

# Het effect van methotrexaat op fertiliteitsparameters in mannen met een immuungemedieerde inflammatoire aandoening

Gepubliceerd: 30-07-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Bepalen of MTX in semenplasma en zaadcellen van MTX-naïeve patiënten en chronisch-MTX gebruikers gekwantificeerd kan worden, de MTX concentraties in semenplasma en zaadcellen van MTX-naïeve patiënten vergelijken met die van chronisch-MTX gebruikers...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON55461

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

iFAME-MTX

### Aandoening

- Seksuele functie- en fertiliteitsstoornissen

### Synoniemen aandoening

fertiliteit, vruchtbaarheid

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

**Overige ondersteuning:** ReumaNederland

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** immuungemedieerde inflammatoire aandoening, man, methotrexaat, vruchtbaarheid

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

- \* Vaststellen of MTX gekwantificeerd kan worden in semenplasma en zaadcellen van MTX-naïeve patiënten en chronisch-MTX gebruikers.
- \* Vergelijken van de MTX concentratie in semenplasma en zaadcellen van MTX-naïeve patiënten met die van chronisch-MTX gebruikers.

### Secundaire uitkomstmaten

- \* Bepalen of er een statistisch significant verschil bestaat in DNA Fragmentation Index (DFI) tussen cases en study-controls.
- \* Evalueren van de associatie tussen de MTX concentratie in semenplasma en zaadcellen, de MTX concentratie in bloed/erythrocyten, de sperma kwaliteitsparameters en de DFI.
- \* Bepalen of er een tijd en dosis afhankelijk effect op traditionele sperma kwaliteit bepalingen en de DFI bestaat.
- \* Vergelijken van de concentration en de activiteit van GGH en andere enzymen die betrokken zijn bij het intracellulaire metabolisme van MTX in zaadcellen en rode en witte bloedcellen.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Methotrexaat (MTX) wordt vaak voorgeschreven als ontstekingsremmer bij allerlei

immuungemedieerde ziekten, zoals artritis, psoriasis en de ziekte van Crohn. Naast een teratogeen effect, zou MTX ook de kwaliteit van het sperma negatief kunnen beïnvloeden. Vanwege het gebrek aan studies naar de impact van MTX op semenplasma en zaadcellen bestaat er onduidelijkheid over het advies dat gegeven moet worden aan mannen met een kinderwens wat betreft het gebruik van MTX.

## **Doel van het onderzoek**

Bepalen of MTX in semenplasma en zaadcellen van MTX-naïeve patiënten en chronisch-MTX gebruikers gekwantificeerd kan worden, de MTX concentraties in semenplasma en zaadcellen van MTX-naïeve patiënten vergelijken met die van chronisch-MTX gebruikers en het effect van de MTX concentratie op sperma kwaliteitsparameters, inclusief de DNA fragmentatie index (DFI) onderzoeken. Daarnaast zal in sperma en bloed van gezonde mannen de concentratie en enzymatische activiteit van Gamma-glutamyl hydrolase (GGH) en andere enzymen betrokken bij het metabolisme van MTX bepaald worden.

## **Onderzoeksopzet**

Deze studie bestaat uit drie delen.

- \* Deel I is afgerond. Dit was een validatie fase, waarin twee validatie-control groepen zijn gerekruteerd voor de validatie van de MTX bepalingsmethodes in bloed en semen.
- \* Deel II is een case-control studie, waarin twee groepen patiënten (cases) en een groep gezonde controles worden gerekruteerd:
  1. MTX-naïeven: 25 mannelijke patiënten die MTX gaan gebruiken vanwege een immuungemedieerde ziekte.
  2. Chronisch-MTX gebruikers: 25 mannelijke patiënten die vanwege een immuungemedieerde ziekte gedurende minimaal 1 jaar behandeld worden met MTX.
  3. Gezonde controles: 25 gezonde mannen.
  - De concentratie MTX in bloed, in semenplasma en in zaadcellen zal in MTX-naïeve patiënten voor en tijdens expositie en in chronisch MTX-gebruikers tijdens expositie gemeten worden
  - Cases en study-controls ondergaan hetzelfde andrologische onderzoek, welke bestaat uit een lichamelijk onderzoek, medische voorgeschiedenis, endocriene evaluatie, analyse van de spermakwaliteit en bepaling van de DFI.
- \* Deel III is het laatste deel van de studie. In bloed en semen van 10 gezonde mannen wordt de concentratie en de activiteit van GGH en andere enzymen betrokken bij het metabolisme van MTX gemeten.

