

De Cyclusstoornissen, Oligomenorroe en Amenorroe (COLA) Studie

Gepubliceerd: 27-09-2012 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Deze studie heeft diverse doelen voor het verrichten van onderzoek bij vrouwen met een WHO I, II of III status, waaronder het verlenen van uitvoerige zorg, het in kaart brengen van de algemene gezondheidstoestand, het bepalen van de beste...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON37641

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COLA

Aandoening

- Overige aandoening
- Endocriene aandoeningen van de gonadale functie
- Stoornissen menstruatiecyclus en uterusbloeding

Synoniemen aandoening

amenorroe, cyclusstoornissen, oligomenorroe

Aandoening

infertiliteit

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Voortplantingsgeneeskunde

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, De Cola studie wordt gefinancierd uit de eerste geldstroom van de divisie Vrouw & Baby. Daarnaast deels uit de Grant WKZ Fonds voor Child Health. Daarnaast is er addtionele funding voor genetica research vanuit het Erasmus MC voor GWAS PCOS en vanuit het NGI (Netherlands Genomics Initiative) en Global menopause SNP consortium voor GWAS POI.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Amenorroe, Cyclusstornissen, Oligomenorroe

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Het verbeteren van de nauwkeurigheid en reproduceerbaarheid van de diagnostische criteria van oligomenorroe en amenorroe (WHO klasse I, II, III).
2. Meer inzicht krijgen in de etiologische factoren van cyclusstornissen (alsmede metabole stoornissen en ethnische variatie).
3. Het inzicht vergroten in de gevolgen van cyclusstornissen op andere gezondheidsproblemen in de vrouw (waaronder botdichtheid, kwaliteit van leven en cardiovasculair risico).
4. Het identificeren van genetische factoren die geassocieerd zijn met oligomenorroe of amenorroe (gebruikmakend van zowel conventionele als de nieuwste moleculaire technologieën).
5. Lange termijn follow-up verwezenlijken met betrekking tot zwangerschap en gezondheid van geboren kinderen door uitgebreide (cross-sectionele) baseline data te verschaffen.
6. Lange termijn follow-up verwezenlijken met betrekking tot de gezondheid (oa cardiovasculair) van de vrouw/moeder door middel van het verschaffen van

uitgebreide baseline data.

Secundaire uitkomstmaten

1. Het identificeren van de periconceptionele gezondheidsstatus bij vrouwen met PCOS (CoPPer study; protocol 07-331, year 2007)
 - a. Voorspellen van zwangerschap bij vrouwen met PCOS.
 - b. Voorspellen van zwangerschapsrisico's in vrouwen met PCOS.
 - c. Zwangerschapsuitkomsten: de gezondheid van kinderen met PCOS moeders.
2. Cardiovasculair risicoprofiel inventarisatie
 - a. Cross-sectioneel bij alle vrouwen met WHO I,II of III status.
 - b. Follow-up van vrouwen met POI of PCOS (protocol in voorbereiding)
3. Evaluatie van kwaliteit van leven in vrouwen met WHO I, II of III status
 - a. Lifestyle (current protocol) en life style intervention (protocol in voorbereiding)
 - b. Inventarisatie van emotionele stressoren.
 - c. Seksueel functioneren.
4. Familie studies in vrouwen met POI of PCOS (ook in vorige protocollen 04-263 (jaar 2004) and 05-047 (jaar 2005))
 - a. "Genome wide linkage" analyses; ethnische variatie
5. Genetische studies in vrouwen met POI of PCOS (ook in vorige protocollen 04-263 (jaar 2004) and 05-047 (jaar 2005))
 - a. Kandidaat genen studies
 - b. "Single nucleotide polymorphism" (SNP) analyses door "genome wide association studies" (GWAS)
 - c. "Copy number variance" (CNV) analyses door GWAS.

d. Sequencing van het hele genoom.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vrouwen in de fertiele levensfase consulteren de gynaecoloog vaak vanwege cyclusstoornissen zoals oligomenorroe of amenorroe. Het merendeel van de vrouwen met een cyclusstoornis (+/- 80%) presenteert zich met chronische anovulatie tezamen met normale gonadotrofine serum concentraties en normale serum oestradiol concentraties. Normogonadotrope normo-oestrogene anovulatie wordt geclassificeerd als World Health Organisation (WHO) klasse II.

