

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46

CONCEPT

Richtlijn Fertiliteitspreservatie bij vrouwen met kanker

Datum: 1 oktober 2015

Verantwoording: Richtlijnwerkgroep Fertiliteitspreservatie bij vrouwen met kanker

Evidence-based

Versie: 1.0

Type: Landelijke richtlijn

47	INHOUDSOPGAVE	
48	1	INLEIDING 7
49	2.	INDICATIESTELLING VOOR FERTILITEITSPRESERVATIE 9
50	2.1	In- en exclusiecriteria 9
51	2.2	Risicopredictie.....11
52	2.2.1	AMH.....11
53	2.2.1.1	AMH als prognostische test11
54	2.2.1.2	AMH en gonadotoxiciteit van chemotherapie12
55	2.2.2	Gonadotoxiciteit systemische therapie14
56	2.2.3	Gonadotoxiciteit radiotherapie.....20
57	3.	BESCHIKBARE INTERVENTIES VÓÓR BEHANDELING27
58	3.1	Ovariopexie en ovariumtransplantatie27
59	3.2	Protectie van de ovaria.....32
60	3.2.1	Ovariële suppressie.....32
61	3.2.2	Orale anticonceptiva.....37
62	3.3	Cryopreservatie van eicellen en embryo's38
63	3.3.1	Stimulatieschema.....40
64	3.3.2	Cryopreservatie van embryo's.....43
65	3.3.3	Cryopreservatie van eicellen44
66	3.4	Cryopreservatie van ovariumweefsel.....47
67	3.4.1	Techniek47
68	3.4.2	Veiligheid nageslacht.....49
69	3.5	Veiligheid vrouwen51
70	4.	ETHISCHE EN JURIDISCHE ASPECTEN54
71	4.1	Huidige preservatietechnieken54
72	4.1.1	Cryopreservatie van embryo's54
73	4.1.2	Cryopreservatie van eicellen55
74	4.1.3	Ovariumcryopreservatie56

75	4.2	Toekomstige technieken.....	57
76	4.2.1	In-vitromaturatie	57
77	4.2.2	Xenotransplantatie.....	57
78	4.3	Hulp bij voortplanting na oncologische ziekte.....	58
79	4.3.1	Terugplaatsing van gecryopreserveerde eicellen, embryo's of	
80		ovariumweefsel	58
81	4.3.2	Preïmplantatiegenetische diagnostiek.....	58
82	4.3.3	Draagmoederschap.....	59
83	5.	COUNSELING, PSYCHOLOGISCHE ASPECTEN EN INFORMATIEVOORZIENING ..	61
84	5.1	Inleiding	61
85	5.2	Medische aspecten counseling en informatievoorziening.....	61
86	5.3	Psychologische aspecten counseling en informatievoorziening.....	62
87	6.	TUMORSPECIFIEKE INTERVENTIES.....	68
88	6.1	Bot en weke delen.....	68
89	6.2	Dermatologie.....	70
90	6.2.1	Melanoom.....	70
91	6.2.2	Andere huidtumoren.....	72
92	6.3	Endocriene tumoren/schildkliercarcinoom.....	73
93	6.4	Gastro-enterologie.....	75
94	6.4.1	Anuscarcinoom	75
95	6.4.2	Colorectaal carcinoom	77
96	6.4.3	Lever- en galweg carcinoom	79
97	6.4.4	Gastro-intestinale stromatumor (GIST)	80
98	6.4.5	Oesofagus- en maagcarcinoom.....	82
99	6.4.6	Pancreascarcinoom	84
100	6.4.7	Neuro-endocriene tumor (NET).....	85
101	6.5	Gynaecologie	87
102	6.5.1	Cervixcarcinoom	87

103	6.5.2	Endometriumcarcinoom	90
104	6.5.3	Ovariumcarcinoom	93
105	6.5.4	Vulvacarcinoom	96
106	6.6	Urologie	98
107	6.6.1	Niercelcarcinoom	98
108	6.6.2	Blaascarcinoom	100
109	6.7	Hemato-oncologie	102
110	6.7.1	Acute Lymfatische Leukemie.....	102
111	6.7.2	Acute Myeloide Leukemie	103
112	6.7.3	Chronische Myeloide Leukemie	105
113	6.7.4	Hodgkin Lymfoom	108
114	6.7.5	Non-Hodgkin Lymfoom.....	110
115	6.8	Longcarcinoom.....	112
116	6.9	Mammacarcinoom.....	114
117	6.10	Neuro-oncologie.....	117
118	7.	LATE EFFECTEN EN BESCHIKBARE INTERVENTIES NA BEHANDELING	120
119	7.1	Informatievoorziening en psychologische aspecten na afronding oncologische	
120		therapie.....	122
121	7.1.1	Informatievoorziening	122
122	7.1.2	Survivors en ouderschap: medische en psychologische gevolgen	124
123	7.1.3	Preconceptionele counseling.....	126
124	7.2	Testen van ovariumfunctie na oncologische behandeling.....	129
125	7.2.1	AMH als prognostische factor.....	129
126	7.2.2	AMH en ovariële reserve	130
127	7.2.3	AMH en kans op zwangerschap na behandeling van kanker.....	132
128	7.2.4.	AMH en kans op zwangerschap na ovariumtransplantatie	133
129	7.3	Mogelijke interventies na oncologische behandeling bij nog aanwezige menstruele	
130		cyclus (geen fertiliteitspreservatie vooraf)	134

131	7.4	Interventies bij POI na fertilitateitspreservatie.....	136
132	7.4.1	Mogelijke interventies bij POI na oncologische behandeling na eerdere toepassing van fertilitateitspreservatie.....	138
133			
134	7.4.2	Terugplaatsing gecryopreserveerd ovariumweefsel	139
135	7.4.2.1	Indicaties	139
136	7.4.2.2	Procedure.....	142
137	7.4.2.3	Veiligheid van autotransplantatie	144
138	7.5	Alternatieve opties bij gebleken infertilitateit	149
139	7.5.1	Draagmoederschap.....	149
140	7.5.2	Eiceldonatie	151
141	7.6	Behandeling overgangsklachten en preventie langetermijneffecten POI	152
142	7.6.1	Hormonaal	152
143	7.6.1.1	Risico op rombose en hart- en vaatziekten	152
144	7.6.1.2	Borstkankerrisico	158
145	7.6.1.3	Effectiviteit van HST	163
146	7.6.2	Niet-hormonaal.....	165
147	8.	METHODE, ORGANISATIE EN LOGISTIEK VAN FERTILITEITSPRESERVATIE.....	170
148	8.1	Normen voor kwaliteit en veiligheid	170
149	8.2	Methoden van transport, invriezen en ontdooien	171
150	8.2.1	Cryopreservatie van oöcyten en embryo's.....	171
151	8.2.2	Cryopreservatie van ovariumweefsel.....	176
152	8.3	Bewaartermijnen van gecryopreserveerde eicellen, embryo's en (ovarium)weefsel	
153		179	
154	8.4	Organisatie van zorg.....	181
155		BIJLAGE: IN- EN EXCLUSIECRITERIA VOOR FERTILITEITSPRESERVATIE BIJ	
156		VROUWEN MET KANKER (BIJ HOOFDSTUK 2.1)	185
157		BIJLAGE: TABELLEN BIJ 7.6 BEHANDELING OVERGANGSKLACHTEN EN PREVENTIE	
158		LANGETERMIJNEFFECTEN POI.....	187
159		BIJLAGE DRAAGMOEDERSCHAP EN HOOG-TECHNOLOGISCH	
160		DRAAGMOEDERSCHAP (HTDM)	191

161	BIJLAGE: AANBEVELINGEN VOOR NADER ONDERZOEK.....	198
162	BIJLAGE: LIJST VAN AFKORTINGEN	200
163	VERANTWOORDING	201
164	Geldigheid	202
165	Algemene gegevens	202
166	Doel en doelgroep	203
167	Samenstelling werkgroep	204
168	Belangenverklaringen	204
169	Implementatie	205
170	Evaluatie	205
171	Zoekverantwoording.....	206
172	PICO 1	206
173	PICO 2	212
174	PICO 3.....	224
175	Evidencetabellen	234
176	PICO 2.....	234
177	PICO 3.....	243
178		

179 Richtlijn Fertilitateitspreservatie bij vrouwen met kanker 180

181 1 INLEIDING 182

183 Aanleiding

184 Eind 2007 verscheen de evidence-based richtlijn ‘Cryopreservatie van ovariumweefsel’, ruim een jaar
185 later gevolgd door de consensus-based richtlijn ‘Behoud ovariële functie na kankerbehandeling’. Zoals
186 hun titels al doen vermoeden, hadden beide richtlijnen een behoorlijke overlap. De commissies van
187 beide richtlijnen waren multidisciplinair van opzet. De eerste richtlijn was geïnitieerd door de NVOG op
188 verzoek van het Ministerie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport. De tweede richtlijn was geïnitieerd
189 door de Werkgroep Oncologische Gynaecologie. Ernstige tegenstrijdigheden zijn gelukkig uitgebleven
190 door overleg tussen beide richtlijncommissies. De opzet van beide richtlijnen was duidelijk
191 verschillend, waarbij de richtlijn ‘Cryopreservatie van ovariumweefsel’ meer de wetenschappelijke
192 onderbouwing zocht voor de toepassing van cryopreservatie en autotransplantatie van
193 ovariumweefsel. De richtlijn ‘Behoud ovariële functie’ was vooral gericht op de praktische toepassing
194 van fertilitateitspreservatie per tumorsoort.

195 De ontwikkelingen op het gebied van de fertilitateitspreservatie voor vrouwen en meisjes zijn de laatste
196 jaren snel gegaan. Inmiddels zijn er meerdere mogelijkheden ontstaan, zoals spoed-IVF,
197 chemoprotectie of ovariopexie, of invriezen van ovariumweefsel of eicellen. Wereldwijd zijn inmiddels
198 60 levend geboren en gerapporteerd meer dan 40 kinderen geboren na terugplaatsing van
199 gecryopreserveerd (ingevroren) ovariumweefsel [Donnez 2015]. En van vele honderden, zo niet
200 duizenden, vrouwen en meisjes is ovariumweefsel gecryopreserveerd. In Nederland wordt ook op
201 steeds grotere schaal ovariumweefsel gecryopreserveerd en is bij vier vrouwen vijfmaal
202 gecryopreserveerd ovariumkapsel teruggeplaatst. Vooralsnog is één zwangerschap ontstaan. Het
203 vitrificeren van eicellen is inmiddels gemeengoed, zowel op medische als op sociale gronden. Alle
204 Nederlandse IVF-klinieken kunnen deze vorm van fertilitateitspreservatie bieden.

205 Het aantal counselingsgesprekken over het onderwerp fertilitateit en het veilig stellen ervan neemt
206 exponentieel toe, even als de behoefte aan informatie over dit onderwerp bij de patiënt. De AYA
207 Poliklinieken (AYA = Adolescent and Young Adult), die de komende jaren over heel Nederland worden
208 opgezet, hebben het onderwerp vanaf het begin (2010) goed opgepakt. Patiënten die op het Nationaal
209 AYA Expertise Platform en binnen de communities van www.aya4net.nl participeren, hebben fertilitateit
210 geprioriteerd als één van de belangrijkste aandachtspunten voor de kwaliteit van leven na kanker. Zij
211 pleiten voor directe doorverwijzing en counseling over fertilitateit(spreservatie) door een ter zake kundig
212 gynaecoloog voor alle AYA's die een oncologische diagnose krijgen. Verder willen zij dat alle
213 fertilitateitspreserverende opties worden besproken en niet alleen de opties die lokaal voorhanden zijn.
214 Zij claimen het recht op een open toekomst.

215 Ook vanuit de politiek wordt het belang van goede counseling over fertilitateit(spreservatie) bij kanker
216 onderschreven, getuige de Kamervragen die zijn gesteld naar aanleiding van de publicatie van
217 Bastings over de achterblijvende verwijscijfers [Bastings 2014].

218 Gezien alle ontwikkelingen waren de bovengenoemde richtlijnen aan een update toe. Wegens hun
219 complementaire opzet en de overlap binnen de richtlijnen lag het voor de hand om beide richtlijnen
220 dan ook direct samen te voegen.

221 Patiëntenpopulatie

222 Na overleg met de SKION (Stichting Kinderoncologie Nederland) is besloten de richtlijn te beperken
223 tot volwassen vrouwen (vanaf 18 jaar). Vanuit de SKION-gelederen wordt namelijk geparticipeerd in
224 [PanCareLIFE](#), een Europees project voor de verbetering van de late effecten van kanker bij kinderen
225 en jongvolwassenen, waarbinnen het initiatief is genomen om een internationale richtlijn
226 fertiliteitspreservatie voor kinderen (jongens en meisjes) op te gaan stellen. Tevens is besloten de
227 richtlijn te beperken tot de indicatie kanker. Benigne en sociale indicaties worden daarmee niet
228 ontkend als potentiële redenen voor fertiliteitspreservatie, maar zijn beperkt qua aantal of werpen
229 extra vragen op die hier buiten beschouwing worden gelaten.

230 Nieuw

231 Gezien de huidige ontwikkelingen waarbij steeds meer mogelijkheden beschikbaar zijn voor
232 fertiliteitspreservatie, is een aantal zaken toegevoegd aan de inhoud van de eerdere versies van de
233 richtlijnen. Dit betreft vooral de aandacht voor de resterende ovariële functie na oncologische therapie
234 en de mogelijkheden om in tweede instantie alsnog fertiliteitspreserverende opties in te zetten (bij een
235 recidief of bij verminderde ovariële reserve). Tevens wordt dieper ingegaan op de oncologische en
236 technische aspecten van autotransplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel.

237 **Referenties**

238 Bastings L. Improving female fertility preservation care. Promotie-onderzoek Radboud Universiteit
239 Nijmegen 2014.

240 Donnez J, Dolmans MM. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and
241 worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. J Assist Reprod Genet
242 2015;32:1167-70.

243

244

245 2. INDICATIESTELLING VOOR FERTILITEITSPRESERVATIE

246 2.1 In- en exclusiecriteria

247

248 *Uitgangsvraag (CB)*

249 Op basis van welke in- en exclusiecriteria worden cryopreservatie van eicellen, embryo's en
250 ovariumweefsel en van ovariopexie toegepast bij vrouwen met kanker?

251

252 **Inleiding**

253 In algemene zin is de indicatie voor fertiliteitspreservatie een actuele of mogelijk toekomstige
254 kinderwens bij een jonge vrouw, die een gonadotoxische behandeling moet ondergaan wegens
255 kanker.

256 Bij vrouwen met kanker kunnen in principe alle beschikbare fertiliteitspreserverende opties ingezet
257 worden, of zelfs combinaties van de beschikbare opties (zie Beschikbare interventies vóór
258 behandeling). De keuze voor een bepaalde vorm van fertiliteitspreservatie hangt samen met de
259 leeftijd, diagnose, type behandeling, aanwezigheid/participatie van een mannelijke partner en/of
260 zaaddonor, beschikbare tijd, waarschijnlijkheid van metastasering naar ovaria, algehele conditie en
261 prognose (zie ook bijlage).

262

263 **Literatuurbespreking**

264 De literatuur over de indicatiestelling voor fertiliteitspreservatie bij vrouwen met kanker beperkt zich
265 doorgaans tot een opsomming van de mogelijke fertiliteitspreserverende opties [Jeruss 2009] en de
266 risicopredictie van premature ovariële insufficiëntie (POI) bij verschillende oncologische therapieën.
267 Echt onderzoek naar indicatiestelling voor de verschillende vormen van fertiliteitspreservatie op basis
268 van risicopredictie en succesansen is er niet. Doorgaans zijn het richtlijnen en werkgroepen, die iets
269 zeggen over indicatiestelling [Von Wolff 2011, Loren 2013, Practice en Ethics Committee of the ASRM
270 2013]. Er wordt nooit een grens genoemd beneden welk POI-risico geen fertiliteitspreservatie
271 geïndiceerd is. Wel wordt in vrijwel alle betreffende artikelen gesteld dat cryopreservatie en
272 transplantatie van ovariumweefsel een experimentele procedure is. Deze procedure zou alleen een
273 optie zijn wanneer de meer gevestigde procedures van cryopreservatie van embryo's en vitrificatie
274 van eicellen niet mogelijk zijn vanwege tijdsdruk of de psycho-emotionele of lichamelijke conditie van
275 de vrouw. Wanneer de ovaria in het bestralingsveld liggen, wordt ovariopexie voorgesteld.

276

277 **Conclusies**

278 De werkgroep is van mening dat op basis van de beschikbare evidence en bewezen effectiviteit
279 cryopreservatie van embryo's en vitrificatie van eicellen en ovariopexie, voorlopig de voorkeur hebben
280 als methode van fertiliteitspreservatie, boven de experimentele methode van cryopreservatie van
281 ovariumweefsel.

282

283 **Overwegingen**

284 In het kader van patiëntparticipatie en patiëntgerichte zorg ligt het niet voor de hand dat professionals
285 de mogelijkheid van fertiliteitspreservatie ontzeggen op basis van een lage a priori kans op POI (zie
286 Beschikbare interventies vóór behandeling – Protectie van de ovaria). In lijn met Linkeviciute [2014]
287 kiest de werkgroep voor "patient centred" counseling, waarbij de patiënt inzicht heeft in de medische
288 aspecten van de kanker en in de mogelijkheden van fertiliteitspreservatie, zodat ze haar voorkeur kan
289 baseren op persoonlijke waarden en doelen. Vanzelfsprekend hoort informatie over het te verwachten
290 risico op POI een onderdeel te zijn van de counseling (zie Beschikbare interventies vóór behandeling
291 – Protectie van de ovaria).

292 Voor een experimentele procedure als cryopreservatie van ovariumweefsel lijkt het stellen van een
293 ondergrens voor het risico op POI redelijk, mede gezien het grote verlies aan eicellen dat optreedt
294 door revascularisatie-ischemie na transplantatie van gecryopreserveerd/ontdood ovariumweefsel
295 [Nisolle 2000].

296
297 Uniforme indicatiestelling op landelijk niveau is van belang om verwarring bij van patiënten en
298 verwijzers te voorkomen. Hiertoe doet de werkgroep een voorstel voor de in- en exclusiecriteria van
299 alle vormen van fertiliteitspreservatie (zie bijlage). Van belang is op te merken dat eerdere
300 chemotherapie, die niet tot verminderde ovariële reserve heeft geleid (ook post-puberaal), geen
301 contra- indicatie is voor cryopreservatie van ovariumweefsel. Aanleiding hiervoor zijn publicaties van
302 vooraanstaande klinieken over succesvolle procedures in dergelijke casus, leidend tot de geboorte
303 van gezonde kinderen [Donnez 2013].

304

305

306 **Aanbevelingen**

307 De werkgroep is van mening dat landelijke afspraken over in- en exclusiecriteria voor
308 fertiliteitspreserverende opties wenselijk zijn voor uniforme zorg binnen Nederland. Door de werkgroep
309 is een consensusvoorstel geformuleerd (zie bijlage).

310

311 De werkgroep is van mening dat vitrificatie van eicellen, cryopreservatie van embryo's en ovariopexie
312 voorlopig de voorkeur hebben boven de experimentele methode van cryopreservatie van
313 ovariumweefsel als methode van fertiliteitspreservatie.

314

315

316 **Referenties**

317 Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after
318 transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. Fertil Steril.
319 2013;99(6):1503-13.

320 Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients
321 facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. Fertil Steril. 2013 Nov;100(5):1224-31.

322

323 Jeruss JS, Woodruff TK. Preservation of fertility in patients with cancer. NEJM 2009;360:902-11.

324 Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society
325 of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013 Jul 1;31(19):2500-10.

326

327 Nisolle M, Casanas-Roux F, Qu J, et al. Histologic and ultrastructural evaluation of fresh and frozen-
328 thawed human ovarian xenografts in nude mice. Fertil Steril. 2000;74:122-9.

329 Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients
330 undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. Fertil Steril. 2013
331 Nov;100(5):1214-23.

332

333 Von Wolff M, Montag M, Dittrich R, et al. Fertility preservation in women--a practical guide to
334 preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and
335 borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. Arch Gynecol Obstet.
336 2011 Aug;284(2):427-35.

337

338

339

340 **2.2 Risicopredictie**

341

342 **2.2.1 AMH**

343

344 **2.2.1.1 AMH als prognostische test**

345

346 ***Uitgangsvraag (EB - EBRO)***

347 Is de Anti-Mullerian Hormoon (AMH)-waarde een prognostische factor voor doorgaande
348 zwangerschap of prematuur ovariële insufficiëntie (POI) bij vrouwen met een kinderwens, die
349 chemotherapie gaan krijgen?

350 ***Inleiding***

351 Met behulp van ovariële reservetesten probeert men een inschatting te maken van de reproductieve
352 mogelijkheden en van de vermoedelijke datum van menopauze van een vrouw als een functie van de
353 kwantiteit en kwaliteit van de aanwezige eicelvoorraad. De meest gebruikte testen zijn het vroeg
354 folliculair follikelstimulerend hormoon (FSH), inhibine-B, anti-Mullerian hormone (AMH), en de
355 echografisch gemeten antrale follikel count (AFC). Er is toenemend bewijs dat AMH de beste test is in
356 termen van sensitiviteit en specificiteit in vergelijking met AFC in combinatie met FSH, E2 en inhibine
357 B-concentraties in de vrouw zonder kanker [Practices committee ASRM 2012].

358 In het kader van een fertiliteitsonderzoek hebben alle ovariële reservetesten weinig waarde ten
359 aanzien van de voorspelling van een spontane zwangerschap en dienen derhalve niet voor dit doel
360 aangewend te worden [Broekmans 2006]. Ovariële reservetesten kunnen overwogen worden ter
361 bevestiging van een slechte respons na IVF of om dit te voorspellen. Dit ter ondersteuning van
362 counseling bij aanvang van een IVF-behandeling of bij de keuze voor eiceldonatie [Broekmans 2009].
363 Een verminderde ovariële reserve gaat in de gezonde vrouw samen met een verkorting van de
364 reproductieve fase en vervroegde overgang. Er zijn studies gepubliceerd die op basis van leeftijd en
365 AMH de natuurlijke menopauzale leeftijd voorspellen in de algemene populatie. De
366 betrouwbaarheidsintervallen zijn dermate groot dat de klinische toepasbaarheid gering is.

367

368 ***Literatuurbespreking en conclusie***

369 Er is geen studie gevonden die deze uitgangsvraag evidence-based beantwoordt.

370

371 ***Overwegingen***

372 Er zijn drie reviews verschenen, die ingaan op de waarde van AMH-bepaling als diagnostische test
373 voor ovariële functie voor de behandeling van vrouwen met kanker [Bozza 2014, Broer 2014, Iwase
374 2014].

375 Gezien het klinische belang van deze informatie is er door de werkgroep voor gekozen om in de
376 **volgende paragrafen** een samenvatting van de literatuur te geven, met een focus op het gebruik van
377 de AMH-bepaling om de gonadotoxiciteit van diverse chemotherapeutica te bepalen, om te evalueren
378 of hiermee gekomen kan worden tot consensus-based aanbevelingen die te gebruiken zijn bij het
379 counsellen van patiënten.

380

381 **Aanbeveling**

382 De werkgroep is van mening dat er op basis van de huidige literatuur geen aanbeveling kan worden
383 gedaan over de Anti-Mullerian Hormoon (AMH)-waarde als prognostische test voor de kans op
384 prematuur ovariële insufficiëntie (POI) en/of doorgaande zwangerschap bij vrouwen met een
385 kinderwens, die chemotherapie gaan krijgen.

386

387 **Referenties**

388 Bozza C, Puglisi F, Lambertini M, et al. Anti-Müllerian Hormone: determination of ovarian reserve in
389 early breast cancer patients. *Endocrine-Related Cancer*. 2014;21:R51–R65.

390 Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve
391 and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006;12:685-718.

392 Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian ageing: mechanisms and clinical consequences.
393 *Endocr Rev*. 2009;30:465-93.

394 Broer S, Broekmans F, Laven J, et al. Anti-Mullerian hormone: ovarian reserve testing and its potential
395 clinical implications. *Human Reproduction Update Update*. 2014 Sep-Oct;20(5):688-701.

396 Iwase A, Nakamura T, Nakahara T, et al. Anti-Müllerian Hormone and assessment of ovarian reserve
397 after ovarian toxic treatment: a systematic narrative review. *Reprod Sci*. 2014 Sep 16.

398 Practic Committee ASRM. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion.
399 *Fertil Steril*. 2012;98:1407-15.

400

401

402 **2.2.1.2 AMH en gonadotoxiciteit van chemotherapie**

403

404 ***Uitgangsvraag (CB)***

405 Kan AMH gebruikt worden om gonadotoxiciteit van chemotherapeutica vast te stellen?

406

407 ***Literatuurbespreking***

408 Anderson [2006] voerde een studie uit waarin AMH werd bepaald bij 50 patiënten met vroege
409 borstkanker. Van deze patiënten zijn er 42 behandeld met chemotherapie en acht hormonaal. AMH
410 werd vóór behandeling en 3, 6, 9 en 12 maanden na start chemotherapie bepaald. AMH bleek een
411 vroege indicator van follikelverlies en de auteurs suggereerden dat AMH-concentratie metingen
412 bruikbaar zouden zijn voor het vergelijken van ovariële toxiciteit van verschillende
413 chemotherapeutische regimes. Toevoeging van een taxaan aan een behandeling met cyclofosfamide
414 resulteerde in lagere plasma AMH-spiegels. Bij patiënten behandeld met analogen van LH-releasing
415 hormoon (LHRHa), daalden AMH-spiegels trager.

416 Van Beek [2007] deed een case-controlstudie bij 32 overlevenden van Hodgkin-lymfoom op de
417 kinderleeftijd naar AMH-waarden in vergelijking met gezonde controles. De AMH-spiegels waren
418 significant lager bij de met MOPP behandelde groep.

419 Decanter [2010] publiceerde een prospectieve studie waarin AMH werd gemeten bij 30 jonge
420 patiënten met lymfoom (de gemiddelde leeftijd bedroeg 24 jaar), behandeld met een ABVD

421 (adriamycine, bleomycine, vinblastine, dacarbazine)-protocol of een niet-ABVD protocol (een regime
422 met o.a. cyclophosphamide). Plasmaspiegels van AMH werden gemeten vóór en tijdens
423 chemotherapie, tot 1 jaar na beëindiging van de behandeling. De hormoonspiegels daalden snel bij
424 alle patiënten, maar bij patiënten behandeld met ABVD normaliseerden deze weer in een periode van
425 1 jaar na beëindiging van de behandeling. Deze analyse toont opnieuw de toxiciteit van therapieën die
426 alkylerende middelen bevatten.

427 Rosendahl [2010] onderzocht in een prospectieve studie AMH in 17 patiënten met een
428 hematologische maligniteit of borstkanker voor, tijdens en na chemotherapie. Zij toonden aan dat
429 AMH-spiegels onmiddellijk afnamen na toediening van chemotherapie, duidend op directe
430 chemotherapie-geïnduceerde schade aan de granulosa-cellen van de groeiende follikels. Bovendien
431 toonden ze aan dat hoge AMH-spiegels voor de behandeling voorspellend waren voor hogere AMH-
432 spiegels gedurende het herstel van de ovariële functie na chemotherapie.

433 Gracia [2012] deed een cross-sectioneel onderzoek (van data van een prospectieve cohortstudie) om
434 ovariële reserve (met behulp van E2, FSH, inhibine B, AMH en AFC) bij jonge overlevenden van
435 kanker te vergelijken met die van niet-blootgestelde vrouwen van dezelfde leeftijd en van een cohort
436 van vrouwen in de laat-reproductieve fase. Een totaal van 71 overlevenden van kanker (47 patiënten
437 met hematologische maligniteiten en 24 patiënten met solide tumoren), 67 controles van dezelfde
438 leeftijd, en 69 vrouwen met regelmatige cyclus op laat-reproductieve leeftijd werden geïnccludeerd. In
439 aangepaste modellen hadden overlevenden van kanker significant hogere FSH- en lagere AMH- (0,81
440 versus 2,85 ng/ml; p 0.001) en AFC-aantallen in vergelijking met niet-blootgestelde vrouwen van
441 dezelfde leeftijd. Verhoogde doses alkylerende stof werd in verband gebracht met een verhoogde
442 waarde van FSH en verminderde waarden van AMH. AMH-spiegels waren niet significant verschillend
443 tussen vrouwen, die eerder blootgesteld waren aan hoge dosis kankertherapie en 40-42 jaar oude
444 controles.

445 Behringer [2013] publiceerde over de gonadale schade na chemotherapie bij Hodgkin-lymfoom. Zij
446 toonden in een retrospectieve studie aan dat AMH-spiegels significant lager waren na intensievere
447 chemotherapie met alkylerende middelen en op oudere leeftijd.

448 Dillon [2013] heeft in een prospectieve cohortstudie markers (FSH, LH, E2, inhibine B en AMH)
449 geëvalueerd, die geassocieerd zijn met afname van ovariële reserve tijdens en onmiddellijk na
450 chemotherapie. Alle markers van de ovariële reserve toonden statistisch significante veranderingen
451 tijdens chemotherapie: blootstelling aan alkylerende middelen en uitgangswaarden van ovariële
452 reserve waren geassocieerd met de grootte van de afname. AMH-spiegels voor de behandeling
453 hingen samen met de snelheid van herstel van AMH na behandeling.

454

455 **Conclusies**

456 Het is aannemelijk dat AMH gebruikt kan worden om gonadotoxiciteit van chemotherapeutica vast te
457 stellen. [Anderson 2006, Van Beek 2007, Decanter 2010, Rosendahl 2010, Gracia 2012, Behringer
458 2013, Dillon 2013].

459

460 Het is aannemelijk dat AMH-waarden na chemotherapie aanmerkelijk lager zijn. De mate van daling
461 hangt af van de soort therapie (alkylerende middelen), de dosisintensiteit van de chemotherapie en de
462 leeftijd van de patiënte. [Anderson 2006, Van Beek 2007, Decanter 2010, Rosendahl 2010, Gracia
463 2012, Behringer 2013, Dillon 2013].

464

465 Het is aannemelijk dat de AMH-waarde vóór de gonadotoxische behandeling samenhangt met de
466 mate en snelheid van herstel van de AMH-waarde ná de behandeling. [Anderson 2006, Van Beek
467 2007, Decanter 2010, Rosendahl 2010, Gracia 2012, Behringer 2013, Dillon 2013].

468

469 **Overwegingen**

470 Bij het counsellen van een individuele patiënte voor aanvang chemotherapie zegt de hoogte van AMH

471 alleen iets over de risicogroep waartoe patiënte behoort.

472

473 **Aanbevelingen**

474 De werkgroep is van mening dat een AMH-bepaling voorafgaande aan potentieel gonadotoxische
475 kankertherapie geen praktische meerwaarde heeft voor de bepaling van de mate van gonadotoxiciteit
476 van chemotherapeutica.

477 *Voor de prognostische waarde ná kanker wordt verwezen naar **Testen van ovariumfunctie na***
478 ***oncologische behandeling***

479

480 De werkgroep is van mening dat het in het kader van onderzoek naar de gonadotoxiciteit van
481 verschillende toxische middelen nuttig kan zijn de AMH-waarde voor en na het gebruik te bepalen.

482

483 **Referenties**

484 Anderson RA, Themmen AP, Al-Qahtani A, et al. The effects of chemotherapy and long-term
485 gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. Hum
486 Reprod. 2006 Oct;21(10):2583-92.

487 Behringer K, Mueller H, Goergen H, et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin
488 lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. J Clin Oncol. 2013
489 Jan 10;31(2):231-9.

490 Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, et al. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women
491 treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. Reprod Biomed Online. 2010
492 Feb;20(2):280-5.

493 Dillon KE, Sammel MD, Prewitt M, et al. Pretreatment antimüllerian hormone levels determine rate of
494 posttherapy ovarian reserve recovery: acute changes in ovarian reserve during and after
495 chemotherapy. Fertil Steril. 2013 Feb;99(2):477-83.

496 Gracia CR, Sammel MD, Freeman E, et al. Impact of cancer therapies on ovarian reserve. Fertil Steril.
497 2012 Jan;97(1):134-40.

498 Rosendahl M, Andersen CY, la Cour Freiesleben N, et al. Dynamics and mechanisms of
499 chemotherapy-induced ovarian follicular depletion in women of fertile age. Fertil Steril. 2010
500 Jun;94(1):156-66.

501 Van Beek RD, van den Heuvel-Eibrink MM, Laven JS, et al. Anti-Müllerian Hormone Is a Sensitive
502 Serum Marker for Gonadal Function in Women Treated for Hodgkin's Lymphoma during Childhood.
503 JCEM 2007;92:3869–74.

504

505

506 **2.2.2 Gonadotoxiciteit systemische therapie**

507

508 ***Uitgangsvraag 7 (CB)***

509 Wat is er bekend over de gonadotoxiciteit van verschillende oncologische behandelingen?

510

511 ***Literatuurbespreking***

512 Deze tabel is gebaseerd op de ASCO-guideline update [2013] en betreft het effect van chemotherapie
513 op amenorrhoe. Het effect op andere bij fertiliteit betrokken aspecten (zoals hormoonspiegels,
514 follikeltelling en zwangerschapsuitkomst) is hierin niet meegenomen. In de kolom 'Overwegingen'
515 staan de aanvullende expert-based overwegingen van de werkgroep.

516 **Conclusie**

517 *Zie tabel 1*

518 **Overwegingen**

519 *Zie betreffende kolom in tabel 1.*

520 **Aanbeveling**

521 Er wordt geadviseerd om voor de gonadotoxiciteit van verschillende oncologische behandelingen
522 tabel 1 te raadplegen.

523

524 ***Tabel 1: Risico op amenorrhoe bij gebruik van chemotherapie***

525

526

CONCEPT

Mate van risico	Behandeling	Patiënt- en doseringsfactoren	Gebruikelijke toepassing	Overwegingen/aanvullingen vanuit de werkgroep (in het rood)
Hoog risico¹	Alle alkylerende middelen (zoals busulfan, cyclofosfamide, ifosfamide, lomustine, melphalan, procarbazine) in combinatie met totale lichaams bestraling (TBI))		Conditioneringsschema's voor stamceltransplantatie bij leukemie, lymfomen, myelomen, Ewing's sarcoma, neuroblastoom	Ook streptozotocin
	Alle alkylerende middelen in combinatie met bekkenbestraling		Sarcomen, ovariumcarcinoom	In Nederland wordt deze combinatie bij het ovariumcarcinoom niet meer toegepast
	Totaal cyclofosfamide	5 g/m ² in vrouwen > 40 jaar 7.5 g/m ² in vrouwen <20 jaar	Mammacarcinoom, NHL, Conditioneringsschema's voor stamceltransplantatie	
	Schema's die procarbazine bevatten MOPP, BEACOPP	> 3 cycli > 6 cycli	Hodgkin-lymfomen	Studie van Swerdlow [2014], verschenen na ASCO-guideline, bevestigt dit risico
	Schema's met temozolomide of BCNU in combinatie met schedelbestraling		Hersentumoren	
Intermediair risico²	Totaal cyclofosfamide	5 g/m ² in vrouwen 30-40 jaar	Divers, o.a. mammacarcinoom	
	AC gevolgd door paclitaxel of docetaxel		Mammacarcinoom	
	Monoklonale antilichamen (bijv bevacizumab)		Colon, mamma, ovarium, NSCLC	Risico op amenorrhoe na bevacizumab is intermediair, maar de uitkomst op fertiliteit is onbekend [Ruddy 2014]: wel associatie korte termijn amenorrhoe maar geen associatie lange termijn (18 maanden) in n=124 premenopauzale vrouwen waarvan 76% bevacizumab naast chemotherapie kregen

	FOLFOX4		Colon	Twee studies, verschenen na ASCO-guideline, laten incidentie van amenorrhea zien van resp 13% en 4,1 % [Cercek 2013, Wan 2015]
	Schema's met cisplatin (zoals BEP)		Cervix, blaas, hoofdhalstumoren, niet-epitheliaal ovariumca	[Gershenson 2007]: geen verschil in fertiliteit tussen n=62 patiënten na BEP chemotherapie en controle groep [Satoh 2015]: verlies van ovariële functie bij slechts 0-20% van de patiënten
	Schema's voor mammacarcinoom met cyclophosphamide (zoals CMF, FEC, or FAC)	Vrouwen 30-39 jaar	mammacarcinoom	In de ASCO-guideline is deze groep weggelaten, echter in literatuur risico schatting van ongeveer 35% [Zhao 2014, Walshe 2006]
Laag risico³	Schema's voor mammaca met cyclophosphamide (zoals CMF, FEC, or FAC)	Vrouwen < 30 jaar	mammacarcinoom	
	Schema's met nonalkylating middelen of lagere doseringen alkylerende middelen (zoals ABVD, CHOP, COP, leukemie schema's)		Hodgkin, NHL, leukemie	Studie van Swerdlow [2014], verschenen na ASCO-guideline, bevestigt dit risico
	Anthracycline in combinatie met cytarabine		AML	
Zeer laag of geen risico⁴	Schema's met vincristine		Leukemie, Lymfomen, mammacarcinoom, longcarcinoom	
	Radioactief Jodium		Schildkliercarcinoom	
Onbekend	Monoclonale Antilichamen (zoals cetuximab, panitumumab, trastuzumab, pertuzumab, rituximab)		Hoofdhalstumoren, colon, mamma	
	Tyrosine kinase remmers (zoals erlotinib, imatinib, sunitinib, pazopanib, sorafenib, nilotinib, dasatinib)		Niercelcarcinoom, HCC, CML, GIST, pancreas	In Nederland is de meeste ervaring met imatinib bij het myeloom, in deze groep is voornamelijk geen grote invloed op de fertiliteit waargenomen (expert opinion)
	mTOR remmers (everolimus, temsirolimus)		Niercelca, mammaca	Data uit nefrologische transplantatiegeneeskunde laten veranderingen in menstruele cyclus zien die dosis gerelateerd zijn en reversibel worden al langer toegepast

				in de transplantatiegeneeskunde [Zaza 2013].
	BRAF remmers (dabrafenib, vemurafenib)		Melanoom	
	Immunotherapie (ipilimumab, anti PD1/PDL)		Melanoom, longcarcinoom	

528

529 1.Hoog risico > 70% van de vrouwen ontwikkelt amenorrhoe na de behandeling

530 2.Intermediair risico 30-70% van de vrouwen ontwikkelt amenorrhoe na de behandeling

531 3.Laag risico < 30% van de vrouwen ontwikkelt amenorrhoe na de behandeling

532 4. Zeer laag of geen verwaarloosbaar effect op menstruatie

533

534

535

536

537

538

CONCEPT

539 **Referenties**

- 540
541 Apperly, J. CML in pregnancy and childhood. *Best pract res clin haematol* 2009;455-74.
542
- 543 ASCO. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical
544 practice guideline update 2006 Jun 20 (revised 2013 Jul 1). NGC:010026
545
- 546 Cercek A, Siegel C, Capanu M, et al. Incidence of Chemotherapy-Induced Amenorrhea
547 in Premenopausal Women Treated With Adjuvant FOLFOX for Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal*
548 *Cancer*, 2013, Vol. 12, No. 3, 163-7
549
- 550 Gersheson D, Miller A, Champion VL, et al. Reproductive and Sexual Function After Platinum-Based
551 Chemotherapy in Long-Term Ovarian Germ Cell Tumor Survivors: A Gynecologic Oncology Group
552 Study. *J Clinical Oncol*. 2007;25:2792-2797.
553
- 554 Ruddy K, O'Neill A, Miller KD, et al. Biomarker prediction of chemotherapy-related amenorrhea in
555 premenopausal women with breast cancer participating in E5103. *Breast Cancer Res Treat*.
556 2014;144:591-597.
557
- 558 Satoh T, Aoki Y, Kasamatsu T, et al. Administration of standard-dose BEP regimen
559 bleomycin+etoposide+cisplatin) is essential for treatment of ovarian yolk sac tumour. *Eur J Cancer*.
560 2015 Feb;51(3):340-51.
- 561 Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A, et al. Risk of premature menopause after treatment for Hodgkin's
562 lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Aug 19;106(9).
- 563 Wan J, Gai Y, Li G, et al. Incidence of chemotherapy- and chemoradiotherapy-induced amenorrhea in
564 premenopausal women with stage II/III colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2015 Mar;14(1):31-
565 4.
- 566
- 567 Walshe JM, Denduluri N and Swain SM. Amenorrhea in Premenopausal Women After Adjuvant
568 Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol* (2008) 24:5769-5779.
569
- 570 Zaza G, Tomei P, Ria P, et al. Systemic and nonrenal adverse effects occurring in renal transplant
571 patients treated with mTOR inhibitors. *Clin Dev Immunology*. 2013.
572
- 573 Zhao J, Liu J, Chen K, et al. What lies behind chemotherapy-induced amenorrhea for breast
574 cancer patients: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* (2014) 145:113–128.
575

576 2.2.3 Gonadotoxiciteit radiotherapie

577

578 *Uitgangsvraag (CB)*

579 Welke patiënten hebben een verhoogd risico op verlies van fertiliteit na radiotherapie en dienen
580 verwezen te worden voor counseling naar de gynaecoloog met expertise op het gebied van
581 voortplantingsgeneeskunde en met welke bestralingstechniek(en) kan de schade beperkt worden?

582

583 *Literatuurbespreking*

584 Radiotherapie kan op verschillende manieren de fertiliteit negatief beïnvloeden, namelijk bij bestraling
585 ter plaatse van de hypothalamus/hypofyse, ovaria en uterus. De negatieve effecten zijn afhankelijk
586 van het bestralingsveld en –dosis (zie [tabel 2](#)).

587 Craniële bestraling tot een hoge dosis, meestal gegeven in het kader van een maligne hersentumor,
588 kan leiden tot hypogonadisme. Hypogonadisme kan lijden tot een verminderde fertiliteit door verlaging
589 van het LH en FSH en daarmee het oestrogeen en progesteron door een afgenomen (hormonale)
590 stimulatie van de ovaria. Substitutie kan dit negatieve effect opheffen.

591 Een kleine retrospectieve studie liet zien dat 70% van de postpuberale vrouwen, die bestraald werden
592 voor een hersentumor met een gemiddelde dosis van 53,6 Gray (Gy), oligomenorroe ontwikkelde en
593 50% van de vrouwen had een laag estradiol gehalte [Constine 1993]. Een andere studie beschreef het
594 tijdsbestek waarin radiotherapiegeïnduceerde endocrinopathieën zich openbaren. Met een
595 gemiddelde leeftijd van 41,2 jaar en een dosis van 68,4 Gy was het 5- en 10-jaars actuariel
596 voorkomen van hypogonadisme respectievelijk 29% en 36%. De mediane duur van optreden van
597 hypogonadisme was 4 jaar [Pai 2001]. Enkele studies suggereren dat ook lagere doses, gegeven op
598 prepuberale leeftijd (zoals profylactische schedelbestraling bij ALL), kunnen leiden tot verminderde
599 vruchtbaarheid [Soules 1989, Nygaard 1991]. Hierbij moet wel gezegd worden dat het gaat om
600 “ouderwetse” bestralingstechnieken, waarbij de hypothalamus-hypofyse as niet gespaard kon worden,
601 in tegenstelling tot de huidige bestralingstechnieken als IMRT, rotatietechniek en protontherapie,
602 waarbij dit wel het geval is.

603 Er zijn aanwijzingen dat het geven van craniospinale radiotherapie bij de behandeling van acute
604 lymfatische leukemie, vooral als de behandeling plaatsvindt rond de menarche, een aanzienlijke
605 vermindering van het aantal zwangerschappen op latere leeftijd veroorzaakt (maximum relatief
606 fertiliteitsrisico (RF): 0,27). Het is onduidelijk of dit komt door (subtile) hormonale afwijkingen of dat
607 psychosociale factoren van belang zijn [Byrne 2004]. Mogelijk speelt hierbij ook de dosis op de ovaria
608 door strooistraling een rol. Herstel treedt zelden op, maar een jonge leeftijd ten tijde van de
609 behandeling is gunstig.

610 Oöcyten zijn extreem gevoelig voor radiotherapie [Wallace 2003]. Uit studies blijkt dat de LD50 (de
611 lethale dosis waarbij 50% van de oöcyten verloren gaan) kleiner is dan 2 Gy [Wallace 2003]. Wallace
612 en collega's ontwikkelden een mathematisch model, gebaseerd op het eerder gepubliceerde Faddy-
613 Gosden model [Faddy 1996], dat de leeftijd waarop ovarieel falen na radiotherapie optreedt kan
614 voorspellen, hierbij rekening houdend met de leeftijd ten tijde van de bestraling en de gegeven
615 bestralingsdosis [Wallace 2005]. De effectieve sterilisatiedosis (ESD), ofwel de dosis van
616 gefractioneerde bestraling waarbij in 97,5% van de patiënten acuut ovarieel falen optreedt na de
617 behandeling, bleek af te nemen als functie van de leeftijd. De voorspelde ESD bij geboorte was 20,3
618 Gy, bij 10 jaar 18,4 Gy, bij 20 jaar 16,5 Gy en bij 30 jaar 14,3 Gy [Wallace 2005, Wo 2009].

619 In een retrospectieve case-control studie hing het geven van bestraling op het kleine bekken op de
620 kinderleeftijd samen met een verhoogde kans op een vervroegde menopauze (RR: 3,7) [Byrne 1992]).
621 In een andere grote case-control studie van kinderen met kanker bleek dat er een verhoogde kans is
622 voor het optreden van een premature menopauze indien de ovaria in het bestralingsgebied liggen
623 [Sklar 2006]. Er is een duidelijke relatie met de cumulatieve dosis: 0,01-0,99 Gy: RR: 4,30; 1,0-9,99
624 Gy: RR: 5,7; > 10 Gy: RR: 110. Uit een grote studie onder overlevers van kinderkanker (n= 3390)
625 bleek dat 6,3% van de patienten acuut ovarieel falen (AOF) heeft. Uit de multivariate analyse bleek
626 dat bekkenbestraling de sterkste risicofactor was voor AOF, met name bij doses > 10 Gy [Chemaitilly
627 2006]. Na totale lichaamsbestraling in het kader van een beenmergtransplantatie (10, 12 en 15,75 Gy)
628 werd een verhoogde kans op ovarieel falen gerapporteerd 7 jaar na de transplantatie (RR resp. 7,0,
629 8,3 en 9,2) [Sanders 1988].

630 Naast een verminderde ovariumfunctie is ook de functie van de uterus gestoord, indien de uterus in
631 het bestralingsgebied heeft gelegen. Door een verminderde groei en bloeddorstroming is er een
632 verhoogde kans op miskramen, partus prematures, placenta-afwijkingen en laag geboortegewicht [Wo
633 2009, Critchley 2005, Holm 1999, Signorello 2006, Signorello 2010, Teh 2014, Wo 2009]. De mate
634 van schade is afhankelijk van de totale bestralingsdosis op de uterus en leeftijd van patiënte. Studies
635 suggereren dat de prepuberale uterus gevoeliger is voor bestraling dan de uterus van een volwassen
636 vrouw [Critchley 2005]. Er zijn studies die uteriene dysfunctie beschrijven bij doses tussen de 14 en 30
637 Gy [Critchley 2005]. Deze bestralingen zijn met name gegeven op kinderleeftijd. Directe bestraling op
638 de gehele uterus van >25 Gy op de kinderleeftijd leidt over het algemeen tot irreversibele schade aan
639 de uterus [Larsen 2004, Teh 2014]. Een bestralingsdosis op kinderleeftijd van < 4 Gy lijkt geen
640 negatief effect te hebben op de fertiliteit [Teh 2014]. Bij een dosis van 40 Gy of minder zijn
641 zwangerschappen, leidend tot de geboorte van een levend, gezond kind beschreven [Perez 2004,
642 Letur-Könirsch 2005]. Hoewel er geen gerandomiseerde studies zijn gedaan tussen "ouderwetse"
643 bestralingstechnieken (zoals 4-velden box techniek) en de huidige bestralingstechnieken zoals
644 Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT), rotatietechnieken (VMAT, RapidArc) en
645 protontherapie, lijken de moderne bestralingstechnieken risico-organen als de ovaria en uterus beter
646 te kunnen sparen dan voorheen [Pérez-Andújar 2013, Teoh 2011]. Hierdoor zou het bijvoorbeeld
647 mogelijk zijn de ovaria en uterus te sparen bij cranio-spinale as bestraling [Pérez-Andújar 2013]. Bij
648 bekkenbestraling zal echter in het algemeen de dosis op de ovaria dusdanig hoog zijn, dat deze om
649 ze te kunnen sparen tenminste 3 cm buiten het bestralingsveld dienen te worden verplaatst (zie
650 **Ovariopexie**).

651

652 **Conclusies**

653 Er zijn aanwijzingen dat craniële bestraling tot een hoge dosis (50-70 Gy) kan leiden tot
654 hypogonadisme en dientengevolge verminderde fertiliteit [Constine 1993, Pai 2001] (CB 2015).

655 Er zijn aanwijzingen dat het geven van craniospinale radiotherapie, vooral als de behandeling
656 plaatsvindt rond de menarche, een aanzienlijke vermindering van het aantal zwangerschappen (op
657 populatieniveau) op latere leeftijd veroorzaakt [Byrne 2004] (EB 2007).

658 Het is aannemelijk dat radiotherapie, waarbij de ovaria in het bestralingsveld liggen en de dosis > 10
659 Gy is, gepaard gaat met een aanzienlijke kans op premature menopauze, maar ook bij lagere doses is
660 het risico beduidend [Faddy 1996, Wallace 2003, Wallace 2005, Sklar 2006] (EB 2007).

661 Het is aannemelijk dat totale lichaamsbestraling leidt tot een aanzienlijke kans op ovarieel falen
662 [Sanders 1998] (EB 2007).

663 Het is aannemelijk dat bestraling van de uterus leidt tot uteriene dysfunctie resulterend in een
664 verhoogde kans op miskramen, partus prematures, placenta-afwijkingen en een laag

665 geboortegewicht. Bij een dosis van 40 Gy of minder op de uterus zijn zwangerschappen, leidend tot
666 de geboorte van een levend, gezond kind beschreven [Perez 2004, Letur-Könirsch 2005] (EB 2007).

667 Er zijn aanwijzingen dat moderne bestralingstechnieken (IMRT, rotatietherapie, protontherapie) beter
668 de hypothalamus/hypofyse, ovaria en uterus kunnen sparen [Teoh 2011, Pérez-Andújar 2013] (CB
669 2015).

670 **Overwegingen**

671 Indien de ovaria in het bestralingsveld liggen, kan overwogen worden om de ovaria operatief buiten
672 het bestralingsgebied te plaatsen (zie Ovariopexie).

673 Indien de ovaria in het bestralingsveld liggen, kan eicelvitricatie (zie 3.3), cryopreservatie van
674 embryo's (zie 3.3.2) of ovariumweefsel (zie 3.4) overwogen worden. Hierbij dient een risico-inschatting
675 gemaakt te worden of uitstel van start van de oncologische behandeling een negatieve invloed op de
676 prognose van patiënte heeft.

677

678 **Aanbevelingen**

679 Er wordt geadviseerd patiënten met kinderwens die op het bekken bestraald gaan worden, danwel
680 die een totale lichaamsbestraling of een craniospinale bestraling moeten ondergaan, voorafgaand aan
681 de radiotherapie te verwijzen naar een fertilitestsarts voor counseling.

682 Er wordt geadviseerd de modernste bestralingstechnieken als IMRT, VMAT en eventueel
683 protonentherapie toe te passen ter maximale sparing van hypothalamus/hypofyse, ovaria en uterus.

684

685 **Tabel 2. Indicaties voor radiotherapie, inclusief gevolgen voor fertiliteit**

686

687

688

		Radiotherapie	Dosis	Uterus en/of ovaria in RT-veld en te sparen?	Ophangen ovaria zinvol?
6.1	Bot en weke delen	Osteosarcoom: zelden Ewing sarcoom: regelmatig Wekedelen sarcoom: regelmatig Chordoom t.p.v. schedelbasis: vaak	50-70 Gy	Afhankelijk van lokalisatie tumor. Bij lokalisatie in bekken, fertilititeit bedreigd. Uterus zeer wrs. niet te sparen Hypofysaire dysfunctie bij craniële RT reëel	ja nee
6.2	Dermatologie				
6.2.1	Melanoom	Zelden, soms bij recidief	70 Gy	niet in veld	nee
6.2.2	Andere huidtumoren (PCC, BCC)	Soms, bij irradiëteit of ongunstige locatie (gelaat/hoofdhuid)	60-70 Gy	niet in veld	nee
6.3	Endocriene tumoren/schildklier-carcinoom	Schildklier-carcinoom: soms, bij R2- of R1-resectie	60-70 Gy	niet in veld	nee
6.4	Gastro-enterologie				
6.4.1	Anuscarcinoom	Vaak	45-70 Gy	vaak in veld, uterus soms te sparen, ovaria niet	ja
6.4.2	Colorectaal carcinoom	Rectumcarcinoom: locally advanced: ja	25-50 Gy	Bij korte voorbestraling (5x5Gy) uterus voldoende te sparen, ovaria niet Bij lange voorbestraling (28x1,8Gy) uterus en ovaria niet te sparen	ja
6.4.3	Levercarcinoom	Zelden, alleen indien pt niet geschikt is voor resectie	>100Gy (stereotaxie)	niet in veld	nee
6.4.4	Gastro-intestinale stromatumor (GIST)	nooit			
6.4.5	Maagcarcinoom	Zelden, in studieverband	45-50 Gy	niet in veld	nee
6.4.6	Neuro-endocriene tumor (NET)	Afhankelijk van lokalisatie; indien uitgaande van long of cervix: vaak RT	60-70 Gy	Bij lokalisatie in bekken, uterus en ovaria in veld	ja
6.5	Gynaecologie				
6.5.1	Cervixcarcinoom	Primair of postoperatief: ja	45-85 Gy	Uterus en ovaria in veld	ja; alleen bij indicatie voor PAO RT ophangen niet zinvol
6.5.2	Endometrium-carcinoom	postoperatief	46-60Gy	n.v.t., want status na uterus- en adnexextirpatie	nee
6.5.3	Ovariumcarcinoom	Soms, alleen palliatief	Patient tailored	Uterus en ovaria in veld	nee i.v.m. palliatieve intentie
6.5.4	Vulvacarcinoom	Regelmatig, postoperatief bij N+ of R1 resectie. Primair bij contra-indicatie RLE	50-66 Gy	Uterus en ovaria in veld, uterus mogelijk te sparen. Ovaria niet	Alleen bij pte met indicatie voor bekkenRT

6.6	Urologie				
6.6.1	Niercelcarcinoom	Alleen bij Wilms tumor	15-18 Gy	Uterus en ovaria over het algemeen te sparen, bij spil echter indicatie voor gehele buik RT	nee
6.6.2	Blaascarcinoom	Soms, bij contra-indicatie voor radicale cystectomie (comorb/leeftijd)	55-60Gy	Uterus en ovaria in veld	Alleen bij pte met contra-indicatie cystectomie
6.7	Hemato-oncologie				
6.7.1	Acute Lymfatische Leukemie	Soms, bij indicatie voor TBI voor stamceltransplantatie	2-10Gy	Uterus en ovaria in veld, Ovariële disfunctie bij 10Gy. Uterus te sparen bij alle doses	nee
6.7.2	Acute Myeloide Leukemie	Soms, bij indicatie voor TBI voor stamceltransplantatie	2-10Gy	Uterus en ovaria in veld, Ovariële disfunctie bij 10Gy. Uterus te sparen bij alle doses	nee
6.7.3	Chronische Myeloide Leukemie	Soms, palliatief	2-8Gy	Afhankelijk van indicatie (bijv splenomegalie)	nee i.v.m. palliatieve intentie
6.7.4	Hodgkin Lymfoom	Soms, afhankelijk van stadium en respons op chemotherapie	20-36 Gy	Afhankelijk van lokalisatie. Bij lokalisatie in bekken, ovaria niet te sparen, uterus mogelijk wel	ja, bij lokalisatie in bekken
6.7.5	Non-Hodgkin Lymfoom	Soms, afhankelijk van stadium, type en respons	4-40 Gy	Afhankelijk van lokalisatie. Bij lokalisatie in bekken, ovaria niet te sparen, uterus mogelijk wel	ja, bij lokalisatie in bekken
6.8	Long	vaak	60-70 Gy	niet in veld	nee
6.9	Mamma	vaak, bij borstsparende behandeling	50-60 Gy	niet in veld	nee
6.10	Neuro-oncologie	regelmatig, m.n. bij gr 3 en 4 gliomen. Soms bij meningeomen of (benigne) hypofysetumoren	45-60 Gy	niet in veld	nee, echter kans op ovariële disfunctie door RT hypofyse-thalamus as

689
690
691
692
693
694
695
696
697
698

699 **Referenties**

- 700 Byrne J, Fears TR, Gail MH, et al. Early menopause in longterm survivors of cancer during
701 adolescence. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:788-93.
- 702 Byrne J, Fears TR, Mills JL, et al. Fertility in women treated with cranial radiotherapy for childhood acute
703 lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42:589-97.
- 704 Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J Clin
705 Endocrinol Metab.* 2006;91:1723–28.
- 706 Constine LS, Woolf PD, Cann D. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N
707 Engl J Med.* 1993;328:87–94.
- 708 Critchley HO, Wallace WH. Impact of cancer treatment on uterine function. *J Natl Cancer Inst Monogr.*
709 2005;34:64-8.
- 710 Faddy MJ, Gosden RG. A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in
711 women. *Hum Reprod.* 1996;11:1484-6.
- 712 Holm K, Nysom K, Brocks V, et al. Ultrasound B-mode changes in the uterus and ovaries and Doppler
713 changes in the uterus after total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation in
714 childhood. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23:259-63.
- 715 Letur-Könirsch H, Lefaix JL, Delanian S. Uterus after irradiation. *Gynecol Obstet Fertil.* 2005;33:605-9.
- 716 Nygaard R, Clausen N, Siimes MA. Reproduction following treatment for childhood leukemia: A
717 population-based prospective cohort study of fertility and offspring. *Med Pediatr Oncol.* 1991;19:459–
718 466.
- 719 Pai HH, Thornton A, Katznelson L. Hypothalamic/pituitary function following high-dose conformal
720 radiotherapy to the base of skull: Demonstration of a dose-effect relationship using dose-volume
721 histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49:1079–1092.
- 722 Perez CA and Brady LW. Principles and practice of radiation oncology. Ed: Lippincot Williams & Wilkins.
723 4th Ed. 2004;0-7917:3525-24.
- 724 Pérez-Andújar A, Newhauser WD, Taddei PJ, et al. The predicted relative risk of premature ovarian
725 failure for three radiotherapy modalities in a girl receiving craniospinal irradiation. *Phys Med Biol.*
726 2013;58:3107-23.
- 727 Sanders JE, Buckner CD, Amos D, et al. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic
728 anemia or leukemia. *J Clin Oncol.* 1988;6:813-8.
- 729 Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, et al. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low
730 birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1453-61.
- 731 Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, et al. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation
732 exposure before conception: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2010;376:624-30.
- 733 Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report
734 from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:890-6.
- 735 Soules MR, McLachlan RI, Ek M. Luteal phase deficiency: Characterization of reproductive hormones
736 over the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69:804–12.

- 737 Teh WT, Stern C, Chander S, et al. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and
738 pregnancy outcomes. *Biomed Res Int*. 2014;
- 739 Teoh M, Clark CH, Wood K, et al. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and
740 clinical use in practice. *Br J Radiol* 2011;84:967-96.
- 741 Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod*.
742 2003;18:117-21.
- 743 Wallace WH, Thomson AB, Saran F. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that
744 includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62:738–44.
- 745 Wo JY, Viswanathan AN. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in
746 female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:1304-12.
- 747
- 748

CONCEPT

749 3. BESCHIKBARE INTERVENTIES VÓÓR BEHANDELING 750

751 De interventies die beschikbaar zijn voor fertiliteitspreservatie bij vrouwen met kanker en die in dit
752 hoofdstuk besproken worden, zijn vitrificatie van eicellen, cryopreservatie van embryo's, cryopreservatie
753 van ovariumweefsel en ovariopexie. Overigens wordt overal waar in deze richtlijn de term "spoed-IVF"
754 zonder nadere toelichting wordt gebruikt bedoeld op de hormonale stimulatie en punctie die
755 noodzakelijk is om vitrificatie van eicellen ofwel cryopreservatie van embryo's uit te voeren. Over het nut
756 van protectie van de ovaria met behulp van ovariële suppressie door middel van GnRH-agonisten zijn
757 de meningen verdeeld; ook hierover is een uitgangsvraag opgesteld waaruit een aanbeveling volgt in dit
758 hoofdstuk. Om een goede afweging te maken voor welke interventie gekozen wordt, is het noodzakelijk
759 eerst een inschatting te maken van de kans op infertiliteit bij een bepaalde oncologische
760 behandeling. Dit wordt, evenals de in- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie, behandeld in
761 **hoofdstuk 2**.

762 De succesansen en risico's van de verschillende vormen van fertiliteitspreservatie dienen per
763 individuele situatie vooraf met de patiënte bediscussieerd te worden. Een voorbeeld van een webbased
764 hulpmiddel hierbij is 'The egg freezing success (livebirth) probability estimator' [Cil 2013]. Samen met
765 de prognose van de ziekte, de beschikbare tijd, oncologische risico's, ovariële reserve, psychosociale
766 en emotionele situatie zal dit bepalen of en voor welke vorm van fertiliteitspreservatie zal worden
767 gekozen.

768 Toekomstige opties om de oncologische risico's van terugplaatsing van gecryopreserveerd
769 ovariumweefsel te reduceren zijn bijvoorbeeld follikelisolatie [Vanacker 2011] of *in vitro* maturatie [Smitz
770 2010, Telfer 2013]. Deze opties worden op dit moment nog niet of nauwelijks klinisch toegepast, en
771 zullen daarom hier niet verder uitgewerkt worden. Zij komen nog wel kort aan bod in **hoofdstuk 7**.

772 773 **Referenties:**

774 Cil AP, Bang H, Oktay K. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual
775 patient data meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013;100(2):492-9.

776 Smitz J, Dolmans MM, Donnez J, et al. Current achievements and future research directions in ovarian
777 tissue culture, *in vitro* follicle development and transplantation: implications for fertility preservation.
778 *Hum Reprod Update*. 2010 Jul-Aug;16(4):395-414.

779 Telfer EE, Zelinski MB. Ovarian follicle culture: advances and challenges for human and nonhuman
780 primates. *Fertil Steril*. 2013;99(6):1523-33.

781 Vanacker J, Camboni A, Dath C, et al. Enzymatic isolation of human primordial and primary ovarian
782 follicles with Liberase DH: protocol for application in a clinical setting. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):379-
783 83.
784

785 3.1 Ovariopexie en ovariumtransplantatie 786

787 ***Uitgangsvraag (CB)***

788 Welke technieken zijn succesvol in het lateraal verplaatsen of transplanteren van ovaria om
789 radiatieschade te beperken?

790 791 ***Literatuurbespreking***

792

793 Indicatie

794 Het verplaatsen of transplanteren van de ovaria is een van de mogelijkheden tot fertiliteitpreservatie, en
795 is met name geïndiceerd als er bekkenradiotherapie moet worden gegeven [Irtan 2013]. Ovaria zijn zeer
796 radiosensitief en kunnen slechts een geringe dosis straling verdragen (4-20 Gy) afhankelijk van de
797 leeftijd [Wallace 2005], zie ook tabel 1, en Risicopredictie - Gonadotoxiciteit radiotherapie, maar ook
798 afhankelijk van eventuele gelijktijdige of voorafgaande chemotherapie. Indicaties tot bekkenbestraling
799 kunnen zeer divers zijn; meest voorkomend zijn pelviene sarcomen en lymfomen, Hodgkin op
800 kinderleeftijd en cervixcarcinoom.

801 Om een ovariële transpositie veilig te kunnen uitvoeren, is ook het risico op ovariële metastasering van
802 belang. Dit risico lijkt het grootst bij acute leukemie; zie verder tabel y in Veiligheid van
803 autotransplantatie. Op grond hiervan is terughoudendheid met transpositie bij deze patiënten van
804 belang [Irtan 2013]. Ovariële transplantatie is slechts incidenteel uitgevoerd en betrouwbare cijfers
805 hierover ontbreken.

807 Techniek

808 De beslissing om tot transpositie van de ovaria over te gaan hoort te worden genomen in een
809 multidisciplinair team. De meest wenselijke positie van het ovarium na transpositie moet in nauwe
810 samenspraak met de radiotherapeut besproken worden en is afhankelijk van het bestralingsveld.
811 Voorafgaande beeldvorming is wenselijk om de gewenste positie voorafgaande aan de ingreep vast te
812 stellen. Image-guided radiotherapie in combinatie met moderne bestralingstechnieken als Intensity-
813 Modulated Radiation Therapy (IMRT), rotatietechniek (VMAT, RapidArc) of protontherapie heeft de
814 voorkeur omdat het de omgevende gezonde weefsels beter kan sparen. Behandeling middels
815 brachytherapie kan de ovaria beter sparen, maar is doorgaans niet mogelijk en afhankelijk van het
816 tumortype. Hoewel bij pelviene bestraling met protontherapie een dosis van < 2.0 Gray op het ovarium
817 mogelijk lijkt [Lee 2005], krijgen de ovaria in het algemeen bij pelviene bestraling een te hoge dosis om
818 hun functie met zekerheid te kunnen behouden.

819 Diverse technieken voor ovariële transpositie zijn beschreven. Bij pelviene brachytherapie kan soms
820 zonder dissectie het ovarium met een tijdelijke transcutane hechting buiten het bestralingsveld worden
821 gebracht [Lamert 2014, Irtan 2013]. Transpositie kan tijdens een andere operatie worden verricht of als
822 een op zichzelf staande ingreep. De ingreep kan zowel per laparoscopie als per laparotomie worden
823 verricht. Bij een volledig bekkenbestraling worden de ovaria naar hoog lateraal in het abdomen
824 gepositioneerd. Deze transpositie vergt kennis en ervaring met de procedure, omdat alleen het
825 ligamentum infundibulo-pelvicum (ligamentum suspensorium ovarii) met daarin de arteria en vena
826 ovarica intact worden gelaten. Een positie hoog lateraal in het abdomen wordt uitsluitend bereikt indien
827 de vaatsteel in het ligament volledig wordt losgemaakt van het peritoneum en retroperitoneaal tot laag
828 para aortaal wordt gemobiliseerd. Om vervolgens het ovarium lateraal hoog te kunnen fixeren moet het
829 coecum/colon ascendens, en/of het sigmoid/colon descendens gemobiliseerd worden, waarna de
830 vaatsteel in een bocht (en niet een knik) onder het colon wordt doorgehaald. Daarna wordt het ovarium
831 met één of enkele hechtingen vastgezet op het peritoneum van de paracolische groeve, > 3 centimeter
832 proximaal van de bekkenkam [Bishmarah 2003, Chambers 1991]. Sommige auteurs prefereren
833 vastzetten in de subcutis op dezelfde plaats [Nagao 2006]. Het ovarium wordt zowel proximaal als
834 distaal met een clip gemarkeerd zodat de radiotherapeut het ovarium kan lokaliseren op de (PET)
835 CT/MRI-scan, gemaakt ter voorbereiding van de bestraling.

837 Effectiviteit van ovariumtranspositie

838 Uit de literatuur blijkt dat na ovariële transpositie zonder verdere behandeling bij ongeveer 15% de
839 functie alsnog verloren gaat (zie tabel 2, en [Irtan 2013]). Nadere analyse laat zien dat dit met name
840 samenhangt met de leeftijd waarop de transpositie plaatsvindt. Onder de leeftijd van 40 jaar is verlies
841 van functie zeldzaam (0-4%), terwijl na het 40^e jaar de ovariële functie vaker verloren gaat, of sneller
842 afneemt in vergelijking met vrouwen waarbij geen transpositie plaatsvindt. Daarnaast is gebleken dat de
843 ovariële functie na verplaatsing minder is, zodat kansen op een succesvolle IVF-stimulatie en/of

844 zwangerschap lager zijn dan bij een niet verplaatst ovarium. Indien na transpositie van de ovaria
 845 radiotherapie op het bekken wordt gegeven, gaat in 46% van de gevallen de functie van de ovaria
 846 verloren (zie tabel 2). In het algemeen lijkt behoud van ovariële functie op kinderleeftijd na transpositie
 847 van de ovaria tussen de 60-83% te liggen, maar grote prospectieve studies ontbreken [Irtan 2013].
 848 Zwangerschappen na transpositie en bestraling zijn beschreven, maar het betreft meestal case-series.
 849 Kansen op zwangerschap hangen onder andere samen met radiatiedosis, leeftijd en bestralingsveld
 850 (indien uterusbestraling > 40 Gy, lijkt zwangerschap vrijwel onmogelijk). Er lijkt geen verhoogd risico op
 851 congenitale malformaties te zijn, maar aantallen zijn te klein voor een definitieve uitspraak [Irtan 2013].
 852 De ovaria naar hoog lateraal verplaatsen bij para-aortale bestraling bij het cervixcarcinoom lijkt niet
 853 zinvol en/of wenselijk, omdat de ovaria niet ver genoeg van het bestralingsveld verplaatst kunnen
 854 worden en er bij deze patiënten een verhoogde kans is op het hebben van ovariële metastasen.

855

856 Behoud van ovariële functie na transpositie hangt samen met:

- 857 • of de ovaria voldoende hoog (> 3 centimeter) boven de bekkenkam/het geplande bestralingsveld)
- 858 zijn verplaatst
- 859 • de uiteindelijk verkregen bestralingsdosis op de ovaria
- 860 • de leeftijd van patiënte
- 861 • de toegepaste chirurgische techniek en expertise

862

863 Het blijkt dat er, indien de stralingsdosis op het ovarium groter is dan 3 Gy, afhankelijk van de leeftijd,
 864 aanzienlijke kans is op verlies van ovariële functie.

865

866 Nadelen van ovariumtranspositie

867 De meest frequent beschreven nadelen van ovariumtranspositie zijn:

- 868 • ontwikkeling van symptomatische cysten in het ovarium. Dit treedt in ongeveer 5% van de gevallen
- 869 op. Soms vereist dit opnieuw een ingreep (zie tabel 2).
- 870 • er bestaat een kans op metastasering naar het ovarium (met name bij leukemie, cervixcarcinoom,
- 871 en weke delen sarcomen) (zie tabel 2 en tabel y in 7.4.2.3).
- 872 • indien transpositie laparoscopisch wordt uitgevoerd, is een trocar site metastase van een (hoog
- 873 stadium) cervixcarcinoom al eens beschreven [Picone 2003].

874

875 **Tabel 1. Radiatiedosis waarbij ovarieel functieverlies gaat optreden in relatie tot leeftijd**

876 [Wallace 2005]

Leeftijd	Dosis (Gy)	80% amenorroe dosis (Gy) [Levine 2010]
Geboorte	20.3	
10 jaar	18.4	15
20 jaar	16.5	10
30 jaar	14.3	6
35 jaar	13.0	
40 jaar	11.6	

877

878 **Tabel 2. Literatuur betreffende transpositie van de ovaria, studies met > 10 casus**

Auteur	Aantal	Aantal RT	Aantal PMP	Aantal zonder RT	Aantal PMP	Ovariële cysten	Ovariële metastasen
v. Eijkeren	54	18	5	36	2	3	-
Wu	62	32	16	30	6	2	0
Feeney	132	28	14	104	3	4	-
Anderson	79	24	20	55	27	9	1
Clough	14	14	2	-	-	-	-
Ploch	22	17	7	5	0	-	-
Owens	14			14	1	0	0
Hussein zاده	62	33	11	29	0	2	0
Buekers	80	26	15	54	1	-	-
Ishii	33			33	15	0	0
Huang	14	7	1	7	0		
Totaal	566	199	91 (46%)	367	55 (15%)	20/434 (4.6%)	1/250 (0,4%)

879 RT = radiotherapie, PMP = postmenopauzaal na ingreep

880 Conclusies

881 Er is aangetoond dat, met name bij jonge vrouwen, ovariële transpositie ter behoud van ovariële functie
882 bij bestraling in het kleine bekken een hoog succespercentage heeft (60-83%).

883 [Irtan 2013]

884 Er zijn aanwijzingen dat het succes van behoud van ovariële functie na transpositie mede afhangt van
885 het bestralingsveld/techniek, operatie-ervaring/techniek, en leeftijd van patiënte.

886 [Irtan 2013]

887 Het is aannemelijk dat na transpositie en bij behoud van ovariële functie, een daarop volgende
888 zwangerschap geen verhoogd risico op congenitale malformaties heeft.

889 [Irtan 2013]

890 Ovariële transplantatie is onvoldoende onderzocht om daarover conclusies te formuleren.

891

892 Overwegingen

893 Professioneel perspectief

894 De beslissing tot ovariële transpositie moet in een multidisciplinair team worden genomen waarbij alle
895 voor- en nadelen worden afgewogen en afgezet moeten worden tegen andere vormen van fertiliteits-
896 preservatie. Met name de kans op ovariële metastasen (die per tumorsoort wisselt) die door transpositie
897 buiten het bestralingsveld komen te liggen, moet in deze afweging worden meegenomen.

898 Patientenperspectief

899 Bij bestraling van het kleine bekken waarbij de uterus meer dan 40 Gy dosis krijgt is een zwangerschap
900 leidend tot een levend kind onwaarschijnlijk. De beslissing tot transpositie van de ovaria wordt kan ook
901 worden genomen om de hormonale functie en/of de kans op een genetisch eigen kind via
902 hoogtechnologisch draagmoederschap te behouden.

903 Soms wordt om tactische redenen gekozen voor transpositie van één ovarium en cryopreservatie van het
904 andere ovarium.

905

906 **Aanbevelingen**

907 Er wordt geadviseerd om een beslissing omtrent ovariële transpositie in een multidisciplinair team te
908 nemen met in achtname van andere opties tot fertiliteitspreservatie en kans op ovariële
909 metastasering.

910 Er wordt geadviseerd dat ovariële transpositie door een gynaecoloog met ervaring op dit gebied wordt
911 uitgevoerd, na overleg met de radiotherapeut betreffende het bestralingsveld.

912 Er wordt geadviseerd om bij transpositie van het ovarium dit tenminste 3 cm boven de bekkenkam te
913 fixeren, nadat de gehele vaatsteel is gemobiliseerd.

914

915 **Referenties**

916 Anderson B, LaPolla J, Turner D. Ovarian transposition in cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 1993 May;
917 49(2):206-14.

918 Bisharah M and Tulandi T. Laparoscopic preservation of ovarian function: an underused procedure. *Am*
919 *J Obstet Gynecol.* 2003 Feb;188(2):367-70.

920 Buekers TE, Anderson B, Soresky JI. Ovarian function after surgical treatment for cervical cancer.
921 *Gynecol Oncol.* 2001 Jan;80(1):85-8.

922 Chambers SK, Chambers JT, Kier R. Sequelae of lateral ovarian transposition in irradiated cervical
923 cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 Jun;20(6):1305-8.

924 Clough KB, Goffnet F, Labib A. Laparoscopic unilateral ovarian transposition prior to irradiation:
925 prospective study of 20 cases. *Cancer.* 1996 Jun 15;77(12):2638-45.

926 Feeney DD, Moore DH, Look KY. The fate of the ovaries after radical hysterectomy and ovarian
927 transposition. *Gynecol Oncol.* 1995 Jan;56(1):3-7.

928 Huang KG, Lee CL, Tsai CS. A new approach for laparoscopic ovarian transposition before pelvic
929 irradiation. *Gynecol Oncol.* 2007 Apr;105(1):234-7.

930 Husseinzadeh N, Nahhas WA, Velkey DE. The preservation of ovarian function in young women
931 undergoing pelvic radiation therapy. *Gynecol Oncol.* 1984 Jul;18(3):373-9.

- 932 Husseinzadeh N, van Aken ML and Aron B. Ovarian transposition in young patients with invasive
933 cervical cancer receiving radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer*. 1994 Jan;4(1):61-65.
- 934 Irtan S, Orbach B. Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer. *Lancet*
935 *Oncology* 2013;14:e601-8.
- 936 Ishii K, Aoki Y, Takakuwa K. Ovarian function after radical hysterectomy with ovarian preservation for
937 cervical cancer. *J Reprod Med*. 2001 Apr;46(4):347-52.
- 938 Lamert G de, Haie-Meder C. A new surgical approach of temporary ovarian transposition for children
939 undergoing brachytherapy: technical assessment en dose evaluation. *J Ped Surg*. 2014;49:1177-80.
- 940 Lee CT, Bilton SD, et al. Treatment planning with protons for *Int J Rad Oncol Biol Phys*.
941 2005;63:362-72.
- 942 Levine J, Canada A, Stern CJ. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. *J Clin*
943 *Oncol*. 2010;28:4831-41.
- 944 Nagao S, Fujiwara K, Ishikawa H. Hormonal function after ovarian transposition to the abdominal
945 subcutaneous fat tissue. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Jan-Feb;16(1):121-4.
- 946 Owens S, Roberts WS, Fiorica JV. Ovarian management at the time of radical hysterectomy for cancer
947 of the cervix. *Gynecol Oncol*. 1989 Dec;35(3):349-51.
- 948 Picone O, Aucouturier JS, Louboutin A. Abdominal wall metastasis of a cervical adenocarcinoma at the
949 laparoscopic trocar insertion site after ovarian transposition: case report and review of the literature.
950 *Gynecol Oncol*. 2003 Aug;90(2):446-9.
- 951 Ploch E, Kietlinska Z and Kawozynska M. Evaluation of the hormonal function of transposed ovaries in
952 cervical cancer patients after surgery and pelvic irradiation. Preliminary report. *Eur J Gynaecol Oncol*.
953 1988;9(6):479-84.
- 954 Van Eijkeren M, van der Wijk I, El Sharouni SY et al. Benefits and side effects of lateral ovarian
955 transposition (LOT) performed during radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for early stage
956 cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 1999 Sep;9(5):396-400.
- 957 Wallace WH, Thomson AB. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the
958 ovaries. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2005;62:738-44.
- 959 Wu XH, Li ZT, Huang X. Transposed ovarian function conservation in cervical cancer patients with
960 radiotherapy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2005 Apr;40(4):220-2.
- 961 Yamamoto R, Okamoto K, Yukiharu T. A study of risk factors for ovarian metastases in stage Ib-IIIb
962 cervical carcinoma and analysis of ovarian function after a transposition. *Gynecol Oncol*. 2001
963 Aug;82(2):312-6.

964

965

966 **3.2 Bescherming van de eierstokken**

967 **3.2.1 Hormonale suppressie**

968

969 ***Uitgangsvraag (EB - GRADE)***

Concept richtlijn Fertiliteitspreservatie bij vrouwen met kanker – 1 oktober 2015

970 Zorgen GnRH-analogen ervoor dat bij vrouwen die chemotherapie moeten ondergaan vaker
971 cyclusherstel of doorgaande zwangerschap optreedt dan wanneer er geen ovariële onderdrukking wordt
972 toegepast?

973

974 **Literatuurbeschrijving**

975 Er zijn 9 meta-analyses gevonden die GnRHa gebruik onderzochten bij vrouwen die chemotherapie
976 ondergaan [Chen 2011, Elgindy 2013, Gerber 2011, Munster 2012, Vitek 2014, Wang 2013, Yang 2013,
977 Sun 2014, Del Mastro 2014]. Vaak worden dezelfde studies geïnccludeerd in de reviews en daarom is er
978 1 recente en uitgebreide meta-analyse gebruikt. Deze meta-analyse heeft 8 RCT's, met in totaal 621
979 patiënten, geïnccludeerd [Sun 2014]. Er zijn voornamelijk RCT's met hematologische maligniteiten en
980 borstkanker patiënten geïnccludeerd, maar de gemiddelde leeftijd van de vrouwen verschilt erg per
981 kankersoort en mogelijk verschilt ook het effect van GnRHa per tumorsoort. Daarom is er ook nog een
982 recente meta-analyse met alleen RCT's over het effect bij borstkanker geïnccludeerd met in totaal 252
983 patiënten [Vitek 2014]. Daarnaast zijn er nog 6 RCT's gevonden die na de zoekdatum van de meta-
984 analyse gepubliceerd zijn of die niet geïnccludeerd waren in de analyse. In deze 6 RCT's zijn in totaal
985 720 patiënten geïnccludeerd.

986

987 Kwaliteit van bewijs

988 De kwaliteit van bewijs is laag tot zeer laag voor de uitkomstmaten cyclusherstel, zwangerschap en
989 premature ovariële insufficiëntie (POI). Er was met name kans op bias omdat blinding niet mogelijk is
990 vanwege de studieopzet. Daarnaast is de uitval van patiënten soms hoog. Er zijn lage aantallen
991 zwangerschappen en weinig patiënten met cyclusherstel of POI gerapporteerd in de studies. De follow-
992 up is in studies kort en de definitie van POI is niet altijd hetzelfde. Al deze factoren maken de kans op
993 bias hoger.

994

995 Uitkomstmaten

996

997 **Alle maligniteiten**

998 *Effect op cyclusherstel*

999 In de meta-analyse van Sun [2014] zijn 8 RCT's geïnccludeerd die als uitkomstmaat cyclusherstel
1000 beschrijven. De range van follow-up loopt van 6 maanden tot en met gemiddeld 4,2 jaar. Van de 621
1001 patiënten werden er 321 behandeld met GnRHa tijdens de chemotherapie. Bij 77,3% (248/321) trad
1002 cyclusherstel op. In de controlegroep van 300 patiënten trad cyclusherstel op in 61,7% (185/300) van de
1003 vrouwen. Dit resulteert in een Risk Ratio (RR) van 1,25 (95%CI 0,99-1,58). De termijn waarin gekeken
1004 werd naar cyclusherstel verschilt per studie (range van 6 maanden tot en met 3 jaar).

1005

1006 *Effect op zwangerschap*

1007 In de meta-analyse van Sun [2014] werden 5 studies geïnccludeerd die rapporteerden over
1008 zwangerschappen. De RR was 0,93 (95%CI 0,33-2,61). Het zwangerschapspercentage was
1009 vergelijkbaar in de groep met en zonder GnRHa tijdens de chemotherapie.

1010

1011 *Effect op POI*

1012 In de meta-analyse van Sun [2014] werden 8 RCT's geïnccludeerd die rapporteerden over POI. In de
1013 groep met GnRHa tijdens de chemotherapie werd in 9,7% van de vrouwen POI gediagnosticeerd. Dit is
1014 significant minder dan in de groep die alleen chemotherapie kreeg (26,7% (RR 0,45, 95%CI 0,22-0,92).