Alle procedures (incl. tekenen van het informed consent) behalve het morfologie deel van de semenanalyse en de enzyme-analyses zullen plaatsvinden

in het Erasmus MC, tijdens 1 bezoek voor gezonde controles, 2 bezoeken voor chronisch MTX-gebruikers en 3 bezoeken voor MTX-naïeve patiënten. De morfologie zal bepaald worden in het Radboudumc en de enzymen in het Amsterdam UMC.

## **Inschatting van belasting en risico**

\* Deel I van de studie (reeds afgerond)

- Semen validation-controls doneerden eenmalig sperma (verkregen door masturbatie; in het ziekenhuis).
- Blood validation-controls doneerden een bloedmonster (4 ml) gedurende een bloedafname in het kader van de zorg (m.a.w. geen extra venapunctie nodig).

\* Deel II van de studie (deelnemers worden geïncludeerd)

- Cases in de MTX-naïeven groep komen drie keer naar het ziekenhuis. Tijdens het eerste en tweede bezoek (ongeveer 90 min per bezoek) worden vragenlijsten ingevuld, lichamelijk onderzoek verricht, sperma verzameld (verkregen door masturbatie) en bloed afgenomen (21 ml). Tijdens het derde bezoek (ongeveer 30 min) wordt sperma verzameld en een medicatievragenlijst ingevuld.
- Cases in de chronische-MTX gebruikers groep komen twee keer naar het ziekenhuis. Tijdens het eerste bezoek (ongeveer 90 min per bezoek) worden vragenlijsten ingevuld, lichamelijk onderzoek verricht, sperma verzameld (verkregen door masturbatie) en bloed afgenomen (21 ml). Tijdens het tweede bezoek (ongeveer 30 min) wordt sperma verzameld en een medicatievragenlijst ingevuld.
- Study-controls komen één keer naar het ziekenhuis (45-60 minuten). Tijdens dit bezoek worden vragenlijsten ingevuld, lichamelijk onderzoek verricht, sperma verzameld (verkregen door masturbatie) en bloed afgenomen (21 ml).

\* Deel III of the study

Enzyme-controls komen 1 keer naar het ziekenhuis (ongeveer 30 min). Tijdens het bezoek wordt sperma verzameld (verkregen door masturbatie) en bloed afgenomen (8 ml).

Deelnemers hebben zelf geen direct voordeel bij deelname aan deze studie. De studie zal informatie opleveren over de effecten van MTX op de vruchtbaarheid van mannen en bijdragen aan een meer evidence based advies over het wel of niet continueren van MTX aan mannen met een kinderwens.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230  
Rotterdam 3015 CE  
NL

## Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230  
Rotterdam 3015 CE  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

#### SEMEN VALIDATION-CONTROLS

- \* mannen van 18 jaar of ouder
- \* In staat geïnformeerde toestemming te geven

#### BLOOD VALIDATION-CONTROLS

- \* mannen van 18 jaar of ouder
- \* Gebruik van methotrexaat gedurende ten minste 3 maanden voor inclusie (orale en subcutane toedieningsvormen toegestaan)
- \* In staat geïnformeerde toestemming te geven

#### CASES

- \* mannen van 18 jaar of ouder
- \* Gediagnosticeerd met een immuungemedieerde ziekte, zoals:
  - Reumatoïde artritis
  - Ongedifferentieerde artritis
  - Spondyloartropathie:

