

Gonadale functie en vruchtbaarheid bij kinderen met de ziekte van Hodgkin die behandeld worden volgens het EuroNet-PHL-C2 protocol (= standaard behandeling in Europa)

Gepubliceerd: 30-11-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Deze studie onderzoekt of het nieuwe C2 protocol schadelijk is voor de vruchtbaarheid van jongens en meisjes en vergelijkt hierbij de verschillende behandelarmen. Bij meisjes wordt de eicelvoorraad onderzocht door het meten van hormonale spiegels in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Gonadotrofine- en geslachtshormoonveranderingen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON54649

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fertility study EuroNet-PHL-C2 protocol

Aandoening

- Gonadotrofine- en geslachtshormoonveranderingen

Synoniemen aandoening

gonadale functie, vruchtbaarheid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: funding door KiKa

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: (vroegtijdige) menopauze, Hodgkin lymfoom, late effecten, vruchtbaarheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Anti-Mullerian hormoon (AMH) is de primaire uitkomstmaat in meisjes. Serum AMH (gecorrigeerd voor de leeftijd, aangezien AMH stijgt met de leeftijd gedurende de puberteit (16)) SD Z scores voor behandeling zullen worden vergeleken met die 2 jaar na de Hodgkin behandeling.

Dit zal tevens voor de verschillende behandelarmen gedaan worden om het verschil in gonadotoxiciteit tussen de verschillende behandelarmen te onderzoeken.

In jongens zal als primaire uitkomstmaat de total motile sperm count (TMSC) gebruikt worden. TMSC, total motile sperm count = volume van het ejaculaat (ml) x sperma concentratie x motiliteit in % (31).

Secundaire uitkomstmaten

In meisjes zullen gegevens over de menstruele cyclus (amenorrhea en veranderingen in de menstruele cyclus worden gebruikt als secundaire uitkomstmaten.

In jongens, de ratio van Inhibine B (in pg/ml) en FSH (in U/l) zal dienen als secundaire uitkomstmaat.

Overige uitkomstmaten

In meisjes zullen zowel het ovarieel volume als ook de uterus dimensies (max lengte en max breedte) retrospectief gemeten worden op de MRI's die werden gemaakt in het kader van patiëntenzorg. Bij jongen zal het testis volume gemeten worden.

Ervaring en tevredenheid van ouders en patiënten met betrekking tot counseling over vruchtbaarheid wordt verzameld via een vragenlijst die verstuurd wordt aan een deel van de patiënten (in Nederland geïnccludeerd en geeft toestemming voor vragenlijstonderzoek) tijdens de follow-up

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De overleving van kinderen met de ziekte van Hodgkin is de laatste jaren sterk gestegen en met de huidige behandeling met chemotherapie en bestraling geneest meer dan 90 %. Meer en meer wordt echter duidelijk dat deze survivors vaak late effecten hebben van de behandeling. Zo krijgen sommige survivors een 2e tumor, of krijgen ze te maken met onvruchtbaarheid of vervroegde overgang. Deze late effecten hebben een grote invloed op de kwaliteit van leven. Om deze late effecten te verminderen zijn de laatste jaren de behandelprotocollen voor de ziekte van Hodgkin waar mogelijk aangepast: Procarbazine is vervangen door het minder schadelijke Dacarbazine en er wordt minder gebruik gemaakt van bestraling. Om het optreden van 2e maligniteiten verder terug te dringen onderzoekt het nieuwe Hodgkin-C2 protocol of de hoeveelheid bestraling nog verder verminderd kan worden door een intensievere chemotherapie. Maar mogelijk heeft dit weer een negatieve invloed op de vruchtbaarheid.

Doel van het onderzoek

Deze studie onderzoekt of het nieuwe C2 protocol schadelijk is voor de vruchtbaarheid van jongens en meisjes en vergelijkt hierbij de verschillende behandelarmen. Bij meisjes wordt de eicelvoorraad onderzocht door het meten van hormonale spiegels in het bloed en wordt gekeken naar de menstruele cyclus. Bij

jongens wordt de kwaliteit van sperma voor de behandeling vergeleken met dat van na de behandeling; ook worden er hormonen in het bloed gemeten. Op MRI scans die gemaakt worden in het kader van patiëntenzorg (stagering en respons-evaluatie) zal retrospectief de maat van de uterus, ovaria en testes gemeten worden. Daarnaast wordt onderzocht welke technieken gebruikt worden om de vruchtbaarheid te behouden en hoe vaak. Ter evaluatie en verbetering van de huidige fertiliteitszorg in Nederland, wordt de patiënt- en ouder tevredenheid over fertiliteitcounseling geëvalueerd middels vragenlijst onderzoek.

