsel in de toekomst
- De tijdsduur tot LBR na autotransplantatie van gecryopreserveerd/ontdood

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

****Every once in a while, you know, when you're holding a kid and they're snuggling up to your neck, I really thought: I wish I could have kids. I wish I had the choice.**** (31-year-old female diagnosed with Turner syndrome) (Sutton et al., 2005). Onvruchtbaarheid door premature ovariële insufficiëntie (POI) of -falen (POF) is een van de grootste zorgen voor patiënten met het syndroom van Turner (SvT) en hun ouders. (Sutton et al., 2005). Vanaf een foetale leeftijd van 18 weken treedt een versnelde afbraak van eicellen op, waardoor er bij de meeste meisjes al op zeer jonge leeftijd sprake is van ovariëel falen. De exacte leeftijd waarop dit optreedt is onbekend en verschilt per patiënt. Slechts 2-5% van de vrouwen met het SvT kan spontaan zwanger worden. (Bernard et al., 2016; Bryman et al., 2011; Hadnott, Gould, Gharib, & Bondy, 2011). Desondanks maakt 30% van de vrouwen met het SvT enige vorm van puberteitsontwikkeling door en 10% een spontane menarche (Pasquino, Passeri, Pucarelli, Segni, & Municchi, 1997). Een Zweedse onderzoeksgroep ontdekte dat de eierstokken van meisjes met zowel mozaïek- als non-mozaïek Turner tot een leeftijd van 17 jaar oud wel degelijk primordiale follikels kunnen bevatten (Hreinsson et al., 2002). Door dit nieuwe inzicht, krijgen artsen vaak de vraag van patiënten met het SvT en hun ouders of er de mogelijkheid bestaat tot fertiliteitspreservatie alvorens ovariëel falen optreedt (Grynberg et al., 2016). Fertiliteitspreservatie omvat de cryopreservatie van eigen gameten van de patiënt, hetzij door het invriezen van rijpe eicellen of door het invriezen van eierstokweefsel met hierin primordiale follikels. Cryopreservatie van rijpe eicellen is alleen mogelijk bij postpuberale vrouwen, omdat de eicelrijping plaatsvindt middels ovariële stimulatie met exogene FSH toediening, waarna een transvaginale echogeleide punctie volgt (Oktay et al., 2015). Cryopreservatie van eierstokweefsel lijkt een veelbelovende techniek voor fertiliteitspreservatie bij jonge meisjes met het SvT, omdat deze techniek de mogelijkheid biedt om een groot aantal primordiale follikels op te slaan vóór hun afbraak (Borgstrom et al., 2009). Ondanks het experimentele karakter, wordt cryopreservatie van eierstokweefsel veelal regulair toegepast bij meisjes en jonge vrouwen die fertiliteitsdreigende kankerbehandelingen ondergaan. In de afgelopen decennia zijn er voor deze patiëntengroep verschillende klinische richtlijnen ontwikkeld (Font-Gonzales et al, 2016; Jakes et al 2014). Autotransplantatie van reeds eerder ingevroren eierstokweefsel bij overlevenden van kanker heeft geleid tot herstel van ovariële functie, folliculaire ontwikkeling (Oktay & Karlikaya, 2000;. Radford et al, 2001) en meer dan 60 levendgeboren kinderen (Van der Ven et al, 2016;. Jensen et al, 2014;. Andersen et al, 2014 .; Demeestere et al, 2015;. Dittrich, Hackl, Lotz,

