

Het effect van een lage dosis transdermaal 17- β -estradiol met ritmische toediening op botturnover markers bij postmenopauzale vrouwen

Gepubliceerd: 27-03-2023 Laatste bijgewerkt: 18-01-2025

Het doel van het onderzoek is om het effect van een lage dosis ritmisch transdermaal 17- β -estradiol op serum P1NP (marker for botopbouw) en CTX (marker voor botafbraak) te bepalen, en dit te vergelijken met een continue lage dosis 17- β -...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53396

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REBEL

Aandoening

- Overige aandoening
- Botafwijkingen (excl. congenitaal en breuken)

Synoniemen aandoening

Voorkómen van botontkalking

Aandoening

preventie osteoporose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bot turnover markers, hormoonsubstitutietherapie, oestrogeen, postmenopauze

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van het onderzoek is de interactie tussen de behandeling met oestrogeen en tijd op serum P1NP waarden. (Is de verandering over de tijd verschillend tussen de verschillende groepen)

Secundaire uitkomstmaten

Het secundaire eindpunt van het onderzoek is de interactie tussen de behandeling met oestrogeen en tijd op serum CTX waarden. (Is de verandering over de tijd verschillend tussen de verschillende groepen)

Een ander secundair eindpunt is het verschil tussen groepen in verandering van glucose, insulineaarden en leversteatose (CAP score) tussen de baseline waarde en na de behandeling met oestrogeen na 16 weken.

Slaap kwaliteit, chronotype en menopauze klachten adhv PSQI en MCTQ en Greene Climacteric Scale vragenlijsten op baseline en na 16 weken.

In een subgroep: de effecten van ritmisch 17-beta-estradiol vergeleken met lage

dosis en standaard dosis estradiol op transcriptieniveau (ChipSeq en RNA seq analyse)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Uw botten veranderen steeds. Er wordt steeds bot afgebroken en weer nieuw bot gemaakt. Als we ouder worden, wordt er meer bot afgebroken en minder bot aangemaakt. Dit is normaal. Wanneer er extra veel bot afgebroken wordt en weinig opgebouwd, dan heet dit botontkalking. Mensen met botontkalking hebben meer kans op botbreuken. Daarom is er soms een behandeling met medicijnen nodig om de botten sterker te maken.

Het vrouwelijke geslachtshormoon oestrogeen remt afbraak van bot. Na de overgang wordt er veel minder oestrogeen aangemaakt. Daarom bestaat er na de overgang een hoger risico op botontkalking. Botontkalking kan worden voorkómen met medicijnen, bijvoorbeeld met natuurlijke oestrogenen. Als oestrogenen worden voorgeschreven om botontkalking te voorkomen na de overgang, dan wordt er gewoonlijk een vaste dosis voorgeschreven door de arts.

Maar tijdens de menstruatiecyclus veranderen hormoonspiegels steeds. Ook de hoeveelheid oestrogeen in het bloed verandert steeds tijdens de menstruatiecyclus. Tijdens de menstruatiecyclus is oestrogeen eerst twee weken laag en daarna 2 weken hoger. We willen met dit onderzoek achterhalen of het, ook ná de overgang, beter is om eerst 2 weken een lage dosis oestrogeenpleisters te geven en daarna 2 weken een hogere dosis oestrogeenpleisters te geven om de botten sterker te maken.

Naast de effecten van oestrogeen op bot, reguleert oestrogeen ook de glucosehuishouding en het energieverbruik. Oestrogeen tekort na de menopauze leidt tot een toename van buikvet, veranderde insuline sensitiviteit en insuline secretie. Een meta-analyse toonde dat hormoonsubstitutie therapie met oestrogeen voordelige effecten had op insuline resistentie en nuchtere glucosewaarden bij postmenopauzale vrouwen. Orale hormoonsubstitutie therapie had meer voordelige effecten dan de transdermale vorm, maar de transdermale vorm werd alleen in een continue dosis gegeven en niet in een fysiologische dosis. Onze hypothese is dat ritmisch transdermaal oestrogeen meer effect op de glucosehuishouding zal hebben dan de continue vorm.

