

Cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel

Landelijk protocol

Nederlands Netwerk Fertiliteitspreservatie

September 2012



Inhoud

Cryopreservatie van ovariumweefsel

1. DOEL
2. INDICATIE
 - Inclusiecriteria
3. CONTRA-INDICATIES
4. WERKING EN BIJWERKINGEN c.q. COMPLICATIES
5. EFFECTIVITEIT
6. METHODE / PROCEDURE
 - Counselingsgesprek
 - Aandachtspunten bij de counseling
 - Planning ovariumcryopreservatie
 - Ovariëctomie
 - Behandeling van het ovariumweefsel
 - Gebruik van het ingevroren ovariumweefsel
 - Verslag aan de patiënt
 - Verslag aan verwijzers, huisarts en geraadpleegden
 - Declaraties
7. VUISTREGELS
8. PATIËNTEN INFORMATIEMATERIAAL
9. BIJBEHORENDE FORMULIEREN
10. VERANTWOORDELIJKHEDEN
11. LITERATUUR EN RICHTLIJNEN

Bijlage 1: Ziektes met goede prognose na behandeling

Bijlage 2: Kans op ovariumuitval bij chemotherapie

Bijlage 3: Risk of permanent amenorrhea in women treated with modern chemotherapy and radiotherapy

Bijlage 4: Risico's op ovariële metastasen

Bijlage 5: Voorbeeld voor lokale toepassing



Het gebruik van gecryopreserveerd ovariumweefsel

1. DOEL
2. INDICATIE
 - Voorwaarden voor transplantatie
3. CONTRA-INDICATIES
4. WERKING EN BIJWERKINGEN c.q. COMPLICATIES
5. EFFECTIVITEIT
6. METHODE/PROCEDURE
 - Verzoek tot gebruik van ingevroren ovariumweefsel
 - Stappenplan
 - Planning ovariumcortex transplantatie
 - De ovariumcortex transplantatie
 - Bijzonderheden transplantaties
 - Behandeling van het ovariumweefsel in het laboratorium
 - Na de ovariumtransplantatie / follow up patiënt
 - Zwangerschap
 - Na een zwangerschap
 - Follow up van zwangerschappen en kinderen
 - Hernieuwde kinderwens
7. PATIËNTEN INFORMATIE MATERIAAL
8. BIJBEHORENDE FORMULIEREN
9. VERANTWOORDELIJKHEDEN
10. LITERATUUR c.q. RICHTLIJNEN
 - Literatuur: zwangerschappen na transplantatie van ontdooid ovariumcortex

Bijlagen:

Vragenlijsten:

Vragenlijst: gegevens over de zwangerschap, partus en kind

Begeleidende brief t.b.v. kinderen van 1 jaar

Vragenlijst 1-jarigen

Begeleidende brief t.b.v. kinderen van 4 jaar

Vragenlijst 4-jarigen

Checklist



Voorwoord

Voor u ligt het NNF-protocol “Cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel”. Het bestaat uit twee delen: de cryopreservatie van ovariumweefsel en het gebruik van gecryopreserveerd ovariumweefsel. Het feit dat deze twee fasen sterk verschillen, hun eigen indicaties hebben, en in de praktijk jaren uit elkaar zullen liggen, heeft tot deze splitsing geleid. Wetenschappelijke ontwikkelingen zijn ongetwijfeld van invloed op de beschreven procedures. De scheiding vergemakkelijkt bovendien het up-to-date houden van dit protocol. In dit protocol wordt alleen cryopreservatie en gebruik van ovariumcortex beschreven. Cryopreservatie en gebruik van een geheel ovarium wordt buiten beschouwing gelaten.

Cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel is experimenteel. Implementatie van deze procedures kan alleen plaatsvinden als dit gecontroleerd gebeurt. Een vergelijkende studie is niet mogelijk gezien de geringe aantallen patiënten die hiervoor in aanmerking komen. Zowel de cryopreservatie als het gebruik dient goed gedocumenteerd te worden, terwijl de follow-up van de vrouwen en de kinderen essentieel is om de veiligheid te kunnen beoordelen.

Het is de bedoeling om het protocol eenmaal per twee jaar te actualiseren door een commissie van de NNF, ogenschijnlijke doorbraken op dit gebied kunnen uiteraard eerder tot een nieuwe versie aanleiding geven. Het protocol is ter goedkeuring aangeboden aan het bestuur van NVOG en KLEM.

Namens de NNF:

A.H.M. Simons

Mw. Dr. J. van Echten-Arends

Mw. Dr. C.C.M. Beerendonk

Mw. L.A. Louwé



Cryopreservatie van ovariumweefsel

1. DOEL

Het verkrijgen en ingevroren bewaren van ovariumweefsel om later met de daarin aanwezige primordiale follikels te trachten een genetisch eigen kind te verkrijgen.

Cryopreservatie van ovariumweefsel is vooralsnog experimenteel. Gezien de lage incidentie is alleen observationeel onderzoek mogelijk. De gebruikte technieken worden geëvalueerd en vergeleken met resultaten uit de wetenschappelijke literatuur en de ervaringen van andere centra. Cryopreservatie en latere transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel kan worden beschouwd als “een gecontroleerde invoer van een nieuwe techniek”.

Cryopreservatie van gehele ovaria wordt vooralsnog buiten beschouwing gelaten.

2. INDICATIE

Actuele of mogelijk toekomstige kinderwens bij een meisje of jonge vrouw die een gonadotoxische behandeling moet ondergaan wegens een ernstige ziekte, of wederom aan de ovaria moet worden geopereerd, waardoor de eicelvoorraad vrijwel geheel zal worden vernietigd met een kleine kans (<50%) op het behoud van de cyclus.

Inclusiecriteria

- leeftijd <35 jaar
- te verwachten / bepaalde goede ovariële reserve
- in opzet curatieve behandeling van de ziekte
 - o lijst met ziektes en behandelingen waarbij cryopreservatie van ovariumweefsel kan worden overwogen (bijlage 1)
 - o lijst chemotherapeutica met hun kans op ovariumuitval (bijlage 2)
 - o risico op definitieve ovariumuitval als gevolg van (multi)chemo- en radiotherapie (bijlage 3)
- negatieve infectieserologie (zie protocol IVF virologische screening)

3. CONTRA-INDICATIES

- palliatieve behandeling
- contra-indicatie voor laparoscopie of laparotomie
- grote kans op micrometastasen/minimal residual disease (MRD) in het in te vriezen ovariumweefsel, tenzij de patiënt cryopreservatie toch wenst in de wetenschap dat als het weefsel in de toekomst niet ontdaan kan worden van maligne cellen niet tot terugplaatsing zal worden overgegaan, of in de hoop dat nieuwe technieken ontwikkeld worden waarmee dat wel lukt dan wel de ontwikkeling van in-vitro technieken waardoor de eicellen wel kunnen worden benut zonder terugplaatsing van het ovariumweefsel.
 - o lijst met ziektes met risico van ovariummetastasen (bijlage 4)
- prematuur ovarieel falen
- imminent ovarian failure
- eerdere chemotherapie vóór de menarche is geen exclusie criterium



4. WERKING EN BIJWERKINGEN/c.q. complicaties

Ovariumweefsel wordt verkregen door een eenzijdige ovariëctomie via laparoscopie of bij een laparotomie als die toch moet worden uitgevoerd. Daarna wordt in het laboratorium de ovariumcortex afgeprepareerd, in stukjes verdeeld, in vloeibare stikstof ingevroren en bewaard. De kans op complicaties van een operatieve laparoscopie is klein.

5. EFFECTIVITEIT

Laparoscopische verwijdering van ovariumweefsel is vrijwel altijd mogelijk, tenzij adhaesies of vergroeiingen het zicht op de ovaria belemmeren of zich technische problemen voordoen.

Het prepareren van de ovariumcortex, het invriezen en bewaren van ovariumweefsel in het laboratorium is in principe altijd mogelijk.

Ongeveer 90% van de ingevroren primordiale follikels overleeft de cryopreservatie, na transplantatie blijft ongeveer 30% van de primordiale follikels over als gevolg van te lang durende ischemie in de revascularisatiefase na transplantatie van het avasculaire weefsel.

Over effectiviteit van het gebruik (ontdooien en terugplaatsen) is nog weinig bekend. Er zijn in de gehele wereld nog maar twintig (stand van zaken sept 2012) kinderen beschreven die geboren zijn na terugplaatsen van ontdooid ovariumweefsel. Over de gezondheid van die kinderen op langere termijn is niets bekend.