Polycysteus ovarium syndroom (PCOS) is een specifieke subgroep binnen de WHO II klasse. De diagnose PCOS kan worden gesteld indien ten minste twee van de volgende criteria aanwezig zijn: (i) oligo-/anovulatie, (ii) klinisch en/of biochemisch hyperandrogenisme, of (iii) polycysteuze ovaria bij echografie.

Cyclusstoornissen kunnen ook geassocieerd zijn met verhoogde gonadotrofines en hypo-oestrogenisme, passend bij een primair defect van de ovaria, wat geclassificeerd wordt als WHO klasse III. De meest typische vorm van een WHO III status is de menopauze. De menopauze wordt gedefinieerd als het permanent uitblijven van de menstruele cyclus vanwege depletie van de ovariële folliculaire reserve.

Gemiddeld genomen, treedt de menopauze rond 51-jarige leeftijd op, resulterend in een WHO III status. Echter in 10-15% van de vrouwen treedt de menopauze voor het 45e levensjaar op, en in 1-2% van de gevallen voor het 40e levensjaar (primaire ovariële insufficiëntie, POI). Ovariële folliculaire depletie of dysfunctie kan zelf voor de menarche optreden, zoals het geval is bij de meeste Turner (45,XO) patiënten. Dit fenomeen wordt ook wel primaire hypergonadotrope hypo-oestrogene amenorroe, of primair gonadaal falen genoemd.

De laatste groep vrouwen met een WHO III status bestaat uit vrouwen met dreigend (incipient) ovarieel falen (IOF) of transitioneel ovarieel falen (TOF). Bij deze vrouwen is de basale FSH concentratie verhoogd, tezamen met reguliere (IOF) of irregulaire (TOF) menstruele cycli voor 40-jarige leeftijd.

Tenslotte kunnen vrouwen met cyclusstoornissen ook een hypogonadotrope hypo-oestrogene status vertonen, WHO klasse I. Functionele hypogonadotrope amenorroe, ook wel hypothalamie amenorroe genoemd, is meestal reversibel en kan veroorzaakt worden door stressoren als excessief sporten, voedingstekorten (oa

anorexia nervosa) of psychologische factoren.

Doel van het onderzoek

Deze studie heeft diverse doelen voor het verrichten van onderzoek bij vrouwen met een WHO I, II of III status, waaronder het verlenen van uitvoerige zorg, het in kaart brengen van de algemene gezondheidstoestand, het bepalen van de beste benaderingswijzen/behandelingswijzen, het bepalen van het aanwezige cardiovasculair risico, en het verspellen van mogelijke complicaties (omtrekt zwangerschappen, kinderen en toekomstige gezondheidstoestand).

Deze doelen komen gedeeltelijk overeen met de doelen van de originele onderzoeksprotocollen van studies naar cyclusstoornissen (METC protocollen 04-263 and 05-047).

Tot nu toe hebben we de volgende data, serum en DNA verzameld volgens de METC protocollen 04-263 en 05-047:

- WHO II status: 998 vrouwen, waarvan 804 vrouwen met PCOS (81%)
- WHO III status: 1317 vrouwen, van wie 477 vrouwen met POI (36%), 392 vrouwen met IOF (30%), 227 vrouwen met TOF (17%), 105 vrouwen met vroege menopauze (8%), 68 vrouwen met slechte ovariële response (5%), en 48 vrouwen met hypergonadotrope primaire amenorroe (4%) (multicenter samenwerking)