Als er aangetoond wordt dat het nieuwe Hodgkin protocol schadelijk is voor de vruchtbaarheid, heeft dit gevolgen voor toekomstige patiënten. Patiënten met een verhoogde kans op verminderde vruchtbaarheid en hun ouders kunnen beter geïnformeerd worden over de effecten van Hodgkin behandeling op de vruchtbaarheid en over methoden die gebruikt kunnen worden om de vruchtbaarheid te behouden. Indien een verminderde ovariële reserve aangetoond wordt bij meisjes die behandeld zijn voor de ziekte van Hodgkin, kan uitgelegd worden dat ze vervroegd in de overgang kunnen komen; bij deze meisjes kan bovendien oocyt cryopreservatie overwogen worden. Indien blijkt dat de vruchtbaarheid bij jongens verminderd is na Hodgkin behandeling, kan verwezen worden voor counseling en eventueel toekomstige behandeling bij een vruchtbaarheids-specialist.

Onderzoeksopzet

Algemene studieopzet en studiepopulatie Deze studie is opgezet als een Europese, multi-center, prospectieve, observationele cohortstudie, in kinderen behandeld voor klassiek Hodgkin lymfoom volgens het EuroNet-PHL-C2 protocol tussen 2017 en 2027. Alle kinderen, gediagnosticeerd met Hodgkin lymfoom voor de leeftijd van 18 jaar en behandeld volgens het dit Europese Hodgkin protocol kunnen deelnemen aan de studie na goedkeuring van de ethische commissie van het betreffende land. De studie zal worden gestart in Nederland en België* en vervolgens uitgerold in Tsjechie*, Oostenrijk en Duitsland. Om alle follow-up metingen van deze studie (zie tabel 1) uit te kunnen voeren, zal de patiënten inclusieperiode vijf jaar bedragen (2017-2021). Verwacht wordt dat ongeveer 700 patiënten in aanmerking zullen komen in deze 5 jaar, op basis van aantal patiënten gediagnosticeerd per land: Nederland: 27 patiënten per jaar, België* 11 patiënten/jaar, Duitsland 140 patiënten/jaar, Tsjechie* 23 patiënten/jaar en Oostenrijk 20 patiënten/jaar. Met een participatie van ongeveer 50% verwachten we ongeveer 300 nieuw gediagnosticeerde patiënten te includeren. Het aantal sperma monsters dat geanalyseerd zal kunnen worden, bedraagt echter naar verwachting minder dan 150, aangezien prepuberale jongens geen semen sample zullen kunnen produceren; bovendien zullen niet alle jongens die wel een semen sample willen inleveren hiertoe in staat zijn; het geschatte % van de jongens dat sperma voor analyse zal inleveren wordt geschat op ongeveer 30%. Voor deelname aan de huidige studie zal schriftelijk informed consent worden gevraagd. Deelname aan de studie vereist geen extra bezoeken voor de patiënten en hun ouders aan het ziekenhuis. Gegevensverzameling

