

Rol van inactief Follikel Stimulerend Hormoon in ovariële dysfunctie bij galactosemie

Gepubliceerd: 15-09-2006 Laatste bijgewerkt: 20-05-2024

1) Zijn vrouwen met prematuur ovarieel falen op basis van galactosemie in staat 17β-oestradiol te produceren na exogene Follikel Stimulerend Hormoon (FSH) en Luteïniserend Hormoon (LH) toediening (functioneel versuikerd)? 2) FSH glycaan (suiker)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Endocriene aandoeningen van de gonadale functie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31697

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Inactief FSH in galactosemie

Aandoening

- Endocriene aandoeningen van de gonadale functie
- Aangeboren metabolismestoornissen
- Ovarium- en eileideraandoeningen

Synoniemen aandoening

infertiliteit in galactosemie (aangeboren stofwisselingsziekte)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Galactosemie Onderzoek Fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: galactosemie, gonadotropinen, ovariële dysfunctie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel 1) Getracht wordt een 17bèta-oestradiol response te bewerkstelligen.

Normaal response wordt gedefinieerd als er verschil van 17bèta-oestradiol concentratie t.o.v. baseline (*E2) > 30 pg/ml (Fanchin et al. 1994).

Deel 2) FSH glycaan (suiker)structuren karakteriseren

Secundaire uitkomstmaten

Uitgangswaarden van FSH, LH, AMH (anti-Müllerian hormoon) en inhibine dienen als maat voor ovariële dysfunctie. Bij deze groep vrouwen zijn AMH en inhibine parameters niet goed onderzocht. Deze metingen kunnen ons inzicht in de pathogenese van ovarieel dysfunctie vergroten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Klassieke galactosemie is een aangeboren stofwisselingsziekte in de verwerking van galactose veroorzaakt door een deficiëntie van het enzym galactose-1-fosfaat uridyltransferase. Galactose zit voornamelijk in koemelk producten. Behandeling bestaat uit een levenslang galactose beperkt dieet (soja dieet).

De meeste vrouwen/meisjes met galactosemie hebben ondanks dieet behandeling ovariële dysfunctie. De mate van ovariële dysfunctie varieert van primaire tot secundaire amenorroe op basis van prematuur ovarieel falen (POF), en werd voor het eerst beschreven door Kaufman et al. 1981. In 75-90 % is er sprake van primaire amenorroe (Waggoner et al. 2000) en zijn vrouwen met galactosemie onvruchtbaar. Vruchtbaarheidsproblematiek wordt door vrouwelijke patiënten ervaren als het meest belastende probleem. Er is geen correlatie tussen

leeftijd van diagnose, diëtaire controle of biochemische instelling en ernst van ovariële dysfunctie.

Mogelijke mechanismen van ovariële dysfunctie in galactosemie: Tot op heden is het niet geheel duidelijk hoe deze ovariële dysfunctie ontstaat.

Recente inzichten laten zien dat bij galactosemie vrouwen inactief FSH aanwezig is:

- Kaufman et al. 1981, hebben bij een vrouw met galactosemie die zelf geen 17β-oestradiol maakte, exogeen FSH en LH toegediend waarna ze wel in staat was om 17β-oestradiol te maken.
- Menezo et al. 2004, rapporteerden een vrouwelijke galactosemie patiënt die een amenorroe had sinds de leeftijd van 19 jaar en die zwanger is geworden nadat zij gestimuleerd werd met exogene FSH.

Verdere ondersteuning voor de rol van inactief FSH in de ovariële dysfunctie komt ook uit de hoek van de primaire congenitale defecten in de glycosylering (CDG). Hier doet zich dit fenomeen ook voor.

- Ohzeki et al. 1993 hebben een meisje van ruim 14 jaar met ovariële dysfunctie behandeld met exogeen FSH en LH waarbij ook een 17β-oestradiol respons optrad.

FSH is net zoals andere hormonen een glycoproteïne (eiwit met suikerbomen). Bij klassieke galactosemie is er sprake van een abnormale glycosylering (versuikering) van glycoproteïnen. Glycaan structuren (suikers) op eiwitten zijn van essentieel belang voor de functie van deze glycoproteïnen.

