

## Patiënten informatiebrief

### **Invriezen en terugplaatsen van eierstokweefsel om de eierstokfunctie te bewaren.**

Geachte mevrouw,

Uw behandelend arts of gynaecoloog heeft de mogelijkheid van bescherming van de eierstokfunctie tegen een mogelijk schadelijke behandeling met u besproken. De behandeling die u zult ondergaan, bijvoorbeeld chemotherapie en/of bestraling of het uitnemen van de eierstokken, vanwege de bij u gestelde diagnose kan namelijk leiden tot ernstige, mogelijk onomkeerbare en ongewenste bijwerkingen. Directe schade aan de cellen van de eierstokken kan leiden tot vervroegde overgang met klachten als opvliegers, botontkalking en blijvende onvruchtbaarheid.

In deze brief leest u meer over de achtergronden en de uitvoering van de mogelijke beschermende procedures. De Commissie Medische Ethiek van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) heeft deze leidraad beoordeeld en deze wordt uitgevoerd volgens nationaal en internationaal geldende regel- en wetgeving. Bescherming van de eierstokken tegen mogelijke schade is (meestal) technisch uitvoerbaar, maar dit betekent niet dat de uitvoering ook noodzakelijk is.

Neemt u alstublieft de tijd om de informatie goed door te lezen en er eventueel met familieleden, vrienden en/of uw huisarts over te praten. Als u iets niet begrijpt of meer informatie wilt hebben, vraag het dan gerust aan een van de begeleidende artsen. Zij willen u graag van dienst zijn.

De beschreven procedure is een uitwerking van de landelijke richtlijn “Fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker” dd 10-06-2016 Oncoline IKNL)

Wij danken u voor uw medewerking.

Drs. L.A. Louwé gynaecoloog, LUMC, Leiden

Dr.ir. L.A.J. van der Westerlaken klinisch embryoloog, hoofd IVF-laboratorium, LUMC, Leiden

### **Achtergrond**

De levensverwachting na behandeling voor kanker is door betere opsporings- en behandelingsmethoden toegenomen. Hierdoor worden de gevolgen van ongewenste bijwerkingen, zoals schade aan de eierstokken, steeds duidelijker. De laatste jaren is er dan ook zeer veel wetenschappelijk onderzoek verricht naar methoden om vrouwen te beschermen tegen met name het ontstaan van onvruchtbaarheid die als ongewenst gevolg kan optreden na chemotherapie, bestraling of operatie (soms ook toegepast bij goedaardige aandoeningen).

Om ongewenste schade aan de eierstokken door medisch noodzakelijk behandeling, zoals chemo- of radiotherapie, te voorkomen zijn verschillende opties beschikbaar en met u besproken. De keuze voor een bepaalde vorm van fertiliteitspreservatie hangt samen met de leeftijd, diagnose, type behandeling, aanwezigheid/participatie van een mannelijke partner en/of zaaddonor, beschikbare tijd, waarschijnlijkheid van metastasering naar ovaria, algehele conditie en prognose. Deze brief betreft de procedure waarbij één eierstok geheel of gedeeltelijk verwijderd wordt door een operatieve ingreep (laparoscopie).

Met de procedure van het invriezen van eierstokweefsel voorafgaand aan een schadelijke behandeling wordt geprobeerd de functie van de eierstokken te behouden. Er is voor deze methode gekozen vanwege het feit dat de uitvoering ervan snel kan plaats vinden. Wanneer u bent genezen kan overwogen worden om de ingevroren stukjes weefsel te ontdooien en terug te plaatsen (autotransplantatie). Hiervoor is weer een operatieve ingreep noodzakelijk. De hormonale functie kan vanaf 4 maanden na de terugplaatsing (tijdelijk) worden hersteld en zo kans bieden op een zwangerschap (spontaan of na in vitro-fertilisatie-behandeling).

Deze methode is uitgebreid onderzocht bij proefdieren zoals knaagdieren, schapen en een enkele keer bij apen. Er werden zeer goede resultaten bereikt bij het invriezen en het terugplaatsen van ontdooid eierstokweefsel, variërend van herstel van eierstokfunctie tot voldragen zwangerschap, tijdens de proefdieronderzoeken.