1015

1016 **Borstkanker**

1017 *Effect op cyclusherstel*

1018 In de meta-analyse van Vitek [2014] werden 4 studies geïnccludeerd die gekeken hebben naar
1019 cyclusherstel binnen 12-24 maanden na behandeling, bij vrouwen met borstkanker die geen adjuvante

1020 hormonale therapie (tamoxifen) kregen. Er werd geen verschil gevonden tussen de groepen met of
1021 zonder GnRHa tijdens de chemotherapie. De RR was 1,47 (95%CI 0,60-3,62) (n=252).
1022 In de drie RCT's waarin geen onderscheid gemaakt werd tussen wel of geen tamoxifen gebruik, werden
1023 wel statistische significante verschillen gevonden. De groep vrouwen die GnRHa kregen had een hoger
1024 percentage cyclusherstel [Badawy 2009, Karimi-Zarchi 20013, Song 2013].

1025

Effect op zwangerschap

1026 In de RCT van Behringer [2010] zijn in totaal 20,9% (22/105) van de geïncludeerde patiënten in de
1027 groep met GnRHa tijdens de chemotherapie zwanger geworden. Dit is significant verschillend van de
1028 groep zonder GnRHa (10,6%, 12/113). Dit resulteerde in een OR van 0,44 (95%-BI: 0,21-0,95).
1029 In de RCT van Moore [2015] bij hormoonreceptor-negatieve mammacarcinoom patiënten werd een
1030 gunstig effect op zwangerschapskans gezien (12/113 (11%) vs. 22/105 (21%), p=0.03).

1031

Effect op POI

1032
1033 In twee RCT's [Badawy 2009, Behringer 2010] werd in de groep die behandeld werd met GnRHa tijdens
1034 de chemotherapie een significant lager aantal patiënten gevonden met POI. Gecombineerd in beide
1035 studies is dit voor de groep met GnRHa tijdens de chemotherapie 9/105 (8,6%) en voor de controle
1036 groep 36/108 (33,3%). Dit resulteerde in een RR van 0,19 (95%CI: 0,07-0,50) voor de RCT van
1037 Badawy. In de grootste gerandomiseerde studie van Moore [2015] werden 257 vrouwen met hormoon-
1038 receptor-negatieve borstkanker gerandomiseerd. In deze studie was er significant minder ovarieel falen
1039 in de groep die ook gosereline kreeg (15/69 (22%) vs. 5/66 (8%), p=0.04). Uiteindelijk hadden 18 (van
1040 78 patiënten (23%)) die GnRHa kregen, ovarieel falen na 1 jaar in vergelijking met 25 (van 75 patiënten
1041 (37%)) in de controle groep. Na 2 jaar waren deze getallen respectievelijk 14% (9 van 63 patiënten) en
1042 33% (22 van de 67 patiënten).

1043

Hematologische maligniteiten

Effect op cyclusherstel

1044
1045 In twee van de drie RCT's [Behringer 2010, Waxman 1987] die cyclusherstel als uitkomstmaat hadden,
1046 werd er geen verschil gevonden in het percentage cyclusherstel tussen de groepen met en zonder
1047 GnRHa. De derde RCT had een hoger percentage cyclusherstel bij de groep met GnRHa tijdens
1048 chemotherapie (100%(14/14) vs.. 53,3% (8/15) [Giuseppe 2007]. Deze drie studies hebben echter zeer
1049 lage patiënten aantallen.

1050

Effect op zwangerschap

1051
1052 Drie RCT's rapporteerden over zwangerschappen, maar vonden geen significant verschil tussen de
1053 groepen met en zonder GnRHa [Waxman 1987, Giuseppe 2007, Demeestere 2013].

1054

Effect op POI

1055
1056 Drie RCT's vonden geen significant verschil in percentage POI tussen de groepen met en zonder
1057 GnRHa [Waxman 1987, Giuseppe 2007, Demeestere 2013].

1058

Conclusies

Borstkanker

Cyclusherstel

1061
1062 Bij de totale groep van vrouwen met borstkanker die chemotherapie hebben ondergaan, is er bewijs van
1063 zeer lage kwaliteit dat cyclusherstel beter is na chemotherapie gecombineerd met GnRHa. [Badawy
1064 2009, Song 2013, Karimi-Zarchi 2014]

1065

1066
1067 Bij een subgroep vrouwen met borstkanker die chemotherapie hebben ondergaan maar géén tamoxifen
1068 hoefden te gebruiken, is er bewijs van lage kwaliteit dat cyclusherstel hetzelfde is na chemotherapie
1069 met of zonder GnRHa. [Vitek 2014].

1070

- 1071
1072 *Zwangerschap*
1073 Bij vrouwen met hormoonreceptor-negatieve borstkanker die chemotherapie moeten ondergaan, is er
1074 bewijs van zeer lage kwaliteit dat GnRHa tijdens de chemotherapie de kans op zwangerschap vergroot
1075 [Moore 2015].
1076
1077 *POI*
1078 Bij vrouwen met borstkanker die chemotherapie moeten ondergaan, is er bewijs van zeer lage kwaliteit
1079 dat er minder POI optreedt bij vrouwen die wel GnRHa krijgen tijdens de chemotherapie [Badawy 2009,
1080 Moore 2015].
1081
1082 **Hematologische maligniteiten**
1083 *Cyclusherstel*
1084 Bij vrouwen met hematologische maligniteiten die chemotherapie moeten ondergaan is er bewijs van
1085 lage kwaliteit dat er geen verschil is in tussen de groepen met en zonder GnRHa tijdens de
1086 chemotherapie [Waxman 1987, Guiseppe 2007, Behringer 2010].
1087
1088 *Zwangerschap*
1089 Bij vrouwen met hematologische maligniteiten die chemotherapie moeten ondergaan is er bewijs van
1090 zeer lage kwaliteit dat er geen verschil is in het aantal zwangerschappen tussen de groepen met en
1091 zonder GnRHa tijdens de chemotherapie [Waxman 1987, Guiseppe 2007, DeMeestere 2013].
1092
1093 *POI*
1094 Bij vrouwen met hematologische maligniteiten die chemotherapie moeten ondergaan is er bewijs van
1095 lage kwaliteit dat er geen verschil is in POI tussen de groepen met en zonder GnRHa tijdens de
1096 chemotherapie [Waxman 1987, Guiseppe 2007, DeMeestere 2013].
1097
1098 **Overwegingen**
1099 Maandelijks toedienen van een GnRH-agonist (Gonadotropine Releasing Hormone) gebeurt vanaf tien
1100 dagen voor het begin van chemotherapie. GnRH-agonisten binden aan GnRH-receptor op de hypofyse,
1101 waardoor de afgifte van LH en FSH na aanvankelijke stimulatie geblokkeerd wordt, ten gevolge van het
1102 ongevoelig worden van deze receptor. Dit resulteert uiteindelijk in een uitschakeling van de
1103 ovariumfunctie, als gevolg waarvan een soort selectieve reversibele hypofysectomie optreedt. De
1104 blokkade door GnRH-analogen begint enige tijd na toediening en blijft bij voortgezette behandeling
1105 gehandhaafd. De toediening van GnRH-analogen zal resulteren in aanzienlijke climacteriële klachten.
1106 De vraag of het onderdrukken van de ovaria een beschermend effect op de ovarieele functie heeft tijdens
1107 de chemotherapie, is in veel studies onderzocht.
1108 Echter, de studies over GnRHa tijdens chemotherapie ter preventie van ovarieel falen die tot op heden
1109 waren gedaan, hadden een laag aantal patiënten geïnccludeerd. Veel studies die gedaan zijn, hebben
1110 vrouwen met borstkanker of hematologische kanker of een combinatie hiervan geïnccludeerd.
1111
1112 In de RCT van Moore [2015] bij hormoonreceptor-negatieve patiënten met mammacarcinoom, leken
1113 zelfs de disease free survival en overall survival beter in de studiegroep (4-jaars ziektevrije overleving
1114 78% in de chemotherapie groep en 89% gosereline groep (HR 0,49, BI 0,24-0,97). In de studiegroep
1115 werden wel meer (endocrinologische) bijwerkingen gezien. Dit is de grootste studie die tot nu toe is
1116 verricht en de eerste die een duidelijk voordeel laat zien van het geven van GnRHa tijdens
1117 chemotherapie bij patiënten met een hormoonreceptor-negatieve tumor. In deze studie is gestratificeerd
1118 voor leeftijd <40 jaar. Een nadeel van vrijwel alle eerdere studies is dat er geen onderscheid werd
1119 gemaakt in leeftijd.
1120
1121 **Aanbevelingen**

1122 GnRHa dient niet standaard te worden voorgeschreven aan vrouwen met een maligniteit en een
1123 kinderwens.

1124
1125 Bij vrouwen met een hormoonreceptornegatief mammacarcinoom dient GnRHa tijdens de
1126 chemotherapie te worden besproken en voorgeschreven, zeker bij jongere vrouwen en vrouwen met
1127 een kinderwens.

1128
1129 *Algehele kwaliteit van bewijs=laag*

1130
1131 **Referenties**

1132 Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of
1133 chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril.* 2009;91:694-7.

1134
1135 Behringer K, Wildt L, Mueller H, et al. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-
1136 analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage
1137 Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Annals of*
1138 *oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010;21:2052-60.

1139
1140 Chen H, Li J, Cui T, et al. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of
1141 chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. *The Cochrane database*
1142 *Syst Rev.* 2011;Cd008018.

1143
1144 Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention
1145 of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-
1146 analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev.* 2014;40:675-83.

1147
1148 Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist for the prevention
1149 of chemotherapy-induced ovarian failure in patients with lymphoma: 1-year follow-up of a prospective
1150 randomized trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:903-9.

1151
1152 Elgindy EA, El-Haieg DO, Khorshid OM, et al. Gonadotrophin suppression to prevent chemotherapy-
1153 induced ovarian damage: a randomized controlled trial. *Obstet and gynecol.* 2013;121:78-86.

1154
1155 Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, et al. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on
1156 ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *J Clin*
1157 *Oncol.* 2011;29:2334-41.

1158
1159 Giuseppe L, Attilio G, Edoardo DN, et al. Ovarian function after cancer treatment in young women
1160 affected by Hodgkin disease (HD). *Hematology* 2007;12:141-7.

1161
1162 Karimi-Zarchi M, Forat-Yazdi M, Vafaeenasab MR, et al. Evaluation of the effect of GnRH agonist on
1163 menstrual reverse in breast cancer cases treated with cyclophosphamide. *European journal of*
1164 *gynaecological oncology* 2014;35:59-61.

1165
1166 Moore HCF, Unger JM, Phillips KA, et al. for the POEMS/S0230 Investigators. Goserelin for Ovarian
1167 Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med* 2015; 372:923-932 March 5,
1168 2015DOI: 10.1056/NEJMoa1413204

1169
1170 Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone
1171 agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast
1172 cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:533-8.

1173

- 1174 Song G, Gao H, Yuan Z. Effect of leuprolide acetate on ovarian function after cyclophosphamide-
1175 doxorubicin-based chemotherapy in premenopausal patients with breast cancer: results from a phase II
1176 randomized trial. *Med Oncol.* (Northwood, London, England) 2013;30:667.
1177
1178 Sun X, Dongol S, Jiang J, et al. Protection of ovarian function by GnRH agonists during chemotherapy:
1179 a meta-analysis. *Int J Oncol.* 2014;44:1335-40.
1180
1181 Vitek WS, Shayne M, Hoeger K, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for the preservation of
1182 ovarian function among women with breast cancer who did not use tamoxifen after chemotherapy: a
1183 systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility* 2014.
1184
1185 Wang C, Chen M, Fu F, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Cotreatment for the
1186 Preservation of Ovarian Function during Gonadotoxic Chemotherapy for Breast Cancer: A Meta-
1187 Analysis. *PLoS One.* 2013;8:e66360.
1188
1189 Waxman JH, Ahmed R, Smith D, et al. Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease.
1190 *Cancer Chemother Pharmacol.* 1987;19:159-62.
1191
1192 Yang B, Shi W, Yang J, et al. Concurrent treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists for
1193 chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: a meta-analysis
1194 of randomized controlled trials. *Breast (Edinburgh, Scotland).* 2013;22:150-7.
1195
1196
1197
1198

1199 **3.2.2 Orale anticonceptiva**

- 1200
1201 ***Uitgangsvraag (CB)***
1202 Zorgen orale anticonceptiva ervoor dat bij vrouwen, die chemotherapie moeten ondergaan, vaker
1203 cycluserstel of doorgaande zwangerschap optreedt, dan wanneer er geen ovariële onderdrukking
1204 wordt toegepast?
1205
1206 ***Literatuurbespreking***
1207 Een simpele manier om de ovariumfunctie te beschermen, zou orale anticonceptie kunnen zijn. De
1208 achterliggende gedachte is dat de ovaria, door de follikelvorming tijdelijk te onderdrukken, beschermd
1209 zouden zijn tegen schade. De literatuur over dit onderwerp is niet eenduidig.
1210 Al in 1981 [Chapman 1981] werd onderzocht of orale anticonceptie (OAC) de ovaria tijdens
1211 chemotherapie kon beschermen. In kleine studies in jaren daarna: *Whitehead [1983]: lymfoom 44,5%*
1212 *vs. 37,1% POI, Longhi [2003]: osteosarcoom, 15,8% vs. 4,2% POI, Behringer [2005]: Hodgkin, 10,1%*
1213 *vs. 44,1 % POI, Elis [2006]: non-Hodgkin lymfoom 0% vs. 8,7% POI* werden wisselende resultaten
1214 gevonden bij verschillende tumorsoorten. Er is een zeer kleine gerandomiseerde studie waarbij
1215 patiënten met Hodgkin lymfoom tussen de 18 en 40 jaar gerandomiseerd werden tussen OAC of GnRH
1216 tijdens chemotherapie. Bij beide hormonale behandelingen werd geen preservatie van oöcyten gezien
1217 [Behringer 2010].
1218 In een systematische review [Ben-Aharon 2010] werden de vijf bovenstaande artikelen geïnccludeerd die het
1219 gebruik van OAC voor fertiliteitspreservatie tijdens chemotherapie onderzochten. Opnieuw waren de
1220 resultaten niet conclusief.
1221 Er dus geen bewijs dat het voorschrijven van OAC ter voorkoming van ovarieel falen zinvol is. Echter,
1222 OAC worden ook voorgeschreven om zwangerschap tijdens de behandeling te voorkomen. Bovendien

1223 worden dan eventuele klachten van iatrogene menopauze ook voorkomen. Er mag dan geen contra-
1224 indicatie zijn voor het gebruik van OAC bij hormoongevoelige tumoren, zoals bij het mammacarcinoom.

1225
1226

1227 **Conclusie**

1228 Er is onvoldoende bewijs om OAC voor te schrijven voor preservatie van de ovariële functie.

1229
1230

1231 **Aanbevelingen**

1232 De werkgroep is van mening dat OAC niet voorgeschreven dienen te worden tijdens chemotherapie ter
1233 preventie van ovarieel falen, maar er moet wel beoordeeld worden of OAC geïndiceerd zijn als
1234 anticonceptie of als behandeling van cyclusklachten..

1235
1236

1237 **Referenties**

1238 Behringer K, Wildt L, Mueller H, et al. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-
1239 analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage
1240 Hodgkin Lymphoma (HL). Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group
1241 (GHSG). Ann Oncol. 2010 Oct;21(10):2052-60.

1242
1243
1244
1245
1246

Behringer K, Breuer K, Reineke T, et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced
by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during
therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol. 2005 Oct
20;23(30):7555-64.

1247 Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, et al. Pharmacological interventions for fertility preservation
1248 during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Breast cancer res. Treat 2010;122:803-
1249 11.

1250 Chapman RM, Sutcliffe SB. Protection of ovarian function by oral contraceptives in women receiving
1251 chemotherapy for Hodgkin's disease. Blood. 1981 Oct;58(4):849-51.

1252 Elis A, Tevet A, Yerushalmi R, et al. Fertility status among women treated for aggressive non-Hodgkin's
1253 lymphoma. Leuk Lymphoma. 2006 Apr;47(4):623-7.

1254 Longhi A, Pignotti E, Versari M Effect of oral contraceptive on ovarian function in young females
1255 undergoing neoadjuvant chemotherapy treatment for osteosarcoma. Oncol Rep. 2003 Jan-
1256 Feb;10(1):151-5.

1257 Whitehead E, Shalet SM, Blackledge G, et al. The effect of combination chemotherapy on ovarian
1258 function in women treated for Hodgkin's disease. Cancer. 1983 Sep 15;52(6):988-93.

1259

1260 **3.3 Cryopreservatie van eicellen en embryo's**

1261

1262 **Inleiding**

1263 Indicatiestelling en procedure

1264 Men kan een IVF-behandeling of ovariële hyperstimulatie uitvoeren in het kader van
1265 fertilitetspreservatie. Verkregen embryo's en eicellen worden ingevroren om later na de

1266 kankerbehandeling te worden ontdooid. Embryo's kunnen na ontdooiing worden teruggeplaatst en
1267 eicellen kunnen met behulp van de ICSI-procedure worden bevrucht, waarna terugplaatsing van
1268 embryo's wordt verricht [Practice Committee ASRM 2013, ASCO 2006, Loren 2013]. Cryopreservatie
1269 van embryo's gebeurt sinds 1984. Met de introductie van de vitrificatietechniek in 2005 werd het mogelijk
1270 om op een efficiënte manier eicellen in te vriezen [Kuwayama 2005]. De reeds langer bestaande slow-
1271 freeze techniek zorgde voor ijskristalformatie, waardoor het invriezen van eicellen minder efficiënt was.
1272 Het voordeel van het invriezen van eicellen is dat er nog geen (mannelijke) partner hoeft te zijn, zoals
1273 wel nodig is bij het invriezen van embryo's en gebruik van het ingevroren materiaal niet afhankelijk is
1274 van het voortbestaan van een relatie.

1275 Er is specifiek aandacht voor de volgende punten:

1276 **Algemeen**

- 1277 • De voorziene oncologische behandeling kan tot verlies van vruchtbaarheid leiden.
- 1278 • Ovariële hyperstimulatie kan alleen bij post-puberale meisjes/vrouwen.
- 1279 • De hormoonbehandeling mag op geen enkele wijze de oncologische aandoening of conditie van
1280 de patiënte nadelig beïnvloeden. In dit kader is nader onderzoek naar
1281 geslachtshormoonafhankelijke oncologische aandoeningen, zoals het mammacarcinoom, van
1282 belang. Zwangerschap na behandeling van mammacarcinoom behoeft zeker niet altijd ontraden te
1283 worden (zie Mammacarcinoom).

1284

1285 **Oncologische behandeling**

- 1286 • Bij een gelijkwaardig alternatief wordt voor het minst gonadotoxische behandelschema gekozen.
- 1287 • In het kader van vlotte planning van de spoed-fertiliteitspreservatieprocedure is bij verwijzing het
1288 continueren van de orale anticonceptiepil (OAC) raadzaam.
- 1289 • Het is raadzaam om direct na de kankerdiagnose contact op te nemen met een nabij IVF-centrum
1290 voor spoed-fertiliteitspreservatie (www.nnf-info.nl); Een vroege verwijzing verhoogt de kans op
1291 daadwerkelijke fertiliteitspreservatie. Het aanvullende kankerdiagnostiektraject kan dan nog
1292 doorlopen worden.

1293

1294 **IVF-behandeling**

- 1295 • Voor embryo-cryopreservatie dient er op het moment van IVF een mannelijke partner aanwezig
1296 zijn.
- 1297 • Bij embryo-cryopreservatie dient er sprake te zijn van een stabiele relatie. Bij toekomstige
1298 terugplaatsing van embryo's is consent van beide partners noodzakelijk.
- 1299 • Het daadwerkelijk realiseren van ovariële hyperstimulatie neemt ongeveer 2-4 weken in beslag.
- 1300 • Een uitstel van aanvang van kankerbehandeling dient zo mogelijk vermeden te worden en altijd
1301 oncologisch verantwoord te zijn.
- 1302 • In principe zal bij een spoedbehandeling zo snel mogelijk met hormoonstimulatie worden
1303 begonnen waarbij de behandelperiode zo kort mogelijk is. De patiënt moet na succesvolle
1304 behandeling in staat worden geacht om een zwangerschap en baring op normale wijze te kunnen
1305 volbrengen, zonder grote risico's voor moeder en kind(eren).
- 1306 • Aanbevolen wordt om in een schriftelijke overeenkomst vast te leggen wat er dient te gebeuren
1307 met de embryo's of eicellen in het geval van overlijden of een scheiding (conform de Embryowet).
- 1308 • In geval van radiotherapie in het kleine bekken kan er schade optreden aan de uterus. De
1309 toekomstige indicatie voor draagmoederschap dient besproken te worden. Zie ook Risicopredictie
1310 – Gonadotoxiciteit radiotherapie.
- 1311 • Bij bepaalde tumoren, zoals vagina- en cervixcarcinoom, dient rekening te worden gehouden met
1312 het risico van een transvaginale follikelpunctie in verband met versleping van tumorcellen. Als
1313 alternatief kan worden gekozen voor een follikelpunctie transabdominaal of per laparoscopie.

- 1314 • Vrouwen die gonadotoxische therapie in de voorgeschiedenis hebben (bijvoorbeeld bij recidief
1315 tumor) kunnen ten gevolge van een verminderde ovariële reserve minder goede respons en
1316 opbrengst hebben.
- 1317 • Bij complicaties van de spoed-IVF-behandeling, zoals OHSS, trombo-embolische processen,
1318 infectie en bloeding bij een follikelpunctie kan dit ongewenst uitstel van de oncologische
1319 behandeling inhouden.

1320

1321 **Referenties**

1322

1323 ASCO. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical
1324 practice guideline update 2006 Jun 20 (revised 2013 Jul 1). NGC:010026

1325

1326 Kuwayama M, Vajta G, Kato O, et al. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human
1327 oocytes. *Reprod Biomed Online*. 2005 Sep;11(3):300-8.

1328

1329 Loren AW, Mangu PB, Beck LN et al. American Society of Clinical Oncology. Fertility preservation for
1330 patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin
1331 Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2500-10.

1332

1333 Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Fertility preservation in
1334 patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013
1335 Nov;100(5):1214-23.

1336

1337

1338 **3.3.1 Stimulatieschema**

1339

1340 ***Uitgangsvraag (CB)***

1341 Welk stimulatieschema is het meest geschikt en veilig voor spoed ovariële hyperstimulatie?

1342

1343 ***Literatuurbespreking***

1344 Stimulatieschema's

1345 Voor het invriezen van eicellen is een hormonale stimulatie, zoals bij IVF-behandeling, noodzakelijk, om
1346 multifolliculaire groei en eicelrijping te bewerkstelligen. Een GnRH-agonist-down regulatieschema is
1347 voor oncologiepatiënten niet ideaal, omdat het relatief lang duurt. Een GnRH-antagonist protocol is
1348 korter en kan worden gecombineerd met een GnRH-agonist trigger waardoor het risico op OHSS zeer
1349 laag is [Cakmak 2013a, Reddy 2014]. Als het vanwege tijdgebrek niet wenselijk is om de volgende
1350 menstruatie af te wachten, kan ook luteaal (2^e helft van de cyclus) of random worden gestart [Cakmak
1351 2013]. De opbrengst hiervan is vergelijkbaar met de conventionele start van hormoonstimulatie op
1352 cyclus dag 2 [Cakmak 2013b, Bedoschi 2010, Von Wolff 2009]. Vanwege de beperkte tijd is het
1353 belangrijk dat er nauw contact is tussen de gynaecoloog en de oncologische behandelaren over de
1354 planning van de start van de oncologische behandeling.

1355 Het verhoogde oestrogeengehalte na ovariële hyperstimulatie en de overweging dat dit nadelig zou
1356 kunnen zijn voor de nog aanwezige tumor of tumorcellen tijdens de stimulatie, heeft geleid tot
1357 aangepaste stimulatieschema's voor vrouwen met borstkanker. Hier bestaat praktijkvariatie en tijdens
1358 stimulatie wordt wereldwijd wisselend tamoxifen, letrozol of niks toegevoegd [Meirow 2014, Oktay 2005,
1359 Revelli 2013].

1360 Op dit moment is het onduidelijk welk ovarieel stimulatieschema het meest effectief is voor wat betreft

1361 de eicelopbrengst en veilig is voor wat betreft de recidiefkans voor vrouwen met borstkanker [Dahhan
1362 2013]. Studies waarbij alleen tamoxifen of letrozol is toegevoegd aan de ovarieele stimulatie, laten zien
1363 dat de kortetermijnoverleving van vrouwen na ovariële stimulatie gelijk is aan vrouwen die geen ovariële
1364 stimulatie hebben ondergaan [Azim 2008, Meirow 2014]. Een gerandomiseerde studie, de STIM-trial
1365 (een multi-center RCT) loopt in verschillende centra in Nederland en probeert antwoord te geven op de
1366 vraag welk hormoonstimulatieschema het meest effectief is, met betrekking tot de eicelopbrengst
1367 (www.studies-obsgyn.nl/stim). Toekomstige cohortstudies zullen meer inzicht in de veiligheid moeten
1368 geven.

1369 Spoedfertiliteitspreservatie direct na chemotherapie, zelfs na 1 kuur, wordt afgeraden, omdat de
1370 opbrengsten slecht zijn [Dolmans 2005]. Het minimale interval tussen de laatste chemokuur en start
1371 spoed-IVF met het oog op veiligheid (miskramen en aangeboren afwijkingen ten gevolge van DNA-
1372 schade door therapie) en effectiviteit moet nog nader worden bepaald. Na chemotherapie kan
1373 cyclusherstel 5-9 maanden op zich laten wachten doordat de pool (pre)antrale follikels volledig verloren
1374 gaat tijdens de chemotherapie. Een periode van tenminste 6 -12 maanden is daarom een praktisch
1375 minimum.

1376

1377 **Conclusies**

1378 Er zijn aanwijzingen dat het moment van start van stimulatie in de cyclus (ook luteaal) bij
1379 spoedbehandeling geen nadelige invloed op de opbrengsten van de behandeling heeft.

1380 [Cakmak 2013, practice committee ASRM stuk, Von Wolff 2009].

1381 Er zijn aanwijzingen dat de toevoeging van letrozol aan de stimulatie bij patiënten met borstkanker geen
1382 negatieve invloed heeft op de borstkankervrije overleving.

1383 [Azim 2008]

1384 Er zijn aanwijzingen dat de toevoeging van tamoxifen aan stimulatie bij patiënten met borstkanker geen
1385 negatieve invloed heeft op de borstkankervrije overleving

1386 [Meirow 2014]

1387 Er zijn aanwijzingen dat spoed-IVF/ovariële hyperstimulatie direct na chemotherapie, zelfs na 1 kuur, tot
1388 slechte opbrengsten leidt.

1389 [Dolmans 2005]

1390

1391 **Overwegingen**

1392 In het kader van ovariële hyperstimulatie zijn meerdere schema's mogelijk. Een GnRH-antagonist
1393 protocol heeft als voordeel dat het korter is dan een lang agonisten schema en kan worden
1394 gecombineerd met een GnRH-agonist trigger waardoor het risico op OHSS zeer laag is. Als het
1395 vanwege tijdgebrek niet wenselijk is om de volgende menstruatie af te wachten, kan ook luteaal (2e
1396 helft van de cyclus) of random worden gestart met een antagonist schema. Vanwege de beperkte tijd
1397 is het belangrijk dat er nauw contact is tussen de gynaecoloog en de oncologische behandelaren over
1398 de planning van de start van de oncologische behandeling en de keuze van het schema en het z.n.
1399 continueren van de orale In het kader van vlotte planning van de spoed-fertiliteitspreservatieprocedure
1400 is bij verwijzing het continueren van de orale anticonceptiepil (OAC) raadzaam. Er zijn diverse schema's

- 1401 mogelijk, waardoor vroeg overleg nodig is. In het kader van vlotte planning van de spoed-
1402 fertiliteitspreservatieprocedure is bij verwijzing het continueren van de orale anticonceptiepil (OAC)
1403 raadzaam.
- 1404 Vanwege de beperkte tijd is het belangrijk dat er nauw contact is tussen de gynaecoloog en de
1405 oncologische behandelaren over de planning van de start van de oncologische behandeling. Indien
1406 nodig, kan op elk moment in de cyclus worden gestart.
- 1407 Wegens het ontbreken van literatuurgegevens over de veiligheid van ovariële hyperstimulatie bij
1408 hormoongevoelige tumoren (zoals mammacarcinoom) in aanwezigheid van tumorweefsel of tijdens
1409 radiotherapie, gaat de voorkeur uit om de ovariële hyperstimulatie te laten plaatsvinden na de
1410 operatieve verwijdering van het tumorweefsel en niet tijdens de radiotherapie. Dit om respectievelijk
1411 evt. nadelige effecten van ovariële hyperstimulatie op tumorweefsel en nadelinge effecten van
1412 strooistraling ten tijde van de radiotherapie op rijpende oocyten te voorkomen.
- 1413
- 1414 **Aanbevelingen**
- 1415 De werkgroep is van mening dat een kort antagonist protocol de voorkeur heeft boven een lang
1416 agonisten protocol bij spoed IVF.
- 1417 Er kan geen aanbeveling kan worden gedaan voor het beste stimulatieschema bij mammacarcinoom.
- 1418 De werkgroep is mening dat, in nauw contact tussen gynaecoloog en oncologisch behandelaar op elk
1419 moment begonnen kan worden met het juiste stimulatieschema, om hiermee de kansen op spoed- IVF
1420 mogelijk te maken en onnodig uitstel van de oncologische behandeling te voorkomen.
- 1421
- 1422 De werkgroep is van mening dat continueren van de orale anticonceptiepil een spoedige start van
1423 ovariële hyperstimulatie vergemakkelijkt.
- 1424
- 1425 **Referenties**
- 1426 Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with
1427 letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. J Clin Oncol.
1428 2008 Jun 1;26(16):2630-35.
- 1429 Bedoschi GM, et al. Ovarian stimulation during the luteal phase for fertility preservation of cancer
1430 patients: case reports and review of the literature. J Assist Reprod Genet, 2010. 27(8): p. 491-4.
- 1431 Cakmak H, Rosen MP. Ovarian stimulation in cancer patients. Fertil Steril, 2013a. 99(6): p. 1476-84.
- 1432 Cakmak H, et al. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian
1433 stimulation. Fertil Steril, 2013b. 100(6): p. 1673-80.
- 1434 Dahhan T, et al. Tamoxifen or letrozole versus standard methods for women with estrogen-receptor
1435 positive breast cancer undergoing oocyte or embryo cryopreservation in assisted reproduction.
1436 Cochrane.Database.Syst.Rev., 2013. 11: p. CD010240.
- 1437 Dolmans MM, Demylle D, Martinez-Madrid B, et al. Efficacy of in vitro fertilization after chemotherapy.
1438 Fertil Steril. 2005 Apr;83(4):897-901.

- 1439 Meirou D, Raanani H, Maman E, et al. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian
1440 hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-
1441 preservation treatment strategies. *Fertil Steril.* 2014 Aug;102(2):488-95.
- 1442 Oktay K, et al. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of
1443 ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J.Clin.Oncol.*, 2005.
1444 23(19): p. 4347-4353.
- 1445
1446 Reddy J, et al. Triggering final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist
1447 (GnRHa) versus human chorionic gonadotropin (hCG) in breast cancer patients undergoing fertility
1448 preservation: an extended experience. *J Assist.Reprod.Genet.* 2014
- 1449 Revelli A, et al. Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-
1450 positive breast cancer? *Gynecol Endocrinol*, 2013. 29(11): p. 993-6.
- 1451
1452 Von Wolff M, et al. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be
1453 started in the luteal phase. *Fertil Steril*, 2009. 92(4): p. 1360-5.

1454
1455

1456 **3.3.2 Cryopreservatie van embryo's**

1457

1458 ***Uitgangsvraag (CB)***

1459 Is het invriezen van embryo's veilig en effectief?

1460

1461 ***Literatuurbespreking***

1462 Veiligheid en effectiviteit

1463 Het invriezen van embryo's is een bewezen effectieve en veilige procedure bij de gewone IVF-
1464 behandeling, wanneer er een overtalig aantal embryo's is ontstaan. Deze embryo's kunnen in een
1465 latere cyclus in utero worden geplaatst en kunnen resulteren in een zwangerschap [Practice Committee
1466 ASRM 2013]. De duur van de opslag van ingevroren embryo's heeft geen invloed op het percentage
1467 levend geboren na ontdoening [De Vos 2014], zie ook hoofdstuk 8.

1468 Data over percentages levend geboren ontstaan uit cryo-embryo's bij kankerpatiënten zijn schaars en
1469 daarom worden voor counseling meestal data van subfertiele- en donorpopulaties gebruikt. De
1470 resultaten van IVF-behandelingen kunnen verschillen per IVF-centrum
1471 (<http://www.nvog.nl/voorlichting/IVF-resultaten/default.aspx>). Uit de NVOG-data valt te herleiden dat het
1472 gemiddelde percentage doorgaande zwangerschappen per embryotransfer van embryo's, ontdooid van
1473 subfertiele vrouwen in Nederland, circa 15% is. De succespercentages liggen lager dan die van verse
1474 embryotransfercycli en nemen af met de leeftijd. Embryo's, die in een artificiële cyclus worden
1475 teruggeplaatst na ontdoening van gevitricideerde eicellen, hebben even goede resultaten als embryo's
1476 teruggeplaatst in de verse stimulatiecycclus [De Vos 2014].

1477 In de literatuur zijn enkele studies verschenen over IVF en invriezen van embryo's in het kader van
1478 behoud van vruchtbaarheid bij chemo- en/of radiotherapie. [Oktay 2005a, Oktay 2005b, Michaan 2010,
1479 Courbiere 2013, Lawrence 2011]. In de retrospectieve case controlstudie van Courbiere, met in de
1480 controlegroep 22 vrouwen met een tubafactor werden geen verschillen gevonden in klinische
1481 zwangerschapspercentages.

1482 **Conclusies EB 2007 en onveranderd CB 2015**
1483 Er zijn aanwijzingen dat, voorafgaand aan chemo- of radiotherapie, het mogelijk is embryo's tot stand te
1484 laten komen in een IVF-procedure en in te vriezen ten behoeve van latere plaatsing in utero [Oktay
1485 2005a, Oktay 2005b, Michaan 2010, Courbiere 2013].

1486 Er zijn aanwijzingen, dat het invriezen van embryo's een beproefde en veilige methode is, wanneer de
1487 tijd en de omstandigheden dit toelaten [Oktay 2005a].
1488

1489 **Aanbevelingen EB 2007 en onveranderd CB 2015**

1490 Er wordt geadviseerd om aan vrouwen die door chemo- of radiotherapie onvruchtbaar kunnen worden,
1491 IVF met invriezen van alle embryo's aan te bieden als een beproefde en veilige methode, wanneer de
1492 tijd en de omstandigheden dit toelaten.

1493 **Referenties**

1494 Courbiere B, Decanter C, Bringer-Deutsch S, et al. French Study Group for Ovarian and Testicular

1496 De Vos M, Smits J, Woodruff TK. Fertility preservation in women with cancer. Lancet. 2014 Oct
1497 4;384(9950):1302-10. Review.
1498

1499 Lawrenz B, Jauckus J, Kupka MS, et al. Fertility preservation in >1,000 patients: patient's
1500 characteristics, spectrum, efficacy and risks of applied preservation techniques. Arch Gynecol Obstet.
1501 2011 Mar;283(3):651-6.
1502

1503 Michaan N, Ben-David G, Ben-Yosef D, et al. Ovarian stimulation and emergency in vitro fertilization for
1504 fertility preservation in cancer patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 Apr;149(2):175-7.
1505

1506 Oktay K. Further evidence on the safety and success of ovarian stimulation with letrozole and tamoxifen
1507 in breast cancer patients undergoing in vitro fertilization to cryopreserve their embryos for fertility
1508 preservation. J Clin Oncol 2005a;23:3858-9.
1509

1510 Oktay K, Buyuk E, Libertella N, et al. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective
1511 controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. J
1512 Clin Oncol 2005b;23:4347-53.
1513

1514 Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Fertility preservation in
1515 patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. Fertil Steril. 2013
1516 Nov;100(5):1214-23.
1517

1518

1519 **3.3.3 Cryopreservatie van eicellen**

1520

1521 **Uitgangsvraag (EB)**

1522 Is het invriezen van eicellen veilig en effectief?

1523

1524 **Literatuurbespreking**

1525 *Op basis van nieuwe studies na 2007 zijn de conclusies uit de richtlijn van 2007 over dit onderwerp niet*
1526 *meer valide.*

1527 **Literatuurbespreking Evidence-based 2007**

1528 Als alternatief voor cryopreservatie van embryo's kan men eicellen invriezen en ze in een later stadium
1529 bevruchten. Een van de belangrijkste redenen om hieraan te denken, is het ontbreken van een
1530 mannelijke partner. Over de effectiviteit van het invriezen van eicellen is in 2006 een meta-analyse
1531 gepubliceerd waarin de resultaten van alle gerapporteerde cycli IVF/ICSI met ingevroren eicellen in de
1532 jaren 1996-2004 werden vergeleken met die van de cycli IVF/ICSI met verse eicellen in 2002-2003.
1533 IVF/ICSI met verse eicellen resulteerde destijds in een statistisch significant betere bevruchting en
1534 implantatie [Oktay 2006]. Echter, recentere literatuur na 2007 laat zien dat de kans op zwangerschap
1535 en een levend geboren kind na IVF of ICSI waarbij gebruik is gemaakt van gevitricificeerde eicellen net
1536 zo effectief is als het wanneer er gebruik is gemaakt van verse eicellen [Practice Committees ASRM
1537 2013].

1538 **Aanvullende literatuurbespreking Consensus-based 2015**

1539 Veiligheid

1540 De ASRM heeft in 2013 in de richtlijn 'Mature oocyte cryopreservation' geconcludeerd dat het aantal
1541 aangeboren afwijkingen niet verhoogd is bij ongeveer 600 kinderen die werden geboren na gebruik van
1542 gevitricificeerde eicellen [Practice Committee ASRM 2013].

1543 Daarnaast zijn er in de literatuur meer dan 1500 levend geboren beschreven na gebruik van
1544 gevitricificeerde eicellen [Cobo 2014, Levi Setti 2014]. In deze studies is de vitrificatietechniek ofwel
1545 vergeleken met gebruik van de slow-freeze techniek, met verse eicellen of met spontane conceptie. In
1546 alle gevallen werd er geen verschil gevonden in het aantal aangeboren afwijkingen bij kinderen. Verder
1547 onderzoek is nodig om dezelfde resultaten bij andere populaties en een langere invriesduur na te gaan.
1548 In een Cochrane-review waarin de veiligheid van de vitrificatie en de slow-freeze techniek werden
1549 vergeleken, werd geconcludeerd dat er bij de twee uitgevoerde RCT's geen gerapporteerde uitkomsten
1550 zijn betreffende veiligheid [Glujovsky 2014].

1551
1552 Effectiviteit

1553 De ASRM (American Society for Reproductive Medicine) heeft in 2013 een richtlijn 'Mature oocyte
1554 cryopreservation' uitgegeven waarin de effectiviteit van het invriezen van eicellen werd besproken.
1555 Hierin wordt geconcludeerd dat de kans op bevruchting en zwangerschap bij het gebruik van ingevroren
1556 eicellen vergelijkbaar is met het gebruik van verse eicellen [Practice Committee ASRM 2013]. De RCT's
1557 die hierin worden beschreven zijn uitgevoerd bij subfertiele vrouwen tijdens een IVF/ICSI-behandeling
1558 of bij eiceldonatrices. Per ontdoode eicel was de kans op een klinische zwangerschap 4,5-12,0%. Met
1559 een kans op een levendgeborene per eicel met de vitrificatietechniek van 4-6% moeten vrouwen 20-25
1560 eicellen invriezen voor een reële kans op een levendgeborene [Practice Committee ASRM 2013, Porcu
1561 2008].

1562 De leeftijd van de vrouw op het moment van invriezen is cruciaal; bij vrouwen boven de 36 jaar is de
1563 kans op een levend geboren kind een stuk lager [Cil 2013]. Er is een online calculator beschikbaar
1564 waarmee de kans op een levendgeborene kan worden berekend, op basis van de leeftijd van de vrouw
1565 en het aantal ingevroren eicellen (<http://fertilitypreservation.org>: eggfreezing succes rate calculator) [Cil
1566 2013]. De calculator is gebaseerd op data van subfertiele patiënten en geeft daardoor waarschijnlijk een
1567 te lage zwangerschapskans. Het is belangrijk dat vrouwen goed worden ingelicht over de kans op
1568 zwangerschap met het gebruik van ingevroren eicellen. Het beoogde aantal van 20-25 wordt vaak niet
1569 gehaald, omdat er bij een oncologische behandeling meestal maar tijd voor één cyclus beschikbaar is.
1570 De oncologische behandelaar moet aangeven of er voldoende tijd is voor een volgende cyclus.

1571
1572

1573 **Conclusies**

1574 **Conclusies Evidence-based 2007**

1575 **Op basis van nieuwe studies sinds 2007 zijn de conclusies van 2007 niet meer valide.**
1576

1577 Het invriezen van eicellen ten behoeve van uitgestelde bevruchting en implantatie voorafgaand aan
1578 chemo- of radiotherapie is mogelijk [Oktay 2006].

1579
1580 **Conclusies Consensus-based 2015**

1581 Het is aangetoond dat de kans op zwangerschap en een levend geboren kind na IVF of ICSI waarbij
1582 gebruik is gemaakt van gevitricificeerde eicellen net zo effectief is als het wanneer er gebruik is gemaakt
1583 van verse eicellen [Practice Committees ASRM 2013].
1584

1585 Het is aannemelijk dat voor een reële kans op een levend geboren kind gemiddeld 20-25 eicellen
1586 moeten worden ingevroren [Practice Committees ASRM 2013].

1587
1588 Het is aannemelijk dat bij patiënten boven de 36 jaar de techniek minder effectief en de kans op een
1589 levend geboren kind lager is [Cil 2013]. Patiënten dienen hierover te worden geïnformeerd tijdens de
1590 counseling.

1591
1592 Het is aannemelijk dat het aantal aangeboren afwijkingen bij kinderen geboren uit ICSI met
1593 gevitricificeerde eicellen niet verhoogd is, ten opzichte van kinderen die geboren zijn na ICSI of IVF met
1594 verse eicellen [Cobo 2014].

1595
1596

1597 **Aanbevelingen**

1598 Er wordt geadviseerd om aan vrouwen die door chemo- of radiotherapie onvruchtbaar kunnen worden
1599 vitrificatie van eicellen aan te bieden als een beproefde en veilige methode, wanneer de tijd en de
1600 omstandigheden dit toelaten.
1601

1602
1603 **Referenties**

1604 Bedoschi GM, et al. Ovarian stimulation during the luteal phase for fertility preservation of cancer
1605 patients: case reports and review of the literature. J Assist Reprod Genet. 2010;27(8): 491-4.
1606

1607 Cakmak H, Rosen MP. Ovarian stimulation in cancer patients. Fertil Steril. 2013;99(6): 1476-84.
1608

1609 Cakmak H, et al. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian
1610 stimulation. Fertil Steril. 2013;100(6):1673-80.
1611

1612 Cil AP, Bang H and Oktay K. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an
1613 individual patient data meta-analysis. Fertil Steril. 2013;100(2):492-9.e3.
1614

1615 Cobo A, et al. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. Fertil Steril.
1616 2014;102(4):1006-15.e4.
1617

1618 Dahhan T, et al. Tamoxifen or letrozole versus standard methods for women with estrogen-receptor
1619 positive breast cancer undergoing oocyte or embryo cryopreservation in assisted reproduction.
1620 Cochrane Database Syst Rev. 2013;11:CD010240.
1621

1622 Glujovsky D, et al. Vitrification versus slow freezing for women undergoing oocyte cryopreservation.
1623 Cochrane Database Syst Rev. 2014;9:CD010047.

1624
1625 Levi Setti PE, et al. Human oocyte cryopreservation with slow freezing versus vitrification. Results from
1626 the National Italian Registry data 2007-2011. Fertil Steril. 2014;102(1):90-95.e2.
1627
1628
1629 Meirow D, et al. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro
1630 fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies.
1631 Fertil Steril. 2014;102(2):488-5.e3.
1632
1633 Oktay K, et al. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of
1634 ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. J Clin Oncol.
1635 2005;23(19):4347-53.
1636
1637 Oktay K, Cil AP and Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. Fertil Steril.
1638 2006;86(1):70-80.
1639
1640 Porcu E, et al. Human oocyte cryopreservation in infertility and oncology. Curr Opin Endocrinol Diabetes
1641 Obes. 2008;15(6):529-35.
1642
1643 Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine; Society for Assisted Reproductive
1644 Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. Fertil Steril. 2013 Jan;99(1):37-43.
1645
1646 Reddy J, et al. Triggering final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist
1647 (GnRHa) versus human chorionic gonadotropin (hCG) in breast cancer patients undergoing fertility
1648 preservation: an extended experience. J. Assist Reprod Genet. 2014 Jul;31(7):927-2.
1649
1650 Revelli A, et al. Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-
1651 positive breast cancer? Gynecol Endocrinol. 2013;29(11):993-6.
1652
1653 Von Wolff M, et al. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be
1654 started in the luteal phase. Fertil Steril. 2009;92(4):1360-65.
1655
1656
1657
1658
1659

1660

1661 **3.4 Cryopreservatie van ovariumweefsel**

1662 **3.4.1 Techniek**

1663
1664 Welke techniek van uitnemen van ovariumweefsel (biopten versus een geheel ovarium) heeft de
1665 voorkeur ten behoeve van behoud van fertiliteit?

1666 **Inleiding**

1667
1668 Het uitnemen van ovariumweefsel voor cryopreservatie ten behoeve van fertiliteitspreservatie gebeurt
1669 vanzelfsprekend chirurgisch. Een laparoscopische benadering hiervoor wordt als veilig beschouwd (zie
1670 paragraaf 2.2.1 veiligheid).

1671 In hoofdstuk 8.2 worden de condities waaronder het transport van het weefsel naar het laboratorium
1672 dient plaats te vinden, beschreven. Tevens komt daar de optie van het invriezen van een geheel
1673 ovarium aan bod. In 7.4.2.2 wordt de procedure voor het terugplaatsen beschreven.

1674 In de huidige paragraaf wordt gekeken naar het verschil tussen de effectiviteit versus de ovariële
1675 schade van de afname van biopten van ovariumkapsel dan wel het uitnemen van een geheel ovarium
1676 ten behoeve van het invriezen van ovariumkapsel strips.

1677

1678 **Literatuurbespreking**

1679 Er zijn geen studies die het afnemen van biopten van de ovariumkapsel vergelijken met het uitnemen
1680 van een geheel ovarium voor het oogsten van ovariumkapselstrips. In de literatuur wordt melding
1681 gemaakt van partiële ovariëctomie van één ovarium tot een geheel ovarium, bij uitzondering beide
1682 ovaria [Feigin 2007, Rosendahl 2008, Mayerhofer 2010].

1683

1684 **Conclusies**

1685 Op basis van de beschikbare literatuur kan geen voorkeur gegeven worden voor een bepaalde techniek
1686 van uitnemen van ovariumweefsel ten behoeve van het behoud van fertiliteit.

1687

1688 **Overwegingen**

1689 Bij de afname van ovariumweefsel moet steeds de afweging worden gemaakt hoe groot het risico op
1690 definitief verlies van ovariële functie is bij de geplande oncologische therapie. Hoe meer ovariumweefsel
1691 wordt verwijderd, hoe groter de kans op het veroorzaken van een vervroegde menopauze door de
1692 procedure zelf. Zeker wanneer er kans is op ovariële restfunctie na de kankerbehandeling, moet goed
1693 worden afgewogen of het verwijderen van een geheel ovarium wel de beste keuze is [Von Wolff 2011,
1694 Practice Committee ASRM 2013]. Technische aspecten van de chirurgische procedure (adhesies,
1695 overgewicht, kleine ovaria) kunnen ook een rol spelen in de keuze voor de hoeveelheid te verwijderen
1696 weefsel. Vanzelfsprekend verdient het de voorkeur om vooraf in multidisciplinair overleg en met
1697 informed consent van de patiënt een keuze te maken voor de hoeveelheid af te nemen weefsel. Om
1698 vertraging van de oncologische behandeling te beperken en extra anesthesie te voorkomen, ligt het
1699 voor de hand om additionele chirurgisch noodzakelijke ingrepen te combineren in dezelfde sessie. Om
1700 verlies van eicellen te minimaliseren, dient het ovarieel weefsel na uitname zo spoedig mogelijk op ijs
1701 getransporteerd te worden naar het laboratorium voor verdere bewerking. Om diezelfde reden dient het
1702 weefsel, met zo min mogelijk coagulatieschade, direct na devascularisatie zo spoedig mogelijk uit de
1703 buik verwijderd te worden.

1704

1705 **Aanbevelingen**

1706 De werkgroep is van mening dat de techniek van uitnemen van ovariumweefsel (biopten of een geheel
1707 ovarium) bepaald wordt door de hoeveelheid te verwijderen weefsel. De hoeveelheid weefsel dient in
1708 verhouding te staan tot de te verwachten schade op basis van de geplande oncologische behandeling.

1709

1710 **Referenties**

1711 Feigin E, Abir R, Fisch B, et al. Laparoscopic ovarian tissue preservation in young patients at risk for
1712 ovarian failure as a result of chemotherapy/irradiation for primary malignancy. J Pediatr Surg.
1713 2007;42:862-4.

1714 Mayerhofer K, Ott J, Nouri K, et al. Laparoscopic ovarian tissue harvesting for cryopreservation: an
1715 effective and safe procedure for fertility preservation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 Sep;152(1):68-
1716 72.

1717 Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients
1718 undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. Fertil Steril. 2013;100(5):1214-
1719 23.

1720

1721 Rosendahl M, Andersen C, Ernst E, et al. Ovarian function after removal of an entire ovary for
1722 cryopreservation of pieces of cortex prior to gonadotoxic treatment: a follow-up study. Hum Reprod.
1723 2008;23:2475-83.

1724 Von Wolff M, Montag M, Dittrich R, et al. Fertility preservation in women--a practical guide to
1725 preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and
1726 borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. Arch Gynecol Obstet.
1727 2011;284(2):427-35.

1728
1729
1730

1731 **3.4.2 Veiligheid nageslacht**

1732

1733 ***Uitgangsvraag***

1734 Is het invriezen van ovariumweefsel veilig voor het nageslacht?

1735

1736 ***Literatuurbespreking***

1737 **Evidence-based 2007**

1738 Onderzoek bij de vrouw

1739 Door het proces van invriezen, ontdooien en terugplaatsen van ovariumweefsel ontstaat theoretisch
1740 een risico van schade aan de eicellen met als mogelijk gevolg een verhoogde kans op congenitale
1741 afwijkingen wanneer deze eicellen leiden tot een zwangerschap. Een onderzoeksgroep meldde
1742 aneuploidie bij 1 van de 2 embryo's die waren ontstaan na punctie van follikels en bevruchting van
1743 eicellen nadat gecryopreserveerd ovariumweefsel heterotoop was teruggeplaatst [Oktay 2004].

1744

1745 Ten tijde van de richtlijn in 2007, waren er twee levendgeboren kinderen beschreven na invriezen en
1746 terugplaatsen van ovariumweefsel. In de eerste publicatie over een zwangerschap en de geboorte van
1747 een levend kind na orthotope terugplaatsing (d.w.z. in het kleine bekken) van gecryopreserveerd
1748 ovariumweefsel, wordt geen melding gemaakt van de conditie van het kind [Donnez 2004]. In een
1749 commentaar meldden de bij de partus betrokken perinatologen dat gedurende de zwangerschap een
1750 tripeltest werd verricht, die een kans van 1 op 236 op het syndroom van Down aangaf [Hubinont
1751 2004]. Postnatale karyotypering liet geen afwijkingen zien. Ook in de tweede publicatie over de
1752 geboorte van een gezond kind na orthotope terugplaatsing van gecryopreserveerd ovariumweefsel
1753 ontbreekt verdere informatie over het kind [Meirow 2005].

1754 Een derde publicatie betreft de zwangerschap en een spontane abortus bij een vrouw na
1755 gecombineerde ortho- en heterotope terugplaatsing van ovariumweefsel [Demeestere 2006]. In het
1756 abortusmateriaal werden triploidie en tetrasomie van chromosoom10 aangetroffen. Het is onduidelijk
1757 wat de rol van de voorafgaande eenmalige chemokuur hierin is geweest. Op basis van de
1758 gepubliceerde gegevens is onduidelijk of deze bevindingen samenhangen met invriezen van het
1759 ovariumweefsel.

1760 Een andere publicatie maakt melding van alleen een positieve zwangerschapstest en mogelijk een
1761 uitgestelde menstruatie [Rosendahl 2006]. Abortusmateriaal was hierbij niet beschikbaar voor
1762 onderzoek. Deze zwangerschap ontstond na IVF bij heterotoop teruggeplaatst ovariumweefsel. De
1763 kwaliteit van het teruggeplaatste embryo was redelijk. Een tweede IVF- poging bij dezelfde patiënte
1764 leverde een embryo met een slechtere kwaliteit op, en geen zwangerschap.

1765

1766 **Aanvulling Consensus-based 2015**

1767 Inmiddels zijn er wereldwijd meer dan 460 kinderen geboren na terugplaatsing van gecryopreserveerd
1768 ovariumweefsel [Donnez 2015]. Twee studies hebben een aantal kenmerken van de betreffende
1769 patiënten, de manier van invriezen, ontdooien en terugplaatsen van ovariumweefsel, en de
1770 resulterende zwangerschappen geïnventariseerd en vergeleken [Macklon 2014, Donnez 2013]. In

1771 geen van beide studies worden expliciete gegevens over de gezondheid van de geboren kinderen
1772 vermeld. Het gemiddelde geboortegewicht (3.172 +/- 116 gr voor eenlingen (n=20) en 2.546 +/- 447 gr
1773 voor tweelingen (n=4), en de gemiddelde duur van de zwangerschap (38,5 +/- 0,3 weken en 35 +/- 1
1774 weken voor eenlingen respectievelijk tweelingen) is niet statistisch afwijkend van normale
1775 zwangerschappen [Macklon 2014]. In de meeste gevallen worden problemen tijdens de zwangerschap
1776 niet vermeld; wanneer deze wél worden gerapporteerd (n=13 zwangerschappen) werd 1x HELPP-
1777 syndroom gerapporteerd, 1x cholecystolithiasis, en 1 x een combinatie van milde preëclampsie,
1778 hypothyreoïdie en cervicale insufficiëntie [Macklon 2014].

1779
1780 **Conclusies**

1781 **Evidence-based 2007**

1782 Er bestaat geen duidelijkheid over het vóórkomen van congenitale afwijkingen bij kinderen geboren na
1783 invriezen van ovariumweefsel, terugplaatsing hiervan en herstel van de vruchtbaarheid, in samenhang
1784 met het invriezen van het ovariumweefsel.
1785 [Donnez 2004, Meirou 2005]
1786

1787 **Aanvulling conclusies consensus-based 2015**

1788 Na de geboorte van 60 kinderen na terugplaatsing van ingevroren ovariumweefsel, zijn er geen
1789 aanwijzingen dat deze procedure nadelige gevolgen heeft voor de resulterende zwangerschap en/of
1790 het kind.

1791 **Overwegingen**

1792 Informatie betreffende het gehele proces van de indicatiestelling voor, en het invriezen en ontdooien
1793 van ovariumweefsel, alsmede de zwangerschappen die middels deze techniek tot stand komen, en de
1794 gezondheid van de geboren kinderen, wordt momenteel onvoldoende geregistreerd.
1795

1796 **Aanbevelingen**

1797 **EB-aanbevelingen 2007**

1798 Strikte en langdurige follow-up van de kinderen die zijn geboren nadat gecryopreserveerd
1799 ovariumweefsel is teruggeplaatst, dient plaats te vinden.
1800

1801 **Aanvulling CB-aanbevelingen 2015**

1802 De werkgroep is van mening dat er momenteel geen aanwijzingen zijn dat terugplaatsing van
1803 ingevroren ovariumweefsel nadelige gevolgen heeft voor de resulterende zwangerschap en/of het kind.
1804

1805 De werkgroep is van mening dat een registratie dient te worden opgezet van de kinderen die geboren
1806 worden na transplantatie van ingevroren ovariumweefsel, aangezien het nog onvoldoende duidelijk is
1807 of deze techniek negatieve gevolgen heeft voor het nageslacht. Deze registratie dient bij voorkeur een
1808 internationaal karakter te hebben (middels gremia zoals de ISFP en/of de Task Force Fertility
1809 Preservation van de ESHRE), maar dient in ieder geval op nationaal niveau zo snel mogelijk gestart te
1810 worden (bv. via de NNF/NVOG werkgroep SIG Fertilitateitspreservatie van de NVOG).
1811

1812 **Referenties**

1813 Demeestere I, Simon P, Buxant F, et al. Ovarian function and spontaneous pregnancy after
1814 combined heterotopic and orthotopic cryopreserved ovarian tissue transplantation in a patient
1815 previously treated with bone marrow transplantation: case report. Hum Reprod. 2006;21:2010-4.
1816

1817

- 1818 Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of
1819 cryopreserved ovarian tissue. Lancet. 2004;364:1405-10.
1820
1821 Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after
1822 transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. Fertil Steril.
1823 2013; 99(6):1503-13.
- 1824 Donnez J, Dolmans MM. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and
1825 worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. J Assist Reprod Genet
1826 2015;32:1167-70.
1827
- 1828 Hubinont C, Debieve F, Biard JM, et al. Livebirth after cryopreserved ovarian tissue
1829 autotransplantation. Lancet. 2004;364:2093.
1830
- 1831 Macklon KT, Jensen AK, Loft A, et al. Treatment history and outcome of 24 deliveries worldwide after
1832 autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue, including two new Danish deliveries years after
1833 autotransplantation. J Assist Reprod Genet. 2014; 31(11):1557-64.
1834
- 1835 Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved
1836 ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. N Engl J Med. 2005;353:318-21.
1837
- 1838 Oktay K, Buyuk E, Veeck L, et al. Embryo development after heterotopic transplantation of
1839 cryopreserved ovarian tissue. Lancet. 2004;363:837-40.
1840
- 1841 Rosendahl M, Loft A, Byskov AG, et al. Biochemical pregnancy after fertilization of an oocyte aspirated
1842 from a heterotopic autotransplant of cryopreserved ovarian tissue: case report. Hum Reprod.
1843 2006;21:2006-9.
1844
1845

1846 **3.5 Veiligheid vrouwen**

1847

1848 ***Uitgangsvraag (CB)***

1849 Hoe is de veiligheid bij cryopreservatie van eicellen, embryo's en ovariumweefsel en van ovariopexie
1850 gewaarborgd?

1851

1852 ***Literatuurbespreking***

1853 **Evidence-based literatuurbespreking 2007**

1854 Risico's bij het verwijderen van ovariumweefsel ten behoeve van cryopreservatie van ovariumweefsel

1855

1856 Er zijn onvoldoende medisch-wetenschappelijke gegevens voorhanden om te bepalen wanneer een
1857 vrouw door het verwijderen van ovariumweefsel risico loopt als gevolg van een onderliggend lijden
1858 (lichamelijk en geestelijk).

1859 De algemene risico's van anesthesie en laparoscopie of –tomie zijn hier aanwezig. Bij gynaecologische
1860 laparoscopie zijn laparotomie in de voorgeschiedenis en obesitas bekende risicofactoren voor
1861 complicaties [Jansen 1997].

1862 Bij een maligne aandoening als inclusiecriteria voor deelname aan wetenschappelijk onderzoek naar
1863 invriezen moet de gynaecoloog in overleg met de oncoloog een acceptabele tijdsperiode kiezen
1864 waarbinnen ovariumweefsel moet zijn verkregen, indien uitstel van de primaire chemo- en/of
1865 radiotherapie vermeden dient te worden [The Ethics Committee of the ASRM 2005].

1866 Voor het inschatten van de risico's wat betreft het psychisch functioneren moet de behandelend arts
1867 (oncoloog en/of gynaecoloog) zich ervan vergewissen of de patiënt over de emotionele en cognitieve
1868 vaardigheden beschikt om in een kort tijdsbestek zowel de confrontatie met een levensbedreigende
1869 ziekte als de keuze voor een experimentele vruchtbaarheidssparende behandeling te kunnen verwerken.
1870 Bij blijvende twijfel na uitvoerige (aanvullende) counseling dient het behandelend team te besluiten af te
1871 zien van verder ingrijpen.

1872 **Consensus-based literatuurbespreking 2015**

1873 Risico's bij alle gangbare fertiliteitspreserverende technieken

1874 Operatierisico's bij het uitnemen van ovariumweefsel voor cryopreservatie of ovariopexie zijn niet
1875 prospectief onderzocht. Wel is een retrospectieve analyse uitgevoerd naar de veiligheid van de
1876 procedure van cryopreservatie van ovariumweefsel over een periode van 12 jaar door Imbert [2014].
1877 Hierin zijn de gegevens van 225 patiënten geanalyseerd waarbij één ernstige bijwerking van de narcose
1878 werd gerapporteerd, leidend tot de dood van een patiënte.

1879
1880 Prospectief onderzoek naar de veiligheid van de andere fertiliteitspreserverende technieken ontbreekt.
1881 Courbiere [2013] heeft retrospectieve gegevens van spoed-IVF gepubliceerd over een periode van 12
1882 jaar bij een Frans multicentre cohort. De gegevens werden verzameld middels een e-mail survey bij alle
1883 97 Franse centra die geassisteerde voortplanting aanboden in 2011. De respons rate bij deze studie
1884 was 53.6%. Natuurlijk staan de vrouwen die ovariële stimulatie ondergaan voor het invriezen van
1885 embryo's of eicellen bloot aan dezelfde risico's op bijwerkingen als bij een reguliere IVF procedure. Dit
1886 betreft ovarieel hyperstimulatie syndroom (1 van de 52 patiënten bij [Courbiere 2013]), infectie en
1887 bloeding. Het kan voorkomen dat de oncologische therapie hierdoor uitgesteld moet worden. Er zijn
1888 geen specifieke data beschikbaar over het thromboserisico tijdens ovariële stimulatie bij deze jonge
1889 kankerpatiënten [Somigliana 2014]. Het voorkomen van het ovarieel hyperstimulatie syndroom (OHSS)
1890 is echter cruciaal in het vermijden van thrombose.

1891
1892 Er zijn veel publicaties over alternatieve ovariële stimulatie schema's bij patiënten met
1893 mammacarcinoom (zie ook **Beschikbare interventies – Cryopreservatie van eicellen en embryo's –
1894 Stimulatieschema**). Er is echter geen enkele RCT uitgevoerd die de veiligheid van deze schema's
1895 onderbouwt. Lange termijn follow-up om het risico op recidief ziekte in te schatten ontbreekt tot op
1896 heden (**zie Tumorspecifieke interventies - Mammacarcinoom**).

1897
1898 Vanzelfsprekend wordt gesteld dat de gewenste fertiliteitspreserverende optie de werkzaamheid van de
1899 oncologische behandeling niet mag verminderen en dat het eventueel te verwachten uitstel van de
1900 oncologische behandeling met de verwijzer moet worden afgestemd [Courbiere 2013].

1901 1902 **Conclusies**

1903 1904 **Evidence-based conclusies 2007**

1905 De extra fysieke en psychische belasting die een vrouw ervaart bij het uitnemen van ovariumweefsel
1906 voor invriezen is moeilijk te meten.

1907

- 1908 Als uitnemen van ovariumweefsel leidt tot uitstel van chemo- en/of radiotherapie, zou de
1909 levensverwachting van de patiënt ongunstig kunnen worden beïnvloed.
1910 *Ethics Committee Report ASRM*
1911
1912 **Consensus-based conclusies 2015**
1913
1914 Er zijn geen aanwijzingen dat de risico's van cryopreservatie ovariumweefsel/vitrificatie
1915 eicellen/cryopreservatie embryo's/ovariopezie onevenredig verhoogd zijn ten opzichte van de risico's die
1916 gezonde jonge vrouwen bij vergelijkbare ingrepen lopen.
1917
1918 [Imbert 2014, Somigliani 2014, Courbiere 2013]
1919
1920 **Overwegingen**
1921 Iedere patiënt is uniek wat betreft de combinatie van fysieke, psychische en sociale factoren die de
1922 risico's en de voordelen van de uitvoering van fertiliteitspreserverende opties bepalen. Een individuele
1923 afweging van deze factoren binnen een multidisciplinair kader is daarom aangewezen.
1924
1925 **Aanbevelingen**
1926 De selectie en de risicoanalyse voor het uitvoeren van een vorm van fertiliteitspreservatie dienen te
1927 geschieden op individuele basis binnen een deskundig multidisciplinair team. De samenstelling van dit
1928 team wordt in een lokaal protocol vastgelegd.
1929
1930
1931 **Referenties**
1932 Courbiere B, Decanter C, Bringer-Deutsch S, et al. French Study Group for Ovarian and Testicular
1933 Cryopreservation (GRECOT). Emergency IVF for embryo freezing to preserve female
1934 fertility: a French multicentre cohort study. *Hum Reprod.* 2013 Sep;28(9):2381-8.
1935
1936 Imbert R, Moffa F, Tsepelidis S, et al. Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to
1937 preserve fertility: a 12-year retrospective analysis. See comment in PubMed Commons below
1938 *Hum Reprod.* 2014 Sep;29(9):1931-40.
1939
1940 Jansen FW, Kapiteyn K, Trimbos-Kemper T, et al. Complications of laparoscopy: a prospective
1941 multicentre observational study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:595-600.
1942
1943 Somigliana E, Peccatori FA, Filippi F, et al. Risk of thrombosis in women with malignancies undergoing
1944 ovarian stimulation for fertility preservation. *Hum Reprod Update* 2014 Nov-Dec;20(6):944-51.
1945
1946 The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and
1947 reproduction in cancer patients. *Fertil Steril.* 2005;83:1622-8.
1948

1949 **4. ETHISCHE EN JURIDISCHE ASPECTEN**

1950

1951 **Inleiding**

1952

1953 De belangstelling voor fertiliteitspreservatie voor oncologische patiënten ten behoeve van (eventuele)

1954 toekomstige voortplanting is niet nieuw. Echter, de aandacht hiervoor is met de introductie van

1955 enkele veelbelovende nieuwe technieken wel toegenomen. Bestond voor mannen al langer de

1956 mogelijkheid van het invriezen van zaadcellen, vrouwen kunnen dankzij moderne technologie gebruik

1957 maken van IVF in combinatie met het invriezen van embryo's (zogenaamde spoed-IVF), van vitrificatie

1958 van eicellen (met het oog op toekomstige IVF), of van het invriezen van ovariumweefsel. Deze

1959 ontwikkelingen leiden soms tot hooggespannen verwachtingen, ook onder jongere oncologische

1960 patiënten, die terecht bezorgd zijn over het dreigende verlies van vruchtbaarheid ten gevolge van

1961 de behandeling van de kanker. Bovendien roepen deze ontwikkelingen voor behandelend artsen de

1962 vraag op of en zo ja, onder welke voorwaarden, zij deze technieken mogen of moeten aanbieden.

1963 De aan fertiliteitspreservatie klevende normatieve – ethische en juridische – vragen en aspecten

1964 komen aan de orde in dit hoofdstuk. De aandacht gaat daarbij alleen uit naar fertiliteitspreservatie bij

1965 (volwassen) vrouwen met kanker; toepassing van betreffende technieken in andere situaties – bij

1966 kinderen en mannen met kanker, patiënten met niet-oncologische aandoeningen of om niet-medische

1967 redenen – blijft buiten beschouwing.

1968 Wat betreft de normatieve aspecten kunnen twee verschillende typen van vragen worden

1969 onderscheiden [De Wert 2000]. Ten eerste de vraag of de wens om de vruchtbaarheid te behouden

1970 de betreffende procedures kan rechtvaardigen. Het antwoord op deze vraag kan kort zijn. In brede

1971 kring wordt erkend dat het voor mensen van groot belang kan zijn een genetisch eigen kind te krijgen

1972 en dat dit belang in principe moet worden gerespecteerd. Analoog aan de reeds lang bestaande praktijk

1973 van het invriezen van zaadcellen van mannen met kanker, zou fertiliteitspreservatie

1974 uitkomst kunnen bieden voor vrouwelijke kankerpatiënten, die de wens hebben om in de toekomst

1975 mogelijk een genetisch eigen kind te krijgen. Hierbij moet worden aangetekend dat er een belangrijk

1976 verschil is tussen beide contexten en technieken: de behandeling is bij vrouwen medisch gezien

1977 ingrijpender dan bij mannen, vanwege de noodzaak van een hormoonbehandeling en/of een bij hen uit

1978 te voeren invasieve ingreep. Vervolgens rijst de (tweede) vraag onder welke voorwaarden het

1979 invriezen van embryo's, eicellen of ovariumweefsel met het oog op behoud van de vrouwelijke

1980 vruchtbaarheid verantwoord is. Deze technieken worden inmiddels door de betrokken beroepsgroepen

1981 beschouwd als onderdeel van de reguliere zorg, maar hebben wel – omdat bij hun introductie de stap

1982 van wetenschappelijk onderzoek met mensen is overgeslagen – een experimenteel of innovatief

1983 karakter. Het vervolg van dit hoofdstuk betreft deze laatste vraag.

1984

1985

1986

1987

1988

1989

Referentie

De Wert G, de Beaufort ID. Cryopreservatie van ovariumweefsel ter discussie. Ned Tijdschr Geneeskd 2000;144:692-94.

1990 **4.1 Huidige preservatietechnieken**

1991

1992

1993 **Uitgangsvraag**

1994 Welke ethische en juridische overwegingen zijn van belang bij het toepassen van fertiliteitspreservatie

1995 bij vrouwen met kanker (ervan uitgaand dat de voorkeur die de meeste mensen hebben voor het

1996 kunnen krijgen van een genetisch-eigen kind in beginsel respect verdient)?

1997 *G. de Wert, C. Ploem*

1998

1999

2000

2001

2002

2003

4.1.1 Cryopreservatie van embryo's

Overwegingen

Cryopreservatie van embryo's is op voorhand alleen een optie voor vrouwen met partner (en eventueel voor alleenstaande vrouwen die gebruik willen maken van een zaaddonor). Sommigen zullen wellicht

Concept richtlijn Fertiliteitspreservatie bij vrouwen met kanker – 1 oktober 2015

2004 argumenteren dat spoed-IVF in strijd is met de morele status van het embryo. De kans is immers reëel
2005 dat van uitstel van de transfer afstel komt; de vrouw kan overlijden, maar het is ook niet uitgesloten dat
2006 haar natuurlijke vruchtbaarheid ondanks de oncologische behandeling intact blijft. In dat geval zullen al
2007 haar ingevroren embryo's eindigen als rest-embryo. Hier kan men echter tegen in brengen dat de
2008 morele status van het pre-implantatie embryo volgens de dominante opvatting relatief gering is – een
2009 opvatting die ook ten grondslag ligt aan de Embryowet. Dat is ook de reden waarom het aan de
2010 reguliere IVF inherente embryoverlies maatschappelijk wordt geaccepteerd.
2011 Een spoed-IVF is weliswaar te beschouwen als reguliere zorg, maar mag voorsnog alleen worden
2012 uitgevoerd in klinieken die beschikken over een, op grond van (artikel 2, tweede lid van) de Wet
2013 bijzondere medische verrichtingen verleende vergunning. Hiernaast zijn de 'gewone' regels voor
2014 medisch handelen, zoals met name neergelegd in de geneeskundige behandelingsovereenkomst in het
2015 Burgerlijk Wetboek (WGBO) van toepassing. Uitgangspunt van deze regels is 'de zorg van een goed
2016 hulpverlener' (art. 453, boek 7 BW): de betrokken hulpverleners, die over de vereiste deskundigheid en
2017 bekwaamheid behoren te beschikken, dienen zorg te verlenen binnen de wettelijke kaders en conform
2018 de binnen de beroepsgroep geldende professionele standaard. Van belang is om te beginnen een
2019 zorgvuldige indicatiestelling. Spoed-IVF neemt veelal ongeveer twee tot vier weken in beslag en is
2020 alleen een verantwoorde optie als de oncologische behandeling van de vrouw veilig kan worden
2021 uitgesteld. Tevens is belangrijk dat er geen medische contra-indicatie is voor de vereiste
2022 hormoonbehandeling. Dit vergt per geval een deskundige beoordeling in een multidisciplinair team.
2023 Daarnaast rust op de schouders van de hulpverlener, zoals bij iedere medische verrichting, de plicht de
2024 patiënt op adequate wijze te informeren, niet alleen om een goede wilsvorming bij en geïnformeerde en
2025 vrije beslissing door de patiënt te bewerkstelligen, maar ook om te hoge verwachtingen van de kant van
2026 de patiënt te temperen.

2027
2028 Belangrijke elementen van de informatieplicht zijn:

- 2029 • hoe groot de kans (ongeveer) is dat de kankerbehandeling tot onvruchtbaarheid van de patiënte
2030 zal leiden;
- 2031 • wat spoed-IVF in concreto inhoudt en welke risico's en nadelen deze behandeling heeft (denk
2032 met name aan het ondermijnen van de effectiviteit van de oncologische behandeling);
- 2033 • wat het perspectief is op het krijgen van een genetisch eigen kind, wanneer er spoed-IVF wordt
2034 toegepast, mede rekening houdend met het feit dat er vanwege de urgentie van de
2035 oncologische behandeling soms geen tijd is om te beschikken over het optimale aantal eicellen;
- 2036 • of in geval van een erfelijke vorm van kanker in het kader van eventuele toekomstige IVF pre-
2037 implantatie genetische diagnostiek (PGD) mogelijk is, en zo ja, wat daarvan de implicaties zijn
2038 (cf. 4.3.2);
- 2039 • welke mogelijkheden er naast spoed-IVF zijn, en wat de voor- en nadelen van de alternatieven
2040 zijn. Afzien van fertiliteitspreservatie – 'niets doen' – is ook een optie.
- 2041 • dat er geen garantie is dat de ingevroren embryo's te zijner tijd ook daadwerkelijk gebruikt
2042 zullen/kunnen worden. Afzien van fertiliteitspreservatie, hier spelen financiële toegankelijkheid
2043 en een indicatiestelling voor de vruchtbaarheidsbehandeling een centrale rol;
- 2044 • de mogelijke rol van 'derden' bij eventuele toekomstige voortplanting, in het bijzonder bij
2045 draagmoederschap (zie ook 7.5.1).

2046 2047 2048 **4.1.2 Cryopreservatie van eicellen**

2049 **Overwegingen**

2050 Door de enkele jaren geleden ontwikkelde vitrificatietechniek is cryopreservatie van eicellen een serieus
2051 alternatief voor spoed-IVF geworden. Het grote voordeel van vitrificatie van eicellen boven spoed-IVF is
2052 dat voor het invriezen van eicellen geen mannelijke partner nodig is en dat rest-embryo's worden
2053 voorkomen. Het invriezen van eicellen is (net als spoed-IVF) alleen een verantwoorde optie wanneer de
2054 oncologische behandeling met een of enkele maanden kan worden uitgesteld en als er geen medische
2055 contra-indicatie is voor de hormoonbehandeling. In een aantal landen geldt vitrificatie van eicellen
2056 inmiddels als reguliere behandeling, en niet langer als experimenteel. In ons land gaat men er van uit
2057 dat deze behandeltechniek ergens tussen regulier en experimenteel in zit. Onderzoek naar
2058 gezondheidsrisico's voor kinderen, verwekt met behulp van gevitricificeerde eicellen, is voorsnog
2059 geruststellend. De aantallen zijn echter nog te klein en (vooral) de leeftijd van deze kinderen nog te
2060 laag, om hierover zekere uitspraken te kunnen doen. Vandaar dat is afgesproken dat een zorgvuldige
2061

2062 registratie en langdurige follow-up plaatsvindt (zie het 'Advies vitrificatie van humane oocyten en
2063 embryo's' uit 2008, cf. hfdst. 8.1). Omdat hier van wetenschappelijk onderzoek met mensen in de zin
2064 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek geen sprake is, gelden hier, net als bij spoed-IVF, de
2065 gewone regels voor medisch handelen zoals neergelegd in de WGBO (zie hiervoor). Vanwege het
2066 'experimentele karakter' van deze techniek dient bij de toepassing ervan echter wel extra zorgvuldigheid
2067 in acht te worden genomen. Hierbij valt met name te denken aan waarborgen op het terrein van
2068 informed consent (schriftelijke informatie en toestemming; uitvoerig aandacht voor effecten en risico's
2069 van de betreffende techniek; voorkomen van onrealistische verwachtingen) en de registratie van
2070 uitkomsten en effecten. Dat laatste is ook vanwege de onzekerheid over mogelijke risico's voor de
2071 gezondheid (op latere leeftijd) van aldus verwekte kinderen van belang.
2072

2073 **4.1.3 Ovariumcryopreservatie**

2074

2075 **Overwegingen**

2076 Ook bij het invriezen van ovariumweefsel geldt dat de beroepsgroep dit niet beschouwt als
2077 wetenschappelijk onderzoek, maar als een vorm van 'experimentele behandeling'. Hierbij zij
2078 uitdrukkelijk aangetekend dat aan de introductie van deze nieuwe techniek (net als bij vitrificatie van
2079 eicellen) geen adequaat wetenschappelijk onderzoek is voorafgegaan. De beroepsgroepen hebben
2080 daarom, mede op advies van de CCMO, een leidraad/ kwaliteitsnorm opgesteld (zie ook hoofdstuk
2081 7.4.2 en 8.1) waaraan de beroepsgroep zich dient te houden. Overigens: de techniek van het uitnemen,
2082 bewaren en invriezen van ovariumweefsel is weliswaar op zichzelf geen wetenschappelijk onderzoek,
2083 het terugplaatsen ervan is dat wel. Die procedure dient daarom plaats te vinden in het kader van de Wet
2084 medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

2085 Het advies in de voorliggende richtlijn is om cryopreservatie van ovariumweefsel in overweging te geven
2086 aan oncologische patiënten met een aanzienlijk risico op verminderde fertiliteit. Bij vrouwen die beter af
2087 zouden zijn met spoed-IVF met cryopreservatie van embryo's of vitrificatie van eicellen, zal de arts
2088 uiteraard daaraan de voorkeur geven.
2089

2090 Net als bij cryopreservatie van eicellen dient bij het aanbieden van cryopreservatie van ovariumweefsel
2091 extra zorgvuldigheid in acht te worden genomen. Onderdeel van een zorgvuldige besluitvorming door
2092 de patiënt zijn schriftelijke informatie en adequate counseling, waarbij ook aandacht geschonken moet
2093 worden aan de beperkingen van de toepassing van de betreffende techniek bij de betrokken doelgroep
2094 en de aanwezigheid van mogelijke alternatieven. Van belang is vooral ook informatie over het risico dat
2095 bij sommige vormen van kanker door het terugplaatsen van het ovariumweefsel kanker wordt
2096 geïntroduceerd. De afweging van dit risico moet samen met de patiënt worden gemaakt (zie hierover
2097 verder hfdst. 7). Op termijn komen wellicht technieken beschikbaar om dit risico te omzeilen (cf. 4.3).
2098 Ook dat kan aan patiënten worden meegedeeld, echter zonder valse verwachtingen te wekken.
2099

2100 **Aanbevelingen bij 4.1**

2101 Voorafgaande aan de uitvoering van spoed-IVF dient de patiënt extra goed te worden geïnformeerd
2102 over alle aspecten van de behandeling. Duidelijk moet zijn dat de lange termijneffecten van de
2103 behandeling nog maar ten dele bekend zijn en dat de patiënt van de behandeling niet te hoge
2104 verwachtingen mag hebben.
2105

2106 Omdat cryopreservatie van eicellen en ovariumweefsel nog een 'experimenteel karakter' heeft, dient
2107 toepassing van deze technieken bij patiënten met extra waarborgen omgeven te zijn. Hieronder valt
2108 onder meer een proces van zeer zorgvuldige besluitvorming (mondelinge en schriftelijke informatie;
2109 schriftelijke toestemming, counseling) en nauwgezette (en zoveel mogelijk uniforme) verslaglegging van
2110 de behandeling en de follow-up. Op die manier wordt niet alleen bewerkstelligd dat patiënten weten
2111 waar ze aan beginnen en wat ze moeten verwachten, maar worden ook mogelijkheden gecreëerd voor
2112 retrospectief onderzoek naar de lange termijneffecten van deze technieken voor toekomstige kinderen.
2113
2114
2115

2116
2117 Omdat bekend is dat het organiseren en uitvoeren van langdurige follow-up studies lastig is, ook in
2118 verband met de financiële implicaties ervan, is de werkgroep van mening dat het van belang is dat de
2119 beroepsgroep met relevante partijen, waaronder de overheid en verzekeraars, zoekt naar de realisering
2120 van de randvoorwaarden voor dergelijke studies.
2121

2122 **4.2 Toekomstige technieken**

2123 ***Uitgangsvraag***

2124 Welke ethische en juridische overwegingen zijn van belang bij het toepassen van toekomstige
2125 technieken voor gebruik van gecryopreserveerd ovariumweefsel?

2126 2127 2128 ***Inleiding***

2129 Een risico van het terugplaatsen van voor oncologische patiënten ingevroren ovariumweefsel is,
2130 afhankelijk van het type kanker, het herintroduceren van kwaadaardige cellen. Diverse groepen
2131 onderzoekers werken aan het ontwikkelen van technieken om dit risico te elimineren.
2132

2133 **4.2.1 In-vitromaturatie**

2134 2135 ***Overwegingen***

2136 Het wordt wellicht in de toekomst mogelijk om onrijpe eicellen *in vitro* te laten rijpen: in-vitromaturatie
2137 (IVM). Deze procedure zou in combinatie met ivf een alternatief kunnen zijn voor terugplaatsing van
2138 ovariumweefsel.