Relevante klinische gegevens van alle kinderen die volgens het protocol EuroNET-PHL-C2 worden behandeld worden verzameld door de deelnemende behandel centra in ongeveer 20 verschillende Europese landen met behulp van CRFs. Deze gegevens worden ingevoerd en opgeslagen in een centrale databank in het centrale EuroNet trial office in Leipzig; de infrastructuur hiervoor bestaat al sinds het vorige behandel protocol voor M Hodgkin (EuroNet-PHL-C1). De EuroNet-PHL-C2 database bevat alle klinische gegevens, zoals behandelend centrum, geboortedatum, geslacht, datum van diagnose, stadiering van de ziekte, plaats primaire tumor en overige betrokken regio's (lymfeklieren alsook extra nodale betrokkenheid), behandel arm (1,2 of 3), randomisatie groep, gedetailleerde gegevens over de behandeling (chemotherapie per cyclus: de data en de doses van elke cytostaticum toegediend, bestraling: dosis en locatie) , evt. data van recidief en tweede maligniteiten, medische voorgeschiedenis, toxiciteit/complicaties. Verder zullen MRI's van kinderen opgeslagen worden bij het centrale EuroNet-PHL trial office, Universiteit Leipzig, voor centrale review van de response beoordeling van de behandeling van het Hodgkin lymfoom (EuroNet-PHL-C2-protocol). Voor de huidige studie zullen relevante klinische gegevens van alle patie*nten worden gee*xtraheerd uit de centrale databank van het EuroNet-PHL-C2 trial office. Relevante gegevens betreffen: • Behandelend centrum en land, geboortedatum, geslacht • diagnose, de stadie*ring, tumor site en regio's betrokken (nodaal en extra-nodaal) • behandel arm (1,2 of 3), randomisatie groep, gedetailleerde gegevens van de behandeling (chemotherapie per cyclus: de data en de doses van toegediende cytostatica; RT: dosis per plaats bestraald) • data van eventueel recidief en tweede maligniteiten • medische voorgeschiedenis Verder zullen additionele data voor deze studie wordt verzameld door de lokale champions/behandelende kinderoncologen van de centra die deelnemen aan de fertility studie door middels van CRF's, vanaf diagnose tot 5 jaar post-diagnose of de leeftijd van 18 jaar (T5, zie tabel 1). Gegevens zullen worden verzameld tijdens de reguliere bezoeken in het kader van de patie*ntenzorg. CRF's over meisjes zal informatie bevatten betreffende: • menstruele cyclus (menarche ja/nee, lengte en regelmaat van de menstruele cyclus) • gebruik van hormonale anticonceptie (indien ja, type, de dosis en de frequentie zal worden geregistreerd) • GnRH-a co behandeling (indien ja, type, de dosis en de frequentie zal worden genoteerd) • menopauzale status van de moeder, en de leeftijd waarop de menopauze optrad, indien van toepassing. • lengte, gewicht, pubertijdsstadium volgens de criteria van Tanner • roken, het drinken van alcohol, • of ovariopexy (indien bestraling op de bekken regio nodig was) werd uitgevoerd, • of ovarie*le cortex of eicellen zijn geoogst voor cryopreservatie (ja/nee, zo nee: waarom niet), Voor jongens zullen gegevens worden verzameld op dezelfde manier omtrent • lengte, gewicht, pubertijdsstadium volgens Tanner inclusief testes volume gemeten met de Prader orchidometer, • roken, het drinken van alcohol, • of sperma werd ingevroren voor de Hodgkin behandeling en als niet (terwijl sprake is van Tanner stadium 4 en/of testes volume > 15 ml gemeten met de Prader orchidometer), waarom niet. Deze gegevens worden verzonden naar het VU medisch centrum en anoniem opgeslagen in de statistische (SPSS) database. Om gegevens te kunnen herleiden naar een specifiek persoon, zal gebruik gemaakt worden van een