De procedure moet (nog) als experimenteel worden beschouwd.

6. METHODE/PROCEDURE

Counselingsgesprek

Gesprek door een fertiliteits-gynaecoloog met patiënte en eventueel haar partner. Als de patiënt jonger is dan 16 jaar zijn ouders of voogd van de patiënte altijd aanwezig bij het gesprek.

Ovariumcryopreservatie kan alleen uitgevoerd worden als er een toestemmingsverklaring (informed consent) is getekend. Bij kinderen tot 12 jaar beslissen en ondertekenen ouders of voogd, bij 12-16 jarigen beslissen en ondertekenen kind én ouders of voogd en vanaf 16 jaar zijn kinderen beslissingsbevoegd en beslissen en ondertekenen zij zelf.

Aandachtspunten bij counseling

- Kans op ovarieel falen ten gevolge van de geplande oncologische behandeling
- Vervroeging menopauze ten gevolge een ovariëctomie ten behoeve van cryopreservatie
- Risico's laparoscopie - ovariëctomie
- Risico's micrometastasen in het in te vriezen ovariumweefsel
- Experimenteel karakter en onduidelijke effectiviteit van ovariumcryopreservatie en transplantatie
 - kans op een genetisch eigen kind in de toekomst, na de gehele procedure inclusief de transplantatie later is niet bekend
 - over de gezondheid van de ontstane kinderen kan nog geen uitspraak worden gedaan.
- Alternatieven:
 - géén cryopreservatie uitvoeren en het risico van ovariële uitval afwachten/accepteren in welke situatie dan in de toekomst eiceldonatie nog tot een zwangerschap kan leiden
 - bij postpuberale vrouwen zonder kinderwens gecontroleerde ovariële hyperstimulatie gevolgd door follikelpunctie en eicelvitricatie.
 - bij postpuberale vrouwen met kinderwens en vaste partner gecontroleerde ovariële hyperstimulatie gevolgd door follikelpunctie, IVF/ICSI en cryopreservatie van de ontstane embryo's.
 - ovariopexie voorafgaande aan radiotherapie
- Screening op infectieziekten
- Postuum gebruik van het weefsel voor wetenschappelijk onderzoek

- Patiënteninformatiefolder meegeven aan patiente (jonger dan 16 jaar) en ouders, respectievelijk aan patiente (ouder dan 16 jaar)
- Informed consent tekenen voorafgaande aan de ingreep

Planning ovariumcryopreservatie

Indien wordt besloten tot invriezen worden de volgende zaken geregeld:

- aard OK, datum, tijdstip regelen met de verpleegafdeling, OK, en afstemmen met fertiliteitslaboratorium
- identificatiegegevens patiënt doorgeven aan fertiliteitslaboratorium
- vaststellen operateur(s), evt kinderchirurg
- pre-operatief consult door de anesthesist
- Bloedafname regelen tbv virologische screening (zie protocol IVF virologische screening) en hormonale status die verband houdt met de eicelvoorraad (AMH, evt. cd3-FSH/E2)

Ovariëctomie

- 1^e Als een laparotomie deel uitmaakt van de behandeling kan een ovarium (dat bv in het bestralingsveld komt te liggen) verwijderd worden.
- 2^e Een laparoscopie wordt gepland om een ovariëctomie uit te voeren. Zo gewenst kan in dezelfde zitting een andere ingreep in het kader van de behandeling plaatsvinden (bv cristapunctie, plaatsen VAP-catheter).

Het laboratorium zorgt ervoor dat op de OK een opvangcontainer met steriel medium aanwezig is, voorzien van een identificatiesticker. Voorafgaande aan de operatie worden de gegevens op de opvangcontainer gecontroleerd en vergeleken met de gegevens van de te opereren patiente, en vastgelegd d.m.v. parafering. Het ovarium wordt zo snel mogelijk nadat het is ontdaan van zijn vaatvoorziening uit de buik verwijderd en steriel overgebracht in de opvangcontainer en zo snel mogelijk naar het laboratorium getransporteerd.

Behandeling van het ovariumweefsel

In het laboratorium controleren twee medewerkers of de van te voren doorgegeven identificatiegegevens van de patiënt overeenkomen met de gegevens op de opvangcontainer, beiden paraferen hiervoor.

Het ovarium wordt geprepareerd volgens SOP “Cryopreservatie ovariumweefsel”

In het kort is de procedure als volgt: Het ovarium wordt steriel overlans doorgesneden en de cortex wordt geïsoleerd door het stroma met een scalpel te verwijderen. De cortex wordt in strips van ca 4x4 mm gesneden. De cortexstrips worden overgebracht in ampullen met invriesmedium en m.b.v. een slow-freezing methode ingevroren en vervolgens in vloeibare stikstof bewaard.

Een klein deel van het ovarium wordt naar de afdeling pathologische anatomie gestuurd voor histologische beoordeling van de aanwezigheid en dichtheid van primordiaal follikels en eventuele maligne cellen (in geval van een maligniteit). Paraffine weefsel wordt bewaard voor eventueel aanvullend onderzoek

Er zijn ontwikkelingen gaande op het gebied van het invriezen (vitrificatie) en het prepareren van het in te vriezen ovariumweefsel (inclusief enig stroma) waardoor in overleg binnen de NNF veranderingen in dit protocol kunnen worden aangebracht en onderzoek kan worden opgezet.

Gebruik van het ingevroren ovariumweefsel

Zie hiervoor het protocol “Fertiliteitspreservatie: het gebruik van gecryopreserveerd ovariumweefsel”

Verslag aan de patiënt

De patiënt wordt na de ingreep ingelicht over de hoeveelheid ovariumweefsel dat werd ingevroren.



Verslag aan de verwijzers, huisarts en geraadpleegden

Verwijzers, huisarts en geraadpleegde behandelaars worden over de cryopreservatie en het verslag van de patholoog anatoom op de hoogte gebracht.

Declaraties

DBC F11 met een niet-diagnostische operatieve ingreep.

Voor de laboratoriumwerkzaamheden en cryopreservatie bestaat vooralsnog geen financiële regeling.

7. VUISTREGELS

- Indicatie cryopreservatie ovariumweefsel: de verwachting van (vrijwel) geheel verloren gaan van de ovariumfunctie door een in opzet curatieve gonadotoxische behandeling bij vrouwen < 35 jaar met een goede ovariële reserve, na bespreking van alternatieve mogelijkheden (geen behandeling, eicel- of embryocryopreservatie)
- Transplantatie van het gecryopreserveerde ovariumweefsel is experimenteel

8. PATIËNTEN INFORMATIE MATERIAAL

- Informatie op: www.nnf-info.nl
- NVOG Patiëntenvoorlichting folder “De laparoscopische operatie”
http://www.nvog.nl/Sites/Files/0000000411_laparoscopische_operatie.pdf

9. BIJBEHORENDE FORMULIEREN

- Informed consent voor het in bewaring geven van ovariumweefsel

10. VERANTWOORDELIJKHEDEN

Klinische procedure: gynaecoloog

Laboratorium procedure: klinisch embryoloog

11. LITERATUUR c.q. RICHTLIJNEN

1. Härkki-Siren P, Sjöberg J, Kurki T. Major complications of laparoscopy: a follow-up Finnish study. *Obstet Gynecol* 1999;94(1):94-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10389725>
2. Sönmezer M, Oktay K: assisted reproduction and Fertility preservation techniques in cancer patients . *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15:515-22
3. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *The Oncologist* 2006;11:422-434
4. CBO-richtlijn “Cryopreservatie van ovariumweefsel” 2007; www.cbo.nl
5. Lee SJ, Schover LR, Partidge P, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K. ASCO recommendations on fertility preservation in cancer patients. *JCO* 200;24(18): 2917 -31.
6. Green DM, Sklar CA, Boice Jr JD, Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M, Yasui Y. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the childhood cancer survivor study. *JCO* 2009;27(14):2374-2381.
7. Schmidt KT, Larsen EC, Andersen CY, Andersen AN. Risk of ovarian failure and fertility preserving methods in girls and adolescents with a malignant disease. *BJOG* 2010;117:163-174.
8. Jadoul P, Dolmans MM, Donnez J. Fertility preservation in girls during childhood: is it feasible, efficiënt and safe and to whom should it be proposed. *Hum Reprod Update* 2010;16(6):617-30.