Bij de mens is een succespercentage van deze experimentele procedure op dit moment nog moeilijk te geven, omdat er nog geen internationale databank is waarin geregistreerd wordt hoeveel transplantaties zijn uitgevoerd; alleen het aantal levendgeborenen wordt gepubliceerd. Een eerste doorgaande zwangerschap na deze procedure, die resulteerde in de geboorte van een levend kind, werd in 2004 beschreven. Wereldwijd zijn er op dit moment zeker 42 succesvolle zwangerschappen beschreven na terugplaatsing van eierstokweefsel bij patiënten met een vergelijkbare indicatie. Een recent overzicht vermeldt de resultaten van 4 buitenlandse centra; in die publicatie wordt een succespercentage van 25% per autotransplantatie genoemd. De procedure van het invriezen wordt in het LUMC toegepast sinds 2002 (inmiddels bij meer dan 80 patiënten). In 2012 is in het LUMC voor het eerst een autotransplantatie uitgevoerd met ingevroren ovariumweefsel. Inmiddels zijn er 6 autotransplantaties bij 5 patiënten uitgevoerd in het LUMC. Dit heeft in 2015 voor het eerst geresulteerd in de geboorte van een levend kind. Inmiddels is in 2016 een tweede kind geboren.

Ondanks de veelbelovende resultaten is deze procedure nog in de experimentele fase, zolang er nog geen zekerheid bestaat over de uiteindelijke uitkomsten na invriezen, verplaatsen, ontdooien en terugplaatsen van het eierstokweefsel. Naast deze onzekerheid is het van belang dat u zich realiseert dat bij terugplaatsing van eierstokweefsel de mogelijkheid bestaat dat (indien van toepassing) ook kankercellen, die in het eierstokweefsel aanwezig kunnen zijn, in het lichaam worden teruggeplaatst. Om de kans hierop zo klein mogelijk te maken wordt (indien van toepassing) voorafgaand aan terugplaatsing microscopisch onderzoek naar uitzaaiingen uitgevoerd. De terugplaatsing vindt uiteraard alleen plaats als de kans op uitzaaiing naar de eierstokken vooraf als zeer klein wordt ingeschat en er geen aanwijzingen voor gevonden worden bij onderzoek.

## **Doel**

Het doel van de procedure van het invriezen van eierstokweefsel is het bewaren van de functie van de eierstokken.

## **Vorbereiding**

Als u in aanmerking komt voor deze procedure, wordt bloedonderzoek verricht om de aanwezigheid van eventuele infecties, zoals hepatitis en HIV uit te sluiten en uw hormoonprofiel vast te stellen. Er wordt tevens gynaecologisch onderzoek verricht en een (vaginale) echo gemaakt om de eierstokken en baarmoeder te onderzoeken. Voor de operatie is een pre-operatieve screening door de anesthesioloog nodig.

## **Operatie**

Er wordt een laparoscopische operatie verricht om één eierstok te verwijderen. Deze ingreep zal plaatsvinden onder algehele anaesthesie. Er zijn hele kleine risico's verbonden aan het ondergaan van een laparoscopische operatie voor het verwijderen van een eierstok. De risico's betreffen het mogelijk optreden van een bloeding, infectie of letsel aan darmen of blaas. Ook is er een heel klein risico door de algehele anaesthesie. De opnameduur is meestal één dag. Het postoperatieve herstel duurt gemiddeld 2 weken, maar een behandeling zoals chemotherapie of bestraling kan al één of twee dagen na de ingreep starten.

De buitenste laag (cortex) van de eierstok bevat onrijpe eicellen en deze laag wordt in dunne plakjes (chips) gesneden. Deze onrijpe eicellen zijn de enige eicellen die het invries -en ontdooiproces kunnen overleven. Een gedeelte van de chips wordt ingevroren en kan tientallen jaren in vloeibare stikstof bewaard blijven. Niet alle eicellen overleven deze procedure. Een aantal chips wordt (indien van toepassing) onderzocht op uitzaaiingen. De andere eierstok blijft in de buik. Dit is de voorkeurslocatie voor het transplanteren van ontdooid ovariumweefsel in de toekomst.

## **Inlichten huisarts**

Over deze procedure wordt uw huisarts schriftelijk geïnformeerd.

## **Na de operatie**

Na het verwijderen van het eierstokweefsel, zal de behandeling met chemotherapie of radiotherapie binnen enkele dagen kunnen starten.

U kunt nog enkele dagen na de ingreep milde buikpijn voelen. De eventuele huidhechtingen mogen na 7 dagen verwijderd worden.

Een controleafspraak bij de gynaecoloog kan telefonisch of op de polikliniek na 6 weken gepland worden.