2139 Over de veiligheid van IVM voor het nageslacht is nog weinig bekend. Voortijdige toepassing in de
2140 kliniek, in de context van ivf, zonder het nodige preklinische onderzoek naar effectiviteit en veiligheid,
2141 zou kinderen en aanstaande ouders blootstellen aan mogelijk vermijdbare risico's. Onder andere de
2142 KLEM en de NVOG hebben als standpunt geformuleerd dat eerst meer preklinisch onderzoek nodig is
2143 en dat, mocht het tot klinische toepassing van IVM komen, deze techniek uitsluitend mag worden
2144 aangeboden in het kader van medisch-wetenschappelijk onderzoek, met goedkeuring van de CCMO en
2145 in combinatie met langdurige follow-up van aldus verwekte kinderen. Een probleem is dat de
2146 Embryowet het noodzakelijke preklinische onderzoek in de weg staat, omdat deze wet het speciaal tot
2147 stand brengen van menselijke embryo's voor wetenschappelijk onderzoek verbiedt. In zowel de
2148 eerste als de tweede evaluatie van de embryowet is gepleit voor opheffing van dat verbod, vooral om
2149 ook in ons land ruimte te maken voor adequaat preklinisch onderzoek naar experimentele, mogelijk
2150 riskante, voortplantingstechnologie [Olsthoorn-Heim 2006, Winter 2012].
2151

2152 ***Referenties***

2153 Olsthoorn-Heim ETM, Wert GMWR de, Winter HB. Evaluatie Embryowet. Den Haag: ZonMw; 2006.

2154
2155 Winter H, et al. Evaluatie Wet Donorgegevens Kunstmatige Bevruchting en tweede Evaluatie
2156 Embryowet. ZonMw, Den Haag, 2012
2157

2158 **4.2.2 Xenotransplantatie**

2159

2160 ***Overwegingen***

2161 Een ander toekomstig alternatief is wellicht xenotransplantatie: het terugplaatsen van ovariumweefsel in
2162 een dier, ter voorkoming van het risico op herintroduceren van kankercellen bij de vrouw. De rijpe
2163 eicellen zouden vervolgens worden geoogst via een biopsie ten behoeve van ivf. Xenotransplantatie is
2164 ethisch controversieel en in ons land voorlopig om veiligheidsredenen verboden. De methode kan dus
2165 pas overwogen worden – en daarmee een rol spelen in de keuze voor een van de mogelijkheden om
2166 vruchtbaarheid te behouden – als in de toekomst blijkt dat de procedure veilig is en het verbod is
2167 opgeheven.

2168
2169
2170
2171
2172
2173
2174

Aanbeveling

Het in de Embryowet opgenomen categorisch verbod van het doen ontstaan van menselijke embryo's uitsluitend voor onderzoek moet worden heroverwogen omdat dit adequaat preklinisch onderzoek in ons land naar de veiligheid van (o.a.) IVM blokkeert.

4.3 Hulp bij voortplanting na oncologische ziekte

2175
2176

Uitgangsvraag

2178 Welke ethische en juridische overwegingen zijn van belang bij het toepassen van hulp bij voortplanting
2179 en PGD na oncologische ziekte?

2180

4.3.1 Terugplaatsing van gecryopreserveerde eicellen, embryo's of ovariumweefsel

2181
2182
2183
2184

Overwegingen

2185 Bij de beslissing of op een geëigend moment na de oncologische behandeling inderdaad gebruik wordt
2186 gemaakt van opgeslagen eicellen, embryo's of ovariumweefsel is niet alleen de leeftijd van de vrouw
2187 van belang (jonger dan 45 jaar, conform het Modelprotocol Embryowet), maar ook de prognose voor
2188 haar gezondheid. Artsen zullen in de regel terughoudender zijn als de prognose voor de vrouw
2189 somberder is of als daarover meer onduidelijkheid bestaat. Daarbij spelen zeker ook de
2190 belangen van het eventuele toekomstige kind een rol: als de vrouw (alsnog) overlijdt, blijft het kind
2191 achter zonder moeder. Hierbij rijst echter de vraag of een gunstige prognose voor de behandelde
2192 vrouw als voorwaarde mag of moet worden gesteld voor medische hulp bij voortplanting. Er zal
2193 immers vaak een groter of kleiner risico zijn om op kortere of langere termijn opnieuw kanker te
2194 krijgen. De vraag hoe recht te doen aan de belangen van het eventuele kind zal met name spelen bij
2195 een groter risico op terugkeer van de ziekte of overlijden. Een onvoorwaardelijke ethische afwijzing van
2196 medische hulp bij voortplanting lijkt echter ook in dat geval niet gerechtvaardigd. Al is het ontijdig
2197 overlijden van een van de ouders voor kinderen een ernstige gebeurtenis, het is niet zo dat daarmee
2198 het uitzicht op een 'redelijk gelukkig' leven verdwijnt [NVOG 2010]. Veel zal afhangen van de
2199 draagkracht en kindervens van de nabestaande ouder. Dat zal dan ook in de counseling en
2200 besluitvorming via 'shared decision making' een belangrijk aandachtspunt moeten zijn. Deze opvatting
2201 sluit aan bij de praktijk van ivf en PGD voor paren waarvan een van de partners een dodelijke
2202 erfelijke ziekte onder de leden heeft, zoals de ziekte van Huntington, en bij de richtlijn inzake
2203 medische hulp bij postume voortplanting [CBO 2003, De Die-Smulders 2013].

2204

Referenties

2206 CBO Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg. Modelreglement Embryowet. Alphen aan den Rijn:
2207 Van Zuiden Communications; 2003.

2208

2209 De Die-Smulders C, De Wert G, Liebaers I, Tibben A, Evers-Kiebooms G. Reproductive options for
2210 prospective parents in families with Huntington's disease. Hum Reprod Update 2013

2211

2212 NVOG. Modelprotocol Mogelijke morele contra-indicaties bij vruchtbaarheidsbehandelingen 2010

2213

2214

4.3.2 Preïmplantatiegenetische diagnostiek

2215

2216

Overwegingen

2218 Als erfelijke vormen van kanker in het geding zijn, rijst in verband met reproductief gebruik van eicellen,
2219 embryo's of ovariumweefsel de vraag naar de genetische risico's voor het nageslacht. Dit zal vooral een

2220 punt van zorg zijn wanneer het gaat om hoge risico's voor het nageslacht. Voorbeelden zijn erfelijke
2221 borst- en ovariumkanker, familiale adenomateuze polyposis en het li-fraumeni- syndroom [Offit 2006,
2222 Gezondheidsraad 2006]. Een aantal wensouders zal het erfelijke risico voor het nageslacht willen
2223 elimineren of althans beperken. PGD kan een aantrekkelijke optie zijn, vooral ook voor mensen die, na
2224 eerder gestarte fertiliteitspreservatie, toch al in het traject van medisch geassisteerde voortplanting
2225 zitten. PGD heeft dan al gauw de voorkeur boven ivf/embryotransfer zonder PGD, eventueel gevolgd
2226 door prenatale diagnostiek en, bij een ongunstige uitslag, een selectieve abortus van een gewenste
2227 zwangerschap. Volgens onder andere de Gezondheidsraad kan PGD bij erfelijke vormen van kanker
2228 verantwoord zijn [Gezondheidsraad 2006]. Dit zou per geval moeten worden bekeken en is mede
2229 afhankelijk van de ernst van en kans op de betreffende ziekte, de leeftijd waarop de ziekte zich
2230 gemiddeld manifesteert en de belasting van eventuele oncologische behandelingen. Nadere
2231 ethische en politieke discussie leidde uiteindelijk tot de Regeling PGD [2009], die ruimte laat voor deze
2232 toepassing van PGD. Voorwaarde waaraan moet zijn voldaan, is vooral dat er sprake is van een groot
2233 risico op het krijgen van een kind met een ernstige ziekte. De relevante mutatie hoeft niet volledig
2234 penetrant te zijn om in aanmerking te komen voor PGD. Evenmin is volgens deze Regeling de
2235 beschikbaarheid van preventieve of therapeutische opties (zoals bijvoorbeeld profylactische bilaterale
2236 mastectomie en ovariectomie bij draagsters van een BRCA-mutatie) een reden om PGD ontoelaatbaar
2237 te achten. Alleen het MUMC heeft in ons land een vergunning voor PGD. Twijfelgevallen moeten door
2238 de Werkgroep PGD aldaar worden voorgelegd voor advies aan een landelijke indicatiecommissie.
2239 Zoals altijd, geldt ook ten aanzien van PGD dat een adequate voorlichting van de patiënt over de
2240 implicaties en voor- en nadelen daarvan, nodig is voor het kunnen maken van een weloverwogen
2241 keuze. Lastige vragen kunnen overigens rijzen wanneer de betrokken (ivf-)arts PGD van een kanker-
2242 predispositie-gen geïndiceerd acht, terwijl de wensouders daar anders over denken, of wanneer na
2243 PGD alleen een drager-embryo beschikbaar is voor de transfer, het paar een volgende cyclus te
2244 belastend vindt en daarom om plaatsing van dit embryo vraagt. Moet men dan onverkort vasthouden
2245 aan het binnen de klinische (reproductieve) genetica gangbare ideaal van de niet-directiviteit of mag de
2246 arts de wens van de patiënt overrulen – en zo ja, waarom en onder welke voorwaarden? Deze vragen
2247 gaan echter het bestek van dit hoofdstuk te buiten [De Wert 2014]. Duidelijk moge in ieder geval zijn dat
2248 het beleid ter zake van de instelling aan de orde komt in het kader van de vooraf te verstrekken
2249 informatie.

2250 2251 **Referenties**

2252 De Wert G, Dondorp W, Shenfield F, et al. Task Force Ethics & Law, ESHRE. Pre-implantation Genetic
2253 Diagnosis. Human Reproduction 2014;29 (8):1610-1617.

2254
2255 Gezondheidsraad. Preimplantatie genetische diagnostiek en screening. Publicatienr. 2006/01. Den
2256 Haag: Gezondheidsraad; 2006.

2257
2258 Offit K, Sagi M, Hurley K. Preimplantation genetic diagnosis for cancer syndromes: a new challenge for
2259 preventive medicine. JAMA 2006;296:2727-30.

2260
2261 Regeling PGD 2009
2262

2263 **4.3.3 Draagmoederschap**

2264 In een aantal situaties zal een zwangerschap niet mogelijk of medisch gecontraïndiceerd zijn,
2265 bijvoorbeeld wanneer de hormonale veranderingen van een zwangerschap aanmerkelijke
2266 gezondheidsrisico's impliceren voor de vrouw. In dat geval kan eventueel draagmoederschap
2267 worden overwogen. Commercieel draagmoederschap is in ons land verboden. Niet-commercieel
2268 draagmoederschap is onder voorwaarden toegestaan en moreel aanvaardbaar. Richtlijnen
2269 terzake zijn ontwikkeld door de NVOG [NVOG 1999]. Overigens wordt inmiddels gewerkt aan een
2270 herziening daarvan, zie 7.5.1.

2271 2272 2273 **Referenties**

2274 NVOG. Hoog-technologisch draagmoederschap. Richtlijn no.18. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor
2275 Obstetrie en Gynaecologie; 1999.

2276

2277
2278
2279
2280
2281
2282
2283
2284
2285
2286
2287
2288
2289
2290
2291
2292
2293

Aanbevelingen bij 4.3

Verzoeken om hulp bij voortplanting aan vrouwen met kanker met een minder gunstige prognose moeten case-by-case worden beoordeeld, rekening houdend met de draagkracht van de eventuele nabestaande toekomstige ouder.

Draagmoederschap in de context van medische hulp bij voortplanting aan vrouwen met een oncologisch verleden kan verantwoord zijn rekening houdend met de voorwaarden zoals opgenomen in de Richtlijn Hoogtechnologisch Draagmoederschap

Als er sprake is van een groot risico op het krijgen van een kind met een erfelijke vorm van kanker moet PGD met de hulpvrager(s) worden besproken.

CONCEPT

2294 **5. COUNSELING, PSYCHOLOGISCHE ASPECTEN EN**
2295 **INFORMATIEVOORZIENING**

2296 **5.1 Inleiding**

2297 Onvruchtbaarheid ten gevolge van de behandeling van kanker is een belangrijke bron van zorg bij
2298 patiënten en hun naasten en kan een negatieve invloed hebben op de kwaliteit van leven. Bij iedere
2299 vrouw met kanker die een behandeling zal ondergaan, die de toekomstige ovariumfunctie zal beperken
2300 of uitschakelen, dient de behandelend arts dit met de patiënt voorafgaand aan de behandeling te
2301 bespreken.

2302 Zorgvuldige counseling en informatievoorziening zijn van groot belang om tot een zo goed mogelijk
2303 gezamenlijk besluit omtrent fertiliteitspreservatie te komen, mede omdat steeds duidelijker wordt dat de
2304 consequenties van eventuele keuzes blijvend impact hebben op het verdere leven van de patiënten en
2305 hun naasten.

2306

2307 **5.2 Medische aspecten counseling en informatievoorziening**
2308

2309 ***Uitgangsvraag (CB)***

2310 Wat moet er in de medische counseling over fertiliteitspreservatie aan bod komen?

2311 ***Literatuurbespreking***

2312
2313 Er zijn geen vergelijkende studies waarmee deze vraag beantwoord kan worden. Uit publicaties van
2314 committee opinions en richtlijnen komen wel aspecten naar voren die in ieder geval aan bod moeten
2315 komen in de medische counseling over fertiliteitspreservatie [Practice Committee of ASRM 2013, Loren
2316 2013]. Deze punten zijn verwerkt in de aanbevelingen.

2317

2318 ***Conclusies***

2319 In de publicaties van internationale commissies en richtlijnen worden de medische aspecten die
2320 logischerwijs aan de orde moeten komen bij de counseling over fertiliteitspreservatie geformuleerd.
2321 [Practice Committee of ASRM 2013, Loren 2013].

2322

2323 ***Overwegingen***

2324 Naast het eerste gesprek door de behandelend oncoloog/verpleegkundig specialist over de
2325 (on)mogelijkheden ten aanzien van fertiliteitspreservatie dient altijd een verwijzing naar een
2326 gynaecoloog met expertise op het gebied van voortplantingsgeneeskunde aangeboden te worden. De
2327 inhoud van deze gesprekken moet op elkaar worden afgestemd en de informatie moet helder worden
2328 overgedragen, aangepast aan de mogelijkheden en wensen van de individuele patiënt en naasten.

2329

2330 De behandelend oncoloog bespreekt het behandelplan, het ziekteverloop en de prognose van de
2331 oncologische aandoening met de patiënt. In dit gesprek komt ook de mogelijke impact van de
2332 behandeling op de vruchtbaarheid aan de orde. De behandelend oncoloog maakt een eerste afweging
2333 welke methoden van preservatie van de ovariumfunctie kunnen worden aangeboden aan een patiënt.
2334 Hierbij kan nog worden gedifferentieerd of er alleen over de endocriene ovariumfunctie of ook over een
2335 toekomstige zwangerschap moet worden gesproken. Dit is onder andere afhankelijk van:

- 2336
- 2337 • de verwachte schade aan de ovariumfunctie door kankerbehandeling;
 - 2338 • de toelaatbaarheid van ontstane vertraging in geval van fertiliteitspreservatie;
 - 2339 • de kans op zwangerschap hierna;
 - de risico's die dit alles met zich mee zou brengen;

2340 • wens van de patiënt (wel of geen actuele/toekomstige kinderwens).

2341
2342 Onafhankelijk van risico's ten aanzien van zwangerschap, prognose of tijdsdruk, is de gynaecoloog
2343 expertise op het gebied van voortplantingsgeneeskunde de meest aangewezen persoon om
2344 uitbreider de mogelijke gevolgen voor de ovariële functie en eventuele behandelingsmogelijkheden te
2345 bespreken. Gezien de snelle ontwikkelingen is het wel essentieel dat de betreffende gynaecoloog
2346 kennis en ervaring heeft op het gebied van de fertiliteitspreservatie en op de hoogte is van de nieuwste
2347 opties.

2348 2349 **Aanbevelingen**

2350 De werkgroep is van mening dat in de medische counseling over fertiliteitspreservatie de onderstaande
2351 aspecten aan de orde moeten komen:

- De kansen op behoud van ovariële functie en eventuele spontane zwangerschap na de behandeling van deze vorm van kanker.
- De kans op behoud van ovariële functie en eventuele zwangerschap met behulp van verschillende methodes van fertiliteitspreservatie en de verwachtingen voor de toekomst.
- De risico's van een procedure ten behoeve van fertiliteitspreservatie: uitstel kankerbehandeling, operatie (laparoscopie, laparotomie), kans op herintroductie tumor (metastasen) bij terugplaatsen ovariumweefsel na cryopreservatie, eerder in menopauze bij ovariële restfunctie na kankerbehandeling en unilaterale/parti oophorectomie wegens fertiliteitspreservatie.
- De voorwaarden van fertiliteitsbehandeling na kankerbehandeling (aantal jaar recidievrij na curatie, gebruik door achterblijvende partner na overlijden, etc). Hierbij dienen de contracten ook besproken te worden.
- Alternatieven zoals eiceldonatie, draagmoederschap of adoptie.
- Welke onderzoeken nodig zijn voorafgaand aan het ondergaan van een behandeling voor fertiliteitspreservatie, zoals standaard screening op virale pathogenen en SOA's (conform het **standpunt Screening van infectieziekten bij kunstmatige voortplanting van de NVOG/KLEM**) Eventuele hormonale screening die wordt verricht d.m.v. bloedonderzoek (**Risicopredictie**).
- Mogelijkheden om de endocriene gevolgen van uitval van de ovariële functie te behandelen.

2352

2353 **Referenties**

2354 Loren AW, Mangu PB, Beck LN et al. American Society of Clinical Oncology. Fertility preservation for
2355 patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin
2356 Oncol. 2013 Jul 1;31(19):2500-10.

2357 Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients
2358 undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. Fertil Steril. 2013
2359 Nov;100(5):1214-23.

2360

2361 **5.3 Psychologische aspecten counseling en informatievoorziening**

2362

2363 ***Uitgangsvraag (EB-GRADE)***

2364 Geeft shared decision making met een fertilitesspecialist/psychologische ondersteuning minder spijt bij
2365 vrouwen die een oncologische behandeling moeten ondergaan en die gecounseld worden over
2366 fertilitetspreservatie dan alleen informatie via de oncologische behandelaar?

2367

2368 **Achtergrondinformatie**

2369 De patiënt die geconfronteerd wordt met vragen rond fertilitetspreservatie heeft meestal net de
2370 diagnose kanker gekregen en is vervolgens geïnformeerd over de oncologische behandeling. Het
2371 spreekt vanzelf dat de emotionele impact van deze boodschappen groot is. Daarnaast komt dan nog de
2372 vraag rond fertilitetspreservatie. De confrontatie met een levensbedreigende ziekte tegelijk met het
2373 bespreken van de (on-)mogelijkheden van fertilitetspreservatie stelt hoge eisen aan de
2374 copingvaardigheden van de patiënt, temeer daar zij in een kort tijdsbestek moet beslissen over
2375 mogelijk verschillende behandelopties. Cognitieve mogelijkheden tot het verwerken van veel informatie
2376 en het nemen van een overwogen besluit staan onder druk door de heftige emotionele reactie op de
2377 diagnose. Daarbij komt dat zowel kinderwens als partnerrelatie bij jonge vrouwen vaak nog niet
2378 definitief zijn. Dat maakt ook de keuze voor de relevante naasten die bij de besluitvorming betrokken
2379 moeten worden, niet vanzelfsprekend.

2380 Om daadwerkelijk tot een goede en gedeelde besluitvorming te kunnen komen omtrent de
2381 mogelijkheden en onmogelijkheden van fertilitetspreservatie, is zorgvuldige informatievoorziening van
2382 groot belang en moet aan bepaalde inhoudelijke voorwaarden worden voldaan. Mondelinge informatie
2383 alleen is vaak niet voldoende. Het is bekend dat het onthouden van mondelinge informatie, zeker in
2384 belastende emotionele omstandigheden, erg moeilijk is. Beschikbaar stellen van schriftelijke en digitale
2385 informatie voorziet in de mogelijkheid de informatie terug te lezen en te kunnen delen met anderen. Ook
2386 het beschikbaar stellen van een decision aid kan hierbij behulpzaam zijn.

2387 Een belangrijk uitgangspunt bij de besluitvorming is dat de gezondheid van de patiënt altijd voorop
2388 staat. Fertilitetspreservatie mag geen onverantwoord uitstel van de oncologische behandeling
2389 betekenen en mag niet leiden tot een te grote psychische belasting van de patiënt.

2390 Het aanbod van fertilitetspreservatie kan echter ook een positieve impact hebben: nadenken over een
2391 kinderwens, de beschikbaarheid van behandelopties daarvoor, kunnen ook hoop bieden voor een
2392 toekomst na de kankerbehandeling. Denken over een mogelijke kinderwens in de toekomst kan een
2393 positief effect hebben op de angst voor de levensbedreigende ziekte. Verwachtingen moeten echter
2394 realistisch blijven. Onderzoek naar de wijze waarop optimale counseling over fertilitetspreservatie moet
2395 plaatsvinden, ontbreekt nagenoeg. Harde aanbevelingen zijn daarom moeilijk te geven.

2396
2397 Dit alles impliceert dat van het behandelteam extra vaardigheden worden gevraagd om de verschillende
2398 behandelopties te bespreken. De behandelaar heeft de taak kaders te bieden in deze onzekerheid.

2399 Kaders van informatie (indien beschikbaar) en kaders van beschikbaarheid bij vragen en behoefte aan
2400 reflectie. De behandelaar moet op tijd signaleren wanneer de emotionele draagkracht van de patiënt (en
2401 eventuele partner of ouders) overvraagd wordt. Soms kan het raadzaam zijn een maatschappelijk
2402 werker of psycholoog te betrekken bij dit informatie- en begeleidingsproces. Zij beschikken over
2403 voldoende psychologische kennis om cognitieve en psychische problemen te kunnen diagnosticeren en
2404 over de nodige gesprekstechnische vaardigheden en tijd die nodig zijn voor het optimaal laten verlopen
2405 en welslagen van dit gezamenlijke besluitvormingsproces.

2406 Inmiddels is er (beperkte) wetenschappelijke literatuur beschikbaar over de aanvullende betekenis die
2407 decision aids kunnen bieden om patiënten te ondersteunen in de besluitvorming voor
2408 fertilitetspreservatie.

2409

2410 **Literatuurbespreking**

2411 Beschrijving van de studies

2412 Ten aanzien van de uitgangsvraag of *shared decision making met een*

2413 *fertilitesspecialist/psychologische ondersteuning minder spijt geeft bij vrouwen die een oncologische*

2414 *behandeling moeten ondergaan en die gecounseld worden over fertiliteitspreservatie dan alleen*
2415 *informatie via de oncologische behandelaar is de volgende literatuur relevant.*
2416 Er zijn twee studies gevonden die twee verschillende manieren van counseling over
2417 fertiliteitspreservatie bij vrouwen met kanker vergeleken. Een survey heeft 545 vrouwen, bij wie kanker
2418 in het verleden is gediagnosticeerd, ondervraagd. Een groep vrouwen (n=505) werd gecounseld door
2419 de oncoloog alleen en de andere groep met 40 vrouwen werd gecounseld door de oncoloog en de
2420 fertiliteitsspecialist [Letourneau 2012]. Een non-randomized trial onderzocht decisional regret en
2421 decisional conflict bij vrouwen met borstkanker die gebruik maakten van een decision aid (DA; n=52))
2422 en bij vrouwen die reguliere zorg kregen (n=81) [Peate 2012]. Voor de uitkomstmaat 'decisional conflict'
2423 is de 10-item versie gebruikt [O'Conner 1995] en voor de decisional regret is gebruik gemaakt van een
2424 5-item schaal [Brehaut 2003].
2425

2426 Kwaliteit van bewijs

2427 De kwaliteit van bewijs is zeer laag voor de uitkomstmaten decisional regret en decisional conflict. Er
2428 was met name risk of bias vanwege de studieopzet, namelijk een niet-gerandomiseerde studie en een
2429 survey. Daarnaast bestaat er bij de survey risico op selectiebias, omdat een groot deel van de
2430 potentiële vrouwen niet aangeschreven kon worden met de vraag mee te doen aan de survey. In de
2431 niet-gerandomiseerde studie was de uitval hoog, wat zou kunnen leiden tot bias.
2432

2433 Gewenste effecten

2434 *Effect op decisional regret (minder spijt van de beslissing wel of geen fertiliteitspreservatie)*

2435 Letourneau [2012] includeerde 505 vrouwen die gecounseld werden door de oncoloog alleen en 40
2436 vrouwen werden gecounseld zowel door de oncoloog als de fertiliteitsspecialist. Dit resulteerde in een
2437 gemiddelde 'decisional regret' score van 11.0 in de groep gecounseld door oncoloog alleen en een
2438 gemiddelde score van 8.4 in de groep vrouwen gecounseld door oncoloog en fertiliteitsspecialist. Dit
2439 verschil is in de multivariate lineaire regressie analyse statistisch significant ($p < 0.0001$). In de studie van
2440 Peate [2012] werd het effect op decisional regret bij het gebruik van een decision aid (DA) of reguliere
2441 zorg bij de beslissing over fertiliteitspreservatie bij vrouwen met borstkanker onderzocht. Na 1 maand
2442 waren de decisional regretscores niet significant verschillend ($p = 0.21$) en na 12 maanden was
2443 decisional regret significant lager in de DA-groep dan in de groep vrouwen die reguliere zorg kregen
2444 ($p = 0.031$, met correctie voor onderwijsniveau).

2445 *Effect op decisional conflict*

2446 Alleen de studie van Peate [2012] heeft het effect van verschillende soorten counseling op decisional
2447 conflict onderzocht. 120 Vrouwen met borstkanker werden geïncludeerd. De vrouwen die de DA
2448 gebruikten lieten een grotere vermindering in decisional conflict zien dan vrouwen die alleen reguliere
2449 zorg kregen over de periode van 12 maanden ($p = 0.007$; meetmomenten zijn baseline, 1 maand follow-
2450 up en 12 maanden follow-up).

2451 *Algehele kwaliteit van bewijs=zeer laag*

2452

2453 **Conclusies**

2454 Op basis van de beschikbare literatuur kan geen harde uitspraak gedaan worden of shared decision
2455 making met een fertiliteitsspecialist/psychologische ondersteuning minder spijt en/of moeite met
2456 besluitvorming geeft bij vrouwen die een oncologische behandeling moeten ondergaan en die
2457 gecounseld worden over fertiliteitspreservatie dan alleen informatie krijgen via de oncologische
2458 behandelaar
2459

- 2460 *Decisional regret*
- 2461 Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat vrouwen die in de vruchtbare leeftijd een oncologische
2462 behandeling moeten ondergaan en die gecounseld worden over fertiliteitspreservatie minder spijt van
2463 de beslissing hebben als ze gebruik maken van een decision aid of gecounseld worden door een
2464 fertiliteitspecialist [Letourneau 2012, Peate 2012].
- 2465
- 2466 *Decisional conflict*
- 2467 Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat vrouwen die in de vruchtbare leeftijd een oncologische
2468 behandeling moeten ondergaan en die gecounseld worden over fertiliteitspreservatie minder decisional
2469 conflict hebben als ze gebruik maken van een decision aid [Peate 2012].
- 2470
- 2471 **Overwegingen**
- 2472 Verschillende beschrijvende/observationale studies en twee richtlijnen geven aan dat vrouwen waarde
2473 hechten aan een decision aid en aan een verwijzing naar een specialist met expertise op het gebied
2474 van fertiliteitspreservatie in het proces rond de besluitvorming voor fertiliteitspreservatie.
- 2475
- 2476 Aanvullende literatuurbespreking
- 2477 Een studie van Bastings [2014] bij 64 (59% van 108 die waren uitgenodigd voor een
2478 vragenlijstonderzoek) vrouwen van 16 jaar en ouder die fertiliteitspreservatie kregen aangeboden, laat
2479 zien dat 75% van hen nieuwe informatie heeft gekregen als gevolg van het consult met de gynaecoloog
2480 met expertise op het gebied van fertiliteitspreservatie.
- 2481 In een kwalitatieve studie van Garvelink [2012] bij 20 patiënten en 25 medici, is gevraagd naar de mate
2482 waarin patiënten het eens waren met de stelling dat het belangrijk was dat ze met een gynaecoloog met
2483 expertise op het gebied van fertiliteitspreservatie een gesprek hadden bij een mogelijk gonadotoxische
2484 behandeling. Van hen gaf 74-93% aan hier mee eens te zijn.
- 2485 De Amerikaanse society of oncology bevestigt in haar geupdate richtlijn [Loren 2013] dat het van belang
2486 is patiënten, die een gonadotoxische behandeling ondergaan, te verwijzen naar een gynaecoloog met
2487 expertise op het gebied van fertiliteitspreservatie. Dit wordt bevestigd in de Spaanse consensusmeeting
2488 over fertiliteitspreservatie bij kanker [Martinez 2013] waarbij ook nog wordt aangegeven dat het van
2489 belang is dat dit consult zo vroeg mogelijk in het proces tussen diagnose en start behandeling
2490 plaatsvindt.
- 2491 In een studie van Kim [2013] gaven patiënten aan dat ze een consult bij een gynaecoloog met expertise
2492 op het gebied van fertiliteitspreservatie het meest helpend vonden in hun overwegingen rond
2493 fertiliteitspreservatie. Een studie van Mersereau [2013] onder 208 overlevende na borstkanker (18-44
2494 jaar) beschrijft dat vrouwen, die geen verwijzing hebben gehad naar een gynaecoloog met expertise op
2495 het gebied van fertiliteitspreservatie, meer decisional conflict laten zien dan vrouwen, bij wie dat wel het
2496 geval was. Ook was er meer decisional conflict bij vrouwen die geen fertiliteitspreservatie hadden
2497 ondergaan.
- 2498 Een review van Peate [2009] laat zien dat studies wijzen op de voorkeur die vrouwen geven aan
2499 consultatie van een gynaecoloog met expertise op het gebied van fertiliteitspreservatie ; ook hechten zij
2500 aan de ondersteuning van een decision aid (op basis van studies van Theweset [2005 en 2003]).
- 2501 Thewes [2005] heeft 228 vrouwen van 40 jaar of jonger, 6-60 maanden na diagnose van borstkanker,
2502 gevraagd naar hun voorkeur voor vormen van informatie over fertiliteitspreservatie. Daarbij wordt
2503 consultatie van een gynaecoloog met expertise op het gebied van fertiliteitspreservatie als meest
2504 belangrijk aangegeven, bij de keuze uit 7 mogelijke vormen van informatie.

2505 Vanuit de praktijk is bekend dat lotgenotencontact als ondersteunend kan worden ervaren. In het
2506 uitwisselen van kennis en ervaring vanuit ervaringsdeskundigheid van patiënten met een gelijksoortige
2507 aandoening en/of gelijksoortige problematiek, kunnen patiënten steun, herkenning en erkenning vinden.
2508 Effecten van lotgenotencontact zijn verbetering van het welbevinden, wederzijdse ondersteuning,
2509 vergroting van kennis en vaardigheden en bevordering van empowerment.
2510 Niet iedereen heeft daaraan behoefte, maar als die behoefte er wel is, moet het lotgenotencontact goed
2511 te vinden zijn en bij de onderhavige problematiek ook snel te organiseren zijn. Verstrekken van
2512 informatie over mogelijkheden van lotgenotencontact moet behoren tot de
2513 standaardinformatievoorziening bij ernstige aandoeningen. Verwijzing in een vroeg stadium naar
2514 ervaringsdeskundigen, verbonden in communities van het Nationaal AYA Expertise Platform (AYA =
2515 Adolescent & Young Adult), of patiëntenorganisaties met mogelijkheden van lotgenotencontact is van
2516 belang, zie: www.aya4net.nl.
2517 Voor adviezen en ondersteuning bij fertiliteitsvraagstukken kan ook altijd een beroep gedaan worden op
2518 de AYA Poliklinieken, die binnen het Nationaal AYA Platform zijn/worden opgezet.

2519

2520 **Aanbevelingen**

2521 Hoewel uit de GRADE-methodologie de mate van bewijsvoering als zeer laag naar voren komt, met
2522 betrekking tot het verband tussen de wijze waarop en door wie counseling plaatsvindt en de mate van
2523 spijt bij vrouwen die een oncologische behandeling moeten ondergaan, hecht de werkgroep waarde aan
2524 het benoemen van onderstaande aanvullende aanbevelingen.

2525

2526 De werkgroep is van mening dat iedere jonge vrouw met kanker, die een behandeling zal ondergaan
2527 die de toekomstige ovariumfunctie zal beperken of uitschakelen, gecounseld dient te worden door een
2528 gynaecoloog met expertise op het gebied van fertiliteitspreservatie. Gezamenlijk kan tot een beslissing
2529 worden gekomen over de te nemen stappen ter bescherming van toekomstige vruchtbaarheid.

2530

2531 De werkgroep is van mening dat aan de patiënt ook een decision aid (indien beschikbaar, zie
2532 www.borstkankerenkinderwens.nl) aangeboden dient te worden, ter ondersteuning van de
2533 besluitvorming met betrekking tot behoud van de vruchtbaarheid.

2534

2535 De werkgroep is van mening dat alle patiënten die een oncologische behandeling moeten ondergaan
2536 die (mogelijk) invloed heeft op hun fertiliteit, gewezen moeten worden op de mogelijkheid van
2537 lotgenotencontact met ervaringsdeskundigen door te participeren in de communities van het Nationaal
2538 AYA Expertise Platform (AYA = Adolescent & Young Adult): www.aya4net.nl

2539

2540

2541 **Referenties**

2542 Brehaut JC, O'Connor AM, Wood TJ, et al. Validation of a decision regret scale. Medical decision
2543 making: an international journal of the Society for Medical Decision Making. 2003; 23: 281-92.

2544

2545 Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation
2546 improve quality of life in reproductive age women with cancer. Cancer. 2012; 118: 1710-7.

2547

2548 O'Connor AM. Validation of a decisional conflict scale. Medical decision making : an international journal
2549 of the Society for Medical Decision Making. 1995; 15: 25-30.

2550

- 2551 Peate M, Meiser B, Cheah BC, et al. Making hard choices easier: a prospective, multicentre study to
 2552 assess the efficacy of a fertility-related decision aid in young women with early-stage breast cancer.
 2553 British journal of cancer. 2012; 106: 1053-61.
- 2554
 2555 Aanvullende referenties
- 2556 Bastings L, Baysal O, Beerendonk CC, et al. Deciding about fertility preservation after specialist
 2557 counselling. Human reproduction (Oxford, England). 2014; 29: 1721-9.
- 2558 Garvelink MM, Ter Kuile MM, Bakker RM, et al. Women's experiences with information provision and
 2559 deciding about fertility preservation in the Netherlands: 'satisfaction in general, but unmet needs'. Health
 2560 expectations: an international journal of public participation in health care and health policy. 2013.
- 2561 Garvelink MM, Ter Kuile MM, Louwe LA, et al. A Delphi consensus study among patients and clinicians
 2562 in the Netherlands on the procedure of informing young breast cancer patients about Fertility
 2563 Preservation. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2012; 51: 1062-9.
- 2564 Kim J, Deal AM, Balthazar U, et al. Fertility preservation consultation for women with cancer: are we
 2565 helping patients make high-quality decisions? Reproductive Medicine Online. 2013; 27: 96-103.
- 2566 Martinez F, Devesa M, Coroleu B, et al. Cancer and fertility preservation: Barcelona consensus
 2567 meeting. Gynecological endocrinology. 2013; 29: 285-291.
- 2568 Mersereau JE, Goodman LR, Deal AM, et al. To preserve or not to preserve: how difficult is the decision
 2569 about fertility preservation? Cancer. 2013; 119: 4044-50.
- 2570 Peate M, Meiser B, Friedlander M, et al. It's now or never: fertility-related knowledge, decision-making
 2571 preferences, and treatment intentions in young women with breast cancer--an Australian fertility
 2572 decision aid collaborative group study. Journal of clinical oncology : official journal of the American
 2573 Society of Clinical Oncology. 2011; 29: 1670-7.
- 2574 Peate M, Meiser B, Hickey M, et al. The fertility-related concerns, needs and preferences of younger
 2575 women with breast cancer: a systematic review. Breast cancer research and treatment. 2009; 116: 215-
 2576 23.
- 2577 Peddie VL, Porter MA, Barbour R, et al. Factors affecting decision making about fertility preservation
 2578 after cancer diagnosis: a qualitative study. BJOG : an international journal of obstetrics and
 2579 gynaecology. 2012; 119: 1049-57.
- 2580 Thewes B, Meiser B, Rickard J, et al. The fertility and menopause-related information needs of younger
 2581 women" with a diagnosis of breast cancer: A qualitative study. "Psycho-oncology. 2003; 12: 500-11."
 2582
- 2583 Thewes B, Meiser B, Taylor A, et al. Fertility- and menopause-related information" needs of younger
 2584 women with a diagnosis of early breast cancer. Journal of Clinical Oncology. "2005;" 23:00 5155-65.
- 2585

2586 **6. TUMORSPECIFIEKE INTERVENTIES**

2587

2588 *NB. Overal in dit hoofdstuk komt de tekst onder 'Counseling' en 'Mogelijke interventies bescherming*
2589 *ovariële functie' direct onder de uitgangsvraag te staan, als zijnde de aanbevelingen*

2590 ZIE **RISICOTABEL**

2591

2592 **6.1 Bot en weke delen**

2593

2594 ***Uitgangsvraag (CB)***

2595 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij de
2596 behandeling van bot- en weke delentumoren?

2597

2598 ***Literatuurbespreking***

2599 *Incidentie en prognose*

2600 Per jaar wordt in Nederland bij 35 vrouwen tussen 18 en 40 jaar de diagnose bot- en wekedelentumor
2601 gesteld. De 5-jaarsoverleving is 74%, maar met een grote spreiding, die sterk afhankelijk is van type en
2602 stadium [Nederlandse Kankerregistratie 2015].

2603

2604 *Behandeling tumor en kans op ovarieel functieverlies*

2605 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.
2606 Voor de volledige behandelingsmogelijkheden per stadium, klik [hier](#) voor de richtlijn Wekedelentumoren
2607 en [hier](#) voor de richtlijn Beentumoren.

2608

2609 *Chirurgische behandeling*

2610 Chirurgische behandeling leidt niet tot verlies van ovariële functie.

2611

2612 *Radiotherapie*

2613 Er is een rol voor radiotherapie bij wekedelentumoren. Radiotherapie kan zowel pre- als postoperatief
2614 worden gegeven. Indien vooraf goed in te schatten is er een voorkeur voor pre-operatieve radiotherapie
2615 in verband met de te verwachten geringere toxiciteit met een lagere dosis (50 Gy) en kleinere
2616 bestralingsvelden ten opzichte van postoperatieve radiotherapie (60-70Gy).

2617 De rol van radiotherapie bij beentumoren is over het algemeen beperkt.

2618 De kans op een voldragen zwangerschap hangt af van de locatie van de tumor, leeftijd van patiënte en
2619 de daarmee samenhangende dosis op de ovaria en de uterus en moet, indien van toepassing,
2620 individueel worden bepaald. Het is aannemelijk dat radiotherapie waarbij de ovaria in het
2621 bestralingsveld liggen en de dosis > 10 Gy is, gepaard gaat met een aanzienlijke kans op premature
2622 menopauze, maar ook bij lagere doses is het risico beduidend. In het algemeen zullen de ovaria 3 cm
2623 buiten het bestralingsveld geplaatst moeten worden, om de ovariële functie te kunnen behouden (zie
2624 [Risicopredictie – Gonadotoxiciteit radiotherapie en Ovariopexie en ovariumtransplantatie](#)). Bij een dosis
2625 van 40 Gy of minder op de uterus zijn zwangerschappen, leidend tot de geboorte van een levend,

- 2626 gezond kind beschreven (zie [Risicopredictie - Gonadotoxiciteit radiotherapie](#)).
- 2627
- 2628 Systemische therapie
- 2629 Bij bot- en wekedelentumoren toegepaste chemotherapeutica zijn onder andere: ifosfamide,
- 2630 gemcitabine, cyclofosfamide, dacarbazine (DTIC), doxorubicine, docetaxel, etoposide, e vincristine en
- 2631 trabectedin. Met name ifosfamide en cyclofosfamide geven een verhoogde kans op verlies van ovariële
- 2632 functie (zie [Risicopredictie – Gonadotoxiciteit systemische therapie](#)). Ook doelgerichte middelen als
- 2633 pazopanib worden toegepast. Het merendeel van de systemische therapie wordt ingezet bij recidief of
- 2634 gemetastaseerde ziekte, maar combinatiechemotherapie wordt toegepast bij de primaire behandeling
- 2635 van bottumoren en Ewingsaroom. In deze situaties is er zeker risico op ovarieel falen.
- 2636
- 2637 Anticonceptie
- 2638 Het optreden van een zwangerschap tijdens de behandeling is niet gewenst. Ten tijde van de
- 2639 behandeling dient daarom adequate anticonceptie te worden gebruikt.
- 2640
- 2641 Counseling
- 2642 De werkgroep is van mening dat vroeg in het behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de
- 2643 gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet
- 2644 worden ([zie Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening](#)).
- 2645 Mogelijke interventies bescherming ovariële functie
- 2646 De werkgroep is van mening dat de volgende interventies mogelijk van toepassing zijn:
- 2647 Ter voorkoming van functieverlies door bekkenbestraling kunnen de ovaria ruim (ten minste 3 cm)
- 2648 buiten het bestralingsveld geplaatst worden ([zie Ovariopexie en ovariumtransplantatie](#)). Indien aldus de
- 2649 ovariële functie behouden blijft, dient met de gynaecoloog te worden besproken of een spontane
- 2650 conceptie mogelijk is, en, indien dit niet gewenst is, moet anticonceptie worden voorgeschreven.
- 2651 Uitval van de ovariële functie is mogelijk wanneer systemische therapie wordt gegeven. Er is geen
- 2652 bewezen effect van orale anticonceptie of GnRH-analogen ter bescherming van de ovaria tijdens
- 2653 systemische therapie ([zie Protectie van de ovaria - Orale anticonceptie en Protectie van de ovaria –](#)
- 2654 [Ovariële suppressie](#)).
- 2655 Te overwegen interventies die de fertiliteit kunnen behouden zijn spoed-IVF (om embryo's of eicellen in
- 2656 te vriezen) en cryopreservatie van ovarium weefsel. Spoed-IVF heeft de voorkeur indien mogelijk; bij
- 2657 hoog risico op verlies van fertiliteit is cryopreservatie van ovarium weefsel een alternatief ([zie xx](#)).
- 2658 Het uitvoeren van spoed-IVF duurt 2-4 weken en kan dus alleen plaatsvinden wanneer dit oncologisch
- 2659 verantwoord is.
- 2660 Na de antitumorbehandeling zijn er geen contra-indicaties voor hormonale stimulatie en zwangerschap.
- 2661 In het algemeen wordt geadviseerd 1 jaar te wachten voordat zwangerschap wordt nagestreefd.
- 2662 ZIE RISICOTABEL (bijlage – hier [link](#) invoegen)
- 2663 Voor in- en exclusiecriteria wordt verwezen naar [In- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie](#) en de
- 2664 [bijlage](#).
- 2665
- 2666 Bepalen van ovariële reserve
- 2667 Voor mogelijkheden om de ovariële reserve te bepalen wordt verwezen naar [Testen van ovariumfunctie](#)
- 2668 [na oncologische behandeling](#).
- 2669
- 2670 Hormoonsuppletie

2671 Suppletie is gewenst bij verlies van functie van de ovaria (zie [Behandeling overgangsklachten en](#)
2672 [preventie langetermijneffecten POI](#)). Van sommige weke delen tumoren (fibrosarcomen) is echter
2673 bekend dat ze hormonaal gevoelig kunnen zijn. In dat geval kan HST gecontra-indiceerd zijn. Eventueel
2674 kan om die reden een hormoonreceptorbepaling worden gedaan.

2675 **Aanbevelingen**

2676 *Zie tekst onder 'Counseling' en 'Mogelijke interventies bescherming ovariële functie'.*

2677

2678 **Referenties**

2679 Richtlijn Wekedelentumoren

2680 Richtlijn Beentumoren

2681

2682 **6.2 Dermatologie**

2683 **6.2.1 Melanoom**

2684

2685 ***Uitgangsvraag (CB)***

2686 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij de
2687 behandeling van het melanoom?

2688

2689 ***Literatuurbespreking***

2690 Incidentie en prognose

2691 Per jaar wordt in Nederland bij 460 vrouwen tussen 18 en 40 jaar de diagnose melanoom gesteld.

2692 De 5-jaarsoverleving is 96% Uiteraard is dit sterk afhankelijk van type en stadium [Nederlandse
2693 Kankerregistratie 2015].

2694

2695 Behandeling tumor en kans op ovariële functieverlies bij gelokaliseerde ziekte

2696 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.

2697 Voor de volledige behandelingsmogelijkheden per stadium, klik [hier](#) voor de richtlijn melanoom.

2698

2699 *Chirurgie*

2700 Primaire behandeling van het melanoom is chirurgie, waarbij de ovariële functie niet in het geding zal
2701 zijn.

2702

2703 *Radiotherapie*

2704 Radiotherapie is een optie indien om medische of technische redenen operatie niet mogelijk is. Verlies
2705 van ovariële functie zal niet optreden wanneer minimaal een van beide ovaria buiten het bestralingsveld
2706 is gelegen; zie [Risicopredictie – Gonadotoxiciteit radiotherapie](#).

2707

2708 Interventies bescherming ovariële functie bij gelokaliseerde ziekte
2709 Ter voorkoming van functieverlies door bekkenbestraling kunnen de ovaria ruim (tenminste 3 cm) buiten
2710 het bestralingsveld geplaatst worden ([zie Ovariopexie en ovariumtransplantatie](#)). Indien aldus de
2711 ovariële functie behouden blijft, dient met de gynaecoloog te worden besproken of een spontane
2712 conceptie mogelijk is. Indien dit niet gewenst is, moet anticonceptie worden voorgeschreven. Overige
2713 interventies zijn, gezien de aard van de behandeling van melanoom, niet van toepassing.
2714

2715 Behandeling tumor en kans op ovariëel functieverlies bij recidiverende en/of gemetastaseerde ziekte

2716 *Systemische therapie*

2717 Alleen bij uitzondering is er bij gemetastaseerde ziekte plaats voor behandeling met dacarbazine. De
2718 kans op ovariële uitval nadien is zeer gering.

2719 De laatste jaren is er een grote ontwikkeling op het gebied van targeted therapie en immuuntherapie bij
2720 melanomen. BRAF inhibitors, ipilimumab en anti-PD1 therapie behoren tot de standaardtoepassing. Het
2721 effect van deze therapie op de ovaria is niet duidelijk. Gezien de slechte prognose van gemetastaseerd
2722 of recidiverend melanoom is ovariële preservatie waarschijnlijk niet gewenst. Maar bij ipilimumab
2723 worden zeer langdurige (> 10 jaar) aanhoudende complete remissies waargenomen.
2724

2725 Anticonceptie

2726 Tijdens chemotherapie dient adequate anticonceptie te worden gebruikt.
2727

2728 Counseling

2729 De werkgroep is van mening dat vroeg in het behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de
2730 gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet
2731 worden ([zie Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening](#)).
2732

2733 Mogelijke interventies bescherming ovariële functie

2734 De werkgroep is van mening dat de volgende interventies mogelijk van toepassing zijn:

2735 Bij radiotherapie voor het melanoom, waarbij de ovaria in het bestralingsveld liggen, kan een
2736 ovariumtranspositie worden overwogen.

2737 Bij een gemetastaseerd melanoom moet er in een multidisciplinair team en met patiënte afgewogen
2738 worden of fertiliteitsparende therapie geïndiceerd is, gezien de therapie en de prognose.

2739
2740 ZIE RISICOTABEL (bijlage – hier [link](#) invoegen)
2741

2742 Voor in- en exclusiecriteria wordt verwezen naar [In- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie](#) en de
2743 [bijlage](#).

2744
2745 Bepalen van ovariële reserve

2746 Voor mogelijkheden om de ovariële reserve te bepalen wordt verwezen naar [Testen van ovariumfunctie](#)
2747 [na oncologische behandeling](#).
2748

2749 Hormoonsuppletie

2750 Hoewel het melanoom oestrogenreceptors tot expressie kan brengen is er weinig evidence dat
2751 hormoonsuppletie invloed heeft op het beloop van het melanoom [Mackie 1999]. Derhalve is suppletie
2752 niet gecontra-indiceerd en wel gewenst bij verlies van functie van de ovaria ([zie Behandeling](#)
2753 [overgangsklachten en preventie langetermijneffecten POI](#)).

2754 **Referenties**

2755 Richtlijn melanoom

2756 MacKie RM. Pregnancy and exogenous hormones in patients with cutaneous malignant melanoma.

2757 Curr Opin Oncol 1999 Mar; 11(2): 129-31.

2758

2759

2760 **6.2.2 Andere huidtumoren**

2761

2762 ***Uitgangsvraag (CB)***

2763 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij behandeling

2764 van andere huidtumoren?

2765

2766 ***Literatuurbespreking***

2767 Incidentie en prognose

2768 Per jaar wordt in Nederland bij 40 vrouwen tussen de 18 en 40 jaar een huidtumor anders dan een melanoom

2769 vastgesteld. Het betreft vooral basaalcelcarcinomen en plaveiselcelcarcinomen. De 5-jaarsoverleving

2770 van het plaveiselcelcarcinoom is 96%; voor het basaalcelcarcinomen 100%. Uiteraard is dit sterk

2771 afhankelijk van type en stadium [Nederlandse Kankerregistratie 2015].

2772

2773 Behandeling tumor en kans op ovariële functieverlies

2774 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.

2775 Voor de volledige behandelingsmogelijkheden per stadium, klik [hier](#) voor de richtlijn basaalcelcarcinoom

2776 en hier voor de richtlijn plaveiselcelcarcinoom.

2777

2778 *Chirurgische behandeling*

2779 De primaire behandeling van niet melanoom huidtumoren is chirurgie. Hierbij zal de ovariële functie niet

2780 in het geding zijn.

2781 *Radiotherapie*

2782 Lokale radiotherapie wordt soms toegepast op de huidlesies, maar is dan oppervlakkig, zodat de ovaria

2783 gespaard blijven, zie [Risicopredictie – Gonadotoxiciteit radiotherapie](#).

2784

2785 *Systemische therapie*

2786 Bij multipole huidlesies kan gebruik gemaakt worden van chemische exfoliatie of topische

2787 chemotherapie met 5-fluorouracil. Gezien de doseringen en de beperkte systemische resorptie, is de

2788 kans minimaal dat dit de ovariële functie zal beïnvloeden. Adequate anticonceptie dient dan gebruikt te

2789 worden.

2790

2791 Anticonceptie

2792 Indien er een indicatie voor chemotherapie is, dient adequate anticonceptie te worden gebruikt.

2793

2794 Counseling

2795 De werkgroep is van mening dat vroeg in het behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de
2796 gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet
2797 worden ([zie Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening](#)).

2798

2799 Mogelijke interventies bescherming ovariële functie

2800 De werkgroep is van mening dat de volgende interventies mogelijk van toepassing zijn:

2801 Bij huidtumoren anders dan melanoom worden geen ovariële functiepreserverende technieken
2802 toegepast, gezien de lokale behandeling van deze tumoren.

2803 Gemetastaseerde huidtumoren anders dan melanoom zijn zeer zeldzaam. Er moet er in een
2804 multidisciplinair team en met patiënte afgewogen worden of fertiliteitsparende therapie geïndiceerd is,
2805 gezien de therapie en de prognose.

2806 ZIE RISICOTABEL (bijlage – hier [link](#) invoegen)

2807 Voor in- en exclusiecriteria wordt verwezen naar [In- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie](#) en de
2808 [bijlage](#).

2809

2810 Bepalen van ovariële reserve

2811 Niet geïndiceerd.

2812

2813 Hormoonsuppletie

2814 Er zijn geen contra-indicaties voor het geven van hormonale suppletie, maar de verwachting is dat er
2815 geen behandelingsgerelateerde uitval zal plaatsvinden ([zie Behandeling overgangsklachten en](#)
2816 [preventie langetermijneffecten POI](#)).

2817

2818 **Referenties**

2819 Richtlijn basaalcelcarcinoom

2820 Richtlijn plaveiselcelcarcinoom

2821

2822

2823 **6.3 Endocriene tumoren/schildkliercarcinoom**

2824

2825 ***Uitgangsvraag (CB)***

2826 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij de
2827 behandeling van het schildkliercarcinoom?

2828

2829 ***Literatuurbespreking***

2830 Incidentie en prognose

2831 Per jaar wordt in Nederland bij 105 vrouwen tussen 18 en 40 jaar de diagnose schildklier carcinoom
2832 gesteld. De 5-jaarsoverleving is 83%. Uiteraard is dit sterk afhankelijk van het stadium [Nederlandse
2833 Kankerregistratie 2015].
2834
2835 Behandeling tumor en kans op ovarieel functieverlies
2836 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.
2837 Voor de volledige behandelingsmogelijkheden per stadium, [klik hier](#) voor de richtlijn
2838 schildklier carcinoom.

2839 *Chirurgie*
2840 De behandeling van het schildklier carcinoom is over het algemeen primair chirurgisch. Hierbij zal de
2841 ovariële functie niet in het geding zijn.
2842
2843 *Radiotherapie*
2844 Lokale behandeling in de vorm van radioactief jodium wordt veel toegepast in de aanvullende
2845 behandeling op chirurgie. Radioactief jodiumbehandeling heeft geen negatief effect op de
2846 fertiliteit/ovariële functie zie [Risicopredictie – Gonadotoxiciteit radiotherapie](#).
2847
2848 *Systemische therapie*
2849 De bij gemetastaseerde ziekte toegepaste chemotherapie is 5-FU, dacarbazine en streptozotocine,
2850 welke laatste twee middelen een hoge kans op verlies van ovariële functie geven: [zie risicotabel](#)
2851 Daarnaast worden doelgerichte middelen als sorafinib en cabozantinib gebruikt. Gegevens over het
2852 effect op ovariële functie hiervan ontbreken.
2853
2854 Anticonceptie
2855 Tijdens chemotherapie dient adequate anticonceptie te worden gebruikt.
2856
2857 Counseling
2858 De werkgroep is van mening dat vroeg in het behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de
2859 gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet
2860 worden ([zie Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening](#)).
2861
2862 Mogelijke interventies bescherming ovariële functie
2863 De werkgroep is van mening dat de volgende interventies mogelijk van toepassing zijn:
2864 Uitval van de ovariële functie is mogelijk wanneer systemische therapie wordt gegeven. Er is geen
2865 bewezen effect van orale anticonceptie of GnRH-analogen ter bescherming van de ovaria tijdens
2866 systemische therapie ([zie Protectie van de ovaria - Orale anticonceptie en Protectie van de ovaria –](#)
2867 [Ovariële suppressie](#)).

2868 Te overwegen interventies die de fertiliteit kunnen behouden zijn spoed-IVF (om embryo's of eicellen in
2869 te vriezen) en cryopreservatie van ovarium weefsel. Spoed-IVF heeft de voorkeur indien mogelijk; bij
2870 hoog risico op verlies van fertiliteit is cryopreservatie van ovarium weefsel een alternatief ([zie xx](#)).

2871 Het uitvoeren van spoed-IVF duurt 2-4 weken en kan dus alleen plaatsvinden wanneer dit oncologisch
2872 verantwoord is.
2873 Na de antitumorbehandeling zijn er geen contra-indicaties voor hormonale stimulatie en zwangerschap.
2874 In het algemeen wordt geadviseerd 1 jaar te wachten voordat zwangerschap wordt nagestreefd.

2875
2876 ZIE RISICOTABEL (bijlage – hier [link](#) invoegen)

2877
2878 Voor in- en exclusiecriteria wordt verwezen naar [In- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie](#) en de
2879 [bijlage](#).

2880
2881 Bepalen van ovariële reserve

2882 Niet geïndiceerd.

2883

2884 Hormoonsuppletie

2885 Hormoonsuppletie is niet gecontra-indiceerd en wel gewenst bij verlies van functie van de ovaria bij
2886 jonge vrouwen ([zie Behandeling overgangsklachten en preventie langetermijneffecten POI](#)).

2887

2888 **Aanbevelingen**

2889 *Zie tekst onder 'Counseling' en 'Mogelijke interventies bescherming ovariële functie'.*

2890

2891 **Referenties**

2892 Richtlijn schildkliercarcinoom

2893

2894

2895 **6.4 Gastro-enterologie**

2896

2897 **6.4.1 Anuscarcinoom**

2898

2899 ***Uitgangsvraag (CB)***

2900 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij behandeling
2901 van het anuscarcinoom?

2902

2903 ***Literatuurbespreking***

2904 Incidentie en prognose

2905 Per jaar wordt in Nederland bij 3 vrouwen tussen 18 en 40 jaar de diagnose anuscarcinoom gesteld.

2906 De 5-jaarsoverleving is 87%. Uiteraard is dit sterk afhankelijk van type en stadium [Nederlandse

2907 Kankerregistratie 2015].

2908

2909 Behandeling tumor en kans op ovarieel functieverlies

2910 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.

2911 Voor de volledige behandelingsmogelijkheden per stadium, [klik hier](#) voor de richtlijn anuscarcinoom.

2912

2913 *Chirurgie*

2914 De rol van chirurgie is beperkt tot de T1N0-anuscarcinomen < 2cm. Chirurgische behandeling leidt niet
2915 tot verlies van ovariële functie.

2916

2917 *Radiotherapie*

2918 Radiotherapie, meestal in combinatie met chemotherapie, is de behandeling van keuze bij het

2919 anuscarcinoom. Bij tumoren < 1-2 cm kan overwogen worden om alleen lokaal (en niet regionaal) te
2920 bestralen. In die gevallen kan de ovariële functie over het algemeen behouden worden. Bij grotere
2921 tumoren is, door bestraling van de locoregionale lymfeklierstations in het bekken, verlies van ovariële
2922 functie erg groot ([zie Risicopredictie - Gonadotoxiciteit radiotherapie en Ovariopexie en](#)
2923 [ovariumtransplantatie](#)). In het algemeen zullen de ovaria 3 cm buiten het bestralingsveld geplaatst
2924 moeten worden, om de ovariële functie te kunnen behouden. De kans op een voldragen zwangerschap
2925 hangt af van de dosis op de uterus en moet, indien van toepassing, individueel worden bekeken ([zie](#)
2926 [Risicopredictie -Gonadotoxiciteit radiotherapie](#)). Bij een dosis van 40 Gy of minder zijn
2927 zwangerschappen, leidend tot de geboorte van een levend, gezond kind beschreven.

2928
2929 *Systemische therapie*

2930 De bij het anuscarcinoom toegepaste chemotherapeutica zijn 5FU, capecitabine, mitomycine C en
2931 cisplatin. De kans op verlies van ovariële functie na deze chemotherapeutica lijkt klein, hoewel over het
2932 effect van capecitabine op de fertiliteit weinig gegevens bekend zijn ([zie Risicopredictie -](#)
2933 [Gonadotoxiciteit systemische therapie](#)).

2934
2935 *Anticonceptie*

2936 Het optreden van een zwangerschap tijdens de behandeling is niet gewenst. Ten tijde van de
2937 behandeling dient daarom adequate anticonceptie te worden gebruikt.

2938
2939 *Counseling*

2940 De werkgroep is van mening dat vroeg in het behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de
2941 gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet
2942 worden ([zie Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening](#)).

2943
2944 *Mogelijke interventies bescherming ovariële functie*

2945
2946 De werkgroep is van mening dat de volgende interventies mogelijk van toepassing zijn:

2947 Ter voorkoming van functieverlies door bekkenbestraling kunnen de ovaria ruim (ten minste 3 cm)
2948 buiten het bestralingsveld geplaatst worden ([zie Ovariopexie en ovariumtransplantatie](#)). Indien aldus de
2949 ovariële functie behouden blijft, dient met de gynaecoloog te worden besproken of een spontane
2950 conceptie mogelijk is, en, indien dit niet gewenst is, moet anticonceptie worden voorgeschreven.
2951 Uitval van de ovariële functie is mogelijk wanneer systemische therapie wordt gegeven. Er is geen
2952 bewezen effect van orale anticonceptie of GnRH-analogen ter bescherming van de ovaria tijdens
2953 systemische therapie ([zie Protectie van de ovaria - Orale anticonceptie en Protectie van de ovaria –](#)
2954 [Ovariële suppressie](#)).

2955 Te overwegen interventies die de fertiliteit kunnen behouden zijn spoed-IVF (om embryo's of eicellen in
2956 te vriezen) en cryopreservatie van ovarium weefsel. Spoed-IVF heeft de voorkeur indien mogelijk; bij
2957 hoog risico op verlies van fertiliteit is cryopreservatie van ovarium weefsel een alternatief ([zie xx](#)).

2958 Het uitvoeren van spoed-IVF duurt 2-4 weken en kan dus alleen plaatsvinden wanneer dit oncologisch
2959 verantwoord is.

2960 Na de antitumorbehandeling zijn er geen contra-indicaties voor hormonale stimulatie en zwangerschap.
2961 In het algemeen wordt geadviseerd 1 jaar te wachten voordat zwangerschap wordt nagestreefd.

2962
2963 ZIE RISICOTABEL (bijlage – hier [link](#) invoegen)

2964
2965 Voor in- en exclusiecriteria wordt verwezen naar [In- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie](#) en de
2966 [bijlage](#).

- 2967
- 2968 Bepalen van ovariële reserve
- 2969 Voor mogelijkheden om de ovariële reserve te bepalen wordt verwezen naar [Testen van ovariumfunctie](#)
- 2970 [na oncologische behandeling.](#)
- 2971
- 2972 Hormoonsuppletie
- 2973 Suppletie is niet gecontra-indiceerd en wel gewenst bij verlies van functie van de ovaria (zie
- 2974 [Behandeling overgangsklachten en preventie langetermijneffecten POI\).](#)
- 2975
- 2976 **Aanbevelingen**
- 2977 *Zie tekst onder ‘Counseling’ en ‘Mogelijke interventies bescherming ovariële functie’.*
- 2978
- 2979 **Referenties**
- 2980 Richtlijn anuscarcinoom
- 2981
- 2982 **6.4.2 Colorectaal carcinoom**
- 2983
- 2984 ***Uitgangsvraag (CB)***
- 2985 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij de
- 2986 behandeling van het colorectaal carcinoom?
- 2987
- 2988 **Literatuurbespreking**
- 2989 Incidentie en prognose
- 2990 Per jaar wordt in Nederland bij 75 vrouwen tussen 18 en 40 jaar de diagnose colorectaal carcinoom
- 2991 gesteld.
- 2992 De 5-jaarsoverleving is 66%. Uiteraard is dit sterk afhankelijk van type en stadium [Nederlandse
- 2993 Kankerregistratie 2015].
- 2994
- 2995 Behandeling tumor en kans op ovarieel functieverlies
- 2996 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.
- 2997 Voor de volledige behandelingsmogelijkheden per stadium, klik [hier](#) voor de richtlijn colorectaal
- 2998 carcinoom.
- 2999
- 3000 **Chirurgie**
- 3001 Primaire behandeling van het colorectaal carcinoom is chirurgie. Chirurgische behandeling leidt niet tot
- 3002 verlies van ovariële functie.
- 3003
- 3004 **Radiotherapie**
- 3005 Patiënten met een coloncarcinoom krijgen in de curatieve setting over het algemeen geen bestraling.
- 3006 De enige uitzondering is in geval van oligometastase(n) in long of lever, die niet geresecteerd kunnen
- 3007 worden. In deze gevallen kan stereotactische bestraling worden overwogen. Bij stereotactische
- 3008 bestraling van een lever- of longmetastase wordt de ovariële functie niet bedreigd.
- 3009 Patiënten met een intermediair of hoog risico en lokaal vergevorderd rectumcarcinoom komen vaak in
- 3010 aanmerking voor neoadjuvante radiotherapie, al dan niet gecombineerd met chemotherapie, gevolgd
- 3011 door chirurgie (TME).
- 3012 Bij hoog-risicopatiënten wordt een radiotherapieschema met een dosis van 45-50 Gy gegeven. Bij
- 3013 intermediair-risicopatiënten wordt een kortdurende preoperatieve bestraling (25 Gy in fracties van 5 Gy)

3014 gegeven. In beide situaties wordt de ovariële functie bedreigd en dienen, indien gewenst, de ovaria
3015 verplaatst te worden (zie [Ovariopexie en ovariumtransplantatie](#)). In het algemeen zullen de ovaria 3 cm
3016 buiten het bestralingsveld geplaatst moeten worden, om de ovariële functie te kunnen behouden. De
3017 kans op een voldragen zwangerschap hangt af van de dosis op de uterus en moet, indien van
3018 toepassing, individueel worden bekeken (zie [Risicopredictie - Gonadotoxiciteit radiotherapie](#)).
3019 Afhankelijk van de lokatie en het stadium van de tumor en de ligging van de uterus, kan bij een korte
3020 voorbestraling de uterus mogelijk voldoende gespaard worden. Bij een dosis van 40 Gy of minder zijn
3021 zwangerschappen, leidend tot de geboorte van een levend, gezond kind beschreven. Bij een lange
3022 voorbestraling is over het algemeen de uterus onvoldoende te sparen, zie ook [Risicopredictie -](#)
3023 [Gonadotoxiciteit radiotherapie](#)).

3024 3025 *Systemische therapie*

3026 De bij het colorectaal toegepaste chemotherapeutica zijn capecitabine, 5 FU, oxaliplatin, leucovorin en
3027 irinotecan. Er is een redelijke kans op verlies van ovariële functie bij gebruik van deze
3028 chemotherapeutica in combinatie (bijvoorbeeld FOLFOX). Bij monotherapie 5FU is de kans zeer gering
3029 (zie [Risicopredictie Gonadotoxiciteit systemische therapie](#)). Over de invloed van toevoeging van (direct
3030 of indirect) angiogeneseremmende middelen als bevacuzimab of EGFR-remmers als cetuximab en
3031 panitumumab op de ovariële functie is weinig bekend. Wel lijkt bevacuzimab een redelijke kans op
3032 amenorrhoe te geven; het effect op de fertiliteit is echter niet bekend (zie [Risicopredictie](#)
3033 [Gonadotoxiciteit systemische therapie](#)).

3034 3035 Anticonceptie

3036 Het optreden van een zwangerschap tijdens de behandeling is niet gewenst. Ten tijde van de
3037 behandeling dient daarom adequate anticonceptie te worden gebruikt.

3038 3039 Counseling

3040 De werkgroep is van mening dat vroeg in het behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de
3041 gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet
3042 worden (zie [Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening](#)).

3043 3044 Mogelijke interventies bescherming ovariële functie

3045 De werkgroep is van mening dat de volgende interventies mogelijk van toepassing zijn:

3046 Ter voorkoming van functieverlies door bekkenbestraling kunnen de ovaria ruim (ten minste 3 cm)
3047 buiten het bestralingsveld geplaatst worden (zie [Ovariopexie en ovariumtransplantatie](#)). Indien aldus de
3048 ovariële functie behouden blijft, dient met de gynaecoloog te worden besproken of een spontane
3049 conceptie mogelijk is, en, indien dit niet gewenst is, moet anticonceptie worden voorgeschreven.
3050 Uitval van de ovariële functie is mogelijk wanneer systemische therapie wordt gegeven. Er is geen
3051 bewezen effect van orale anticonceptie of GnRH-analogen ter bescherming van de ovaria tijdens
3052 systemische therapie (zie [Protectie van de ovaria - Orale anticonceptie en Protectie van de ovaria –](#)
3053 [Ovariële suppressie](#)).

3054 Te overwegen interventies die de fertiliteit kunnen behouden zijn spoed-IVF (om embryo's of eicellen in
3055 te vriezen) en cryopreservatie van ovarium weefsel. Spoed-IVF heeft de voorkeur indien mogelijk; bij
3056 hoog risico op verlies van fertiliteit is cryopreservatie van ovarium weefsel een alternatief (zie [xx](#)).

3057 Het uitvoeren van spoed-IVF duurt 2-4 weken en kan dus alleen plaatsvinden wanneer dit oncologisch
3058 verantwoord is.

3059 Na de antitumorbehandeling zijn er geen contra-indicaties voor hormonale stimulatie en zwangerschap.
3060 In het algemeen wordt geadviseerd 1 jaar te wachten voordat zwangerschap wordt nagestreefd.

3061
3062 ZIE RISICOTABEL (bijlage – hier [link](#) invoegen)

3063

3064 Voor in- en exclusiecriteria wordt verwezen naar [In- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie](#) en de
3065 [bijlage](#).

3066

3067 Bepalen van ovariële reserve

3068 Voor mogelijkheden om de ovariële reserve te bepalen wordt verwezen naar [Testen van ovariumfunctie](#)
3069 [na oncologische behandeling](#).

3070

3071 Hormoonsuppletie

3072 Suppletie is niet gecontra-indiceerd en wel gewenst bij verlies van functie van de ovaria (zie
3073 [Behandeling overgangsklachten en preventie langetermijneffecten POI](#)).

3074

3075 **Aanbevelingen**

3076 *Zie tekst onder 'Counseling' en 'Mogelijke interventies bescherming ovariële functie'.*

3077

3078 **Referenties**

3079 Richtlijn colorectaal carcinoom

3080

3081

3082 **6.4.3 Lever- en galweg carcinoom**

3083

3084 ***Uitgangsvraag (CB)***

3085 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij de
3086 behandeling van het lever- en intrahepatische galwegcarcinoom?

3087

3088 **Literatuurbespreking**

3089 Incidentie en prognose

3090 Per jaar wordt in Nederland bij 5 vrouwen tussen 18 en 40 jaar de diagnose lever- of intrahepatisch
3091 galwegcarcinoom gesteld. De 5-jaarsoverleving is 36%. Uiteraard is dit sterk afhankelijk van type en
3092 stadium [Nederlandse Kankerregistratie 2015].

3093

3094 Behandeling tumor en kans op ovariële functieverlies

3095 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.

3096 Voor de volledige behandelmogelijkheden per stadium, klik [hier](#) voor de richtlijn Hepatocellulair
3097 carcinoom (HCC) en [hier](#) voor de richtlijn Galweg-en galblaascarcinoom.

3098

3099 **Chirurgie**

3100 Primaire behandeling van het hepatocellulair en galwegcarcinoom is chirurgie. Chirurgische
3101 behandeling leidt niet tot verlies van ovariële functie.

3102

3103 **Radiotherapie**

3104 Patiënten met een hepatocellulair carcinoom krijgen in principe geen radiotherapie. Alleen bij
3105 irresectabele tumoren kan stereotactische radiotherapie (bij voorkeur in studieverband) worden
3106 overwogen. Sommige patiënten met een galwegcarcinoom komen in aanmerking voor pre- of
3107 postoperatieve radiotherapie. In beide situaties wordt de ovariële functie niet bedreigd. Zie ook

3108 [Risicopredictie – Gonadotoxiciteit radiotherapie](#).

- 3109
- 3110 *Systemische therapie*
- 3111 In curatieve setting wordt zowel bij het HCC als bij het galweg- en galblaascarcinoom in principe geen
- 3112 (neo)adjuvante chemotherapie gegeven.
- 3113 Chemotherapie en doelgerichte therapie wordt wel bij gemetastaseerde ziekte toegepast, maar in deze
- 3114 situaties zal gezien de prognose ovariële preservatie niet op de voorgrond staan.
- 3115
- 3116 Anticonceptie
- 3117 Het optreden van een zwangerschap tijdens de behandeling is niet gewenst. Ten tijde van de
- 3118 behandeling dient daarom adequate anticonceptie te worden gebruikt.
- 3119
- 3120 Counseling
- 3121 De werkgroep is van mening dat vroeg in het behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de
- 3122 gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet
- 3123 worden ([zie Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening](#)).
- 3124
- 3125 Mogelijke interventies bescherming ovariële functie
- 3126 Bij gemetastaseerde ziekte zal gezien de prognose ovariële preservatie niet op de voorgrond staan..
- 3127
- 3128 Bepalen van ovariële reserve
- 3129 Voor mogelijkheden om de ovariële reserve te bepalen wordt verwezen naar [Testen van ovariumfunctie](#)
- 3130 [na oncologische behandeling](#).
- 3131
- 3132 Hormoonsuppletie
- 3133 Suppletie is niet gecontra-indiceerd ([zie Behandeling overgangsklachten en preventie](#)
- 3134 [langetermijneffecten POI](#)).
- 3135
- 3136 **Aanbevelingen**
- 3137
- 3138 *Zie tekst onder 'Counseling' en 'Mogelijke interventies bescherming ovariële functie'.*
- 3139
- 3140 **Referenties**
- 3141 Richtlijn Hepatocellulair carcinoom
- 3142
- 3143 Richtlijn Galweg-en Galblaascarcinoom
- 3144
- 3145
- 3146 **6.4.4 Gastro-intestinale stromatumor (GIST)**
- 3147
- 3148 ***Uitgangsvraag (CB)***
- 3149 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij de
- 3150 behandeling van een gastrointestinale stromatumor (GIST)?
- 3151
- 3152 ***Literatuurbespreking***

3153 Incidentie en prognose

3154 Per jaar wordt in Nederland bij 4 vrouwen tussen 18 en 40 jaar de diagnose gastrointestinale stromatumor gesteld.

3155 De 5-jaarsoverleving is 79%. Uiteraard is dit sterk afhankelijk van type en stadium [Nederlandse

3156 Kankerregistratie 2015].

3157

3158 Behandeling tumor en kans op ovarieel functieverlies

3159 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.

3160 Voor de volledige behandelingsmogelijkheden per stadium, [klik hier](#) voor de richtlijn Gastrointestinale

3161 tumoren.

3162

3163 *Chirurgie*

3164 Primaire behandeling van een GIST is chirurgie. Chirurgische behandeling leidt niet tot verlies van

3165 ovariële functie.

3166

3167 *Radiotherapie*

3168 Patiënten met een GIST komen niet in aanmerking voor radiotherapie.

3169

3170 *Systemische therapie*

3171 Zowel in neo-adjuvante als adjuvante setting wordt imatinib en soms sunitinib voorgeschreven. Er zijn te

3172 weinig data bekend over het effect hiervan op de ovariële functie, [zie tabel](#).

3173

3174 Anticonceptie

3175 Het optreden van een zwangerschap tijdens de behandeling is niet gewenst. Ten tijde van de

3176 behandeling dient daarom adequate anticonceptie te worden gebruikt.

3177

3178 Counseling

3179 De werkgroep is van mening dat vroeg in het behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de

3180 gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet

3181 worden ([zie Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening](#)).

3182

3183 Mogelijke interventies bescherming ovariële functie

3184 De werkgroep is van mening dat de volgende interventies mogelijk van toepassing zijn:

3185

3186 Uitval van de ovariële functie is mogelijk wanneer systemische therapie wordt gegeven. Er is geen

3187 bewezen effect van orale anticonceptie of GnRH-analogen ter bescherming van de ovaria tijdens

3188 systemische therapie ([zie Protectie van de ovaria - Orale anticonceptie en Protectie van de ovaria –](#)

3189 [Ovariële suppressie](#)).

3190 Te overwegen interventies die de fertiliteit kunnen behouden zijn spoed-IVF (om embryo's of eicellen in

3191 te vriezen) en cryopreservatie van ovarium weefsel. Spoed-IVF heeft de voorkeur indien mogelijk; bij

3192 hoog risico op verlies van fertiliteit is cryopreservatie van ovarium weefsel een alternatief ([zie xx](#)).

3193

3194 Het uitvoeren van spoed-IVF duurt 2-4 weken en kan dus alleen plaatsvinden wanneer dit oncologisch

3195 verantwoord is.

3196 Na de antitumorbehandeling zijn er geen contra-indicaties voor hormonale stimulatie en zwangerschap.

3197 In het algemeen wordt geadviseerd 1 jaar te wachten voordat zwangerschap wordt nagestreefd.

3198

3199

3200 ZIE RISICOTABEL (bijlage – hier [link](#) invoegen)

3201

3202 Voor in- en exclusiecriteria wordt verwezen naar [In- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie](#) en de

3203 [bijlage](#).

3202
3203 Bepalen van ovariële reserve
3204 Voor mogelijkheden om de ovariële reserve te bepalen wordt verwezen naar [Testen van ovariumfunctie](#)
3205 [na oncologische behandeling.](#)

3206
3207 Hormoonsuppletie
3208 Suppletie is niet gecontra-indiceerd ([zie Behandeling overgangsklachten en preventie](#)
3209 [langetermijneffecten POI\).](#)

3210
3211 **Aanbevelingen**
3212 *Zie tekst onder 'Counseling' en 'Mogelijke interventies bescherming ovariële functie'.*

3213
3214 **Referenties**
3215 Richtlijn Gastrointestinale tumoren
3216
3217

3218 **6.4.5 Oesofagus- en maagcarcinoom**

3219
3220 ***Uitgangsvraag (CB)***
3221 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij de
3222 behandeling van het oesofagus- en maagcarcinoom?

3223
3224
3225 ***Literatuurbespreking***
3226 Incidentie en prognose
3227 Per jaar wordt in Nederland bij 18 vrouwen tussen 18 en 40 jaar de diagnose oesofagus- of
3228 maagcarcinoom gesteld. De 5-jaarsoverleving is 33%. Uiteraard is dit sterk afhankelijk van type en
3229 stadium [Nederlandse Kankerregistratie 2015].

3230
3231 Behandeling tumor en kans op ovariële functieverlies
3232 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.
3233 Voor de volledige behandelingsmogelijkheden per stadium, [klik hier](#) voor de richtlijn
3234 Oesofaguscarcinoom en [hier](#) voor de richtlijn Maagcarcinoom

3235
3236 ***Chirurgie***
3237 Chirurgische behandeling leidt niet tot verlies van ovariële functie.

3238
3239 ***Radiotherapie***
3240 Zowel patiënten met een resectabel als irresectabel oesofagus carcinoom krijgen neo-adjuvante,
3241 danwel definitieve radiotherapie, in principe in combinatie met chemotherapie (uitgezonderd T1N0
3242 tumoren). Radiotherapie heeft in de behandeling van maagcarcinoom in principe geen rol. Alleen in
3243 studie verband wordt adjuvante (chemo)radiotherapie worden gegeven. Zowel bij bestraling van het
3244 oesofagus- als het maagcarcinoom wordt de ovariële functie niet bedreigd. Zie ook [Risicopredictie –](#)
3245 [Gonadotoxiciteit radiotherapie.](#)

3246
3247 ***Systemische therapie***
3248 Bij het oesofaguscarcinoom toegepaste chemotherapeutica zijn: carboplatin, paclitaxel en cisplatin. Bij
3249 het maagcarcinoom toegepaste chemotherapeutica zijn: capecitabine, oxaliplatin, cisplatin en
3250 epirubicine. De kans op verlies van ovariële functie na deze chemotherapeutica in combinatie is
3251 onbekend, maar aangezien bij monotherapie wel een redelijk risico beschreven is, zal dit bij combinatie

- 3252 therapie ook te verwachten zijn: [zie risicotabel](#). Bij monotherapie 5FU is de kans zeer gering ([zie](#)
3253 [Risicopredictie - Gonadotoxiciteit systemische therapie](#)).
- 3254 Anticonceptie
- 3255 Het optreden van een zwangerschap tijdens de behandeling is niet gewenst. Ten tijde van de
3256 behandeling dient daarom adequate anticonceptie te worden gebruikt.
- 3257
- 3258 Counseling
- 3259 De werkgroep is van mening dat vroeg in het behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de
3260 gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet
3261 worden ([zie Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening](#)).
- 3262
- 3263 Mogelijke interventies bescherming ovariële functie
- 3264 De werkgroep is van mening dat de volgende interventies mogelijk van toepassing zijn:
- 3265 Uitval van de ovariële functie is mogelijk wanneer systemische therapie wordt gegeven. Er is geen
3266 bewezen effect van orale anticonceptie of GnRH-analogen ter bescherming van de ovaria tijdens
3267 systemische therapie ([zie Protectie van de ovaria - Orale anticonceptie en Protectie van de ovaria –](#)
3268 [Ovariële suppressie](#)).
- 3269 Te overwegen interventies die de fertiliteit kunnen behouden zijn spoed-IVF (om embryo's of eicellen in
3270 te vriezen) en cryopreservatie van ovarium weefsel. Spoed-IVF heeft de voorkeur indien mogelijk; bij
3271 hoog risico op verlies van fertiliteit is cryopreservatie van ovarium weefsel een alternatief ([zie xx](#)).
- 3272 Het uitvoeren van spoed-IVF duurt 2-4 weken en kan dus alleen plaatsvinden wanneer dit oncologisch
3273 verantwoord is.
- 3274 Na de antitumorbehandeling zijn er geen contra-indicaties voor hormonale stimulatie en zwangerschap.
3275 In het algemeen wordt geadviseerd 1 jaar te wachten voordat zwangerschap wordt nagestreefd.
- 3276
- 3277 ZIE RISICOTABEL (bijlage – hier [link](#) invoegen)
- 3278
- 3279 Voor in- en exclusiecriteria wordt verwezen naar [In- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie](#) en de
3280 [bijlage](#).
- 3281
- 3282 Bepalen van ovariële reserve
- 3283 Voor mogelijkheden om de ovariële reserve te bepalen wordt verwezen naar het [Testen van](#)
3284 [ovariumfunctie na oncologische behandeling](#).
- 3285
- 3286 Hormoonsuppletie
- 3287 Suppletie is niet gecontra-indiceerd ([zie Behandeling overgangsklachten en preventie](#)
3288 [langetermijneffecten POI](#)).
- 3289
- 3290 **Aanbevelingen**
- 3291 *Zie tekst onder 'Counseling' en 'Mogelijke interventies bescherming ovariële functie'.*
- 3292
- 3293 **Referenties**
- 3294 Richtlijn Oesofaguscarcinoom
- 3295 Richtlijn Maagcarcinoom

3296
3297

3298 **6.4.6 Pancreascarcinoom**

3299

3300 ***Uitgangsvraag (CB)***

3301 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij de
3302 behandeling van het pancreascarcinoom?

3303

3304 ***Literatuurbespreking***

3305 Incidentie en prognose

3306 Per jaar wordt in Nederland bij 9 vrouwen tussen 18 en 40 jaar de diagnose pancreascarcinoom gesteld.

3307 De 5-jaarsoverleving is 7%. Uiteraard is dit sterk afhankelijk van type en stadium [Nederlandse

3308 Kankerregistratie 2015].

3309

3310 Behandeling tumor en kans op ovariële functieverlies

3311 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.

3312 Voor de volledige behandelingsmogelijkheden per stadium, [klik hier](#) voor de richtlijn

3313 Pancreascarcinoom.

3314

3315 *Chirurgie*

3316 Primaire behandeling van een pancreascarcinoom is chirurgie. Chirurgische behandeling leidt niet tot
3317 verlies van ovariële functie, tenzij de tumor in de cervix is gelokaliseerd.

3318

3319 *Radiotherapie*

3320 Sommige patiënten krijgen pre-operatieve chemoradiatie, al dan niet in studieverband, met name in het
3321 geval van borderline resectabele tumoren. Radiotherapie heeft in principe geen rol in postoperatieve
3322 setting. Zie ook [Risicopredictie – Gonadotoxiciteit radiotherapie](#).

3323

3324 *Systemische therapie*

3325 Chemotherapie kan zowel pre-operatief gegeven worden, met name als radiosensitizer bij

3326 radiotherapie, als in post-operatieve setting bij prognostisch ongunstige factoren. De bij het pancreas

3327 toegepaste chemotherapeutica zijn gemcitabine, cisplatin, 5-FU en leucovorin, paclitaxel en cisplatin.