Bijlage 1

Ziektes met een goede prognose na behandeling, waarbij fertiliteitspreservatie moet worden overwogen wegens een grote kans op prematuur ovarieel falen.

De onderstaande lijst is incompleet. Afhankelijk van het stadium, prognose, en te verwachten minimal residual disease (MRD) kan in overleg met de behandelaars tot cryopreservatie van ovariumweefsel worden overgegaan.

Naar : Sönmezer M, Oktay K. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2008;15:515-22.

- 1 Kanker op kinderleeftijd
 - a. Hodgkin en non-Hodgkin lymfoom
 - b. Leukemie
 - c. Ewing's sarcoom
 - d. Neuroblastoom
 - e. Wilms'tumor
 - f. Bekken osteosarcoom
 - g. Genitaal rhabdomyosarcoom
- 2 Mammacarcinoom (zie CBO-richtlijn)
 - a. Infiltratief ductaalcarcinoom
 - b. Infiltratief lobulair carcinoom
 - c. Stadium I-III
 - d. Stadium IV
- 3 Cervixcarcinoom
 - a. Plaveiselcelcarcinoom
 - b. Adeno-/adenosquameus carcinoom
- 4 Auto-immuun en haematologische ziektes
 - a. Ziekte van Behçet
 - b. Steroidresistente gomerulonefritis
 - c. Inflammatory bowel disease
 - d. Sikkelcelziekte
 - e. Rheumatoïde arthritis
 - f. Progressieve systemic sclerosis
 - g. Pemphigus vulgaris
 - h. Juvenile idiopathische arthritis
 - i. Multiple sclerosis
 - j. Autoimmuun thrombocytopenie
 - k. Aplastische anaemie
 - l. Thalassemie major
- 5 Benigne ovariumpathologie
 - a. Endometriose
 - b. Herhaalde ovariumoperaties
- 6 Bekkenbestraling
 - a. Solide tumoren in het bekken
 - b. Osteosarcoom
 - c. Ewing's sarcoom
 - d. Ruggemergtumoren
 - e. Retroperitoneaal sarcoom
 - f. Rectumcarcinoom
 - g. Benigne bottumoren
- 7 Profylactische ovariëctomie
 - a. BRCA1 en 2 mutatie dragers
 - b. Geplande laparoscopie/laparotomie voorafgaande aan radiotherapie als een ovarium daardoor toch vernietigd wordt.
- 8 Stamceltransplantatie
 - a. Bij maligniteiten
 - b. Bij genetische, haematologische of auto-immuunziektes
- 9 Ovariële dysgenese en ovariumdonatie bij monozygote gemelli



Bijlage 2

Kans op ovariumuitval bij chemotherapie

Naar: Sonmez M, Oktay K. The Oncologist 2006;11:422-34.

Hoog risico

Cyclophosphamide
Melphalan
Busulfan
Stikstofmosterd
Chlorambucil
Procarbazine

Matig risico

Cisplatina
Adriamycine
Paclitaxel

Laag of geen risico

Methotrexaat
5-Fluorouracil
Vincristine
Bleomycine
Actinomycine D



Bijlage 3

Risks of permanent amenorrhea in women treated with modern chemotherapy and radiotherapy

Naar: Lee et al, ASCO recommendations on fertility preservation in cancer patients. JCO 2006,24(18):2917-31).

Degree of Risk	Cancer Treatment **
High risk (> 80%)	Hematopoietic stem cell transplantation with cyclophosphamide/total body irradiation or cyclophosphamide/busulfan External beam radiation to a field that includes the ovaries CMF, CEF, CAF x 6 cycles in women age 40 and older (adjuvant breast cancer therapy with combinations of cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, doxorubicin, epirubicin)
Intermediate risk	CMF, CEF, CAF x 6 cycles in women age 30-39 (adjuvant breast cancer therapy with combinations of cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, doxorubicin, epirubicin) AC x 4 in women age 40 and older (adjuvant breast cancer therapy with doxorubicin/cyclophosphamide)
Lower risk (< 20%)	ABVD (doxorubicin/bleomycin/vinblastin/dacarbazine) CHOP x 4-6 cycles (cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone) CVP (cyclophosphamide/vincristine/prednisone) AML therapy (anthracycline/cytarabine) ALL therapy (multi-agent) CMF, CEF, CAF x 6 cycles in women less than 30 (adjuvant breast cancer therapy with combinations of cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, doxorubicin, epirubicin) AC x 4 in women less than 40 (adjuvant breast cancer therapy with doxorubicin/cyclophosphamide)
Very low or no risk	Vincristine Methotrexate 5-Fluorouracil
Unknown risk (examples)	Taxanes Oxaliplatin Irinotecan Monoclonal antibodies (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab) Tyrosine kinase inhibitors (erlotinib, imatinib)

* These are general guidelines based on best available literature. Additional factors, particularly pre-treatment ovarian reserve, specific treatment regimen, and age determine individual risk for immediate infertility, or for premature ovarian failure after resumption of menses.

**

CMF cyclofosfamide + methotrexaat + 5-fluoro-uracil
 CEF cyclofosfamide + epirubicine + 5-fluoro-uracil
 CAF cyclofosfamide + adriamycine + 5-fluoro-uracil
 AC adriamycine (=doxorubicine) + cyclofosfamide
 Taxanes paclitaxel (Taxol), docetaxel



Bijlage 4

Risico's op ovariële metastasen

Klein risico op ovariële metastasen:

- M. Hodgkin
- Non-Hodgkin Lymfoom
- Plaveiselcelcarcinoom cervix uteri
- Mamma carcinoom
- Ewings's sarcoom
- Wilms' tumor
- Osteogeen sarcoom
- Niet-genitaal rhabdomyosarcoom

Aanzienlijk risico op ovariële metastasen:

- Leukemie
- Lymphoma
- Neuroblastoom
- Genitaal rhabdomyosarcoom

In gevorderde stadia van solide tumoren (mammacarcinoom, longcarcinoom, maag-darmtumoren, niertumoren, M.Hodgkin, non-Hodgkin-lymfoom) zijn ovariële metastasen beschreven en is cryopreservatie niet zinvol.



Bijlage 5 : voorbeeld voor lokale toepassing

Afdeling O & G, UMCG
Centrum Voortplantingsgeneeskunde

Naam:
Geboortedatum:

Checklist Cryopreservatie ovariumweefsel

Advies nav multidisciplinair overleg: d.d.
.....

Inclusiecriteria

- Leeftijd <35 jaar
- In opzet curatieve behandeling
- Kans op ovariëel falen groot (>75%)
- Laparoscopie / laparotomie technisch mogelijk
- HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, (anti-HTLV) en anti-HIV negatief

Counseling / patiënteninformatiefolder doornemen

- kans op ovariëel falen ten gevolge van de geplande oncologische behandeling
- vervroeging menopauze ten gevolge een ovariëctomie
- risico's laparoscopie - ovariëctomie
- risico's micrometastasen in de ovaria en het in te vriezen ovariumweefsel
- ovariumcryopreservatie heeft bij patiënte de voorkeur
- alternatieven besproken:
 - nu geen fertiliteitspreservatie
 - het invriezen van eicellen
 - het invriezen van embryo's
 - ovariopexie bij radiotherapie
 - later eicel-/embryodonatie
 - later adoptie
- 10% van het weefsel wordt gebruikt voor onderzoek
- transplantatie ingevroren bewaard ovariumweefsel is experimenteel
- het weefsel kan in de toekomst bij kinderwens mogelijk worden teruggeplaatst
- kans op succes van de gehele procedure inclusief transplantatie later, een genetisch eigen kind is niet bekend
- screening op infectieziekten
- postuum gebruik van het weefsel voor wetenschappelijk onderzoek

Procedure

- patiënteninformatiefolder meegeven aan meisje+ouders, vrouw ≥ 16 jaar
- "verklaring in bewaring geven ovariumweefsel" laten ondertekenen voorafgaande aan de ingreep, en in het medisch dossier stoppen
- regelen OK (ODBC/OC, opname, datum, tijdstip aard operatie, vaststellen operateur(s) en anaesthesie (POPA) in overleg met het VPG-lab, persoonsgegevens aan VPG-lab doorgeven
- ovariumreserve bepalen mbv serum AMH, evt. cd3- FSH/E2 en AFC
- regelen bloedafname tbv virologische screening (zie protocol IVF virologische screening)