In de periode na de operatie, hangt het af van het beloop, wanneer het zinvol is om echo-onderzoek (achtergebleven eierstok en baarmoeder) en bloedonderzoek te doen ter bepaling van de hormoonspiegels. Dit wordt met u besproken.

## **Gebruik maken van het ingevroren eierstokweefsel**

Ieder verzoek tot terugplaatsing van eierstokweefsel wordt kritisch aan de hand van uw individuele voorgeschiedenis bekeken. Voorafgaand aan een eventuele terugplaatsing wordt speciaal hiervoor bewaard eierstokweefsel door de patholoog-anatoom microscopisch onderzocht op de aanwezigheid

van onrijpe eicellen en eventuele uitzaaiingen. Als er bij dat onderzoek kankercellen aangetroffen zouden worden, is terugplaatsing niet mogelijk.

In Nederland (in het LUMC) is in 2012 voor het eerst een autotransplantatie uitgevoerd met ontdooid ovariumweefsel. Inmiddels zijn er 6 autotransplantaties uitgevoerd in het LUMC, waarna bij 5 patiënten een menstruele cyclus hebben gekregen. In 2015 is voor het eerst een levend kind geboren na terugplaatsing van eierstokweefsel. Inmiddels is een tweede kind geboren.

Terugplaatsing van ontdooid eierstokweefsel wordt in principe uitgevoerd tot een leeftijd van 43 jaar. Voorwaarde is dat behandelend arts akkoord is met het streven naar zwangerschap. Aangezien niet duidelijk is hoe lang teruggeplaatst weefsel kan functioneren, wordt met de huidige stand van zaken alleen overwogen om weefsel terug te plaatsen als er een actieve kinderwens bestaat en een achtergebleven eierstok niet functioneert.

Ontdooid eierstokweefsel wordt bij voorkeur teruggeplaatst in de achtergebleven eierstok of op de plaats waar eerst een eierstok aanwezig was. Afhankelijk van de situatie in de buik, wordt de terugplaatsing via een buikoperatie of via een kijkoperatie uitgevoerd.

Afhankelijk van de bevindingen bepaalt uw behandelend arts het verdere vervolgetraject. Indien na zes maanden geen weefselactiviteit waarneembaar is, kan een tweede terugplaatsing gedaan worden.

## **Wetenschappelijk onderzoek**

Vanwege de experimentele fase van de procedure, willen wij door middel van verder wetenschappelijk onderzoek de kennis vergroten op het terrein van onvruchtbaarheid in verband met de behandeling van kanker, het herstel van vruchtbaarheid na cryopreservatie van ovariumweefsel en om de daarvoor gebruikte technieken te optimaliseren. Weefsel of materiaal dat bij de procedure van invriezen overblijft (restmateriaal die ook wel enkel onrijpe eicellen bevat) of materiaal die wel is gecryopreserveerd, maar door overlijden of vanwege medische redenen, door uzelf niet gebruikt zal worden zou hiervoor gebruikt kunnen worden.

Door wetenschappelijk onderzoek kunnen wij bijvoorbeeld de kennis vergroten over hoe onrijpe eicellen kunnen rijpen zonder dat het ovarium weefsel terug in het lichaam moet. Dat zou het gebruiken van het ingevroren eierstokweefsel meer efficiënt maken. Het zou dan geen noodzaak meer zijn voor een terugplaatsing operatie en het aanwezigheid van eventuele uitzaaiingen in het ingevroren eierstokweefsel zou ook niet uitmaken voor het rijpen van eicellen. De rijpe eicellen zouden dan rechtstreeks in de laboratorium gebruikt kunnen worden voor een in vitro-fertilisatie-behandeling.

Zowel de restmateriaal als de ingevroren eierstokweefsel zullen bewaard worden 10 jaar na donatie voor wetenschappelijk onderzoek en daarna vernietigd worden.

De restmateriaal en de ingevroren eierstokweefsel is volledig geanonimiseerd gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek.

Wij vragen u aan te geven welke bestemming het (rest-)weefsel moet krijgen door het aankruisen op de toestemmingsverklaring.

## **Voorzorgsmaatregelen**

Uitvoering van een behandeling in het kader van bescherming van de eierstokfunctie vindt uit voorzorg alleen plaats bij in goede psychische en lichamelijke conditie verkerende patiënten die een

zeer kleine kans hebben op uitzaaiingen naar de eierstokken en een grote kans op schade aan de eierstokfunctie door chemotherapie en/of radiotherapie. Het vooruitzicht van een patiënte qua overleving is ook van groot belang bij de beslissing om een procedure te starten.