3328

3329 De kans op verlies van ovariële functie na deze chemotherapeutica in combinatie is onbekend, maar
3330 aangezien bij monotherapie wel een redelijk risico beschreven is, zal dit bij combinatie therapie ook te

3331 verwachten zijn: [zie risicotabel](#). Bij monotherapie 5FU is de kans zeer gering ([zie Risicopredictie -](#)

3332 [Gonadotoxiciteit systemische therapie](#)).

3333

3334 Anticonceptie

3335 Het optreden van een zwangerschap tijdens de behandeling is niet gewenst. Ten tijde van de
3336 behandeling dient daarom adequate anticonceptie te worden gebruikt.

3337

3338 Counseling

3339 De werkgroep is van mening dat vroeg in het behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de
3340 gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet
3341 worden ([zie Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening](#)).

3342

3342 Mogelijke interventies bescherming ovariële functie

- 3343 De werkgroep is van mening dat de volgende interventies mogelijk van toepassing zijn:
- 3344 Uitval van de ovariële functie is mogelijk wanneer systemische therapie wordt gegeven. Er is geen
3345 bewezen effect van orale anticonceptie of GnRH-analogen ter bescherming van de ovaria tijdens
3346 systemische therapie (zie [Protectie van de ovaria - Orale anticonceptie en Protectie van de ovaria –](#)
3347 [Ovariële suppressie](#)).
- 3348 Te overwegen interventies die de fertiliteit kunnen behouden zijn spoed-IVF (om embryo's of eicellen in
3349 te vriezen) en cryopreservatie van ovarium weefsel. Spoed-IVF heeft de voorkeur indien mogelijk; bij
3350 hoog risico op verlies van fertiliteit is cryopreservatie van ovarium weefsel een alternatief (zie xx).
- 3351 Het uitvoeren van spoed-IVF duurt 2-4 weken en kan dus alleen plaatsvinden wanneer dit oncologisch
3352 verantwoord is.
- 3353 Na de antitumorbehandeling zijn er geen contra-indicaties voor hormonale stimulatie en zwangerschap.
3354 In het algemeen wordt geadviseerd 1 jaar te wachten voordat zwangerschap wordt nagestreefd.
- 3355
- 3356 ZIE RISICOTABEL (bijlage – hier [link](#) invoegen)
- 3357
- 3358 Voor in- en exclusiecriteria wordt verwezen naar [In- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie](#) en de
3359 [bijlage](#).
- 3360
- 3361 Bepalen van ovariële reserve
- 3362 Voor mogelijkheden om de ovariële reserve te bepalen wordt verwezen naar [Testen van ovariumfunctie](#)
3363 [na oncologische behandeling](#).
- 3364
- 3365 Hormoonsuppletie
- 3366 Suppletie is niet gecontra-indiceerd ([zie Behandeling overgangsklachten en preventie](#)
3367 [langetermijneffecten POI](#)).
- 3368
- 3369 **Aanbevelingen**
- 3370 *Zie tekst onder 'Counseling' en 'Mogelijke interventies bescherming ovariële functie'.*
- 3371
- 3372 **Referenties**
- 3373 Richtlijn Pancreascarcinoom
- 3374
- 3375
- 3376 **6.4.7 Neuro-endocriene tumor (NET)**
- 3377
- 3378 ***Uitgangsvraag (CB)***
- 3379 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij de
3380 behandeling van een neuro-endocriene tumor (NET)?
- 3381
- 3382 ***Literatuurbespreking***
- 3383 Incidentie en prognose

3384 Per jaar wordt in Nederland Nederland bij 10 vrouwen 18 en 40 jaar de diagnose neuro-endocriene tumor (NET)
3385 De 5-jaarsoverleving van NET is 96%. Uiteraard is dit sterk afhankelijk van type en stadium
3386 [Nederlandse Kankerregistratie 2015].

3387
3388 De prognose in geval van een gelokaliseerde NET is goed. De afgelopen decennia zijn met name de
3389 overlevingskansen van patiënten met een op afstand gemetastaseerde NET verbeterd: de 5-
3390 jaarsoverleving is gestegen tot ongeveer 50%. De 5-jaars overleving voor de gehele groep was 96% in
3391 de periode van 2008-2012.

3392 De zeer zeldzaam voorkomend extrapulmonale hooggradig neuro-endocriene carcinomen (NEC)
3393 hebben een slechte prognose.

3394
3395 Behandeling tumor en kans op ovariëel functieverlies

3396 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.
3397 Voor de volledige behandelingsmogelijkheden per stadium, [klik hier](#) voor de richtlijn Neuro-endocriene
3398 tumoren.

3399
3400 *Chirurgie*

3401 Primaire behandeling van een NET is chirurgie. Chirurgische behandeling leidt niet tot verlies van
3402 ovariële functie, tenzij de tumor in de cervix is gelokaliseerd.

3403
3404 *Radiotherapie*

3405 Patiënten met een NET komen in principe niet in aanmerking voor uitwendige radiotherapie, maar wel
3406 voor lutetium-octreaat. Patiënten met een hooggradige neuro-endocrien carcinoom (NEC) komen soms
3407 in aanmerking voor (chemo) radiotherapie, afhankelijk van de lokalisatie van de tumor en de
3408 mogelijkheid van chirurgie. Afhankelijk van de tumorlokalisatie wordt daarbij mogelijk de ovariële functie
3409 bedreigd, met name als deze uitgaat van een tumor in het kleine bekken ([zie Risicopredictie](#)
3410 [Gonadotoxiciteit radiotherapie](#)).

3411
3412 *Systemische therapie*

3413 Er is geen plaats voor chemotherapie bij de behandeling van een NET, wel worden bij recidief of
3414 gemetastaseerde ziekte VEGF-remmers en everolimus gegeven. Het effect hiervan op de ovariële
3415 functie is onbekend

3416 Bij het hooggradige NEC toegepaste chemotherapeutica zijn: etoposide en cisplatin. De kans op verlies
3417 van ovariële functie na deze chemotherapeutica is klein ([zie Risicopredictie - Gonadotoxiciteit](#)
3418 [systemische therapie](#)).

3419
3420 *Anticonceptie*

3421 Het optreden van een zwangerschap tijdens de behandeling is niet gewenst. Ten tijde van de
3422 behandeling dient daarom adequate anticonceptie te worden gebruikt.

3423
3424 *Counseling*

3425 De werkgroep is van mening dat vroeg in het behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de
3426 gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet
3427 worden ([zie Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening](#)).

3428
3429 Mogelijke interventies bescherming ovariële functie

3430 De werkgroep is van mening dat de volgende interventies mogelijk van toepassing zijn:

3431 Ter voorkoming van functieverlies door bekkenbestraling kunnen de ovaria ruim (ten minste 3 cm)
3432 buiten het bestralingsveld geplaatst worden ([zie Ovariopexie en ovariumtransplantatie](#)). Indien aldus de
3433 ovariële functie behouden blijft, dient met de gynaecoloog te worden besproken of een spontane
3434 conceptie mogelijk is, en, indien dit niet gewenst is, moet anticonceptie worden voorgeschreven.

- 3435 Uitval van de ovariële functie is mogelijk wanneer systemische therapie wordt gegeven. Er is geen
3436 bewezen effect van orale anticonceptie of GnRH-analogen ter bescherming van de ovaria tijdens
3437 systemische therapie (zie [Protectie van de ovaria - Orale anticonceptie en Protectie van de ovaria –](#)
3438 [Ovariële suppressie](#)).
- 3439 Te overwegen interventies die de fertiliteit kunnen behouden zijn spoed-IVF (om embryo's of eicellen in
3440 te vriezen) en cryopreservatie van ovarium weefsel. Spoed-IVF heeft de voorkeur indien mogelijk; bij
3441 hoog risico op verlies van fertiliteit is cryopreservatie van ovarium weefsel een alternatief (zie xx).
- 3442 Het uitvoeren van spoed-IVF duurt 2-4 weken en kan dus alleen plaatsvinden wanneer dit oncologisch
3443 verantwoord is.
- 3444 Na de antitumorbehandeling zijn er geen contra-indicaties voor hormonale stimulatie en zwangerschap.
3445 In het algemeen wordt geadviseerd 1 jaar te wachten voordat zwangerschap wordt nagestreefd.
- 3446
- 3447 ZIE RISICOTABEL (bijlage – hier [link](#) invoegen)
- 3448
- 3449 Voor in- en exclusiecriteria wordt verwezen naar [In- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie](#) en de
3450 [bijlage](#).
- 3451
- 3452 Bepalen van ovariële reserve
- 3453 Voor mogelijkheden om de ovariële reserve te bepalen wordt verwezen naar [Testen van ovariumfunctie](#)
3454 [na oncologische behandeling](#).
- 3455
- 3456 Hormoonsuppletie
- 3457 Suppletie is niet gecontra-indiceerd (zie [Behandeling overgangsklachten en preventie](#)
3458 [langetermijneffecten POI](#)).
- 3459
- 3460 **Aanbevelingen**
- 3461 *Zie tekst onder 'Counseling' en 'Mogelijke interventies bescherming ovariële functie'.*
- 3462
- 3463 **Referenties**
- 3464 Richtlijn Neuro-endocriene tumoren
- 3465
- 3466
- 3467 **6.5 Gynaecologie**
- 3468 **6.5.1 Cervixcarcinoom**
- 3469 ***Uitgangsvraag (CB)***
- 3470 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij de
3471 behandeling van het cervixcarcinoom?
- 3472

3473 **Literatuurbespreking**

3474 Incidentie en prognose

3475 Per jaar wordt in Nederland bij 230 vrouwen tussen 18 en 40 jaar de diagnose cervixcarcinoom gesteld.
3476 De 5-jaarsoverleving is 90% Uiteraard is dit sterk afhankelijk van type en stadium [Nederlandse
3477 Kankerregistratie 2015].
3478

3479 Behandeling tumor en kans op ovarieel functieverlies

3480 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.
3481 Voor de volledige behandelingsmogelijkheden per stadium, [klik hier](#) voor de richtlijn cervixcarcinoom.

3482

3483 *Chirurgie*

3484 Chirurgie is een belangrijk onderdeel van de behandeling van vroeg-stadium cervixcarcinomen. Soms
3485 kan bij wens tot behoud van fertiliteit volstaan worden met een lokale excisie en zo nodig pelviene
3486 lymfeklierdissectie. Indien besloten wordt om een radicale (vaginale of abdominale) trachelectomie met
3487 lymfeklierdissectie te doen, kan ook de fertiliteit behouden worden. Na een trachelectomie zijn de
3488 zwangerschapskansen rond de 60-70%. Het risico op vroeggeboorte is verhoogd (20%) en een sectio
3489 caesarea is altijd noodzakelijk [Boss 2005, Pareja 2013].

3490 Vaak is een radicale uterus extirpatie met pelviene lymfeklierdissectie noodzakelijk, waarbij in principe
3491 de ovaria gespaard worden [Disaia 2002]. Hierna is het niet meer mogelijk om zwanger te worden, maar
3492 omdat de ovariële functie intact blijft, is hoog-technologisch draagmoederschap wel nog mogelijk. Indien
3493 er toch adjuvante radiotherapie moet volgen na initiële operatie, kunnen ter behoud van ovariële functie
3494 de ovaria verplaatst worden ([zie Ovariopexie en ovariumtransplantatie](#)). Dit wordt vaak tijdens de
3495 primaire operatie al gedaan. Fertiliteitsparende operaties na pre-operatieve chemotherapie en
3496 abdominale trachelectomie bij tumoren van 2-4 cm moeten nog als experimenteel worden beschouwd,
3497 maar worden wel onderzocht in prospectieve studies [Plante 2013, Schneider 2012]. Het verrichten van
3498 een uterustransplantatie na cervixcarcinoom is beschreven, maar bevindt zich nog in de
3499 onderzoeksfase en de ethische discussie zijn nog volop in gang [Brannstrom 2014].
3500

3501 *Radiotherapie*

3502 Radiotherapie op het kleine bekken leidt tot disfunctie van het endometrium, omdat de uterus
3503 meebestraald wordt. Bij een cervixcarcinoom wordt daarbovenop meestal ook brachytherapie
3504 toegepast, waardoor de vascularisatie en elasticiteit van de uterus verder afneemt. Er is dan geen
3505 zwangerschap mogelijk, waarbij een levensvatbaar kind kan groeien. Bij uitsluitend uitwendige
3506 bestraling is er een dosisafhankelijk effect op de uterus. Tot een dosis van 40 Gy op de uterus zijn nog
3507 zwangerschappen tot een levensvatbare amenorrhoeë beschreven. De ovariële functie bij bestraling
3508 kan wel gespaard worden door verplaatsing van de ovaria ([zie Ovariopexie en ovariumtransplantatie](#)).
3509 Slechts een lage dosis (strooi)straling (3-20 Gy) op de ovaria kan, afhankelijk van de leeftijd van
3510 patiënte, al tot uitval van ovariële functie leiden. Bij een hoog stadium cervixcarcinoom (III en IV) kan de
3511 uterus zeker niet gespaard worden en bestaat er daarnaast een risico op uitbreiding naar de ovaria. De
3512 ovariële en uterusfunctie zullen hierbij dus verloren gaan. Zie ook [Risicopredictie – Gonadotoxiciteit](#)
3513 [radiotherapie](#).

3514

3515 *Systemische therapie.*

3516 Chemotherapie (cisplatin) als radiosensitizer heeft vanwege de dosis een laag tot intermediaire risico op
3517 ovariële uitval, wanneer de ovaria voor de start van de radiotherapie zijn opgehangen (zie
3518 risicotabel). Indien andere systemische middelen zoals carboplatin, taxol en bevacizumab van
3519 toepassing zijn, is er vaak sprake van gemetastaseerde of gerecidiveerde ziekte en staat
3520 fertiliteitspreservatie meestal niet op de voorgrond gezien de slechte prognose (zie In- en
3521 exclusiecriteria en Ethische en juridische aspecten).

3522

3523 Anticonceptie

3524 Het optreden van een zwangerschap tijdens de behandeling is niet gewenst. Ten tijde van de
3525 behandeling van het cervixcarcinoom waarbij de fertiliteit gepreserveerd blijft, is anticonceptie dus
3526 geïndiceerd.

3527

3528 Counseling

3529 De werkgroep is van mening dat vroeg in het behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de
3530 gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet
3531 worden (zie Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening).

3532

3533 Mogelijke interventies bescherming ovariële functie

3534 De werkgroep is van mening dat de volgende interventies mogelijk van toepassing zijn:

3535

3536 Uitval van de ovariële functie is mogelijk wanneer radiotherapie (met chemotherapie) wordt gegeven. Te
3537 overwogen interventies die de ovariële functie kunnen beschermen zijn: transposities van het ovarium
3538 en cryopreservatie van het andere ovarium (zie Cryopreservatie van ovariumweefsel).

3539 Het uitvoeren van spoed-IVF duurt 2-4 weken en kan dus alleen plaatsvinden wanneer dit oncologisch
3540 verantwoord is. De aanwezigheid van een cervixcarcinoom kan een transvaginale punctie voor IVF
3541 onmogelijk of onwenselijk maken. Na de antitumorbehandeling zijn er geen contra-indicaties voor
3542 hormonale stimulatie van een verplaatst ovarium, maar zal wel een draagmoeder nodig zijn door
3543 functieverlies van het endometrium en is hoog-technologisch draagmoederschap geïndiceerd, zie 7.5.1.

3544 GnRH of OAC ter preventie van ovarieel falen hebben geen functie bij de behandeling van het
3545 cervixcarcinoom (zie Protectie van de ovaria – Ovariële suppressie).

3546 Een gynaecologische maligniteit zal altijd behandeling van de voortplantingsorganen betreffen. Daarom
3547 is de werkgroep van mening dat kinderwens of wens tot behoud van de ovarie (en uteriene) functie
3548 van invloed is op de keuze van de behandeling; hierbij is nauw overleg tussen een gynaecoloog met
3549 oncologische expertise en een gynaecoloog met expertise op het gebied van
3550 voortplantingsgeneeskunde noodzakelijk.

3551

3552 ZIE RISICOTABEL (bijlage – hier link invoegen)

3553 Voor in- en exclusiecriteria wordt verwezen naar In- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie en de
3554 bijlage.

3555

3556 Bepalen van ovariële reserve
3557 Voor mogelijkheden om de ovariële reserve te bepalen wordt verwezen naar testen van ovariumfunctie
3558 na oncologische behandeling.

3559
3560 Hormoonsuppletie, zie 7.6
3561 Cervixcarcinomen zijn niet hormoongevoelig. Bij ovariële uitval is hormoonsuppletie niet gecontra-
3562 indiceerd en afhankelijk van de leeftijd wel gewenst (zie Behandeling overgangsklachten en preventie
3563 langetermijneffecten POI).

3564
3565 **Aanbevelingen**
3566 *Zie tekst onder 'Counseling' en 'Mogelijke interventies bescherming ovariële functie'.*

3567
3568 **Referenties**

3569 Richtlijn cervixcarcinoom

3570 Boss EA, van Golde RJ, Beerendonk CC, et al. Pregnancy after radical trachelectomy: a real option?
3571 Gynecol Oncol. 2005 Dec; 99(3Suppl 1):S152-6

3572 Disaia PJ and Creasman WT. Clinical Gynecological Oncology. St Louis C.V., Mosby Company 200,
3573 USA

3574 Pareja R, Rendón GJ, Sanz-Lomana CM, et al. Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after
3575 abdominal radical trachelectomy: a systematic literature review. Gynecol Oncol 2013; 131: 77-82

3576 Plante M. Evolution in fertility-preserving options for early-stage cervical cancer: radical trachelectomy,
3577 simple trachelectomy, neoadjuvant chemotherapy. Int J Gynecol Cancer. 2013 Jul;23(6):982-9.

3578 Schneider A, Erdemoglu E, Chiantera V, et al. Clinical recommendation radical trachelectomy for fertility
3579 preservation in patients with early-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2012 May;22(4):659-66.
3580 doi: 10.1097/IGC.0b013e3182466a0e.

3581 Brännström M, Johannesson L, Bokström H, et al. Livebirth after uterus transplantation. Lancet. 2015
3582 Feb 14;385(9968):607-16.

3583

3584

3585 **6.5.2 Endometriumcarcinoom**

3586
3587 **Uitgangsvraag (CB)**
3588 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij de
3589 behandeling van het endometriumcarcinoom?

3590
3591 Incidentie en prognose

3592 Per jaar wordt in Nederland bij 10 vrouwen tussen 18 en 40 jaar de diagnose endometriumcarcinoom
3593 gesteld.

3594 De 5-jaarsoverleving is 92% Uiteraard is dit sterk afhankelijk van type en stadium [Nederlandse
3595 Kankerregistratie 2015].
3596

3597 Behandeling tumor en kans op ovarieel functieverlies

3598 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.

3599 Voor de volledige behandelingsmogelijkheden per stadium, [klik hier](#) voor de richtlijn

3600 endometriumcarcinoom.
3601

3601

3602 *Chirurgie*

3603 De standaardbehandeling van het endometriumcarcinoom bestaat uit een uterusextirpatie met
3604 medenemen van de adnexa. Zowel de mogelijkheid om zwanger te worden als de ovarieële functie gaan
3605 daarbij verloren. Een experimentele behandelingsmogelijkheid is hysteroscopische resectie van de tumor.

3606 Het succespercentage daarvan is nog onbekend. Zwangerschappen hierna zijn beschreven [Mazzon
3607 2010, Frumovitz 2006]. Deze behandeling kan worden gecombineerd met een hormonale behandeling.

3608 Bij alle *hogere stadia* en alle matig tot slecht gedifferentieerde tumoren is de behandeling primair
3609 chirurgisch waarbij de uterus en ovaria verwijderd worden [Disaia 2002].
3610

3610

3611 *Radiotherapie*

3612 Radiotherapie wordt met name als adjuvante behandeling gebruikt en is dus niet relevant bij preservatie
3613 van de ovarieële functie.
3614

3614

3615 *Systemische therapie*

3616 Het endometriumcarcinoom is een hormoongevoelige tumor. Daarom kunnen bij voorstadia en laag
3617 stadium, goed gedifferentieerde, endometriumcarcinomen experimentele hormonale behandelingen
3618 worden toegepast om de zwangerschapskansen te behouden De kans op complete remissie ligt tussen
3619 de 53-77% [Park 2013, Gunderson 2012 en Frumovitz 2006]. Er wordt dus wel een concessie gedaan

3620 aan de hoge effectiviteit van de standaardbehandeling. Tijdens de behandeling met hoge dosis
3621 progesteron moeten er strenge controle met herhaalde hysteroscopie en curettage worden verricht
3622 [Ushijima 2007]. De mediane tijd tot complete respons is 6 maanden [Gunderson 2012]. Complete

3623 remissies die jaren duren zijn beschreven, maar ook hoge kans op recidivering (23-35%). De
3624 zwangerschapskansen na hormonale behandeling voor endometriumcarcinoom is ongeveer 35%

3625 [Gunderson 2012]. Vaak wordt geadviseerd om na het vervullen van de kindervens alsnog te
3626 overwegen om de uterus te verwijderen. De genoemde behandelingsmogelijkheden worden soms
3627 gecombineerd. Indien andere systemische middelen zoals carboplatin en taxol van toepassing zijn, is er
3628 vaak sprake van gemetastaseerde of gerecidiveerde ziekte en staat fertiliteitspreservatie meestal niet
3629 op de voorgrond gezien de slechte prognose (zie [In- en exclusiecriteria](#) en [Ethische en juridische
3630 aspecten](#)).

3631

3632 Anticonceptie

3633 Als de uterus wordt verwijderd, is anticonceptie niet geïndiceerd. Tijdens de hormonale behandeling zal
3634 geen zwangerschap optreden.

3635

3636 Counseling

3637 De werkgroep is van mening dat vroeg in het behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de
3638 gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet
3639 worden ([zie Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening](#)). Met name bij jonge
3640 vrouwen met laag stadium en goed gedifferentieerd endometriumcarcinoom zal behoud van fertiliteit en
3641 ovarieele functie een mogelijkheid zijn.

3642

3643 Mogelijke interventies bescherming ovariële functie

3644 De werkgroep is van mening dat de volgende interventies mogelijk van toepassing zijn:

3645

3646 Experimentele behandeling met hormonen kan de uterus en ovaria sparen bij lage stadia. Bij hogere
3647 stadia is geen preventie mogelijk, behalve cryopreservatie van ovariumweefsel in combinatie met
3648 hoogtechnologisch draagmoederschap, hetgeen een ingewikkelde situatie vormt in de toekomst ([link](#)
3649 HTD 7.5.1). Er bestaat echter een kans op ovariële metastasen waardoor over de veiligheid van
3650 terugplaatsen van ovariumweefsel geen garantie kan worden gegeven.

3651

3652 ZIE RISICOTABEL (bijlage – hier [link](#) invoegen)

3653

3654 Voor in- en exclusiecriteria wordt verwezen naar [In- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie](#) en de
3655 [bijlage](#).

3656

3657 Bepalen van ovariële reserve

3658 Omdat meestal de ovaria worden verwijderd, is het bepalen van de ovariële reserve niet van
3659 toepassing. Voor het bepalen van de ovarieele reserve, indien er fertiliteitssparend is geopereerd, wordt
3660 wordt verwezen naar [Testen van ovariumfunctie na oncologische behandeling](#)

3661

3662 Hormoonsuppletie

3663 Aangezien endometriumcarcinomen hormoongevoelig zijn, is oestrogeen bevattende hormonale
3664 suppletie gecontra-indiceerd ([zie Behandeling overgangsklachten en preventie langetermijneffecten](#)
3665 [POI](#)).

3666

3667 **Aanbevelingen**

3668 *Zie tekst onder ‘Counseling’ en ‘Mogelijke interventies bescherming ovariële functie’.*

3669

3670 **Referenties**

3671 Richtlijn endometriumcarcinoom
Concept richtlijn Fertiliteitspreservatie bij vrouwen met kanker – 1 oktober 2015

- 3672
3673 Disaia PJ and Creasman WT. Clinical Gynecological Oncology. St Louis C.V., Mosby Company 200,
3674 USA
3675
3676 Frumovitz M, Gershenson DM,. Fertility-sparing therapy for young womaen with endometrial cancer.
3677 Expert Rev Anticancer Ther. 2006 Jan;6(1):27-32
3678
3679 Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, et al. Oncologic and reproductive outcomes with progestin
3680 therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review.
3681 Gynecol Oncol. 2012 May;125(2):477-82.
- 3682
3683 Mazzon I, Corrado G, Masciullo V, et al. Conservative surgical management of stage IA endometrial
3684 carcinoma for fertility preservation. Fertil Steril. 2010 Mar 1;93(4):1286-9.
- 3684
3685 Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using
3686 oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). Eur J Cancer. 2013
3687 Mar;49(4):868-74.
- 3687
3688 Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with
3689 medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. J
3690 Clin Oncol. 2007 Jul 1: 25(19):2798-803
3691
3692

3693 **6.5.3 Ovariumcarcinoom**

3694 ***Uitgangsvraag (CB)*** 3695

3696 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij de
3697 behandeling van het ovariumcarcinoom?

3698 Incidentie en prognose

3700 Per jaar wordt in Nederland bij 60 vrouwen tussen 18 en 40 jaar de diagnose ovariumcarcinoom
3701 gesteld.

3702
3703 Het onderscheid tussen een *niet-epitheliaal* en een *epitheliaal* ovariumcarcinoom is belangrijk. Binnen
3704 de epitheliale tumoren dient verder de invasieve tumor van de borderline tumor te worden
3705 onderscheiden.

3706 De 5-jaarsoverleving van ovariumcarcinomen 70% Uiteraard is dit sterk afhankelijk van type en stadium
3707 [Nederlandse Kankerregistratie 2015].

3708 3709 Behandeling tumor en kans op ovarieel functieverlies .

3710 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.

3711 Voor de volledige behandelingsmogelijkheden per stadium, [klik hier](#) voor de richtlijn borderline
3712 ovariumtumoren, [hier](#) voor de richtlijn niet-epitheliale ovariumcarcinomen en [hier](#) voor de richtlijn
3713 epitheliale ovariumcarcinomen.

3714 3715 *Chirurgie*

3716 Een *borderline tumor* is vaak enkelzijdig, waarbij het andere ovarium en de uterus gespaard kunnen
3717 worden. Bij dubbelzijdige *borderline* tumoren kan ook volstaan worden met een ovariële cystectomie,
3718 hoewel dit de kans op een lokaal recidief groter maakt. Indien beide ovaria verwijderd dienen te worden,
3719 kan vaak wel de uterus gespaard worden, waardoor eiceldonatie mogelijk blijft.

3720 Ook bij *niet-epitheliale tumoren* kunnen vaak de uterus en het andere adnex worden gespaard.

3721 Bij *epitheliale tumoren* kan bij een verdenking op een stadium IA, het andere ovarium gespaard worden
3722 bij de stagering evenals de uterus. Er lijkt bij goed gedifferentieerde tumoren geen verschil in prognose
3723 te zijn als er fertiliteitsparend wordt geopereerd [Satoh 2010, Kajiyama 2011, Wright 2009, Ditto 2014].
3724 Bij alle andere stadia worden beide ovaria verwijderd en zal chemotherapie volgen. Er zijn geen
3725 gegevens over recidiefpercentages, wanneer de uterus wordt gespaard bij hogere stadia.

3726

3727 Radiotherapie

3728 Radiotherapie is niet van toepassing bij de behandeling van *borderline tumoren*. Bij *epitheliale*
3729 *ovariumcarcinomen* wordt bij lokale recidieven of in palliatieve setting radiotherapie toegepast. Hier
3730 staat fertiliteitspreservatie niet op de voorgrond gezien de slechtere prognose. Zie ook **Risicopredictie –**
3731 **Gonadotoxiciteit radiotherapie.**

3732

3733 Systemische therapie

3734 Bij *borderline tumoren* wordt geen systemische therapie toegepast. Bij *niet-epitheliale tumoren* is
3735 chemotherapie, met name bleomycine, etoposide, platinum (BEP) vaak geïndiceerd en dit geeft een
3736 intermediair risico op verlies van ovariële functie (**zie risicotabel**). Dit is mede afhankelijk van leeftijd.
3737 Echter, Satoh rapporteert verlies van ovariële functie bij slechts 0-20% van de patienten [Satoh 2015,
3738 Weinberg 2011]. Als er na fertiliteitsparende operaties bij het hooggradige *epitheliale ovariumcarcinoom*
3739 carboplatin/taxol wordt gegeven, kan dit leiden tot ovarieel falen (*zie tabel chemotherapie*). Bij hogere
3740 stadia en gerecidiveerde ziekte worden carboplatin, taxol, gemcitabine en bevacizumab gebruikt.
3741 Meestal staat fertiliteitspreservatie dan niet meer op de voorgrond gezien de slechtere prognose (zie **In-**
3742 **en exclusiecriteria** en **Ethische en juridische aspecten**).

3743

3744 Anticonceptie

3745 Wanneer de uterus en een ovarium gespaard zijn bij de chirurgische behandeling, dient tijdens
3746 eventuele chemotherapie adequate anticonceptie te worden gebruikt.

3747

3748 Counseling

3749 De werkgroep is van mening dat vroeg in het behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de
3750 gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet
3751 worden (**zie Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening**).

3752

3753 Mogelijke interventies bescherming ovariële functie

3754 De werkgroep is van mening dat de volgende interventies mogelijk van toepassing zijn:

3755

3756 Bij het laag stadium en G1-2 ovariumcarcinoom lijkt het verantwoord om bij kinderwens het
3757 contralateraal ovarium en de uterus in situ te laten. Bij niet optimaal gestageerd, ogenschijnlijk vroeg
3758 stadium ovariumcarcinoom zal vaak een tweede ingreep plaatsvinden om de staging te completeren.
3759 Deze ingreep zou bij heel jonge vrouwen dan tevens benut kunnen worden om ovariumweefsel te
3760 verkrijgen voor cryopreservatie. Dit weefsel kan mogelijk te zijner tijd gebruikt worden voor in vitro
3761 maturatie (IVM), maar dat is momenteel technisch nog niet mogelijk. Bij deze procedure bestaat geen
3762 risico op het herintroduceren van maligne cellen.

3763 Uitval van de ovariële functie is mogelijk wanneer chemotherapie (carboplatin en paclitaxel) wordt
3764 gegeven. Over het gebruik van GnRH-analogen bij deze patiënten is nog niets bekend (zie [Protectie](#)
3765 [van de ovaria – Ovariële suppressie](#)).

3766 Het uitvoeren van spoed-IVF duurt 2-4 weken en kan dus alleen plaatsvinden wanneer dit uitstel
3767 oncologisch verantwoord is. Daarnaast is er geen literatuur beschikbaar over de veiligheid van spoed-
3768 IVF of eicelvitricatie als er nog geen staging heeft plaatsgevonden (1 case report: [Alvarez 2014]).
3769 Daarom is de *werkgroep van mening dat een IVF-procedure voorafgaande aan de staging niet moet*
3770 *worden aangeboden* Na de oncologische behandeling lijken er geen contra-indicaties te bestaan voor
3771 hormonale stimulatie en zwangerschap.

3772

3773 ZIE RISICOTABEL (bijlage – hier [link](#) invoegen)

3774

3775 Voor in- en exclusiecriteria wordt verwezen naar [In- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie](#) en de
3776 [bijlage](#).

3777

3778 Bepalen van ovariële reserve

3779 Voor mogelijkheden om de ovariële reserve na fertiliteit sparende chirurgie te bepalen wordt verwezen
3780 naar [Testen van ovariumfunctie na oncologische behandeling](#).

3781

3782 Hormoonsuppletie

3783 Het epitheliale ovariumcarcinoom is niet hormoongevoelig. Bij ovariële uitval is hormoonsuppletie niet
3784 gecontra-indiceerd ([zie Behandeling overgangsklachten en preventie langetermijneffecten POI](#)).

3785

3786 **Aanbevelingen**

3787 *Zie tekst onder ‘Counseling’ en ‘Mogelijke interventies bescherming ovariële functie’.*

3788

3789 **Referenties**

3790

- 3791 Alvarez M, Sole M, Devesa M, et al. Live birth using vitrified–warmed oocytes in invasive ovarian
3792 cancer: case report and literature review. *Reprod Biomed Online* 2014;28:663-8
- 3793
- 3794 Ditto A, Bogani G, Martinelli F, et al. Fertility sparing surgery in early stage epithelial ovarian cancer. *J*
3795 *Gynecol Oncol* 2014;25:320-7.
- 3796
- 3797 Kajiyama H, Shibata K, Mizuno M, et al. Long-term survival of young women receiving fertility-sparing
3798 surgery for ovarian cancer in comparison with those undergoing radical surgery. *Br J Cancer*
3799 2011;105:1288-1294.
- 3800 Richtlijn niet-epitheliaal ovariumcarcinoom
3801
3802 Richtlijn epitheliaal ovariumcarcinoom
3803
- 3804 Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, et al.. Outcomes of Fertility-Sparing Surgery for Stage I Epithelial
3805 Ovarian Cancer: A Proposal for Patient Selection. *JCO* 2010;28:1727-32.
- 3806
- 3807 Satoh T, Aoki Y, Kasamatsu T, et al. Administration of standard-dose BEP regimen
3808 bleomycin+etoposide+cisplatin) is essential for treatment of ovarian yolk sac tumour. *Eur J Cancer.*
3809 2015 Feb;51(3):340-51.
- 3810 Weinberg LE, Lurain JR, Singh DK, et al. Survival and reproductive outcomes in women treated for
3811 malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol.* 2011;121(2):285-9.
- 3812 Wright JD, Shah M, Mathew L, et al. Fertility preservation in young women with epithelial ovarian
3813 cancer. *Cancer* 2009;115:4118-26
- 3814
- 3815
- 3816 **6.5.4 Vulvacarcinoom**
- 3817
- 3818 ***Uitgangsvraag (CB)***
- 3819 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij de
3820 behandeling van het vulvacarcinoom?
- 3821 Incidentie en prognose
3822 Per jaar wordt in Nederland bij 15 vrouwen tussen 18 en 40 jaar de diagnose vulvacarcinoom gesteld.
3823 De 5-jaarsoverleving is 89% Uiteraard is dit sterk afhankelijk van type en stadium [Nederlandse
3824 Kankerregistratie 2015].
3825

3826 Behandeling tumor en kans op ovarieel functieverlies

3827 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.

3828 Voor de volledige behandelingsmogelijkheden per stadium, [klik hier](#) voor de richtlijn vulvacarcinoom.

3829

3830 *Chirurgie*

3831 Bij de chirurgische behandeling van vulva en/of liezen lopen de fertiliteit en ovariële functie bij de

3832 meeste vrouwen geen gevaar.

3833

3834 *Radiotherapie*

3835 Indien adjuvante radiotherapie of primaire chemoradiatie geïndiceerd is vanwege positieve lymfeklieren

3836 in de lies, dan zullen de ovaria in het stralingsveld liggen. Bij deze vrouwen dient dan een

3837 laparoscopische verplaatsing van de ovaria ([zie Ovariopexie en ovariumtransplantatie](#)) of

3838 [cryopreservatie van ovariumweefsel](#) overwogen te worden. Zie ook [Risicopredictie – Gonadotoxiciteit](#)

3839 [radiotherapie](#).

3840

3841 *Systemische therapie*

3842 Chemotherapeutica die gebruikt worden bij vulvacarcinoom zijn: 5-FU, platinum, of gemcitabine ([zie](#)

3843 [risicotabel](#)).

3844

3845 *Anticonceptie*

3846 Tijdens de behandeling dient zwangerschap voorkomen te worden, bij voorkeur door middel van orale

3847 anticonceptie.

3848

3849 Counseling

3850 De werkgroep is van mening dat vroeg in het behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de

3851 gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet

3852 worden ([zie Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening](#)).

3853

3854 Mogelijke interventies bescherming ovariële functie

3855 De werkgroep is van mening dat de volgende interventies mogelijk van toepassing zijn:

3856 Wanneer radiotherapie onderdeel van de behandeling is en de ovaria in het bestralingsgebied liggen,

3857 kan transpositie van de ovaria verricht worden ([zie Ovariopexie en ovariumtransplantatie](#)). Uitval van de

3858 ovariële functie is mogelijk wanneer chemotherapie wordt gegeven. Er is geen bewijs dat GnRH-

3859 analogen of OAC bij deze patiënten de ovariële functie beschermen ([zie Protectie van de ovaria –](#)

3860 [Ovariële suppressie](#)). Het uitvoeren van spoed-IVF duurt 2-4 weken en kan dus alleen plaatsvinden

3861 wanneer dit uitstel oncologisch verantwoord is. Als de liezen moeten worden bestraald, is ook de uterus

3862 blootgesteld aan straling en kan hoogtechnologisch draagmoederschap de enige optie zijn. Na de

3863 oncologische behandeling zijn er geen contra-indicaties voor hormonale stimulatie en zwangerschap. Er

3864 zijn zwangerschappen beschreven na operatie en radiotherapie voor (recidief) vulvacarcinoom [Serkes

3865 2002].

3866

3867 ZIE RISICOTABEL (bijlage – hier [link](#) invoegen)

3868
3869 Voor in- en exclusiecriteria wordt verwezen naar [In- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie](#) en de
3870 [bijlage](#).

3871
3872 Bepalen van ovariële reserve
3873 Voor mogelijkheden om de ovariële reserve te bepalen wordt verwezen naar [Testen van ovariumfunctie](#)
3874 [na oncologische behandeling](#).

3875
3876 Hormoonsuppletie
3877 Vulvacarcinomen zijn niet hormoongevoelig. Bij ovariële uitval is er geen contra-indicatie voor
3878 hormoonsuppletie ([zie Behandeling overgangsklachten en preventie langetermijneffecten POI](#)).

3879
3880 **Referenties**

3881 Richtlijn vulvacarcinoom
3882 Serkies K, Wysłocka B, Emerich J, et al. Salvage hemipelvis radiotherapy with fertility preservation in an
3883 adolescent with recurrent vulvar carcinoma. Gynecol Oncol. 2002;85:381–3.

3884
3885 **6.6 Urologie**

3886
3887 **6.6.1 Niercelcarcinoom**

3888
3889 ***Uitgangsvraag (CB)***

3890 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij de
3891 behandeling van het niercelcarcinoom?

3892
3893 Incidentie en prognose

3894 Per jaar wordt in Nederland bij 20 vrouwen tussen 18 en 40 jaar de diagnose niercelcarcinoom gesteld.
3895 De 5-jaarsoverleving is 84% Uiteraard is dit sterk afhankelijk van type en stadium [Nederlandse
3896 Kankerregistratie 2015]. Maligniteit van het nierbekken en maligniteit van de ureter en zullen niet
3897 worden besproken in dit hoofdstuk.

3898
3899 Behandeling tumor en kans op ovarieel functieverlies
3900 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.
3901 Voor de volledige behandelingsmogelijkheden per stadium, [klik hier](#) voor de richtlijn niercelcarcinoom.

3902
3903 *Chirurgie*

3904 Afhankelijk van de grootte van de tumor wordt een radicale of nefronsparende nefrectomie verricht.
3905 Soms wordt cryoablatie of RFA geadviseerd.

3906

3907 *Radiotherapie*

3908 Pre-operatieve of post-operatieve bestraling maken geen onderdeel uit van de standaardbehandeling.
3909 Alleen in het geval van een Wilms tumor kan er soms een indicatie zijn voor postoperatieve
3910 radiotherapie. Over het algemeen kunnen de ovaria en de uterus voldoende gespaard worden. Zie ook
3911 **Risicopredictie – Gonadotoxiciteit radiotherapie.**

3912

3913 *Systemische therapie*

3914 Adjuvante systemische therapie wordt alleen in studieverband aan hoog-risico patiënten gegeven.
3915 Patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom komen wel in aanmerking voor systemische therapie in
3916 de vorm van doelgerichte of immunotherapie Bij deze patiënten speelt behoud van ovariële functie een
3917 zeer beperkte rol.
3918 Of doelgerichte of immunotherapie, die gebruikt wordt bij de behandeling van niercelcarcinomen,
3919 schadelijk is voor de ovaria is nog onbekend.

3920

3921 Anticonceptie

3922 Niercelcarcinomen brengen hormoonreceptoren tot expressie (oestrogenen, progesteron en
3923 androgenen). Hormonale therapie is weinig effectief. OAC lijken niet gecontra-indiceerd en om
3924 zwangerschap te voorkomen tijdens therapie en follow-up, kan anticonceptie geïndiceerd zijn..

3925

3926 Counseling

3927 De werkgroep is van mening dat, alleen indien er sprake is van systemische therapie, vroeg in het
3928 behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie
3929 en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet worden (**zie Counseling, psychologische aspecten**
3930 **en informatievoorziening**).

3931

3932 Mogelijke interventies bescherming ovariële functie

3933 De werkgroep is van mening dat in een multidisciplinair team en met patiënte afgewogen moet worden
3934 of fertiliteitsparende therapie geïndiceerd is, gezien de therapie en de prognose.

3935 ZIE RISICOTABEL (bijlage – hier **link** invoegen)

3936

3937 Voor in- en exclusiecriteria wordt verwezen naar **In- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie** en de
3938 **bijlage**.

3939

3940 Bepalen van ovariële reserve

3941 Omdat de ovariële functie meestal niet wordt geschaad door de behandeling van niercelcarcinoom, zal
3942 het niet nodig zijn om de ovariële reserve te bepalen.

3943
3944 Hormoonsuppletie
3945 Niercelcarcinomen brengen hormoonreceptoren tot expressie. Of er een contra-indicatie voor
3946 hormoonsuppletie bestaat bij ovariële uitval door menopauze of systemische therapie is onduidelijk (zie
3947 **Behandeling overgangsklachten en preventie langetermijneffecten POI**).

3948
3949 **Aanbevelingen**
3950 *Zie tekst onder 'Counseling' en 'Mogelijke interventies bescherming ovariële functie'.*

3951
3952 **Referenties**

3953 Richtlijn niercelcarcinoom
3954

3955 **6.6.2 Blaascarcinoom**

3956 ***Uitgangsvraag (CB)***

3957 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij de
3958 behandeling van het blaascarcinoom?

3959
3960 Incidentie en prognose

3961 Per jaar wordt in Nederland bij 19 vrouwen tussen 18 en 40 jaar de diagnose blaascarcinoom gesteld.
3962 De 5-jaarsoverleving is 77% (T1 of hoger). Uiteraard is dit sterk afhankelijk van type en stadium
3963 [Nederlandse Kankerregistratie 2015].
3964

3965 Behandeling tumor en kans op ovarieel functieverlies

3966 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.
3967 Voor de volledige behandelingsmogelijkheden per stadium, [klik hier](#) voor de
3968 richtlijn blaascarcinoom.

3969
3970 ***Chirurgie***

3971 De standaard behandeling van een blaascarcinoom is een TURT. Hierna wordt bij patiënten met een
3972 niet-spierinvasief urotheelcelcarcinoom een mitomycine-spoeling gegeven. Bij patiënten met een hoog
3973 risico op recidief wordt een adjuvante behandeling met BCG gegeven.

3974 Soms zijn mitomycine- of BCG-onderhoudsbehandelingen geïndiceerd. Bij hoog-risico patiënten wordt
3975 langer BCG gegeven en wordt soms een cystectomie gedaan.

3976
3977 ***Radiotherapie***

3978 Brachytherapie kan worden gegeven om de blaas te sparen. Om bij hogere stadia de blaas te sparen,
3979 kan chemoradiatie worden gegeven. Hierbij bevinden de uterus en adnexeën zich in het doelgebied. Ook

3980 kan er bij een T4-tumor ingroei in de uterus of vagina zijn. Pre-operatieve RT wordt soms gegeven ter
3981 vermindering van de kans op lokaal recidief. Zie ook **Risicopredictie – Gonadotoxiciteit radiotherapie**.
3982
3983 *Systemische therapie*
3984 Er is geen plaats voor adjuvante chemotherapie.
3985
3986 Anticonceptie
3987 Tijdens de behandeling dient zwangerschap voorkomen te worden, bij voorkeur door middel van orale
3988 anticonceptie.
3989
3990 Counseling
3991 De werkgroep is van mening dat vroeg in het behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de
3992 gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet
3993 worden (**zie Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening**).
3994
3995 Mogelijke interventies bescherming ovariële functie
3996 De werkgroep is van mening dat, omdat de therapie meestal lokaal in de blaas plaatsvindt, de ovariële
3997 functie niet geschaad wordt en er geen interventies nodig zijn. T4-tumoren kunnen de uterus invaderen.
3998 Dit zal leiden tot verlies van uteriene functie. Bij chemoradiatie kan transpositie van de ovaria of
3999 cryopreservatie van ovariumweefsel worden overwogen. Daarnaast kan soms hoog-technologisch
4000 draagmoederschap worden overwogen, **zie 7.5.1**.
4001
4002 ZIE RISICOTABEL (bijlage – hier **link** invoegen)
4003
4004 Voor in- en exclusiecriteria wordt verwezen naar **In- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie** en de
4005 **bijlage**.
4006
4007
4008 Bepalen van ovariële reserve
4009 Voor mogelijkheden om de ovariële reserve te bepalen indien nodig wordt verwezen **naar Testen van**
4010 **ovariumfunctie na oncologische behandeling**.
4011
4012 Hormoonsuppletie
4013 Blaascarcinomen zijn niet hormoongevoelig. Bij ovariële uitval is er geen contra-indicatie voor
4014 hormoonsuppletie (**zie Behandeling overgangsklachten en preventie langetermijneffecten POI**).
4015
4016 **Aanbevelingen**
4017 *Zie tekst onder ‘Counseling’ en ‘Mogelijke interventies bescherming ovariële functie’.*

4018

4019 **Referenties**

4020 Richtlijn blaascarcinoom

4021

4022

4023

4024 **6.7 Hemato-oncologie**

4025 **6.7.1 Acute Lymfatische Leukemie**

4026

4027 ***Uitgangsvraag (CB***

4028 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij de
4029 behandeling van Acute Lymfatische Leukemie (ALL)?

4030 Incidentie en prognose

4031 Per jaar wordt in Nederland bij 12 vrouwen tussen 18 en 40 jaar de diagnose Acute Lymfatische
4032 Leukemie gesteld. De 5-jaarsoverleving is 74%. Uiteraard is dit afhankelijk van het risicoprofiel van de
4033 ALL [Nederlandse Kankerregistratie 2015].

4034

4035 Behandeling tumor en kans op ovariële functieverlies

4036 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.

4037 Voor de volledige behandelingsmogelijkheden per stadium, [klik hier](#) voor de richtlijn Acute Lymfatische
4038 Leukemie. Voor patiënten < 40 jaar wordt intensieve chemotherapie en langdurige onderhoudstherapie
4039 gegeven. Afhankelijk van de respons op chemotherapie, de beschikbaarheid van een donor en het
4040 risicoprofiel vindt er na inductie-chemotherapie een allogene stamceltransplantatie plaats.

4041

4042 *Systemische therapie*

4043 In het behandelingsschema voor ALL kunnen combinatie uit de volgende middelen voorkomen:
4044 cytarabine, etoposide, methotrexaat en leucovorin, vincristine, prednison/dexamethason, L-
4045 asparaginase, 6-MP, 6-TG, cyclofosfamide, daunorubicine. Voor het volledige protocol [zie](#)
4046 www.HOVON.nl.

4047 De kans op uitval van de ovariële functie ten gevolge van de intensieve chemotherapie is bij kinderen
4048 en jong volwassenen laag. Hoe de kans is bij patiënten boven de twintig, behandeld met het intensieve
4049 schema, is nog onduidelijk, aangezien het huidige behandelschema nog maar kort wordt gebruikt. De
4050 kans op uitval is mede afhankelijk van leeftijd, het aantal kuren chemotherapie en een eventuele
4051 stamceltransplantatie (conditionering geeft een hoog risico op infertiliteit, zie [risicotabel](#))

4052

4053 *Radiotherapie*

4054 In geval van totale lichaamsbestraling (TBI) in het kader van een myeloablatieve allogene
4055 stamceltransplantatie is de kans op infertiliteit vrijwel 100%. [Zie risicotabel](#). [Zie ook Risicopredictie –](#)
4056 [Gonadotoxiciteit radiotherapie](#).

4057

4058 Anticonceptie

4059 Tijdens de behandeling dient zwangerschap voorkomen te worden, bij voorkeur door middel van orale
4060 anticonceptie.

4061

4062 Counseling

4063 De werkgroep is van mening dat vroeg in het behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de
4064 gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet
4065 worden ([zie Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening](#)).

4066

4067 Mogelijke interventies bescherming ovariële functie

4068 De werkgroep is van mening dat er voor de meeste patienten nog geen mogelijkheden tot bescherming
4069 van de ovariële functie zijn. Er is onvoldoende bewijs dat GnRH-analogen een beschermend effect
4070 hebben op de ovariële functie ([zie Protectie van de ovaria – Ovariële suppressie](#)). Het uitvoeren van
4071 spoed-IVF of cryopreservatie van oöcyten duurt 2-4 weken. Dat is te lang om te wachten met
4072 behandelen van ALL en om die reden geen optie.

4073 Cryopreserveren van ovariumweefsel werd tot nu toe afgeraden, wegens groot risico op ovariële
4074 betrokkenheid, echter in de toekomst (geschat >10 jaar) kan het, met de nu te ontwikkelen techniek van
4075 in vitro maturatie, een optie zijn. Vlak na diagnose is operatief verwijderen van het ovarium te risicovol;
4076 dit kan echter wel vóór een stamceltransplantatie, bij zeer jonge patiënten, overwogen worden.

4077 Voor in- en exclusiecriteria wordt verwezen naar [In- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie](#) en de
4078 [bijlage](#).

4079

4080 Bepalen van ovariële reserve

4081 Voor mogelijkheden om de ovariële reserve te bepalen wordt verwezen naar [Testen van ovariumfunctie](#)
4082 [na oncologische behandeling](#).

4083

4084 Hormoonsuppletie

4085 Bij ovariële uitval is hormoonsuppletie niet gecontra-indiceerd en afhankelijk van de leeftijd wel gewenst
4086 ([zie Behandeling overgangsklachten en preventie langetermijneffecten POI](#)).

4087

4088

4089 **Aanbevelingen**

4090 *Zie tekst onder ‘Counseling’ en ‘Mogelijke interventies bescherming ovariële functie’.*

4091

4092 **Referenties**

4093 Richtlijn Acute Lymfatische Leukemie

4094

4095 **6.7.2 Acute Myeloïde Leukemie**

4096

- 4097 ***Uitgangsvraag (CB)***
- 4098 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij de
4099 behandeling van Acute Myeloïde Leukemie?
- 4100
- 4101 ***Literatuurbespreking***
- 4102 Incidentie en prognose
- 4103 Per jaar wordt in Nederland bij 28 vrouwen tussen 18 en 40 jaar de diagnose Acute Myeloïde Leukemie
4104 gesteld.
- 4105 De 5-jaarsoverleving is 56% Uiteraard is dit sterk afhankelijk van het risicoprofiel [Nederlandse
4106 Kankerregistratie 2015], wat is gebaseerd op leucocyten bij presentatie, het cytogenetisch profiel en de
4107 reactie op de eerste kuur. We spreken over AML met 'good, intermediate, poor en very poor' risico
4108 (protocol HOVON 132, appendix D www.hovon.nl). De 5-jaarsoverleving varieert van 20% 'very poor
4109 risk' tot 70% 'good risk' AML.
- 4110
- 4111 Behandeling tumor en kans op ovariële functieverlies
- 4112 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.
- 4113 Voor de volledige behandelingsmogelijkheden per stadium, [klik hier](#) voor de richtlijn Acute Myeloïde
4114 Leukemie.
- 4115 De inductie- en consolidatiechemotherapiekuuren (1^e en 2^e kuur) worden gevolgd door een autologe of
4116 allogene stamceltransplantatie (verwant of onverwant), afhankelijk van de beschikbaarheid van een
4117 donor en de aanwezigheid van minimale residuale ziekte (Zie HOVON 132, www.hovon.nl).
- 4118
- 4119 Systemische therapie
- 4120 De inductiechemotherapie bestaat uit cytarabine (ARA-C) in combinatie met idarubicine. De
4121 consolidatiekuur bestaat uit cytarabine in combinatie met amsacrine.
- 4122 De conditionering bij een autologe stamceltransplantatie bestaat over het algemeen uit busulfan en
4123 cyclofosfamide. Bij onmogelijkheid tot autologe stamceltransplantatie wordt een derde kuur gegeven
4124 bestaande uit mitoxantrone met etoposide
- 4125 Er zijn diverse conditioneringsschema's voor allogene stamceltransplantatie. Onder de 40 jaar is de
4126 conditionering myeloablatief.
- 4127
- 4128 De kans op uitval van ovariële functie na inductie- en consolidatiechemotherapie is laag ([zie risicotabel](#)).
- 4129 Een percentage is moeilijk te noemen, omdat wereldwijd zeer uiteenlopende schema's worden gebruikt.
- 4130 Na autologe stamceltransplantatie is de kans op infertiliteit veel groter, maar bij jongere patiënten is tot
4131 50% herstel van menstruatie en mogelijkheid tot zwangerschap gezien [Solojja 1994].
- 4132 Radiotherapie
- 4133 In geval van totale lichaamsbestraling (TBI) in het kader van een myeloablatieve allogene
4134 stamceltransplantatie is de kans op infertiliteit vrijwel 100%. Zie ook [Risicopredictie – Gonadotoxiciteit](#)
4135 [radiotherapie](#).
- 4136
- 4137 Anticonceptie
- 4138 Tijdens de behandeling dient zwangerschap voorkomen te worden, bij voorkeur door middel van orale
4139 anticonceptie.
- 4140

4141 Counseling
4142 De werkgroep is van mening dat vroeg in het behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de
4143 gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet
4144 worden ([zie Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening](#)).

4145

4146 Mogelijke interventies bescherming ovariële functie

4147 De werkgroep is van mening dat er voor de meeste patiënten nog geen mogelijkheden tot bescherming
4148 van de ovariële functie zijn. Er is onvoldoende bewijs dat GnRH-analogen een beschermend effect
4149 hebben op de ovariële functie ([zie Protectie van de ovaria – Ovariële suppressie](#)). Het uitvoeren van
4150 spoed-IVF of cryopreservatie van oöcyten duurt 2-4 weken. Dat is meestal te lang om te wachten met
4151 behandelen van AML, en daarom is dat in het algemeen geen optie. Cryopreserveren van
4152 ovariumweefsel werd tot nu toe afgeraden, wegens groot risico op ovariële betrokkenheid, echter in de
4153 toekomst (geschat >10 jaar) kan het, met de nu te ontwikkelen techniek van in vitro maturatie, een optie
4154 zijn. Vlak na diagnose is operatief verwijderen van het ovarium te risicovol, dit kan echter wel vóór een
4155 stamceltransplantatie, bij zeer jonge patienten, overwogen te worden.

4156

4157 Voor in- en exclusiecriteria wordt verwezen naar [In- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie](#) en de
4158 [bijlage](#).

4159

4160 Bepalen van ovariële reserve

4161 Voor mogelijkheden om de ovariële reserve te bepalen wordt verwezen naar [Testen van ovariumfunctie](#)
4162 [na oncologische behandeling](#).

4163

4164 Hormoonsuppletie

4165 Bij ovariële uitval is hormoonsuppletie niet gecontra-indiceerd en afhankelijk van de leeftijd wel gewenst
4166 ([zie Behandeling overgangsklachten en preventie langetermijneffecten POI](#)).

4167

4168 **Aanbevelingen**

4169 *Zie tekst onder 'Counseling' en 'Mogelijke interventies bescherming ovariële functie'.*

4170

4171 **Referenties**

4172 Richtlijn Acute Myeloïde Leukemie

4173 Solooja N, Chatterjee R, McMillan K et al. Succesfull pregnancies in women following single autotransplant for
4174 acute myeloid leukemia with a chemotherapy ablation protocol. Bone Marrow Transplant 1994; 13(4): 431-5

4175

4176

4177 **6.7.3 Chronische Myeloïde Leukemie**

4178

4179 ***Uitgangsvraag (CB)***

4180 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij de
4181 behandeling van Chronische Myeloide Leukemie?

4182 ***Literatuurbespreking***

4183 Incidentie en prognose

4184 Per jaar wordt in Nederland bij 10 vrouwen tussen 18 en 40 jaar de diagnose Chronische Myeloide
4185 Leukemie gesteld.

4186 De 5-jaarsoverleving is 86% [Nederlandse Kankerregistratie 2015]. Uiteraard is dit sterk afhankelijk van
4187 het stadium bij presentatie: chronische fase, acceleratiefase of blastencrise CML.

4188 De 5-jaarsoverleving van patiënten in chronische fase is gunstig met gemiddeld 89% [Ossenkoppele
4189 2011].

4190

4191

4192 Behandeling tumor en kans op ovarieel functieverlies

4193 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.

4194 Voor de volledige behandelingsmogelijkheden per stadium, [klik hier](#) voor de richtlijn Chronische
4195 Myeloide Leukemie.

4196 In de eerste chronische fase CML is behandeling met tyrosine kinase remmers (TKIs) per os mogelijk,
4197 waarmee langdurige overleving wordt bereikt.

4198 Bij laag risico CML is imatinib de behandeling van keuze. Bij intermediair of hoog risico CML wordt in
4199 eerste lijn een tweede generatie TKI, bv nilotinib of dasatinib aanbevolen. Bij resistentie kan een andere
4200 TKI gekozen worden [Ossenkoppele 2011]. Allogene stamceltransplantatie blijft een optie bij jonge
4201 patiënten met een hoog risico CML en een laag transplantatierisico, met name bij een matige respons
4202 op tyrosinekinase remmers.

4203 Er wordt steeds meer bekend over de mogelijkheid uiteindelijk de TKI weer te stoppen. In het algemeen
4204 lijkt, indien een patiënt een langdurige major moleculaire respons heeft bereikt (> 2 jaar) de kans op
4205 succesvol staken van de medicatie ongeveer 40% te zijn. Uiteraard dient de patiënt bij voorkeur in
4206 studieverband te stoppen en strak gecontroleerd te worden [Mahon 2010, Thielen 2013].

4207 Bij een blastencrise CML wordt de patiënte behandeld conform een acute leukemie met intensieve
4208 chemotherapie ([zie AML](#) of [ALL](#), afhankelijk van het type blastencrise), zo mogelijk gevolgd door
4209 allogene stamceltransplantatie (familie/unrelated donor). De prognose hiervan is matig.

4210

4211 In Nederland is de meeste ervaring met imatinib, in deze groep is vooralsnog geen grote invloed op de
4212 fertiliteit waargenomen (expert opinion). Imatinib heeft voor zover bekend geen verminderde
4213 vruchtbaarheid tot gevolg [Apperly 2009], zie [risicotabel](#). Wel wordt patiënten afgeraden zwanger te
4214 raken tijdens gebruik van imatinib. Bij patiënten die toch zwanger geworden zijn, werden duidelijk meer
4215 aangeboren afwijkingen gezien (met name aan de schedel, wervelkolom, buikwand en urinewegen) en
4216 meer spontane abortus. Van de tweede generatie TKIs is nog niet veel bekend over hun effect op de
4217 vruchtbaarheid. Wel zijn enkele succesvolle zwangerschappen beschreven tijdens gebruik van TKI. Een
4218 deel ervan heeft geleid tot ernstige foetale afwijkingen [Conchon 2009, Conchon 2010].

4219 Anticonceptie

4220 Tijdens de behandeling dient zwangerschap voorkomen te worden, bij voorkeur door middel van orale
4221 anticonceptie.

4222

4223 Counseling

4224 De werkgroep is van mening dat vroeg in het behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de
4225 gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet
4226 worden ([zie Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening](#)).

4227

4228 Mogelijke interventies bescherming ovariële functie

4229 De werkgroep is van mening dat de volgende interventies mogelijk van toepassing zijn:

4230 Voor interventie bij een blastencrise van CML zie [AML](#) of [ALL](#).

4231 Bij CML in chronische fase kan cryopreservatie van oöcyten en embryo's worden overwogen, wat
4232 mogelijk is tijdens behandeling met TKIs. Een eventuele daarmee te induceren zwangerschap dient
4233 echter zonder expositie aan TKIs te geschieden. Het stoppen met de behandeling brengt een risico op
4234 ziekteprogressie met zich mee. Bij onvoldoende respons op de TKI moet zwangerschap worden
4235 ontraden. Indien wel een goede, maar nog niet zo langdurige respons op de TKI is bereikt, kan
4236 eventueel interferon alfa gebruikt worden ter overbrugging tijdens conceptie en zwangerschap. Bij een
4237 langdurige diepe respons (> 2 jaar) kan stoppen van de TKI tot na de zwangerschap overwogen
4238 worden. Hierbij dient BCRABL rondom conceptie en tijdens zwangerschap eens per 4-6 weken te
4239 worden gecontroleerd. Er bestaat een kans op toenemende ziekteactiviteit waarbij afhankelijk van de
4240 termijn van de zwangerschap gekozen kan worden uit interferon, leukaferese, afwachten of eventueel
4241 zelfs hervatting van TKI-behandeling [Janssen 2013].

4242 ZIE RISICOTABEL (bijlage – hier [link](#) invoegen)

4243

4244 Voor in- en exclusiecriteria wordt verwezen naar [In- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie](#) en de
4245 [bijlage](#).

4246

4247 Bepalen van ovariële reserve

4248 Voor mogelijkheden om de ovariële reserve te bepalen wordt verwezen naar [Testen van ovariumfunctie](#)
4249 [na oncologische behandeling](#).

4250 Hormoonsuppletie

4251 Bij ovariële uitval is hormoonsuppletie niet gecontra-indiceerd en afhankelijk van de leeftijd wel gewenst
4252 ([zie Behandeling overgangsklachten en preventie langetermijneffecten POI](#)).

4253

4254 **Aanbevelingen**

4255 *Zie tekst onder 'Counseling' en 'Mogelijke interventies bescherming ovariële functie'.*

4256

4257 **Referenties**

4258 richtlijn Chronische Myeloïde Leukemie

4259 Apperly, CML in pregnancy and childhood. Best pract res clin hematol 2009 455-474.

4260 Conchon M, Sanabani SS, Bendit I, et al. Two successful pregnancies in a woman with chronic myeloid
4261 leukemia exposed to nilotinib during the first trimester of her second pregnancy: case study. J Hematol
4262 Oncol 2009;2:42.24.

4263 Conchon M, Sanabani SS, Serpa M, et al. Successful pregnancy and delivery in a patient with chronic
4264 myeloid leukemia while on dasatinib therapy. Adv Hematol 2010;2010:136252. [Epub 2010 Mar 7]

4265 Janssen J, Thielen N en Ossenkuppele GJ. Chronic myeloid leukemia and pregnancy. Ned Tijdschr
4266 Hematol 2013;10:268-72.

4267 Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid
4268 leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the
4269 prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. Lancet Oncol 2010;11:1029-35

4270 Thielen N, Van der Holt B, Cornelissen J, et al. Imatinib discontinuation in chronic phase myeloid
4271 leukaemia patients in sustained complete molecular response: A randomised trial of the Dutch–Belgian
4272 Cooperative Trial for Haemato-Oncology (HOVON). European Journal of Cancer (2013) 49, 3242–
4273 3246.

4274 Ossenkuppele GJ, Janssen JJ, Posthuma EF et al., namens de HOVON Leukemiewerkgroep.
4275 Aanbevelingen voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie 2011. Nederlands tijdschr
4276 Hematol 2011; 8:237-247.

4277
4278

4279 **6.7.4 Hodgkin Lymfoom**

4280
4281

Uitgangsvraag (CB)

4282 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij de
4283 behandeling van het Hodgkin Lymfoom?

4284

4285 ***Literatuurbespreking***

4286 Incidentie en prognose

4287 Per jaar wordt in Nederland bij 90 vrouwen tussen 18 en 40 jaar de diagnose Hodgkin Lymfoom
4288 gesteld.

4289 De 5-jaarsoverleving is 99% Uiteraard is dit sterk afhankelijk van het stadium [Nederlandse
4290 Kankerregistratie 2015].

4291

4292 Behandeling tumor en kans op ovarieel functieverlies

4293 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.

4294 Voor de volledige behandelingsmogelijkheden per stadium, [klik hier](#) voor de richtlijn Hodgkin Lymfoom.

4295

4296 *Systemische therapie*

4297 Standaardbehandeling bij laag risico patiënten is combinatiechemotherapie met ABVD-kuren

4298 (Adriamycine, Bleomycine, Vinblastine en Dacarbazine) en radiotherapie. In studieverband kunnen hier

4299 ook 2 BEACOPP (bleomycine, etoposide, adramycine, cyclofosfamide, vincristine, procarbazine en

4300 prednison)-kuren bijkomen. [Zie risicotabel.](#)

- 4301 Bij resistente ziekte of recidief wordt na re-inductie met chemotherapie (cytarabine en cisplatin) hoge
4302 dosis chemotherapie en een autologe stamceltransplantatie gegeven. Ook wordt antiCD30:
4303 brentuximab-vedotin, ingezet voor resistente ziekte.
4304
- 4305 Bij recidief en dus autologe stamceltransplantatie wordt de kans op ovarieel functieverlies groter, maar
4306 bij jongere patiënten is tot 50% herstel van menstruatie en mogelijkheid tot zwangerschap gezien
4307 [Solooja 1994].
- 4308 Radiotherapie
4309 Na radiotherapie op bulky lokalisatie intra-abdominaal is de kans op uitval van de ovariële functie groot.
4310 Zie ook [Risicopredictie – Gonadotoxiciteit radiotherapie](#).
4311
- 4312 Anticonceptie
4313 Tijdens de behandeling dient zwangerschap voorkomen te worden, bij voorkeur door middel van orale
4314 anticonceptie
4315
- 4316 Counseling
4317 De werkgroep is van mening dat vroeg in het behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de
4318 gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet
4319 worden ([zie Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening](#)).
4320
- 4321 Mogelijke interventies bescherming ovariële functie
4322 De werkgroep is van mening dat de volgende interventies mogelijk van toepassing zijn:
4323 Ter voorkoming van functieverlies door bekkenstraling kunnen de ovaria ruim (ten minste 3 cm)
4324 buiten het bestralingsveld geplaatst worden ([zie Ovariopexie en ovariumtransplantatie](#)). Indien aldus de
4325 ovariële functie behouden blijft, dient met de gynaecoloog te worden besproken of een spontane
4326 conceptie mogelijk is, en, indien dit niet gewenst is, moet anticonceptie worden voorgeschreven.
4327 Uitval van de ovariële functie is mogelijk wanneer systemische therapie wordt gegeven. Er is geen
4328 bewezen effect van orale anticonceptie of GnRH-analogen ter bescherming van de ovaria tijdens
4329 systemische therapie ([zie Protectie van de ovaria - Orale anticonceptie en Protectie van de ovaria –](#)
4330 [Ovariële suppressie](#)).
4331
- 4331 Te overwegen interventies die de fertiliteit kunnen behouden zijn spoed-IVF (om embryo's of eicellen in
4332 te vriezen) en cryopreservatie van ovarium weefsel. Spoed-IVF heeft de voorkeur indien mogelijk; bij
4333 hoog risico op verlies van fertiliteit is cryopreservatie van ovarium weefsel een alternatief ([zie xx](#)).
- 4334 Het uitvoeren van spoed-IVF duurt 2-4 weken en kan dus alleen plaatsvinden wanneer dit oncologisch
4335 verantwoord is.
4336 Na de antitumorbehandeling zijn er geen contra-indicaties voor hormonale stimulatie en zwangerschap.
4337 In het algemeen wordt geadviseerd 1 jaar te wachten voordat zwangerschap wordt nagestreefd.
- 4338
4339 ZIE RISICOTABEL (bijlage – hier [link](#) invoegen)
4340
- 4341 Voor in- en exclusiecriteria wordt verwezen naar [In- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie](#) en de
4342 [bijlage](#).
- 4343
4344 Bepalen van ovariële reserve
4345 Voor mogelijkheden om de ovariële reserve te bepalen wordt verwezen naar [Testen van ovariumfunctie](#)
4346 [na oncologische behandeling](#).

4347
4348 Hormoonsuppletie
4349 Bij ovariële uitval is hormoonsuppletie niet gecontra-indiceerd en afhankelijk van de leeftijd wel gewenst
4350 (zie [Behandeling overgangsklachten en preventie langetermijneffecten POI](#)).

4351 **Aanbevelingen**

4352 *Zie tekst onder 'Counseling' en 'Mogelijke interventies bescherming ovariële functie'.*

4353

4354 **Referenties**

4355 Richtlijn Hodgkin Lymfoom

4356 Behringer K, Mueller H, Goergen H et al. Gonadal Function and Fertility in Survivors After Hodgkin
4357 Lymphoma Treatment Within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 Trials. 2013 J Clin
4358 Oncol. 31:231-239.

4359 Hodgson DC, Pintillie M, Gitterman L et al. Fertility among female Hodgkin lymphoma survivors
4360 attempting pregnancy following ABVD chemotherapy. Hematol Oncol 2007 Mar; 25(1): 11-5

4361 Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-
4362 dose salvage is planned. N Engl J Med. 2011 Jul 21;365(3):203-12

4363

4364 **6.7.5 Non-Hodgkin Lymfoom**

4365

4366 ***Uitgangsvraag (CB)***

4367 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij de
4368 behandeling van het carcinoom?

4369

4370 ***Literatuurbespreking***

4371 Incidentie en prognose

4372 Per jaar wordt in Nederland bij 65 vrouwen tussen 18 en 40 jaar de diagnose Non-Hodgkin Lymfoom
4373 gesteld.

4374 De 5-jaarsoverleving is 86% [Nederlandse Kankerregistratie 2015].

4375 De prognose van het NHL wordt bepaald door het type NHL, het ziektestadium en de aanwezigheid van
4376 B-symptomen. De 5-jaarsoverleving voor DLBCL (diffuus grootcellig B-cel lymfoom) bedraagt ongeveer
4377 70-75%. De mediane overleving voor het (laaggradig) folliculair NHL bedraagt 8 tot 10 jaar. Het
4378 merendeel van de NHL betreft B-cel lymfomen. T-cel lymfomen zijn relatief zeldzaam en hebben over
4379 het algemeen een slechtere prognose.

4380

4381 Behandeling tumor en kans op ovarieel functieverlies

4382 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.

4383 Voor de volledige behandelingsmogelijkheden per stadium, [klik hier](#) voor de richtlijn Non-Hodgkin
4384 Lymfoom.

4385

- 4386 *Systemische therapie*
- 4387 Behoudens een beperkt stadium indolent lymfoom (in 40% te cureren met lokaal radiotherapie) worden
- 4388 laaggradige en hooggradige NHL behandeld met chemotherapie, bij B-cel lymfomen in combinatie met
- 4389 rituximab. Voor behandeladvies per lymfoomtype zie:
- 4390 <http://www.hovon.nl/behandeladvies/behandeladvies-lymfomen.html>
- 4391 Voor effect op de fertiliteit: zie [riscotabel](#). Veelgebruikte schema's/middelen welke in de tabel zijn terug
- 4392 te vinden: CHOP, COP.
- 4393 In het geval van recidief of refractoriteit, wordt in het vervolg na re-inductie met chemotherapie (veelal
- 4394 cytarabine en cisplatin) een autologe stamceltransplantatie verricht na myeloablatieve conditionering
- 4395 met hoge dosis chemotherapie) (Bij refractair laaggradig NHL of recidief na autologe
- 4396 stamceltransplantatie kan een (niet myeloablatieve) allogene stamceltransplantatie volgen.
- 4397
- 4398 De kans op infertiliteit is hoog na hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie, hoewel
- 4399 ook hier bij jonge patienten tot 50% herstel van menstruatie en mogelijkheid tot zwangerschap wordt
- 4400 gezien [Solooja 1994].
- 4401
- 4402 *Radiotherapie*
- 4403 Radiotherapie wordt bij beperkt stadium laaggradig lymfoom gegeven in een hoge dosis in een poging
- 4404 te cureren. Overigens wordt radiotherapie in lage dosis met name palliatief of bij refractoriteit toegepast.
- 4405 Na radiotherapie op een bulky lokalisatie intra-abdominaal is de kans op uitval van de ovariële functie
- 4406 groot; zie [Risicopredictie – Gonadotoxiciteit radiotherapie](#).
- 4407
- 4408 *Anticonceptie*
- 4409 Tijdens de behandeling dient zwangerschap voorkomen te worden, bij voorkeur door middel van orale
- 4410 anticonceptie.
- 4411
- 4412 *Counseling*
- 4413 De werkgroep is van mening dat vroeg in het behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de
- 4414 gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet
- 4415 worden ([zie Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening](#)).
- 4416
- 4417 *Mogelijke interventies bescherming ovariële functie*
- 4418 De werkgroep is van mening dat de volgende interventies mogelijk van toepassing zijn:
- 4419 Ter voorkoming van functieverlies door bekkenbestraling kunnen de ovaria ruim (ten minste 3 cm)
- 4420 buiten het bestralingsveld geplaatst worden ([zie Ovariopexie en ovariumtransplantatie](#)). Indien aldus de
- 4421 ovariële functie behouden blijft, dient met de gynaecoloog te worden besproken of een spontane
- 4422 conceptie mogelijk is, en, indien dit niet gewenst is, moet anticonceptie worden voorgeschreven.
- 4423 Uitval van de ovariële functie is mogelijk wanneer systemische therapie wordt gegeven. Er is geen
- 4424 bewezen effect van orale anticonceptie of GnRH-analogen ter bescherming van de ovaria tijdens
- 4425 systemische therapie ([zie Protectie van de ovaria - Orale anticonceptie en Protectie van de ovaria –](#)
- 4426 [Ovariële suppressie](#)).
- 4427 Te overwegen interventies die de fertiliteit kunnen behouden zijn spoed-IVF (om embryo's of eicellen in
- 4428 te vriezen) en cryopreservatie van ovarium weefsel. Spoed-IVF heeft de voorkeur indien mogelijk; bij
- 4429 hoog risico op verlies van fertiliteit is cryopreservatie van ovarium weefsel een alternatief ([zie xx](#)).
- 4430 Het uitvoeren van spoed-IVF duurt 2-4 weken en kan dus alleen plaatsvinden wanneer dit oncologisch
- 4431 verantwoord is. Dat is meestal te lang om te wachten met behandelen van agressief Non Hodgkin
- 4432 lymfoom maar behoort soms tot de mogelijkheden Bij laaggradige NHL bestaat er de mogelijkheid op
- 4433 natuurlijke wijze zwanger te worden of tot IVF, afhankelijk van stadium/uitgebreidheid van de ziekte

4434 Na de antitumorbehandeling zijn er geen contra-indicaties voor hormonale stimulatie en zwangerschap.
4435 In het algemeen wordt geadviseerd 1 jaar te wachten voordat zwangerschap wordt nagestreefd.

4436
4437 ZIE RISICOTABEL (bijlage – hier [link](#) invoegen)

4438
4439 Voor in- en exclusiecriteria wordt verwezen naar [In- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie](#) en de
4440 [bijlage](#).

4441
4442
4443
4444 Bepalen van ovariële reserve
4445 Voor mogelijkheden om de ovariële reserve te bepalen wordt verwezen naar [Testen van ovariumfunctie](#)
4446 [na oncologische behandeling](#).

4447
4448 Hormoonsuppletie
4449 Bij ovariële uitval is hormoonsuppletie niet gecontra-indiceerd en afhankelijk van de leeftijd wel gewenst
4450 [\(zie Behandeling overgangsklachten en preventie langetermijneffecten POI\)](#).

4451
4452 **Aanbevelingen**

4453 *Zie tekst onder ‘Counseling’ en ‘Mogelijke interventies bescherming ovariële functie’.*

4454
4455 **Referenties**
4456 Richtlijn Non-Hodgkin Lymfoom

4457
4458 Salooja N, Chatterjee R, McMillan AK et al. Succesfull pregnancies in women following single
4459 autotransplant for acute myeloid leukemia with a chemotherapy ablation protocol. Bone Marrow
4460 Transplant 1994; 13(4): 431-5.
4461

4462

4463 **6.8 Longcarcinoom**

4464
4465 ***Uitgangsvraag (CB)***

4466 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij de
4467 behandeling van het longcarcinoom?

4468

4469 ***Literatuurbespreking***

4470 Incidentie en prognose
4471 Per jaar wordt in Nederland bij 50 vrouwen tussen 18 en 40 jaar de diagnose longcarcinoom gesteld.
4472 De 5-jaarsoverleving is 37% Uiteraard is dit sterk afhankelijk van type en stadium [Nederlandse
4473 Kankerregistratie 2015].

4474
4475 Behandeling tumor en kans op ovariëel functieverlies

4476 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.
4477 Voor de volledige behandelingsmogelijkheden per stadium, [klik hier](#) voor de richtlijn longcarcinoom.

4478 *Chirurgie*

4479 Chirurgische behandeling leidt niet tot verlies van ovariële functie.

4480

4481 *Radiotherapie*

4482 Patiënten met een laag stadium (T1-2N0M0, stadium I) bronchuscarcinoom kunnen, indien medisch inoperabel, in aanmerking komen voor stereotactische radiotherapie.

4483

4484 Patienten met een hoog stadium (> stadium IIIA) komen in aanmerking voor primaire, danwel neo-adjuvante radiotherapie, in principe in combinatie met chemotherapie. De voorgeschreven dosis is > 60 Gy.

4485

4486 Zowel bij stereotactische radiotherapie, als bij een conventioneel gefractioneerd schema, wordt de

4487 ovariële functie niet bedreigd. Zie ook [Risicopredictie – Gonadotoxiciteit radiotherapie](#).

4488

4489 *Systemische therapie*

4490 Chemotherapie bij het bronchuscarcinoom kan zowel in de neo-adjuvante, adjuvante als concurrent met radiotherapiesetting worden gegeven.

4491

4492 Bij het kleincellig bronchuscarcinoom toegepaste chemotherapeutica zijn: cisplatin, carboplatin,

4493

4494 etoposide

4495 Bij het niet-kleincellig bronchuscarcinoom toegepaste chemotherapeutica zijn: cisplatin, carboplatin, taxanen, pemetrexed, gemcitabine, vinorelbine. Ook worden doelgerichte middelen als erlotinib en gefitinib gegeven. De gebruikte chemotherapeutica kunnen uitval van de ovariële functie

4496

4497 bewerkstelligen, maar worden voornamelijk toegepast bij gemetastaseerde ziekte ([zie risicotabel](#)). De

4498

4499 kans hierop is afhankelijk van het chemotherapieschema en de leeftijd waarop deze behandeling

4500 gegeven wordt ([zie Risicopredictie - Gonadotoxiciteit systemische therapie](#)).

4501

4502 Anticonceptie

4503 Tijdens chemotherapie dient ter voorkoming van zwangerschap zorg gedragen te worden voor goede anticonceptie.

4504

4505

4506 Counseling

4507 De werkgroep is van mening dat vroeg in het behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet

4508

4509 worden ([zie Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening](#)).

4510

4511 Mogelijke interventies bescherming ovariële functie

4512 De werkgroep is van mening dat de volgende interventies mogelijk van toepassing zijn:

4513 Uitval van de ovariële functie is mogelijk wanneer systemische therapie wordt gegeven. Er is geen

4514

4515 bewezen effect van orale anticonceptie of GnRH-analogen ter bescherming van de ovaria tijdens

4516

4517 systemische therapie ([zie Protectie van de ovaria - Orale anticonceptie en Protectie van de ovaria – Ovariële suppressie](#)).

4518

4519 Te overwegen interventies die de fertiliteit kunnen behouden zijn spoed-IVF (om embryo's of eicellen in te vriezen) en cryopreservatie van ovarium weefsel. Spoed-IVF heeft de voorkeur indien mogelijk; bij hoog risico op verlies van fertiliteit is cryopreservatie van ovarium weefsel een alternatief ([zie xx](#)).

4520 Het uitvoeren van spoed-IVF duurt 2-4 weken en kan dus alleen plaatsvinden wanneer dit oncologisch
4521 verantwoord is.
4522 Na de antitumorbehandeling zijn er geen contra-indicaties voor hormonale stimulatie en zwangerschap.
4523 In het algemeen wordt geadviseerd 1 jaar te wachten voordat zwangerschap wordt nagestreefd.

4524
4525 ZIE RISICOTABEL (bijlage – hier [link](#) invoegen)

4526
4527 Voor in- en exclusiecriteria wordt verwezen naar [In- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie](#) en de
4528 [bijlage](#).

4529
4530 Bepalen van ovariële reserve

4531 Voor mogelijkheden om de ovariële reserve te bepalen wordt verwezen [naar Testen van ovariumfunctie](#)
4532 [na oncologische behandeling](#).

4533
4534 Hormoonsuppletie

4535 Hormonale suppletie na behandeling voor een bronchuscarcinoom is toegestaan ([zie Behandeling](#)
4536 [overgangsklachten en preventie langetermijneffecten POI](#)).

4537 ***Aanbevelingen***

4538 *Zie tekst onder ‘Counseling’ en ‘Mogelijke interventies bescherming ovariële functie’.*

4539
4540 **Referenties**

4541 Richtlijn longcarcinoom

4542 **6.9 Mammacarcinoom**

4543
4544 ***Uitgangsvraag (CB)***

4545 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij de
4546 behandeling van het mammacarcinoom?

4547 ***Literatuurbespreking***

4548 Incidentie en prognose

4549 Per jaar wordt in Nederland bij 823 vrouwen tussen 18 en 40 jaar de diagnose mammacarcinoom
4550 gesteld.

4551 De 5-jaarsoverleving is 88% Uiteraard is dit sterk afhankelijk van type en stadium [Nederlandse
4552 Kankerregistratie 2015].

4553
4554 Behandeling tumor en kans op ovarieel functieverlies

4555 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.

4556 Voor de volledige behandelingsmogelijkheden per stadium, [klik hier](#) voor de richtlijn mammacarcinoom.

4557

4558 *Chirurgie*
4559 Primaire behandeling van het mammacarcinoom is chirurgie, al dan niet na voorbehandeling met
4560 chemotherapie. Chirurgische behandeling leidt niet tot verlies van ovariële functie.
4561
4562 *Radiotherapie*
4563 Een groot deel van de patiënten met een mammacarcinoom krijgt bij de primaire behandeling
4564 radiotherapie, hetgeen niet leidt tot verlies van ovariële functie. Zie ook **Risicopredictie –**
4565 **Gonadotoxiciteit radiotherapie.**
4566
4567 *Systeemtherapie*
4568 Gebruikte chemotherapie zowel in (neo)adjuvante als gemetastaseerde ziekte zijn anthracyclines
4569 (doxorubicine, epirubicine), taxanen (paclitaxel, docetaxel), 5FU, cyclofosfamide, vinorelbine en kunnen
4570 uitval van de ovariële functie bewerkstelligen. De kans hierop is afhankelijk van het therapieschema en
4571 de leeftijd waarop deze behandeling gegeven wordt; zie **risicotabel**. Tevens worden doelgerichte
4572 middelen als trastuzumab, pertuzumab, TDM-1, lapatinib en everolimus toegepast. Het effect van deze
4573 middelen op de ovariële functie is nog onbekend: zie **risicotabel**.