Deze checklist voorafgaande aan de ingreep volledig ingevuld

- naam gynaecoloog
- datum



Communicatie

- berichtgeving naar patiënt over datum OK, afdeling opname
- ondertekende verklaring voor bewaargeving in het medisch dossier opgeborgen
- de labresultaten (aantal ampullen ingevroren met aantal stukjes weefsel.) aan de patiënt doorgegeven.
- gegevens in GynBiose ingevoerd
- gegevens in Excell file ingevoerd
- brief naar huisarts en verwijzer gestuurd

Procedure afgewerkt door:

- Naam gynaecoloog
- Datum



Het gebruik van gecryopreserveerd ovariumweefsel

1. DOEL

Het doel van het ontdooien en transplanteren van ingevroren bewaard autoloog ovariumweefsel is het krijgen van genetisch eigen kinderen bij vrouwen die door gonadotoxische behandeling onvruchtbaar zijn geworden. De follow-up van de (oncologische) toestand van patiënten, de terugkeer van ovariële functie, het eventueel ondergaan van vruchtbaarheidsbevorderende behandelingen en het verloop van een eventuele zwangerschap, evenals de follow-up van de eventuele kinderen wordt vastgelegd.

Transplantatie van ontdooid ovariumcortex is vooralsnog experimenteel. Gezien de lage incidentie is alleen observationeel onderzoek mogelijk. De gebruikte technieken worden geëvalueerd en vergeleken met resultaten uit de wetenschappelijke literatuur en de ervaringen van andere centra. Transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel kan worden beschouwd als “een gecontroleerde invoer van een nieuwe techniek”.

De transplantatie van gehele ovaria met vaatanastomosen wordt buiten beschouwing gelaten.

2. INDICATIE

Het verzoek tot autologe ovariumtransplantatie wegens kinderwens bij vrouwen met prematuur ovarieel falen (POF) als gevolg van gonadotoxische behandeling in het verleden.

Voorwaarden voor transplantatie:

- a. Kinderwens
- b. Stabiele relatie van minimaal één jaar
- c. Leeftijd < 45 jaar
- d. POF of hypergonadotrope oligo-amenorroe met een te verwaarlozen kans op het ontstaan van een zwangerschap
- e. Ziektevrije periode van tenminste vijf jaar, of minder bij bewezen complete remissie met goede levensverwachting.
- f. Goedkeuring van behandelend oncoloog of andere specialist bij niet-oncologische aandoening
- g. Metastaserisico niet aantoonbaar.
- h. Informed consent voor de transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel en de follow up van patiënte en eventuele kinderen.

3. CONTRA-INDICATIES

- Contra-indicatie voor zwangerschap.
- Contra-indicatie voor laparoscopie of laparotomie.
- Micrometastasen/minimal residual disease (MRD) in het ingevroren ovariumweefsel of een grote kans daarop.
- BMI >32
- Instabiele psychosociale situatie



4. WERKING EN BIJWERKINGEN c.q. COMPLICATIES

- a. Enkele stukjes ontdooid ovariumcortex worden via een laparoscopie of minilaparotomie getransplanteerd; de kans op complicaties van een operatieve laparoscopie of minilaparotomie is klein. (2)
- b. Er treedt bij het uitnemen, het invriezen en het ontdooien van het ovariumweefsel beschadiging op waardoor 10% van het functioneel ovariumweefsel verloren gaat. De grootste schade wordt echter veroorzaakt door ischemie in de revascularisatiefase na de transplantatie. Er treedt dan een verlies op van 60-70% van de primordiale follikels. (3) Er bestaat dus een kans dat het getransplanteerde ovariumweefsel geen follikelgroei laat zien of dat het al na korte tijd is uitgeput. Maar het ovariumweefsel kan ook enkele maanden tot soms zelfs enkele jaren actief blijven. Na uitdoven van de follikelontwikkeling kan een nieuwe transplantatie van nog resterend materiaal worden uitgevoerd.
- c. Na enkele maanden kan de eerste follikelgroei echoscopisch te zien zijn en kan de menstratiecyclus op gang komen. Afhankelijk van de anatomie en zaadkwaliteit kunnen spontane kansen op een zwangerschap worden afgewacht of kan op een geassisteerde voortplantingsbehandeling (IUI, IVF) worden overgestapt. Gezien de lage eicelvoorraad is gemodificeerde natuurlijke cyclus (MNC) -IVF/ICSI te overwegen.
- d. Bij terugplaatsen van ovariumcortex dat in verband met behandeling van een maligniteit werd verwijderd, is, afhankelijk van het tumortype, de kans op herintroductie van tumorcellen aanwezig. Dit is beschreven voor het Ewing sarcoma en leukemie.(4,5) Op dit moment wordt om deze reden transplantatie van ovariumcortex bij leukemie patiënten afgeraden. In ieder geval is het belangrijk dat ovariumcortex voorafgaand aan transplantatie onderzocht wordt op de aanwezigheid van maligne cellen. Er zal echter een kleine kans blijven bestaan dat er toch, ondanks uitgebreide analyse vooraf, een recidief van de oorspronkelijke maligniteit optreedt, al dan niet als gevolg van de autotransplantatie.

5. EFFECTIVITEIT

- Na jarenlang onderzoek naar het gedrag van geautotransplanteerd ovariumweefsel en gexenotransplanteerd humaan ovariumcortex bij kleine knaagdieren, zorgden Gosden et al. in 1994 voor een doorbraak. (6) Het lukte hen voor het eerst om bij een groot zoogdier, een schaap, uit orthotoop getransplanteerd gecryopreserveerd ovariumweefsel een nakomeling te verkrijgen.
- De volgende stap in de research naar het gebruik van gecryopreserveerd ovariumweefsel zou onderzoek bij niet-humane primaten moeten zijn. Over ovariumweefsel transplantatie bij niet-humane primaten verschenen echter tot op heden slechts vier publicaties, waaronder wel één zwangerschap : Lee et al. beschreven in 2004 de eerste zwangerschap en geboorte bij een rhesusaap.(7,8,9,10)
- Diaz-Garcia et al. toonden recent bij bavianen aan dat het omentum de beste plaats is voor de overleving van follikels.(10)
- Het plaatsen van gecryopreserveerd ovariumweefsel op heterotopie plaatsen, zoals subcutaan in de onderarm of buikwand, vereenvoudigt het gebruik bij de mens sterk. (11,12) Helaas leverde zulke heterotopie transplantaties van ovariumcortex bij de mens slechts één biochemische zwangerschap op. (13)
- Orthotopie transplantaties blijken succesvoller te zijn.(14) Deze hebben het voordeel dat het spontaan ontstaan van zwangerschappen in principe mogelijk blijft, en bij IVF een vaginale punctie kan worden uitgevoerd. Nadeel is dat de transplantatie alleen via laparoscopie of minilaparotomie kan plaatsvinden. Heterotopie transplantatie zal nodig blijven bij patiënten die een bestraling van het bekken ondergingen of bij wie risico's van een relaparoscopie of relaparotomie te groot worden geacht.



- Over effectiviteit van het gebruik van gecryopreserveerd ovariumweefsel (ontdooien en transplantatie) is nog weinig bekend. In de literatuur bestaat waarschijnlijk een onderrapportage van het aantal ontdooiingen en transplantaties terwijl successen wel gemeld worden (negatieve publicatiebias).
- Getransplanteerd ovariumweefsel kan enkele maanden tot enkele jaren actief blijven. (15)
- Er zijn in de gehele wereld nog maar twintig (stand van zaken sept 2012) kinderen beschreven die uit ontdooid ovariumweefsel zijn ontstaan; over hun gezondheid (op langere termijn) is niets bekend. De meeste zwangerschappen ontstonden via IVF/ICSI. (14,15)

6. METHODE/PROCEDURE

Verzoek tot het gebruik van het ingevroren ovariumweefsel

Een aantal verplichte stappen (zie stappenplan) moet worden doorlopen teneinde zekerheid te krijgen dat aan de voorwaarden voor gebruik wordt voldaan en er geen contra-indicaties zijn. Met de wensouders wordt de intensiteit van de procedure (voorafgaande aan de transplantatie, de transplantatie zelf, de controles en eventuele fertiliteitsbehandeling nadien) doorgenomen.