De toename van buikvet bij oestrogeen tekort komt deels door het effect van oestrogeen op het (buik)vetweefsel. Oestrogeen therapie bij postmenopauzale vrouwen zorgt voor verlaagde expressie van genen die betrokken zijn bij lipogenese (bijv. LPL en FAS). Echter is het onbekend wat de effecten van ritmisch 17-beta-estradiol zijn op transcriptie niveau. We zullen ChipSeq en RNA seq analyses uitvoeren om het effect van ritmisch 17-beta-estradiol versus lage-dosis en standaard-dosis 17-beta-estradiol op de transcriptionele

regulatie van subcutaan vetweefsel te bepalen.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om het effect van een lage dosis ritmisch transdermaal 17-beta-estradiol op serum P1NP (marker for botopbouw) en CTX (marker voor botafbraak) te bepalen, en dit te vergelijken met een continue lage dosis 17-beta-estradiol en de standaard-dosis 17-beta-estradiol.

a. Oestrogeen in ritmische doseringen (elke maand 2 weken een lage dosis oestrogenen en 2 weken een normale dosis oestrogenen),

Of:

b. Een vaste lage dosis aan oestrogeen.

Of:

c. De standaarddosis aan oestrogeen. Dit is hoe het medicijn gewoonlijk wordt gebruikt om botontkalking te voorkómen.

We meten welke behandeling het beste werkt door het P1NP-gehalte (bloedwaarde voor botopbouw) en CTX-gehalte (bloedwaarde voor botafbraak) in het bloed te bepalen. Dit onderzoek draagt bij aan een verbeterd begrip van de fysiologische effecten van oestrogeen op botturnover bij postmenopauzale vrouwen. Ook leidt dit onderzoek tot nieuwe inzichten om osteoporose beter te kunnen voorkómen.

Onderzoeksopzet

Het betreft een gerandomiseerd (niet-geblindeerd) onderzoek welke 16 weken duurt. De deelnemers worden behandeld met 17-beta-estradiol pleisters.

De deelnemers worden gerandomiseerd in 1 van deze 3 groepen:

a. Oestrogeen in ritmische doseringen (4 weekse cyclus van 2 weken 25ug/24u transdermaal 17-beta-estradiol, gevolgd 2 weken 50ug/24u transdermaal 17-beta-estradiol). De pleister moet 2 keer per week gewisseld worden

Of:

b. Een vaste lage dosis aan oestrogeen (pleister 25ug/24u, 2x per week verwisselen).

Of:

c. De standaarddosis aan oestrogeen (pleister 50ug/24u, 2x per week verwisselen). Dit is hoe het medicijn gewoonlijk wordt gebruikt om

botontkalking te voorkómen.

Het is nodig om elke 2 weken bloed af te nemen. In totaal wordt er 10 keer bloed geprikt tijdens het onderzoek (inclusief de screening).

Tijdens de behandeling krijgen de deelnemers ook progesteron capsules ter bescherming van het baarmoederslijmvlies (endometrium). Dosering: 100mg 1 maal daags.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep 1 krijgt 2 weken een halve oestrogeen pleister (25 microgram per 24 uur), gevolgd door 2 weken een hele pleister (50 microgram per 24 uur). De pleisters worden 2 keer per week verwisseld. Dit wordt vier keer herhaald waardoor de totale behandeling 16 weken duurt. Groep 2 krijgt een halve oestrogeen pleister (25 microgram per 24 uur) die 2x per week verwisseld moet worden, gedurende 16 weken. Groep 3 krijgt een hele oestrogeen pleister (50 microgram per 24 uur) die 2x per week verwisseld moet worden, gedurende 16 weken. Alle drie de groepen krijgen ook een behandeling met progesteron tabletten. Er moet dagelijks 1 progesteron tablet worden ingenomen in de avond. Progesteron beschermt het baarmoederslijmvlies.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke ongemakken:

Aan het begin van het onderzoek vindt er een screening plaats. Er wordt dan gevraagd naar uw voorgeschiedenis en medicatiegebruik. Ook wordt uw lengte, gewicht en bloeddruk gemeten en er wordt bloed geprikt (4 buisjes) er wordt een orale glucose tolerantie test gedaan en er wordt een echo van de lever gemaakt (fibrosan).