4574
4575 Voor de patiënten met een hormoongevoelig mammacarcinoom kan, na de
4576 chemotherapie, antihormonale behandeling geïndiceerd zijn. Bij patiënten met een hormoongevoelig
4577 mammacarcinoom die premenopauzaal gebleven zijn na chemotherapie, kan soms tevens ovariële
4578 functieuitschakeling geadviseerd worden. Dit kan tijdelijk, met de hulp van een GnRH-agonist, indien er
4579 een kinderwens is (**zie 3.2.1**). Indien er geen kinderwens is, wordt uitschakeling van de ovaria
4580 geadviseerd door een (laparoscopische) ovariëctomie of een ablatieve bestraling van de ovaria.
4581 Hoewel antihormonale behandeling geen directe uitval van de ovariële functie bewerkstelligt, betekent
4582 dat bij een optimale systemische behandeling van een patiënt met een hormoongevoelig
4583 mammacarcinoom de zwangerschapswens minstens 5,5 jaar uitgesteld dient te worden. Gezien de
4584 afname van de fertiliteit met de leeftijd is dit wel een extra bedreiging voor de fertiliteit.
4585
4586 Anticonceptie
4587 Tijdens systemische therapie dient adequate niet-hormonale anticonceptie te worden gebruikt.
4588
4589 Behoud van de ovariële functie en zwangerschap
4590 Voor vrouwen met een hormoongevoelig mammacarcinoom is het moeilijk advies te geven op grond
4591 van de huidige kennis betreffende de hormonale beïnvloeding door zwangerschap of
4592 zwangerschapsinductie. In het algemeen wordt aangenomen dat uitval van de ovariële functie bijdraagt
4593 aan een betere prognose. Het tumorstadium bij diagnose, het adjuvante behandelingsplan, de
4594 ziektevrije overleving en de hormonale stimulatie die eventueel nodig is, dienen in de overwegingen te
4595 worden betrokken om tot een afweging te komen of handhaving van de ovariële functie en eventuele
4596 zwangerschap (inductie) gewenst is (**zie Counseling, psychologische aspecten en**
4597 **informatievoorziening**).
4598
4599 Zwangerschap na mammacarcinoom
4600 Hoewel de invloed van zwangerschap op de prognose van een eerder behandeld mammacarcinoom
4601 niet prospectief gerandomiseerd is uitgezocht laten meerdere retrospectieve studies geen slechtere
4602 prognose zien voor vrouwen die zwanger werden na een eerder vastgesteld mammacarcinoom, maar
4603 de gepubliceerde studies zijn veelal retrospectief, met de nodige selectiebias en bevatten veelal kleine
4604 series patiënten, die over een periode van vele jaren verzameld zijn. In een meta-analyse uit 2011 werd
4605 eveneens geen verschil in overleving waargenomen, waarbij overigens geen data bekend waren over
4606 de ER-status [Azim 2011]. Voor vrouwen met een niet-hormoongevoelig mammacarcinoom is er
4607 derhalve geen rationale voor een negatief advies tot conceptie. Voor vrouwen met een

4608 hormoongevoelig mammacarcinoom is er geen algemeen advies te formuleren ten aanzien van
4609 conceptie en is individuele counseling aangewezen.

4610
4611 Counseling

4612 De werkgroep is van mening dat vroeg in het behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de
4613 gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet
4614 worden ([zie Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening](#)).

4615

4616 Mogelijke interventies bescherming ovariële functie

4617 De werkgroep is van mening dat de volgende interventies mogelijk van toepassing zijn:

4618 Uitval van de ovariële functie is mogelijk wanneer systemische therapie wordt gegeven. Bij vrouwen met
4619 een hormoonreceptornegatief mammacarcinoom dient GnRHa tijdens de chemotherapie te worden
4620 besproken en voorgeschreven, zeker bij jongere vrouwen en vrouwen met een kindwens.
4621 ([zie Protectie van de ovaria - Orale anticonceptie en Protectie van de ovaria – Ovariële suppressie](#)).

4622 Te overwegen interventies die de fertiliteit kunnen behouden zijn spoed-IVF (om embryo's of eicellen in
4623 te vriezen) en cryopreservatie van ovarium weefsel. Spoed-IVF heeft de voorkeur indien mogelijk; bij
4624 hoog risico op verlies van fertiliteit is cryopreservatie van ovariumweefsel een alternatief ([zie](#)
4625 [Beschikbare interventies – Cryopreservatie van ovariumweefsel](#)).

4626 Vanwege de beperkte tijd is het belangrijk dat er nauw contact is tussen de oncologische behandelaren
4627 en de gynaecoloog over de planning van de start van de oncologische behandeling. Het uitvoeren van
4628 spoed-IVF duurt 2-4 weken en kan dus alleen plaatsvinden wanneer dit oncologisch verantwoord is.

4629 Indien nodig, kan op elk moment in de cyclus worden gestart en soms vergemakkelijkt het tijdelijk
4630 continueren van de orale anticonceptiepil de start van de ovariële hyperstimulatie. Zie ook: [3.3.1](#).

4631 Wegens het ontbreken van literatuurgegevens over de veiligheid van ovariële hyperstimulatie bij
4632 mammacarcinoom in aanwezigheid van tumorweefsel of tijdens radiotherapie, gaat de voorkeur uit
4633 naar het uitvoeren van ovariële hyperstimulatie na de operatieve verwijdering van het tumorweefsel en
4634 niet tijdens de radiotherapie. Dit om respectievelijk evt. nadelige effecten van ovariële hyperstimulatie
4635 op tumorweefsel en nadelige effecten van strooistraling ten tijde van de radiotherapie op rijpende
4636 eicellen te voorkomen. Bij toepassing van neo-adjuvante chemotherapie is de enige keuze voorafgaand
4637 aan de chemotherapie en operatieve verwijdering van de tumor eenmalig een spoed-IVF uit te voeren.

4638 Beslissing omtrent hormonale stimulatie na mammacarcinoom behandeling dient in overleg met de
4639 behandelend oncoloog genomen te worden

4640 In het algemeen wordt geadviseerd 2 jaar te wachten voordat zwangerschap wordt nagestreefd
4641 afhankelijk van hormoongevoeligheid van de tumor.

4642

4643 ZIE RISICOTABEL (bijlage – hier [link](#) invoegen)

4644

4645 Voor in- en exclusiecriteria wordt verwezen naar [In- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie](#) en de
4646 [bijlage](#). Bepalen van ovariële reserve

4647

4648 Bepalen van ovariële reserve

4649 Voor mogelijkheden om de ovariële reserve te bepalen wordt verwezen [naar Testen van](#)
4650 [ovariumfunctie na oncologische behandeling](#).

4651
4652 Hormoonsuppletie
4653 Na mammacarcinoom (ongeacht hormoonreceptorstatus) bestaat er in principe een contra-indicatie
4654 voor hormoonsuppletie. **Zie Behandeling overgangsklachten en preventie langetermijneffecten POI.** Zie
4655 ook de **richtlijn Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom [2015]**
4656

4657 **Aanbevelingen**

4658 *Zie tekst onder 'Counseling' en 'Mogelijke interventies bescherming ovariële functie'.*

4659

4660 **Referenties**

4661 Richtlijn mammacarcinoom

4662

4663 Azim Jr A, Santoro A, Pavlidis N, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: A
4664 meta-analysis of 14 studies. European journal of cancer 47 (2011) 74-83.

4665

4666

4667 **6.10 Neuro-oncologie**

4668

4669 **Uitgangsvraag (CB)**

4670 Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële functie bij de
4671 behandeling van hersentumoren?

4672

4673 Incidentie en prognose

4674

4675 Per jaar wordt in Nederland bij 60 vrouwen tussen 18 en 40 jaar de diagnose hersentumor gesteld.

4676

4677 De 5-jaarsoverleving is 57%. Uiteraard is dit sterk afhankelijk van type en stadium [Nederlandse
4678 Kankerregistratie 2015].

4679

4680 Onderscheid dient te worden gemaakt tussen het laaggradige glioom, het hooggradige glioom, en
4681 metastasen van tumoren elders. De prognose van laaggradige gliomen is redelijk goed, hierbij is
4682 behoud van ovariële functie mogelijk gewenst. De prognose van hooggradige gliomen is slecht. De
4683 prognose van hersenmetastasen is sterk afhankelijk van het type primaire tumor. De primaire tumor zal
4684 het beleid inzake behoud ovariële functie bepalen [Oncoline richtlijn gliomen].

4685

4686 Behandeling tumor en kans op ovarieel functieverlies

4687 Onderstaande tekst is gericht op de consequenties voor fertiliteit betreffende een specifieke interventie.
4688 Voor de volledige behandelingsmogelijkheden per stadium, klik **hier** voor de richtlijn gliomen.

4689

4690 *Chirurgie*

4691 Bij chirurgische behandeling van hersentumoren is er geen gevaar voor verlies van ovariële functie.

4692 Indien de hypofyse-/hypothalamusfunctie wordt verstoord, kan dit wel leiden tot hypogonadotrop

4693 hypogonadisme, welke echter medicamenteus behandeld kan worden met een normale ovariële functie
4694 als resultaat.

4695 *Radiotherapie*

4696 Bij radiotherapie van primaire hersentumoren of hersenmetastasen loopt het ovarium geen gevaar.
4697 Vanaf 40 Gy kan de hypothalamus-/hypofysefunctie worden verstoord en verdient het aanbeveling dit te
4698 controleren. Externe toediening van GnRH-analogen of FSH/LH kan de ovariële cyclus, en dus
4699 zwangerschapskansen volledig herstellen. Zie ook [Risicopredictie – Gonadotoxiciteit radiotherapie](#).

4700 *Systemische therapie*

4701 Systemische therapie kan in combinatie met radiotherapie en/of chirurgie gegeven worden of bij
4702 behandeling van het recidief. Middelen die met regelmaat gebruikt worden zijn procarbazine, CCNU,
4703 vincristine en temozolomide. Voor het risico op ovariële uitval bij deze middelen [zie risicotabel](#).

4704

4705 Anticonceptie

4706 Tijdens systemische therapie dient zwangerschap voorkomen te worden, bij voorkeur door middel van
4707 orale anticonceptie.

4708

4709 Counseling

4710 De werkgroep is van mening dat vroeg in het behandeltraject aandacht moet worden besteed aan de
4711 gevolgen voor de fertiliteit en/of ovariële functie en dat patiënte hierover adequaat gecounseld moet
4712 worden ([zie Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening](#)).

4713

4714 Mogelijke interventies bescherming ovariële functie

4715 De werkgroep is van mening dat de volgende interventies mogelijk van toepassing zijn:

4716 Wanneer de ovariële uitval is veroorzaakt door uitval van de hypothalamus-/hypofysefunctie na
4717 radiotherapie of chirurgie, dan kan indien er zwangerschapswens is, de cyclus kunstmatig hersteld
4718 worden met FSH/LH toediening.

4719

4720 Uitval van de ovariële functie is ook mogelijk wanneer systemische therapie wordt gegeven. Er is geen
4721 bewezen effect van orale anticonceptie of GnRH-analogen ter bescherming van de ovaria tijdens
4722 systemische therapie ([zie Protectie van de ovaria - Orale anticonceptie en Protectie van de ovaria –
4723 Ovariële suppressie](#)).

4724 Te overwegen interventies die de fertiliteit kunnen behouden zijn spoed-IVF (om embryo's of eicellen in
4725 te vriezen) en cryopreservatie van ovarium weefsel. Spoed-IVF heeft de voorkeur indien mogelijk; bij
4726 hoog risico op verlies van fertiliteit is cryopreservatie van ovarium weefsel een alternatief ([zie xx](#)).

4727 Het uitvoeren van spoed-IVF duurt 2-4 weken en kan dus alleen plaatsvinden wanneer dit oncologisch
4728 verantwoord is.

4729 Na de antitumorbehandeling zijn er geen contra-indicaties voor hormonale stimulatie en zwangerschap.
4730 In het algemeen wordt geadviseerd 1 jaar te wachten voordat zwangerschap wordt nagestreefd.

4731 ZIE RISICOTABEL (bijlage – hier [link](#) invoegen)

4732

4733 Voor in- en exclusiecriteria wordt verwezen naar [In- en exclusiecriteria voor fertiliteitspreservatie](#) en de
4734 [bijlage](#).

4735

4736 Bepalen van ovariële reserve

4737 Voor mogelijkheden om de ovariële reserve te bepalen wordt verwezen naar [Testen van ovariumfunctie](#)

- 4738 na oncologische behandeling.
- 4739
- 4740 Hormoonsuppletie
- 4741 Hersentumoren zijn niet hormoongevoelig. Bij ovariële uitval is er geen contra-indicatie voor
- 4742 hormoonsuppletie (zie Behandeling overgangsklachten en preventie langetermijneffecten POI).
- 4743
- 4744 **Referenties**
- 4745 Richtlijn gliomen
- 4746

CONCEPT

4747 **7. LATE EFFECTEN EN BESCHIKBARE INTERVENTIES NA BEHANDELING**
4748

4749 ***Uitgangsvraag (CB)***

4750 Hoe kunnen vrouwen, met zorgen over late effecten van kankerbehandeling op hun fertiliteit,
4751 toekomstige zwangerschap, nageslacht en andere gezondheidsrisico's, het best geholpen worden?

4752

4753 ***Inleiding***

4754 Voor iedere kankerpatiënt geldt dat er aandacht moet zijn voor een zo goed mogelijke kwaliteit van
4755 leven tijdens en na de behandeling. Maar voor jonge mensen met kanker geldt dat in het bijzonder
4756 omdat zij na afloop van de behandeling nog een lang leven voor zich hebben met belangrijke
4757 levenskeuzes. Wel of niet het avontuur van kinderen krijgen kunnen en willen aangaan bijvoorbeeld.
4758 Infertiliteit is namelijk één van de meest voorkomende bijwerkingen van de behandeling van kanker, met
4759 grote invloed op de kwaliteit van leven [Gorman 2015, Murphy 2013, Howard-Anderson 2012].
4760

4760

4761 ***Literatuurbespreking***

4762 Veel vrouwen maken zich na de behandeling zorgen over het effect dat de behandeling mogelijk heeft
4763 gehad op hun vruchtbaarheid [Thewes 2005, Zebrack 2004, Kent 2012]. En als blijkt dat ze nog
4764 vruchtbaar zijn, dan zijn de zorgen over de eventuele gezondheid van hun toekomstige kinderen en
4765 over het effect van een zwangerschap op hun eigen gezondheid groot [Gorman 2012, Zebrack 2004],
4766 vooral als de informatievoorziening tekort schiet. Informatievoorziening door hulpverleners is dus van
4767 groot belang, bijvoorbeeld om ongewenste kinderloosheid als gevolg van een premature menopauze te
4768 voorkomen. Maar ook om opties voor fertiliteitspreservatie na de behandeling te bespreken, of om
4769 andere opties te overwegen om een kinderwens in vervulling te laten gaan. Onderzoek laat zien dat
4770 counseling voorafgaand, maar zeker ook na de behandeling, bijdraagt aan het verwerkingsproces
4771 rondom kankergerelateerde infertiliteit en aan een verbeterde kwaliteit van leven op de lange termijn
4772 [Letourneau 2012, Knapp 2011, Murphy 2013, Canada 2012, Treves 2014].
4773

4773

4774 Vrouwen hebben na de behandeling van kanker gemiddeld 20-50% minder kans om zwanger te worden
4775 dan vrouwen die geen kanker hebben gehad [Green 2009, Reulen 2009, Sklar 2006, Madanat 2008,
4776 Syse 2007, Cvancarova 2009]. Oorzaken zijn acuut ovarieel falen (AOF), gedefinieerd als het
4777 permanent uitblijven van de menstruatie tijdens of vlak na de behandeling (< 5 jaar na diagnose), en
4778 premature ovariële insufficiëntie (POI, gedefinieerd als het uitblijven van de menses voor het 40e
4779 levensjaar na een regelmatige cyclus volgend op de behandeling); zie ook **Gonadotoxiciteit systemische
4780 therapie**. Daarnaast kan een uteriene insufficiëntie, als gevolg van schade aan het endometrium, het
4781 myometrium en de bloedtoevoer van de baarmoeder, een zwangerschap belemmeren of voortijdig
4782 afbreken, ook als de ovariële functie nog intact is. Zie ook: **Gonadotoxiciteit radiotherapie**.
4783

4783

4784 ***Conclusies***

4785 Counseling voorafgaand, maar zeker ook na de behandeling, draagt bij aan het verwerkingsproces
4786 rondom kanker gerelateerde infertiliteit en aan een verbeterde kwaliteit van leven op de lange termijn
4787 [Letourneau 2012, Knapp 2011, Murphy 2013, Canada 2012, Treves 2014].
4788

4788

4789 ***Overwegingen***

4790 Naast het feit dat AOF en POI leiden tot het abrupt en onverwacht wegvallen van de mogelijkheid tot
4791 zwangerschap leiden beide tot het wegvallen van de productie van geslachtshormonen. Vrouwen met
4792 ovarieel falen lopen daarom een verhoogd risico op osteoporose, cardiovasculair lijden en
4793 psychoseksuele problematiek waarvoor counseling op zijn plaats is. Het aan de hand van evidence-
4794 based richtlijnen screenen van vrouwen op deze, maar ook op andere gezondheidsproblemen die
4795 gerelateerd zijn aan de vroegere behandeling, is essentieel [SKION 2010]. Dit om problemen vroegtijdig

4796 te herkennen of te voorkomen. Landelijk zijn er daarom poliklinieken opgezet waar survivors van kanker
4797 terecht kunnen voor screening en counseling [[www.skion.nl/voor-patienten-en-ouders/late-](http://www.skion.nl/voor-patienten-en-ouders/late-effecten/531/poliklinieken)
4798 [effecten/531/poliklinieken](http://www.skion.nl/voor-patienten-en-ouders/late-effecten/531/poliklinieken); www.beternahodgkin.nl/]. Naar analogie van de zogenaamde LATER-poli's
4799 voor kinderkankeeroverlevers zijn nu ook de BETER-poli's voor Hogdkin-overlevers opgezet. Het zou
4800 wenselijk zijn om de activiteiten van deze poliklinieken ook uit te breiden naar andere kankersoorten op
4801 de volwassen leeftijd.

4802

4803 **Aanbevelingen**

4804

4805 De werkgroep is van mening dat vrouwen na kankerbehandeling het best vervolgd kunnen worden op
4806 een polikliniek voor screening en counseling op late effecten van kankerbehandeling. Afhankelijk van de
4807 bestaande zorgen en bevindingen kunnen zij vervolgens gericht verwezen worden naar andere
4808 specialismen voor nader onderzoek, behandeling en/of geruststelling.

4809 De werkgroep is van mening dat de late-effectenpoliklinieken ook dienen te worden uitgebreid naar
4810 volwassen overlevers van andere vormen van kanker dan Hodgkin.

4811 **Referenties**

4812 Canada AL, Schover LR. The psychosocial impact of interrupted childbearing in long-term female
4813 cancer survivors. *Psychooncology* 2012;21.

4814 Cvancarova M, Samuelsen SO, Magelssen H, et al. Reproduction rates after cancer treatment:
4815 experience from the Norwegian radium hospital. *J Clin Oncol* 2009;27:334-43.

4816

4817 Gorman JR, Bailey S, Pierce JP, et al. How do you feel about fertility and parenthood? The voices of
4818 young female cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2012; 6:200-9.

4819

4820 Gorman JR, Su HI, Roberts SC, et al. Experiencing reproductive concerns as a female survivor is
4821 associated with depression. *Cancer* 2015;121:935-42.

4822

4823 Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al. fertility of female survivors of childhood cancer: a report from
4824 the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2009;27:2677-85.

4825

4826 Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, et al. Quality of life, fertility concerns, and behavioral
4827 outcomes in younger breast cancer survivors; a systemic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 386-
4828 405.

4829

4830 Kent EE, Arora NK, Rowland JH, et al. Health information needs and health-related quality of life in a
4831 diverse population of long-term cancer survivors. *Patient Educ Couns* 2012;89:345-52.

4832

4833 Knapp CA, Quinn GP, Murphy D. Assessing the reproductive concerns of children and adolescents with
4834 cancer: challenges and potential solutions. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2011;1:31-35.

4835

4836 Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation
4837 improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer* 2012;118:1710-7.

4838

4839 Madanat LM, Malila N, Dyba T, et al. Probability of parenthood after early onset cancer: a population-
4840 based study. *Int J Cancer*. 2008 Dec 15;123(12):2891-8.

4841

4842 Murphy D, Orgel E, Termuhlen A, et al. Why health care providers should focus on the fertility of AYA
4843 cancer survivors: it's not too late! *Front Oncol* 2013;3:1-7.

4844

- 4845 Reulen RC, Zeegers MP, Wallace WH, et al. Pregnancy outcomes among adult survivors of childhood
4846 cancer in the British Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009
4847 Aug;18(8):2239-47.
4848
4849 SKION. Richtlijn Follow-up na kanker. 2010
4850
4851 Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report
4852 from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Jul 5;98(13):890-6.
4853
4854 Syse A, Kravdall, Tretli S. Parenthood after cancer – a population-based study. *Psychooncology* 2007;
4855 16:920-7.
4856
4857 Thewes B, Meiser B, Taylor A, et al. Fertility- and menopause related information needs of younger
4858 women with a diagnosis of early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:5155-65.
4859
4860 Treves R, Grynberg M, Parco SI, et al. Female fertility preservation in cancer patients: an instrumental
4861 tool for the envisioning a postdisease life. *Future Oncol.* 2014;10:969-74.
4862
4863 Zebrack BJ, Casillas J, Nohr L, et al. Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer.
4864 *Psychooncology* 2004; 13: 689-99.
4865

4866 **7.1 Informatievoorziening en psychologische aspecten na afronding** 4867 **oncologische therapie** 4868

4869 **7.1.1 Informatievoorziening** 4870

4871 ***Uitgangsvraag (CB)***

4872 Waaraan moet de informatievoorziening rondom fertiliteit in het natraject van een kankerbehandeling
4873 voldoen?
4874

4875 ***Inleiding***

4876 De focus van behandelingen in het kader van fertiliteitspreservatie ligt in de periode tussen diagnose en
4877 start van de behandeling. In het traject na de kankerbehandeling blijven vragen rond fertiliteit echter
4878 actueel. Enerzijds doordat patiënten na de behandeling emotionele ruimte ervaren om opnieuw over dit
4879 vraagstuk na te denken, anderzijds doordat zij bijvoorbeeld geconfronteerd kunnen worden met
4880 vervroegde ovariële veroudering. Duidelijke informatievoorziening hieromtrent maakt het mogelijk om
4881 beslissingen te nemen om een kinderwens eerder te realiseren of tot cryopreservatie van eicellen over
4882 te gaan. Er zijn verschillende studies verschenen waarbij aandacht is besteed aan impact van
4883 onzekerheid rond vruchtbaarheid in de jaren na de kankerbehandeling.
4884

4885 ***Literatuurbespreking***

4886 Een studie van Crawshaw and Sloper [2010] onder 38 mannen en vrouwen jonger dan 30 jaar die als
4887 kind kanker hebben gehad, laat zien dat ook later, langere periode na de diagnose en behandeling,
4888 zorgen rond de vruchtbaarheid blijven bestaan. Ervaren vruchtbaarheidsproblemen hebben voor
4889 sommige survivors een negatieve impact op hun identiteit en hun psychoseksuele ontwikkeling.
4890 Survivors benadrukken het belang van goede informatievoorziening in het follow-uptraject na
4891 kankerbehandeling. Tevens benadrukken zij het belang van mogelijkheden om ook de psychosociale
4892 impact van deze langetermijneffecten van hun aandoening en behandeling te kunnen bespreken
4893 [Crawshaw & Sloper 2010]. Onvruchtbaarheid als gevolg van kankerbehandeling blijkt samen te hangen

4894 met verminderde psychische en fysieke kwaliteit van leven [Wenzel 2005]. Zorgen rond vruchtbaarheid
4895 bij survivors worden bevestigd in andere studies [Rosen 2009, Ruddy 2011]. Zelfs als er geen
4896 bevestiging is van verminderde vruchtbaarheid, geven survivors zorgen aan over vervroegde overgang
4897 en onvruchtbaarheid.

4898 Een studie van Bastings [2014] onder 64 vrouwen 1-5 jaar na hun kanker diagnose laat zien dat
4899 problemen ten aanzien van de beslissing rond fertiliteitspreservatie samenhangt met meer spijt over de
4900 genomen beslissing.

4901 Een studie onder 85 vrouwen tussen 18 en 40 jaar, na een kankerbehandeling, beschrijft dat 78% van
4902 deze survivors aangeeft, dat het feit dat ze fertiliteitspreservatie hebben kunnen toepassen, een positief
4903 effect heeft gehad op de wijze waarop ze met de ziekte konden omgaan [Treves 2014].

4904

4905 **Conclusie**

4906 Er zijn aanwijzingen dat survivors van kanker zorgen hebben over hun vruchtbaarheid en dat die zorgen
4907 een negatieve impact hebben op hun kwaliteit van leven. Adequate informatievoorziening omtrent
4908 (on)mogelijkheden ten aanzien van hun vruchtbaarheid en het kunnen bespreken van de psychosociale
4909 impact hiervan, worden door de survivors als uitermate belangrijk genoemd.

4910

4911 **Overwegingen**

4912 Hoewel er geen prospectieve studies bekend zijn naar het verband tussen de wijze van counseling over
4913 fertiliteitspreservatie en de kwaliteit van leven van de patiënt in het traject na de behandeling, geven
4914 studies en de dagelijkse praktijk voldoende aanleiding te veronderstellen dat systematische aandacht
4915 voor fertiliteitspreservatie in elk geval door patiënten wordt gewaardeerd. Er zijn aanwijzingen dat
4916 aandacht voor fertiliteit en fertiliteitspreservatie ook een positief effect heeft op de kwaliteit van leven.
4917 Hierbij moet wel worden opgemerkt dat patiënten aangeven dat de hoeveelheid informatie die ze
4918 krijgen, afgestemd moet zijn op hun behoeften.

4919

4920 Ook in de fase na de kankerbehandeling kan lotgenotencontact als ondersteunend worden ervaren.
4921 In het uitwisselen van kennis en ervaring vanuit ervaringsdeskundigheid van patiënten met een
4922 gelijksoortige aandoening en/of gelijksoortige problematiek kunnen patiënten steun, herkenning en
4923 erkenning van hun problematiek vinden. Effecten die van lotgenotencontact worden gezien zijn
4924 verbetering van het welbevinden, wederzijdse ondersteuning, vergroting van kennis en vaardigheden en
4925 bevordering van empowerment.

4926 Niet iedereen heeft daaraan behoefte, maar wanneer de behoefte er wél is, moet het lotgenotencontact
4927 goed te vinden zijn en bij de onderhavige problematiek ook snel te organiseren zijn. Verstrekken van
4928 informatie over mogelijkheden van lotgenotencontact moet behoren tot de
4929 standaardinformatievoorziening bij deze problematiek. Verwijzing in een vroeg stadium naar
4930 ervaringsdeskundigen verbonden in gemeenschappen van het Nationaal AYA Expertise Platform (AYA =
4931 Adolescent & Young Adult), of patiëntenorganisaties met mogelijkheden van lotgenotencontact is van
4932 belang (www.aya4net.nl).

4933 Voor adviezen en ondersteuning bij fertiliteitsvraagstukken of verwerking van een niet te vervullen
4934 kinderwens na behandeling van kanker kan altijd een beroep gedaan worden op de AYA Poliklinieken
4935 welke binnen het Nationaal AYA Platform zijn/worden opgezet.

4936

4937 **Aanbevelingen**

4938 De werkgroep is van mening dat survivors van kanker recht hebben op een adequate mondelinge en
4939 schriftelijke informatievoorziening rondom fertiliteit na behandeling van kanker. Adequaat houdt in dat bij
4940 aanvang van de follow-up besproken wordt met de survivor wat wanneer van belang is te bespreken
4941 omtrent de status van hun fertiliteit en de preservatie hiervan, waarbij de inhoud van dit gesprek
4942 afgestemd/bepaald wordt door de individuele situatie van de patient.

4943 De werkgroep is van mening dat bij aanvang van de follow-up aan de survivor duidelijk gemaakt moet
4944 worden, dat, indien er sprake is van een actieve kinderwens, direct contact opgenomen wordt met de
4945 gynaecoloog met expertise op het gebied van fertiliteitspreservatie om de individuele
4946 fertiliteitsmogelijkheden optimaal te kunnen benutten en er geen delay in tijd optreedt.

4947 De werkgroep is van mening dat alle patiënten die een oncologische behandeling hebben ondergaan
4948 die (mogelijk) invloed heeft op hun fertiliteit, gewezen moeten worden op de mogelijkheid van
4949 lotgenotencontact met ervaringsdeskundigen door te participeren in de communities van het Nationaal
4950 AYA Expertise Platform (AYA = Adolescent & Young Adult): www.aya4net.nl

4951
4952 **Referenties**

4953 Bastings L, Baysal Ö, Beerendonk CC, et al. Deciding about fertility preservation after specialist
4954 counseling. Human Reproduction 2014;29:1721-9..

4955
4956 Crawshaw MA & Sloper P. Swimming against the tide, the influence of fertility matters on the transition
4957 to adulthood or survivorship following adolescent cancer. European Journal of Cancer care, 2010: 19;
4958 610-620.

4959
4960 Peate M, Meiser B, Hickey M, et al. The fertility related concerns, needs and preferences of younger
4961 women with breast cancer: a systematic review. Breast cancer res treat 2009;116:215-223

4962
4963 Rosen A, Rodrigues-Wallberg KA, Rosenzweig L. Psychosocial distress in young cancer survivors.
4964 Semin Oncol Nurs 2009; 25:268-277.

4965
4966 Ruddy KJ, Gelber S, Ginsburg ES, et al. Menopausal symptoms and fertility concerns in premenopausal
4967 breast cancer survivors: a comparison to age- and gravidity-matched controls. Menopause
4968 2011;18:105-108

4969
4970 Treves R, Grynberg M, Parco SI, et al. Female fertility preservation in cancer patients: an instrumental
4971 tool for the envisioning a postdisease life. Future Oncol. 2014;10:969-74.

4972
4973 Wenzel L, Doan-Ates A, Habbal R, et al. Defining and measuring reproductive concerns of female
4974 cancer survivors. J Natl Cancer Inst Monogr 2005:94-98.

4975
4976 **7.1.2 Survivors en ouderschap: medische en psychologische gevolgen**

4977
4978 **Uitgangsvraag (CB)**

4979 Kunnen survivors gerustgesteld worden over mogelijke negatieve effecten van de oncologische
4980 behandeling op de gezondheid van hun toekomstige kinderen kinderen en de kwaliteit van hun
4981 ouderschap?

4982
4983 **Literatuurbespreking**

4984 Er zijn 2 studies gepubliceerd over attitudes, emoties en keuzen van ex-kankerpatiënten, zowel mannen
4985 als vrouwen, met betrekking tot het krijgen van kinderen (n = 126 en n = 201) [Schover 1999, Schover
4986 2002]. De meeste kinderloze patiënten wensten kinderen in de toekomst. De beleving van hun ziekte
4987 versterkte het verlangen naar een toekomstig gezin en gaf hun het gevoel 'een betere ouder' te worden.
4988 Meer dan 90% van de ondervraagden voelde zich zowel psychisch als fysiek geschikt voor het
4989 ouderschap en gaf de voorkeur aan een genetisch eigen kind. De gemeten kwaliteit van leven
4990 verschilde niet tussen deze groepen en een 'gezonde' groep uit een bevolkingssteekproef. Meer dan de

4991 helft van de ondervraagden zou doorgaan met proberen zwanger te worden, ook al was hun levensduur
4992 beperkt. Ongeveer 30% van de ondervraagden was bezorgd over de impact van hun ziekte op de
4993 toekomstige gezondheid van hun kind. De vrouwen in het onderzoek vreesden verder dat een
4994 zwangerschap bij henzelf tot een recidief zou kunnen leiden.

4995 Deze resultaten geven mogelijk een te optimistisch beeld van de attitude van survivors over toekomstig
4996 ouderschap door de lage respons in beide studies (minder dan 50%). Het is denkbaar dat de groep van
4997 non-responders een lagere algemene kwaliteit van leven hadden, waardoor zij een minder prominente
4998 kinderwens zouden kunnen hebben. Replicatieonderzoek in grotere steekproeven is nodig om tot een
4999 duidelijk beeld te komen over de kinderwens van voormalige kankerpatiënten.

5000 Verder bleek uit ditzelfde onderzoek dat meer dan de helft van de kandidaat-ouders zich
5001 afvraagt of kinderen van voormalige kankerpatiënten lichamelijk gezond zijn?

5002
5003 Het schaarse verrichte onderzoek laat geen ernstige toename zien van het aantal geboortedefecten of
5004 congenitale afwijkingen onder kinderen van kankerpatiënten [Meistrich 2002, Swerdlow 1996]. De
5005 studies zijn echter relatief kleinschalig en betreffen overwegend jonge kinderen. In The Noord-
5006 Amerikaanse Childhood Cancer Survival Study werden 4029 zwangerschappen van vrouwelijke ex-
5007 kankerpatiënten onderzocht [Green 2002]. Eerder ondergane chemotherapie was geen indicator voor
5008 problemen tijdens de zwangerschap, maar vrouwen die radiotherapie van de onderbuik hadden
5009 ondergaan, kregen vaker kinderen met een lager geboortegewicht. Bij deze kinderen leek de
5010 prevalentie van kanker niet toe te nemen. Dit is naar verwachting wel het geval bij autosomaal
5011 dominante vormen van kanker [Sankila 1998].

5012 Voor alle vrouwen geldt dus dat er vooralsnog geen reden tot zorg is voor wat betreft het effect van de
5013 behandeling op het risico op aangeboren afwijkingen, genetische aandoeningen en kanker bij hun
5014 kinderen. Een aantal grootschalige internationale onderzoeken laat zien dat dit risico niet groter is dan
5015 in de algemene populatie. Dit is geruststellend en het is belangrijk vrouwen dit aan het eind van hun
5016 behandeling mee te geven om onnodige zorgen te voorkomen. Uitzondering zijn de kinderen van
5017 vrouwen met “germline cancer predisposing mutations”. Zij lopen een wel een verhoogd risico om zelf
5018 kanker te krijgen.

5019
5020 Nieuwe longitudinale studies, bij uitstek onder ex-kankerpatiënten die gebruikmaken van
5021 reproductieve technieken, zijn wenselijk [Wallace 2005, Dudzinski 2004].
5022 De vraag of de gevolgen van de ziekte een effect hebben op de opvoedingskwaliteiten van ouders, is
5023 tot dusver niet onderzocht. Dat deze groep een groter risico loopt voortijdig te overlijden, is reëel.
5024 Ongeveer de helft van de ondervraagde patiënten met kinderwens zegt door deze wetenschap niet af te
5025 zien van kinderen. Toch is het bekend dat het overlijden van een ouder een (tijdelijke) negatieve impact
5026 heeft op kinderen en dat kinderen uit eenoudergezinnen relatief vaak psychische en fysieke problemen
5027 hebben [Ringbäck Weitof 2003]. Tot dusver is er geen reden om op basis van deze feiten af te zien van
5028 het aanbieden van fertiliteitsparende interventies in deze patiëntengroep.

5029

5030 **Conclusies**

5031 Tot op heden zijn er geen aanwijzingen dat zwangerschap na een oncologische behandeling een
5032 negatief effect heeft op de gezondheid van het toekomstig kind.

5033 Er zijn geen aanwijzingen te veronderstellen dat kanker en de behandeling ervan een negatief effect
5034 hebben op de kwaliteit van het ouderschap van survivors van kanker.

5035

5036 **Overwegingen**

5037 Er zijn geen prospectieve studies die een verband in kaart brengen tussen aard van de oncologische
5038 aandoening en behandeling en daarop volgende gezondheid van kinderen geboren na de
5039 kankerbehandeling. Evenmin zijn er studies die een verband beschrijven tussen geschiedenis van
5040 kanker en de kwaliteit van het ouderschap. De studies onder kinderen van survivors geven geen
5041 aanleiding tot zorg. Ook geven studies naar ervaringen rond ouderschap onder survivors geen
5042 indicaties voor belangrijke verschillen met ouders die geen kanker hebben gehad.

5043

5044 **Aanbevelingen**

5045 De werkgroep is van mening dat survivors van kanker gerustgesteld kunnen worden ten aanzien van
5046 zorgen over gezondheidsrisico's van hun toekomstige kinderen als gevolg van hun oncologische
5047 behandeling.

5048
5049 De werkgroep is van mening dat de capaciteiten als toekomstige ouders bij survivors van kanker en bij
5050 mensen die geen kanker hebben gehad, vergelijkbaar zijn.

5051

5052 **Referenties**

5053 Dudzinski DM. Ethical issues in fertility preservation for adolescent cancer survivors: oöcyte and ovarian
5054 tissue preservation. J Pediatric Adolesc Gynaecol 2004;17:97-102.

5055

5056 Green DM, Whitton JA, Stovall M, et al. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a
5057 report from the Childhood Cancer Survival Study. Am J Obstet Gynecol 2002;187:1070-80.

5058

5059 Meistrich ML, Byrne J. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood cancer treated
5060 with potentially mutagenic therapies. Am J Hum Genet 2002;70:1069-71.

5061

5062 Ringbäck Weitoft G, Hjern A, Haglund B, et al. Mortality, severe morbidity and injury in children living
5063 with single parents in Sweden: a population based study. Lancet 2003;361:289-95.

5064

5065 Sankila R, Olsen JH, Anderson H, et al. Risk of cancer among offspring of childhood-cancer survivors.
5066 Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Paediatric Haematology and
5067 Oncology. N Engl J Med 1998;338:1339-44.

5068

5069 Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, et al. Having children after cancer: a pilot survey of survivors'
5070 attitudes. Cancer 1999;86:697-709.

5071

5072 Schover LR, Brey K, Lichtin A, et al. Knowledge and experience regarding cancer, infertility and sperm
5073 banking in young male survivors. J Clin Onc. 2002;20:1880-9.

5074

5075 Swerdlow AJ, Jacobs PA, Marks A, et al. Fertility, reproductive outcomes, and health of offspring, of
5076 patients treated for Hodgkin's disease: an investigation including chromosome examinations. Br J
5077 Cancer 1996;74:291-6.

5078

5079 Wallace WHB, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer:
5080 who is at risk and what can be offered? Lancet Oncol 2005;6:209-18.

5081

5082

5083

5084 **7.1.3 Preconceptionele counseling**

5085

5086 ***Uitgangsvraag (CB)***

5087 Welke vrouwen met een oncologische voorgeschiedenis moeten preconceptioneel gecounseld worden?

5088
5089 Sommige patiënten kunnen baat hebben bij gericht pre-conceptioneel counselingsadvies. Er zijn
5090 namelijk vrouwen met een (overduidelijk) verhoogd risico op een niet-optimale zwangerschapsuitkomst
5091 of gezondheidsproblemen tijdens of vlak na de zwangerschap en/of bevalling als gevolg van een laat
5092 effect van de vroegere behandeling voor kanker.

5093
5094 ***Literatuurbespreking***

5095 Een aantal grote registratie- en cohortonderzoeken heeft uitgewezen dat na bekkenbestraling en TBI
5096 het risico op een spontane abortus, vroeggeboorte, en kinderen met een laag geboorte gewicht of
5097 small-for-gestational-age (SGA) aanzienlijk verhoogd is [Green 2002, Winther 2008, Madanat-Harjuoja
5098 2010, Signorello 2006]. Zie ook: **Gonadotoxiciteit radiotherapie**. Een verhoogd risico wordt niet gevonden
5099 na enige vorm van chemotherapie. Het is dus van belang deze vrouwen tijdens en na de zwangerschap
5100 intensief te begeleiden en te volgen in een poliklinische setting. Een thuisbevalling wordt dan ook
5101 afgeraden voor deze specifieke groep survivors.

5102
5103 Naast de vrouwen die buikbestraling hebben ondergaan, lopen ook andere survivors van kanker het
5104 risico op gezondheidsproblemen tijdens of vlak na de zwangerschap. Het risico op cardiotoxiciteit na de
5105 behandeling met anthracyclines is uitgebreid beschreven in de literatuur [Lipschultz 2014, Tan 2015].
5106 Met name bij doseringen boven de 300mg/m² neemt het risico aanzienlijk toe. Het cardiotoxische effect
5107 van anthracyclines is asymptomatisch bij bijna 60% van de patienten. Bij bepaalde fysiologische
5108 stressoren, zoals bijvoorbeeld een zwangerschap, kan deze echter symptomatisch worden en kan
5109 cardiale decompensatie optreden [Kremer 2004]. Een baseline evaluatie van de systolische functie van
5110 de linker ventrikel wordt daarom aangeraden voor vrouwen voorafgaand en tijdens de zwangerschap,
5111 met periodieke follow-up vooral tijdens het derde trimester.

5112 Andere gerapporteerde lange termijn gezondheidseffecten van de behandeling van kanker (hetzij na
5113 bestraling, hetzij na chemotherapie) die beschreven staan als ziekten en afwijkingen die de
5114 zwangerschap kunnen compliceren zijn: hypertensie, schildklieraandoeningen, longziekten, en
5115 nierinsufficiëntie [Oeffinger 2004, Cardous-Ubbink 2010, Prins 2009]. Zwangeren met pre-existente
5116 hypertensie, hyperthyreoïdie en chronische nierinsufficiëntie moet vanaf het begin zeer zorgvuldig
5117 gecontroleerd worden [Prins 2009]. Van de patiënten met hypertensie die zwanger worden, ontwikkelt
5118 bijvoorbeeld 25-30% een gesuperponeerde zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie.

5119
5120 ***Conclusies***

5121
5122 Het is aannemelijk dat er verhoogde obstetrische risico's bestaan na bestraling, waarbij de uterus in het
5123 bestralingsveld is opgenomen, dus onder andere bekkenbestraling en TBI. Na behandeling met
5124 chemotherapie worden geen effecten op de uteriene functie beschreven.
5125 [Green 2002, Winther 2008, Madanat-Harjuoja 2010, Signorello 2006].

5126
5127 Het is aannemelijk dat er verhoogde cardiale risico's bestaan bij zwangerschap na behandeling met
5128 anthracyclines [Kremer 2004, Tan 2015, Lipschultz 2014].

5129
5130 Het is aannemelijk dat bepaalde groepen survivors van kanker een verhoogd risico lopen op ziekten en
5131 afwijkingen, die de zwangerschap compliceren, zoals therapie-gerelateerde hypertensie, hyperthyreoïde
5132 en nierinsufficiëntie [Oeffinger 2004, Cardous-Ubbink 2010].

5133
5134 ***Overwegingen***

5135 Veel vrouwen maken zich na de behandeling zorgen over het effect dat de behandeling mogelijk heeft
5136 gehad op hun vruchtbaarheid [Thewes 2005, Zebrack 2004, Kent 2012]. En als blijkt dat ze nog

5137 vruchtbaar zijn dan zijn de zorgen over de eventuele gezondheid van hun toekomstige kinderen en over
5138 het effect van een zwangerschap op hun eigen gezondheid groot [Gorman 2012, Zebrack 2004].
5139 Er zijn nog weinig gegevens over welke behandelingen precies leiden tot ziekten en afwijkingen die de
5140 zwangerschap kunnen compliceren en wat hun invloed is op het beloop van de zwangerschap. Daarom
5141 is preconceptionele counseling te adviseren bij iedere vrouw met een kinderwens die behandeld is voor
5142 kanker. Ook geruststelling ten aanzien van zorgen over mogelijke gezondheidsrisico's is belangrijk.
5143

5144 **Aanbevelingen**

5145 De werkgroep is van mening dat alle vrouwen die systemisch zijn behandeld recht hebben op
5146 preconceptionele counseling. Dit geldt zeker als zij behandeld zijn met systemische therapie met
5147 bekende gezondheidsrisico's, die de obstetrische uitkomst kunnen beïnvloeden.
5148

5149 Er wordt geadviseerd preconceptionele counseling en gespecialiseerde begeleiding van de
5150 zwangerschap te bieden aan vrouwen die hypertensie, hyperthyreoïdie en/of nierinsufficiëntie
5151 ontwikkeld hebben, als gevolg van hun vroegere kankerbehandeling.
5152

5153 Er wordt geadviseerd om preconceptionele counseling en gespecialiseerde begeleiding van de
5154 zwangerschap te bieden aan vrouwen na bestraling waarbij het buik- en bekkengebied in het
5155 bestralingsveld is opgenomen.
5156

5157 Er wordt geadviseerd om preconceptionele counseling en gespecialiseerde begeleiding van de
5158 zwangerschap te bieden aan vrouwen die behandeld zijn met anthracyclines. Een baseline evaluatie
5159 van de systolische functie van de linker ventrikel wordt aangeraden voor vrouwen voorafgaand en
5160 tijdens de zwangerschap, met periodieke follow-up vooral tijdens het derde trimester.
5161

5162 **Referenties**

5163 Cardous-Ubbink MC, Geenen MM, Schade KJ, et al. Hypertension in long-term survivors of childhood
5164 cancer: a nested case-control study. *Eur J Cancer*. 2010 Mar;46(4):782-90.

5165
5166 Critchley HO. Factors of importance for implantation and problems after treatment for childhood cancer.
5167 *Med Pediatr Oncol* 1999;33:9-14.

5168
5169 Green DM, Whitton JA, Stovall M, et al. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a
5170 report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:107-80.

5171
5172 Kremer LC, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children. *N Engl J Med*. 2004 Jul 8;351(2):120-1.

5173
5174 Lipshultz SE, Karnik R, Sambatakos P, et al. Anthracycline-related cardiotoxicity in childhood cancer
5175 survivors. *Curr Opin Cardiol*. 2014 Jan;29(1):103-12.

5176
5177 Madanat-Harjuoja LM, Malila N, Lahteenmaki P, et al. Preterm delivery among female survivors of
5178 childhood, adolescent and young adulthood cancer. *Int J Cancer* 2010;127:1669-79.

5179
5180 Oeffinger KC, Hudson MM. Long-term complications following childhood and adolescent cancer:
5181 foundations for providing risk-based health care for survivors. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:208-36.

5182
5183 Prins M et al. Ziekten en afwijkingen die de zwangerschap compliceren. In: praktische verloskunde.
5184 2009 Bohn Stafleu van Loghum; Hoofdstuk 9:249-81.

5185
5186 Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, et al. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low
5187 birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1453-61.

- 5188
5189 Tan TC, Neilan TG, Francis S, et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy in Adults. Compr Physiol.
5190 2015 Jul 1;5(3):1517-40.
5191
5192 Winther JF, Boice JD Jr, Svendsen AL, et al. Spontaneous abortion in a Danish populationbased cohort
5193 of childhood cancer survivors. J Clin Oncol. 2008;26:4340-6.
5194

5195

5196 **7.2 Testen van ovariumfunctie na oncologische behandeling**

5197 **7.2.1 AMH als prognostische factor**

5198

5199 ***Uitgangsvraag (EB – GRADE)***

5200 Is de ovariële reservetest Anti-Müllerian Hormone (AMH)-bepaling, na de chemotherapie, een
5201 prognostische factor voor doorgaande zwangerschap of prematuur ovarieel falen/insufficiëntie (POF of
5202 POI) bij vrouwen met een kinderwens, die chemotherapie hebben gehad?

5203

5204 ***Inleiding***

5205 Met behulp van ovariële reservetesten probeert men een inschatting te maken van de reproductieve
5206 mogelijkheden en van de vermoedelijke datum van menopauze van een vrouw als een functie van de
5207 kwantiteit en kwaliteit van de aanwezige eicelvoorraad. De meest gebruikte testen zijn het vroeg
5208 folliculair follikelstimulerend hormoon (FSH), inhibine-B, anti-Mullerian hormone (AMH), en de
5209 echografisch gemeten antrale follikel count (AFC). Er is toenemend bewijs dat AMH de beste test is in
5210 termen van sensitiviteit en specificiteit in vergelijking met AFC in combinatie met FSH, E2 en inhibine B-
5211 concentraties in de vrouw zonder kanker [Practics committee ASRM 2012].

5212 In het kader van een fertiliteitsonderzoek hebben alle ovariële reservetesten weinig waarde ten aanzien
5213 van de voorspelling van een spontane zwangerschap en dienen derhalve niet voor dit doel aangewend
5214 te worden [Broekmans 2006]. Ovariële reservetesten kunnen overwogen worden ter bevestiging van
5215 een slechte respons na IVF of om dit te voorspellen. Dit ter ondersteuning van counseling bij aanvang
5216 van een IVF-behandeling of bij de keuze voor eiceldonatie [Broekmans 2009]. Een verminderde
5217 ovariële reserve gaat in de gezonde vrouw samen met een verkorting van de reproductieve fase en
5218 vervroegde overgang. Er zijn studies gepubliceerd die op basis van leeftijd en AMH de natuurlijke
5219 menopauzale leeftijd voorspellen in de algemene populatie. De betrouwbaarheidsintervallen zijn
5220 dermate groot dat de klinische toepasbaarheid gering is.

5221

5222 ***Literatuurbespreking en conclusie***

5223 Er is systematisch gezocht naar wetenschappelijke literatuur ter beantwoording van de uitgangsvraag,
5224 maar deze is niet gevonden.

5225 ***Overwegingen***

5226 Jonge vrouwen hebben behoefte aan informatie over hun resterende ovariële reserve om hun

5227 reproductieve toekomst in te kunnen schatten, te plannen en/of alsnog fertiliteitspreservatie toe te
5228 passen. Er zijn drie reviews verschenen [Bozza 2014, Broer 2014, Iwase 2014], die ingaan op de
5229 waarde van AMH-bepaling als *diagnostische* test voor ovariële functie bij de behandeling van vrouwen
5230 met kanker. Gezien het klinische belang van deze informatie is er door de werkgroep voor gekozen om
5231 hierna een aantal relevante uitgangsvragen te formuleren en consensus based te beantwoorden met
5232 focus op:
5233 a) de waarde van AMH als diagnostische test voor verminderde ovariële reserve na kanker
5234 behandeling,
5235 b) AMH als ovariële reservetest om kans op zwangerschap na behandeling voor kanker in te schatten,
5236 c) AMH als ovariële reservetest voor kans op zwangerschap na ovarium cryopreservatie.
5237

5238 **Aanbevelingen**

5239 De werkgroep is van mening dat op basis van de huidige literatuur er geen aanbeveling kan worden
5240 gedaan over AMH als prognostische test.
5241

5242 **Referenties**

5243 Bozza C, Puglisi F, Lambertini M. Anti-Mullerian hormone: determination of ovarian reserve in early
5244 breast cancer patients. *Endocrine-Related Cancer* (2014) 21, R51–R65.

5245
5246 Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and
5247 IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12: 685-718.

5248
5249 Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian ageing: mechanisms and clinical consequences.
5250 *Endocr Rev* 2009;30:465-93.

5251
5252 Broer S, Broekmans F, Laven J. Anti-Mullerian hormone: ovarian reserve testing and its potential
5253 clinical implications. *Human Reproduction Update*, Vol.20, No.5 pp. 688–701, 2014.

5254
5255 Iwase A, Nakamura T, Nakahara T, et al. Anti-Müllerian Hormone and assessment of ovarian reserve
5256 after ovarian toxic treatment: a systematic narrative review. *Reprod Sci*. 2014 Sep 16.

5257
5258 Practic Committee ASRM. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion.
5259 *Fertil Steril*. 2012;98:1407-15.

5260 5261 **7.2.2 AMH en ovariële reserve**

5262 5263 **Uitgangsvraag (CB)**

5264 Kan AMH gebruikt worden om verminderde ovariële reserve aan te tonen na beëindiging van de
5265 kankerbehandeling?
5266

5267 **Literatuurbespreking**

5268 De bruikbaarheid van AMH-bepaling als test voor verminderde ovariële reserve ten gevolge van schade
5269 door chemotherapie is onderzocht bij jonge vrouwen na behandeling van kinderkanker en bij jonge
5270 overlevenden van hematologische en solide tumoren.
5271

5272 Overlevers van kinderkanker

5273 Drie retrospectieve case-control studies onderzochten ovariële reserve bij volwassenen na behandeling
5274 wegens kinderkanker [Bath 2003, van Beek 2007, Lie Fong 2009]. Alle studies toonden aan dat
5275 overlevenden van kanker die waren behandeld met chemotherapie op de kinderleeftijd een significant
5276 lagere ovariële reserve hadden, op basis van lagere AMH-waarden dan gezonde volwassen vrouwen.

5277

5278 Hematologische en solide tumoren

5279 Lie Fong [2008b] bepaalde serum AMH-spiegels bij 25 patiënten met hematologische maligniteiten voor
5280 en na kankerbehandelingen en vergeleken deze met normo-ovulatoire controles om subklinische
5281 ovariële schade bij patiënten behandeld met gonadotoxische geneesmiddelen te beoordelen. De AMH-
5282 concentraties waren bij alle patiënten voor behandeling lager dan bij de controlegroep. Na de
5283 behandeling met chemotherapie trad er bij de meeste patiënten cyclusherstel op, maar de mediane
5284 serum AMH-spiegels waren bij patiënten lager dan bij controle vrouwen. Twaalf patiënten die
5285 stamceltransplantatie met totale lichaamsbestraling ondergingen ontwikkelden allen prematuur ovarieel
5286 falen en de AMH-spiegels waren niet te detecteren.

5287

5288 Ook bij borstkankerpatiënten die behandelingen tegen kanker ondergaan zijn er data beschikbaar over
5289 het gebruik van AMH als een marker om ovariële reserve beter te kunnen inschatten, zelfs in de
5290 aanwezigheid van een regelmatige cyclus.

5291 Lutchman Singh [2007]) heeft in een case-control studie de ovariële functie bij 22 jonge vrouwen met
5292 borstkanker, behandeld met chemotherapie, en in 24-jarige leeftijd-gematchte controles geëvalueerd.
5293 De patiënten werden geïncludeerd voor en na voltooiing van de chemotherapie en serummonsters
5294 werden geanalyseerd op FSH, LH, E2, inhibine A en B, en AMH. Bij borstkankerpatiënten werden
5295 aanzienlijk hogere basale FSH-waarden ($p < 0,001$) en lagere AMH ($P < 0,001$) en inhibine B ($P < 0,001$)
5296 aangetroffen dan in de controlegroep [Lutchman Singh 2007].

5297 Partridge [2010] vergeleek markers van ovariële reserve van 20 overlevenden van borstkanker
5298 blootgesteld aan cytotoxische chemotherapie (50% kreeg tamoxifen) en 20 gematchte controles in een
5299 cross-sectionele studie. Deze studie toonde aan dat premenopauzale borstkanker survivors een
5300 verminderde ovariële reserve hebben in vergelijking met de controlegroep [Partridge 2010].

5301 Su [2010] analyseerde in een case-control studie 127 borstkankerpatiënten na chemotherapie die
5302 premenopauzaal waren bij diagnose. Het primaire eindpunt was gerelateerde chemokuur amenorroe
5303 (CRA). Vergeleken met leeftijd gematchte controles, waren AMH-spiegels significant lager ($P < 0,03$) en
5304 FSH-niveaus significant hoger ($P < 0,04$) in kankerpatiënten die CRA ontwikkelden [Su 2010].

5305 Anderson en Cameron [2011] includeerden 56 premenopauzale vrouwen met een vroeg stadium van
5306 borstkanker in een 5-jarige prospectieve studie naar ovariële functie en botmassa, waarin 42 patiënten
5307 adjuvante chemotherapie kregen. Hormonale en biofysische markers van ovariële functie na 4-5 jaar
5308 follow-up werden geanalyseerd in relatie tot menstruele activiteit. Hogere spiegels van AMH, inhibine B,
5309 en E2 en lagere spiegels FSH werden waargenomen bij vrouwen met aanhoudende menstruatie versus
5310 vrouwen die amenorroe na chemotherapie hadden [Anderson en Cameron 2011].

5311

5312 **Conclusies**

5313 Het is aannemelijk dat AMH een informatieve plasmamarker is voor ovariële reserve na chemotherapie
5314 bij zowel kinderkanker, borstkanker als hematologische maligniteiten.

5315 [Bath 2003, van Beek 2007, Lie Fong 2009, Lie Fong 2008b, Lutchman Singh 2007, Partridge 2010, Su
5316 2010, Anderson en Cameron 2011].

5317

5318 Het is aannemelijk dat overlevenden van kanker die zijn behandeld met chemotherapie op de
5319 kinderleeftijd een lagere ovariële reserve hebben, op basis van lagere AMH-waarden in vergelijking met
5320 gezonde vrouwen [Bath 2003, van Beek 2007, Lie Fong 2009].

5321

5322 Het is aannemelijk dat overlevenden van borstkanker na chemotherapie een lagere ovariële reserve
5323 hebben, op basis van lagere AMH -waarden in vergelijking met gezonde vrouwen [Lutchman Singh
5324 2007, Partridge 2010, Su 2010, Anderson en Cameron 2011].

5325

5326 **Overwegingen**

5327 In de huidige klinische praktijk hebben jonge vrouwen behoefte aan informatie over hun resterende
5328 ovariële reserve om hun reproductieve toekomst in te kunnen schatten, te plannen en/of alsnog

5329 fertiliteitspreservatie toe te passen.

5330

5331 **Aanbevelingen**

5332 Er wordt geadviseerd dat een AMH-bepaling na potentieel gonadotoxische kankertherapie nuttig kan
5333 zijn ter inschatting van de ovariële reserve om met o.a. die test primaire ovariële insufficiëntie vast te
5334 stellen en patiënten te kunnen adviseren over verwachte fertiliteitsmogelijkheden.

5335

5336

5337 **Referenties**

5338 Anderson R en Cameron D. Pretreatment serum anti-Müllerian hormone predicts long-term ovarian
5339 function and bone mass after chemotherapy for early breast cancer. JCEM 2011; 96: 1336-43.

5340

5341

5342 Bath LE, Wallace WHB, Shaw MP. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for
5343 cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound Hum.
5344 Reprod. (2003) 18 (11): 2368-2374.

5345

5346 Lie Fong S, Lugtenburg PJ, Schipper I. Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian function in
5347 women after chemotherapy and radiotherapy for haematological malignancies. Hum Reprod. 2008.

5348

5349 Lie Fong S, Laven JS, Hakvoort-Cammel FG. Assessment of ovarian reserve in adult childhood cancer
5350 survivors using anti-Müllerian hormone. Hum. Reprod.(2009) ;24: 982–990.

5351

5352 Lutchman Singh K, Muttukrishna S, Stein RC. Predictors of ovarian reserve in young women
5353 with breast cancer. Br J Cancer. 2007 Jun 18;96(12):1808-16.

5354

5355 Partridge A, Ruddy KJ, Gelber S. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after
5356 chemotherapy for early stage breast cancer. Fert. Steril. 2010; 94: 638–644.

5357

5358 Su HI, Sammel MD, Green J. Anti-Müllerian hormone and inhibin B are hormone measures of ovarian
5359 function in late reproductive-aged breast cancer survivors. Cancer 2010; 116 :592-9.

5360

5361 Van Beek RD, van den Heuvel-Eibrink MM, Laven JS. Anti-Müllerian Hormone Is a Sensitive Serum
5362 Marker for Gonadal Function in Women Treated for Hodgkin's Lymphoma during Childhood. JCEM.
5363 2007; 92: 3869-74.

5364

5365

5366 **7.2.3 AMH en kans op zwangerschap na behandeling van kanker**

5367

5368 **Uitgangsvraag (CB)**

5369 Kan AMH zwangerschapskansen na de behandeling van kanker voorspellen?

5370

5371

5372 Het zou mooi zijn als de hoogte van AMH gebruikt kan worden voor jonge vrouwen die kanker overleefd
5373 hebben om op de lange termijn zwangerschapskansen of tijdstip van menopauze te kunnen
5374 voorspellen. Er is gebrek aan data die de verbinding maken tussen AMH na behandeling en fertiliteit en
5375 duur reproductieve fase.

5376 Een eerste studie hiernaar is recent verschenen. Een 10-jaar re-follow-up studie van kinderen met

5377 kanker, nu in hun mid-dertiger jaren, liet een daling van de AMH-spiegels overeenkomstig de

5378 gonadotoxische effecten van hun behandeling in hun kindertijd zien. In het algemeen was het

5379 percentage vrouwen zonder kinderen in deze groep hoger dan in de normale populatie en, vooral in de

5380 groep vrouwen die de maximale gonadotoxische behandeling hadden gehad, waren de
5381 zwangerschapspercentages en –uitkomsten erg slecht [Nielsen 2013]. Echter, of AMH een rol zou
5382 kunnen spelen bij het voorspellen van reproductieve uitkomsten moet nog blijken.
5383 Behringer [2013] beschreef dat er zwangerschappen waren ontstaan met lage of niet detecteerbare
5384 AMH-waarden. Dit benadrukt de noodzaak om de relevantie van AMH te bepalen bij vrouwelijke
5385 overlevenden van kanker. De auteurs concludeerden dat "AMH uiteraard niet geschikt is om
5386 vruchtbaarheid bij individuele patiënten te voorspellen; maar lage AMH-waarden kunnen wijzen op
5387 verminderde ovariële reserve en dus een verhoogd risico op toekomstige voortijdig ovarieel falen"
5388 [Behringer 2013].
5389 Een studie van Hamre [2012] liet zien dat er doorgaande zwangerschappen werden gezien in
5390 overlevenden van lymfoom op kinderleeftijd ondanks lage AMH-waarden.

5391

5392 **Conclusies**

5393 Er zijn aanwijzingen dat AMH niet geschikt is om vruchtbaarheid of zwangerschapskansen bij
5394 individuele patiënten na kankerbehandeling te voorspellen [Nielsen 2013, Behringer 2013, Hamre
5395 2012].

5396

5397 Er zijn aanwijzingen dat er zwangerschappen ontstaan zijn met lage of niet detecteerbare AMH-
5398 waarden [Nielsen 2013, Behringer 2013, Hamre 2012].

5399

5400 Er zijn aanwijzingen dat verlaagde AMH-waarden kunnen wijzen op verminderde ovariële reserve, wat
5401 gepaard kan gaan met vervroegde menopauze [Nielsen 2013, Behringer 2013].

5402

5403 **Aanbevelingen**

5404 De werkgroep adviseert om AMH niet te gebruiken om zwangerschapskansen te voorspellen.

5405

5406 **Referenties**

5407 Behringer K, Mueller H, Goergen H. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma
5408 treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. J Clin Oncol.. 2013 Jan
5409 10;31(2):231-9.

5410

5411 Hamre H, Kiserud CE, Ruud E. Gonadal function and parenthood 20 years after treatment for childhood
5412 lymphoma: a cross-sectional study. Pediatr Blood Cancer. 2012 Aug;59(2):271-7.

5413

5414 Nielsen SN, Andersen AN, Schmidt KT. 10-year follow up of reproductive function in women treated for
5415 childhood cancer. Reprod Biomed Online. 2013 Aug;27(2):192-200. J Clin Oncol.. 2013 Jan
5416 10;31(2):231-9. doi: 10.1200/JCO.2012.44.3721. Epub 2012 Nov 13.

5417

5418

5419 **7.2.4. AMH en kans op zwangerschap na ovariumtransplantatie**

5420

5421 **Uitgangsvraag (CB)**

5422 Kan AMH zwangerschapskansen voorspellen na transplantatie van gecryopreserveerd/ontdooid
5423 ovariumweefsel?

5424

5425 **Literatuurbespreking**

5426 In het kader van fertilitateitspreservatie kan eierstokweefsel worden gecryopreserveerd. Hoewel herstel
5427 van de ovariële functie en vervolgens zwangerschappen zijn gemeld na orthotope transplantatie (d.w.z.
5428 in het kleine bekken) van ovariumweefsel, zijn de AMH-spiegels niet detecteerbaar in de grote
5429 meerderheid van de vrouwen [Janse 2011, Andersen 2012]. Het moet nog worden opgehelderd of deze
5430 lage AMH-waarden onder die omstandigheden het gevolg zijn van versneld follikelverlies tijdens het

5431 ontdooien van ingevroren eierstokweefsel, slechte vascularisatie van het getransplanteerde
5432 ovariumweefsel of andere oorzaken.

5433

5434 **Conclusies**

5435 Er zijn aanwijzingen, dat AMH-spiegels bij de meeste vrouwen niet detecteerbaar zijn na orthotopie
5436 transplantatie van ovariumweefsel [Janse 2011, Andersen 2012].

5437

5438 Er zijn aanwijzingen dat lage of ondetecteerbare AMH-waarden na orthotopie transplantatie van
5439 ovariumweefsel niet de spontane kans op zwangerschap voorspellen [Janse 2011, Andersen 2012].

5440

5441 **Overwegingen**

5442

5443

5444 **Aanbevelingen**

5445 De werkgroep adviseert om AMH niet te gebruiken om zwangerschapskansen te voorspellen na
5446 transplantatie van gecryopreserveerd/ontdooid ovariumweefsel.

5447

5448 **Referenties**

5449 Andersen CY, Kristensen SG, Greve T. Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation in
5450 young female oncological patients. Future Oncol. 2012 May;8(5):595-608.

5451

5452 Janse F, Donnez J, Anckaert E. Limited value of ovarian function markers following orthotopic
5453 transplantation of ovarian tissue after gonadotoxic treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2011
5454 Apr;96(4):1136-44.

5455

5456 **7.3 Mogelijke interventies na oncologische behandeling bij nog aanwezige** 5457 **menstruele cyclus (geen fertiliteitspreservatie vooraf)**

5458

5459 **Uitgangsvraag (CB)**

5460 Welke interventies m.b.t. fertiliteit(spreservatie) zijn mogelijk na oncologische behandeling bij nog
5461 aanwezige menstruele cyclus?

5462

5463 **Inleiding**

5464 Veel vrouwen maken zich na de behandeling zorgen over het effect dat de behandeling mogelijk heeft
5465 gehad op hun vruchtbaarheid. Dit speelt zeker als zij vooraf niet gecounseld zijn of niet zijn toegekomen
5466 aan fertiliteitspreservatie vanwege de noodzaak om snel met oncologische behandeling te starten.

5467 Indien na herstel van de oncologische ziekte hun cyclus is hersteld, kunnen zij alsnog gecounseld en
5468 eventueel behandeld worden voor fertiliteitspreservatie. Dit om ongewenste kinderloosheid als gevolg
5469 van een premature menopauze te voorkomen. Of en wanneer premature ovariële insufficiëntie (POI)
5470 optreedt is namelijk niet te voorspellen op basis van ovariële reserve testen (zie 7.2).

5471 Ook kan een recidief van de kanker of een tweede primaire tumor zich voordoen waardoor de
5472 aanvankelijk nog aanwezige ovariële reserve verder bedreigd kan worden.

5473

5474 **Literatuurbespreking**

5475 Ginsburg [2001] verrichtte een retrospectieve vergelijkende cohort studie naar de resultaten van IVF
5476 voor en na kankerbehandeling bij 51 vrouwen. Daarnaast vergeleek hij de resultaten van IVF na

5477 kankerbehandeling van vrouwen die met chemotherapie waren behandeld met de resultaten van
5478 vrouwen die alleen een lokale behandeling hadden ondergaan.

5479 Een IVF-behandeling bij vrouwen na chemotherapie (15 cycli) leverde een significant lagere
5480 oöcytopbrengst op dan een IVF-behandeling bij vrouwen met lokaal behandelde tumoren (56 cycli),
5481 ondanks dat zij jonger waren (33,5 versus 36,5 jaar). Het bevruchtingspercentage en het aantal
5482 verkregen embryo's was niet significant verschillend. De percentages doorgaande zwangerschappen
5483 neigden ernaar lager te zijn na chemotherapie dan bij lokaal behandelde tumoren maar waren niet
5484 statistisch significant verschillend (13,3% versus 40%).

5485 Chuai [2012] komt in een review tot een flowchart waarin een strategie wordt weergegeven voor
5486 fertiliteitspreservatie na behandeling. Indien weinig schade (niet nader omschreven), wordt geadviseerd
5487 spontane conceptie na te streven of geassisteerde voortplantingstechnieken toe te passen. Bij verlies
5488 van ovariële functie worden de alternatieven van eiceldonatie, adoptie en draagmoederschap genoemd.
5489 In feite gaat het hier niet om fertiliteitspreservatie maar om het nastreven van een zwangerschap na
5490 kanker.

5491 Letourneau [2011] heeft in een opiniestuk aangegeven dat na een ziektevrije overleving van 2-5 jaar
5492 natuurlijke conceptie kan worden nagestreefd.

5493 **Conclusies**

5494 Er zijn aanwijzingen dat chemotherapie de respons op ovariële stimulatie bij geassisteerde
5495 voortplantingstechnieken vermindert [Ginsburg 2001].
5496

5497 **Overwegingen**

5498 Bij een recidief kanker of een tweede primaire tumor kunnen alle beschikbare opties (zie hoofdstuk 3)
5499 opnieuw worden overwogen. Als het recidief en de bijbehorende therapie kort op de voorgaande
5500 therapie volgt (zelfs al na 1 kuur chemotherapie) wordt ovariële stimulatie met invriezen van eicellen of
5501 embryo's ontraden omdat de opbrengsten laag zijn [Dolmans 2005]. Het minimale interval tussen de
5502 laatste chemokuur en start van de spoed-IVF-behandeling moet nog nader worden bepaald ten aanzien
5503 van de veiligheid (miskramen en aangeboren afwijkingen ten gevolge van DNA schade door therapie)
5504 en de effectiviteit. Biologisch gezien duurt de ontwikkeling van een primordiale follikel tot een Graafse
5505 follikel circa 6 maanden, dus dit lijkt een plausibel interval tussen laatste chemokuur en start van een
5506 spoed-IVF-behandeling. Is dit interval korter dan 6 maanden, dan is cryopreservatie van
5507 ovariumweefsel nog een optie om resterende ovariële reserve veilig te stellen, waarbij vermeld moet
5508 worden dat de veiligheid hiervan onduidelijk is bij gebrek aan literatuur. Alle opties zijn alleen zinvol als
5509 de verwachting is dat er nog voldoende ovariële reserve is na de eerste behandeling.
5510

5511 **Aanbevelingen**

5512 De werkgroep is van mening dat alle opties van fertiliteitspreservatie en fertiliteitsbehandelingen (zie
5513 hoofdstuk 3) nog toegepast kunnen worden bij vrouwen na behandeling voor kanker, mits de ovariële
5514 reserve als voldoende wordt ingeschat.

5515 De werkgroep is van mening dat indicatiestelling voor de verschillende vormen van fertiliteitspreservatie
5516 en fertiliteitsbehandelingen na behandeling voor kanker op dezelfde wijze dient plaats te vinden als voor
5517 vrouwen die niet behandeld zijn.

5518 De werkgroep is van mening dat vanwege lage opbrengsten geen spoed IVF moet worden aangeboden
5519 als er in de voorafgaande 6 maanden chemotherapie is toegediend.

5520 De werkgroep is van mening dat in het geval er de voorafgaande 6 maanden wel chemotherapie is
5521 toegediend, ovariumcryopreservatie een optie is, alhoewel gegevens over de veiligheid hiervan
5522 ontbreken.

5523

5524 **Referenties**

5525 Chuai Y, Xu X, Wang A. Preservation of fertility in females treated for cancer. Int J Biol Sci
5526 2012;8(7):1005-12.

5527

5528 Dolmans MM, Demylle D, Martinez-Madrid B, et al. Efficacy of in vitro
5529 fertilization after chemotherapy. Fertil Steril.. 2005 Apr;83(4):897-901.

5530

5531 Ginsburg ES, Yanushpolsky EH, Jackson KV. In vitro fertilization for cancer patients and survivors.
5532 Fertil Steril. 2001;75(4):705-10.

5533

5534 Letourneau JM, Melisko ME, Cedars MI, et al. A changing perspective: improving access to fertility
5535 preservation. Nat Rev Clin Oncol 2011;8(1):56-60.

5536

5537 **7.4 Interventies bij POI na fertiliteitspreservatie**

5538

5539 **Uitgangsvraag**

5540 Hoe wordt premature ovariële insufficiëntie (POI) na oncologische behandeling gedefinieerd?

5541

5542 **Literatuurbespreking**

5543 Vrouwen hebben na de behandeling van kanker gemiddeld 20-50% minder kans om zwanger te worden
5544 dan vrouwen die geen kanker hebben gehad [Green 2009, Reulen 2009, Sklar 2006, Madanat 2008,
5545 Syse 2007, Cvancarova 2009]. Oorzaken zijn acuut ovarieel falen (AOF), gedefinieerd als het
5546 permanent uitblijven van de menstruatie tijdens of vlak na de behandeling (< 5 jaar na diagnose), en
5547 premature ovariële insufficiëntie (POI, gedefinieerd als het uitblijven van de menses voor het 40ste
5548 levensjaar na een regelmatige cyclus volgend op de behandeling).

5549 AOF komt voor bij gemiddeld 6-10% van de vrouwen die behandeld zijn voor kanker vóór hun 40e
5550 levensjaar [Chemaitilly 2006, Letourneau 2012]. POI wordt gezien bij ongeveer 8% van de vrouwen die
5551 als kind behandeld zijn en bij 19-30% van de volwassen vrouwen die voor hun 40e behandeld zijn, ten
5552 opzichte van 0,8% in de algemene bevolking [Sklar 2006, de Bruin 2008, Swerdlow 2014, Rosenberg
5553 2013]. Het risico op het wel of niet ontstaan van AOF of POI hangt met name af van het type tumor, de
5554 behandeling, en de leeftijd van de vrouw ten tijde van de behandeling. De belangrijkste behandelings-
5555 gerelateerde risicofactoren van zowel AOF als POI zijn blootstelling van de ovaria aan radiotherapie,
5556 alkylerende middelen en procarbazine waarbij het risico voor al deze modaliteiten toeneemt met
5557 toenemende dosis [Chemaitilly 2006, de Bruin 2008, Swerdlow 2014].

5558 **Conclusies**

5559 Premature ovariële insufficiëntie (POI) wordt gedefinieerd als het uitblijven van de menses voor het
5560 40ste levensjaar na een regelmatige cyclus volgend op de oncologische behandeling [Sklar 2006, de
5561 Bruin 2008, Swerdlow 2014, Rosenberg 2013].

5562 Acuut ovarieel falen (AOF), wordt gedefinieerd als het permanent uitblijven van de menstruatie tijdens
5563 of vlak na de behandeling (< 5 jaar na diagnose) [Chemaitilly 2006, Letourneau 2012]

5564 **Overwegingen**

5565 Na chemotherapie kan cyclusherstel sowieso 5-9 maanden op zich laten wachten doordat de pool
5566 (pre)antrale follikels volledig verloren gaat tijdens de chemotherapie. Wanneer primordiale follikels wel
5567 behouden zijn gebleven moeten die eerst ontwikkelen tot (pre)antrale follikels alvorens dit aangetoond
5568 kan worden. Gedurende die periode zal geen estradiol aanmaak waarneembaar zijn en de vrouw kan
5569 ook overgangsklachten ervaren. Pas daarna kan beoordeeld worden of er sprake is van AOF. In de
5570 praktijk is het veilig om pas na een jaar harde uitspraken te doen over het al dan niet nog te verwachten
5571 cyclusherstel.

5572 Omdat AOF ook valt binnen de definitie van POI wordt in deze richtlijn alleen POI gehanteerd. Dit om
5573 onnodige verwarring te voorkomen.

5574

5575 **Aanbevelingen**

5576 De werkgroep is van mening dat het zinvol kan zijn onderscheid te maken tussen AOF en POI maar
5577 heeft besloten dat in de huidige richtlijn alleen het begrip POI gebruikt wordt. Hierbij wordt de volgende
5578 definitie gehanteerd:

5579 POI is het permanent uitblijven van de menstruatie voor het 40e levensjaar na een regelmatige cyclus
5580 volgend op de oncologische behandeling. Deze diagnose zou niet eerder dan 1 jaar na behandeling
5581 gesteld dienen te worden.

5582

5583 **Referenties**

5584 Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, et al. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. J
5585 Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:1723-8.

5586
5587 Cvancarova M, Samuelsen SO, Magelssen H, et al. Reproduction rates after cancer treatment:
5588 experience from the Norwegian radium hospital. J.Clin Oncol 2009; 27: 334-43.

5589
5590 De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M, et al. Treatment-related risk factors for premature menopause
5591 following Hodgkin lymphoma. Blood 2008; 111:101-8.

5592
5593 Fournier MN, Modi S, Panageas KS, et al. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in
5594 patients with breastcarcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane.
5595 Cancer 2005; 15;104(8):1575-9.

5596
5597 Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from
5598 the childhood cancer survivor study. J Clin Oncol. 2009;27:2677-85.

5599
5600 Lee SJ, Schover LR, Partridge AH et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on
5601 fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol. 2006;24:2917-31.

5602
5603 Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation
5604 improve quality of life in reproductive age women with cancer. Cancer 2012;118:1710-7.

5605

- 5606 Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP et al. Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive
5607 impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. 2012; Cancer 118:1933-9.
- 5608 Madanat LM, Malila N, Dyba T, et al. Probability of parenthood after early onset cancer: a population-
5609 based study. Int J Cancer. 2008 Dec 15;123(12):2891-8.
- 5610
- 5611 Reulen RC, Zeegers MP, Wallace WH, et al. Pregnancy outcomes among adult survivors of childhood
5612 cancer in the British Childhood Cancer Survivor Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009
5613 Aug;18(8):2239-47.
- 5614
- 5615 Rosenberg SM, Partridge AH. Premature menopause in young breast cancer: effects on quality of life
5616 and treatment interventions. J Thorac Dis. 2013 Jun;5 Suppl 1:S55-61.
- 5617
- 5618 Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report
5619 from the childhood cancer survivor study. J Natl Cancer Inst. 2006 Jul 5;98(13):890-6.
- 5620
- 5621 Syse A, Kravdall, Tretli S. Parenthood after cancer – a population-based study. Psychooncology 2007;
5622 16:920-7.
- 5623
- 5624 Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A, et al. Risk of premature menopause after treatment for Hodgkin's
lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2014 Aug 19;106(9).
- 5625
- 5626 Wan J, Gai Y, Li G, et al. Incidence of chemotherapy- and chemoradiotherapy-induced amenorrhea in
premenopausal women with stage II/III colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer. 2015 Mar;14(1):31-4.

5627

5628 **7.4.1 Mogelijke interventies bij POI na oncologische behandeling na eerdere** 5629 **toepassing van fertiliteitspreservatie**

5630

5631 ***Uitgangsvraag***

5632 Welke interventies met betrekking tot fertiliteit zijn mogelijk bij POI (premature ovariële insufficiëntie) na
5633 oncologische behandeling na eerdere fertiliteitspreservatie?

5634

5635 ***Literatuurbespreking***

5636 Er zijn geen studies verricht naar de mogelijke interventies m.b.t. kinderwens bij POI na eerdere
5637 toepassing van fertiliteitspreservatie (zie 7.2).

5638 ***Conclusies***

5639 Er is geen evidence over de interventies met betrekking tot kinderwens bij POI na eerdere toepassing
5640 van fertiliteitspreservatie.

5641 ***Overwegingen***

5642 Wanneer blijkt dat er sprake is van POI kunnen de tevoren ingevroren eicellen of embryo's worden
5643 ingezet. Ook kan tevoren ingevroren ovariumweefsel getransplanteerd worden (zie ook hoofdstuk 7.4.3)
5644 indien oncologisch verantwoord. Wanneer deze procedures niet tot een zwangerschap leiden dan

5645 kunnen de alternatieve opties ingezet worden, zoals eiceldonatie, adoptie, pleegzorg en
5646 draagmoederschap ([zie ook hoofdstuk 7.5](#)).

5647 **Aanbeveling**

5648 De werkgroep is van mening dat bij POI na oncologische behandeling en actuele kinderwens na
5649 eerdere fertiliteitspreservatie meteen gebruik kan worden gemaakt van ingevroren eicellen, embryo's of
5650 ovarieel weefsel, volgens de hiervoor geldende procedures en indicaties ([zie ook hoofdstuk 7.4.3](#)).

5651

5652 **7.4.2 Terugplaatsing gecryopreserveerd ovariumweefsel**

5653

5654 **Inleiding**

5655 Wereldwijd zijn inmiddels 3760 levend geboren kinderen gerapporteerd na terugplaatsing van
5656 ingevroren ovariumweefsel [Donnez 2015a]. De belangrijkste centra hebben hun gegevens op dit vlak
5657 gepubliceerd en ook informatie gegeven over het aantal terugplaatsingen dat hieraan ten grondslag ligt.
5658 Bij nadere beschouwing van deze gegevens in een overzichtsartikel blijkt er nu sprake van een live birth
5659 rate van 25% (per getransplanteerde vrouw) [Donnez 2015b]. De zwangerschappen zijn ongeveer
5660 50/50 spontaan dan wel na IVF tot stand gekomen.

5661 **Referentie**

5662 Donnez J, Dolmans MM. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and
5663 worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. J Assist Reprod Genet
5664 2015a;32:1167-70.

5665 Donnez J, Dolmans MM. Ovarian tissue freezing: current status. Curr Opin Obstet Gynecol
5666 2015b;27:222-30.

5667

5668

5669 **7.4.2.1 Indicaties**

5670 ***Uitgangsvraag 8 (CB)***

5671 Wat zijn de indicaties voor terugplaatsing van gecryopreserveerd ovariumweefsel?

5672

5673 ***Inleiding***

5674 Transplantatie van ontdooide ovariumcortex is vooralsnog experimenteel. Strikte indicatiestelling ten
5675 aanzien van autotransplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel is noodzakelijk vanwege het
5676 risico op herintroductie van kanker en de onbekende gevolgen voor het nageslacht. In principe zal pas
5677 tot autotransplantatie overgegaan worden, wanneer een actuele kinderwens bestaat, er sprake is van
5678 premature ovariële insufficiëntie (POI) , wanneer de oncologische risico's zo goed mogelijk zijn
5679 uitgesloten ([link naar veiligheid 7.4.3.3](#)) en indien informed consent is verkregen.

5680 Gezien de lage incidentie is alleen observationeel onderzoek mogelijk. De gebruikte technieken worden
5681 geëvalueerd en vergeleken met resultaten uit de wetenschappelijke literatuur en de ervaringen van
5682 andere centra. Transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel kan worden beschouwd als "een
5683 gecontroleerde invoer van een nieuwe techniek" [Leidraad nieuwe interventies in de klinische praktijk
5684 2014 en [Kwaliteitsnorm Cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel \[NVOG/KLEM 2015\]](#)].