De verzameling van deze data en samples heeft al tot vele publicaties vanuit onze groep geleid, met betrekking tot het fenotype en genotype van PCOS. Sinds het schrijven van de voorgaande studie protocollen is het echter duidelijk geworden dat er veel grotere cohorten nodig zijn van goed-gefenotypeerde patiënten om genetische studie uit te kunnen voeren waarbij er gekeken wordt naar kleine genetische variaties. Daarnaast moeten de resultaten gerepliceerd kunnen worden. Ook is er behoefte aan gecontinueerde cardiovasculaire follow-up en follow-up van kinderen met PCOS moeders. Dit kan alleen uitgevoerd worden indien er een grondige initiële screening wordt verricht.

Ondanks de associatie tussen het vroegtijdig uitvallen van de ovariële functie en korte termijn gezondheidsproblemen zoals verminderde fertiliteit en climacteriële problemen bij vrouwen met POI, bestaat er een gebrek aan zowel baseline als prospectieve follow-up data van cardiovasculaire aandoeningen, osteoporose, cognitie, emotioneel welbevinden en seksuele gezondheid. Bovendien is het mechanisme achter het ontstaan van cardiovasculaire aandoeningen bij vrouwen met POI onduidelijk. Tenslotte bestaat er een gebrek aan prospectieve follow-up data van harde klinische eindpunten om het huidige advies over hormoonsubstitutie bij vrouwen met POI te onderbouwen.

Wij zullen ons speciaal focussen op de cardiovasculaire gezondheid om een potentiële relatie met het optreden van vervroegde ovariële veroudering te onderzoeken.

Terwijl de associatie tussen PCOS en cardiovasculaire aandoeningen relatief beter begrepen wordt, zijn het cardiovasculaire risicoprofiel en cardiovasculaire incidenten niet bestudeerd in een Nederlandse populatie. Uit

recente studies, verricht door onze groep, is gebleken dat Nederlandse vrouwen met PCOS wellicht een ander risicoprofiel hebben in vergelijking tot andere (meestal Noord-Amerikaanse) studie populaties.

Daarnaast, is lange termijn follow-up geïndiceerd van deze vrouwen na de reproductieve levensfase, aangezien ongunstige hormonale, metabole en inflammatoire veranderingen kunnen persisteren na de menopauze in vrouwen met PCOS. Dit zal apart onderzocht worden in een andere studie waarvan het protocol nog in de voorbereidingsfase verkeerd.

Onderzoeksopzet

Het studie voorstel dat zich focust op de eerste, tweede en derde onderzoeksdoelen (zie hieronder bij primaire uitkomstmaten) is opgezet als een prospectieve cohort studie naar de karakteristieken wat betreft het fenotype en genotype van vrouwen met een WHO I, II of III status. Het COLA studie protocol komt hierin overeen met de vorige METC protocollen 04-263 en 05-047.

De studie wordt primair uitgevoerd in de afdeling Voortplantingsgeneeskunde, divisie Vrouw & Baby, Universitair Medisch Centrum Utrecht. Daarnaast zal er mogelijk samenwerking worden opgezet met de volgende centra voor de vrouwen met cyclus stoornissen (conform protocol 04-263): Erasmus Medisch Centrum (Rotterdam) en het VUmc Amsterdam.

Voor vrouwen met een WHO III status (conform protocol 05-047) zal gekeken worden naar potentiële samenwerking met Erasmus Medisch Centrum (Rotterdam), Medisch Centrum Alkmaar, Universitair Medisch Centrum Groningen, Universitair Medisch Centrum Leiden, Medisch Spectrum Twente (Enschede), Isala Klinieken (Zwolle), Universitair Medisch Centrum St. Radboud (Nijmegen), Amphia Ziekenhuis (Breda), Deventer Ziekenhuis, Catharina Ziekenhuis (Eindhoven), Amsterdam Medical Center, Universitair Medisch Centrum Maastricht.