Bij vrouwelijke galactosemie patiënten zou abnormaal versuikerd FSH aanwezig zijn dat een verhoogde affiniteit voor de FSH receptor heeft maar niet in staat is om cyclisch AMP te activeren en daardoor inactief is en als een antagonist werkt (Prestoz et al. 1997). Het eindresultaat hiervan is dat er geen vrouwelijk hormoon (17β-oestradiol) geproduceerd kan worden.

Onze hypothese is dat ovariële dysfunctie bij galactosemie vrouwen (deels) door inactief abnormaal versuikerd FSH veroorzaakt wordt.

Klinische relevantie: De meeste klassieke galactosemie vrouwen zijn niet in staat om spontaan zwanger te raken. Indien ovarium dysfunctie door inactief FSH veroorzaakt wordt kan toediening van exogene FSH een therapeutische optie zijn in geval van kinderwens. Het is daarom belangrijk om de mogelijkheid van ovariële dysfunctie door inactief FSH te onderzoeken. Indien deze complicatie van galactosemie door afwijkingen in de glycaan structuren veroorzaakt wordt, kan dit grote relevantie hebben voor het ophelderen van het onderliggende mechanisme van andere tot nu toe niet begrepen complicaties van deze ziekte.

Doel van het onderzoek

1) Zijn vrouwen met prematuur ovarieel falen op basis van galactosemie in staat 17β-oestradiol te produceren na exogene Follikel Stimulerend Hormoon (FSH) en Luteïniserend Hormoon (LH) toediening (functioneel versuikerd)?

2) FSH glycaan (suiker)structuren van deze vrouwen karakteriseren.

Onderzoeksopzet

Deel 1) Interventiestudie op de gehele populatie met voor-, tussen- en nametingen, en zonder parallelle controlegroep.

Deel 2) Basaal wetenschappelijk onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen worden behandeld met eenmaal daags een subcutane toediening van 150 resp. 225 eenheden Menopur (bevat FSH en LH; geregistreerd geneesmiddel die voor ovulatie-inductie binnen de voortplantingsgeneeskunde worden gebruikt) gedurende maximaal 20 dagen. Vòòr de eerste toediening en op dag 8, 10, 18 en 20 wordt bloed afgenomen middels vena punctie. Het betreft een afname van ongeveer 10 ml stolbloed per keer.

Inschatting van belasting en risico

Het merendeel van de vrouwen met galactosemie heeft een verminderde functie van de eierstokken en is onvruchtbaar. Tot op heden is niet duidelijk hoe deze ovariële dysfunctie ontstaat. Vruchtbaarheidsproblematiek wordt door vrouwelijke patiënten ervaren als het meest belastende probleem binnen hun ziektebeeld.

Indien bij deze studie een positief resultaat van de behandeling met FSH en LH gezien wordt is de behandeling van de vruchtbaarheidsproblematiek bij deze vrouwen een stap dichterbij. Het belang voor deze groep is dus groot.

Ondanks de maximale duur van 20 dagen, de injecties en de bloedafnames is de belasting voor de vrouwen relatief klein: de injecties en bloedafnames kunnen door de arts onderzoeker in de eigen omgeving plaatsvinden. In geval van klachten kan 24 uur per dag contact opgenomen worden met de arts-onderzoeker, die in contact staat met de klinici van de onderzoeksgroep.

Bijwerkingen van Menopur staan beschreven in paragraaf 7.2 van het protocol.

De deelnemers zullen na afloop van het onderzoek op de hoogte gebracht worden van de resultaten.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Ziekenhuis Maastricht

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht
Nederland

Wetenschappelijk

Academisch Ziekenhuis Maastricht

Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Nederland

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)

galactosemie
ovarium dysfunctie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

normale ovarium functie
gynecologische of endocrinologische tumoren

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 01-03-2007

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Menopur

Generieke naam: Menopauzagonadotrofine

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-09-2006

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-10-2006

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-02-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-03-2008
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-07-2008
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-07-2008
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2006-004766-13-NL
CCMO	NL14258.068.06