5685
5686
5687
5688
5689
5690
5691
5692
5693
5694
5695
5696
5697
5698
5699
5700
5701
5702

5703
5704
5705
5706
5707
5708
5709
5710
5711
5712
5713
5714
5715
5716
5717
5718
5719
5720
5721
5722
5723
5724
5725
5726
5727
5728
5729
5730
5731
5732
5733
5734
5735

Literatuurbespreking

In de literatuur worden de gehanteerde indicaties voor terugplaatsing van gecryopreserveerd weefsel meestal niet expliciet genoemd. In de meeste publicaties wordt transplantatie verricht bij (kanker)patiënten na een gonadotoxische behandeling, die actuele kinderwens hebben en bij wie POI is vastgesteld [Donnez 2011, 2013, 2014, 2015, Schmidt 2011, Grynberg 2012, Macklon 2014, Dittrich 2015].

Benigne systemische ziekten zoals auto-immuunziekten en hematologische aandoeningen worden ook steeds vaker behandeld met chemotherapie of radiotherapie en vaak in combinatie met beenmerg transplantatie en worden dan ook als indicatie voor ovariumcryopreservatie en ovarium transplantatie genoemd. Er zijn ook casuïstische mededelingen over autotransplantatie voor puberteitsinductie (na gonadotoxische therapie) [Ernst 2013] of herintroductie van de endocriene ovariumfunctie (oestrogenproductie) [Stoop 2014].

Conclusies

De werkgroep is van mening dat transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel experimenteel is en dat er geen evidence is over de indicaties voor terugplaatsing van gecryopreserveerd ovariumweefsel.

De in de literatuur genoemde indicaties voor terugplaatsing van gecryopreserveerd ovariumweefsel zijn iatrogene POI na gonadotoxische behandeling op maligne of benigne indicatie en casuïstisch in het kader van puberteitsinductie (na gonadotoxische therapie) of herintroductie van de endocriene ovariumfunctie ter verlenging van de reproductieve periode.

Overwegingen

Door het Nederlands Netwerk Fertiliteitspreservatie is in 2012 een landelijk protocol gemaakt voor cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel [Nederlands Netwerk Fertiliteitspreservatie 2012].

De werkgroep van deze richtlijn heeft de voorwaarden en contra-indicaties voor transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel van dit landelijk document geactualiseerd en verwerkt in deze richtlijn. De methoden en technieken van terugplaatsing, relevantie van informed consent van de patiënte en wat voor soort data er dienen te worden geregistreerd na autotransplantatie zijn elders in deze richtlijn beschreven: [link naar H8](#).

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat voor de indicatiestelling van autotransplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel de volgende inclusie- en exclusiecriteria gelden:

Inclusie:

- Kinderwens
- Stabiele relatie
- Leeftijd < 45 jaar
- POI of hypergonadotrope oligo-amenorroe met een te verwaarlozen kans op het ontstaan van een spontane zwangerschap
- Ziektevrije periode van tenminste één jaar na laatste therapie bij bewezen complete remissie met goede levensverwachting.
- Afstemming met behandelend oncologisch specialist
- Informed consent voor de transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel en de follow-up van patiënte en eventuele kinderen, i.v.m. experimentele behandeling.

Exclusie:

- 5736 • Contra-indicatie voor zwangerschap.
- 5737 • Contra-indicatie voor laparoscopie of laparotomie.
- 5738 • Micrometastasen/minimal residual disease (MRD) in het ingevroren ovariumweefsel of een
- 5739 grote kans daarop.
- 5740 • Morele contra-indicaties bij vruchtbaarheidsbehandelingen. **Link naar: Modelprotocol mogelijke**
- 5741 **morele contra-indicaties bij vruchtbaarheidsbehandelingen** [http://nvog-](http://nvog-documenten.nl/index.php?pagina=/richtlijn/pagina.php&fSelectNTG_73=81&fSelectedSub=73)
- 5742 [documenten.nl/index.php?pagina=/richtlijn/pagina.php&fSelectNTG_73=81&fSelectedSub=73](http://nvog-documenten.nl/index.php?pagina=/richtlijn/pagina.php&fSelectNTG_73=81&fSelectedSub=73)

5743
5744
5745 De werkgroep is van mening dat na autotransplantatie van ovariumweefsel er tenminste follow-up dient
5746 plaats te vinden van de (oncologische) status van patiënten, herstel van ovariële functie, het eventueel
5747 ondergaan van vruchtbaarheidsbevorderende behandelingen, het verloop van een eventuele
5748 zwangerschap en het nageslacht, zie: www.nnf-info.nl/professionals

5749 **Referenties**

- 5750 Dittrich R, Hackl J, Lotz L, et al. Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved
5751 ovarian tissue in a single center. Fertil Steril. 2015 Feb;103(2):462-8.
- 5752
5753 Donnez J, Silber S, Andersen CY, et al. Children born after autotransplantation of cryopreserved
5754 ovarian tissue. A review of 13 live births. Ann Med 2011;43:437-50.
- 5755
5756 Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after
5757 transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. Fertil Steril.
5758 2013;99(6):1503-13.
- 5759
5760 Donnez J, Dolmans MM. Transplantation of ovarian tissue. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014
5761 Nov;28(8):1188-97.
- 5762
5763 Donnez J, Dolmans MM. Ovarian tissue freezing: current status. Curr Opin Obstet Gynecol. 2015
5764 Jun;27(3):222-30.
- 5765
5766 Ernst E, Kjærsgaard M, Birkebæk NH, et al. Case report: stimulation of puberty in a girl with chemo- and
5767 radiation therapy induced ovarian failure by transplantation of a small part of her frozen/thawed ovarian
5768 tissue. Eur J Cancer. 2013 Mar;49(4):911-4.
- 5769
5770 Grynberg M, Poulain M, Sebag-Peyrelevade S, et al. Ovarian tissue and follicle transplantation as an
5771 option for fertility preservation. Fertil Steril. 2012 Jun;97(6):1260-8.
- 5772
5773 Macklon KT, Jensen AK, Loft A, et al. Treatment history and outcome of 24 deliveries worldwide after
5774 autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue, including two new Danish deliveries years after
5775 autotransplantation. J Assist Reprod Genet. 2014 Nov;31(11):1557-64.
- 5776
5777 Nederlands Netwerk Fertilitateitspreservatie, Simons A, Van Echten-Arends J, et al. Cryopreservatie en
5778 transplantatie van ovariumweefsel, landelijk protocol, 2012.
- 5779
5780 NVOG. Leidraad nieuwe interventies in de klinische praktijk versie 1.0, 2014.
- 5781
5782 NVOG/KLEM. Kwaliteitsnorm Cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel, 2015.
- 5783
5784 Schmidt KT, Rosendahl M, Ernst E, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in 12
5785 women with chemotherapy induced premature ovarian failure: the Danish experience. Fertil Steril.
5786 2011;95:695-701
- 5787

5788 Stoop D, Cobo A, Silber S. Fertility preservation for age-related fertility decline. Lancet. 2014 Oct
5789 4;384(9950):1311-9. Review. Erratum in: Lancet. 2014 Dec 13;384(9960):2110.
5790
5791

5792 **7.4.2.2 Procedure** 5793

5794 ***Uitgangsvraag (CB)***

5795 Wat is de beste procedure voor het terugplaatsen van ovariumweefsel?
5796

5797 ***Inleiding***

5798 Gezien het kleine aantal beschreven levendgeborenen na autotransplantatie van ontdooid
5799 ovariumweefsel, is nog niet aangetoond wat de beste procedure voor het terugplaatsen van
5800 ovariumweefsel is. Er zijn voor- en nadelen bij de orthotope (in het kleine bekken) en heterotope (buiten
5801 het kleine bekken, bijvoorbeeld in buikwand of onderarm) transplantatie, waarbij de afweging per
5802 patiënte gemaakt wordt.

5803 ***Literatuurbespreking***

5804 In het overzichtsartikel [Donnez 2013] van drie Europese centra voor fertiliteitspreservatie in België,
5805 Denemarken en Spanje, worden 60 casus van autotransplantatie met ontdooid ovariumweefsel
5806 beschreven wat betreft herstel van de ovariële functie en zwangerschapsuitkomsten. In combinatie met
5807 de beschrijving van twee nieuwe succesvolle zwangerschappen worden in een review details van
5808 succesvolle autotransplantaties [Macklon 2014] beschreven, die hebben geleid tot de geboorte van 26
5809 kinderen. Al deze zwangerschappen zijn opgetreden na orthotope terugplaatsing, d.w.z. in het kleine
5810 bekken. Bij 10 transplantaties werd weefsel alleen in het achtergebleven ovarium teruggeplaatst, 5 maal
5811 werd de terugplaatsing gecombineerd in het ovarium en op een andere plaats in de buikholte (3x in
5812 peritoneale pocket, 2x in het ligamentum latum), 3 maal gecombineerd in ovarium en in buikwand, 2x
5813 alleen in peritoneale pocket en 4x alleen in het ligamentum latum. De helft van de zwangerschappen
5814 trad spontaan op, de helft na IVF.

5815 Daarna volgde een publicatie uit een Duitse kliniek waarin 20 casus zijn beschreven van
5816 autotransplantatie van ontdooid ovariumweefsel, leidend tot 7 zwangerschappen. Ook deze
5817 zwangerschappen werden in alle gevallen verkregen door orthotope transplantaties in een peritoneale
5818 pocket, in één geval gecombineerd met een transplantatie in het achtergebleven ovarium. Zes
5819 zwangerschappen traden spontaan op, één na IVF.

5820 Bij deze orthotope transplantaties is zowel laparotomie als laparoscopie, of een combinatie van
5821 technieken beschreven. De ovariumchips worden in het ovarium teruggeplaatst na incisie van het
5822 kapsel en ingehecht of na positionering in ovarium of peritoneale pocket gefixeerd met interceed en
5823 tissuecoll [Donnez 2014].

5824 Bij de follow-up van één van de patienten na orthotope transplantatie is een lokaal recidief van
5825 mammacarcinoom beschreven zonder vermelding van details [Rosendahl 2011].

5826 Na heterotope terugplaatsing van ontdooid ovariumweefsel is tot nu toe slechts één biochemische
5827 zwangerschap beschreven [Rosendahl 2006]. Wel is in 5 casus herstel van de ovariële functie
5828 beschreven [Kim 2012]. Er is tot nu toe eenmaal een recidief van de primaire tumor (cervixcarcinoom)
5829 beschreven na heterotope transplantatie, die geen relatie hiermee lijkt te hebben [Kim 2012].

5830 Voordelen van orthotope autotransplantatie worden in de literatuur beschreven als: spontane conceptie
5831 mogelijk, herstel van kans op doorgaande zwangerschap aangetoond, natuurlijke omgeving voor

5832 follikelontwikkeling. Nadelen: aantal terug te plaatsen ovariumchips beperkt door klein achtergebleven
 5833 ovarium (geldt vooral voor eerste transplantatieprocedure) en invasieve procedure.

5834 Voordelen van heterotopie autotransplantatie: geen beperking t.a.v. aantal ovariumchips dat
 5835 teruggeplaatst wordt, makkelijke uitvoerbaarheid, goede mogelijkheid van monitoring follikelgroei en evt.
 5836 oöcyt pick up. Nadelen: nog geen bewezen doorgaande zwangerschap na deze procedure beschreven,
 5837 IVF noodzakelijk, effect van omgeving op oöcyt-kwaliteit is onbekend.

5838

studie	Grootte	follow-up	tijd-effect relatie	locatie	uitkomst
[Macklon 2014]	24 zwangerschappen (26 levendgeboren kinderen)	Review: Number of live birth and outcome (2004-may 2014)	18x binnen 2 jaar 8x 33-85 maanden, (max 38 jaar bij transplantatie)	PW 2x PW en O3x O10x O en A3x BL 4x O en BL 2x 2x?	1x spontaan (na 5 jaar) 1x na 1 ^e IVF (na 5 jaar) 12x spontaan, 12x IVF 2x ? 6x na heterotopie transplantatie, waarvan 1x A
[Kim 2012]	5 patiënten	10 jaar (2001-2011)	Binnen 12-20 weken FSH laag gedurende 3-6 maanden, na 2 ^e transpl 9-84 maanden	Heterotoop (A)	Geen zwangerschappen
[Donnez 2013]	60 transpl	12 levend geboren kinderen (1x twin)	zie Macklon 2014	Zie Macklon 2014	7x spontaan 4x IVF
[Dittrich 2015]	20 patiënten	4 jaar (2011-2014)	Binnen 2-6 maanden E2 of follikel. Gem 1.7 jaar hormonale activiteit, langste tot nog toe 62 maanden	PW / BL 16x PW + O 4x	7 pat zwanger: 4 kinderen, 4 nog zwanger, 1 miskraam 6x spontaan, 1x IVF

5839 O = ovarium; A = buikwand; BL = ligamentum latum; PW = peritoneal window

5840 **Conclusies**

5841 Er zijn aanwijzingen dat orthotopie terugplaatsing van ontdooid ovariumweefsel de grootste kans op
 5842 een doorgaande zwangerschap geeft, zowel spontaan als met IVF.

5843

5844 **Overwegingen**

5845 Mini-laparotomie kan worden gedaan in dagbehandeling, met als voordeel dat meer chips
 5846 teruggeplaatst kunnen worden (expert opinion).

5847

5848 **Aanbevelingen**

5849 De werkgroep is van mening dat orthotope terugplaatsing (in het kleine bekken) van ontdooid
5850 ovariumweefsel de grootste kans op een doorgaande zwangerschap geeft, zowel spontaan als met IVF
5851 en daarom de voorkeur geniet.

5852 De werkgroep is van mening dat transplantatie zowel door middel van mini-laparotomie als door
5853 laparoscopie uitvoerbaar is en dient te gebeuren door een gynaecoloog met ervaring op dit gebied.

5854

5855

5856 **Referenties**

5857 Dittrich R, Hackl J, Lotz L, et al. Pregnancies and live births after 20 transplants of cryopreserved
5858 ovarian tissue in a single center. Fertil Steril. 2015;103:462-8.

5859 Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation
5860 of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. Fer Steril 2013;99:1503-13.

5861

5862 Donnez J, Dolmans MM. Transplantation of ovarian tissue. Best Practice & Research Clinical Obstetrics
5863 and Gynaecology 2014;28:1188-97.

5864 Kim SS. Assessment of long term endocrine function after transplantation of frozen-thawed human
5865 ovarian tissue to the heterotopic site: 10 year longitudinal follow-up study. J Assist Reprod Genet
5866 2012;29:489-93.

5867

5868 Macklon KT, Kluver Jensen A, Loft A. Treatment history and outcome of 24 deliveries worldwide after
5869 autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue, including two new Danish deliveries years after
5870 autotransplantation. J Assist Reprod Genet 2014;31:1557-64

5871

5872 Rosendahl M, Loft A, Byskov AG, et al. Biochemical pregnancy after fertilization of an oocyte aspirated
5873 from a heterotopic autotransplant of cryopreserved ovarian tissue: Case report. Human Reproduction
5874 2006;21:2006-9 doi:10.1093/humrep/de1140.

5875

5876

5877

5878 **7.4.2.3 Veiligheid van autotransplantatie**

5879

5880 ***Uitgangsvraag (CB)***

5881 Hoe kan de veiligheid van autotransplantatie van ovariumweefsel na cryopreservatie het beste
5882 gegarandeerd worden?

5883

5884 ***Inleiding***

5885 De grootste zorg qua veiligheid bij autotransplantatie van ovariumweefsel na cryopreservatie bestaat
5886 over de oncologische risico's, namelijk de herintroductie van de primaire tumor dan wel metastasen en
5887 maligne transformatie van het ovariumweefsel bij patiënten met een genetische predispositie voor
5888 ovariumcarcinoom [Sonmezer 2005, Lee 2006, Loren 2013, Bastings 2013a]. Omdat het aantal
5889 terugplaatsingen nog beperkt is, zijn hierover nog weinig harde literatuurgegevens bekend.

5890 ***Literatuurbespreking***

5891 In 2013 verschenen drie reviews over het risico op herintroductie van kanker bij autotransplantatie van
5892 ingevroren ovariumweefsel [Rosendahl 2013, Dolmans 2013 en Bastings 2013b].

5893 Rosendahl [2013] voerde een systematische literatuursearch uit naar artikelen over de aan- of
5894 afwezigheid van maligne cellen in humaan ovarieel weefsel dat werd verkregen voor cryopreservatie en
5895 artikelen die terugplaatsing van humaan weefsel beschreven (bij mens of dier). Hij vond 98 studies
5896 waarvan 42 artikelen werden geïnccludeerd. Hij concludeert dat transplantatie van ingevroren/ontdooid
5897 ovariumweefsel mogelijk kan leiden tot herintroductie van de maligniteit. Bij de meeste ziekten is het
5898 risico laag en is dit gerelateerd aan het stadium van de ziekte op het moment van uitname van het
5899 ovariumweefsel. Op basis van de huidige literatuur zijn algemene richtlijnen gemaakt (zie tabel x). Hij
5900 adviseert dat elke transplantatie van ingevroren/ontdooid ovariumweefsel bij een patiënt die eerder een
5901 maligniteit heeft gehad moet worden voorafgaan door uitgebreide informatie aan de patient, onderzoek
5902 van een representatief deel van het ovariumweefsel door histologie, immunohistochemie en zo mogelijk
5903 moleculair biologische technieken (PCR). Hij stelt dat de gouden standaard ten aanzien van onderzoek
5904 naar aanwezigheid van maligne cellen transplantatie van een representatief biopt is in een geschikt
5905 diermodel voor een periode van 20 weken.
5906

5907 In het systematic review van Bastings [2013b] werden 289 uit 11.505 studies geïnccludeerd. Het waren
5908 studies over de follow-up na autotransplantatie; studies naar de detectie van kankercellen in
5909 ovariumweefsel van oncologische patiënten door middel van histologie, PCR of xenotransplantatie; en
5910 epidemiologische data over ovariële metastasen. Metastasen werden herhaaldelijk geconstateerd in
5911 ovariumweefsel verkregen voor cryopreservatie bij patiënten met leukemie en bij één patiënte met
5912 Ewing sarcoom. Er werden geen metastasen aangetroffen in ovariumweefsel van lymfoom en
5913 borstkanker patiënten die ovariumweefsel lieten invriezen. Wel is een recidief van de kanker
5914 beschreven bij een vrouw met cervixcarcinoom en een vrouw met borstkanker die een
5915 autotransplantatie van ovariumweefsel ondergingen. Het is natuurlijk niet met zekerheid te stellen dat
5916 deze recidieven gerelateerd zijn aan de autotransplantatie. Klinische studies lieten zien dat men
5917 bezorgd zou moeten zijn over de autotransplantatie van ovariumweefsel bij patiënten met colorectaal-,
5918 maag- en endometriumkanker. Voor patiënten met laag stadium cervixcarcinoom zijn de klinische data
5919 redelijk geruststellend maar studies die focussen op detectie van metastasen zijn zeldzaam.
5920 Concluderend wordt transplantatie van ovariumweefsel bij leukemie patiënten ontraden. De meest
5921 geruststellende data aangaande de oncologische veiligheid worden gevonden bij lymfoompatiënten.

5922 Het artikel van Dolmans [2013a] is geen systematic review maar een overzicht van database-gegevens
5923 van 582 patiënten waarvan ovariumweefsel is gecryopreserveerd in de Brusselse kliniek.
5924 Literatuurgegevens worden gecombineerd met eigen bevindingen. Op basis van de bevindingen wordt
5925 geconcludeerd dat de bekende tabel van Sonmezer 2004, waarin de tumoren worden geclassificeerd
5926 naar het risico op ovariële betrokkenheid, enige aanpassing behoeft (tabel y). Non-Hodgkin lymfoom en
5927 Ewing sarcoom worden verplaatst van laag risico naar matig risico.

5928 Naar aanleiding van de lage kwaliteit van bewijs uit de literatuur, al dan niet in combinatie met gegevens
5929 uit eigen onderzoek, komen deze drie reviews, die rond dezelfde tijd zijn uitgevoerd, niet tot
5930 eensluidende conclusies. Wel wordt het risico op transmissie bij leukemie door alle drie de auteurs als
5931 hoog ingeschat en ontraden.
5932

5933 In 2014 werd bericht over een recidief granulosaactumor bij de keizersnede van een tweeling ontstaan
5934 na heterotopie transplantatie van ovariumkapselstrips in de voorste buikwand [Stern 2014]. De
5935 ovariumkapselstrips werden destijds verkregen bij de dubbelzijdige adnexectomie die 9 jaar eerder
5936 voor een granulosaactumor was verricht. Het was onduidelijk of hier sprake was van introductie van de
5937 tumor door de heterotopie transplantatie of een recidief.
5938
5939

5940 **Conclusies**

5941 Het is aannemelijk dat bij cryopreservatie en autotransplantatie van ovariumweefsel een risico bestaat
5942 op reïntroductie van tumorcellen of maligne transformatie van ovariumweefsel, afhankelijk van het
5943 tumortype [Bastings 2013b, Dolmans 2013a, Rosendahl 2013].

5944
5945 Het is aannemelijk dat bij Hodgkin lymfoom geen tumorinfiltratie van de ovaria plaatsvindt [Bastings
5946 2013b, Dolmans 2013, Rosendahl 2013].

5947
5948 Het is aannemelijk dat bij leukemie tumorinfiltratie van de ovaria plaatsvindt [Bastings 2013b, Dolmans
5949 2013, Rosendahl 2013, Practice Committee of ASRM 2014].

5950

5951

5952 **Overwegingen**

5953 Professioneel perspectief

5954 Het is van belang te beseffen dat minimale ervaring aanwezig is met het risico op reïntroductie van
5955 kanker na autotransplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel, gezien de beperkte schaal
5956 (wereldwijd enkele tientallen tot honderden procedures) waarop transplantatie nu is uitgevoerd
5957 [Bastings 2013a en Donnez 2013].

5958 Bij een hoog risico op ovariële metastasering ligt het niet voor de hand om ovariumweefsel in te vriezen
5959 voor autologe transplantatie. Een andere visie is dat men wel ovariumweefsel kan invriezen in
5960 afwachting van toekomstige mogelijkheden van toepassing zonder risico van reïntroductie van kanker.
5961 In die gevallen wordt de optie van xenotransplantatie bij een immuungecompromitteerde muis
5962 genoemd. Met IVF zouden na stimulatie van de muis humane eicellen kunnen worden geoogst.
5963 Behoudens de nog onbekende risico's op de overdracht van dierlijke virussen op de mens, is nadere
5964 ethische discussie over deze techniek nodig. Deze behandeling is experimenteel te noemen en is in
5965 Nederland verboden. Mogelijk is ook in-vitromaturatie van gecryopreserveerd weefsel bij een hoog
5966 risico op ovariële metastasering in de toekomst een optie of follikelisolatie met daarna terugplaatsing
5967 van geïsoleerde follikels in een artificieel ovarium [Dolmans 2013b].

5968 Gemetastaseerde cellen zijn in vitro voor een groot deel met biospecifieke antistoffen uit
5969 gesuspenseerd humaan ovariumweefsel te verwijderen [Schröder 2004]. Inmiddels is een in vitro model
5970 ontwikkeld waarop ook andere methoden kunnen worden getest waarmee tumorcellen zouden kunnen
5971 worden verwijderd uit ovariumweefsel voor autotransplantatie wordt uitgevoerd [Peek 2015]. Mogelijk
5972 kunnen dergelijke methoden in de toekomst bij invriezen van ovariumweefsel of voorafgaand aan
5973 autotransplantatie toegepast worden.

5974

5975

5976 **Aanbevelingen**

5977 Er wordt geadviseerd om elke transplantatie van ingevroren/ontdood ovariumweefsel bij een patiënt die
5978 eerder een maligniteit heeft gehad vooraf te laten gaan door uitgebreide informatie over de
5979 oncologische risico's aan de patiënt, onderzoek van een representatief deel van het ovariumweefsel op
5980 maligne cellen door histologie, immunohistochemie en zo mogelijk moleculair biologische technieken
5981 (PCR).

5982
5983 Indien een hoog risico op ovariële metastasen bestaat of indien micrometastasen geobjectiveerd
5984 kunnen worden in het te transplanteren weefsel, dient van autotransplantatie te worden afgezien.

5985 Er wordt geadviseerd geen transplantatie van ingevroren/ontdood ovariumweefsel bij een patiënt met
5986 leukemie uit te voeren.

- 5987
5988 De werkgroep is van mening dat bij patiënten met een genetische predispositie voor het ontstaan van
5989 ovariumcarcinoom een tijdelijke terugplaatsing kan worden overwogen na aanvankelijke verwijdering.
- 5990 De werkgroep is van mening dat cryopreservatie van ovariumweefsel kan worden overwogen bij
5991 meisjes en heel jonge vrouwen met een hoog risico op ovariële metastasen of met geobjectiveerde
5992 micrometastasen en een hoog risico op ovariële uitval in afwachting van toekomstige ontwikkelingen die
5993 transplantatie van het weefsel veilig of overbodig maken. Deze tactiek heeft ook de voorkeur bij een
5994 genetische predispositie voor het ontstaan van ovariumcarcinoom.
5995

5996 **Referenties**

- 5997 Bastings L, Beerendonk CCM, Westphal JR, et al. Cryopreservation and autotransplantation of ovarian
5998 tissue in cancer patients: is it safe? JAYAO 2013a;2(1):31-4.
- 5999 Bastings L, Beerendonk CCM, Westphal JR, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue
6000 in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review. Hum Reprod Update
6001 2013b;19(5):483-506.
- 6002 Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P, et al. Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from
6003 patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. Blood 2010;116:2908-14.
- 6004 Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, et al. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-
6005 thawed ovarian tissue. Fertil Steril. 2013a;99(6):1514-22.
- 6006 Dolmans MM, Jadoul P, Gilliaux S, et al. A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. J Assist
6007 Reprod Genet 2013b;30:305-14.
- 6008 Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after
6009 transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. Fertil Steril.
6010 2013;99(6):1503-13.
- 6011 Kim SS, Radford J, Harris M, et al. Ovarian tissue harvested from lymphoma patients to preserve
6012 fertility may be safe for autotransplantation. Hum Reprod 2001;16:2056-60.
- 6013 Kim SS. Fertility preservation in female cancer patients: current developments and future
6014 directions. Fertil Steril. 2006;85:1-11.
- 6015 Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on
6016 fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol. 2006;24:2917-31.
6017
- 6018 Loren AW, Mangu PB, Nohr Beck L, et al. Fertility Preservation for patients with cancer: American
6019 Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2013;31(19):2500-10.
6020
- 6021 McCarville MB, Hill DA, Miller BE, et al. Secondary ovarian neoplasms in children: imaging features
6022 with histopathologic correlation. Pediatr Radiol 2001;31:358-64.
6023
- 6024 Meirrow D, Ben Yehuda D, Prus D, et al. Ovarian tissue banking in patients with Hodgkin's disease: is
6025 it safe? Fertil Steril. 1998;69:996-8.
6026
- 6027 Peek R, Bastings L, Westphal JR, et al. A preliminary study on a new model system to evaluate tumour-
6028 detection and tumour-purging protocols in ovarian cortex tissue intended for fertility preservation.
6029 Human Reproduction 2015 (in press).
6030
- 6031 Rosendahl M, Greve T, Andersen CY. The safety of transplanting cryopreserved ovarian tissue in
Concept richtlijn Fertilitatepreservatie bij vrouwen met kanker – 1 oktober 2015

6032 cancer patients: a review of the literature. *J Assist Reprod Genet* 2013;30:11-24
6033
6034 Schröder CP, Timmer-Bosscha H, Wijchman JG, et al. An in vitro model for purging of tumour cells
6035 from ovarian tissue. *Hum Reprod* 2004;19:1069-75.
6036
6037 Seshadri T, Gook D, Lade S, et al. Lack of evidence of disease contamination in ovarian tissue
6038 harvested for cryopreservation from patients with Hodgkin lymphoma and analysis of factors predictive
6039 of oocyte yield. *Br J Cancer* 2006;94:1007-10.
6040
6041 Shaw JM, Bowles J, Koopman P, et al. Fresh and cryopreserved ovarian tissue samples from donors
6042 with lymphoma transmit the cancer to graft recipients. *Hum Reprod* 1996;11:1668-73.
6043
6044 Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004;10:251-66.
6045
6046 Sonmezer M, Shamonki MI, Oktay K. Ovarian tissue cryopreservation: benefits and risks. *Cell*
6047 *Tissue Res* 2005;322:125-32.
6048
6049 Stern CJ, Gook D, Hale LG, et al. First reported clinical pregnancy following heterotopic grafting of
6050 cryopreserved ovarian tissue in a woman after a bilateral oophorectomy. *Hum Reprod*
6051 2013;28(11):2996-9.
6052
6053 Stern CJ, Gook D, Hale LG, et al. Delivery of twins following heterotopic grafting of frozen-thawed
6054 ovarian tissue. *Hum Reprod* 2014;29(8):1828.
6055
6056 The practice committee of the American Society of Reproductive Medicine. Ovarian tissue
6057 cryopreservation: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2014;101(5):1237-43.
6058
6059

6060 **Tabel x Beste schatting van risico op transmissie van maligniteiten [Rosendahl 2013]**

	Kwaliteit van Bewijs	Sterkte van aanbeveling	Risico op transmissie
6066 Leukemie	matig	sterk	hoog
6067 Hodgkin lymfoom	matig	sterk	laag
6068 Non-Hodgkin lymfoom	laag	zwak	laag
6069 Borstkanker	matig	sterk	laag
6070 Sarcomen	laag	zwak	laag
6071 Gastro-intestinale kanker	laag	zwak	matig
6072 Gynaecologische kanker	laag	zwak	laag

6073
6074
6075
6076 **Tabel y Maligniteiten ingedeeld naar risico van metastasering naar het ovarium [Dolmans 2013, gemodificeerd van Sonmezer 2004]**

6078 <u>laag risico</u>
6079 wilms-tumor
6080 borstkanker: stadium I-III of histologisch subtype 'infiltratief ductaal'

6081 ziekte van Hodgkin
6082 non-genitaal rhabdomyosaroom
6083 osteosaroom
6084 plaveiselcelcarcinoom van de cervix
6085
6086 matig risico
6087 adenocarcinoom van de cervix
6088 coloncarcinoom
6089 borstkanker: stadium IV of histologisch subtype 'infiltratief lobulair'
6090 *ewing-saroom (van laag naar matig risico verplaatst)*
6091 *non-hodgkin-lymfoom (van laag naar matig risico verplaatst)*
6092
6093 hoog risico *
6094 leukemie
6095 neuroblastoom
6096 burkitt-lymfoom

6097
6098 **Aanvulling werkgroep: ook maagcarcinoom en melanoom horen onder hoog risico geschaard te worden.*

6099

6100 **7.5 Alternatieve opties bij gebleken infertiliteit**

6101

6102 ***Inleiding***

6103 Draagmoederschap, uterustransplantatie, eiceldonatie, embryodonatie en adoptie kunnen alternatieve
6104 opties zijn bij gebleken infertiliteit na oncologische behandeling op basis van het verlies van uterus en/of
6105 ovariële reproductieve functie [Loren 2013]. In dit hoofdstuk worden de alternatieven van eiceldonatie
6106 en draagmoederschap verder uitgewerkt. Uterustransplantaties worden sinds kort met succes
6107 toegepast [Brännström 2014] maar zijn dermate complex dat deze behandeling wereldwijd nog in de
6108 kinderschoenen staat. In Zweden is de behandeling het verst ontwikkeld. Gezien de zeer
6109 gespecialiseerde transplantatiechirurgie voor een kleine doelgroep lijkt internationale centralisatie van
6110 deze procedure voorlopig de beste benadering.

6111 De technische aspecten bij draagmoederschap en uterustransplantatie zijn ingewikkeld, de relevante
6112 ethische, juridische en psychosociale aspecten zijn zo mogelijk nog complexer. Deze zaken dienen
6113 allemaal al in overweging genomen te worden bij de counseling en de besluitvorming omtrent
6114 fertiliteitspreservatie voorafgaand aan de oncologische behandeling.

6115 ***Referenties***

6116 Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of
6117 Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol.. 2013 Jul 1;31(19):2500-10.

6118 Brännström M, Johannesson L, Bokström H, et al. Livebirth after uterus transplantation. Lancet
6119 2014;6:pil:S0140-6736(14)61728-1.

6120

6121

6122 **7.5.1 Draagmoederschap**

6123

6124 ***Uitgangsvraag (CB)***

6125 Hoe moeten vrouwen gecounseld worden over de mogelijkheden van draagmoederschap in combinatie
6126 met cryopreservatie van ovariumweefsel of andere vormen van fertiliteitspreservatie in Nederland?

6127

6128 **Inleiding**

6129 In ruimere zin wordt onder een draagmoeder verstaan een vrouw die zwanger wordt en deze
6130 zwangerschap uitdraagt met de bedoeling het kind na de geboorte af te staan aan anderen ter adoptie.
6131 Door de techniek van in-vitro fertilisatie (IVF) zijn er thans twee vormen van draagmoederschap
6132 denkbaar.

1. De vorm waarbij een eicel van de draagmoeder bevrucht wordt met het zaad van de wensvader. Het kind op deze manier ontstaan, is dan genetisch het eigen kind van de draagmoeder. Door de Commissie van de Gezondheidsraad wordt deze vorm van draagmoederschap laag-technologisch draagmoederschap genoemd (LTDM). Hiervoor is vaak geen medische interventie nodig. De betrokkenen kunnen dit in principe zelf regelen.
2. IVF biedt de mogelijkheid dat er embryo's worden gecreëerd, ontstaan uit zowel eicel als zaadcel van de wensouders, waarna een embryo wordt geplaatst in de uterus van de draagmoeder. Het kind dat op deze manier ontstaat, is genetisch verwant aan beide wensouders. De draagmoeder draagt genetisch gezien niet bij aan het tot stand komen van dit kind. Deze vorm van draagmoederschap wordt door de eerder genoemde commissie 'hoog-technologisch draagmoederschap' (HTDM) genoemd, zie **richtlijn Hoog-technologisch draagmoederschap** [NVOG 1999].

6133 De behandeling richt zich normaliter op paren met kinderwens en een stabiele relatie die om medische
6134 redenen niet in staat zijn deze wens te realiseren. De medische redenen kunnen divers van aard zijn,
6135 maar worden gekarakteriseerd door het feit dat bij de vrouw geen (of geen functionerende) baarmoeder
6136 aanwezig is, terwijl zowel zijzelf als haar partner wel beschikken over gameten (eicellen/zaadcellen).
6137

6138 De slagingskans van IVF is ook bij hoog-technologisch draagmoederschap van toepassing. Dit betekent
6139 dat de kans op zwangerschap per poging ongeveer 25% bedraagt. Na drie pogingen is ongeveer 60%
6140 zwanger. Zoals bij elke zwangerschap bestaat er een kans van ongeveer 20% op een miskraam.

6141 De ethische en juridische aspecten van draagmoederschap komen uitvoerig aan de orde in de herziene
6142 richtlijn over draagmoederschap.

6143

6144 **Literatuurbespreking**

6145 Slechts één prospectieve case-serie is in de literatuur beschreven waarbij embryo's gecryopreserveerd
6146 werden om direct of later in een draagmoeder gebruikt te worden [Azim 2007]. Dit betrof vrouwen met
6147 endometrium carcinoom. Het betrof een case-serie van 4 vrouwen waarvan 3 vrouwen hun embryo's
6148 invroren voor toekomstig gebruik in een draagmoeder en bij één vrouw de embryo's direct werden
6149 ingebracht bij een draagmoeder die vervolgens een drieling baarde. De focus lag op de
6150 estradiolwaarden die bereikt werden bij de voorafgaande IVF-behandeling.

6151 **Conclusies**

6152 Er is geen literatuur waarbij specifiek gerapporteerd wordt over draagmoederschap in combinatie met
6153 transplantatie van ovariumweefsel of andere vormen van fertiliteitspreservatie.

6154

6155 **Overwegingen**

6156 Draagmoederschap in combinatie met gecryopreserveerde gameten of embryo's, verkregen
6157 voorafgaand aan de oncologische behandeling, biedt technisch de beste opties. De combinatie met
6158 gecryopreserveerd ovariumweefsel werpt veel technische uitdagingen op die in de praktijk zelden zullen
6159 leiden tot een reële optie voor een zwangerschap bij gebleken infertiliteit na oncologische behandeling.

6160 In de counseling moet sterk worden benadrukt dat er veel haken en ogen zitten aan HTDM en dat het
6161 feit dat een vorm van fertiliteitspreservatie wordt toegepast, niet automatisch betekent dat er uiteindelijk
6162 ook gebruik gemaakt kan worden van het ingevroren materiaal.

6163 De hoog-technologisch draagmoederschapbehandeling kan uitsluitend in het VUmc plaats vinden (zie
6164 bijlage).

6165 De (verouderde) richtlijn Hoog-technologisch draagmoederschap [NVOG 1999] wordt herzien.

6166

6167 **Aanbevelingen**

6168 De werkgroep adviseert om in de counseling bij vrouwen die een hoog risico hebben hun uterus- en
6169 ovariumfunctie te gaan verliezen door de behandeling van kanker te benadrukken dat er veel haken en
6170 ogen zitten aan HTDM en dat het feit dat een vorm van fertiliteitspreservatie wordt toegepast, niet
6171 automatisch betekent dat er uiteindelijk ook gebruik gemaakt kan worden van het ingevroren materiaal
6172 bij een draagmoeder.

6173 **Referenties**

6174 Azim A, Oktay K. Letrozole for ovulation induction and fertility preservation by embryo cryopreservation
6175 in young women with endometrial carcinoma. *Fertil Steril.* 2007;88(3):657-64.

6176

6177 NVOG. Richtlijn Hoog-technologisch draagmoederschap.1999.

6178

6179 **7.5.2 Eiceldonatie**

6180

6181 **Uitgangsvraag**

6182 Wat zijn de mogelijkheden voor eiceldonatie in Nederland?

6183

6184 **Inleiding**

6185 Eiceldonatie is het afstaan van eicellen door een gezonde vrouw (donor) met als doel bij een infertiele
6186 patiënt (acceptor) een zwangerschap mogelijk te maken [Modelprotocol embryowet 2008].

6187 Eiceldonatie mag in Nederland niet commercieel worden aangeboden. Op basis van de Wet
6188 donorgegevens kunstmatige bevruchting worden donorgegevens landelijk geregistreerd door Stichting
6189 Donorgegevens (www.donorgegevens.nl). Het is in Nederland gebruikelijk dat vrouwen een bekende
6190 als donor meebrengen. De laatste jaren zijn echter eicelbanken in oprichting waar vrouwen tegen een

6191 lage onkostenvergoeding hun eicellen laten invriezen voor donatie dan wel op sociale indicatie voor
6192 eigen gebruik (of donatie indien ze later niet nodig blijken te zijn). Ook embryodonatie is in opkomst als
6193 bestemming voor restembryo's van paren die na een succesvolle IVF-behandeling geen verdere
6194 zwangerschappen meer willen nastreven.

6195 **Literatuurbespreking**

6196 In het **Modelprotocol Embryowet** [2008] zijn alle bepalingen die relevant zijn voor eiceldonatie in
6197 Nederland vastgelegd. Wellicht is de belangrijkste bepaling dat anonieme donatie van gameten
6198 verboden is in Nederland.

6199 6200 **Conclusies**

6201 Anonieme donatie van gameten is verboden in Nederland [Modelprotocol Embryowet 2008].
6202 De bepalingen aangaande eiceldonatie zijn in Nederland vastgelegd in het **Modelprotocol Embryowet**.

6203 **Aanbevelingen**

6204 De werkgroep adviseert om bij de counseling over alternatieve opties bij gebleken infertiliteit na
6205 kankerbehandeling ook te benoemen dat in Nederland alleen geregistreerde donoren zijn toegestaan.

6206 **Referenties**

6207 Modelprotocol Embryowet, Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, Utrecht 2003, revisie
6208 2008. www.nvog-documenten.nl

6209

6210

6211 **7.6 Behandeling overgangsklachten en preventie langetermijneffecten POI**

6212

6213 **7.6.1 Hormonaal**

6214

6215 **7.6.1.1 Risico op rombose en hart- en vaatziekten**

6216

6217 **Uitgangsvraag**

6218 Welke soort/vorm van hormoonsuppletie therapie (HST) is het meest veilig bij jonge vrouwen met POI
6219 na oncologische therapie, met het oog op trombose en hart- en vaatziekten?

6220

6221 **Inleiding**

6222 De belangrijkste reden om af te zien van een behandeling met HST (oestrogeen of
6223 oestrogeen+progestageen) is angst voor hormonen vanwege verhoogd risico op trombose, hart- en
6224 vaatziekte en borstkanker [Rossouw 2002, Ettinger 2012]. Afhankelijk van de soort kanker bij vrouwen
6225 met POI na oncologische therapie, dient er bij de indicatiestelling voor HST rekening gehouden te
6226 worden met een verhoogd tromboserisico, en met de kans op late complicaties als gevolg van
6227 chemotherapie en radiotherapie, zoals cardiotoxiciteit (cardiomyopathie, endotheel- of microvasculaire
6228 schade, hartklepschade, hartritme stoornissen) en nieuwe maligniteiten in een bestraald gebied. De
6229 veiligheid van HST is niet onderzocht in de specifieke patiëntenpopulatie van jonge vrouwen met POI
6230 na oncologische behandeling. De risicoafweging ten aanzien van trombo-embolische processen en
6231 borstkanker is gebaseerd op oudere vrouwen en wordt hieronder toegelicht. De resultaten kunnen niet
6232 zonder meer geëxtrapoleerd worden naar de studiepopulatie van jonge vrouwen met POI na
6233 oncologische behandeling.

6234 Bij het advies over HST dient de autonomie van de patiënte gerespecteerd te worden. Hormonen
6235 worden niet opgedrongen aan patiënten die dit niet willen en niet onthouden in het geval de patiënte er
6236 baat bij heeft.

6237 Een zorgvuldige anamnese is een voorwaarde bij het voorschrijven van HRT. De anamnese wordt
6238 afgenomen inclusief comorbiditeit, comedicaatie, intoxicaties, familie-anamnese, risicofactoren voor
6239 borstkanker, hart- en vaatziekte en osteoporose. Patiënten moeten goed geïnformeerd worden over de
6240 voor- en nadelen en risico's van HST.

6241

6242 **Literatuurbespreking**

6243

6244 • **Veneuze trombo-embolische processen (VTE)** zijn vooral van belang bij patiënten die ook andere
6245 risicofactoren hebben.

6246 In een case-control studie met 2,550 vrouwen > 50 jaar oud werd het risico op veneuze trombose
6247 bepaald bij hormoongebruik ten opzichte van geen hormoongebruik [Roach 2013]. Bij OAC gebruik met
6248 ethinylestradiol was het veneuze tromboserisico sterker verhoogd, dan voor oraal estradiol /
6249 norethisteronacetaat. Voor transdermaal estradiol werd geen verhoogd VTE risico gezien.

6250 In de Franse ESTHER study, case-control onderzoek bij postmenopauzale vrouwen van 45-70 jaar,
6251 werd het risico op VTE bepaald bij gebruik van estradiol oraal of transdermaal (gel of pleister) en
6252 verschillende soorten progestagenen [Canonic 2007]. Er waren 271 vrouwen met VTE en 610
6253 vrouwen in de controlegroep. VTE bij huidig gebruik van oraal oestrogeen was verhoogd vergeleken
6254 met niet-gebruikers. Er was geen significant effect op VTE risico met transdermaal oestrogeen,
6255 gemiconiseerd progesteron of pregnaanderivaten (b.v. dydrogesteron) of met oestrogeengebruik in het
6256 verleden.

6257 In een case-control studie werd het risico van HST bestudeerd op VTE bij vrouwen van 50-79 jaar
6258 [Renoux 2010a]. In het cohort van 955.582 postmenopauzale vrouwen zijn 23.505 vrouwen met VTE en
6259 231.562 vrouwen in de controlegroep geïnccludeerd. Het VTE risico was niet verhoogd met transdermaal
6260 estradiol alleen of gecombineerd met een progestageen of met tibolon t.o.v. geen HST gebruik.

6261 Daarentegen was het VTE risico verhoogd met oraal oestrogeen alleen en oraal oestrogeen-
6262 progestageen, waarbij een dosisafhankelijk effect van oestrogeen aanwezig was. In een Frans
6263 prospectief cohort onderzoek (E3N cohort) van 80,308 postmenopauzale vrouwen (gem. leeftijd 54 jaar,
6264 gem. follow-up 10.1 jaar) werden 549 patiënten met idiopathisch primair VTE geanalyseerd op de
6265 invloed van hormoongebruik [Canonic 2010]. HST in het verleden en transdermaal oestrogeen gaf
6266 geen verhoogd VTE risico. Oraal oestrogeen gaf een verhoogd VTE risico. Het trombotische risico was
6267 niet verhoogd met toevoeging van progesteron, pregnaan- of nortestosteronderivaten.

6268

6269 In de Million Women Study (MWS) (1.058.259 postmenopauzale vrouwen met een totale follow-up van
6270 3,3 miljoen jaar, uitgevoerd in Engeland) kregen 2.200 vrouwen VTE, gem. 1,5 jaar na laatste
6271 hormoongebruik [Sweetland 2012]. Het VTE risico was significant groter bij oraal oestrogeen-
6272 progestageen dan bij oraal oestrogeen-alleen therapie. Transdermaal oestrogeen-alleen therapie ging
6273 niet gepaard met een verhoogd VTE risico. Huidig gebruik van orale HST ging in de eerste 2 jaar van
6274 gebruik gepaard met een verdubbeling van het VTE risico t.o.v. later gebruik. Dit gold zowel voor diep
6275 veneuze trombose als voor longembolie.

6276

6277 De resultaten van deze Europese studies staan **in de bijlage**.

6278

6279 Een lager veneus tromboserisico met oraal estradiol t.o.v. geconjugeerde oestrogenen is beschreven in
6280 een populatie-gebaseerd case-control onderzoek uitgevoerd in de USA [Smith 2014].

6281

6282 • **Arteriële trombo-embolische processen**

6283 In een case-control studie werden 15,710 vrouwen met CVA vergeleken met 59.958 vrouwen in de
6284 controlegroep [Renoux 2010b]. Er waren 16,102 gevallen van CVA bij een follow-up van 5.659,035
6285 persoonsjaren, dat wil zeggen in het cohort 2,85 per 1,000 per jaar. Het risico op CVA was niet
6286 verhoogd bij gebruik van estradiolpleisters ≤ 50 µg, echter wel bij estradiolpleisters > 50 µg en met orale
6287 HST.

6288 In een recente meta-analyse werd een verhoogd risico op CVA gezien met HST met geconjugeerde
6289 oestrogenen i.t.t. HST met estradiol [Gu 2014]. Bij estradiolgebruik was een trend tot minder optreden
6290 van CVA.

6291 De LIFT-studie met tibolon werd voortijdig gestaakt, omdat het risico op herseninfarcten verhoogd was
6292 (relative hazard, 2.19; 1.14 - 4.23) [Cummings 2008, Formoso 2012].
6293

6294 Een Finse register studie is uitgevoerd met in totaal 489,105 vrouwen (gem. leeftijd 52,2 jaar), die oraal
6295 estradiol bevattende HST hadden gebruikt in de jaren 1994 tot 2009 (3,3 miljoen HST expositie jaren)
6296 [Mikkola 2015]. Het sterfterisico voor HVZ was significant gereduceerd met 18% tot 54% bij HST gebruik
6297 en was positief gerelateerd aan HST expositie duur. Het risico op sterfte aan CVA was significant
6298 verlaagd met 18% tot 39%, maar dit was niet gerelateerd aan expositieduur van HST. Het risico op
6299 totale sterfte was verminderd bij HST gebruik met 12% tot 38%, en evenredig met gebruiksduur van
6300 HST.

6301 In het Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP) is een populatie-gebaseerde case-control
6302 studie uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen van 45-70 jaar oud. HST werd gestart op een gem.
6303 leeftijd van 51 jaar [Carrasquilla 2015]. In dit onderzoek hadden 347 postmenopauzale vrouwen een
6304 niet-fataal myocard infarct doorgemaakt tijdens HST en 499 vrouwen in de controlegroep. ORs voor
6305 myocard infarct werden voor verschillende categorieën berekend en gecorrigeerd voor leefstijlfactoren,
6306 BMI en socio-economische status. In deze grote studie was noch de timing van HST noch de duur van
6307 HST significant gerelateerd aan risico op myocard infarct. De meest gebruikte hormonale combinatie
6308 was oraal estradiol en norethisteronacetaat.

6309

6310 De resultaten van deze Europese studies staan in **de bijlage**.

6311

6312 Na een doorgemaakt myocard infarct werd geen verhoogde mortaliteit gezien met oraal estradiol in een
6313 recent onderzoek: Estrogen for the Prevention of Re-Infarction Trial (ESPRIT) [Cherry 2014].
6314

6315 De WHI (Women's Health Initiative) studie is een grootschalig placebogecontroleerd onderzoek met
6316 HST dat bij postmenopauzale vrouwen is verricht met als doel preventie van cardiovasculaire
6317 aandoeningen. Op basis van de WHI studie werd aangenomen, dat het risico op hart-en vaatziekten
6318 stijgt als HST wordt gestart naarmate de menopauzeleeftijd langer geleden is [Rossouw 2002, Santen
6319 2010, Pentice 2014]. Het verschil tussen de Scandinavische studies en de WHI-studie zou verklaard
6320 kunnen worden door een verschil in studiepopulatie (randomisatie gem. 51 jaar t.o.v. 63 jaar) en oraal
6321 estradiol/norethisteronacetaat was het meest gebruikt in Scandinavië t.o.v. geconjugeerde
6322 oestrogenen/medroxyprogesteronacetaat in de USA.

6323

6324 *POI en cardiovasculair risicomanagement*

6325 In de **NVOG richtlijn 'cardiovasculair risicomanagement na een reproductieve aandoening 2014'** is de
6326 vraag uitgewerkt of het gebruik van HST therapie bij patiënten met POI het risico op cardiovasculaire
6327 gebeurtenissen beïnvloedt.

6328

6329 Conclusies uit de richtlijn cardiovasculair risicomanagement na een reproductieve aandoening [2014]

6330 - Er is onvoldoende onderzoek verricht om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van
6331 HST therapie (HST) op het risico van HVZ bij vrouwen met POI (kwaliteit van bewijs: A2).

6332 Vrouwen met POI door natuurlijke menopauze voor de leeftijd van 40 jaar hebben een verhoogd risico
6333 (RR 1.61, 95%CI 1.22-2.12) op sterfte ten gevolge van cardiovasculaire gebeurtenissen in vergelijking
6334 met vrouwen zonder POI (kwaliteit van bewijs: A2)

6335 - Vrouwen met POI door natuurlijke menopauze voor de leeftijd van 40 jaar hebben een licht verhoogd
6336 risico (RR 1.64, 95%CI: 1.19-2.26) op een fatale of niet fatale ischemische hartziekte in vergelijking met
6337 vrouwen zonder POI (kwaliteit van bewijs: A1).

6338 - Vrouwen met POI hebben geen verhoogd risico om een fatale of niet fatale beroerte (bloeding en
6339 ischemisch) te krijgen (RR: 1.03; 95%CI: 0.88-1.19) ten opzichte van vrouwen zonder POI (kwaliteit van
6340 bewijs: A1).

6341

6342 Gelet op het beperkte toegenomen relatieve risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen met primair
6343 ovariële insufficiëntie is er geen reden om verdere diagnostiek en behandeling c.q screening te
6344 adviseren met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement.

6345

6346 *Risk reducing salphingo-oophorectomy (RRSO) en HVZ*

6347 In de richtlijn **erfelijk en familiair ovariumcarcinoom [2015]** is de vraag uitgewerkt of het gebruik van HST
6348 therapie bij patiënten na RRSO het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen beïnvloedt.

6349
6350 Conclusies uit de richtlijn erfelijk en familiair ovariumcarcinoom [2015].
6351 - Het is aannemelijk dat vrouwen die een BSO ondergingen, met name vóór het 45e jaar een verhoogd
6352 risico hebben op HVZ.
6353 - Er zijn geen gegevens over de invloed van HST op het risico op HVZ bij vrouwen die op
6354 premenopauzale leeftijd een RRSO ondergingen in het kader van een BRCA-mutatie of familiale
6355 belasting voor ovariumcarcinoom.
6356 - Het is aannemelijk dat HST na RRSO een gunstig effect heeft op het risico op HVZ, vooral in geval
6357 van RRSO voor het 45e jaar, en indien kort na de RRSO gestart wordt
6358

6359 **Conclusies**

6360 Het is aannemelijk dat HST ongunstige effecten heeft als HVZ reeds aanwezig zijn [Rossouw 2002,
6361 Santen 2010]. Bij twijfel over HVZ ten gevolge van de oncologische behandeling wordt geadviseerd een
6362 ter zake kundig cardioloog te raadplegen.
6363

6364 Er zijn aanwijzingen dat er bij vrouwen met POI na oncologische behandeling sprake kan zijn van
6365 cardiotoxische of microvasculaire schade door chemoradiatie therapie; een verhoogd tromboserisico is
6366 een reden om terughoudend te zijn met het voorschrijven van HST [Santen 2010].
6367

6368 Er zijn aanwijzingen dat bij jonge vrouwen met POI na oncologische behandeling zonder schade aan
6369 hart-en bloedvaten, geen nadelig effect van estradiol bevattende HST hoeft te worden verwacht
6370 [Pentice 2014].
6371

6372 Er zijn aanwijzingen dat het optreden van veneuze trombo-embolie bij vrouwen > 50 jaar bij HST lager
6373 is dan bij de orale anticonceptiepill [Roach 2013]. Ethinylestradiol (in OAC) gaat gepaard met een hoger
6374 veneus tromboserisico dan oraal estradiol en oraal estradiol hoger dan transdermaal estradiol.
6375

6376 Het is aannemelijk dat oraal oestrogeen geassocieerd is met een verhoogd veneus trombose risico
6377 onafhankelijk van de progestageen toevoeging [Canonica 2007, Canonico 2010, Renoux 2010a,
6378 Sweetland 2012].
6379

6380 Er zijn aanwijzingen dat het risico op CVA gecorreleerd is aan het toenemen van de leeftijd en het risico
6381 neemt verder toe met HST, maar blijft zeldzaam tot 60-jarige leeftijd. Het risico is lager met
6382 transdermaal estradiol ($\leq 50 \mu\text{g}$) dan met oraal estradiol [Renoux 2010b]. Het risico op CVA is minder
6383 met oraal estradiol dan met geconjugeerde oestrogenen [Gu 2014].
6384

6385 Het is aannemelijk dat met oraal estradiol bevattende HST geen verhoogd HVZ risico wordt
6386 geconstateerd [Cherry 2014, Mikkola 2015, Carrasquilla 2015].
6387

6388 **Overwegingen**

6389 Oncologische behandeling kan gepaard gaan met schade aan hart-en bloedvaten. Bij het voorschrijven
6390 van HST wordt intercollegiaal overleg met een cardioloog aanbevolen bij twijfel over het effect van
6391 cardiotoxische chemoradiatie.

6392 De conclusie uit de richtlijn 'POI en cardiovasculair risicomanagement [2014]' is geen advies voor HST
6393 en de conclusie uit de richtlijn 'Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom [2015]' is dat het aannemelijk is dat
6394 HST na RRSO een gunstig effect heeft [Richtlijn cardiovasculair risicomanagement na een
6395 reproductieve aandoening 2014, richtlijn erfelijk en familiair ovariumcarcinoom 2015].

6396 De vraag m.b.t. wel of geen aanbeveling HST bij POI na oncologische behandeling met betrekking tot
6397 cardiovasculair risicomanagement is niet met studies te onderbouwen.

6398 De huidige hypothese is dat vrouwen die HVZ op jonge leeftijd ontwikkelen een verhoogd risico op
6399 vervroegde menopauze hebben, dat wil zeggen POI is niet de oorzaak, maar het gevolg van HVZ
6400 [Roeters van Lennep 2014, Stuenkel 2012]. Deze hypothese werd eerder beschreven in een
6401 Nederlandse studie waarbij gezien werd dat voorafgaand aan de menopauze vrouwen die een
6402 vervroegde menopauze hebben meer cardiovasculaire risicofactoren hebben dan vrouwen die op latere
6403 leeftijd de menopauze bereiken [Kok 2006].

6404 Bij vrouwen in de leeftijdscategorie <60 jaar en < 10 jaar postmenopauzaal met laag HVZ risico heeft
6405 HST geen schadelijk cardiovasculair effect. Bij vrouwen > 60 jaar blijkt wel een extra verhoogd risico op

6406 HVZ met HST (timing hypothese ofwel window of opportunity) [Maas 2009, Pentice 2014, Elias-Smale
6407 2015].
6408 Hetzelfde zou kunnen gelden voor HST-gebruik bij POI: bij gezonde vaten (geen invloed of minder HVZ
6409 risico) en bij beschadigde vaatwand en reeds aanwezige HVZ (geen invloed of meer HVZ risico). In de
6410 studie van Lokkegaard werd geen effect gevonden van het gebruik van HST in de groep vrouwen met
6411 een spontane 'vroege menopauze' (< 45 jaar), terwijl er een beschermend effect van HST gezien werd
6412 bij de chirurgisch geïnduceerde 'vroege menopauze' [Lokkegaard 2006, Richtlijn cardiovasculair
6413 risicomangement na reproductieve aandoening 2014]. In aanwezigheid van comorbiditeit zoals bij
6414 vrouwen met POI na oncologische behandeling is geen gunstig effect op overleving te verwachten met
6415 HST. HST zonder pro-trombotisch eigenschappen heeft de voorkeur indien deze patiëntengroep
6416 vanwege overgangsklachten of preventie osteoporose HST wenst te gebruiken.
6417 Bij postmenopauzale vrouwen is hypertensie een belangrijke risicofactor voor HVZ [Maas 2009]. Bij de
6418 behandeling van postmenopauzale vrouwen met HST is het belangrijk dat de hormonen metabool
6419 neutraal zijn d.w.z. geen negatieve invloed op cardiovasculaire risicoparameters zoals BMI, bloeddruk,
6420 lipiden, glucosetolerantie, stolling e.d.
6421 Het risico op VTE wordt bij geconjugeerde oestrogenen extra verhoogd met
6422 medroxyprogesteronacetaat en norethisteronacetaat/norgestrel in de MWS studie en bij oraal estradiol
6423 met norpregnaanderivaten in het E3N-cohort en de Esther study [Cananico 2007, Canoncico 2010,
6424 Sweetland 2012].
6425 Transdermaal estradiol leidt tot minder leverbelasting dan oraal estradiol, hetgeen bij
6426 leverfunctiestoornissen of verhoogd tromboserisico klinisch relevant kan zijn [Goodman 2012].
6427 Transdermaal estradiol met of zonder gemicroniseerd progesteron of metabool neutrale progestagenen
6428 (b.v. dydrogesteron) leidt niet tot extra VTE risico [Canonico 2007, Canonico 2010].
6429
6430 De resultaten uit de studies met HST bij oudere vrouwen kunnen niet geëxtrapoleerd worden naar
6431 vrouwen met POI na oncologische behandeling.
6432
6433

6434 **Aanbevelingen**

6435
6436 De werkgroep is van mening dat de indicatiestelling voor HST scherp moet zijn en vanwege de
6437 complexiteit van de patientenpopulatie bij voorkeur gesteld wordt door een specialist met expertise op
6438 het gebied van HST.
6439

6440 De werkgroep is van mening dat de duur van HST-gebruik voor het 50^e jaar een keuze is van de
6441 patiënte en haar arts en een individuele afweging is van kwaliteit van leven en van gezondheidsrisico's
6442 zoals osteoporose, VTE, CVA, HVZ en borstkanker (cave thoracale radiotherapie).
6443

6444 *Risico trombose en hart- en vaatziekten*

6445 De werkgroep is van mening dat bij (vermoeden van) cardiomyopathie of coronaire microvasculaire
6446 dysfunctie overlegd moet worden met een ter zake kundig cardioloog, voordat gestart wordt met HST.
6447

6448 Er wordt geadviseerd om bij een verhoogd tromboserisico iterughoudend te zijn met het voorschrijven
6449 van HST
6450

6451 De werkgroep is van mening dat gekozen wordt voor HST die het meest veilig is voor hart-en
6452 bloedvaten. Een behandeling met transdermaal estradiolpleisters $\leq 50 \mu\text{g}$ of Oestrogel 0,06% 1-2
6453 pompjes per dag wordt het meest geschikt geacht. Bij vrouwen met intacte uterus wordt transdermaal
6454 estradiol gecombineerd met oraal 100 mg progesteron (Utrogestan®) 1-2 capsules 's avonds. Indien
6455 het risico op veneuze trombose niet verhoogd is, kan oraal estradiol 0.5 of 1 mg in combinatietabletten
6456 met dydrogesteron (Femoston®, diverse varianten) voorgeschreven worden. Bij vrouwen zonder uterus
6457 wordt estradiol niet gecombineerd met progesteron en kan ook oraal 1 mg estradiolvaleraat
6458 (Progynova®) worden gebruikt. Zie verder het farmacotherapeutisch kompas onder oestrogenen,
6459 progestagenen en overige combinatiepreparaten.
6460

6461 De werkgroep is van mening dat vrouwen met POI na oncologische behandeling gestimuleerd moeten
6462 worden een optimale cardiovasculaire gezondheid na te streven door een gezonde leefstijl aan te

6463 houden: stoppen met roken, gezonde voeding, voldoende beweging en een optimaal gewicht, conform
6464 de richtlijn Cardiovasculair risicomanagement [2014].

6465
6466

6467 **Referenties**

6468 Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G. Hormone therapy and venous thromboembolism among
6469 postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER
6470 study. *Circulation* 2007;115:840-5.

6471
6472 Canonico M, Fournier A, Carcaillon L. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous
6473 thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(2):340-5.
6474

6475 Carrasquilla, GD; Berglund A, Gigante B. Does menopausal hormone therapy reduce myocardial
6476 infarction risk if initiated early after menopause? A population-based case-control study. *Menopause*
6477 2015;22(6):598-606.

6478
6479 CBO Richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie - 2011.
6480

6481 Cherry N, McNamee R, Heagerty A, et al. Long-term safety of unopposed estrogen used by women
6482 surviving myocardial infarction: 14-year follow-up of the ESPRIT randomised controlled trial. *BJOG*
6483 2014;121:700–5.

6484
6485 Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD. LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older
6486 postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359(7):697-708.

6487
6488 Elias-Smale SE, Günal A, Maas AH. Gynecardiology: Distinct patterns of ischemic heart disease in
6489 middle-aged women. *Maturitas* 2015;81(3):348-52.

6490
6491 Ettinger B, Wang SM, Leslie RS. Evolution of postmenopausal hormone therapy between 2002 and
6492 2009. *Menopause.* 2012;19(6):610-5.

6493
6494 Formoso G, Perrone E, Maltoni S. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women.
6495 *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2. Review.

6496
6497 Goodman MP. Are all estrogens created equal? A review of oral vs.. transdermal therapy. *J Womens*
6498 *Health (Larchmt).* 2012;21(2):161-9.

6499
6500 Gu H, Zhao X, Zhao X, Yang Y, et al. Risk of stroke in healthy postmenopausal
6501 women during and after hormone therapy: a meta-analysis. *Menopause* 2014;21:1204-1210.

6502
6503 Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT. Heart disease risk determines menopausal age rather
6504 than the reverse. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1976–83.

6505
6506 Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. The association between early menopause and risk of
6507 ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy. *Maturitas* 2006;53(2):226-33.

6508
6509 Maas AH, Franke HR. Women's health in menopause with a focus on hypertension. *Neth Heart J.*
6510 2009;17(2):68-72.

6511
6512 Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, et al. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk
6513 of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause* 2015 Sep;22(9):976-83.

6514
6515 NVOG richtlijn cardiovasculair risicomanagement na een reproductieve aandoening 2014.

6516
6517 Prentice RL. Postmenopausal hormone therapy and the risks of coronary heart disease, breast cancer,
6518 and stroke. *Semin Reprod Med.* 2014;32(6):419-25.

6519

- 6520 Renoux^a C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous
6521 thromboembolism: a population-based study. J Thromb Haemost 2010;8(5):979-86.
6522
- 6523 Renoux^b C, Dell'aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the
6524 risk of stroke: a nested case-control study. BMJ 2010;340:c2519.
6525
- 6526 Richtlijn erfelijk en familiair ovariumcarcinoom 2015.
6527
- 6528 Roach RE, Lijfering WM, Helmerhorst FM et al. The risk of venous thrombosis in women over 50 years
6529 old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. J Thromb Haemost. 2013;11(1):124-
6530 31.
6531
- 6532 Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, et al. Cardiovascular disease risk in women with
6533 premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2014. pii:
6534 2047487314556004.
6535
- 6536 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy
6537 postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled
6538 trial. JAMA 2002;288:321-33.
6539
- 6540 Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific
6541 statement. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(7 Suppl 1):s1-s66.
6542
- 6543 Smith NL, Blondon M, Wiggins KL et al. Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women
6544 taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens. JAMA Intern Med.
6545 2014;174(1):25-31.
6546
- 6547 Stuenkel CA. Cardiovascular risk and early menopause: Cause or consequence? Menopause 2012; 19:
6548 1067-69.
6549
- 6550 Sweetland S, Beral V, Balkwill A. Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in
6551 relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. J
6552 Thromb Haemost. 2012;10(11):2277-86.
6553
6554
6555

6556 **7.6.1.2 Borstkankerrisico** 6557

6558 ***Uitgangsvraag***

6559 Welke soort/vorm van hormoonsuppletie therapie (HST) is het meest veilig bij jonge vrouwen met POI
6560 na oncologische therapie, met het oog op borstkanker?

6561 ***Literatuurbespreking***

6562 Het risico op borstkanker is afhankelijk van het aantal jaren oestrogeenblootstelling [Collaborative
6563 1997]. Bij vrouwen die < 40 jaar de menopauzeleeftijd bereiken is het risico op borstkanker tot 50%
6564 verlaagd. Bij vrouwen < 50 jaar wordt HST niet geassocieerd met een verhoogd risico op borstkanker
6565 ten opzichte van normaal menstruerende vrouwen [Collaborative 1997]. Er zijn geen vergelijkende
6566 studies tussen HST en hormonale anticonceptie.
6567

6568 Oestrogeen monotherapie bij vrouwen zonder uterus (met geconjugeerde oestrogenen) bleek in het
6569 placebogecontroleerde WHI-onderzoek (n= 10739, gem. leeftijd 63 jaar en gem. BMI 30) geen
6570 verhoogd risico te geven op borstkanker (RR 0,77 (0,62-0,95) d.w.z. -7/10.000 vrouwen per jaar)
6571 [Anderson 2004, Anderson 2012]. In diverse observationele onderzoeken (in Europa) bij jongere en
6572 slankere postmenopauzale vrouwen, werd na langdurig oestrogeengebruik een licht verhoogd risico op
6573 borstkanker gezien [Beral 2003, Fournier 2008].
6574

6575 Gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling (met geconjugeerde oestrogenen en
6576 medroxyprogesteronacetaat (MPA), WHI-studie n=16,608) langer dan 4 jaar leidde tot een verhoogd
6577 risico op borstkanker (RR 1,25 (1,07-1,46), d.w.z. +9/10.000 vrouwen per jaar) [Rossouw 2002,
6578 Anderson 2012]. Het verhoogde risico op borstkanker bij deze HST is primair gerelateerd aan de
6579 toevoeging van MPA aan oestrogeen en aan de duur van de behandeling.
6580
6581 De Million Women Study (UK) uitgevoerd onder 1.084.110 vrouwen op de leeftijd van 50–64 jaar in de
6582 periode 1996 tot 2001 liet een verhoogd borstkankerrisico zien bij hormoongebruik, vooral
6583 metoestrogeen-progestageen (MPA, norethisteronacetaat (NETA) en norgestrel)[Beral 2003].
6584
6585 In het Franse E3N cohort onderzoek (1990-2002, 80.377 vrouwen) trad bij 2.354 vrouwen borstkanker
6586 op na een gem. follow-up van 8,1 jaar [Fournier 2008]. Vergeleken met vrouwen die geen HST
6587 gebruikten, was het borstkankerrisico voor oestrogeen alleen verhoogd, vooroestrogeen-progesteron
6588 en oestrogeen-dydrogesteron niet verhoogd en bij oestrogeen met andere progestagenen (androgene,
6589 niet-androgene, antiandrogene) wel verhoogd. Er bleek geen verschil in toedieningsroute van
6590 oestrogeen. Het verhoogde borstkankerrisico bleef ook na stoppen aanwezig als vrouwen langdurig > 5
6591 jaar oestrogeen+ progestageen (anders dan progesteron of dydrogesteron) hadden gebruikt [Fournier
6592 2014]. Bovendien bleek dat HST bij vrouwen met BMI < 25 kg/m² een hoger borstkankerrisico gaf dan
6593 bij vrouwen met een BMI ≥ 25 kg/m².
6594
6595 In de Finnish Cancer Registry Study werden 9,956 vrouwen met borstkanker bestudeerd, die in de
6596 periode 1995-2007 de leeftijd 50 - 62 jaar hadden [Llytinen 2010]. Uit het Finnish National Population
6597 Register werd de controlegroep geselecteerd (n = 29.868). Het borstkankerrisico met estradiol alleen
6598 was niet verhoogd..
6599 Bij estradiol+progestageen was het verschil in borstkanker afhankelijk van het type progestageen
6600 (verhoogd bij LNG, MPA en NETA, niet verhoogd bij dydrogesteron), de duur van de toediening en het
6601 schema (sequentieel minder borstkanker dan continu gecombineerd). Ook tibolon gaf meer
6602 borstkanker. Een verhoogd borstkankerrisico t.g.v. LNG-IUD is ook in de leeftijdscategorie 30-49 jaar
6603 gevonden [Soini 2014, 2015].
6604
6605 In de EPIC-cohortstudie werden gegevens van 133.744 postmenopauzale vrouwen (gem. leeftijd 58,1
6606 jaar) geanalyseerd over een follow-up van gemiddeld 8,6 jaar [Bakken 2011]. Er zijn 4.312 vrouwen met
6607 borstkanker gediagnosticeerd gedurende 1.153.747 persoonsjaren. Huidig HST-gebruik werd
6608 gerapporteerd door 3,9% van de vrouwen en 68,7% had ≤ 5 jaar HST gebruikt. Ten opzichte van geen
6609 HST-gebruik was het borstkankerrisico verhoogd bij oestrogeen alleen, bij oestrogeen+progestageen
6610 en bij tibolon.
6611
6612 In een Franse case-control studie (739 vrouwen met borstkanker en 816 controlegroep) gaf progesteron
6613 geen verhoogd risico op borstkanker i.t.t. synthetische progestagenen. Het borstkankerrisico met
6614 tibolon was niet statistisch significant verhoogd [Cordina-Duverger 2013].
6615
6616 De resultaten van deze Europese studies staan in **de bijlage**.
6617
6618 In de WHI-studie en MWS-studie was het risico op borstkanker groter als HST werd gestart rond de
6619 menopauzeleeftijd dan op latere leeftijd [Beral 2011, Pentice 2014].
6620
6621 Transdermaal estradiol/gemicroniseerd progesteron blijkt in borstweefsel veel minder genen te
6622 beïnvloeden dan geconjugeerde oestrogenen/MPA, waardoor alleen deze laatste hormonale combinatie
6623 proliferatie veroorzaakt [Murkes 2012].
6624
6625 Een voorgeschiedenis van borstkanker is volgens de huidige richtlijnen een contra-indicatie voor HST.
6626 De HABITS trial werd uitgevoerd bij vrouwen na borstkanker met HST in de vorm van oraal estradiol-
6627 NETA en de Stockholm-trial met oraal 2 mg estradiol en driemaandelijks 14 dagen 20 mg MPA (long-
6628 cycle) om expositie aan progestageen te minimaliseren [Holmberg 2004, Fahlén 2013]. In de HABITS-
6629 trial werd een verhoogde incidentie van recidief borstkanker geconstateerd na een mediane follow-up
6630 van 4 jaar (RR 2.4, 1.3-4.2) en in de Stockholm-trial werd er na 10,8 jaar follow-up geen verschil tussen
6631 de hormoon- en de controlegroep gevonden in mortaliteit of recidief borstkanker (HR 1.3; 0.9-1.9).

6632 Aangezien beide studies voortijdig gestaakt zijn, kunnen er geen harde conclusies aan verbonden
6633 worden.
6634 De gerandomiseerde placebogecontroleerde Liberate-trial met tibolon werd voortijdig gestaakt vanwege
6635 meer recidief borstkanker na een mediane follow-up van 3,1 jaar (HR 1.40, BI 1.14-1.70) [Kenemans
6636 2009].
6637 Er is geen goed onderzoek met het LNG IUD na borstkanker en de WHO raadt elke vorm van
6638 hormonale anticonceptie af [Trinh 2008, WHO 2015].

6639
6640 Zelfs laag gedoseerd vaginaal estradiol/estriol kan interfereren met de effectiviteit van
6641 aromataseremmers en dient te worden vermeden bij patiënten die deze behandeling hebben [Kendall
6642 2006].

6643
6644 RRSO en risico mammacarcinoom en duur van HST-gebruik is beschreven in de richtlijn Erfelijk en
6645 familiair ovariumcarcinoom [2015]. Vrouwen die HST gebruiken, omdat zij al op jonge leeftijd in de
6646 overgang zijn gekomen, wordt over het algemeen geadviseerd om HST te gebruiken om de
6647 oestrogenderving op te vangen en pas te stoppen rond de leeftijd waarop vrouwen normaliter in de
6648 overgang komen (omstreeks 50 jaar) (conform NVOG richtlijn POF [2005]). In de Global Consensus
6649 Statement on Menopausal Hormone Therapy wordt bij POI HST geadviseerd tot de leeftijd van de
6650 natuurlijke menopauze [De Villiers 2013].

6651 **Conclusies**

6652 HST, tibolon en LNG IUD na mammacarcinoom worden ontraden in verband met een verhoogd risico
6653 op recidief mammacarcinoom (met name metastasen) [Holmberg 2004, Kenemans 2009, Richtlijn
6654 Mammacarcinoom 2012, Richtlijn erfelijke en familiair ovariumcarcinoom 2015].

6655
6656 Het is aannemelijk dat korter HST gebruik dan tot het 50e levensjaar tot een lagere kans op
6657 mammacarcinoom leidt [Collaborative 1997, Richtlijn erfelijke en familiair ovariumcarcinoom 2015].

6658
6659 Er zijn aanwijzingen dat het effect van oestrogeen op borstkankerrisico afhankelijk is van de leeftijd en
6660 het gewicht van de vrouwen in de studiepopulatie. De toedieningsroute van oestrogeen lijkt geen
6661 verschil te geven in borstkankerrisico [Fournier 2008, Llytinen 2010, Bakken 2011].

6662 Het is aannemelijk dat toevoeging van MPA aan oestrogeen het borstkankerrisico bij postmenopauzale
6663 vrouwen verhoogt [Rossouw 2002, Llytinen 2010, Bakken 2011, Anderson 2012].

6664
6665 Er zijn aanwijzingen dat het borstkankerrisico van oestrogeen+progestageen in de postmenopauze
6666 hoger is bij continu gecombineerde toediening van progestageen dan bij een sequentieel schema
6667 [Llytinen 2010, Bakken 2011].

6668
6669 Er zijn aanwijzingen dat van de oestrogeen-progestageen combinaties in de postmenopauze estradiol-
6670 progesteron het meest veilig is t.a.v. borstkankerrisico en estradiol-dyrogesteron veiliger is dan andere
6671 oestrogeen-progestageen combinaties [Fournier 2008, Llytinen 2010, Murkes 2012, Cordina-Duverger
6672 2013, De Villiers 2013].

6673 **Overwegingen**

6674
6675 Bij vrouwen met POI na oncologische behandeling is er geen onderzoek gedaan naar de duur van HST-
6676 gebruik in relatie tot het risico op borstkanker.

6677 Mammografische densiteit is een onafhankelijke risicofactor voor borstkanker. De door oestrogeen-
6678 progestageen combinatietherapie geïnduceerde toename van mammografische densiteit kan de
6679 borstkanker diagnose bemoeilijken.

6680 In de afgelopen decennia is duidelijk geworden dat bepaalde hormonale combinaties het risico op
6681 borstkanker verhogen. Het meest onderzocht is MPA. Dit progestageen wordt niet meer gebruikt in
6682 postmenopauzale hormonale combinaties. Geconjugeerde oestrogenen zijn niet meer verkrijgbaar in
6683 Nederland.

6684 Het beschermende effect van oestrogeen alleen op het borstkanker risico dat in de
6685 placebogecontroleerde WHI studie is gevonden [Anderson 2004, Anderson 2012], wordt niet gezien in
6686 Europese studies [Beral 2003, Fournier 2008, Llytinen 2010, Bakken 2011].

6689 De dosering van estradiol in HST is in de loop der jaren verlaagd en de laagst effectieve dosering is
6690 oraal 0.5 mg in combinatie met dydrogesteron 2.5 mg (Femoston® continu 0.5/2.5). De laagst
6691 gedoseerde estradiolpleister in Nederland bevat 50 µg (komt overeen met oraal 1-2 mg estradiol) en de
6692 pleister kan desgewenst gehalveerd worden, aangezien estradioldoseringen van < 50 µg **preventie van**
6693 **osteoporose** ([link naar 7.6.1.3](#)) geven. Tevens kan Oestrogel 0.06% worden toegepast als transdermale
6694 toediening van estradiol. De dosering van 1 pompje komt overeen met 0.75 mg estradiol. Progesteron
6695 100 mg kan hierbij continu gegeven worden (1-2 capsules/d) of sequentieel 12 dagen per maand 2-3
6696 capsules/d.

6697
6698 HST na mammacarcinoom is in pincipe een contra-indicatie ongeacht de hormoonreceptor status.
6699 Voor een kleine subgroep (status na ER negatief mammacarcinoom en bilaterale mastectomie,
6700 risicoreducerende salpingo-oophorectomie en veel klachten van oestrogeenderving, die niet reageren
6701 op niet-hormonale behandeling) wordt in de **richtlijn Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom [2015]** HST
6702 ter overweging gegeven.

6703 6704 6705 **Aanbevelingen**

6706 De werkgroep is van mening dat de indicatiestelling voor HST scherp moet zijn en vanwege de
6707 complexiteit van de patientenpopulatie bij voorkeur gesteld wordt door een specialist met expertise op
6708 het gebied van HST.

6709
6710 De werkgroep is van mening dat de duur van HST-gebruik voor het 50^e jaar een keuze is van de
6711 patiënte en haar arts en een individuele afweging is van kwaliteit van leven en van gezondheidsrisico's
6712 zoals osteoporose, VTE, CVA, HVZ en borstkanker (cave thoracale radiotherapie).

6713 6714 **Borstkankerrisico**

6715 Er wordt geadviseerd geen HST, tibolon en LNG IUD te gebruiken na borstkanker.

6716
6717 De werkgroep is van mening, dat het borstkankerrisico van HST voornamelijk bepaald wordt door het
6718 soort progestageen en dat gelet op de veiligheid bij het voorschrijven van HST de combinatie
6719 transdermaal estradiol/ progesteron 1^e keus is en oraal estradiol/dydrogesteron 2^e keus is.

6720
6721 Er wordt geadviseerd niet langer met HST door te gaan dan tot de leeftijd van de natuurlijke
6722 menopauze, in verband met een toename van het relatieve risico op mammacarcinoom t.o.v.
6723 leeftijdsgenoten in een zelfde situatie [Richtlijn erfelijke en familiair ovariumcarcinoom 2015].

6724
6725 Er wordt geadviseerd geen mammografie te verrichten voor het 50e jaar bij vrouwen met POI die HST
6726 gebruiken zonder verhoogd risico op borstkanker.

6727 6728 6729 **Referenties**

6730 Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal
6731 women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004 Apr
6732 14;291(14):1701-12.

6733
6734 Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence
6735 and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health
6736 Initiative randomised placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2012;13(5):476-86.

6737
6738 Bakken K, Fournier A, Lund E. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different
6739 treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Cancer.
6740 2011;128(1):144-56.

6741
6742 Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the
6743 Million Women Study. Lancet 2003;362(9382):419-27.

6744
6745 Beral V, Reeves G, Bull D, et al. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and
6746 starting hormone therapy. J Natl Cancer Inst. 2011;103(4):296-305.

6747
6748 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement
6749 therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast
6750 cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350(9084):1047-59.
6751
6752 Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone
6753 therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS One*.
6754 2013;8(11):e78016.
6755
6756 De Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ. Global consensus statement on menopausal hormone therapy.
6757 *Climacteric* 2013;16(2):203-4.
6758
6759 De Villiers TJ, Pines A, Panay N. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on
6760 menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013;16:316-337.
6761
6762 Fahlén M, Fornander T, Johansson H, et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year
6763 follow up of the Stockholm randomised trial. *Eur J Cancer* 2013;49(1):52-9.
6764
6765 Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different
6766 hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*
6767 2008;107(1):103-11.
6768
6769 Fournier A1, Mesrine S, Dossus L. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in
6770 the E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(2):535-43.
6771
6772 Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer-is it safe?), a
6773 randomized comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363: 453-455.
6774
6775 Kendall A, Dowsett M, Folked E, et al. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in
6776 postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006;17:584–7.
6777
6778 Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM. LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in
6779 breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial.
6780 *Lancet Oncol* 2009;10(2):135-46.
6781
6782 Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, et al. A case-control study on hormone therapy as a risk factor for
6783 breast cancer in Finland: Intrauterine system carries a risk as well. *Int J Cancer*. 2010;15;126(2):483-9.
6784
6785 Murkes D, Lalitkumar PG, Leifland K, et al. Percutaneous estradiol/oral micronized progesterone has
6786 less-adverse effects and different gene regulations than oral conjugated equine
6787 estrogens/medroxyprogesterone acetate in the breasts of healthy women in vivo. *Gynecol Endocrinol*.
6788 2012;28 Suppl 2:12-5.
6789
6790 Richtlijn erfelijke en familiair ovariumcarcinoom 2015.
6791
6792 Richtlijn mammacarcinoom 2012.
6793
6794 Soini T, Hurskainen R, Grénman S, et al. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing
6795 intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol*. 2014;124(2 Pt 1):292-9.
6796
6797 Soini T, Hurskainen R, Grénman S, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of
6798 breast cancer: A nationwide cohort study. *Acta Oncol*. 2015 Aug 4:1-5. [Epub ahead of print]
6799
6800 Trinh XB, Tjalma WA, Makar AP, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast
6801 cancer patients. *Fertil Steril*. 2008;90:17-22.
6802
6803 WHO Medical eligibility criteria wheel for contraceptive use WHO 2015.

6804

6805

6806 7.6.1.3 Effectiviteit van HST

6807

6808 ***Uitgangsvraag***

6809 Welke soort/vorm van hormoonsuppletie therapie (HST) is het meest effectief bij vrouwen met POI na
6810 oncologische therapie?