Hoffmann, & Beckmann, 2015; Donnez et al., 2004; . Donnez et al, 2013; Meirow et al, 2005). Helaas zijn er momenteel geen aanbevelingen voor fertiliteitspreservatie bij patiënten met het SvT. Hoewel beide procedures experimenteel zijn uitgevoerd bij meisjes en adolescenten met het SvT (Balen, Harris, Chambers & Picton, 2010; Borgstrom et al, 2009;. Hreinsson et al, 2002; Huang et al, 2008), lijkt de belofte van vruchtbaarheidsbehoud momenteel hypothetisch omdat vooralsnog geen van de participanten een vervolgbehandeling met IVF danwel autotransplantatie heeft ondergaan. Verder onderzoek is nodig om bewijskracht te verzamelen voor de doelmatigheid van vruchtbaarheidssparende behandelingen bij patiënten met het SvT. Daarnaast zijn er betrouwbare markers nodig die de ovariële reserve bij meisjes met het SvT al op jonge leeftijd in kaart kunnen brengen zodat fertiliteitspreservatie kan worden aangeboden aan de patiënten die hier het meeste baat bij hebben.

Doel van het onderzoek

Onderzoek naar het optreden van zwangerschap en levend geborenen bij vrouwen met het SvT na cryopreservatie van ovarieel cortexweefsel op kinderleeftijd gevolgd door autotransplantatie op volwassen leeftijd.

Onderzoeksopzet

Een multicenter exploratief interventie-onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

1)Laparoscopische unilaterale ovariëctomie 2)Afname van wangslijmvlies en een urinesample 3)Afname van 1 extra buisje bloed van 3.5mL bij jaarlijkse labcontrole. Er zal dus geen extra venapunctie plaatsvinden

Inschatting van belasting en risico

Het is belangrijk dat de deelnemer en haar ouders de mogelijke voor- en nadelen goed afwegen alvorens deelname aan dit onderzoek.

Voordelen

Mogelijk kan de vruchtbaarheid van de deelnemer worden gespaard voor een later moment als er daadwerkelijk een kinderwens bestaat. Daarnaast geeft dit onderzoek de patiënte en haar ouders meer duidelijkheid over haar vruchtbaarheid. Het kan ook voorkomen dat de deelnemer zelf geen voordeel heeft van deelname aan dit onderzoek. Bijvoorbeeld als er bij haar geen eicellen worden gevonden. Het onderzoek geeft patiënte en haar ouders wel duidelijkheid over haar vruchtbaarheid. Deelname van de patiënt aan het onderzoek draagt daarnaast wel bij aan het verwerven van kennis over het SvT en (on)vruchtbaarheid voor andere meisjes.

Risico*s

Nadelen van meedoen aan het onderzoek zijn de mogelijke kans op complicaties van de kijkoperatie en het -niet te voorspellen- mogelijke effect op de toekomstige fertiliteit van het meisje. Verder zou de procedure mogelijk valse hoop kunnen creëren bij patiënten (en hun ouders) over hun kansen met betrekking tot zwangerschap na autotransplantatie van ingevroren eierstokweefsel. Dit willen wij voorkomen door patiënten en hun ouders volledig en objectief te informeren over de mogelijke voor- en nadelen van deelname aan deze studie, zowel via de folders en keuzehulp als via face-to-face counseling.

Belasting

Deelname aan het onderzoek betekent ook:

- dat de deelnemer en haar ouders extra tijd kwijt zijn;
- 3 extra ziekenhuisbezoeken en 1 extra ziekenhuisopname;
- (extra) onderzoeken;
- dat de deelnemer en haar ouders afspraken hebben waaraan zij zich moet houden;

Helaas valt van tevoren niet te voorspellen in welke groep de individuele deelnemer gaat vallen. Wel zullen alle deelnemers en hun ouders gecounseld worden over de 3 mogelijke scenario*s m.b.t. benefit:

1) De deelnemer behoort tot de grootste groep patiënten (95-98%) die onvruchtbaar is op moment dat zij een kinderwens hebben. Er worden bij haar eicellen gevonden in de eierstok die wordt ingevroren in het kader van dit onderzoek.

*De deelnemer heeft helaas geen spontane kansen op zwangerschap. Het wegnemen van een eierstok zal dus ook niet haar kans op een spontane zwangerschap verminderen (0% ->0%).