- \* Artritis psoriatica
- \* Ankyloserende spondylitis
- \* Reactieve artritis
- \* Enteropathische artritis
- \* Ongedifferentieerde spondylartropathie
- Juveniele idiopathische artritis
- Psoriasis
- Eczeem
- Ziekte van Crohn
- \* Methotrexaat naïeve patiënten: patiënten die gaan starten met een methotrexaat behandeling (orale en subcutane toedieningsvormen toegestaan) en die geen MTX hebben gebruikt in de 6 maanden voor inclusie
- \* Chronisch-MTX gebruikers: patiënten die ten minste 1 jaar onafgebroken behandeld worden met MTX in een dosering van gelijk of hoger dan 15 mg/week
- \* Bewezen vruchtbaarheid, d.w.z. de man heeft in het verleden een vrouw zwanger gemaakt (positieve zwangerschapstest) of heeft biologische kinderen (zelf-rapportage)
- \* In staat geïnformeerde toestemming te geven

#### STUDY-CONTROLS

- \* mannen van 18 jaar of ouder
- \* Bewezen vruchtbaarheid, d.w.z. de man heeft in het verleden een vrouw zwanger gemaakt (positieve zwangerschapstest) of heeft biologische kinderen (zelf-rapportage)
- \* In staat geïnformeerde toestemming te geven

#### ENZYME-CONTROLS

- \* Mannen van 18 jaar of ouder
- \* In staat geïnformeerde toestemming te geven

### **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

#### SEMEN VALIDATION-CONTROLS

- \* Gebruik methotrexaat, huidig of in het verleden
- \* Vasectomie
- \* Taalbarrière

#### BLOOD VALIDATION-CONTROLS

- \* Taalbarrière

#### CASES

- \* Ouder dan 55 jaar

- \* Bekende onvruchtbaarheid (zelfrapportage)
- \* Huidig gebruik van Methadon hydrochloride; Nitrofurantoin; Dapson; Paroxetine; Fluvoxamine maleate; Nifedipine; Colchicine; Cortison acetaat; Dexamethason; Methylprednison; Prednison (>7.5 mg/dag); Sulfasalazine; Triamcinolon hexacetonide; Busulfan; Chlorambucil; Cyclofosfamide; Dabrafenib; Degarelix; Fludarabine; Mercaptopurine; Procarbazine; Triptoreline; Vinblastine; Vinorelbine; Testosteron.
- \* Actieve seksueel overdraagbare aandoening (zelfrapportage)
- \* Actieve lagere urineweginfectie (zelfrapportage)
- \* Actieve infectie met Hepatitis B of C virus (zelfrapportage)
- \* Humaan immuundeficiëntie virus (HIV) infectie (zelfrapportage)
- \* Vasectomie
- \* Taalbarrière

#### STUDY-CONTROLS

- \* Ouder dan 55 jaar
- \* Bekende onvruchtbaarheid (zelfrapportage)
- \* Gebruik methotrexaat, huidig of in het verleden
- \* Huidig medicatiegebruik
- \* Actieve seksueel overdraagbare aandoening (zelfrapportage)
- \* Actieve lagere urineweginfectie (zelfrapportage)
- \* Actieve infectie met Hepatitis B of C virus (zelfrapportage)
- \* Humaan immuundeficiëntie virus (HIV) infectie (zelfrapportage)
- \* Vasectomie
- \* Taalbarrière

#### ENZYME-CONTROLS

- \* Vasectomie
- \* Taalbarrière

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                                                  |
|------------------|--------------------------------------------------|
| Type:            | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |
| Onderzoeksmodel: | Anders                                           |
| Toewijzing:      | Niet-gerandomiseerd                              |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd                          |
| Controle:        | Actieve controle groep                           |
| Doel:            | Behandeling / therapie                           |

## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestopt  
(Verwachte) startdatum: 22-02-2019  
Aantal proefpersonen: 105  
Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 30-07-2018  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 20-05-2019  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 02-07-2020  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 16-11-2021  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

## 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           | NL64218.078.18 |
| Ander register | NL8674         |