U vult daarnaast nog 2 vragenlijsten in over uw kwaliteit van slaap.

Tijdens het onderzoek krijgt u medicatie en wordt er bloed bij u afgenomen. Er wordt om de week bloed afgenomen (in totaal 9 keer).

Tijdens de behandeling krijgt u een controle afspraak na 8 weken en na 16 weken met de onderzoeksarts. Na 16 weken wordt er nog een keer een echo van de lever gemaakt (fibrosan) en wordt er opnieuw een orale glucose tolerantie test gedaan.

Voordelen: Meedoen met het onderzoek kan ervoor zorgen dat uw botten iets sterker worden. Maar 16 weken behandelen is te kort om een grote verandering teweeg te brengen. Als u overgangsklachten heeft, dan kunnen deze minder worden tijdens de behandeling. Er zijn geen andere voordelen voor u op korte termijn, maar op de lange termijn helpt u mee om een betere behandeling om botontkalking te voorkomen. Tijdens het onderzoek worden er alleen natuurlijke hormoonpreparaten gebruikt.

Nadelen: U kunt bijwerkingen krijgen van de behandeling. U kunt last hebben van

jeuk of uitslag op de plek waar u de pleister heeft aangebracht, ook kunt u last hebben van veranderende stemming, hoofdpijn of migraine, misselijkheid, vaginaal bloedverlies en gevoelige borsten. oestrogeen pleisters leidt en niet tot een verhoogd risico op trombose. Ook is er geen verhoogde kans op het krijgen van kanker bij het gebruik van oestrogeen pleisters als u dit minder dan 1 jaar gebruikt.

Vetbiopt: Deelnemers zullen wat pijn ervaren bij het aanbrengen van de lokale verdoving middels subcutane injectie met lidocaine. Daarna is de procedure pijnloos. Er zal na de procedure een subcutaan hematoom ontstaan op de plek van de punctie. Mogelijke complicaties zijn bloedingen en lokale infectie op de plek van de punctie.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Postmenopauzaal, gedefinieerd als: laatste menstruatie meer dan 12 maanden geleden, en FSH>30 IU/L
- Laatste menstruatie < 10 jaar geleden
- Leeftijd 45-60 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Contra-indicatie voor oestrogeen of progesteron therapie: (Verdenking) borstkanker, (verdenking) endometriumcarcinoom, (verdenking) veneuze thromboembolie, (verdenking) coronaire hartziekten (e.g. myocardinfarct, angina pectoris), erfelijke of verworven trombofilie, leveraandoening, onbehandelde endometrium hyperplasie, abnormale vaginale bloeding, porfyrie, onbehandelde of ernstige hypertensie)
- Eerstegraads familielid met erfelijke trombofilie of met veneuze tromboembolie in het verleden vóór de leeftijd van 60 jaar
- Hysterectomie
- Vroegtijdige menopauze (laatste menstruatie <40 jaar)
- Hormonale anticonceptie gebruik of hormoonsubstitutie therapie in de afgelopen 12 maanden
- Overgevoeligheid voor de bestanddelen van de estradiol pleister of progesteron tabletten
- (Verdenking op) klinische relevante metabole ziekte, endocrinologische aandoening, leveraandoening, nierziekte, cardiovasculaire of gastrointestinale ziekte, longziekte, botaandoening of beenmerg aandoening, vitamine D deficientie (<30nmol/L)
- Recente fractuur (<12 maanden geleden)
- BMI <20 of BMI ≥30 kg/m²
- Gebruik van medicatie dat het botmetabolisme kan beïnvloeden, met uitzondering van gebruik van paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylzuur en topicale medicatie.
- Voor vetbipt: gebruik van anticoagulantia, lidocaine allergie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	19-07-2023
Aantal proefpersonen:	48
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	17-beta-estradiol
Generieke naam:	System
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	progesteron
Generieke naam:	uterogestan
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2023

Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2022-003866-19-NL
CCMO	NL83336.018.23