*Mogelijk kan haar vruchtbaarheid worden gespaard voor een later moment dat er bij haar een kinderwens bestaat.

2) De deelnemer behoort tot de grootste groep patiënten (95-98%) die onvruchtbaar is op moment dat zij een kinderwens hebben. Er worden bij haar geen eicellen gevonden in de eierstok die wordt ingevroren in het kader van dit onderzoek.

* De deelnemer heeft helaas geen spontane kansen op zwangerschap. Het wegnemen van een eierstok zal dus ook niet haar kans op een spontane zwangerschap verminderen (0% ->0%).

*Bij deze deelnemer kon de vruchtbaarheid helaas niet worden gespaard. De operatie heeft voor haar geen meerwaarde gehad.

3) De deelnemer behoort tot de kleinste groep patiënten (2-5%) die in de toekomst mogelijk spontaan zwanger kan worden. Er worden bij haar eicellen gevonden in de eierstok die wordt ingevroren in het kader van dit onderzoek.

* De deelnemer heeft nog steeds kans op een spontane zwangerschap. Wij verwachten dat haar andere eierstok net zo goed werkt als de eierstok die is weggenomen. Mogelijk kan haar vruchtbaarheid worden gespaard voor een later

moment, indien vervroegde uitval van de eierstokfunctie optreed op een moment waar de kinderwens nog niet vervuld is of een hernieuwde kinderwens bestaat.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 10
NIJMEGEN 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 10
NIJMEGEN 6525 GA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Meisjes en jonge vrouwen met de klassieke variant van het syndroom van Turner (45X monosomie) of een van de andere varianten (bijvoorbeeld 45X/46XX mosaïcisme, ring X mosaïcisme of isochromosoom X),
- van 2 - 18 jaar oud,
- waarbij het diagnostisch work-up proces m.b.t. het SvT is afgerond (inclusief standaard cardiologische screening*
- met informed consent voor deelname aan deze studie van beide ouders (bij meisjes van 2-11 jaar oud), of:
- met informed consent voor deelname aan deze studie van de patiënt zelf en haar beide ouders (bij meisjes van 12-17 jaar oud), of:
- met informed consent voor deelname aan deze studie van de patiënt zelf (bij meisjes van 18 jaar oud),

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Contraïndicaties voor een laparoscopisch unilaterale ovariectomie onder algehele anesthesie (e.g. ernstige cardiovasculaire comorbiditeit en/of een BMI >40 kg/m²)*,
- Contraïndicaties voor cryopreservatie (i.e. actieve HIV, hepatitis-B of hepatitis-C infectie);*Gebaseerd op de standpunten van de internationale Cincinnati Turner Guideline Consensus Meeting, juli 2016 en consultatie van Nederlandse cardiologen, kindercardiologen en anesthesisten tussen 2016-2017 zijn er geen harde contra-indicaties te noemen waarop een meisje uitgesloten zou moeten worden voor een operatieve ingreep en/of zwangerschap. Dit dient individueel bepaald te worden op basis van het patient-specifieke risicoprofiel. Het 2% sterfterisico als gevolg van acute aorta dissectie is gebaseerd op een survey onderzoek/literatuuronderzoek (Karnis et al. 2003) die de resultaten van 101 zwangerschappen bij patiënten met TS na oocytdonatie meldde. Slechts 50% van de patiënten werd door een cardioloog gescreend voorafgaand aan start van het oocytdonatieprogramma. Om die reden moeten alle meisjes die deelnemen aan deze studie de diagnostische work-up fase van TS hebben voltooid, inclusief de routine cardiologische screening, en zullen zij tevens door een kinderanesthesist gescreend worden. Exclusie zal plaatsvinden op basis van het patient-specifieke risicoprofiel.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 06-02-2018
Aantal proefpersonen: 100
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-10-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-07-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-09-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-03-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-07-2020
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
CCMO	NL57738.000.16