Indien samenwerking met deze centra bevestigd kan worden zullen de noodzakelijke documenten middels een addendum worden toegevoegd.

Inschatting van belasting en risico

Met deze observationele studie zijn we voornemens om fenotypische en genetische factoren te identificeren die gerelateerd zijn aan het fenotype en de pathofysiologie van cyclusstoornissen. Bovendien hebben we als doel voorspellende modellen te ontwerpen voor ovariële veroudering, cyclusstoornissen en toekomstige zwangerschapskansen. De resultaten zullen niet individueel worden geïnterpreteerd, wat ervoor zorgt dat de patiënt zelf geen direct profijt heeft van studie participatie. Vrouwen met cyclusstoornissen kunnen echter wel degelijk van deze studie profiteren, aangezien de studie onder meer als doel heeft de nog onbekende etiologie achter deze aandoeningen te ontrafelen. Kennis van de etiologie van deze aandoeningen kan helpen identificeren of de kinderen van de patiënten in de toekomst mogelijk ook at

risk zijn om soortgelijke aandoeningen te ontwikkelen.

De last die participatie met zich meebrengt zal voornamelijk bestaan uit het invullen van een vragenlijst en het extra afstaan van twee buisjes bloed, wanneer er bloed wordt afgenomen tijdens de routine medische zorgverlening. Venapunctie wordt over het algemeen gezien als een minimaal invasieve procedure, met verwaarloosbaar risico.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

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

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

WHO I

Hypogonadotrope hypo-oestrogene status (voorheen: hypothalame amenorroe)

1. Laag tot normaal serum FSH

2. Lage serum concentratie oestradiol. ;WHO II

1. Amenorroe of oligomenorroe (gemiddelde cyclusduur > 35 dagen gedurende de laatste 6 maanden).

2. Normale serum FSH concentraties (<12 IU/L)

3. Afwezigheid van andere oorzaken van de cyclusstoornis, inclusief: normale prolactine concentraties (<1.0 IU/L), normale TSH concentraties (0.2 * 4.2 mU/L), afwijkingen bij echografie. ;Bij vrouwen met een WHO II-status wordt de diagnose PCOS gesteld indien tenminste 2 van de volgende criteria aanwezig zijn:

1. Oligo-/anovulatie

2. Klinisch en/of biochemisch hyperandrogenisme

3. Polycysteuze ovaria bij echografie.;WHO III

1. POI: gedefinieerd als secundaire amenorroe voor de leeftijd van 40 jaar en basaal FSH > 40 IU/L.

2. IOF: gedefinieerd als normale ovulatoire cycli met verhoogd basaal FSH (>12 IU/L) optredend voor het 40ste levensjaar.

3. TOF: gedefinieerd als irregulaire cycli met verhoogd basaal FSH (>12 IU/L) optredend voor het 40ste levensjaar.

4. Slechte ovariële respons: gedefinieerd als minder dan 4 verkregen oöcyten, of annuleren bij afwezigheid van follikel groei na ovariële hyperstimulatie met 300 IU gonodotrofines.

5. Vervroegde menopauze: menopauze die optreedt tussen 40-45 jarige leeftijd.

6. Hypergonadotrope primaire amenorroe: primaire amenorroe met verhoogd basaal FSH (>12 IU/L).;Wanneer een familiale component geïdentificeerd kan worden vanuit de familie anamnese (* 3 aangedane familieleden), worden de eerste en tweedelijns familieleden benaderd voor deelname aan de genetische screening. (for procedure; see question F1)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Leeftijd jonger dan 12 jaar.

- Vrouwen met een reguliere menstruele cyclus, met uitzondering van vrouwen met verhoogde basale FSH concentraties. (IOF)

- Hypergonadotrope primaire amenorroe veroorzaakt door vroege ontwikkelingsstoornissen resulterend in afwezigheid van de ovaria en syndroom van Swyer (XY).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 4000

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Afgewezen

Datum: 27-09-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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

CCMO

ID

NL40437.041.12