6811

6812 ***Literatuurbespreking***

6813 *Effectiviteit van HST (oestrogeen of oestrogeen-progestageenbehandeling).*

6814 In de richtlijn **Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom 2015** zijn de korte- en langetermijneffecten na
6815 RRSO (risk reducing salphingo-oophorectomy) uitgebreid beschreven en deze zijn ook van toepassing
6816 bij vrouwen met POI na oncologische behandeling.

6817 De meeste vrouwen met POI zullen HST voorgeschreven krijgen voor de geregistreerde indicaties van
6818 HST: behandeling van overgangsklachten en voor osteoporosepreventie.

6819 Orale HST met gecombineerd oestrogenen en progestagenen is 75% effectiever in de behandeling van
6820 opvliegers en nachtelijk zweten dan placebo [MacLennan 2004].

6821 In een systematische review, waarin 9 studies zijn geanalyseerd, werd de effectiviteit bepaald van
6822 transdermaal estradiol in doseringen lager dan 50 µg/d [Corbelli 2015]. Het betrof in totaal 3069

6823 vrouwen met minimaal 7 opvliegers per dag of 50 per week. Transdermaal estradiol in een dosering van
6824 resp 37-45, 20-29 en 0.3-12.5 µg/d gaf een gemiddelde afname van het aantal opvliegers per dag van
6825 resp. 9.36, 7.91, en 7.07, terwijl de afname met placebo 5.07 was.

6826

6827 *Preventie osteoporose*

6828 In de richtlijn osteoporose en fractuurpreventie [2011] wordt osteoporosepreventie en behandeling vóór
6829 de leeftijd van 50 jaar niet beschreven.

6830 De overwegingen en adviezen ten aanzien van osteoporosepreventie, die ook van toepassing zijn bij
6831 POI, worden uitgebreid beschreven in de richtlijn erfelijk en familiair ovariumcarcinoom [2015]

6832 In de literatuur wordt consistent een associatie met een verhoogd fractuurrisico vermeld bij
6833 onbehandeld hypogonadisme (bilaterale ovariëctomie, of hormonaal geïnduceerd) [CBO richtlijn
6834 osteoporose 2011].

6835 Het effect van laag gedoseerd transdermaal estradiol op de botmineraaldichtheid (BMD) is bestudeerd
6836 in dubbelblind placebo-gecontroleerde onderzoeken met 2 jaar follow-up bij 417 vrouwen van 60–80
6837 jaar oud, die behandeld werden met transdermaal estradiol 14 µg/d (n = 208) of placebo (n = 209)

6838 [Ettinger 2004]. Alle deelnemers gebruikten calcium en vitamine D3 supplementen. Bij DEXA- metingen
6839 steeg de gemiddelde BMD van de lumbale wervelkolom met 2,6% in de estradiol groep en 0,6% in de
6840 placebo groep (p <0 .001). De gemiddelde BMD van de heup steeg met 0,4% in de estradiol groep en
6841 daalde met 0,8% in de placebo groep (p <0 .001).

6842 In een dose-ranging studie met transdermaal estradiol werden 325 postmenopauzale vrouwen van 40-
6843 60 jaar oud en menopauzeleeftijd < 6 jaar geleden behandeld in een 2-jaar dubbelblind

6844 placebogecontroleerd onderzoek met transdermaal estradiol in doseringen van 50, 75, 100 µg/d of
6845 placebo, gevolgd door 1 jaar open extensie met 25, 50, 75, of 100 µg/d [Delmas 2001]. Het

6846 dosisafhankelijk effect van transdermaal estradiol op de BMD van de lumbale wervelkolom bij

6847 doseringen van 25 tot 100 µg/d gedurende 3 jaar varieerde van 4.62% ± 0.76% (p =0.0001) tot 9.42% ±
6848 0.98% (p =0.0001) en gaf een significante toename op de gem. BMD van de heup bij vrouwen die na 2
6849 jaar placebo in het 3^e jaar transdermaal estradiol 50, 75 of 100 µg/d hadden gebruikt.

6850 In een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek met 277 postmenopauzale vrouwen in de leeftijd
6851 40-60 jaar werd een dosisafhankelijk effect op de BMD aangetoond van transdermaal estradiol in
6852 doseringen van 25, 50 en 75 µg/d ten opzichte van placebo [Cooper 1999]. De menopauzeleeftijd was

6853 gem. ± 40 maanden geleden. Na 2 jaar was het verschil ten opzichte van placebo in procentuele
6854 verandering ten opzichte van baseline voor de BMD van de lumbale wervelkolom 4,7% ± 0,7% met

6855 estradiol 25 µg/d, 7,3% ± 0,7% met estradiol 50 µg/d en 8,7% ± 0,7% met estradiol 75 µg/d. De

6856 procentuele stijging van de gemiddelde BMD van de heup was minder dan voor de wervelkolom, maar
6857 eveneens voor alle doseringen statistisch significant ten opzichte van placebo.

6858
6859
6860
6861
6862
6863
6864
6865
6866
6867
6868
6869
6870
6871
6872
6873
6874
6875
6876
6877
6878
6879
6880
6881
6882
6883
6884
6885
6886
6887
6888
6889
6890
6891
6892
6893
6894
6895
6896
6897
6898
6899
6900
6901
6902
6903
6904
6905
6906
6907
6908
6909
6910
6911
6912
6913
6914

Tibolon werd in een Cochrane review geanalyseerd en langdurig gebruik werd afgeraden, omdat oestrogeen-progestageen combinaties effectiever zijn bij overgangsklachten en tibolon geassocieerd is met een verhoogd risico op CVA en recidief borstkanker [Cummins 2008, Kenemans 2009, Formoso 2012]. Tibolon is niet geregistreerd voor osteoporosepreventie.

Conclusies

Het is aangetoond dat de typische overgangsklachten, opvliegers en nachtelijke transpiratie-aanvallen zeer effectief behandeld kunnen worden met HST [MacLennan 2004, Corbelli 2015].

Er is een dosisafhankelijk effect aangetoond van estradiol op overgangsklachten en BMD, hoe hoger de dosis des te meer effect. Estradiol is effectiever op de BMD van de lumbale wervelkolom dan op de heup [Cooper 1999, Delmas 2001, Ettinger 2004, MacLennan 2004, Corbelli 2015].

Het is aangetoond dat een lage botdichtheid het risico op fracturen verhoogt: globaal gaat een 1 SD lagere BMD gepaard met een tweemaal hogere fractuurkans [CBO richtlijn osteoporose 2011].

Er is geen onderzoek verricht naar de effectiviteit van HST op osteoporose en fractuurrisico bij vrouwen met POI na oncologische behandeling.

Overwegingen

Contra-indicaties voor HST zijn beschreven in richtlijn **Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom 2015** en gelden ook voor POI na oncologische behandeling.

Atypische klachten in de overgangsjaren, zoals slaapstoornissen, psychische klachten, spier- en gewrichtsklachten e.d., kunnen verbeteren, maar zijn niet altijd het gevolg van oestrogeendeficiëntie. Het is belangrijk om vrouwen hierover te informeren, zodat er geen verkeerd verwachtingspatroon ontstaat.

Voordelen van lagere estradioldoseringen zijn minder bijwerkingen, zoals mastalgie en bloedingen. Tevens zijn er lagere progestageendoseringen nodig voor endometriumprotectie. Bij vrouwen na hysterectomie wordt alleen oestrogeensuppletie gegeven.

De laagst beschikbare estradiolpleister in Nederland is 50 µg en voor lagere doseringen kan de pleister gehalveerd worden. Tevens is Oestrogel 0,06% te verkrijgen via de apotheek van het VUmc en bij de internationale apotheek in Venlo.

Oraal 0,5 mg estradiol is in Nederland niet geregistreerd voor preventie osteoporose, maar lage serum estradiolspiegels kunnen wel bijdragen aan botbehoud. De laagst effectieve estradioldosering ter preventie van fracturen in de postmenopauze staat niet vast.

Het is aangetoond dat verschillende leefstijlfactoren (roken, alcohol, glucocorticoïd gebruik, lage mobiliteit en laag BMI) een negatief effect hebben op de BMD [CBO richtlijn osteoporose 2011].

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat de indicatiestelling voor HST scherp moet zijn en vanwege de complexiteit van de patientenpopulatie bij voorkeur gesteld wordt door een specialist met expertise op het gebied van HST.

De werkgroep is van mening dat de duur van HST-gebruik voor het 50^e jaar een keuze is van de patiënte en haar arts en een individuele afweging is van kwaliteit van leven en van gezondheidsrisico's zoals osteoporose, VTE, CVA, HVZ en borstkanker (cave thoracale radiotherapie).

Effectiviteit

De werkgroep is van mening dat het voor de effectiviteit van HST op overgangsklachten niet uitmaakt welke soort/vorm van HST wordt toegepast. Bij de behandeling met HST wordt de keuze bepaald door de veiligheid van HST.

6915 De werkgroep is van mening dat osteoporosepreventie kan starten direct na de menopauze met een
6916 estradioldosering equivalent aan 50 µg en na 3-4 jaar verlaagd kan worden naar een dosering
6917 equivalent aan 25 µg [Cooper 1999].

6918
6919

6920 **Referenties**

6921 CBO richtlijn osteoporose 2011.

6922
6923 Cooper C, Stakkestad JA, Radowicki S. Matrix delivery transdermal 17beta-estradiol for the prevention
6924 of bone loss in postmenopausal women. The International Study Group. Osteoporos Int. 1999;9(4):358-
6925 66.

6926
6927 Corbelli J, Shaikh N, Wessel C, et al. Low-dose transdermal estradiol for vasomotor symptoms: a
6928 systematic review. Menopause 2015;22(1):114-21.

6929
6930 Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. N
6931 Engl J Med 2008;359(7):697-708.

6932
6933 Delmas PD, Pornel B, Felsenberg D. Three-year follow-up of the use of transdermal 17β-estradiol
6934 matrix patches for the prevention of bone loss in early postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol,
6935 2001;184:32–40.

6936
6937 Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral
6938 density: a randomized clinical trial. Obstet Gynecol. 2004;104(3):443-51.

6939
6940 Formoso G, Perrone E, Maltoni S. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women.
6941 Cochrane Database Syst Rev. 2012;2. Review.

6942
6943 Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients
6944 with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol
6945 2009;10(2):135-46.

6946
6947 Maclennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen
6948 therapy versus placebo for hot flushes. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4):CD002978.

6949
6950 Richtlijn erfelijk en familiair ovariumcarcinoom 2015.

6951
6952
6953

6954 **7.6.2 Niet-hormonaal**

6955 **Uitgangsvraag**

6957 Hoe behandel je overgangsklachten en osteoporose bij jonge vrouwen met POI na oncologische
6958 therapie met een contra-indicatie voor HST?

6959 **Literatuurbespreking**

6961 *Vasomotore klachten*

6962 Er zijn verschillende alternatieven voor HST beschikbaar. De behandelopties zijn uitgebreid uitgewerkt
6963 in de richtlijn **Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom 2015**.

6964 Contra-indicaties voor HST zijn: Trombo-embolische processen in de anamnese,
6965 oestrogeenafhankelijke tumoren (lever-, endometrium-, mammacarcinoom), acute leveraandoeningen
6966 en porfyrie vormen een contra-indicatie voor HST met oestrogenen. In geval van een voorgeschiedenis
6967 met een oestrogeengevoelige maligniteit (endometriumcarcinoom) kan overwogen worden HST in de
6968 vorm van progestagenen voor te schrijven.

6969

6970 Vrouwen na borstkanker die al of niet met tamoxifen worden behandeld, kunnen hinderlijke
6971 overgangsklachten ervaren. Leefstijladviezen bestaan uit verlagen van de kamertemperatuur, gebruik
6972 van een ventilator, kleding in laagjes dragen, vermijden van stress, gekruid eten, hete dranken, cafeïne
6973 etc.

6974
6975 Niet-hormonale behandelingen bij vrouwen na borstkanker hebben een beperkt effect (20-30% beter
6976 dan placebo) op de frequentie en intensiteit van opvliegers. Het placebo-effect bij opvliegers kan hoog
6977 zijn (tot 50%).

6978 - Clonidine is in Nederland de enige geregistreerde niet-hormonale behandeling voor
6979 overgangsklachten. De effectieve dosering geeft frequent bijwerkingen.

6980 - SSRI's/SNRI (paroxetine, fluoxetine, (es)citalopram) en venlafaxine verminderen opvliegers en
6981 transpiratie-aanvallen bij vrouwen na borstkanker [Loprinzi 2009, Rada 2010].

6982 Nadeel is dat SSRI's een interactie hebben met tamoxifen, waarbij CYP2D6-inhibitie optreedt in
6983 volgorde van potentie van sterk naar zwak: paroxetine, fluoxetine, sertraline, (es)citalopram, en
6984 venlafaxine [Santen 2015]. Bij behandeling met tamoxifen kunnen bij een indicatie voor een SSRI
6985 (es)citalopram of venlafaxine voorgeschreven worden.

6986 - Gabapentine is effectief voor de behandeling van opvliegers en transpiratie-aanvallen bij vrouwen met
6987 spontane menopauze en geïnduceerde menopauze met tamoxifen gebruik [Toulis 2009, Rada 2010].
6988

6989 Er is onvoldoende bewijs voor effectiviteit ten aanzien van reductie van frequentie of ernst van
6990 opvliegers en nachtelijke transpiratie-aanvallen van fyto-oestrogeen supplementen (soja in voeding,
6991 soja-, rode klaver of genistéine extract en andere type isoflavonen) [Lethaby 2013].

6992 Hetzelfde geldt voor cimicifuga rasemosa (zilverkaars) [Leach 2012].
6993

6994 Het kan met de huidige studies niet worden vastgesteld of acupunctuur effectief is bij de behandeling
6995 van vasomotore klachten [Dodin 2013].

6996 Ook voor relaxatie technieken als behandeling van vasomotore klachten is niet vastgesteld of dit
6997 effectiever is dan geen behandeling, placebo, acupunctuur of ademhalingstechnieken [Saensak 2014].
6998 Hetzelfde geldt voor lichamelijke activiteit/training, waarbij onvoldoende bewijs is of dit effectief is bij de
6999 behandeling van vasomotore klachten. Het effect van lichamelijke inspanning ten opzichte van HST of
7000 yoga is niet bekend [Daley 2014]. Goede studies naar mind-body technieken voor overgangsklachten
7001 ontbreken [Woods 2014].
7002

7003 Cognitieve gedragstherapie is een effectieve behandeling bij overgangsklachten bij vrouwen na
7004 borstkanker [Duijts 2012, Mann 2012].

7005 In een Nederlands onderzoek liet cognitieve gedragstherapie een significante daling zien van de hinder
7006 ten gevolge van opvliegers en transpiratie-aanvallen (problem rating scale - the Hot Flush Rating Scale;
7007 $P < 0,001$; effect size, 0,39-0,56) en meer seksuele activiteit (Sexual Activity Questionnaire habit
7008 subscale; $P=0.027$; effect size, 0,65). De meeste effecten werden duidelijk na 12 weken en 6 maanden
7009 follow-up. Patiënten met borstkanker functioneerden fysiek beter en cognitieve gedragstherapie leidde
7010 tot additionele verbetering op stemming, slaap en kwaliteit van leven. Een cognitieve behandeling (EVA-
7011 online) voor vrouwen na borstkanker wordt aangeboden via het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis.
7012

7013 *Preventie van postmenopauzale osteoporose*

7014 Patiënten worden gewezen op het belang van het behoud van de botmassa door middel van
7015 leefstijladviezen: botbelastende en spierversterkende oefeningen, valpreventie, stoppen met roken en
7016 vermijden van alcoholmisbruik, extra calcium/vitamine D3 (500 mg/800 IE).
7017

7018 De bisfosfonaten alendronaat en risedronaat vormen de eerste keus bij de behandeling van
7019 osteoporose [CBO-richtlijn 2011]. Van deze middelen is aangetoond dat deze de kans op
7020 wervelfracturen, niet-wervel fracturen en heupfracturen verminderen bij vrouwen met (ernstige)
7021 postmenopauzale osteoporose [Zhang 2015].

7022 Bij postmenopauzale osteoporose is raloxifeen (selectieve oestrogeen receptor modulator) een
7023 alternatief voor preventie wervelfracturen, echter de veiligheid van raloxifeen bij patiënten met
7024 borstkanker is niet voldoende bestudeerd. Daarom mag raloxifeen alleen worden gebruikt nadat de
7025 behandeling van borstkanker, inclusief adjuvante therapie, is afgerond. Bovendien moet er bij het
7026 gebruik van raloxifeen rekening mee gehouden worden, dat er geen vermindering van opvliegers
7027 optreedt. Ook bestaat er een verhoogde kans op veneuze trombose [Barrett-Connor 2006, Vogel 2009].

7028
7029
7030
7031
7032
7033
7034
7035
7036
7037
7038
7039
7040
7041
7042
7043
7044
7045
7046
7047
7048
7049

7050
7051
7052

7053
7054
7055
7056
7057
7058

7059
7060
7061
7062
7063
7064
7065
7066
7067
7068
7069
7070
7071
7072
7073
7074
7075
7076
7077
7078
7079
7080
7081
7082

Conclusies

Het is aannemelijk dat verschillende leefstijlfactoren (roken, alcoholgebruik, hoog BMI) een negatief effect hebben op het aantal en de ernst van opvliegers [Richtlijn erfelijk en familiair ovariumcarcinoom 2015].

Er zijn aanwijzingen dat clonidine, SSRIs en SNRIs en gabapentine een gunstig effect hebben op opvliegers bij vrouwen met borstkanker in de anamnese [Loprinzi 2009, Toulis 2009, Rada 2010].

Een combinatie van gabapentine met een SSRI of SNRI is niet effectiever dan de afzonderlijke producten [Santen 2015].

Vanwege afname van effectiviteit van tamoxifen, moeten sterke CYP2D6-remmers (bijv. de SSRI's paroxetine en fluoxetine) zo veel mogelijk worden vermeden gedurende de behandeling met tamoxifen [Registratietekst tamoxifen].

Er zijn aanwijzingen dat alternatieve behandelingen (plantaardig, homeopathisch) hetzelfde effect hebben als placebo op opvliegers [Leach 2012, Lethaby 2013]. Er zijn aanwijzingen dat soja via voeding, isoflavonen (fyto-oestrogenen) en cimicifuga rasemosa potentieel een negatieve (oestrogene) werking kunnen hebben op het borstweefsel [Rada 2010].

Er zijn aanwijzingen dat cognitieve gedragstherapie bij vrouwen met geïnduceerde menopauze na borstkanker de meest kosteneffectieve behandeling is om overgangsklachten beter te verdragen. [Mewes 2015].

Het is aangetoond dat verschillende leefstijlfactoren (roken, alcohol, glucocorticoïd gebruik, lage mobiliteit en laag BMI) een negatief effect hebben op de BMD [CBO richtlijn osteoporose 2011].

Het is aangetoond dat een lage botdichtheid het risico op fracturen verhoogt: globaal gaat een 1 SD lagere BMD gepaard met een tweemaal hogere fractuurkans [CBO richtlijn osteoporose 2011].

Aanbevelingen

Er wordt geadviseerd clonidine, SSRI's/SNRI en gabapentine te gebruiken om opvliegers en transpiratie-aanvallen te verminderen bij vrouwen na borstkanker.

Voor vrouwen die tamoxifen gebruiken en een indicatie hebben voor het gebruik van een SSRI of SNRI i.v.m. opvliegers of depressieve klachten, wordt venlafaxine of (es)citalopram, geadviseerd vanwege minimale CYP2D6 inhibitie.

Na borstkanker wordt cognitieve gedragstherapie aanbevolen als een effectieve methode om te leren omgaan met overgangsklachten.

Hoewel (extra) lichaamsbeweging niet helpt om opvliegers tegen te gaan, wordt voldoende lichaamsbeweging aanbevolen ter preventie van hart- en vaatziekte en osteoporose en voor instandhouding van de spiermassa en spierkracht.

Leefstijladviesen worden geadviseerd om overgangsklachten te verminderen en ter preventie van osteoporose incl. calcium 500 mg/vitamine D3 800 IE.

Een DEXA-scan wordt geadviseerd aan vrouwen die voor hun 45e jaar POI na oncologische behandeling hebben en die geen HST gebruiken; de eerste een jaar na de menopauze, met een herhaalfrequentie van eens in de 5 jaar (bij afwijkingen richtlijn osteoporose volgen) [Richtlijn erfelijk en familiair ovariumcarcinoom 2015].

7083
7084

Referenties

- 7085 Barrett-Connor E, Mosca L, Collins PI. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer
7086 in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;355:125-137.
- 7087 CBO richtlijn osteoporose 2011.
- 7088 Daley A, Stokes-Lampard H, Thomas A, et al. Exercise for vasomotor menopausal symptoms.
7089 *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;11:CD006108.
- 7090 Dodin S, Blanchet C, Marc I. Acupuncture for menopausal hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev.*
7091 2013;7:CD007410.
- 7092 Duijts SF, van Beurden M, Oldenburg HS. Efficacy of cognitive behavioral therapy and physical exercise
7093 in alleviating treatment-induced menopausal symptoms in patients with breast cancer: results of a
7094 randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(33):4124-33.
- 7095 Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database*
7096 *Syst Rev.* 2012;9:CD007244.
- 7097 Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms.
7098 *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12:CD001395.
- 7099 Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual
7100 patient pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2009;27(17):2831.
- 7101 Mann E, Smith MJ, Hellier J. Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal
7102 symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.*
7103 2012;13:309–18.
- 7104 Mewes JC1, Steuten LM, Duijts SF. Cost-effectiveness of cognitive behavioral therapy and physical
7105 exercise for alleviating treatment-induced menopausal symptoms in breast cancer patients. *J Cancer*
7106 *Surviv.* 2015;9(1):126-35.
- 7107 Rada G, Capurro D, Pantoja T. Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of
7108 breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Sep 8;(9):CD004923.
- 7109 Registratietekst tamoxifen. College ter beoordeling geneesmiddelen.
- 7110 Santen RJ, Loprinzi CL, Casper RF. Menopausal hot flashes. *UpToDate* 2015.
- 7111 Saensak S, Vutyavanich T, Somboonporn W, Srisurapanont M. Relaxation for perimenopausal and
7112 postmenopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:CD008582.
- 7113 Toulis KA, Tzellos T, Kouvelas D, et al. Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with
7114 natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther.*
7115 2009;31(2):221-35.
- 7116 Vogel VG. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) trial. *Expert Rev Anticancer Ther*
7117 2009; 9: 51-60. Review. Erratum in: *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9: 388.
- 7118 Woods NF, Mitchell ES, Schnall JG. Effects of mind-body therapies on symptom clusters during the
7119 menopausal transition. *Climacteric* 2014;17(1):10-22.

7120 Zhang L, Pang Y, Shi Y, et al. Indirect comparison of teriparatide, denosumab, and oral
7121 bisphosphonates for the prevention of vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women
7122 with osteoporosis. *Menopause* 2015;22(9):1021-1025.

7123

CONCEPT

7124 **8. METHODE, ORGANISATIE EN LOGISTIEK VAN**
7125 **FERTILITEITSPRESERVATIE**
7126

7127 **8.1 Normen voor kwaliteit en veiligheid**
7128

7129 ***Uitgangsvraag (CB)***

7130 Waar dient een centrum voor fertiliteitspreservatie aan te voldoen voor wat betreft de naleving van wet-
7131 en regelgeving en kwaliteitsnormen voor het bewaren van eicellen, embryo's en ovariumweefsel?

7132

7133 **Literatuurbespreking**

7134 Het bewaren van eicellen, embryo's en/of ovariumweefsel vindt plaats in een IVF-centrum waarbij de
7135 vigerende wet- en regelgeving van toepassing is, alsmede de vigerende normen, standpunten,
7136 richtlijnen en adviezen opgesteld door de beroepsvereniging van gynaecologen (NVOG; Nederlandse
7137 Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie www.nvog.nl) en/of klinisch embryologen (KLEM; Vereniging
7138 voor Klinische Embryologie www.embryologen.nl). Met een IVF-centrum wordt bedoeld een instelling
7139 conform de WTZi die beschikt over een vergunning ex artikel 2 Wet Bijzondere Medische Verrichtingen
7140 (WBMV) voor het verrichten van alle fasen van de IVF-behandeling.

7141 Specifiek voor het invriezen, bewaren en gebruik van eicellen geldt het 'Advies vitrificatie van humane
7142 oöcyten en embryo's' (Adviescommissie Vitrificatie NVOG/KLEM) en voor het invriezen, bewaren en
7143 transplantieren van ovariumweefsel de 'Kwaliteitsnorm Cryopreservatie en transplantatie van
7144 ovariumweefsel' (NVOG/KLEM). De kliniek en/of het laboratorium waar eicellen, embryo's en/of
7145 ovariumweefsel wordt ingevroren en/of bewaard heeft een vergunning als orgaanbank i.h.k.v. de Wet
7146 Veiligheid en Kwaliteit Lichaamsmateriaal (WVKL) voor het product dat wordt ingevroren en/of bewaard.

7147 Het voldoen aan en naleving van bovenstaande wordt getoetst tijdens de visitaties van IVF-centra door
7148 het Ministerie van VWS en/of de Inspectie voor de Gezondheidszorg, en tijdens visitaties verricht door
7149 de NVOG, alsmede kwaliteitsaudits van het laboratorium door de Raad voor Accreditatie en de KLEM.
7150 Het niet naleven van wet- en regelgeving en normen kan voor een IVF-centrum betekenen dat het de
7151 vergunning ex artikel 2 WBMV verliest.

7152

7153 ***Conclusies***

7154 Het bewaren van eicellen, embryo's en ovariumweefsel vindt plaats in een IVF-centrum dat een
7155 vergunning heeft ex artikel 2 Wet Bijzondere Medische Verrichtingen (WBMV) voor alle fasen van de
7156 IVF- behandeling.

7157 Het Ministerie van VWS en/of de Inspectie voor de Gezondheidszorg ziet toe op de naleving van
7158 vigerende wet- en regelgeving en kwaliteitsnormen. Aanvullend vindt toetsing plaats door de NVOG
7159 middels visitaties en door de Raad voor Accreditatie en de KLEM middels kwaliteitsaudits.

7160

7161 **Aanbevelingen**

7162 Het bewaren van eicellen, embryo's en/of ovariumweefsel vindt plaats in een IVF-centrum waarbij de
7163 vigerende wet- en regelgeving van toepassing is alsmede de vigerende normen, standpunten, richtlijnen
7164 en adviezen opgesteld door de beroepsvereniging van gynaecologen (NVOG; Nederlandse Vereniging
7165 van Obstetrie en Gynaecologie www.nvog.nl) en/of klinisch embryologen (KLEM; Vereniging voor
7166 Klinische Embryologie www.embryologen.nl).

7167

7168

7169 **Referenties**

7170

7171 **Website NVOG**

7172 **Website KLEM**

7173

7174

7175 **8.2 Methoden van transport, invriezen en ontdooien**

7176

7177 **8.2.1 Cryopreservatie van oöcyten en embryo's**

7178

7179 **Uitgangsvraag**

7180 Welke methoden van invriezen en ontdooien van embryo's en oöcyten zijn het veiligst en geven de
7181 hoogste percentages doorgaande zwangerschappen?

7182

7183 **Inleiding**

7184 Het cryopreserveren van embryo's is een techniek die al vele jaren tot het standaard
7185 verrichtingenpakket van IVF-centra behoort. Waar vroeger embryo's doorgaans met behulp van *slow-*
7186 *freezing* technieken werden ingevroren, is de vitrificatie (d.w.z. het ultra-snel invriezen) van embryo's
7187 steeds meer in opkomst. Voor beide manieren van invriezen bestaan vele verschillende
7188 laboratoriumprotocollen. De verschillen tussen verschillende protocollen hebben onder meer betrekking
7189 op het gebruik van verschillende typen en concentraties cryoprotectans (bv. DMSO, propaandiol,
7190 glycerol, ethyleen glycol), en het ontwikkelingsstadium waarin het embryo zich bevindt wanneer het
7191 wordt ingevroren (zygote, klievingsstadium op dag 2 of dag 3, of blastocyststadium op dag 5 of dag 6).

7192

7193 Aangezien, voor zover bij de werkgroep bekend, in Nederland geen zygotes worden ingevroren, beperkt
7194 de samenvatting van de literatuur zich tot embryo's die worden ingevroren in het klievings- dan wel in
7195 het blastocyststadium.

7196 Het cryopreserveren van oöcyten is een techniek die minder lang wordt toegepast dan het invriezen van
7197 embryo's. Het relatief grote volume van een oöcyt ten opzichte van de blastomeren van een embryo
7198 maakte de gebruikelijke *slow freezing* protocollen minder geschikt voor oöcyten. De cryopreservatie van
7199 oöcyten is door de introductie van vitrificatie echter in een stroomversnelling gekomen. Hoewel *slow*
7200 *freezing* van oöcyten nog wel gebeurt [Paramanantham 2015], is vitrificatie veruit de meest gebruikte
7201 invriesmethode.

7202

7203 Er zijn veel verschillende vitrificatiemethodes. Naast verschillen in de gebruikte soorten en/of
7204 concentraties van cyoprotectans, is een belangrijke factor het gebruik van open of gesloten systemen
7205 (zie verder bij Overwegingen).

7206
7207

7208 **Literatuurbespreking**

7209 Algemeen

7210 Wanneer men (de klinische waarde van) verschillende invriestechieken wil vergelijken, is het zinvol om
7211 eerst te definiëren wat de *key performance indicators* (kpi) van een succesvolle embryo- cryopreservatie
7212 zijn. Een werkgroep van Alpha Scientists in Reproductive Medicine [Balaban 2013] heeft hiervoor een
7213 aantal aanbevelingen gedaan. Voor embryo's zijn dit onder meer percentage overleving na invriezen en
7214 ontdooien, dóórdeling van de embryo's na ontdooien, en de *implantation rate*. Voor oöcyten worden het
7215 percentage overlevende oöcyten na ontdooiing, het bevruchtingspercentage na ICSI, en het percentage
7216 doordelende embryo's na ICSI als kpi geadviseerd. Probleem is dat deze kpi's sterk (kunnen) worden
7217 beïnvloed door o.m. de leeftijd van de vrouw, het gebruikte stimulatieprotocol, en de gehanteerde
7218 selectiecriteria voor cryopreservatie.

7219
7220 De guidelines van de ASRM [Practice Committee of the ASRM 2005 en 2013] en ASCO [Lee 2006 en
7221 Loren 2013] doen geen uitspraken over de meest geschikte methode van embryo- dan wel oöcyt-
7222 cryopreservatie.

7223

7224 Embryo's

7225 Het vergelijken van verschillende studies om de meest optimale cryopreservatie methode voor embryo's
7226 te bepalen, is een niet geringe opgave. RCT's waarin verschillende invriesprotocollen met elkaar
7227 worden vergeleken zijn schaars. Abdelhafez [2010] heeft, na een literatuur search die 2700 papers
7228 opleverde, na uitvoerige selectie 6 RCT's overgehouden waarin verschillende invriesmethodes voor
7229 embryo's (*slow freezing*, vitrificatie en *ultra-rapid freezing*, waarbij *ultra rapid freezing* een soort
7230 tussenweg is tussen *slow freezing* en vitrificatie, met een minder snelle temperatuurdaling en lagere
7231 concentraties cryoprotectans dan vitrificatie) worden vergeleken. De kwaliteit van de RCT's wordt (op
7232 basis van kwaliteitscriteria opgesteld door het Cochrane Intitute) als wisselend maar in het algemeen
7233 als matig tot zeer matig beoordeeld. Op de 6 RCT's is vervolgens een meta-analyse uitgevoerd. De
7234 resultaten voor wat betreft klinische zwangerschap, doorgaande zwangerschap en implantatie kans zijn
7235 ternauwernood significant beter voor vitrificatie ten opzichte van *slow freezing* (odds ratio's met 95%
7236 betrouwbaarheidsinterval van respectievelijk 1,55 (1,03-2,32), 1,82 (1,04-3,20) en 1,49 (1,03-2,15)). De
7237 resultaten van *ultra rapid freezing* waren significant slechter dan die van *slow freezing*.

7238

7239 Edgar en Gook [2012] vonden na een literatuursearch 900 geschikte papers waaronder 4 RCT's die
7240 aan de gestelde criteria voldeden; 2 RCT's die *slow freezing* en vitrificatie protocollen vergeleken bij
7241 *cleavage* stadium embryo's, 1 RCT idem met blastocysten, en 1 RCT waarbij zowel *cleavage* stadium
7242 als blastocysten werden vergeleken. De resultaten met *cleavage* stadium embryo's lijken licht verbeterd
7243 na vitrificatie voor wat betreft de embryo survival rate na ontdooien (*slow freezing* vs. vitrificatie in 3
7244 RCT's: 91 vs. 98%, 87 vs. 93% en 89 vs. 95%). De implantatiekans lijkt in 1 studie iets gunstiger voor
7245 *slow frozen* embryo's: 32 vs. 27%, 13,5 vs. 14,3% en 1 maal niet getoond). Voor blastocysten lijkt
7246 vitrificatie in de 2 onderzochte RCT's betere resultaten op te leveren voor zowel embryo survival rate na
7247 ontdooien (*slow freezing* vs. vitrificatie) 91,4 vs. 95,9%, en 84 vs. 90% als voor de implantatie kans
7248 (29,6 vs. 33,4% en 51 vs. 53%). In hoeverre deze resultaten statistisch verschillend zijn is niet bekend,
7249 aangezien geen meta-analyse is uitgevoerd.

7250

7251 In het 2007 door NVOG en KLEM gezamenlijk opgestelde advies betreffende vitrificatie van oöcyten en
7252 embryo's [Adviescommissie Vitificatie NVOG/KLEM 2007], concludeert men dat vitrificatie een veilige
7253 methode voor het invriezen van humane oöcyten en embryo's lijkt, ongeacht het stadium. Tevens
7254 concludeert de commissie echter dat de effectiviteit en veiligheid van vitrificatie middels RCT's

7255 onderzocht dient te worden, en tevens dat de follow-up van kinderen die geboren zijn uit gevitricideerde
7256 embryo's bestudeerd dient te worden. Hoewel het advies gezien de datum van opstellen inmiddels toe
7257 is aan een update en/of revisie, is de conclusie van de commissie dat veiligheid en effectiviteit van
7258 vitrificatie middels RCT's onderzocht dient te worden nog steeds actueel. Hetzelfde geldt voor de follow-
7259 up van kinderen die geboren worden uit gevitricideerde embryo's of eicellen.
7260

7261 Samengevat: er is slechts een zeer beperkt aantal betrouwbare vergelijkende studies verschenen. Deze
7262 studies zijn eerder illustratief voor een grote inter-laboratorium variatie, dan dat zij duidelijk in de richting
7263 van een optimale werkwijze voor het invriezen van embryo's wijzen.
7264

7265 Oöcyten

7266 De meeste studies gebruiken niet de door de Alpha werkgroep geadviseerde *key performance*
7267 *indicators*. Zo wordt in de meta-analyse die uitgevoerd werd door Cobo en Diaz [2011], het percentage
7268 doorgaande zwangerschappen als primaire uitkomstmaat gehanteerd, alsmede een aantal secundaire
7269 uitkomstmaten (klinische zwangerschap, *implantation rate*, overleving na ontdooien,
7270 bevruchtingspercentage en embryo ontwikkeling). In 5 RCT's werd minimaal één van bovengenoemde
7271 uitkomstmaten gepubliceerd. In deze 5 studies werden (de resultaten behaald met) in totaal 4282
7272 gevitricideerde oöcyten, 361 slow frozen oöcyten, en 3524 verse cycli geanalyseerd. De vergelijking
7273 tussen gevitricideerde en slow-frozen oöcyten voor wat betreft kans op een klinische zwangerschap viel
7274 uit in het voordeel van de eerste groep, hoewel geen statistische significantie werd bereikt (38,3% vs.
7275 21,0%; OR 2,31; 95% CI 0,67-8,12). Wanneer de kans op klinische zwangerschap werd uitgerekend
7276 per ontdooide oöcyt, was dit wel significant beter voor gevitricideerde oöcyten (5,2% vs. 1,7%; OR 3,18;
7277 95% CI 1,06-9,52; $p < 0,05$). Oöcytoverleving en bevruchtingspercentages waren beter met
7278 gevitricideerde oöcyten vs. slow-frozen oöcyten (OR 2,46, 95% CI 1,82-3,32; $p < 0,00001$ en OR 1,50;
7279 95% CI 1,07-2,11; $p < 0,05$, respectievelijk). Het percentage top embryo's was vergelijkbaar tussen verse
7280 oöcyten en gevitricideerde oöcyten. De studie concludeert dat het biologisch potentieel van
7281 gevitricideerde oöcyten vergelijkbaar is met dat van verse oöcyten, en dat het aannemelijk is dat
7282 gevitricideerde oöcyten beter presteren dan slow-frozen oöcyten. Probleem is wel het kleine aantal
7283 studies, de heterogene inclusiecriteria, en het (op één studie na) geringe aantal geïncludeerde
7284 patiënten.
7285

7286 In een meta-analyse door Cil [2013] werd de invloed van de leeftijd van de vrouw op de kans op een
7287 levend geboren kind bestudeerd, waarbij embryo's afkomstig van gevitricideerde dan wel *slow frozen*
7288 oöcyten werden teruggeplaatst. In totaal werden 10 verschillende artikelen geanalyseerd, met in totaal
7289 2.265 cycli van 1.805 verschillende patiënten. Toenemende leeftijd deed deze kans sterk afnemen,
7290 zowel bij gebruik van gevitricideerde als van *slow frozen* oöcyten. Onafhankelijk van de leeftijd van de
7291 vrouw was de kans op een levend geboren kind bij gebruik van gevitricideerde oöcyten echter bijna twee
7292 keer zo groot als bij gebruik van *slow frozen* oöcyten.
7293

7294 Edgar en Gook [2012] concluderen dat *slow frozen* oöcyten gecompromitteerd zijn vergeleken met
7295 verse oöcyten, hoewel nadrukkelijk wordt vermeld dat het aantal goed uitgevoerde studies beperkt is. In
7296 twee studies die de prestatie van gevitricideerde en *slow frozen* oöcyten vergeleken, presteerden
7297 gevitricideerde oöcyten beter op het gebied van overlevingspercentage, bevruchtingspercentage,
7298 implantatie kans, en/of klinische zwangerschap, met als kanttekening dat in beide studies niet het
7299 (waarschijnlijk) meest optimale *slow freezing* protocol werd gebruikt.
7300

7301 In een studie door Levi Setti [2014] werden gedurende 5 jaar (2007-2011) de resultaten van in totaal
7302 109 Italiaanse IVF-centra op het gebied van cryopreservatie van oöcyten (*slow freezing* (SF) vs.
7303 vitrificatie (VT)) bestudeerd. In totaal werden 8.927 SF-cycli vergeleken met 5.401 VT-cycli. Opgemerkt
7304 werd dat de variatie in de resultaten van verschillende centra cq. van de verschillende gebruikte
7305 protocollen groot was. Tevens bleken er per afzonderlijk jaar bekeken grote verschillen te zijn in de
7306 resultaten behaald met beide cryopreservatie technieken. Zo waren de resultaten behaald met *slow*

7307 *freezing* en vitrificatie in 2010 identiek (zwangerschapskans per cyclus: SF 13,8% vs. VT 13,7%; OR
7308 (95% CI): 0,99 (0,79-1,25); p=0,958), terwijl in 2009 vitrificatie nog significant betere resultaten
7309 opleverde (SF 12,4% vs. VT 16,5%; OR (95% CI): 1,40 (1,14-1,71); p=0,001). Wanneer de resultaten
7310 van alle vijf jaren werden gepoold waren de vitrificatie resultaten significant beter (SF 12,0% vs. VT
7311 14,4%; OR (95% CI) 1,23 (1,11-1,35); p<0,001).

7312
7313 Samengevat: er is een duidelijke tendens richting het gebruik van vitrificatie als optimale
7314 cryopreservatiemethode voor oöcyten. Een goed uitgevoerde *slow freezing* programma geeft echter
7315 resultaten die in de buurt van die van vitrificatie lijken te komen. Het is op dit moment dus nog wat te
7316 vroeg om *slow freezing* voor oöcyten geheel af te schrijven.

7317 7318 7319 **Conclusies**

7320 Het is aannemelijk dat er geen (klinisch relevante) grote verschillen bestaan tussen de
7321 zwangerschapskans na cryopreservatie van klievingsstadium embryo's vs. cryopreservatie van
7322 blastocysten [Edgar en Gook 2012, Abdelhafez 2010].

7323
7324 Het is aannemelijk dat de resultaten (zwangerschapskans) van *slow freezing* vs. vitrificatie van
7325 klievingsstadium embryo's vergelijkbaar zijn [Edgar en Gook 2012].

7326
7327 Het is aannemelijk dat de resultaten (zwangerschapskans) van gevitriciceerde blastocysten beter zijn
7328 dan die van *slow frozen* blastocysten [Edgar en Gook 2012].

7329
7330 Het is aannemelijk dat gevitriciceerde oöcyten voor wat betreft overlevingskans na ontdooing,
7331 bevruchting na ICSI, embryo-ontwikkeling en kans op zwangerschap beter presteren dan *slow frozen*
7332 oöcyten [Cobo en Diaz 2011, Levi Setti 2014].

7333
7334 De werkgroep is van mening dat op dit moment de voor- en nadelen van open vs. gesloten
7335 vitrificatiesystemen voor oöcyten nog onvoldoende zijn onderzocht. Elk laboratorium dient hierin zijn
7336 eigen afwegingen te maken.

7337 7338 **Overwegingen**

7339 Veiligheid 1: Bij open vitrificatiesystemen komt de oöcyt dan wel het embryo in rechtstreeks contact met
7340 vloeibare stikstof, hetgeen de snelheid van temperatuursdaling vergroot. In het algemeen wordt
7341 aangenomen dat dit betere resultaten oplevert. Bij gesloten systemen bevinden de oöcyten/embryo's
7342 zich al in een rietje voordat ze worden gevitriciceerd. De ietwat lagere snelheid waarmee in gesloten
7343 systemen de temperatuur daalt, zou nadelig zijn voor de kwaliteit van de gevitriciceerde
7344 oöcyten/embryo's. Aan de andere kant wordt echter de kans op microbiologische contaminatie via direct
7345 contact met (niet steriele) vloeibare stikstof voorkomen. Op dit moment zijn er geen bruikbare studies
7346 die beide systemen hebben vergeleken op het gebied van microbiologische veiligheid dan wel efficiëntie
7347 van vitrificatie.

7348
7349 Kopeika [2015] beschrijft in een review dat cryopreservatie geassocieerd is met uitgebreide schade aan
7350 celmembanen en veranderingen in de functionele en metabole status van cellen en mitochondriën.
7351 Studies met eicellen laten controversiële resultaten zien voor wat betreft het effect op DNA-
7352 fragmentatie, sister chromatine exchange (SCE) en aneuploidie. De enige studie op humane embryo's
7353 suggereert dat vitrificatie de DNA-integriteit in mindere mate beïnvloedt dan *slow freezing* [Li 2012].
7354 Dierstudies laten een toename van mutaties in mitochondrieel DNA in embryo's zien na cryopreservatie
7355 [Kopeika 2005].

7356
7357 Professioneel perspectief: Gezien de hoge inter-laboratorium variatie voor wat betreft de
7358 zwangerschapskans met gecryopreserveerde embryo's, is het aanbevelenswaardig bij de beslissing

7359 over de keus voor een bepaald cryopreservatieprotocol (naast een eventueel optimaal protocol volgens
7360 literatuur gegevens) de ervaringen van het laboratorium met een bepaald protocol nadrukkelijk mee te
7361 wegen. Hetzelfde geldt voor oöcyten.

7362

7363 **Aanbevelingen**

7364 De werkgroep adviseert dat, wanneer gekozen wordt voor het invriezen van klievingsstadium embryo's,
7365 dit gedaan moet worden met behulp van slow freezing, en wanneer gekozen wordt voor blastocysten dit
7366 uit te voeren met behulp van vitrificatie.

7367

7368 De werkgroep is van mening dat een laboratorium zelf de keuze moet maken welk protocol zij volgt voor
7369 cryopreservatie ten behoeve van fertiliteitspreservatie, gebaseerd op de eigen ervaringen binnen de
7370 routine-IVF.

7371

7372 Er wordt geadviseerd om rijpe oöcyten te cryopreserveren met behulp van vitrificatie in plaats van met
7373 slow-freezing technieken.

7374

7375

7376 **Referenties**

7377 AbdelHafez FF, Desai N, Abou-Setta AM, et al. Slow freezing, vitrification and ultra-rapid freezing of
7378 human embryos: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2010; 20(2):209-22.

7379

7380 Adviescommissie Vitrificatie (NVOG/KLEM). Advies vitrificatie van humane oöcyten en embryo's 2007.
7381 Beschikbaar (o.m.) op www.embryologen.nl

7382 Alpha Scientists In Reproductive Medicine (Balaban *et al*). The Alpha consensus meeting on
7383 cryopreservation key performance indicators and benchmarks: proceedings of an expert meeting.
7384 *Reprod Biomed Online*. 2012; 25(2):146-67.

7385 Bedoschi G, Oktay K. Current approach to fertility preservation by embryo cryopreservation. *Fertil*
7386 *Steril.* 2013; 99(6):1496-502.

7387 Cil AP, Bang H, Oktay K. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual
7388 patient data meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013;100(2):492-499.

7389 Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of
7390 randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2011; 96(2):277-85.

7391 Edgar DH, Gook DA. A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling versus vitrification) of human
7392 oocytes and embryos. *Hum Reprod Update*. 2012;18(5):536-54.

7393

7394 Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and
7395 reproduction in cancer patients. *Fertil. Steril*. 2005; 83(6): 1622-1628.

7396 Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and
7397 reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;
7398 100:1224–1231.

7399

7400 Kopeika J, Zhang T, Rawson DM, Elgar G. Effect of cryopreservation on mitochondrial
7401 DNA of zebrafish (*Danio rerio*) blastomere cells. *Mutat Res* 2005;570:49–61.

7402

7403 Li L, Zhang X, Zhao L, Xia X, Wang W. Comparison of DNA apoptosis in mouse and
7404 human blastocysts after vitrification and slow freezing. *Mol Reprod Dev* 2012;
7405 79:229–236.

- 7406
- 7407 Kopeika J, Thornhill A, Khalaf Y. The effect of cryopreservation on the genome of gametes and
7408 embryos: principles of cryobiology and critical appraisal of the evidence. Hum Reprod Update 2015;
7409 21(2):209-227.
- 7410 Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on
7411 Fertility Preservation in Cancer Patients J Clin Oncol. 2006; 24(18): 2917-2931
- 7412 Levi Setti PE, Porcu E, Patrizio P, et al.. Human oocyte cryopreservation with slow freezing versus
7413 vitrification. Results from the National Italian Registry data, 2007-2011 Fertil Steril. 2014;102(1):90-5.
- 7414 Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society
7415 of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update J Clin Oncol.. 2013; 31(19):2500-10.
- 7416 Paramanatham J, Talmor AJ, Osianlis T, Weston GC Cryopreserved oocytes: update on clinical
7417 applications and success rates. Obstet Gynecol Surv 2015; 70(2):97-114.

7418

7419 **8.2.2 Cryopreservatie van ovariumweefsel**

7420

7421 ***Uitgangsvraag (CB)***

7422 Wat is de meest geschikte (d.w.z. met zo weinig mogelijk viabiliteitsverlies van follikels, oöcyten en
7423 stromaal weefsel) laboratoriumprocedure om ovariumweefsel te transporteren, in te vriezen en te
7424 ontdooien, en welke viabiliteits-assays zijn het meest geschikt om deze procedure vast te stellen?
7425

7426 ***Inleiding***

7427 De procedure van transport, invriezen en ontdooien van ovariumweefsel geeft schade aan het weefsel.
7428 Er zijn verschillende assays om het viabiliteitsverlies van follikels, oöcyten en stromaal weefsel aan te
7429 tonen. Echter, herstel van endocriene functie, follikelgroei en vooral een zwangerschap en een
7430 levendgeborene na transplantatie van het ovariumweefsel vormen het bewijs dat de schade beperkt is,
7431 of dat er voldoende onbeschadigd weefsel overblijft.

7432

7433 ***Literatuurbespreking***

7434 De afgelopen jaren is er een aantal reviews en recommendations verschenen over cryopreservatie van
7435 ovariumweefsel. De Practice Committee van de ASRM (American Society for Reproductive Medicine)
7436 [ASRM 2014] heeft de veiligheid en doelmatigheid van cryopreservatie van ovariumweefsel
7437 geëvalueerd. Ronn en Holzer [2014] reviewden de mogelijkheden van fertilitateitspreservatie en Donnez
7438 en collega's [2013] beschreven 60 autotransplantaties van ovariumweefsel in drie centra. In twee
7439 publicaties wordt 15 jaar (België) [Dolmans 2013] en 10 jaar (Denemarken) [Rosendahl 2011] ervaring
7440 met ovariumcryopreservatie beschreven. Het netwerk FertiPROTEKT (samenwerking van 70 centra in
7441 Duitsland, Zwitserland en Oostenrijk) [von Wolff 2011] heeft een praktische handleiding voor
7442 fertilitateitspreservatie bij vrouwen gepubliceerd.

7443 Ovariumweefsel wordt direct van de operatiekamer op ijs naar het laboratorium gebracht, in kleine
7444 stukjes van ca 1 mm (0.3-2 mm) dikte gesneden en ingevroren [ASRM 2014, Donnez 2013, von Wolff
7445 2011]. In Denemarken wordt transport op ijs van ovariumweefsel voorafgaand aan cryopreservatie

7446 routinematig uitgevoerd. Deze procedure is gevalideerd voor een tijdsduur van 4-5 uur. Transplantatie
7447 van weefsel in naakte muis liet follikelgroei zien en drie kinderen zijn geboren uit getransporteerd en
7448 ingevroren ovariumweefsel [Donnez 2013, Rosendahl 2011]. Transport gedurende langere tijd lijkt ook
7449 mogelijk. In de literatuur zijn twee publicaties van transport op ijs van ovariumweefsel gedurende 20 uur
7450 (overnacht) beschreven. In de ene publicatie wordt follikelgroei beschreven na transplantatie van het
7451 weefsel in naakte muis [Rosendahl 2011], de andere publicatie beschrijft een levend geboren kind na
7452 autotransplantatie van het ovariumweefsel [Dittrich 2012].

7453 Er zijn twee invriesmethodes voor ovarium cortex: slow freezing (langzaam invriezen) en vitrificatie. Tot
7454 nu toe is slow freezing (met behulp van DMSO met of zonder sucrose, propaandiol/sucrose of
7455 ethyleenglycol/sucrose) de te kiezen methode voor invriezen van ovariumweefsel [ASRM 2014, Donnez
7456 2013, Dolmans 2013, Von Wolff 2011]. De ontdooimethode na slow freezing is een snelle ontdooing,
7457 waarbij de ampul met het ovariumweefsel in een waterbad van 37°C wordt ontdooid. Daarna wordt het
7458 weefsel in 3 wasstappen gespoeld om de cryoprotectant te verwijderen [Dolmans 2013, Rosendahl
7459 2011]. De procedures zijn gebaseerd op het protocol van Gosden [1994], die voor het eerst het succes
7460 van cryopreservatie van ovariumweefsel bij schapen liet zien, met de geboorte van een lam.

7461 Ondanks dat er veelbelovende studies zijn over vitrificatie van ovariumweefsel is er nog niet genoeg
7462 wetenschappelijke data om hier op over te gaan [ASRM 2014, Dolmans 2013].

7463 In de literatuur wordt aanbevolen om de effectiviteit van de invries- en ontdooimethode te testen,
7464 bijvoorbeeld door xenotransplantatie [Von Wolff 2011]. Naast xenotransplantatie zijn er ook andere
7465 assays beschreven. Bijvoorbeeld CAM (chorioallantoic membraan) xenografting, waarbij een ontdooid
7466 stukje ovariumweefsel in een bevrucht kippenei wordt getransplanteerd [Isachenko 2012] en
7467 verschillende vitaliteitstesten, zoals Live dead assay [Maltaris 2006] Glucose/lactaat assay [Gerritse
7468 2011] en Trypan blue kleuring [Fauque 2007]. De morfologie van follikels kan bepaald worden door
7469 middel van histologisch onderzoek (licht microscopie, electronen microscopie en confocal laser
7470 scanning microscopie).

7471 Histologisch onderzoek is tevens een belangrijke methode om de aanwezigheid van follikels vast te
7472 stellen. Het bepalen van de follikeldichtheid met behulp van histologie is echter een niet erg
7473 betrouwbare methode, door clustering van follikels in ovariumcortex en dus heterogeniteit binnen de
7474 geanalyseerde monsters [Dolmans 2013].

7475 Het invriezen van een deel van de cortex is in principe voldoende om een groot aantal oöcyten in te
7476 vriezen, omdat de meeste oöcyten als primordiale follikels in de ovariële cortex aanwezig zijn. Indien
7477 mogelijk, moet ovariumweefsel voorafgaand aan de cytotoxische behandeling ingevroren worden. Bij
7478 patiënten met leukemie, waarbij maligne cellen in de bloedvaten van het ovarium aanwezig kunnen zijn,
7479 kan invriezen na de 1^e remissie en voorafgaand aan beenmergtransplantatie het risico verkleinen op
7480 transmissie van teruggeplaatst ontdooid weefsel [ASRM 2014, Greve 2012].

7481 Bij patiënten waarbij compleet ovarieel falen na therapie wordt verwacht, is cryopreservatie van een
7482 geheel ovarium, inclusief vasculaire steel een optie [ASRM 2014, Jadoul 2007, Bedaiwy 2006]. De
7483 optimale invries- en ontdooiprotocolen voor een intact ovarium worden in diverse modelsystemen
7484 (schaap, rund, varken) onderzocht. In schapen heeft terugplaatsing van een intact ingevroren en
7485 vervolgens ontdooid ovarium al tot spontane geboortes geleid [Campbell 2014]. Er zijn echter nog geen
7486 succesvolle humane transplantaties beschreven van een eerder ingevroren geheel ovarium [Ronn and
7487 Holzer 2014]. Het optreden van intravasculaire stolling binnen het ovarium na autotransplantatie (met
7488 als gevolg het verloren gaan van het gehele ovarium) wordt als een groot risico beschouwd.

7489 Donnez [2013] heeft 60 orthotope autotransplantaties (d.w.z. in het kleine bekken) van
7490 gecryopreserveerd ovariumweefsels gereviewd. Bij 4 patiënten was de periode na transplantatie te kort
7491 om ovariële activiteit te bepalen. Bij de overige 56 patiënten werd 52 keer ovariële activiteit gezien. Elf

7492 patiënten zijn zwanger geworden na autotransplantatie, waarvan 2 doorgaand zwanger en 6 vrouwen
7493 zijn bevallen van een gezond kind. Wereldwijd zijn er 24 kinderen geboren na transplantatie van
7494 gecryopreserveerd ovariumweefsel. Alle levend geboren kinderen zijn ontstaan uit ovariumweefsel dat
7495 met behulp van de slow freezing techniek is ingevroren. Als patiënten IVF nodig hebben na
7496 transplantatie, dan moet rekening gehouden worden met 29-35% kans op 'empty follicles', door schade
7497 aan de eicellen of door verstoorde folliculogenese.

7498

7499 **Conclusies**

7500 Het is aannemelijk dat transport op ijs gedurende 4-5 uur, maar zelfs tot een maximum tot 20 uur, van
7501 ovariumweefsel voorafgaand aan cryopreservatie geen invloed heeft op de overleving van follikels en
7502 op zwangerschapskans [ASRM 2014, Dittrich 2012, VonWolff 2011, Rosendahl 2011].

7503 Het is aannemelijk dat de resultaten (zwangerschapskans) verkregen via autotransplantatie van
7504 ovariumweefsel, dat ingevroren is met behulp van de slow freezing methode (langzaam invriezen) beter
7505 zijn dan die van gevitriciseerd ovariumweefsel [ASRM 2014, Von Wolff 2011, Dolmans 2013, Donnez
7506 2013].

7507 Er zijn geen aanwijzingen voor succesvolle humane transplantaties van een eerder ingevroren geheel
7508 ovarium [ASRM 2014 Ronn and Holzer 2014].

7509 De werkgroep is van mening dat een laboratorium zelf een keuze maakt voor een viabiliteits-assay om
7510 de effectiviteit van de invries- en ontdooimethode te testen [Von Wolff 2011, Isachenko 2012, Maltaris
7511 2006, Gerritse 2011, Fauque 2007].

7512 Het is aannemelijk om de aanwezigheid van follikels in ovarium cortexweefsel vast te stellen door
7513 middel van histologisch onderzoek [Dolmans 2013].

7514

7515 **Aanbevelingen**

7516 Er wordt geadviseerd om ovariumweefsel bij voorkeur binnen 4-5 uur, maar tot een maximum van 20
7517 uur, op ijs te transporteren naar het laboratorium dat de invriesprocedure uitvoert.

7518 Er wordt geadviseerd om ovariumweefsel m.b.v. de slow-freezing methode in te vriezen.

7519 Er wordt geadviseerd om een viabiliteits-assay uit te voeren om de effectiviteit van de invries- en
7520 ontdooimethode te testen. Op dit moment kan (als gevolg van onvoldoende beschikbare data) geen
7521 voorkeur voor een bepaalde assay worden aangegeven.

7522 Er wordt geadviseerd om de aanwezigheid van follikels in ovariumweefsel vast te stellen met behulp
7523 van histologisch onderzoek.

7524

7525 **Referenties**

7526 ASRM: The Practice Committee of the ASRM. Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion.
7527 Fertil Steril. 2014;101:1237-43.

7528 Campbell BK, Hernandez-Medrano J, Onions V, et al. Restoration of ovarian function and natural
7529 fertility following the cryopreservation and autotransplantation of whole adult sheep ovaries. Hum

- 7530 Reprod. 2014; 29(8):1749-63.
7531
- 7532 Dittrich R, Lotz L, Keck G, et al. Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight
7533 transportation before cryopreservation. Fertil Steril. 2012;97:387-90.
- 7534 Dolmans MM, Jadoul P, Gilliaux S, et al. A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. J Assist
7535 Reprod Genet 2013;30:305-14.
- 7536 Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after
7537 transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. Fertil Steril.
7538 2013;99:1503-13.
- 7539 Fauque P, Ben Amor A, Joanne C, et al. Use of trypan blue staining to assess the quality of ovarian
7540 cryopreservation. Fertil Steril. 2007;87:12000-7.
- 7541 Gerritse R, Beerendonk CCM, Westphal JR, et al. Glucose/lactate metabolism of cryopreserved intact
7542 bovine ovaries as a novel quantitative marker to assess tissue cryodamage. Repr. Biomed. Online
7543 2011;23:755-764.
- 7544 Gosden RG, Bard DT, Wade JC, et al. Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian
7545 autografts stored at -196°C. Hum Reprod 1994;9:597-603.
- 7546 Greve T, Clasen-Linde E, Andersen MT, et al. Blood 2012;123:4311-6.
- 7547 Imhof M, Bergmeister H, Lipovac M, et al. Othotopic microvasucular reanastomosis of whole
7548 cryopreserved ovine ovaries resulting in pregnancy and live birth. Fertil Steril. 2006;85:1208-15.
- 7549 Isachenko V, Mallmann P, Pterunkina AM, et al. Comparison of in vitro- and chrioallantoi membrane
7550 (CAM)-culture systems for cryopreserved medulla-contained human ovarian tissue. PloS One
7551 2012;7:e32549) CAM.
- 7552 Maltaris T, Dragonas C, Hoffmann I, et al. Simple prediction of the survival of follicles in cryoreserved
7553 human ovarian tissue. J Reprod Dev 2006;52:577-82.
- 7554 Ronn and Holzer Oncofertility in Canada Curr Oncol:2014;21:e137-146
- 7555 Rosendahl M, Schmidt KT, Ernst E, et al. Cryopreservation of ovarian tissue for a decade in Denmark: a
7556 view of the technique. Reprod Biomed Online 2011;22:162-71.
- 7557 Von Wolff M, Montag M, Dittrich R, et al. Fertility preservation in women – a practical guide to
7558 preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and
7559 borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. Arch Gynaecol Obstet
7560 2011;284:427-435.

7561

7562 **8.3 Bewaartermijnen van gecryopreserveerde eicellen, embryo's en** 7563 **(ovarium)weefsel**

7564 ***Uitgangsvraag (CB)***

7565 Is er bewijs voor een maximale periode van bewaren van eicellen, embryo's en ovariumweefsel in
7566 vloeibare stikstof?

7567 **Literatuurbespreking**

7568 Algemeen geldt dat cryopreservatie en ontdooien van cellen en weefsel, en mogelijk ook een langdurige
7569 bewaarperiode in vloeibare stikstof, kunnen leiden tot weefselschade en/of functieverlies.

7570 In de review van Macklon [2014] worden de karakteristieken gepresenteerd van een serie van 24
7571 patiënten bij wie ovariumweefsel is teruggeplaatst, en die daarna een levend geboren kind hebben
7572 gekregen. De periode waarin het ovariumweefsel was ingevroren vóór de autotransplantatie varieerde
7573 binnen deze groep tussen de 1 en de 10 jaar. Van 7 patiënten is het weefsel tussen de 7 en 10 jaar
7574 ingevroren geweest. In een soortgelijke studie van Dittrich [2015] varieerde de periode van invriezen
7575 tussen de 2 en de 6 jaar in een groep van 7 patiënten met een levend geboren kind.

7576

7577 **Conclusies**

7578 Recente literatuur laat zien dat ovariumweefsel, dat tot 10 jaar is bewaard in de vloeibare stikstof na
7579 autotransplantatie, kan leiden tot conceptie en de geboorte van levende kinderen [Macklon 2014,
7580 Dittrich 2015].

7581 **Overwegingen**

7582 In de voortplantingsgeneeskunde wordt veelvuldig en succesvol gebruik gemaakt van cryopreservatie
7583 van semen en embryo's. Van semen zijn langere bewaartermijnen in vloeibare stikstof bekend
7584 (bewaartermijn 28 jaar en levend geborene [Feldschuh 2005]). Meestal worden embryo's en eicellen
7585 binnen de routine-IVF relatief kort in vloeibare stikstof bewaard. De duur van de opslag van ingevroren
7586 embryo's heeft geen invloed op het percentage levend geboren na ontdooiing [De Vos 2014].

7587 Het is aannemelijk te veronderstellen dat embryo's, eicellen en ovariumweefsel net als semen voor
7588 lange periode bewaard kunnen worden in vloeibare stikstof.

7589

7590 **Aanbevelingen**

7591 De werkgroep is van mening dat er geen maximale bewaartermijn is voor eicellen, embryo's en
7592 ovariumweefsel.

7593 Er zijn aanwijzingen dat ovariumweefsel, dat 10 jaar is bewaard in de vloeibare stikstof na
7594 autotransplantatie, kan leiden tot conceptie en levendgeborenen.

7595

7596 **Referenties**

7597 Demeestere I, Simon P, Buxant F, et al. Ovarian function and spontaneous pregnancy after combined
7598 heterotopic and orthotopic cryopreserved ovarian tissue transplantation in a patient previously treated
7599 with bone marrow transplantation: case report. Hum Reprod. 2006;21(8):2010-14.

7600 De Vos M, Smitz J, Woodruff TK. Fertility preservation in women with cancer. Lancet. 2014
7601 4;384(9950):1302-10.

7602
7603 Dittrich R, Hackl J, Lotz L, et al. Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved
7604 ovarian tissue in a single center. Fertil Steril. 2015;103(2):462-8.

- 7605 Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of
7606 cryopreserved ovarian tissue. Lancet 2004;364:1405-10.
- 7607 Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al. Restoration of ovarian function after orthotopic
7608 (intraovarian an periovarian) transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a woman treated by
7609 bone marrow transplantation for sickle cell anaemia: Case report. Hum Reprod 2006;21:183-8.
- 7610 Feldschuh J, Brassel J, Duso N, et al. Succesful sperm storage for 28 years. Fertil Steril 2005;84:1017.
- 7611 Macklon KT, Jensen AK, Loft A, et al. Treatment history and outcome of 24 deliveries worldwide after
7612 autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue, including two new Danish deliveries years after
7613 autotransplantation. J Assist Reprod Genet. 2014; 31(11):1557-64.
- 7614 Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, et al. Monitoring the ovaries after autotransplantation of
7615 cryopreserved ovarian tissue: endocrine studies, in vitro fertilization cycles, and live birth. Fertil Steril
7616 2007;87:418.e7-418.e15.
- 7617 Oktay K, Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen banked autologous ovarian tissue.
7618 N Engl J Med 2000;342:1919.
- 7619 Oktay K, Guyuk E, Veeck L, et al. Embryo development after heterotopic transplantation of
7620 cryopreserved ovarian tissue. Lancet 2004;363:837-40.
- 7621 Radford JA, Lieberman BA, Brison DR, et al. Othotopic reimplantation of cryopreserved ovarian
7622 cortical strips after high-dose chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. Lancet 2001;357:1172-5.
- 7623 Rosendahl M, Loft A, Byskov AG, et al. Biochemical pregnancy after fertilization of an oocyte
7624 aspirated from a heterotopic autotransplant of cryopreserved ovarian tissue: Case report. Hum
7625 Reprod 2006;21:2006-9.
- 7626 Schmidt KLT, Yding Andersen C, Loft A, et al. Follow-up of ovarian function post-chemotherapy
7627 following ovarian cryopreservation and transplantation. Hum Reprod 2005;20:3539-46.
- 7628 Wølner-Hanssen P, Hägglund L, Ploman F, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue
7629 to the right forearm 41/2 years after autologous stem cell transplantation. Acta Obstet Gynecol Scand
7630 2005;84:695-8.
7631

7632 **8.4 Organisatie van zorg**

7633

7634 ***Uitgangsvraag (CB)***

7635 Hoe kan de zorg voor fertiliteitspreservatie op verschillende locaties het best worden afgestemd, zodat
7636 de mogelijkheden in Nederland efficiënt en optimaal benut worden?
7637

7638

7638 ***Literatuurbespreking***

7639 In de literatuur zijn weinig publicaties te vinden over de organisatie van fertiliteitspreservatie zorg.
7640 Woodruff [2010] beschrijft de oprichting van The National Physician Cooperative, een Amerikaans
7641 netwerk waarin een samenwerkingsforum wordt geboden voor de uitwisseling van ideeën, klinische
7642 research methodes en technologieën om doorbraken te bewerkstelligen in de zorg rondom
7643 fertiliteitspreservatie. Ronn [2013] doet suggesties voor de implementatie van een soortgelijk Canadees
7644 raamwerk ter bevordering van multidisciplinaire samenwerking om verwijzing voor fertiliteitspreservatie

7645 te verbeteren. Verder zijn gegevens beschikbaar over barrières die ervaren worden bij verwijzing.
7646 Hierbij is organisatie van zorg zeker een belangrijk aspect. Verder worden genoemd: kennis, attitude en
7647 percepties over fertiliteitspreservatie bij verwijzers [Adams 2013, Loren 2013, Quinn 2009, Shimizu
7648 2012, Vadaparampil 2008, Bastings 2014] en patiëntkarakteristieken (demografisch, klinisch en socio-
7649 economisch) [Goodman 2012, Letourneau 2012, Bastings 2014]. Bastings voerde een interviewstudie
7650 uit onder 84 oncologisch behandelaren uit de regio Nijmegen [Bastings 2014]. Hieruit bleek dat de
7651 belangrijkste barrières voor het niet-verwijzen van patiënten voor counseling over fertiliteitspreservatie
7652 de volgende aspecten waren: geen discussie starten over fertiliteitsgerelateerde zaken, niet weten hoe
7653 en waar naartoe patiënte te verwijzen en niet samenwerken met patiëntenorganisaties. Uit eerder
7654 genoemde literatuur volgt dat verwijzing en multidisciplinaire samenwerking gebaat zijn bij: goed
7655 georganiseerde zorg, goede voorzieningen, een toegewijd team, makkelijke toegankelijkheid, lokale en
7656 (inter)nationale netwerken, multidisciplinaire (inter)nationale richtlijnen, multidisciplinaire lokale
7657 protocollen, scholing en patiëntparticipatie.

7658 7659 **Conclusies**

7660 Er zijn aanwijzingen dat kennis over organisatie van zorg voor fertiliteitspreservatie bij oncologisch
7661 behandelaren het verwijspatroon beïnvloedt.

7662 De werkgroep is van mening dat verwijzing en multidisciplinaire samenwerking gebaat zijn bij: goed
7663 georganiseerde zorg, goede voorzieningen, een toegewijd team, makkelijke toegankelijkheid, lokale en
7664 (inter)nationale netwerken, multidisciplinaire (inter)nationale richtlijnen, multidisciplinaire lokale
7665 protocollen, scholing en patiëntparticipatie.

7667 7668 7669 **Overwegingen**

7670 Na het verschijnen van de richtlijn 'Cryopreservatie van ovariumweefsel' is in 2009 het Nederlands
7671 Netwerk Fertiliteitspreservatie (NNF) opgericht voor de implementatie van de aanbevelingen.

7672 Het NNF is een samenwerkingsverband van alle dertien IVF-centra in Nederland.

7673 De missie luidt: het Nederlands Netwerk Fertiliteitspreservatie (NNF) stimuleert zorg voor en onderzoek
7674 naar het behoud van de mogelijkheid tot voortplanting wanneer vruchtbaarheid bedreigd wordt door (de
7675 behandeling van) ziekte. Binnen dit samenwerkingsverband werken voortplantingsgeneeskundigen
7676 (gynaecologen en fertiliteitsartsen) en embryologen samen met als doel dat fertiliteitspreservatie voor
7677 patiënten uit heel Nederland beschikbaar is/wordt, indien relevant. In elke deelnemende kliniek wordt
7678 uniform gecounseld over de (on)mogelijkheden van fertiliteitspreservatie en kan psychosociale
7679 ondersteuning worden geboden. Daarbij biedt het Netwerk zorgvuldige en adequate
7680 informatievoorziening over fertiliteitspreservatie aan patiënten, behandelend artsen en publiek.

7682 Binnen het NNF wordt onderling verwezen, indien van toepassing, zoals bij transport van
7683 ovariumweefsel voor cryopreservatie. De betrokken gynaecologen hebben regelmatig onderling overleg
7684 over lastige casuïstiek om tot een gewogen besluit te komen. Twee keer per jaar vindt een
7685 ledenvergadering plaats. Eenmaal per jaar wordt dit gecombineerd met een openbare
7686 wetenschappelijke vergadering.

7687 De afgelopen jaren is gebleken dat de zelfstandige positie van het NNF niet altijd van voordeel is.
7688 Betrokken beroepsbeoefenaren hebben behoefte aan een organisatie die is ingebed binnen de
7689 wetenschappelijke verenigingen NVOG en KLEM. Hierdoor kan het beleid, dat door het NNF
7690 samenwerkingsverband wordt geïnitieerd, worden ingebed en geborgd binnen de erkende
7691 wetenschappelijke verenigingen. Binnen de reorganisatie van de NVOG is daarom de NNF, naar
7692 analogie van de landelijke IVF-werkgroep, omgevormd tot de NVOG-werkgroep Fertiliteitspreservatie.

7693 Hierin kunnen alle betrokken beroepsgroepen participeren, dus ook niet NVOG-leden. Overigens wordt
7694 participatie van geïnteresseerde oncologische behandelaren ook gefaciliteerd.

7695 De ontwikkelingen binnen het gebied van de fertilitateitspreservatie zijn de afgelopen jaren erg snel
7696 gegaan. De bestaande Nederlandse richtlijnen en lokale protocollen op dit vlak zijn daardoor niet altijd
7697 meer up-to-date. De verwachting is dat de ontwikkeling van deze nieuwe multidisciplinaire richtlijn dan
7698 ook zal bijdragen aan uniform beleid ten aanzien van de indicatiestelling voor fertilitateitspreservatie
7699 binnen Nederland. De betrokkenheid van patiëntenorganisaties zal naar verwachting de acceptatie van
7700 de richtlijn bevorderen en de verwijspercentages doen stijgen.

7701 De ASCO concludeert in de laatste richtlijn "Fertility Preservation from Patients with Cancer: American
7702 Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update [Loren 2013] dat cryopreservatie van
7703 embryo's en eicellen (vitrificatie) standaardzorg is, die in veel klinieken aangeboden kan worden.
7704 Andere methoden voor fertilitateitspreservatie zijn experimenteel en moeten alleen uitgevoerd worden in
7705 klinieken met de nodige ervaring. Ook de American Society for Reproductive Medicine concludeert dat
7706 cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel experimenteel is [Practice Committee of the
7707 ASRM 2013]. In dit kader en voor het efficiënt en optimaal benutten van de mogelijkheden van
7708 fertilitateitspreservatie in Nederland, zou het goed zijn als binnen het NNF en de betrokken
7709 beroepsverenigingen NVOG en KLEM een discussie gevoerd zou worden over centralisatie van de
7710 cryopreservatie van ovariumweefsel (laag volume hoog complexe zorg). Transport van ovariumweefsel,
7711 onder de juiste condities, lijkt geen kwaliteitsverlies tot gevolg te hebben [Dittrich 2012 en Rosendahl
7712 2011]. Derhalve kan de indicatiestelling en het uitnemen van ovariumweefsel op meerdere plekken
7713 uitgevoerd worden. De cryopreservatie en terugplaatsing van ovariumweefsel zou dan op een beperkt
7714 aantal plaatsen in Nederland, in ervaren handen, moeten worden uitgevoerd. Gekoppeld aan een
7715 goede registratie en follow-up van patiënten en hun nageslacht bevordert dit de verdere ontwikkeling
7716 van kennis over en de zorgvuldige introductie van deze nieuwe technieken.

7717 Lokaal kan het opnemen van fertilitateitspreservatie in de tumorspecifieke zorgpaden zorgen dat
7718 verwijzing bevordert wordt en tijdig plaats vindt. Ook scholing van betrokken oncologische
7719 zorgverleners is noodzakelijk. Heldere en snelle verwijstrajecten voor regionale verwijzers maken de
7720 zorg toegankelijk voor patiënten uit de hele regio.

7721

7722 **Aanbevelingen**

7723 De werkgroep is van mening dat het in het belang van de zorg rondom fertilitateitspreservatie in
7724 Nederland is, dat het NNF omgevormd wordt tot een 'special interest group' Fertilitateitspreservatie van
7725 NVOG/KLEM.

7726 De werkgroep is van mening dat binnen de betrokken wetenschappelijke verenigingen een discussie
7727 moet worden gevoerd over centralisatie van cryopreservatie van ovariumweefsel.

7728 De werkgroep is van mening dat het counsellen over fertilitateitspreservatie dient te worden opgenomen in
7729 de tumorspecifieke lokale zorgpaden en nationale richtlijnen om (tijdige) verwijzing naar een
7730 gynaecoloog met expertise op het gebied van fertilitateitspreservatie te bevorderen.

7731

7732 **Referenties**

7733 Adams E, Hill E, Watson E. Fertility preservation in cancer survivors: a national survey of oncologists'
7734 current knowledge, practice and attitudes. Br J Cancer 2013;108:1602-15.

- 7735 Bastings L, Baysal O, Beerendonk CC, et al. Referral for fertility preservation counselling in female
7736 cancer patients. Hum Reprod. 2014 Oct 10;29(10):2228-37.
7737
- 7738 Dittrich R, Lotz L, Keck G, et al. Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight
7739 transportation before cryopreservation. Fertil Steril. 2012;97(2):387-90.
7740
- 7741 Goodman LR, Balthazar U, Kim J, et al. Trends of socioeconomic disparities in referral patterns for
7742 fertility preservation consultation. HumReprod 2012;27:2076–81.
7743
- 7744 Letourneau JM, Smith JF, Ebbel EE, et al. Racial, socioeconomic, and demographic disparities in
7745 access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer. Cancer 2012;118:4579–88.
7746
- 7747 Loren AW, Brazauskas R, Chow EJ, et al. Physician perceptions and practice patterns regarding fertility
7748 preservation in hematopoietic cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 2013;48:1091–97.
7749
- 7750 Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of
7751 Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol.. 2013 Jul 1;31(19):2500-10.
7752
- 7753 Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients
7754 undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. Fertil Steril.. 2013
7755 Nov;100(5):1214-23.
7756
- 7757 Quinn GP, Vadaparampil ST, Lee JH, et al. Physician referral for fertility preservation in oncology
7758 patients: a national study of practice behaviors. J Clin Oncol. 2009;27:5952–5957.
7759
- 7760 Ronn R, Holzer H. Oncofertility in Canada: an overview of Canadian practice and suggested action
7761 plan. Curr Oncol 2013;20:e465-474.
7762
- 7763 Rosendahl M, Schmidt KT, Ernst E, et al. Cryopreservation of ovarian tissue for a decade in Denmark: a
7764 view of the technique. Reprod Biomed Online 2011 Feb;22(2):162-71.
7765
- 7766 Shimizu C, Bando H, Kato T, et al. Physicians' knowledge, attitude, and behavior regarding fertility
7767 issues for young breast cancer patients: a national survey for breast care specialists. Breast Cancer
7768 (Auckl) 2013;20:230–40.
7769
- 7770 Vadaparampil S, Quinn G, King L, et al. Barriers to fertility preservation among pediatric oncologists.
7771 Patient Educ Couns 2008;72:402–10.
7772
- 7773 Woodruff TK. The Oncofertility Consortium, addressing fertility in young people with cancer. Nat Rev
7774 Clin Oncol 2010;8:466-75.