Stappenplan

1. Indien vooraf aan de kinderwens reeds climacteriële klachten bestonden wordt POF of ernstige oligo-amenorroe aangetoond door na het staken van OAC of HRT gedurende 3 maanden een cycluskalender bij te houden. Bij persisteren van amenorroe of oligomenorroe: blind FSH, oestradiol, AMH bepalen en AFC doen en na 4 weken herhalen. Wanneer aanvankelijk nog wel een cyclus bestaat maar later een (oligo-)amenorroe dan gelden de regels volgens de vigerende POF-richtlijn van de NVOG. Terugplaatsen alleen bij FSH > 25 U/l en/of AMH < 0,1 µg/l.
2. BMI bepalen.
3. Vaginaal echo-onderzoek ter beoordeling genitalia interna (achtergebleven ovarium en uterus).
4. De behandelaar(s) van de oorspronkelijke ziekte worden benaderd om een uitspraak te doen over de gezondheidstoestand van patiënte, de recidiefkans en haar levensverwachting
5. Beoordelen of er een contra-indicatie voor zwangerschap, laparoscopie of laparotomie bestaat, mogelijk als gevolg van de schade die in het verleden door de behandeling werd aangericht.
6. Een semenanalyse wordt vooraf uitgevoerd om zwangerschapskansen te kunnen inschatten.
7. Medisch Maatschappelijk Werk of Medische Psychologie wordt gevraagd een oordeel te geven over de psychosociale toestand van patiënte.
8. Alternatief ouderschap door eicel- of embryodonatie, evenals adoptie of pleegouderschap worden besproken.
9. Als er sprake is van een erfelijke vorm van kanker of een andere genetische aandoening (bv beta-thalassaemie) wordt een afspraak bij Klinische Genetica gemaakt voor counseling.
10. Tenminste twee at random gekozen weefselstukjes worden onderzocht t.a.v.:
 - a. micrometastasen / minimal residual disease (MRD) wanneer een oncologische ziekte de reden was voor de cryopreservatie van ovariumweefsel. Het is van het allergrootste belang zo zeker mogelijk te zijn dat er geen maligne cellen in het te transplanteren weefsel zitten en de ziekte niet wordt gereïntroduceerd. Met histologisch onderzoek alleen kunnen niet altijd maligne cellen worden aangetoond; zo mogelijk dient oorspronkelijke tumorspecifieke PCR-analyse te worden uitgevoerd om uitsluitel te geven.
 - b. follikeldichtheid.
 - c. vitaliteit: histologisch onderzoek en/of metingen van het glucose/lactaat metabolisme en/of testen op SCID-muizen kunnen daarvan een indruk geven.
11. Op basis van de resultaten van punt 9. zou de hoeveelheid te transplanteren weefsel kunnen worden bepaald. Dit zou ≤50% van de ingevroren hoeveelheid kunnen zijn.
12. Als tot transplantatie kan worden besloten wordt detailinformatie verstrekt over de laparoscopie of minilaparotomie en verdere procedures.



13. De beslissing voor wel of geen transplantatie wordt gedocumenteerd.
14. Patiënte tekent informed consent voor transplantatie van haar ovariumcortex.

Planning ovariumcortex transplantatie

1. OK plannen: datum en tijdstip, aard operatie, vaststellen operateur(s) en afstemmen met het laboratorium
2. identificatiegegevens patiënt doorgeven aan fertiliteitslaboratorium
3. Preoperatief consult door de anesthesist

De ovariumcortex transplantatie

Er zijn nog maar een beperkt aantal transplantaties uitgevoerd die in een (doorgaande) zwangerschap resulteerden. Vergelijkende studies zijn er niet. Vooralsnog kan worden geconcludeerd dat follikelontwikkeling beïnvloed wordt door de plaats van het transplantaat en dat heterotopie transplantaties (in de onderarm, subcutaan of subperitoneaal in de voorste buikwand) minder optimaal zijn dan orthotopie transplantaties (intra- of periovarieel). Het is nu nog niet mogelijk om een definitieve keuze in de transplantatietechniek te maken.

Onderstaande technieken hebben zwangerschappen opgeleverd:

1. Transplantatie in ovariumpockets
Het ovarium wordt een of tweemaal in de lengterichting geïndiceerd waardoor pockets ontstaan waarin enkele stukjes ovariumcortex naast elkaar kunnen worden geplaatst. [Z3;Z5;Z12] Het injecteren van meerdere kleinere stukjes ovariumcortex in het ovarium leverde geen follikelactiviteit op [Z2]
2. Transplantatie subcorticaal in het ovarium
Stukjes of strips ovariumcortex worden door tunnelen [Z2] of door een incisie [Z6] onder de cortex van het uitgebluste ovarium geplaatst.
3. Transplantatie op het ovariumstroma
Via minilaparotomie kan de cortex van een ovarium deels worden gereceerd waarna stukjes ovariumcortex [Z7;Z8] op het stroma worden gefixeerd.
4. Transplantatie in de fossa ovarica
Via de two-step-laparoscopie methode worden stukjes ovariumcortex laparoscopisch in de groeven van hypervasculair, regenererend peritoneum van de fossa ovarica geplaatst. [Z1;Z3;Z5;Z12] Het is niet zeker of uit ovariumcortex dat in de fossa ovarica werd getransplanteerd een zwangerschap is ontstaan.
5. Transplantatie in een subperitoneaal pocket
Laparoscopisch wordt subperitoneaal in de buikwand [Z3;Z4;Z6] of boven de iliacaal vaten of ureter in de bekkenzijwand [Z4;Z6;Z10;Z11] een pocket gemaakt waarin enkele stukjes ovariumcortex worden geplaatst. Deze transplantaten zijn bereikbaar voor echoscopische follikelpunctie.

Bijzonderheden transplantaties

1. Revascularisatie avasculaire transplantaten
Revascularisatie van avasculaire transplantaten zou kunnen worden bespoedigd door dit weefsel op een hypervasculaire ondergrond te plaatsen. Dit wordt gerealiseerd door de transplantatie volgens de two-step-laparoscopie uit te voeren: bij de eerste laparoscopie worden de transplantatieplaatsen aangelegd (incisie in het ovarium, lange incisie in het peritoneum van de fossa ovarica en coagulatie van de randen) waarna het genezingsproces voor neoangiogenese en hypervasculariteit zorgt en de transplantatie een week later laparoscopisch op zo'n ondergrond kan worden uitgevoerd. (Z1;Z3;Z5;Z11)
Roux et al. transplanteerden bij de eerste laparoscopie al stukjes cortex om extra angiogene factoren te introduceren. [Z11]
Een andere mogelijkheid om revascularisatie te bespoedigen is om het contactoppervlak van het



transplantaat met de omgeving te vergroten. Revel et al. sneden met een soort microtoom plakjes overlans door tot 350 µm brede strips met behoud van de cortexarchitectuur met 2-4 mm diepte (“micro-organen”).[Z10]

2. Fixatiemateriaal
Er wordt meestal gebruik gemaakt van resorbeerbaar dun hechtmateriaal (3-9x0) voor het sluiten van de pockets. Bij transplantatie op het ovariumstroma wordt door Silber et al. onder de operatiemicroscoop gewerkt met 9x0.[Z7] Tevens wordt het gebruik van weefsellijm en Interceed beschreven.[Z8 resp. Z12]
3. Positie transplantaat
Bij subcorticale of subperitoneale transplantaties worden de weefselstukjes zo gepositioneerd dat de corticale zijde ervan naar de buikholte is gericht.
4. Monozygote tweelingen
Silber et al. transplanteerden vers ovariumcortex bij 7 helften van monozygote tweelingen die agonadaal waren en waarbij de tweelingzus donor was. Bij 2 ontstond geen zwangerschap (waarvan één ook tuba-agenesie), 1 werd zwanger via IVF, 3 concipieerden spontaan, en 1 werd tweemaal zwanger (een kind en een abortus) na de eerste verse transplantatie en later doorgaand zwanger na de transplantatie van ontdooid weefsel.[Z7]
5. Transplantaten op meerdere plaatsen
Een aantal onderzoekers transplanteerde weefsel naar meerdere plaatsen tegelijkertijd. [Z3,Z4,Z5,Z6,Z11] Bij spontaan ontstane zwangerschappen zonder monitoring is de plaats waaruit de zwangerschap is ontstaan niet duidelijk, evenmin als zowel ovarieel als periovarieel weefsel werd getransplanteerd.[Z11]
6. Te transplanteren hoeveelheid ovariumcortex
De optimale hoeveelheid ovariumcortex die in een keer moet worden getransplanteerd is niet bekend. Dit hangt mogelijk samen met het aantal primordiale follikels die het weefsel bevat wat afhankelijk is van de leeftijd van invriezen. In tempi terugplaatsen wordt aanbevolen.