persoons-identificatie code lijst, die op veilige wijze zal worden geborgd door de hoofdonderzoeker. Bloed samples Er zal wat extra bloed van zowel jongens als meisjes worden afgenomen tijdens de reguliere bezoeken aan de behandelend kinderoncoloog. Dit zal gedaan worden op verschillende momenten om zo het verloop van verschillende parameters in de tijd te kunnen vergelijken alsook het verschil tussen de behandel armen (voor meet momenten, zie tabel 1). Bij meisjes zal er maximaal 14 ml extra bloed worden afgenomen voor bepaling van anti-Mullerian hormone (AMH); timing in de menstruele cyclus indien van toepassing zal worden gedocumenteerd. Bij de jongens zal tevens maximaal 14 ml extra bloed afgenomen worden om serum inhibine B en FSH te kunnen meten. Bloed voor AMH (alleen in meisjes) en FSH en inhibine B (bij jongens) moet worden afgenomen in een stol-buis. Lokaal zal het bloed afgedraaid worden en opgeslagen bij -20 ° C om vervolgens in batch naar VUmc getransporteerd te worden voor centrale bepaling van de monsters. Ovarieel volume, afmetingen van de baarmoeder en testis volumina zullen achteraf gemeten worden op MRI's welke werden gemaakt in het kader van patie*ntenzorg. Deze MRI's zijn opgeslagen in het centrale EuroNet-PHL trial office in Leipzig (voor centrale review van de respons evaluatie van de behandeling. Sperma analyse Aan alle jongens die lichamelijk en emotioneel in staat zijn een sperma monster te kunnen produceren zal gevraagd worden op drietijdspunten een sample in te leveren (voor Hodgkin behandeling, na 2 jaar en 5 jaar na de diagnose Hodgkin; zie tabel 1). Sperma-analyse wordt lokaal uitgevoerd op vers sperma. Volgens de WHO criteria zal sperma volume, concentratie als ook motiliteit bekeken worden. Onder verstoorde sperma kwaliteit wordt verstaan; hypospermia (volume <1.5 ml), oligozoospermie (sperma concentratie <15 x 10⁶/ml), Asthenozoospermie (sperma met voorwaartse motiliteit <32%), en theratozoospermia (sperma met normale morfologie <4%). Totale motile sperm count (TMSC) zal berekend worden door het monstervolume te vermenigvuldigen met de concentratie en het % goed beweeglijk spermatozoen (31), aangezien dit kan worden beschouwd als de beste indicator van mannelijke sub/infertiliteit. Vragenlijst naar fertiliteitscounseling en fertiliteitspreservatie Een deel van de patienten (geincludeerd in Nederland, die informed consent afgeven voor deelname aan dit vragenlijstonderzoek) zal een vragenlijst ontvangen tijdens de follow-up. De vragenlijst is gericht aan de ouders van de patient, waarin vragen gesteld worden over: - fertiliteitscounseling (is er een counselingsgesprek geweest en indien ja: wat was de timing hiervan, met wie was dit gesprek (arts/verpleegkundig specialist/gynaecoloog of uroloog) - fertiliteitspreservatie (is er een behandeling voor vruchtbaarheidsbehoud aangeboden en indien ja: is de behandeling ook uitgevoerd) - deelname van het kind aan het gesprek over vruchtbaarheid, is het kind betrokken geweest tijdens een eventuele beslissing over een behandeling voor vruchtbaarheidsbehoud - tevredenheid en ervaring van counseling: is er voldoende en begrijpelijke informatie gegeven Kinderen die minimaal 12 jaar oud waren op het moment van diagnose worden ook uitgenodigd om een vragenlijst in te vullen. Er wordt gevraagd of kinderen een gesprek over vruchtbaarheid kunnen herinneren en indien ja: hoe ze dit vinden. Ook wordt er gevraagd of er zorgen zijn (of waren) met betrekking tot vruchtbaarheid. Er zijn twee verschillende versies van de vragenlijsten (voor ouders van

meisje/jongen). De vragenlijst wordt op 1 moment uitgestuurd (in 2023), de meeste kinderen zijn dan ongeveer 1.5-3 jaar na diagnose/behandeling. Een full-time onderzoeker (PhD student) zal worden aangesteld voor een periode van vier jaar. Onder supervisie van de PI's, zal deze onderzoeker de studie coördineren en uitvoeren.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie zal worden uitgevoerd bij kinderen met de ziekte van Hodgkin die behandeld worden volgens het Europese EuroNet-PHL-C2-protocol. Dit Hodgkin behandel-protocol streeft naar een vermindering van het gebruik van radiotherapie met als doel het terugdringen van secundaire maligniteiten, door intensivering van het gebruik van potentieel gonadotoxische chemotherapie. Het is onbekend of het gebruik van intensievere chemotherapie zal leiden tot (toename van) gonadale schade. Dit is met name relevant aangezien de meerderheid van Hodgkin patiënten de ziekte overleeft.

Deze studie is opgezet als een Europese multi-center, prospectieve, observationele studie. Gegevens zullen verzameld worden voor, tijdens en na de Hodgkin behandeling en steeds tijdens de reguliere controles in het ziekenhuis. Het risico van deelname aan de huidige studie kan als verwaarloosbaar worden beschouwd en de belasting voor de patiënt laag. Er wordt slechts een kleine hoeveelheid extra bloed afgenomen tijdens de reguliere bloed controles (max 1-2 ml per monster, maximaal 7 monsters).

We verwachten niet dat het verzoek om een tweede/derde sperma monster te produceren twee/vijf jaar na diagnose veel stress bij jongens op zal leveren. De vragenlijst die gaat over fertiliteitscounseling wordt verstuurd aan een deel van de ouders en patiënten (Nederlandse inclusies die toestemming geven om deel te nemen aan het vragenlijstonderzoek) betreft een korte vragenlijst met voornamelijk multiple choice vragen. De vragen kunnen als persoonlijk worden beschouwd, aangezien de vragen gaan over tevredenheid en eigen ervaringen. Patiënten of ouders mogen vragen overslaan als ze deze niet willen beantwoorden. Het invullen van de vragenlijst duurt naar verwachting ca 10-15 minuten voor ouders en maximaal 5 minuten voor kinderen.