De begeleidende artsen hebben ervoor gekozen om af te zien van de procedure indien de ingreep zou kunnen leiden tot onverantwoord uitstel van primaire behandeling. Indien de uitvoering van de procedure zeer risicovol blijkt te zijn, bijvoorbeeld door verklevingen, of er tijdens de ingreep ernstige complicaties dreigen of optreden kan de voorgenomen procedure worden gestaakt.

Indien zich een situatie voordoet waarin een zeer ernstige bijwerking optreedt of een deelnemster overlijdt en dit lijkt een oorzakelijk verband te hebben met de opzet/uitvoering van de procedure worden er verder geen patiënten geaccepteerd voor invriezen van eierstokweefsel totdat dit verband opgehelderd is.

Het LUMC stelt vast of de gebruikte methodes, zoals invriezen / bewaren / ontdooien / terugplaatsen verantwoord zijn. Dit wordt op grond van de huidige wetenschap en mogelijk veranderende inzichten beoordeeld. Indien een van deze methodes door het behandelteam niet meer als veilig of verantwoord wordt beschouwd, wordt het weefsel afhankelijk van uw keuze vernietigd of gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek.

### **Deelname en beslissingen**

U bent vrij om deel te nemen aan de procedure voor het invriezen van eierstokweefsel. Indien u deze procedure wenst te ondergaan, hebt u de zeggenschap over eventueel ingevroren weefsel. De keuze is aan u of u toestemming verleent aan onderzoekers om onderzoek uit te voeren met resterend weefsel of bij uw overlijden.

U mag op ieder gewenst tijdstip met de behandeling stoppen zonder opgave van redenen en zonder enig nadeel voor uw verdere medische behandeling. De beslissing zal geen enkele verandering brengen in de zorg en aandacht waarop u en uw familie in dit ziekenhuis recht hebben.

### **Recht op informatie**

U heeft recht op volledige informatie en het stellen van vragen. Mocht er in de toekomst informatie beschikbaar komen, die uw toestemming tot deelname kan beïnvloeden, dan zult u daarvan op de hoogte worden gesteld. In uw belang kan deelname voortijdig beëindigd worden. De arts zal de reden hiervoor met u bespreken en passende medische begeleiding en behandeling zal volgen.

### **Bescherming van persoonlijke gegevens**

Indien er naar aanleiding van onderzoek met (resterend) eierstokweefsel wetenschappelijke publicaties plaatsvinden zullen uw gegevens alleen anoniem gebruikt worden. Betrokken artsen, onderzoekers, inspecteurs van de Inspectie voor de Gezondheidszorg kunnen tijdens of na de uitgevoerde behandeling inzage nemen in uw medische dossier om de betrouwbaarheid en kwaliteit ervan te controleren. De genoemde personen hebben allen een geheimhoudingsplicht ten aanzien van uw persoonlijke medische gegevens. Met het ondertekenen van de toestemmingsverklaring geeft u toestemming aan deze personen tot inzage in uw medische dossier.

### **Ondertekening van de toestemmingsverklaring**

Als u besluit om aan deze procedure voor het invriezen van eierstokweefsel deel te nemen, willen wij u vragen om op de volgende pagina's uw handtekening te plaatsen. Met het plaatsen van uw handtekening verplicht u zich niet onvoorwaardelijk, maar geeft u te kennen dat u deze informatie begrepen heeft en dat u weet wat er van u verwacht wordt. U kunt deze toestemmingsverklaring op ieder moment weer herzien. Een exemplaar van deze patiënten informatie en van de ondertekende toestemmingsverklaring wordt aan u meegegeven.

## **Nadere informatie**

### Klachtenbehandeling

Wanneer u klachten heeft die niet direct verband houden met een behandeling en die u niet met de behandelend arts kan of wil bespreken kunt u contact opnemen met onze patiëntenvertrouwenspersoon. Hij zal u dan te woord staan en indien mogelijk meteen naar een oplossing voor uw vraag of probleem zoeken.