Behandeling van het ovariumweefsel in het laboratorium

In het laboratorium worden enkele ampullen met het afgesproken aantal plakjes ovariumcortex van patiënte ontdooid volgens de lokale SOP (Standard Operation Procedure) en binnen 30 minuten na de start van de ontdooidprocedure voor transplantatie op OK aangeboden. Mocht worden overgegaan tot transplantatie op het ovariumstroma dat zal een passend transplantaat moeten worden gemaakt door enkele stukjes aan elkaar te hechten.

In het laboratorium wordt tijdens het uithalen van de ampullen uit de vloeibare stikstof door twee personen de patiëntgegevens op de ampullen gecontroleerd met de van te voren doorgegeven identificatiegegevens van de patiënt en hiervoor wordt geparafeerd. Op de OK vindt controle plaats van de identificatiegegevens van het ontdooid ovariumweefsel en identificatiegegevens van de patiënt; hiervoor wordt geparafeerd door lab en kliniek.

Na de ovariumtransplantatie / follow up patiënt

1. Functioneren van getransplanteerd ontdooid ovariumweefsel is pas na 2-6 maanden te verwachten. In de eerste 3 maanden na de transplantatie wordt iedere twee weken hormoononderzoek (LH, FSH, E2, P, AMH) verricht. Als follikelgroei op gang blijkt te komen wordt de controle wekelijks.
2. Bij hormonale verandering start ook monitoring met vaginale echoscopie . Afhankelijk van de anatomie en te verwachten doorgankelijkheid van de tubae, kan coïtusadvies worden gegeven en het spontaan ontstaan van een zwangerschap worden afgewacht. Van de nu 20 ontstane zwangerschappen uit ontdooid ovariumweefsel zijn er 12 spontaan ontstaan.
3. Als de spontane zwangerschapskansen na terugplaatsing als (vrijwel) nihil worden ingeschat kan tot IVF/ICSI worden overgegaan. Bij hyperstimulatie blijkt dat de eicelopbrengst laag is als gevolg van de beperkte eicelvoorraad; opmerkelijk vaak is er sprake van een empty follicle.



4. Follow-up van patiënte t.a.v. haar (oncologische) oorspronkelijke ziekte wordt in overleg met haar behandelaars gecontinueerd.

Zwangerschap

1. Patiënten die uit ontdooid ovariumweefsel zwanger zijn geworden hebben een medische indicatie voor de zwangerschapscontroles, partus en kraambed.
2. Patiënten komen in aanmerking voor prenatale diagnostiek (aard nader te bepalen in overleg met de Werkgroep Prenatale Diagnostiek en Therapie van de NVOG en afhankelijk van stand van de wetenschap).
3. Mocht een zwangerschap in een abortus eindigen dan wordt het abortusmateriaal indien mogelijk voor chromosomaal en histologisch onderzoek ingestuurd.

Na een zwangerschap

1. Na de borstvoedingsperiode wordt de functie van het ovariumweefsel 1-3-maandelijks hormonaal en echoscopisch vervolgd en eventueel anticonceptie advies gegeven.
2. Bij een transplantatie na een oncologische aandoening en dus een risico op herintroductie van maligne cellen zal in overleg met de oorspronkelijke behandelaars een controlebeleid worden opgesteld.

Follow up van zwangerschappen en kinderen

Een kind wordt bij de geboorte door een kinderarts nagekeken op congenitale afwijkingen. Na 1 jaar en na 4 jaar wordt middels vragenlijsten informatie over de kinderen ingewonnen.(zie bijlage)

Hernieuwde kinderwens

Bij hernieuwde kinderwens zal naar bevinden worden gehandeld. Als het ovariumweefsel uitgeput blijkt te zijn, kan tot een nieuwe transplantatie worden overgegaan met alle hiervoor vermelde voorzorgen. Inmiddels werden enkele patiënten beschreven die na één transplantatie tweemaal zwanger werden [Z7;Z9] of na een tweede transplantatie concipieerden [Z5;Z7].

7. PATIENTEN INFORMATIE MATERIAAL

Voorlichtingsfolder “Het gebruik van ingevroren eierstokweefsel” [in bewerking]

8. BIJBEHORENDE FORMULIEREN

Informed consent voor de transplantatie van eigen ovariumweefsel (bijlage)

9. VERANTWOORDELIJKHEDEN

Klinische procedure: gynaecoloog

Laboratorium procedure: klinisch embryoloog

Behandelaar of controlerend specialist van de oorspronkelijke ziekte (bv. oncoloog, haematoloog)



LITERATUUR c.q. RICHTLIJNEN

1. Richtlijn Cryopreservatie van ovariumweefsel, 2007
2. Härkki-Siren P, Sjöberg J, Kurki T. Major complications of laparoscopy: a follow-up finnish study. *Obstet Gynecol* 1999;94(1):94-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10389725>
3. Baird DT, Webb R, Campbell BK, Harkness LM, Gosden RG. Long-term ovarian function in sheep after ovariectomy and transplantation of autografts stored at -196°C. *Endocrinology* 1999;140:462-71.
4. Abir R, Feinmesser M, Yaniv I, Fish B, Cohen IJ, Ben-Haroush A, Meirou D, Felz C, Avigad S. Occasional involvement of the ovary in Ewing sarcoma. *Hum Reprod* 2010;25(7):1708-12.
5. Rosendahl M, Andersen MT, Ralfkioer E, Kjeldsen L, Andersen CY. Evidence of residual disease in cryopreserved ovarian cortex from female patients with leukemia. *Fertil Steril* 2010;94:2186-90.
6. Gosden RG, Baird DT, Wade JC, Webb R. Resoration of Fertility to oophorectomized sheep by ovarian autograft stored at -196 °C. *Hum Reprod* 1994;9:597-603.
7. Schnorr J, Oehninger S, Toner J, Hsiu J, Lanzendorf S, Williams R, Hodgen G. Functional studies of subcutaneous ovarian transplants in non-human primates: steroidogenesis, endometrial development, ovulation, menstrual patterns and gamete morphology. *Hum Reprod* 2002;17:612-9.
8. Lee DM, Yeoman RR, Battaglia DE, Stouffer RL, Zelinski-Wooten MB, Fanton JW, Wolf DP. Live birth after ovarian tissue transplant. *Nature* 2004; 428:137-8.
9. Igarashi S, Suzuki N, Hashimoto S, Takae S, Takenoshita M, Hosoi Y, Morimoto Y, Ishizuka B. Heterotopic autotransplantation of ovarian cortex in cynomolgus monkeys. *Hum Cell* 2010;23(1):26-34.
10. Díaz-García C, Milenkovic M, Groth K, Dahm-Kähler P, Olausson M, Brännström. Ovarian cortex transplantation in the baboon: comparison of four different intra-abdominal transplantation sites. *Hum Reprod* 2011, sept 27 [Epub ahead of print]
11. Oktay K, Buyuk E, Veeck L, Zaninovic N, Takeuchi T, Opsahl M, Rosenwaks Z. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 363:837– 40
12. Kim SS, Hwang IT, Lee HC. Heterotopic autotransplantation of cryobanked human ovarian tissue as a strategy to restore ovarian function. *Fertil Steril* 2004;82:930-2.
13. Rosendahl M, Loft A, Byskov AG, Ziebe S, Schmidt KT, Andersen AN, Ottosen C, Andersen CY. Biochemical pregnancy after fertilization of an oocyte aspirated from a heterotopic autotransplant of cryopreserved ovarian tissue: a case report. *Hum Reprod* 2006;21:2006-9.
14. Donnez J, Silber S, Andersen CY, Demeestere I, Piver P, Meirou D, Pellicer A, Dolmans MM. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. A review of 13 live births. *Ann Med* 2011;43:437-50.
15. Schmidt KT, Rosendahl M, Ernst E, Loft A, Andersen AN, Dueholm M, Ottosen C, Andersen CY. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in 12 women with chemotherapy induced premature ovarian failure: the Danish experience. *Fertil Steril* 2011; 95: 695-701