Deze studie zal het overall, en behandeling arm specifieke, gonadotoxisch potentieel van het EuroNET-PHL-C2 protocol voor de behandeling van Hodgkin lymfoom in Europa in zowel jongens als meisjes duidelijk maken, en leiden tot informatie welke Hodgkin patiënten een verhoogd risico hebben op gonadale schade. Gonadale schade en verminderde vruchtbaarheid bij kinderkanker survivors zijn geassocieerd met een verminderde kwaliteit van leven. De frequentie van verschillende methoden die worden toegepast als co-behandeling bij meisjes voor het behoud van de vruchtbaarheid (GnRH-analogen, orale anticonceptiva en/of ovariopexie) zal worden geëvalueerd. Voorts zal de frequentie van het invriezen van sperma en de cryopreservatie van ovarieel cortex weefsel of eicellen voor start van de behandeling bekend worden alsook het verschil in beleid in verschillende Europese landen, en inzicht

geven in de redenen waarom dit wel/niet gedaan wordt.

Data over patiënttevredenheid (en die van ouders) met betrekking tot de ontvangen fertiliteitscounseling wordt verzameld middelseen vragenlijst.

De resultaten van deze studie zal ons in staat stellen om toekomstige patiënten met een risico op gonadale schade na Hodgkin behandeling en hun ouders beter te informeren over de ongewenste late effecten van de huidige behandeling van Hodgkin lymfoom en de methoden die kunnen worden toegepast om de vruchtbaarheid te behouden.

Bovendien verwachten wij dat we met de resultaten van deze studie beter in staat zijn om die meisjes die de ziekte van Hodgkin hebben overleefd en een verhoogd risico hebben op een vervroegde overgang, hierover tijdig te informeren zodat zij bij bestaande kinderwens het zwanger worden niet te lang uitstellen. Dit is relevant, zeker gezien de trend in Europa om een eerste zwangerschap uit te stellen tot na het 30e levensjaar.

Ook is het mogelijk om bij deze jonge vrouwen, indien nog sprake is van een menstruele cyclus om alsnog eicellen in de vriezen voor later. Dit zal de druk om op tijd zwanger te worden verlichten, zeker in meisjes die nog jong zijn en/of zonder partner.

Indien we afwijkingen in het sperma aantreffen in jongens die werden behandeld met het EuroNet-PHL-C2 protocol, zal een deel opgelucht zijn aangezien er voor start van de behandeling reeds sperma werd ingevroren; indien dit niet het geval is, dan kan met de wetenschap dat het wellicht moeilijker is om later kinderen te verwekken tijdig worden door verwezen naar een vruchtbaarheidsexpert. Indien er een beschermend effect wordt aangetoond van hormonale contraceptie, GnRH analogen of ovariopectie bij meisjes, dan zal dit geïmplementeerd worden als standaard zorg bij meisjes die in de toekomst behandeld moeten worden voor de ziekte van Hodgkin.

Tenslotte, als we zien dat fertiliteitspreserverende methoden weinig worden gebruikt bij patiënten die wel degelijk een risico lopen op gonadale schade, dan zal deze informatie gebruikt worden om kinderoncologen te informeren, zodat dit bij toekomstige Hodgkin patiënten wel gedaan wordt.

Overall kan het risico aan deelname aan deze studie als verwaarloosbaar worden beschouwd en de patiënten belasting laag; aangezien deze studie potentieel grote consequenties heeft voor toekomstige Hodgkin patiënten alsook huidige overlevenden van de ziekte van Hodgkin, menen wij dat de voordelen ruim opwegen tegen de eventuele nadelen.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117

Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Kinderen (<18 jaar) met de ziekte van Hodgkin en behandeling volgens het
(Europese) EuroNet-PHL-C2 protocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Geen toestemming van ouders en/of kind

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 25-01-2017

Aantal proefpersonen: 25

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-11-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-02-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-02-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-07-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-02-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-07-2023
Soort: Amendement
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
CCMO	NL58283.029.16