### Bereikbaarheid

- Tijdens kantooruren:

Mocht u over deze patiënten informatie vragen hebben die u met een andere arts wilt bespreken dan met leden van het behandelteam, dan kunt u contact opnemen met:

#### Onafhankelijke arts

- Dr. M. Haak, gynaecoloog LUMC  
071-526 9111 (algemeen nummer)

# **Toestemmingsverklaring**

## **Procedure van invriezen van eierstokweefsel en transplantatie van ontdooid eierstokweefsel**

Hierbij bevestig ik, dat ik vrijwillig deel neem aan de bovengenoemde medische procedure met het doel mijn vruchtbaarheid te bewaren. In verband hiermee verklaar ik het volgende:

- Ik heb de bijbehorende patiënteninformatie gelezen en begrepen
- Ik ben voldoende geïnformeerd over het doel, de aard en inhoud van het invriezen van eierstokweefsel.
- Ik ben voldoende geïnformeerd over het experimentele karakter en de mogelijke risico's van deze procedure.
- Ik heb voldoende tijd gehad om over de gehele procedure te beslissen.
- Ik geef toestemming aan onderstaande personen om de juistheid van mijn medische gegevens, die betrekking hebben op de procedure, te controleren in mijn patiëntenstatus: behandelend artsen en direct betrokken onderzoekers, inspecteurs van de Inspectie voor de Gezondheidszorg .
- Ik geef toestemming voor het opslaan van geanonimiseerde gegevens in een digitale onderzoeksdatabase. Zodra beschikbaar, worden deze gegevens nationaal en internationaal gedeeld.
- Ik geef toestemming voor het gebruik van mijn gegevens voor wetenschappelijk onderzoek. Alle gegevens worden strikt vertrouwelijk behandeld en bij eventuele publicatie wordt anonimiteit gewaarborgd.
- Ik kan op ieder moment dit overeenkomst herzien, met behoud van de zeggenschap over het ingevroren weefsel, zonder nadelig effect op de verdere behandeling, verzorging en/of begeleiding van mijzelf of mijn verwanten.
- Ik ben op de hoogte dat ik op ieder moment kan verzoeken om terugplaatsing van het weefsel maar dat eventuele uitvoering ervan pas kan plaatsvinden indien dit door mijn behandelende artsen medisch verantwoord wordt geacht.
- Ik stem in met het feit dat als het LUMC de methode van invriezen, bewaren, ontdooien, eventueel bevruchten en terugplaatsen, op grond van de stand van de techniek en/of wetenschap niet meer als veilig of anderszins verantwoord beschouwt, mijn weefsel vernietigd of voor onderzoek gebruikt wordt. Het ziekenhuis stelt eenzijdig vast of dit het geval is.
- De schriftelijke informatie en de toestemmingsverklaring heb ik ontvangen.
- Ik ben op de hoogte van het feit dat mijn huisarts geïnformeerd wordt over mijn deelname aan deze behandeling

Wat betreft de te volgen procedure indien ik mocht overlijden:

Ik geef *wel / geen* toestemming voor gebruik van het ingevroren eierstokweefsel voor wetenschappelijk onderzoek, in overeenstemming met relevante wettelijke regels.

[mocht u geen toestemming geven, dan wordt het ingevroren materiaal vernietigd]

Wat betreft de te volgen procedure indien ik geen gebruik meer kan of wil maken van het eierstokweefsel om medische redenen:

Ik geef *wel / geen* toestemming voor gebruik van het ingevroren eierstokweefsel voor wetenschappelijk onderzoek, in overeenstemming met relevante wettelijke regels.

[mocht u geen toestemming geven, dan wordt het ingevroren materiaal vernietigd]

Wat betreft de procedure met betrekking tot weefsel dat overblijft bij de procedure van invriezen (restweefsel)

Ik geef *wel / geen* toestemming voor gebruik van het restweefsel voor wetenschappelijk onderzoek, in overeenstemming met relevante wettelijke regels.

[mocht u geen toestemming geven, dan wordt het materiaal vernietigd]

Onder bovenstaande voorwaarden verklaar ik mij bereid de procedure van het invriezen van eierstokweefsel te ondergaan.

(Door patiënte zelf in te vullen)

Naam patiënte \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_ Handtekening \_\_\_\_\_

Plaats \_\_\_\_\_

Ik heb mondelinge en schriftelijke toelichting verstrekt aangaande de procedure van het invriezen van eierstokweefsel en ben bereid nog opkomende vragen naar vermogen te beantwoorden.

Een exemplaar van de bijhorende patiënteninformatie en een kopie van de volledig ondertekende toestemmingsverklaring is in bezit van patiënte. De patiënte neemt vrijwillig deel aan de procedure van het invriezen van eierstokweefsel en mogelijke terugplaatsing van ontdooid eierstokweefsel.

Naam arts \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_

Plaats \_\_\_\_\_ Handtekening \_\_\_\_\_