Literatuur: zwangerschappen na transplantatie van ontdooid ovariumcortex

- Z1** **Donnez J**, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, Langendonck A van. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;364:1405-10.
- Z2** **Meirow D**, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, Schiff E, Dor J. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 2005;353: 318-21.
- Z3** **Demeestere I**, Simon P, Buxant F, Robin V, Fernandez SA, Centner J, Delbaere A, Englert Y. Ovarian function and spontaneous pregnancy after combined heterotopic and orthotopic cryopreserved ovarian tissue transplantation in a patient previously treated with bone marrow transplantation: case report. *Hum Reprod* 2006;21:2010-4.
- Z4** **Rosendahl M**, Loft A, Byskov AG, Ziebe S, Schmidt KT, Andersen AN, Ottosen C, Andersen CY. Biochemical pregnancy after fertilization of an oocyte aspirated from a heterotopic autotransplant of cryopreserved ovarian tissue: a case report. *Hum Reprod* 2006;21:2006-9.
- Z5** **Demeestere I**, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin disease. *Oncologist* 2007;12:1437-42.
- Z6** **Andersen CY**, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottosen C, Dueholm M, Schmidt KL, Andersen AN, Ernst E. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2008;23:2266-72.
- Z7** **Silber SJ**, DeRosa M, Pineda J, Lenahan K, Grenia D, Gorman K, Gosden RG. A Series of monozygotic twins discordant for ovarian failure: ovary transplantation (cortical versus microvascular) and cryopreservation. *Hum Reprod* 2008;23:1531-7.
- Z8** **Sánchez-Serrano M**, Crespo J, Mirabet V, Cobo AC, Escribá MJ, Simón C, Pellicer A. Twins born after transplantation of ovarian cortical tissue and oocyte vitrification. *Fertil Steril* 2010; 93:268.e11-3.
- Z9** **Ernst E**, Bergholdt S, Jorgensen JS, Yding Andersen C. The First woman to give birth to two children following transplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2010; 25: 1280-1.
- Z10** **Revel A**, Laufer N, Meir AB et al. Micro-organ ovarian transplantation enables pregnancy: a case report. *Hum Reprod* 2011; 0:1-7 (doi:1093/humrep /der063).
- Z11** **Roux C**, Amiot C, Agnani G, Aubard Y, Rohrllich PS, Piver P. Live birth after ovarian tissue autograft in a patient with sickle cell disease treated by allogenic bone marrow transplantation. *Fertil Steril* 2010;93:2413e15-9.
- Z12** **Donnez J**, Squifflet J, Jadoul P, Demylle D, Cheron AC, Langendonck A v, Dolmans MM. Pregnancy and live birth after autotransplantation of frozen-thawed ovarian tissue in a patient with metastatic disease undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Fertil Steril* 2011;95:1787.e1-e4.



Bijlage

Gegevens over de zwangerschap

Complicaties tijdens de zwangerschap:

- 1. Nee
- 2. Ja, namelijk:
 - A. miskraam
 - B. buitenbaarmoederlijke zwangerschap
 - C. zwangerschapsafbreking
 - D. biochemische zwangerschap
 - E. vaginaal bloedverlies
 - F. hoge bloeddruk
 - G. zwangerschapsvergiftiging/ HELLP-syndroom
 - H. voortijdige weeën
 - I. zwangerschapsdiabetes
 - J. groeivertraging
 - K. voortijdig gebroken vliezen
 - L. medicijngebruik, namelijk:
 -
 - I. overig, namelijk:
 -

Prenataal onderzoek:

- 1. Niet verricht
- 2. Wel verricht, namelijk:
 - A. Triple test of Prenatale screening (nekplooiemeting en bloedtest)
 - B. Vlokkentest
 - C. Vruchtwaterpunctie
 - D. Uitgebreide echo (bij 20 weken)Uitslag van bovengenoemd onderzoek:
-
-
-



Gegevens van de bevalling

Plaats van bevalling:

- A. Thuis
- B. Ziekenhuis

Complicaties tijdens bevalling:

- 1. Nee
- 2. Ja, namelijk:
 - A. Infectie
 - B. Meconiumaspiratie (in het vruchtwater gepoept en doorgeslikt)
 - C. Foetale nood (benauwdheid van het kind)
 - D. Overig, namelijk:
.....

Ligging van het kind:

- A. Hoofdligging
- B. Stuitligging
- C. Dwarsligging

Beëindiging bevalling:

- A. Spontaan
 - B. Vacuüm (zuignap)
 - C. Tang
 - D. Keizersnede
- Reden waarom vacuüm, tang of keizersnede:
-
-



Gegevens van het kind

Geboortedatum: - -

Zwangerschapsduur in weken en dagen :

Geslacht:

- 1. Jongen
- 2. Meisje

Meerling:

- 1. Nee
- 2. Ja

Geboortegewicht : gram

Geboortelengte: cm

Schedelomtrek bij geboorte: cm

Geboorterangnummer: hoeveelste kind in het gezin:

Werd de baby na de geboorte door een kinderarts nagekeken:

- 1. Nee
- 2. Ja

Reden en uitkomst:
.....
.....

Werd de baby na de geboorte opgenomen in het ziekenhuis:

- 1. Nee
- 2. Ja

Reden:
.....
.....

Waren er aangeboren afwijkingen bij de baby:

S.v.p. alles benoemen, dus de grote afwijkingen waarvoor een operatie noodzakelijk was, als ook de zogenaamde kleine afwijkingen, zoals "wijnvlekken", bij-oortjes e.d.

- 1. Nee
- 2. Ja, namelijk:
.....
.....
.....



Hieronder kunt u eventuele aanvullingen en/of opmerkingen schrijven.

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....



Begeleidende brief t.b.v. kinderen van 1 jaar

Geachte mevrouw en meneer,

Volgens onze gegevens heeft u net de eerste verjaardag van uw kind of kinderen gevierd. Bij dezen nog de hartelijke felicitaties. Hopelijk gaat alles naar wens.

Zoals met u afgesproken en vermeld in de informatiefolder over het gebruik van ingevroren eierstokweefsel, sturen wij u een vragenlijst om te vernemen hoe het met de groei en ontwikkeling van uw kind(eren) gaat. Indien nodig vragen we gegevens op van het consultatie bureau, of eventuele behandelend medisch specialist. Door middel van deze informatie kunnen wij toekomstige paren betere voorlichting geven.

Het kan zijn dat ondanks zorgvuldige controle de gegevens in deze brief onjuist zijn. We beseffen dat dit voor u erg vervelend zou kunnen zijn, en bieden in dat geval al bij voorbaat onze welgemeende excuses aan.

U kunt de ingevulde vragenlijst opsturen in de bijgevoegde antwoordenvolop. Een postzegel is niet nodig. Al uw gegevens zullen vertrouwelijk worden behandeld.

Bij eventuele vragen kunt u ons telefonisch bereiken op tel.nr.: 050 - 3613086

Bij voorbaat hartelijk dank voor uw medewerking.

Met vriendelijke groeten, namens het coördinerend team,

....., gynaecoloog



Vragenlijst 1-jarigen, ingevuld door ouders of aan de hand van gegevens van het consultatiebureau.

Gegevens van uw kind

Naam:

Geboortedatum:

Adres: (invullen indien veranderd)

.....

Groei van uw kind

De volgende gegevens invullen met behulp van het groeiboekje van het consultatiebureau. Indien de leeftijd niet overeenkomt, graag de juiste leeftijd vermelden (evt. datum van de meting).

	Gewicht	Lengte	Schedelomtrek
1 maand			
3 maanden			
6 maanden			
12 maanden			

Medische gegevens van uw kind

Is uw kind in het eerste levensjaar onder behandeling geweest van een medisch specialist?

- 1. Nee
- 2. Ja (s.v.p. datum, reden en eventuele behandeling vermelden):

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....



Werd uw kind geopereerd?

- 1. Nee
- 2. Ja (s.v.p. datum, reden en wat er gedaan is vermelden):

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Werd uw kind verwezen door het consultatiebureau of de huisarts voor achterstand in ontwikkeling?

- 1. Nee
- 2. Ja (s.v.p. datum, reden en eventuele behandeling vermelden):

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Werd uw kind verwezen door het consultatiebureau of de huisarts voor fysiotherapie?

- 1. Nee
- 2. Ja (s.v.p. datum, reden en eventuele behandeling vermelden):

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....



Werd uw kind verwezen door het consultatiebureau of de huisarts ivm gehoorsproblemen en / of slecht zien?

- 1. Nee
- 2. Ja (s.v.p. datum, reden en eventuele behandeling vermelden):
.....
.....
.....
.....
.....

Indien u één van de bovenstaande vragen met ja heeft beantwoord, mogen we dan aanvullende informatie bij de medisch specialist opvragen (niet invullen indien n.v.t.)?

- 1. Nee
- 2. Ja (s.v.p. naam en ziekenhuis van medisch specialist(en) vermelden):
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Ontwikkeling van de motoriek

Kon uw kind op zijn/ haar eerste verjaardag (antwoord svp omcirkelen):

- | | | |
|--|----|-----|
| ▪ rollen | ja | nee |
| ▪ buikschuiven | ja | nee |
| ▪ zitten | ja | nee |
| ▪ gaan zitten vanuit liggen | ja | nee |
| ▪ kruipen | ja | nee |
| ▪ staan | ja | nee |
| ▪ zich optrekken tot staan | ja | nee |
| ▪ lopen met steun | ja | nee |
| ▪ loslopen | ja | nee |
| ▪ een speeltje met één hand pakken | ja | nee |
| ▪ een speeltje van de ene naar de andere hand overpakken | ja | nee |
| ▪ met twee handen een bal aanpakken | ja | nee |
| ▪ iets ergens instoppen | ja | nee |
| ▪ een toren omgooien | ja | nee |
| ▪ een kruimeltje oppakken | ja | nee |
| ▪ zelf brood of koek eten | ja | nee |
| ▪ bewegingen imiteren, hoera, klappen of daag daag | ja | nee |
| ▪ een verstopt voorwerp terugvinden | ja | nee |



Begeleidende brief t.b.v. kinderen van 4 jaar (transplantatie ovariumweefsel)

Geachte mevrouw en meneer,

Volgens onze gegevens heeft u net de vierde verjaardag van uw kind of kinderen gevierd. Bij dezen nog de hartelijke felicitaties. Hopelijk gaat alles naar wens.

Zoals met u afgesproken en vermeld in de informatiefolder over het gebruik van ingevroren eierstokweefsel, sturen wij u een vragenlijst om te vernemen hoe het met de groei en ontwikkeling van uw kind(eren) gaat. Indien nodig vragen we gegevens op van het consultatie bureau, of eventuele behandelend medisch specialist. Door middel van deze informatie kunnen wij toekomstige paren betere voorlichting geven.

Het kan zijn dat ondanks zorgvuldige controle de gegevens in deze brief onjuist zijn. We beseffen dat dit voor u erg vervelend zou kunnen zijn, en bieden in dat geval al bij voorbaat onze welgemeende excuses aan.

U kunt de ingevulde vragenlijst opsturen in de bijgevoegde antwoordenvolop. Een postzegel is niet nodig. Al uw gegevens zullen vertrouwelijk worden behandeld.

Bij eventuele vragen kunt u ons telefonisch bereiken op tel.nr.: 050 - 3613086

Bij voorbaat hartelijk dank voor uw medewerking.

Met vriendelijke groeten, namens het coördinerend team,

....., gynaecoloog



Vragenlijst 4-jarigen, ingevuld door ouders of aan de hand van gegevens
consultatiebureau

Gegevens van uw kind

Naam:

Geboortedatum:

Adres: (invullen indien veranderd)

Groei van uw kind

De volgende gegevens svp invullen met behulp van het groeiboekje van het
consultatiebureau.

	Gewicht	Lengte
12 maanden		
18 maanden		
2 jaar		
3 jaar		
4 jaar		

Medische gegevens van uw kind

Is uw kind na zijn/haar eerste verjaardag onder behandeling geweest van een medisch
specialist?

- 1. Nee
- 2. Ja (s.v.p. datum, reden en eventuele behandeling vermelden):

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....



Werd uw kind na zijn/haar eerste verjaardag geopereerd?

- 1. Nee
- 2. Ja (s.v.p. datum, reden en wat er gedaan is vermelden):
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Is uw kind (na zijn/haar eerste verjaardag) ooit verwezen door het consultatiebureau of de huisarts voor achterstand in ontwikkeling?

- 1. Nee
- 2. Ja (s.v.p. datum, reden en eventuele behandeling vermelden):
.....
.....
.....
.....

Werd uw kind na zijn/haar eerste verjaardag verwezen door het consultatiebureau of de huisarts voor logopedie?

- 1. Nee
- 2. Ja (s.v.p. datum, reden en eventuele behandeling vermelden):
.....
.....
.....
.....

Is uw kind na zijn/haar eerste verjaardag ooit verwezen door het consultatiebureau of de huisarts voor fysiotherapie?

- 1. Nee
- 2. Ja (s.v.p. datum, reden en eventuele behandeling vermelden):
.....
.....
.....
.....

Werd uw kind na zijn/haar eerste verjaardag ooit verwezen door het consultatiebureau of de huisarts in verband met gehoorsproblemen en / of slecht zien?

- 1. Nee
- 2. Ja (s.v.p. datum, reden en eventuele behandeling vermelden):
.....
.....



.....
.....
.....

Werd of wordt overwogen om uw kind aan te melden voor het Speciaal Onderwijs?

- 1. Nee
- 2. Ja, namelijk:
 - A. IOBK (afdeling zeer jeugdigen LOM-scholen)
 - B. Medisch Kleuter Dagverblijf
 - C. Dagverblijf voor Verstandelijk Gehandicapte Kinderen
 - D. School voor Lichamelijk Gehandicapte Kinderen (Mytyl)
 - E. School voor Slechthorende en Spraakgebrekkige Kinderen
 - F. School voor Meervoudig Gehandicapte Kinderen (Tytyl)
 - G. School voor Visueel Gehandicapte Kinderen
 - H. School voor Moeilijk Lerende Kinderen (MLK)
 - I. School voor Kinderen met Leer- en Opvoedingsmoeilijkheden (LOM)
 - J. School voor Zeer Moeilijk Lerende Kinderen (ZMLK)
 - K. School voor Zeer Moeilijk Opvoedbare Kinderen (ZMOK)
 - L. Anders, namelijk:

.....
.....
.....

Indien u een van de bovenstaande vragen met ja heeft beantwoord, mogen we aanvullende informatie bij de medisch specialist opvragen (niet invullen indien n.v.t.)?

- 1. Nee
- 2. Ja (s.v.p. naam en ziekenhuis van medisch specialist vermelden):

.....
.....
.....
.....

Hieronder kunt u eventuele aanvullingen en/of opmerkingen schrijven.

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

HARTELIJK DANK VOOR UW MEDEWERKING

Plaats

Datum



Voorbeeld Checklist “Het gebruik van gecryopreserveerd ovariumweefsel”

Afdeling Naam:
Centrum Voortplantingsgeneeskunde Geboortedatum:

Inclusiecriteria

- Leeftijd <45 jaar
- Ziektevrije periode van tenminste vijf jaar, of minder bij bewezen complete remissie met goede levensverwachting
- Goedkeuring door behandelend oncoloog of andere specialist bij niet-oncologische aandoening
- Premature ovarian failure aangetoond
- Uterus normaal
- Geen contra-indicaties t.a.v. zwangerschap
- Geen contra-indicaties t.a.v. laparoscopie / minilaparotomie
- Laparoscopie / minilaparotomie mogelijk
- Screening: HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, (anti-HTLV) en anti-HIV negatief
- BMI <32
- Positief rapport medisch maatschappelijk werk
- Semenanalyse uitgevoerd, beleid bepaald
- Informed consent ondertekend

Transplantatie

- Follikeldichtheid bekend
- Vitaliteit ovariumweefsel aangetoond
- Micrometastasen / minimal residual disease (MRD) uitgesloten / nvt
- Hoeveelheid te transplanteren materiaal bepaald
- Techniek transplantatie doorgesproken met lab en OK-team

Verslaglegging

- De berichtgeving naar patiënt over datum OK en procedure
- Resterende hoeveelheid weefsel

Deze checklist is volledig ingevuld

- Naam arts/ gynaecoloog
- Datum