7775
7776

BIJLAGE: IN- EN EXCLUSIECRITERIA VOOR FERTILITEITSPRESERVATIE BIJ VROUWEN MET KANKER (BIJ HOOFDSTUK 2.1)

Fertiliteitspreservatie	Inclusiecriteria	Exclusiecriteria	Overwegingen
Algemeen (alle technieken)	goede ovariële reserve	-premaatuur ovariële insufficiëntie (POI) -verminderde ovariële reserve -te grote gezondheidsrisico's door fertiliteitspreservatie* -psycho-emotioneel te belastend -wilsonbekwaam	-kans op langdurig (ziektevrije) overleving -behoud uterus(functie) -noodzaak draagmoederschap -kansen nemen af met leeftijd -leeftijdsgrenzen verzekeraars en embryowet (link naar Modelprotocol Embryowet 2008 op NVOG-site)
Per methode	Extra inclusiecriteria	Extra exclusiecriteria	
Vitrificatie eicellen	-gebruik van eicellen mogelijk vóór 45 jaar -uitslagen infectieserologie conform vigerend standpunt (link virologische screening IVF)	-recente chemotherapie (< 6 maanden), zelfs één kuur	-bij alleenstaanden maar ook bij vrouwen met relatie mogelijk (gebruik onafhankelijk van voortbestaan relatie)
Cryopreservatie embryo's	-gebruik embryo's mogelijk vóór 45 jaar -vaste relatie met mannelijke partner -uitslagen infectieserologie conform vigerend standpunt (link virologische screening IVF)	-recente chemotherapie (< 6 maanden), zelfs één kuur	
Cryopreservatie ovariumweefsel	-gebruik weefsel mogelijk vóór 45 jaar -kans op POI > 50% direct na behandeling -uitslagen infectieserologie conform vigerend standpunt (link virologische screening IVF) (link naar standpunt screening van infectieziekten bij kunstmatige voortplanting)	-contra-indicatie voor chirurgische ingreep -grote kans op ovariële metastasering** -	-experimentele behandeling -mogelijk IVM of purging in toekomst -onduidelijke risico's en succeskansen -eerdere/recente chemotherapie is niet per definitie een exclusie criterium
Ovariopexie	-bekkenbestraling	-contra-indicatie voor chirurgische ingreep -groot risico op ovariële metastasering	

7777

7778 * bijvoorbeeld door verhoogd bleedings- of infectierisico of door onverantwoord uitstel van oncologische therapie

7779 ** tenzij de patiënt toch cryopreservatie wenst in de wetenschap dat als het weefsel in de toekomst niet ontdaan kan worden van maligne cellen niet tot
7780 terugplaatsing zal worden overgegaan, of in de hoop dat nieuwe technieken ontwikkeld worden waarmee dat wel lukt dan wel de ontwikkeling van in-vitro
7781 technieken waardoor de eicellen kunnen worden benut zonder terugplaatsing van het ovariumweefsel.
7782

CONCEPT

7783
7784
7785
7786
7787

BIJLAGE: TABELLEN BIJ BEHANDELING OVERGANGSKLACHTEN EN PREVENTIE LANGETERMIJNEFFECTEN POI

Tabel A: Europese studies naar risico op het krijgen van veneuze trombo-embolische (VTE) of arteriële trombo-embolische processen ATE bij HST-gebruik

veneuze trombo-embolische (VTE) processen									
Studie	Soort studie	Leeftijd gem (range)	Aantal vrouwen		FU (jr)	Uitkomst	Soort hormoon	HR, OR, RR (95%CI) of % risicoverandering	Toelichting
			A /NA	totaal					
[Roach 2013]	case-control	59 (50-70)	1,082 / 1,468	2,550	...	VTE	OAC o-HST t-HST	6.3 (4.6-9.8) 3.9 (1.5-10.7) 1.1 (0.6 -1.8)	OAC: +9 VTE per 1000 vrouwen per jr; o-HST en t-HST: +2.4 resp. +1.6 per 1000 vrouwen per jaar
[Canonico 2007] (ESTHER)	case-control	61.5 (45-70)	271 / 610	881	...	VTE	o-E t-E2 E/P E-Pd E/NPd	4.2 (1.5-11.6) 0.9 (0.4-2.1) 0.7 (0.3-1.9) 0.9 (0.4- 2.3) 3.9 (1.5-10.0)	Meest gebruikt: t- E2, o-E2 en NPd, Pd
[Renoux 2010a]	case-control	65.8 (50-79)	23,505 / 231,562	955,582	...	VTE	t-E2 t-HST o-E o-HST o-E/Pd o-E/NTd tibolon	1.01 (0.89-1.16) 0.96 (0.77-1.20) 1.49 (1.37-1.63) 1.54 (1.44-1.65) 1.72 (1.52-1.94) 1.48 (1.37-1.60) 0.92 (0.77-1.10)	Meest gebruikt CEE 0.625 mg (44.6%). VTE risico o-E dosisafhankelijk.
[Canonico 2010] (E3N)	cohort	54 (40-65)	549 (=A)	80,308	10.1 jr (gem)	VTE	o-E t-E2 E/P E/Pd E/NTd E/NPd	1.7 (1.1-2.8) 1.1 (0.8-1.8) 0.9 (0.6-1.5) 1.3 (0.9-2.0) 1.3 (0.7-2.4) 1.8 (1.2-2.7)	Meest gebruikt: t- E2, o-E2 en Pd, NPd en P.
[Sweetland 2012] (MWS)	cohort	56.7 (50-64)	2,200 (=A)	1.058,259	3.3 milj. jr	VTE	o-E o-HST t-E2 o-E/MPA o-HST excl MPA	1.42 (1.21-1.66) 2.07 (1.86-2.31) 0.82 (0.64-1.06) 2.67 (2.25-3.17) 1.91 (1.69-1.71)	Meest gebruikt: CEE en MPA, NETA en NG. Risico longembolie: Geen HST 1 op 660; o-E 1 op 475; o-E/NETA of NG 1 op 390; o-E/MPA 1 op 250
arteriële trombo-embolische processen									
[Renoux 2010b]	case-control	70.3 (50-79)	15,710 / 16,102	883,068	5.659,035 jr	CVA	t-E2 t-E2 ≤ 50 µg	0.95 (0.75-1.20) 0.81 (0.62-1.05)	Meest gebruikt CEE 0.625 mg (46%)

							t-E2 > 50 µg	1.89 (1.15-3.11)	
							o-HST	1.28 (1.15-1.42)	
[Cummings 2008] (LIFT)	dubbelblind, placebo gecontr.	68.3 (60-85)	...	2,267 tibolon 2,267 placebo	mediane duur 34 maanden	CVA	tibolon 1,25 mg	2.19 (1.14-4.23)	CVA was reden om osteoporosetriale (LIFT) te staken. Tibolon dosering standaard =2.5 mg. Absolute risicostijging tibolon t.o.v. placebo: 2.3 (0.4- 4.2) per 1000 vrouwen per jr
[Mikkola 2015] (Finse registerstudie)	case-control	52.2		totale sterfte: 28,734 / 40,723 F CVA: 2,464 / 3,679 F HVZ: 3,843 / 6,905	489,105	3.3 milj.jr	totale sterfte F HVZ F CVA	o-E2 en o-HST	totale sterfte: 12-38% ↓ F CVA: 18-39% ↓ F HVZ: 18-54% ↓
[Carrasquilla 2015] (SHEEP)	case-control	62.4 (45-70)	347/499	846	...	NF MI	HST en < 10 jr pmp HST en ≥ 10 jr pmp HST duur ≥ 5 jr HST duur < 5 jr	0.87 (0.58-1.30) 0.97 (0.53-1.76) 0.64 (0.35-1.18) 0.97 (0.63-1.48)	Meest gebruikt o-E2 46%, NETA 18%. Gem. leeftijd start HST: 51 jr

7788
7789
7790
7791
7792
7793
7794
7795
7796

Afkortingen voor tabel A en B:

A = aangedaan; NA = niet aangedaan; FU= follow-up (jr); totale FU= follow-up persoonjaren; F= fataal; NF MI= niet fataal myocard infarct; pmp: postmenopauzaal; OAC = orale anticonceptiva; o-HST = oraal HST (niet gespecificeerd); t-HST = transdermaal HST (niet-gespecificeerd); sc-HST= sequentieel gecombineerde HST; cc-HST= continu gecombineerde HST; o-E2 = oraal estradiol; t-E2 = transdermaal estradiol; CEE = geconjugeerde oestrogenen; o-E = oraal oestrogeen; o-E2/P = oraal estradiol/progesteron; o-E/Pd = oraal oestrogeen/pregnaanderivaten; o-E/NTd = oraal oestrogeen/ nortestosteronderivaten; o-E/NPd = oraal oestrogeen/norpregnaanderivaten; o-E/MPA = oraal oestrogeen/MPA; o-E/DYD; oraal oestrogeen/dydrogesteron; MDG=medrogeston

Tabel B Europese studies naar risico op het krijgen van borstkanker bij HST-gebruik

Borstkanker									
Studie	Soort studie	Leeftijd	Aantal vrouwen		FU (jr)	Uitkomst	Soort hormoon	HR, OR of RR (95%CI)	Toelichting
			A / NA	totaal					
[Beral 2003] (MWS)	cohort	55.9 (50-64)	9,364 (=A)	1,084,110	2.6 (gem)	borstkanker	E	1.30 (1.21-1.40)	Weinig verschil tussen HST-preparaten. Meer risico bij langer gebruik. Extra borstkanker per 1000 vrouwen na 10 jr alleen oestrogeen: + 5 oestrogeen+progestageen: +19 Meer risicostijging bij BMI < 25 dan bij BMI ≥ 25
							E/MPA,NETA,NG	2.00 (1.88 -2.12)	
							tibolon	1.45 (1.25-1.68)	
[Fournier 2008] (E3N)	cohort	53.1	2,354 (=A)	80,377	652,972 8.1 (gem)	borstkanker	E	1.29 (1.02-1.65)	Meest gebruikt t-E2/P Geen verschil o-E of t-E2 Meer risicostijging bij BMI < 25 dan bij BMI ≥ 25
							E/P	1.00 (0.83-1.22)	
							E/DYD	1.16 (0.95-1.43)	
							HST excl P,DYD	1.69 (1.50-1.91)	
[Fournier]		67	3,678 (=A)	78,353	881,290 jr		HST < 5 jr		

2014] (E3N)		(bij eind FU)			11.2 jr (gem)		E	1.11 (0.89-1.38)	
							E/P,DYD	1.13 (0.99-1.29)	
							HST excl P,DYD	1.70 (1.50-1.91)	
							HST > 5 jr		
							E	1.22 (0.96-1.54)	
							E/P,DYD	1.31 (1.15-1.48)	
							HST excl E/P,DYD	2.02 (1.81-2.26)	
							E/P,DYD gestopt na ≥ 5 jr gebruik		
							< 5 jr geleden	1.15 (0.93-1.42)	
							5-10 jr geleden	1.08 (0.80-1.46)	
							HST excl E/P,DYD gestopt na ≥ 5 jr gebruik		
							< 5 jr geleden	1.36 (1.13-1.64)	
							5-10 jr geleden	1.34 (1.04-1.73)	
[Llytinen 2010] (Finse register studie)	case- control	50-62	9,956 / 29,868	borstkanker	E2	1.01 (0.93-1.09)	Meest gebruikt E2 en NETA. NETA, MPA en LNG risicostijging, DYD geen verhoogd risico. Cc-HST meer risico dan sc-HST.
							HST	1.36 (1.27-1.46)	
							E2/LNG IUD	2.15 (1.72-2.68)	
							LNG IUD	1.53 (1.33-1.75)	
							tibolon	1.36 (1.15-1.96)	
[Bakken 2011] (EPIC)	cohort	58,1 (gem)	4,312=A	133.744	1.153,747 jr 8.6 jr (gem)	borstkanker	E	1.42 (1.23-1.64)	Meest gebruikt NETA, NG, LNG (53%); MDG, MPA 35.8%; P 9.5%. Geen verschil in risico tussen t-E2, o-E2 en CEE/Pd en NTd. Cc-HST 43% (19-72%) meer risico dan sc-HST.
							HST	1.77 (1.40-2.24)	
							tibolon	1.95 (1.43-2.65)	
[Cordina- Duverger 2013] (CECILE)	case- control	35-74	739 / 816	1,555	...	borstkanker	E2/P	0.80 (0.44-1.43)	Meest gebruikt E2/P 25%. Overige HST combinaties 42%, waarvan Pd (90%) en NTd (10%). Pd meestal sequentieel en NTd meestal continu gecombineerd.
							E2/Pd	1.57 (0.99-2.49)	
							E2/NTd	3.35 (1.07-10.4)	
							tibolon	2.42 (0.96-6.10)	

7797
7798

Samenvatting van tabellen

veneuze trombo-embolische processen	- transdermaal minder risico dan oraal estradiol
arteriële trombo-embolische processen	- Scandinavische studies laten beschermend effect voor myocard infarct zien van oraal estradiol - mogelijk minder risico op CVA bij transdermaal estradiol ≤ 50 mcg t.o.v. oraal estradiol, maar dat kan een dosiseffect zijn
borstkanker	- geen verschil oraal en transdermaal estradiol; dosis en duur van oestrogensuppletie spelen een rol - risico wordt bepaald door soort progestageen

7799

- | | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none">- continue progestageen toediening geeft meer risico dan sequentieel- voorkeur voor progesteron, alternatief dydrogesteron |
|--|---|

CONCEPT

7800 **BIJLAGE DRAAGMOEDERSCHAP EN HOOG-TECHNOLOGISCH**
7801 **DRAAGMOEDERSCHAP (HTDM)**

7802
7803 **Inleiding en achtergronden**

7804 In ruimere zin wordt onder een draagmoeder verstaan een vrouw die zwanger wordt en deze
7805 zwangerschap uitdraagt met de bedoeling het kind na de geboorte af te staan aan anderen ter
7806 adoptie. Door de techniek van in-vitro fertilisatie (IVF) zijn er thans twee vormen van
7807 draagmoederschap denkbaar.

7808 1. De vorm waarbij een eikel van de draagmoeder bevrucht wordt met het zaad van de wensvader.
7809 Het kind op deze manier ontstaan, is dan genetisch het eigen kind van de draagmoeder. Door de
7810 Commissie van de Gezondheidsraad wordt deze vorm van draagmoederschap 'laag-technologisch
7811 draagmoederschap' genoemd (LTDM). Hiervoor is vaak ook geen medische interventie nodig. De
7812 betrokkenen kunnen dit in principe zelf regelen.

7813 2. IVF biedt de mogelijkheid dat er embryo's worden gecreëerd die ontstaan zijn uit zowel eikel als
7814 zaadcel van de wensouders, waarna een embryo wordt geplaatst in de uterus van de draagmoeder.
7815 Het kind dat op deze manier ontstaat, is genetisch verwant aan beide wensouders, de draagmoeder
7816 draagt genetisch gezien niet bij aan het tot stand komen van dit kind. Deze vorm van
7817 draagmoederschap wordt door de eerder genoemde commissie 'hoog-technologisch
7818 draagmoederschap' (HTDM) genoemd.

7819
7820 De behandeling richt zich op paren met kinderwens en een stabiele relatie die om medische redenen
7821 niet in staat zijn deze wens te realiseren. De medische redenen kunnen divers van aard zijn, maar
7822 worden gekarakteriseerd door het feit dat bij de vrouw geen (of geen functionerende) baarmoeder
7823 aanwezig is, terwijl zowel zijzelf als haar partner wel beschikken over gameten (eicellen/zaadcellen).
7824 De hoog-technologisch draagmoederschap behandeling kan uitsluitend in het VUmc plaats vinden.

7825
7826 **Indicaties**

7827 Afwezigheid van uterus bij intacte ovaria

7828 1. Afwezigheid uterus

7829 1.1 Aangeboren afwezigheid (bijvoorbeeld syndroom van Mayer Rokitansky Kuster)

7830 1.2 Verworven afwezigheid

7831 1.2.1 Cervixcarcinoom

7832 1.2.2 Verbloeding (meestal postpartum)

7833 1.2.3 Trauma

7834 1.2.4 Andere gevallen van hysterectomie op medische indicatie

7835 2. Niet functionerende uterus bij intacte ovaria.

7836 Het begrip niet functionerende uterus is moeilijk te definiëren. Er valt bijvoorbeeld te denken aan een
7837 niet te behandelen syndroom van Ashermann waarbij intra-uteriene verklevingen zijn ontstaan en
7838 destructie van uterus als gevolg van radiotherapie.

7839 3. Ernstige aandoeningen van de wensmoeder waardoor een zwangerschap voor haar
7840 levensbedreigend is en waardoor er dientengevolge een absolute contra-indicatie voor zwangerschap
7841 bestaat.

7842
7843 **In- en exclusiecriteria**

7844 Inclusiecriteria betreffende de wensouders:

7845 1. De wensmoeder beschikt niet over een (functionele) baarmoeder; of de wensmoeder heeft een
7846 zodanige aandoening dat zwangerschap voor haar een levensbedreigende situatie oplevert. Alleen op
7847 een zuiver medische indicatie wordt gebruik gemaakt van de diensten van een draagmoeder. HTDM
7848 is en blijft een ultimum refugium (ESHRE Task force on Ehtics and Law 10: Surrogacy).

7849 2. Wensouders zijn zelf in staat de gameten waaruit het embryo's moeten ontstaan (eicellen en
7850 zaadcellen) te leveren.

- 7851 3. De biopsychosociale gezondheid van de wensouders stelt hen in staat toekomstige taken behorend
7852 bij het ouderschap adequaat uit te voeren.
7853 4. Wensouders zoeken zelf een vrouw die bereid is om de draagmoeder te zijn.
7854 5. De wensmoeder is niet ouder dan 40 jaar op het moment van de behandeling.
7855 6. De wensouders voldoen aan de (wettelijke) vereisten om een kind te kunnen adopteren. Zo nodig
7856 zal gevraagd worden om hiervan bewijzen te overleggen.

7857

7858 Inclusiecriteria betreffende de draagmoeder:

- 7859 1. De draagmoeder dient al eerder ongecompliceerd (bijvoorbeeld geen ernstige preëclampsie,
7860 vroeggeboorte, groeivertraging of sectio caesarea in de anamnese) zwanger te zijn geweest en
7861 gebaard te hebben. Bij voorkeur heeft op het moment van het draagmoederschap een voltooid gezin.
7862 2. De draagmoeder moet gezond zijn in de biopsychosociale betekenis van het woord. Er mag geen
7863 sprake zijn van een verhoogd risico op complicaties tijdens een zwangerschap.
7864 3. De draagmoeder moet bereid zijn om zich tijdens de periode van behandeling en zwangerschap
7865 aan een aantal door het VUmc bepaalde gedragsregels te houden (bijvoorbeeld rond de conceptie
7866 geen gemeenschap te hebben, voorzichtigheid met alcohol, drugs en roken).
7867 4. Indien de draagmoeder een partner heeft, moet deze schriftelijk instemmen met haar beslissing om
7868 draagmoeder te zijn. De partner dient de contracten mede te ondertekenen.
7869 5. De draagmoeder is jonger dan 45 jaar.

7870

7871 Inclusiecriteria die van toepassing zijn op beide partijen: wensouders en draagmoeder:

- 7872 1. De wensouders, draagmoeder (en eventuele partner) en behandelend team dienen na de
7873 intakefase een contract te tekenen waarin afspraken met betrekking tot de behandeling worden
7874 vastgelegd en waarin wordt bevestigd dat zij voldoende geïnformeerd zijn over kenmerken, risico's en
7875 juridische implicaties van deze behandeling.
7876 2. Voor de start van de behandeling dienen de wensouders, draagmoeder en eventuele partner zich
7877 grondig te laten informeren door een jurist met ervaring over de familierechtelijke aspecten van het
7878 draagmoederschap. Deze gesprekken moeten resulteren in de opstelling van een contract waarin
7879 zoveel mogelijk onderlinge afspraken worden vastgelegd betreffende de volgende fases van het
7880 draagmoederschapproces: de behandeling, de zwangerschap, de overdracht van het kind en de
7881 periode na de geboorte.
7882 3. Zowel de wensouders als de draagmoeder met haar eventuele partner moeten bereid zijn om
7883 individuele en gezamenlijke gesprekken te voeren met een medisch psycholoog. Hierin wordt de
7884 motivatie tot draagmoederschap geëvalueerd en wordt er gekeken naar het psychosociale
7885 functioneren van de betrokken individuen.
7886 4. Aan de wensouders en de draagmoeder met haar eventuele partner zal nadrukkelijk gevraagd
7887 worden akkoord te gaan met deelname aan een psychologisch follow-up onderzoek en met de
7888 publicatie van geanonimiseerde gegevens van dit onderzoek.
7889 5. De wensouders en de draagmoeder met haar eventuele partner verbinden zich ertoe niet in de
7890 publiciteit te treden gedurende dit draagmoederschapproces.
7891 6. De betrokkenen dienen minimaal één jaar in Nederland woonachtig te zijn en dat te kunnen
7892 aantonen en de Nederlandse taal zodanig machtig te zijn zodat goede communicatie gewaarborgd is.

7893

7894 Exclusiecriteria:

- 7895 1. Het betrokken team behoudt het recht een behandeling voor draagmoederschap te weigeren.
7896 2. De indicaties neergelegd in de Richtlijn van de NVOG nr. 18 'Hoog-technologisch
7897 draagmoederschap' (link [richtlijn hoog-technologisch draagmoederschap](#)), zullen strikt worden
7898 gevolgd. Een logisch gevolg is dat indien niet aan een indicatie wordt voldaan er geen behandeling zal
7899 plaatsvinden.
7900 3. Er wordt niet meegewerkt aan commercieel draagmoederschap.

7901

7902 **Kans op zwangerschap**

7903 De slagingskans van IVF is ook bij hoog-technologisch draagmoederschap van toepassing. Dit
7904 betekent dat de kans op zwangerschap per poging ongeveer 25% bedraagt. Na drie pogingen is
7905 ongeveer 60% zwanger. Zoals bij elke zwangerschap bestaat er een kans van ongeveer 20% op een
7906 miskraam.

7907

7908 **Waar wordt deze behandeling verricht**

7909 Voor de bepaling of een echtpaar in aanmerking komt voor hoog-technologisch draagmoederschap
7910 kan men in Nederland terecht bij het VUmc in Amsterdam (telefoon 020 - 4443268, www.vumc.nl/IVF).
7911 Aanmeldingen dienen plaats te vinden op verwijzing van een behandelend specialist, waarbij rekening
7912 dient te worden gehouden met de noodzakelijke criteria. Indien lijkt te zijn voldaan aan de vooraf
7913 gestelde criteria vindt een standaard evaluatieprocedure plaats met intake en
7914 uitgebreide gesprekken met ondermeer de fertiliteitsspecialist en een gespecialiseerd medisch
7915 psycholoog waarna wel niet tot daadwerkelijke IVF-behandeling wordt overgegaan.

7916

7917 **Juridische aspecten van hoog-technologisch draagmoederschap**

7918 Van belang is dat met zich aangaande deze behandeling goed informeert over alle juridische
7919 aspecten van deze behandeling. Hierover is uitgebreid informatie beschikbaar op de
7920 website: [http://www.vumc.nl/afdelingen/patientenfolders-brochures/zoeken-](http://www.vumc.nl/afdelingen/patientenfolders-brochures/zoeken-alfabet/D/hoog_technologisch_draagmoe1)
7921 [alfabet/D/hoog_technologisch_draagmoe1](http://www.vumc.nl/afdelingen/patientenfolders-brochures/zoeken-alfabet/D/hoog_technologisch_draagmoe1).

7922

7923 **Voorwaarden die VUmc stelt aan behandeling**

7924 De artsen en overige medewerkers van VUmc hebben bij het tot stand laten komen van een
7925 zwangerschap middels hoog-technologisch draagmoederschap een belangrijke rol. Om deze reden
7926 voelen zij zich verantwoordelijk voor het welzijn van met name van het kind, maar ook van de
7927 betrokken ouders en familie. Om die reden stelt VUmc eisen vooraf aan de draag- en wensouders
7928 voordat er wordt begonnen met de behandeling. Door bijvoorbeeld vooraf goede afspraken
7929 te maken tussen draag- en wensouders en eventualiteiten goed te verzekeren, is het welzijn van alle
7930 betrokkenen het beste gediend. VUmc stelt onder meer de volgende eisen aan medewerking aan
7931 hoog-technologisch draagmoederschap en zal daartoe documenten controleren:

7932

7933 1 De wensouders voldoen aan de volgende eisen:

- 7934 • ze hebben geen strafblad met bezwarende feiten die adoptie in de weg staan.
- 7935 • de wensouders (en draagouders) moeten in principe de Nederlandse nationaliteit hebben, de
7936 Nederlandse taal beheersen en in Nederland woonachtig zijn. Hiertoe dienen de wensouders
7937 hun paspoort, hun huwelijksakte en een uittreksel van het bevolkingsregister aan de arts van
7938 VUmc te overleggen.

7939

7940 2 De draagouders, de wensouders en VUmc ondertekenen een overeenkomst waarin alle afspraken 7941 tussen betrokken partijen verwoord zijn. Het VUmc stelt aan deze overeenkomst onder meer de 7942 volgende eisen:

- 7943 • De draagouders verplichten zich het kind direct na de geboorte af te staan aan de
7944 wensouders, na goedkeuring van de Raad voor de Kinderbescherming. Het is de plicht van de
7945 wensouders het kind in hun gezin op te nemen.
- 7946 • Het is de plicht van de draagouders om het kind na de geboorte de voornamen volgens de
7947 wens van de wensouders te geven
- 7948 • Het is de plicht van de draagouders om mee te werken aan de gezagswijziging over en de
7949 adoptie van het kind door de wensouders.
- 7950 • Het is de plicht van de wensouders om het kind of de meerling, ongeacht zijn geestelijke-
7951 en/of lichamelijke toestand, dan wel geslacht, meteen na de geboorte te verzorgen en op te
7952 voeden.

- 7953 • Het is de plicht van de wensouders om de kosten te dragen van de zwangerschap, de
7954 bevalling, het afsluiten van de verzekeringen en het opstellen van de testamenten. Ook de
7955 kosten voor het aanvragen van het gezag en de adoptie zijn voor de wensouders.

7956 **Psychologische aspecten van hoog-technologisch draagmoederschap**

7957 Vele vragen over de psychologische gevolgen van hoog-technologisch draagmoederschap blijven tot
7958 dusver onbeantwoord (hierover is uitgebreide informatie beschikbaar via de website:

7959 [http://www.vumc.nl/afdelingen/patientenfolders-brochures/zoeken-](http://www.vumc.nl/afdelingen/patientenfolders-brochures/zoeken-alfabet/D/hoog_technologisch_draagmoef1.pdf)
7960 [alfabet/D/hoog_technologisch_draagmoef1.pdf](http://www.vumc.nl/afdelingen/patientenfolders-brochures/zoeken-alfabet/D/hoog_technologisch_draagmoef1.pdf)).

7961

7962 **Overige hulpverlening**

7963 Voordat men tot draagmoederschap wil overgaan is het een eerste vereiste dat men alle voor- en
7964 tegenargumenten in persoonlijke situatie afweegt.

- 7965 • De Stichting Ambulante FIOM, een instelling voor maatschappelijke dienstverlening op het
7966 gebied van zwangerschap en kinderen krijgen, kan hierbij behulpzaam zijn en een steun in de
7967 rug geven bij het maken van een keuze. (zie: Stichting Ambulante FIOM voor informatie over
7968 regionale vestigingen: Centraal Bureau te Den Bosch tel. Tel. 073 - 6128821
7969 <http://www.fiom.nl/>).

- 7970 • Er kan ook bij het Algemeen Maatschappelijk Werk in de woonplaats van de patiënt
7971 geïnformeerd worden of zij kunnen bijstaan bij het maken van deze keuze.

- 7972 • Bij Freya zijn enkele contactpersonen actief die zelf bij dit onderwerp betrokken zijn. Via de
7973 algemene contactpersonen kunnen lotgenoten met hen in contact gebracht worden. Ook heeft
7974 Freya twee speciale mailinglijsten over dit onderwerp: één voor wensouders en één (alleen
7975 toegankelijk) voor draagmoeders. Via een mailinglijst kan men in contact komen met
7976 lotgenoten en ervaringen uitwisselen. Men kan zich via de Freya website hiervoor aanmelden.
7977 N.B. Freya kan op geen enkele manier bemiddelen bij het zoeken naar een draagmoeder!
7978 (zie: Freya Postbus 476 6600 AL Wijchen 024 - 64 51 088,
7979 <http://www.freya.nl,secretariaat@freya.nl>).

7980

7981 **Het behandelteam**

7982 Het behandelteam dient te bestaan uit de medewerkers van een IVF-centrum (gynaecologen,
7983 fertiiteitsartsen, verpleegkundigen, embryologen en analisten). Aan dit team dienen medisch
7984 psychologen te worden toegevoegd. Gezien de bijzondere aard van de problematiek, het belang van
7985 ervaring met deze vorm van behandeling en de waarschijnlijk bescheiden aantallen patiënten die
7986 zullen worden behandeld, heeft het de voorkeur vaste consulenten in dit team op te
7987 nemen. Bovendien maakt een jurist, die op de hoogte is van alle juridische consequenties van het
7988 hoog-technologisch draagmoederschap, deel uit van het team.

7989

7990 **Voortraject**

7991 Zoals in de inclusiecriteria werd uiteen gezet, wordt de feitelijke behandeling steeds voorafgegaan
7992 door een aantal gesprekken met arts, psycholoog en eventueel de jurist waarbij zowel de wensouders
7993 als de draagmoeder (en eventuele partner) betrokken zijn.

7994 In dit voortraject onderscheiden we de volgende fasen:

- 7995 a. In een eerste informatief gesprek met de verantwoordelijke gynaecoloog wordt kort het
7996 draagmoederschapprotocol toegelicht en gecheckt of kandidaten voldoen aan de criteria zoals deze
7997 worden beschreven in het protocol.
- 7998 b. Psychologische screening; Er vindt een psychologische inventarisatie plaats van motieven van
7999 wensouders, draagmoeder en partner. Daarnaast wordt het psychologisch functioneren van de
8000 betrokkenen geëvalueerd aan de hand van persoonlijkheids-, relationele, familiale en sociale
8001 kenmerken.
- 8002 c. Medische screening; Van alle betrokken partijen wordt een medische anamnese afgenomen. Zowel
8003 de wensouders de draagmoeder en haar eventuele partner dienen gescreend te worden op hepatitis
8004 B en C, HIV, lues en chlamydia trachomatis. De wensmoeder en de draagmoeder worden

8005 gynaecologisch onderzocht. Informatie dient te worden ingewonnen bij de betrokken huisarts of
8006 verwijzend specialist.
8007 d. Juridische screening; Hierbij wordt gecontroleerd of de wensouders meer dan een jaar in Nederland
8008 woonachtig zijn aan de vereisten om te mogen adopteren voldoen. Hiernaast wordt gecontroleerd of
8009 de overeenkomst tussen de draag- en wensouders voldoet aan de door het VUmc gestelde eisen.
8010 Tevens wordt gecontroleerd of de benodigde verzekeringen zijn afgesloten en een testament is
8011 opgemaakt.
8012 e. Counseling; De counselingsprocedure wordt door de psycholoog van het behandelteam uitgevoerd.
8013 Een eerste doel van deze procedure is alle betrokken partijen van informatie voorzien over de
8014 medische, psychologische, juridische en ethische aspecten van deze behandelingsvorm. In een
8015 volgende stap moet een overeenkomst bereikt worden over de praktische aspecten van de
8016 behandeling. Deze dient schriftelijk te worden vastgelegd in een overeenkomst, ondertekend
8017 door alle betrokken partijen. Als basis hiervoor zal een standaardcontract ter beschikking worden
8018 gesteld.
8019 f. Juridische begeleiding; Voor de start van de behandeling worden de draagmoeder (met eventuele
8020 partner) en wensouders geïnformeerd (patiënteninformatie) over de juridische aspecten van het hoog-
8021 technologisch draagmoederschap, de adoptieprocedure en de bepalingen die in de overeenkomst met
8022 het behandelteam aan de orde komen. Desgewenst kunnen de paren zich voor nadere informatie
8023 wenden tot de jurist van het Bureau Medische Zaken. [In de aanloopfase heeft de jurist van het
8024 Bureau Medische Zaken met de eerste tien ouderparen een gesprek, om de behoefte aan informatie
8025 te peilen.] Voor de overeenkomst tussen de wens- en draagouders, het testament en de
8026 adoptieprocedure is het verstandig juridische bijstand in te roepen van een ter zake deskundig
8027 advocaat. Het ziekenhuis kan desgevraagd contact leggen met een dergelijk advocaat.
8028 g. Multidisciplinaire bespreking; Gezien de bijzondere aard van de behandeling en de potentiële
8029 risico's voor de betrokkenen, inclusief het toekomstige kind, zal elke aanvraag worden toegelicht en
8030 geëvalueerd in een team van alle betrokken behandelaars. Dit team kan te allen tijde besluiten niet in
8031 te gaan op het verzoek tot draagmoederschap. In dit multidisciplinaire team is een onafhankelijke
8032 persoon opgenomen (prof . dr. E. van Leeuwen, ethicus). Dit team kan te allen tijde alsnog besluiten
8033 niet in te gaan op het verzoek tot draagmoederschap.
8034 h. Finale intake door gynaecoloog; Algemene voorlichting over de IVF-behandeling wordt gegeven en
8035 het casusspecifieke schema zal worden besproken. Tevens vindt dan verificatie van alle
8036 bovenstaande punten plaats.

8037 **De IVF-behandeling:**

8038 Medisch-technische uitvoering

8039 Het standaardschema voor een IVF-behandeling van het VUmc bij de wensmoeder wordt gevolgd (het
8040 zogenaamde lange of korte GnRH analogen protocol inclusief OAC voorbehandeling). De cyclus van
8041 de draagmoeder dient geanalyseerd te zijn, zodat het beste schema passend bij de wensmoeder kan
8042 worden gevolgd. Dit kan variëren van de eigen spontane cyclus, een gemodificeerde eigen cyclus
8043 (GnRH antagonist, FSH en hCG) tot een substitutiencyclus (zoals gebruikelijk bij
8044 eiceldonatie).

8046 De draagmoeder dient er zorg voor te dragen in de cyclus waarin de embryotransfer plaatsvindt geen
8047 (onbeschermde) coïtus te hebben. Follikelaspiratie bij de wensmoeder, bevruchting in het
8048 laboratorium met zaadcellen van de wensvader en transfer van embryo's bij de draagmoeder vinden
8049 plaats volgens de gebruikelijke IVF-procedures. Er zal per embryotransfer maximaal één embryo
8050 worden geplaatst om de draagmoeder niet bloot te stellen aan de risico's van een
8051 meerlingzwangerschap.

8052 Psychologische begeleiding

8053 Beide partijen krijgen psychosociale begeleiding aangeboden door leden van het behandelteam. Deze
8054 loopt van het eerste contact met het ziekenhuis tot een jaar na de geboorte van het kind. Zowel de
8055 wensouders als de draagmoeder met haar eventuele partner dienen –over een hulpverlener te

8057 beschikken. Ook in de periode dat de IVF-behandelingen plaatsvinden, dient er contact te zijn tussen
8058 de medische psychologie en beide partijen.

CONCEPT

8059

8060

CONCEPT

8061 **BIJLAGE: AANBEVELINGEN VOOR NADER ONDERZOEK**

8062

8063 INDICATIESTELLING VOOR FERTILITEITSPRESERVATIE

8064 In- en exclusiecriteria

8065 1. De werkgroep is van mening dat meer kennis verkregen moet worden over de effectiviteit van
8066 ovariële hypersimulatie bij vrouwen met borstkanker. Alle vrouwen met borstkanker in de
8067 reproductieve leeftijd moeten worden gecounseld voor deelname aan de STIM-trial.

8068

8069 Risicopredictie

8070 *AMH*

8071 2. Onderzoek is aangewezen naar de vraag welke gonadotoxiciteit verschillende behandelingen
8072 hebben.

8073

8074 *AMH*

8075 3. De werkgroep is van mening dat een uitgangswaarde van een AMH-bepaling nuttig kan zijn in
8076 het kader van onderzoek naar de waarde van AMH vóór en na gonadotoxische therapie.

8077

8078 BESCHIKBARE INTERVENTIES VÓÓR BEHANDELING

8079 Cryopreservatie van eicellen en embryo's

8080 Stimulatieschema

8081 4. Een gerandomiseerde studie, de STIM-trial (een multi-center RCT) loopt in verschillende
8082 centra in Nederland en probeert antwoord te geven op de vraag welk
8083 hormoonstimulatieschema het meest effectief is, met betrekking tot de eicelopbrengst
8084 (www.studies-obsgyn.nl/stim). Toekomstige cohortstudies zullen meer inzicht in de veiligheid
8085 moeten geven.

8086

8087 Cryopreservatie van ovariumweefsel

8088 Veiligheid nageslacht

8089 5. Er dient onderzoek gedaan te worden naar het risico op (congenitale) afwijkingen bij
8090 nageslacht ontstaan na invriezen van ovariumweefsel, terugplaatsing hiervan en herstel van
8091 de vruchtbaarheid.

8092

8093 Veiligheid vrouwen

8094 6. Het psychische effect van het voorstel om deel te nemen aan wetenschappelijk onderzoek
8095 naar cryopreservatie van ovariumweefsel voor het behoud van vruchtbaarheid, voorafgaand
8096 aan chemo- en/of radiotherapie, dient onderdeel van een onderzoeksvraagstelling te zijn.

8097

8098 ETHISCHE EN JURIDISCHE ASPECTEN

8099 Huidige preservatietechnieken

8100 7. Omdat cryopreservatie van eicellen en ovariumweefsel nog een 'experimenteel karakter'
8101 heeft, dient toepassing van deze technieken bij patiënten met extra waarborgen omgeven te
8102 zijn. Hieronder valt onder meer een proces van zeer zorgvuldige besluitvorming (mondellings
8103 en schriftelijke informatie; schriftelijke toestemming, counseling) en nauwgezette (en zoveel
8104 mogelijk uniforme) verslaglegging van de behandeling en de follow-up. Op die manier wordt
8105 niet alleen bewerkstelligd dat patiënten weten waar ze aan beginnen en wat ze moeten
8106 verwachten, maar worden ook mogelijkheden gecreëerd voor retrospectief onderzoek naar de
8107 lange termijn-effecten van deze technieken voor toekomstige kinderen.

8108

8109 LATE EFFECTEN EN BESCHIKBARE INTERVENTIES NA BEHANDELING

- 8110 Testen van ovariumfunctie na oncologische behandeling
- 8111 8. Er dienen prospectieve longitudinale en case control studies gedaan te worden, die de relatie
- 8112 tussen AMH spiegels na kankerbehandeling en doorgaande zwangerschapskansen en
- 8113 prematuur ovarieel falen/insufficiëntie (POF of POI) bestuderen.
- 8114
- 8115 9. Er wordt geadviseerd om meer lange termijn follow-up studies te verrichten die de relatie
- 8116 tussen AMH spiegels na kankerbehandeling cq. ovariële reserve en zwangerschapskansen,
- 8117 reproductieve periode (vruchtbare periode) en menopauze leeftijd bestuderen.
- 8118
- 8119
- 8120 Behandeling overgangsklachten en preventie langetermijneffecten POI
- 8121 10. Onderzoek naar het effect op kwaliteit van leven en overleving met HST in deze specifieke
- 8122 patiëntenpopulatie is wenselijk.
- 8123
- 8124 11. Meer grootschalig onderzoek naar lange termijn effecten van dosering en toedieningsroute
- 8125 van estradiol en dosering en soort progestageen is nodig.
- 8126
- 8127 12. Nader onderzoek is nodig naar de laagst effectieve dosering en klinische verschillen,
- 8128 voordelen en nadelen tussen producten en toedieningsroute bij jonge vrouwen met POI na
- 8129 oncologische behandeling.
- 8130
- 8131 13. Onderzoek m.b.t. fractuurrisico bij lage estradiol doseringen ontbreekt.
- 8132
- 8133
- 8134 METHODE, ORGANISATIE EN LOGISTIEK VAN FERTILITEITSPRESERVATIE
- 8135 14. Er wordt geadviseerd om in een gerandomiseerde studie de effectiviteit van vitrificatie van
- 8136 embryo's ten opzichte van slow-freezing van embryo's te onderzoeken.
- 8137
- 8138 Methoden van transport, invriezen en ontdooien
- 8139 *Cryopreservatie van oöcyten en embryo's*
- 8140 15. In het 2007 door NVOG en KLEM gezamenlijk opgestelde advies betreffende vitrificatie van
- 8141 oöcyten en embryo's [Adviescommissie Vitrificatie NVOG/KLEM 2007], concludeert men dat
- 8142 vitrificatie een veilige methode voor het invriezen van humane oöcyten en embryo's lijkt,
- 8143 ongeacht het stadium. Tevens concludeert de commissie echter dat de effectiviteit en
- 8144 veiligheid van vitrificatie middels RCT's onderzocht dient te worden, en tevens dat de follow-
- 8145 up van kinderen die geboren zijn uit gevitriciceerde embryo's bestudeerd dient te worden.
- 8146 Hoewel het advies gezien de datum van opstellen inmiddels toe is aan een update en/of
- 8147 revisie, is de conclusie van de commissie dat veiligheid en effectiviteit van vitrificatie middels
- 8148 RCT's onderzocht dient te worden nog steeds actueel. Hetzelfde geldt voor de follow-up van
- 8149 kinderen die geboren worden uit gevitriciceerde embryo's of eicellen.
- 8150
- 8151 16. Er is slechts een zeer beperkt aantal betrouwbare vergelijkende studies verschenen. Deze
- 8152 studies zijn eerder illustratief voor een grote inter-laboratorium variatie, dan dat zij duidelijk in
- 8153 de richting van een optimale werkwijze voor het invriezen van embryo's wijzen. Verder
- 8154 onderzoek is dringend gewenst.
- 8155
- 8156
- 8157

8158 **BIJLAGE: LIJST VAN AFKORTINGEN**

8159

8160 AOF = acuut ovarieel falen

8161

8162 PAO = para-aortaal

8163

8164 POI = prematuur ovariële insufficiëntie

8165

8166 POF = prematuur ovarieel falen

8167

8168

8169

8170

CONCEPT

8171 **VERANTWOORDING**

8172

8173 Epidemiologie

8174 Jaarlijks ontwikkelen in Nederland ongeveer 2000 vrouwen tussen de 18 en 40 jaar een vorm van
8175 kanker. De vijfjaarsoverleving is gemiddeld 81%. Daarnaast krijgen nog eens 250 meisjes jonger dan
8176 18 jaar kanker. De kans op ovariumfunctieverlies is bij een deel van de behandelingen substantieel.
8177 Voor kinderen zijn aparte algemene richtlijnen opgesteld die gemakkelijk geïmplementeerd kunnen
8178 worden in de behandelprotocollen, zoals die landelijk worden opgesteld door de Stichting
8179 Kinderoncologie Nederland ([SKION](#)).

8180

8181 Aanleiding

8182 De overleving na kankerbehandeling is de laatste tientallen jaren duidelijk verbeterd. Dat heeft tot
8183 gevolg dat er steeds meer aandacht komt voor de kwaliteit van het leven na kanker. Een onderdeel
8184 van kwaliteit van leven van premenopauzale vrouwen is het behoud van de ovariële en reproductieve
8185 functie, of, als dat niet mogelijk is, het behandelen van symptomen en andere gevolgen van de uitval
8186 van de ovariële functie. In de tumorgebonden richtlijnen op [Oncoline](#) wordt vrijwel geen aandacht
8187 besteed aan dit onderwerp. Om die reden is de onderhavige richtlijn ontwikkeld.

8188

8189 Werkwijze werkgroep

8190 De richtlijnwerkgroep bestaat uit zorgverleners van verschillende (para)medische disciplines en een
8191 patiëntvertegenwoordiger (zie [samenstelling werkgroep](#)). De werkgroep is begin 2014 voor de eerste
8192 maal bijeengekomen. Bij de ontwikkeling van de richtlijn zijn uitgangsvragen geformuleerd. Deze
8193 vragen volgden uit een knelpuntinventarisatie gehouden in de werkgroep en in het veld bij
8194 professionals en patiënten(vertegenwoordigers). De meest relevante knelpunten werden uitgewerkt tot
8195 uitgangsvragen. Enkele daarvan zijn evidence-based uitgezocht:

8196

Uitgangsvraag	Uitgewerkt in module
1a. Is de Anti-Müllerian Hormone(AMH)-waarde een prognostische factor voor doorgaande zwangerschap en/of premature Ovarian Insufficiency (POI) bij vrouwen met een kinderwens die chemotherapie gaan krijgen?	Indicatiestelling voor fertiliteitspreservatie – Risicopredictie – AMH - AMH als prognostische test
1b. Is de Anti-Müllerian Hormone(AMH)-waarde een prognostische factor voor doorgaande zwangerschap en/of premature Ovarian Insufficiency (POI) bij vrouwen met een kinderwens die chemotherapie hebben gehad?	Late effecten en beschikbare interventies na behandeling - Testen van ovariumfunctie na oncologische behandeling - AMH als prognostische factor
2. Zorgen GnRH-analogen er voor dat bij vrouwen die chemotherapie moeten ondergaan vaker cyclusherstel (of een doorgaande zwangerschap) optreedt dan wanneer er geen ovariële onderdrukking wordt toegepast?	Beschikbare interventies vóór behandeling - Protectie van de ovaria - Ovariële suppressie
3. Geeft shared decision making met een fertiliteitsspecialist/psychologische ondersteuning minder spijt bij vrouwen die gecounseld worden over fertiliteitspreservatie(FP) dan informatie via de oncologische behandelaar?	Counseling, psychologische aspecten en informatievoorziening - Psychologische aspecten counseling en informatievoorziening

8197

8198 Methodiek

8199 De richtlijn Cryopreservatie van ovariumweefel uit 2007 was Evidence-based opgesteld; de richtlijn
8200 Behoud ovariële functie na kankerbehandeling was Consensus-based opgesteld. De huidige richtlijn
8201 fertiliteitspreservatie bij vrouwen met kanker heeft drie knelpunten uit de praktijk Evidence-based
8202 uitgezocht en beantwoord. Daarnaast is een groot aantal knelpunten Consensus-based beantwoord.

8203 Elke uitgangs(deel)vraag was toebedeeld aan een of meerdere werkgroepleden.
8204 Het literatuuronderzoek voor de Evidence-based vragen is uitgevoerd door een IKNL-
8205 literatuuronderzoeker/ methodologisch expert. Er is gewerkt volgens de richtlijn voor richtlijnen
8206 [Regieraad kwaliteit van zorg 2012]. De interventievragen zijn volgens GRADE uitgewerkt. GRADE
8207 staat voor Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (zie tabel
8208 hierboven).

8209
8210 Voor de uitwerking van de consensus based uitgangsvragen raadpleegden en gebruikten de
8211 werkgroepleden de bij hen bekende literatuur. Er is voor deze vragen geen systematisch
8212 literatuuronderzoek verricht door een methodologisch expert.

8213
8214 Commentaarfase

8215 De conceptrichtlijn is op 1 oktober 2015 ter becommentariëring aangeboden aan alle voor de
8216 knelpuntenanalyse benaderde wetenschappelijke, beroeps- en patiëntenverenigingen en naar de
8217 landelijke tumorwerkgroepen.

8218 Het commentaar geeft input vanuit het veld om de kwaliteit en de toepasbaarheid van de
8219 conceptrichtlijn te optimaliseren en landelijk draagvlak voor de richtlijn te genereren. Circa x
8220 respondenten (zowel individuen als groepen) maakten van deze mogelijkheid gebruik. Alle
8221 commentaren werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de richtlijnwerkgroep. De richtlijn is in
8222 een plenaire vergadering op xx december 2015 inhoudelijk vastgesteld. Ten slotte is de richtlijn ter
8223 autorisatie/ter accordering gestuurd naar de betrokken verenigingen/instanties.

8224
8225 **Zoekverantwoording**

8226 *Invullen per module EB of CB*

8227
8228 **Evidence tabellen**

8229 *Invullen bij EB-vragen*

8230
8231

8232 **Geldigheid**

8233 Actualisatie

8234 Deze module is goedgekeurd op (datum). IKNL bewaakt samen met betrokken verenigingen de
8235 houdbaarheid van deze en andere onderdelen van de richtlijn Zo nodig zal de richtlijn tussentijds op
8236 onderdelen worden bijgesteld.

8237
8238 Houderschap richtlijn

8239 De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste
8240 deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van
8241 beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren.

8242 Het Integraal Kankercentrum Nederland draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

8243
8244 Juridische betekenis

8245 De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een
8246 individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen
8247 waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken.
8248 Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden.
8249 De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de
8250 behandelende arts.

8251
8252 **Algemene gegevens**

8253 Initiatief

- 8254 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
- 8255
- 8256 Autoriserende en betrokken verenigingen
- 8257 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
- 8258 Vereniging voor Klinische Embryologie (KLEM)
- 8259 Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVH)
- 8260 Nederlandse Vereniging voor Internisten/Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
- 8261 (NIV/NWMO)
- 8262 Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- 8263 Nederlands Instituut van Psychologen (NIP)
- 8264 Nederlandse Vereniging van Psychosociale Oncologie (NVPO)
- 8265 Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
- 8266 Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)
- 8267
- 8268 De volgende verenigingen stemmen in met de inhoud
- 8269 Levenmetkanker-beweging
- 8270 AYA-platform
- 8271
- 8272 Financiering
- 8273 Deze richtlijn c.q. module is gefinancierd door Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). De inhoud
- 8274 van de richtlijn c.q. module is niet beïnvloed door de financierende instantie.
- 8275
- 8276 Procesbegeleiding en verantwoording
- 8277 IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) is het kennis- en kwaliteitsinstituut voor professionals en
- 8278 bestuurders in de oncologische en palliatieve zorg. IKNL draagt bij aan het verbeteren van de zorg
- 8279 rond kanker door het verzamelen van gegevens, het opstellen van richtlijnen, het bewaken van
- 8280 kwaliteit en het faciliteren van samenwerkingsverbanden. Ons doel is de beste zorg voor iedere
- 8281 patiënt.
- 8282
- 8283 IKNL werkt aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast
- 8284 het reviseren van richtlijnen faciliteert IKNL ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de
- 8285 evaluatie van deze richtlijnen.
- 8286 De kwaliteit van ontwikkelen, implementeren en evalueren van evidence en consensus based
- 8287 richtlijnen waarborgt IKNL door aan te sluiten bij de criteria opgesteld in de Richtlijn voor Richtlijnen
- 8288 (maart 2012), AGREE II en de Medisch specialistische richtlijnen 2.0.
- 8289
- 8290 **Doel en doelgroep**
- 8291 Doelstelling
- 8292 Een richtlijn is een aanbeveling ter ondersteuning van de belangrijkste knelpunten uit de dagelijkse
- 8293 praktijk. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek of consensus.
- 8294
- 8295 Doelpopulatie
- 8296 Deze richtlijn is bedoeld voor vrouwelijke patiënten onder de 40 jaar die worden of zijn behandeld voor
- 8297 kanker.
- 8298
- 8299 Doelgroep
- 8300 Deze richtlijn is bestemd voor professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en
- 8301 begeleiding van **meisjes met kanker** of van vrouwelijke patiënten met kanker onder de 40 jaar, zoals
- 8302 chirurgen, gynaecologen, radiotherapeuten, internist-oncologen, hematologen, huisartsen,
- 8303 oncologieverpleegkundigen, IKNL-consulenten, maatschappelijk werkers, psychologen, radiologen en
- 8304 nucleair-geneeskundigen.
- 8305

8306
8307
8308
8309
8310
8311
8312
8313
8314
8315
8316
8317
8318
8319
8320
8321
8322
8323
8324
8325
8326
8327
8328
8329
8330
8331
8332
8333
8334
8335
8336
8337
8338
8339
8340
8341
8342
8343
8344
8345
8346
8347
8348
8349
8350
8351
8352
8353
8354
8355
8356
8357

Samenstelling werkgroep

Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke verenigingen en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng. Bij de samenstelling van de werkgroep is geprobeerd rekening te houden met landelijke spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen/instellingen en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen/ disciplines. De patiëntenvereniging is eveneens vertegenwoordigd en voor het literatuuronderzoek is er een methodoloog of literatuuronderzoeker betrokken.

Werkgroepleden

dr. C.C.M. Beerendonk, gynaecoloog, Radboudumc, Nijmegen, voorzitter
dr. R.L.M. Bekkers, gynaecoloog, Radboudumc, Nijmegen, vice-voorzitter
dr. A.M.E. Bos, gynaecoloog, UMCU, Utrecht
E.B.L. van Dorst, gynaecoloog, UMCU, Utrecht
dr. J. van Echten-Arends, klinisch embryoloog, UMCG, Groningen
R. Jansen, verpleegkundig specialist, Radboudumc, Nijmegen
J. de Jong, ervarings/richtlijndeskundige, namens Levenmetkanker-beweging
L. Jongbloets, namens AYA-platform
dr. L.C.M. Kremer, kinderarts en klinisch onderzoeker, AMC, Amsterdam
dr. C.A.R. Lok, gynaecoloog, AVL, Amsterdam
dr. C. Verhaak, klinisch psycholoog/psychotherapeut, Radboudumc, Nijmegen
dr. G.H. Westerveld, radiotherapeut, AMC, Amsterdam
dr. H. Westphal, klinisch embryoloog, Radboudumc, Nijmegen
M. Witte, namens AYA-platform
prof. dr. P.O. Witteveen, internist-oncoloog, UMCU, Utrecht
dr. M.J. Wondergem, hematoloog, VUMC, Amsterdam
drs. A.C.M. van der Togt-van Leeuwen, adviseur richtlijnen, IKNL, Rotterdam
G. Verweij, secretaresse, IKNL, Utrecht

Adviseur/mede-auteur

dr. O. van der Hel, literatuuronderzoeker, IKNL, Utrecht
prof. dr. G. de Wert, ethicus, Universiteit Maastricht, vakgroep Metamedica (hoofdstuk Ethische en juridische aspecten)
mr. C. Ploem, gezondheidsjurist, AMC, Amsterdam (hoofdstuk Ethische en juridische aspecten)
E. Balkenende, arts-onderzoeker, AMC, Amsterdam
M.M.A. Brood-van Zanten, arts endocrinologische gynaecologie
dr. E. van Dulmen, gezondheidswetenschapper en epidemioloog, VUmc, Amsterdam
dr. M. Goddijn, gynaecoloog, AMC, Amsterdam
L. Louwé, gynaecoloog, LUMC, Leiden

Belangenverklaringen

Om de beïnvloeding van de richtlijnontwikkeling of formulering van de aanbevelingen door conflicterende belangen te minimaliseren zijn de leden van werkgroep gemandateerd door de wetenschappelijke verenigingen.
Alle werkgroepleden hebben bij aanvang en bij de afronding van het richtlijn traject een belangenverklaring ingevuld. Hiermee geven de werkgroepleden aan onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn. Potentiële conflicterende belangen zijn besproken. Waar nodig zijn werkgroepleden met belangenverstrengeling vervangen door een ander gemandateerd werkgroeplid. De bevindingen zijn schriftelijke vastgelegd in de belangenverklaring en opvraagbaar via info@iknl.nl.

Patiëntenperspectief

Concept richtlijn Fertiliteitspreservatie bij vrouwen met kanker – 1 oktober 2015

8358 Bij de ontwikkeling van deze richtlijn is tijdens alle fasen gebruik gemaakt van de input van patiënten.
8359 Drie patiëntvertegenwoordigers namen zitting in de richtlijnwerkgroep. Deze input is nodig voor de
8360 ontwikkeling van kwalitatief goede richtlijnen. Goede zorg voldoet immers aan de wensen en eisen
8361 van zowel zorgverlener als patiënt.
8362 Door middel van onderstaande werkwijze is informatie verkregen en zijn de belangen van de patiënt
8363 meegenomen:

- 8364 • Bij aanvang van het richtlijntraject hebben de patiëntvertegenwoordigers knelpunten aangeleverd.
- 8365 • (Een of meer van) de patiëntvertegenwoordigers was aanwezig bij alle vergaderingen van de
8366 richtlijnwerkgroep. Zij hebben de conceptteksten beoordeeld, teneinde het patiëntenperspectief in
8367 de formulering van de definitieve tekst te optimaliseren.
- 8368 • De Leven met kanker-beweging en het AYA-platform zijn geconsulteerd in de externe
8369 commentaarronde.

8370 8371 **Implementatie**

8372 Bevorderen van het toepassen van de richtlijn in de praktijk begint met een brede bekendmaking en
8373 verspreiding van de richtlijn.
8374 Bij verdere implementatie gaat het om gerichte interventies om te bevorderen dat professionals de
8375 nieuwe kennis en kunde opnemen in hun routines van de oncologische en palliatieve zorgpraktijk,
8376 inclusief borging daarvan.
8377 Als onderdeel van elke richtlijn stelt IKNL een implementatieplan op.
8378 Activiteiten en interventies voor verspreiding en implementatie vinden zowel op landelijk als regionaal
8379 niveau plaats. Deze kunnen eventueel ook op maat gemaakt worden per instelling of specialisme.
8380 Informatie hierover is te vinden op www.iknl.nl/opleidingen.
8381 Aan het implementatieplan bij deze richtlijn wordt gewerkt; dit wordt toegevoegd in **bijlage X**; het is
8382 een belangrijk hulpmiddel om effectief de aanbevelingen uit deze richtlijn te implementeren voor de
8383 verschillende disciplines.

8384 8385 **Evaluatie**

8386 *Tekst is met name van toepassing voor Evidence-based modules.*
8387 Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn zijn indicatoren voor de evaluatie van de aanbevelingen in de
8388 richtlijn opgesteld. Met gegevens uit de NKR en eventuele andere bronnen registreren we deze
8389 indicatoren. Hiermee stellen we vast in hoeverre de richtlijn wordt nageleefd. De resultaten van de
8390 evaluatie nemen we mee in de volgende revisie van de richtlijn. Ook kunnen de resultaten voor een
8391 aanpassing van de implementatie, in lopende trajecten, zorgen.
8392 In **bijlage Y** vindt u, wanneer deze zijn vastgesteld, de indicatoren voor deze richtlijn.

8393
8394

8395 **Zoekverantwoording**

8396

8397 **PICO 1**

8398 **Key question**

8399 A) Is de Anti-Müllerian Hormone(AMH)-waarde een prognostische factor voor doorgaande
8400 zwangerschap en/of premature Ovarian Insufficiency (POI) bij vrouwen met een kinderwens die
8401 chemotherapie gaan krijgen?
8402

8403 **P** Vrouwen met een kinderwens die chemotherapie gaan krijgen

8404 **I** AMH-waarde

8405 **C** -

8406 **O** Doorgaande zwangerschap na behandeling, Premature Ovarian Insufficiency (POI)/ Failure (POF)

8407

8408 B) Is de Anti-Müllerian Hormone(AMH)-waarde een prognostische factor voor doorgaande
8409 zwangerschap en/of premature Ovarian Insufficiency (POI) bij vrouwen met een kinderwens die
8410 chemotherapie hebben gehad?
8411

8412 **P** Vrouwen met een kinderwens die chemotherapie hebben gehad

8413 **I** AMH

8414 **C** -

8415 **O** Doorgaande zwangerschap na behandeling, Premature Ovarian Insufficiency (POI)/ Failure (POF)

8416

8417 **Golden hits**

- 8418 1. Dillon k, Sammel MD et al. Pregnancy After Cancer: Results From a Prospective Cohort Study
8419 of Cancer Survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:2001–2006.
- 8420 2. Anderson RA, Rosendahl, M et al. Pretreatment anti-Muellerian hormone predicts for loss of
8421 ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. *Journal of Cancer* (2013) 49,
8422 3404–3411.
- 8423 3. Charpentier AM, Chong AL et al. Anti-Müllerian hormone screening to assess ovarian reserve
8424 among female survivors of childhood cancer. *J Cancer Surviv* 2014, DOI 10.1007/s11764-
8425 014-0364-4
- 8426 4. El-Shalakany AH, Ali MS, Abdelmaksoud AA, Abd El-Ghany S, Hasan EA. Ovarian function in
8427 female survivors of childhood malignancies. *Pediatric hematology and oncology*. 2013; 30:
8428 328-35.
- 8429 5. Nielsen SN, Andersen AN, Schmidt KT, Rechnitzer C, Schmiegelow K, Bentzen JG, et al. A
8430 10-year follow up of reproductive function in women treated for childhood cancer.
8431 *Reproductive biomedicine online*. 2013; 27: 192-200.
- 8432 6. Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, Fauser BC. Anti-Muellerian hormone: ovarian reserve
8433 testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update* 2014;20:(5) 688-701.
- 8434 7. Krawczuk-Rybak M, Leszczynska E, Poznanska M, elazowska-Rutkowska B, Wysocka J.
8435 Anti-mullerian hormone as a sensitive marker of ovarian function in young cancer survivors.
8436 *Int J Endocrinol* 2013;2013:125080.

8437

8438 **Search strategy**

8439 The searches were run on October,16 2014. Pubmed Medline, Embase, Cochrane (CDSR) were
8440 searched. Detailed search strings are given below in appendix. The searches were limited to 2004-
8441 2014, English and Dutch. Study types: systematic reviews, meta-analysis, (randomised) controlled
8442 trials and observational studies.

8443 Search results

8444
8445 The Pubmed Medline search yielded 120 hits, while the search in Embase yielded 196 hits, CDSR
8446 yielded 1 hit

8447
8448 After merging the search files into one file and removal of the duplicates 254 records were screened
8449 on title and abstract. Of these 248 were excluded and the most important reasons for exclusion were:
8450 other patient population (no cancer), abstract, other research question, narrative review or laboratory
8451 study. Of the remaining 6 references (see table 1) the full text was retrieved. Table 1 shows exclusion
8452 reasons.

8453
8454 Table 1. Excluded studies after full text review

#	Reference	In- or Exclusion and reason
1	Anderson RA, Cameron DA. Pretreatment serum anti-mullerian hormone predicts long-term ovarian function and bone mass after chemotherapy for early breast cancer. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011; 96: 1336-43.	Exclusion, since ovarian function is outcome
2	Anderson RA, Rosendahl M, Kelsey TW, Cameron DA. Pretreatment anti-Mullerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2013; 49: 3404-11.	Exclusion, since premature ovarian failure and/or pregnancy were not the outcome, loss of ovarian function (indicated by ongoing menses) is outcome
3	Charpentier AM, Chong AL, Gingras-Hill G, Ahmed S, Cigsar C, Gupta AA, et al. Anti-Mullerian hormone screening to assess ovarian reserve among female survivors of childhood cancer. Journal of cancer survivorship : research and practice. 2014.	Exclusion, since AMH value is outcome, association with ovarian reserve
4	Dillon KE, Sammel MD, Prewitt M, Ginsberg JP, Walker D, Mersereau JE, et al. Pretreatment antimullerian hormone levels determine rate of posttherapy ovarian reserve recovery: acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy. Fertility and sterility. 2013; 99: 477-83.	Exclusion, since ovarian reserve impairment is outcome, AMH level is not linked with pregnancy
5	El-Shalakany AH, Ali MS, Abdelmaksoud AA, Abd El-Ghany S, Hasan EA. Ovarian function in female survivors of childhood malignancies. Pediatric hematology and oncology. 2013; 30: 328-35.	AMH levels is outcome.
6	Krawczuk-Rybak M, Leszczynska E, Poznanska M, elazowska-Rutkowska B, Wysocka J. Anti-mullerian hormone as a sensitive marker of ovarian function in young cancer survivors. Int J Endocrinol 2013;2013:125080.	No chemotherapy
7	Nielsen SN, Andersen AN, Schmidt KT, Rechnitzer C, Schmiegelow K, Bentzen JG, et al. A 10-year follow up of reproductive function in women treated for childhood cancer. Reproductive biomedicine online. 2013; 27: 192-200.	Outcome is ovarian function (AMH levels)

8455
8456 Appendix

8457 Search strategy

8458

8459 Pubmed (16 okt 2014)

8460

P	keywords	operator	Title (ti), abstract(ab) of tekst (tw)
1	"Neoplasms"[Mesh] or "neoplastic processes"[Mesh] or "neoplasm staging"[Mesh] or "neoplasm metastasis"[Mesh]	OR	Cancer*[TIAB] or tumor*[TIAB] or tumour*[TIAB] or carcinoma*[TIAB] or neoplasm*[TIAB] or lymphoma[TIAB] or melanoma[TIAB] or staging[TIAB] or neoplastic process*[TIAB] or non small cell[TIAB] or adenocarcinoma*[TIAB] or squamous cell[TIAB] or nsclc [TIAB] or osteosarcoma*[TIAB]or phyllodes[TIAB] or cystosarcoma*[TIAB]or fibroadenoma*[TIAB] or non small cell[TIAB] or plasmacytoma*[TIAB] or myeloma[TIAB] or multiple myeloma[TIAB] or lymphoblastoma*[TIAB] or lymphocytoma*[TIAB] or lymphosarcoma*[TIAB] or immunocytoma[TIAB] or sarcoma*[TIAB] or hodgkin*[TIAB] or nonhodgkin[TIAB] or non hodgkin*[TIAB] or oncolog*[TIAB] or malignan*[TIAB] or carcino*[TIAB] or sarcoma*[TIAB] or leukemi*[TIAB] or lymphom*[TIAB]
2	"drug therapy"[Mesh] or "drug therapy" [Subheading]	OR	Chemotherap*[TIAB]

8461

8462

I	Keywords, Mesh	operator	Words in title (ti), abstract (ab)
	"Anti-Mullerian Hormone"[Mesh]	OR	"Anti-Mullerian Hormone" [tiab]
		OR	"AMH" [tiab]

8463

8464

8465

8466

8467

8468

8469

8470

8471

8472

8473

8474

8475

8476

8477

8478

8479

8480

8481

1. "Neoplasms"[Mesh] or "neoplastic processes"[Mesh] or "neoplasm staging"[Mesh] or "neoplasm metastasis" [Mesh] 2599749
2. Cancer*[TIAB] or tumor*[TIAB] or tumour*[TIAB] or carcinoma*[TIAB] or neoplasm*[TIAB] or lymphoma[TIAB] or melanoma[TIAB] or staging[TIAB] or neoplastic process*[TIAB] or non small cell[TIAB] or adenocarcinoma*[TIAB] or squamous cell[TIAB] or nsclc [TIAB] or osteosarcoma*[TIAB]or phyllodes[TIAB] or cystosarcoma*[TIAB]or fibroadenoma*[TIAB] or non small cell[TIAB] or plasmacytoma*[TIAB] or myeloma[TIAB] or multiple myeloma[TIAB] or lymphoblastoma*[TIAB] or lymphocytoma*[TIAB] or lymphosarcoma*[TIAB] or immunocytoma[TIAB] or sarcoma*[TIAB] or hodgkin*[TIAB] or nonhodgkin[TIAB] or non hodgkin*[TIAB] or oncolog*[TIAB] or malignan*[TIAB] or carcino*[TIAB] or sarcoma*[TIAB] or leukemi*[TIAB] or lymphom*[TIAB] 635395
3. (1) or (2) 3297730
4. "drug therapy" [Subheading] or "Drug Therapy"[Mesh] 2275448
5. chemotherap*[TIAB] 280993
6. (4) or (5) 2395693
7. (3) AND (6) 614397
8. "Anti-Mullerian Hormone"[Mesh] 1660
9. "Anti-Mullerian Hormone" [tiab] 1580

- 8482 10. "AMH" [tiab] 1756
 8483 11. (8) or (9) or (10) 2673
 8484 12. (7) AND (11) 146
 8485 13. Limit 2004-2014 and Dutch English 120

8486
 8487 Search (((Chemotherapy[tiab] or radiotherapy[tiab] or "Radiotherapy"[Mesh] or "drug therapy"
 8488 [Subheading])) AND (((Cancer*[TIAB] or tumor*[TIAB] or tumour*[TIAB] or carcinoma*[TIAB] or
 8489 neoplasm*[TIAB] or lymphoma[TIAB] or melanoma[TIAB] or staging[TIAB] or neoplastic
 8490 process*[TIAB] or non small cell[TIAB] or adenocarcinoma*[TIAB] or squamous cell[TIAB] or nslc
 8491 [TIAB] or osteosarcoma*[TIAB] or phyllodes[TIAB] or cystosarcoma*[TIAB] or fibroadenoma*[TIAB] or
 8492 non small cell[TIAB] or plasmacytoma*[TIAB] or myeloma[TIAB] or multiple myeloma[TIAB] or
 8493 lymphoblastoma*[TIAB] or lymphocytoma*[TIAB] or lymphosarcoma*[TIAB] or immunocytoma[TIAB] or
 8494 sarcoma*[TIAB] or hodgkin*[TIAB] or nonhodgkin[TIAB] or non hodgkin*[TIAB] or oncolog*[TIAB] or
 8495 malignan*[TIAB] or carcino*[TIAB] or sarcoma*[TIAB] or leukemi*[TIAB] or lymphom*[TIAB])) OR
 8496 ("Neoplasms"[Mesh] or "neoplastic processes"[Mesh] or "neoplasm staging"[Mesh] or "neoplasm
 8497 metastasis" [Mesh]))) AND (((AMH [tiab]) OR "Anti-Mullerian Hormone"[tiab]) OR "Anti-Mullerian
 8498 Hormone"[Mesh]) Filters: Publication date from 2004/01/01 to 2014/12/31; English; Dutch

8499
 8500 **Embase (16 okt 2014)**
 8501

P	trefwoorden	operator	woorden in titel (ti), abstract (ab) of tekst (tw)
1	'Neoplasm'/exp	OR	Cancer*:ab,ti or tumor*:ab,ti or tumour*:ab,ti or carcinoma*:ab,ti or neoplasm*:ab,ti or lymphoma:ab,ti or melanoma:ab,ti or staging:ab,ti or (neoplastic:ab,ti AND process*:ab,ti) or (non:ab ti AND small:ab,ti AND cell:ab,ti) or adenocarcinoma*:ab,ti or (squamous:ab,ti AND cell:ab,ti) or nslc:ab,ti or osteosarcoma*:ab,ti or phyllodes:ab,ti or cystosarcoma*:ab ti or fibroadenoma*:ab,ti or plasmacytoma*:ab,ti or myeloma:ab ti or (multiple:ab,ti AND myeloma:ab,ti) or lymphoblastoma*:ab,ti or lymphocytoma*:ab,ti or lymphosarcoma*:ab,ti or immunocytoma:ab,ti or sarcoma*:ab,ti or hodgkin*:ab,ti or nonhodgkin:ab,ti or (non:ab,ti AND hodgkin*:ab,ti) or oncolog*:ab,ti or malignan*:ab,ti or carcino*:ab,ti or sarcoma*:ab,ti or leukemi*:ab,ti or lymphom*:ab,ti
	'adjuvant chemotherapy'/exp	OR	chemotherap*:ab,ti

8502

I	Keywords, major heading	Operator	Words in title (ti), abstract(ab) or textword (tx)
	'Muellerian inhibiting factor'/exp	OR	'Anti-Müllerian Hormone':ab,ti or 'AMH': ab,ti

- 8503
8504
8505
8506
8507
8508
8509
8510
8511
8512
8513
8514
8515
8516
8517
8518
8519
8520
8521
8522
8523
8524
8525
8526
1. 'Neoplasm'/exp OR 'neoplasm' 3442391
 2. Cancer*:ab,ti or tumor*:ab,ti or tumour*:ab,ti or carcinoma*:ab,ti or neoplasm*:ab,ti or lymphoma:ab,ti or melanoma:ab,ti or staging:ab,ti or (neoplastic:ab,ti AND process*:ab,ti) or (non:ab,ti AND small:ab,ti AND cell:ab,ti) or adenocarcinoma*:ab,ti or (squamous:ab,ti AND cell:ab,ti) or nslc:ab,ti or osteosarcoma*:ab,ti or phyllodes:ab,ti or cystosarcoma*:ab,ti or fibroadenoma*:ab,ti or plasmacytoma*:ab,ti or myeloma:ab,ti or (multiple:ab,ti AND myeloma:ab,ti) or lymphoblastoma*:ab,ti or lymphocytoma*:ab,ti or lymphosarcoma*:ab,ti or immunocytoma:ab,ti or sarcoma*:ab,ti or hodgkin*:ab,ti or nonhodgkin:ab,ti or (non:ab,ti AND hodgkin*:ab,ti) or oncolog*:ab,ti or malignan*:ab,ti or carcino*:ab,ti or sarcoma*:ab,ti or leukemi*:ab,ti or lymphom*:ab,ti 1,635,260
 3. (1) or (2) 3674648
 4. 'adjuvant chemotherapy'/exp 25074
 5. chemotherap*:ab,ti 390868
 6. (4) or (5) 397310
 7. (3) AND (6) 332959
 8. 'Muellerian inhibiting factor'/exp 3192
 9. 'Anti-Müllerian Hormone':ab,ti or 'AMH':ab,ti 3571
 10. (8) or (9) 4684
 11. (7) AND (10) 204
 12. Limit 2004-2014 and Dutch English 196

COCHRANE (Central and CDSR) (16 okt 2014)

P	Keywords, Mesh	operator	Words in title (ti), abstract (ab) or textword (tx)
	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	OR	(Cancer* or tumor* or tumour* or carcinoma* or neoplasm* or lymphoma or melanoma or neoplastic process* or non small cell or adenocarcinoma* or squamous cell or nslc or osteosarcoma* or phyllodes or cystosarcoma* or fibroadenoma* or non small cell or plasmacytoma* or myeloma or multiple myeloma or lymphoblastoma* or lymphocytoma* or lymphosarcoma* or immunocytoma or sarcoma* or hodgkin* or nonhodgkin or non hodgkin* or oncolog* or malignan* or carcino* or sarcoma* or leukemi* or lymphom*):ti,ab
	Mesh descriptor: [Chemotherapy]	OR	Chemotherapy:ti,ab
I	Keywords, Mesh	operator	Words in title (ti), abstract (ab) or textword (tx)
	MeSH descriptor: [Anti-Mullerian Hormone] explode all trees	OR	Anti-Müllerian hormone OR AMH:ti,ab

- 8527
8528
8529
8530
8531
1. MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees 52363
 2. (Cancer* or tumor* or tumour* or carcinoma* or neoplasm* or lymphoma or melanoma or neoplastic process* or non small cell or adenocarcinoma* or squamous cell or nslc or osteosarcoma* or phyllodes or cystosarcoma* or fibroadenoma* or non small cell or

8532 plasmacytoma* or myeloma or multiple myeloma or lymphoblastoma* or lymphocytoma* or
8533 lymphosarcoma* or immunocytoma or sarcoma* or hodgkin* or nonhodgkin or non hodgkin* or
8534 oncolog* or malignan* or carcino* or sarcoma* or leukemi* or lymphom*):ti,ab 87356
8535 3. (1) OR (2) 97348
8536 4. Mesh descriptor: [Chemotherapy] 36598
8537 5. Chemotherapy:ti,ab 24370
8538 6. (4) or (5) 131747
8539 7. MeSH descriptor: [Anti-Mullerian Hormone] explode all trees 58
8540 8. Anti-Müllerian hormone 97
8541 9. AMH:ti,ab 71
8542 10. (4) OR (5) OR (6) 113
8543 11. (3) AND (6) AND (10) 10
8544 12. Limit 2004-2014 Eng Dutch and CDSR 1
8545
8546
8547
8548
8549
8550

8551
8552

8553

CONCEPT

8554 **PICO 2**

8555 **Key question**

8556 Zorgen GnRH-analogen er voor dat bij vrouwen die chemotherapie moeten ondergaan vaker
8557 cyclusherstel (of een doorgaande zwangerschap) optreedt dan wanneer er geen ovariële
8558 onderdrukking wordt toegepast?

8559
8560 P vrouwen met chemotherapie voor een maligniteit in de fertiele levensfase
8561 I GnRH-analogen
8562 C geen ovariumsuppressie
8563 O cyclusherstel < 12 maanden of (doorgaande) zwangerschap

8564 8565 **Golden hits**

- 8566 1. Chen H, Cui T, Hu L. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of
8567 chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women (review). Cochrane
8568 Database of Systematic Reviews 2011, Issue 11.
- 8569 2. The PROOF trial: The PROOF Trial: A Randomized Controlled Trial of Gonadotropin Releasing
8570 Hormone Agonist (GnRHa) for Fertility Preservation in Oncology Patients. Clinicaltrial.gov.
8571 (NCT00380406)
- 8572 3. ASCO 2014 meeting abstract Moore et al. S0230 Goserelin in Preventing Ovarian Failure in
8573 Women Receiving Chemotherapy for Breast Cancer. Volgens clinical trial.gov (NCT00068601):
8574 Estimated study completion date: Sept 2016
- 8575 4. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist for the
8576 Prevention of Chemotherapy-Induced Ovarian Failure in Patients With Lymphoma: 1-Year Follow-
8577 Up of a Prospective Randomized Trial. J Clin Oncol. 2012; 21(7): 903-909.
- 8578 5. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D. Goserelin for ovarian protection
8579 during breast-cancer adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 2015;372(10):923-32.

8580
8581 Golden hit (2) and (3) can not be selected since the final results are not yet published in a
8582 publication.

8583 8584 **Search strategy**

8585 The searches were run on date, Aug 5 and Aug 7, 2014. Pubmed Medline, Embase, Cochrane
8586 (Central and CDSR) were searched. Detailed search strings are given below. The searches were
8587 limited to 2011-2014, English and Dutch. Study types: systematic reviews, meta-analysis, and
8588 randomised controlled trials. **Afterwards an update of the search was conducted on June 1, 2015. The**
8589 **searches were limited to Aug 2014 till June 2015. The same search strategy, selection criteria, and**
8590 **database were used.**

8591 8592 **Search results**

8593 The Medline search yielded 97 hits, while the search in Embase yielded 397 hits, Cochrane CDSR
8594 and central yielded 22 hits.

8595
8596 After merging the search files into one file and removal of the duplicates 458 records were screened
8597 on title and abstract. Of these 431 were excluded. The most important reasons for exclusion was that
8598 studies were

- 8599 1. Patient population
8600 2. Intervention, no comparison group

- 8601 3. Narrative review
 8602 4. Case report

8603
 8604 Of the remaining 27 studies, the full text was retrieved. Based on the full text, an additional 13 studies
 8605 were excluded. Table 4.1 provides an overview of the studies, with the reason for exclusion.

8606
 8607 In the June 2015 update an additional 55 references (Medline:16, Embase:32, Cochrane:10, and
 8608 duplicates:3) were screened on title and abstract. Of these 40 were excluded. Of the remaining 15
 8609 references the full text was retrieved. Based on the full text, an additional 14 studies were excluded.
 8610 The reasons for excluding these are included in table 4.1.

8611
 8612
 8613 **Table of excluded references**

8614

	Reference	Reason exclusion
1	Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, Hurd W, Starks D, El-Nashar SA, et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. <i>Fertility and sterility</i> . 2011; 95: 906-14.e4.	Sys rev, but search date Jan 2010, Chen et al is more recent.
	Behringer K, Thielen I, Mueller H, Goergen H, Eibl AD, Rosenbrock J, et al. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO</i> . 2012; 23: 1818-25.	No GnRH-analogue given
	Blumenfeld Z. Preservation of ovarian function and minimizing premature ovarian failure during chemotherapy using gonadotropin-releasing hormone analogs. <i>Women's health (London, England)</i> . 2011; 7: 635-40.	Editorial
	Chen H, Li J, Cui T, Hu L. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2011; Cd008018.	Cochrane review, include
5	Cheng YC, Takagi M, Milbourne A, Champlin RE, Ueno NT. Phase II study of gonadotropin-releasing hormone analog for ovarian function preservation in hematopoietic stem cell	No comparison group

	transplantation patients. The oncologist. 2012; 17: 233-8.	
	Cruz MRS, Motta E, Silva EMK, Bernardo SG, Atallah AN. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for ovarian function preservation in women with premenopausal breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. Cancer Research. 2011; 71.	abstract
	Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2011; 306: 269-76.	Include
	Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, Bighin C, Peccatori F, Demeestere I, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Cancer treatment reviews. 2014; 40: 675-83.	Include
	Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Gaillard I, Zachee P, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian failure in patients with lymphoma: 1-year follow-up of a prospective randomized trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013; 31: 903-9.	include
10	Digeni A, Symeonidis A, Georgopoulos NA. Effect of the gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix on the prevention of chemotherapy-induced ovarian damage in women with hematological malignancy. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2012; 118: 73-4.	Observational study
	Elgindy EA, El-Haieg DO, Khorshid OM, Ismail EI, Abdelgawad M, Sallam HN, et al. Gonadatrophin suppression to prevent chemotherapy-induced ovarian damage: a randomized controlled trial. Obstetrics and	Include

	gynecology. 2013; 121: 78-86.	
	Gadducci A, Tana R, Sergiampietri C, Guiggi I. Fertility outcome of breast cancer and Hodgkin's lymphoma female survivors: a growing clinical challenge for gynecologists and oncologists. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2013; 29: 729-34.	Narrative review
	Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, Reimer T, Felberbaum R, Maass N, et al. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011; 29: 2334-41.	include
	Karimi-Zarchi M, Forat-Yazdi M, Vafaenasab MR, Nakhaie-Moghadam M, Miratashi-Yazdi A, Teimoori S, et al. Evaluation of the effect of GnRH agonist on menstrual reverse in breast cancer cases treated with cyclophosphamide. European journal of gynaecological oncology. 2014; 35: 59-61.	Include
15	Meirow D, Raanani H, Maman E, Paluch-Shimon S, Shapira M, Cohen Y, et al. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies. Fertility and sterility. 2014.	Observational study
	Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, Cox CE, Lacey M, Gross-King M, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012; 30: 533-8.	include
	Nawroth F. GnRH analogs for fertility preservation - Let's not jump to conclusions. Breast Care. 2012; 7: 501-03.	editorial
	Song G, Gao H, Yuan Z. Effect of leuprolide acetate on ovarian function after	include

	cyclophosphamide-doxorubicin-based chemotherapy in premenopausal patients with breast cancer: results from a phase II randomized trial. <i>Medical oncology</i> (Northwood, London, England). 2013; 30: 667.	
	Sun X, Dongol S, Jiang J, Kong B. Protection of ovarian function by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. <i>International journal of oncology</i> . 2014; 44: 1335-40.	Include
20	Turner NH, Partridge A, Sanna G, Di Leo A, Biganzoli L. Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for fertility preservation in young breast cancer patients: the benefit remains uncertain. <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO</i> . 2013; 24: 2224-35.	Narrative review
	Vitek W, Hoeger K, Han Y, Messing S, Shayne M, Fung C. Systematic review and meta-analysis of GNRH agonist for preservation of ovarian function in women with hormone receptor negative breast cancer after chemotherapy. <i>Fertility and sterility</i> . 2013; 100: S117.	abstract
	Vitek WS, Shayne M, Hoeger K, Han Y, Messing S, Fung C. Gonadotropin-releasing hormone agonists for the preservation of ovarian function among women with breast cancer who did not use tamoxifen after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. <i>Fertility and sterility</i> . 2014.	Include
	Wang C, Chen M, Fu F, Huang M. Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Cotreatment for the Preservation of Ovarian Function during Gonadotoxic Chemotherapy for Breast Cancer: A Meta-Analysis. <i>PloS one</i> . 2013; 8: e66360.	Include
	Whitehead J, Toledo MG, Stern CJ. A pilot study to assess the use of the gonadotrophin antagonist cetrorelix in preserving ovarian function during chemotherapy. <i>The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology</i> . 2011; 51: 452-4.	No comparison group
25	Wong M, O'Neill S, Walsh G, Smith IE. Goserelin with chemotherapy to preserve ovarian function in pre-menopausal women with	Observational study

	early breast cancer: menstruation and pregnancy outcomes. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013; 24: 133-8.	
	Yang B, Shi W, Yang J, Liu H, Zhao H, Li X, et al. Concurrent treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists for chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Breast (Edinburgh, Scotland). 2013; 22: 150-7.	include
27	Zhang Y, Xiao Z, Wang Y, Luo S, Li, X, Li S. Gonadotropin-Releasing Hormone for Preservation of Ovarian Function during Chemotherapy in Lymphoma Patients of Reproductive Age: A Summary Based on 434 Patients. PLoS ONE 8(11): e80444. doi:10.1371	Exclude, meta-analysis is mix of RCT's and case-control studies
June 2015 update		
	Bansal A, Patel FD, Rai B, Dhanireddy B, Sharma SC. Gonadotrophin releasing hormone analogues for ovarian function preservation in young females undergoing chemotherapy. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP 2014;15(5):2185-90.	Excluded because meta-analysis mixes RCT's and case series.
	Blumenfeld Z, Katz G, Evron A. 'An ounce of prevention is worth a pound of cure': the case for and against GnRH-agonist for fertility preservation. Annals of Oncology 2014;25:1719-28	Excluded because it is no systematic review, but a narrative review.
	Blumenfeld Z, Evron A. Preserving fertility when choosing chemotherapy regimens-the role of gonadotropin-releasing hormone agonists. Expert Opin. Pharmacother.2015;16(7):1009-20	Excluded because meta-analysis mixes retrospective and RCT's.
	Blumenfeld Z, Zur H, Mischari O, Schultz N, Balbir-Gurman A. Cotreatment with GNRH-agonist before and in parallel to gonadotoxic chemotherapy significantly preserves fertility and increases pregnancy rate in addition to cyclic ovarian function. Journal: Conference Abstract	Excluded, only abstract / poster.
	Chabbert-Buffet N, Esber N, Bouchard P. Fibroid growth and medical options for treatment. Fertil Steril. 2014;102(3):630-9.	Excluded, because it is no fertility preservation.

Del Mastro L, Levaggi A, Poggio F, Giraudi S, Bighin C, D'Alonzo A. Role of temporary ovarian suppression obtained with gnrh analog in reducing premature ovarian failure (POF) induced by chemotherapy in premenopausal cancer patients: A meta-analysis of randomized studies. <i>Annals of Oncology</i> 2012;501.	Excluded, only abstract / poster.
Elgindy EA, Mostafa, MI, Sibai H, AbdelGhany AM. Adjuvant Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues for the Prevention of Chemotherapy Induced Gonadal Toxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Fertility and Sterility</i> 2014;102(3):e127.	Excluded, only abstract / poster.
Gharwan H, Wilkerson J, Fojo AT. GNRH-agonist co-treatment during chemotherapy for the preservation of ovarian function: A meta-analysis. <i>Fertility and Sterility</i> 2014;102(3):e159.	Excluded, meta-analysis included as well case series + reference is only abstract / poster
Grimes A, Robinson R, Assanasen C, Knudtson J. Hormonal suppression experience for ovarian preservation during chemotherapy. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> 2014;61:s19.	Excluded, only abstract / poster.
Karimi-Zarchi M, Forat-Yazdi M, Vafaeenasab MR, Nakhaie-Moghadam M, Miratashi-Yazdi A, Teimoori S. Evaluation of the effect of GnRH agonist on menstrual reverse in breast cancer cases treated with cyclophosphamide. <i>European journal of gynaecological oncology</i> 2014;35(1):59-61.	Include, however overlap with previous search (was already included).
Lambertini M, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, et al. Long-term outcome results of the phase III PROMISE-GIM6 study evaluating the role of LHRH analog (LHRHa) during chemotherapy (CT) as a strategy to reduce ovarian failure in early breast cancer (BC) patients. <i>Journal of clinical oncology</i> 2014;32(26).	Excluded, only abstract / poster.
Moore HCF, Unger JM, Phillips KA, Boyle FM, Hitre E, Porter DJ, et al. Phase III trial (Prevention of Early Menopause Study [POEMS]-SWOG S0230) of LHRH analog during chemotherapy (CT) to reduce ovarian failure in early-stage, hormone receptor-negative breast cancer: An international Intergroup trial of SWOG, IBCSG, ECOG, and CALGB (Alliance). <i>Journal of clinical oncology</i>	Excluded, only abstract / poster.

	2014;32(15).	
	Park CY, Jung SY, Lee KB, Yang SH. The feasibility and efficacy of gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy induced ovarian failure in patient with gynecological malignancies. <i>Obstet Gynecol Sci</i> 2014;57(6):478-83.	Excluded, retrospective study.
	Vitek WS, Shayne M, Hoeger K, Han Y, Messing S, Fung C. Gonadotropin-releasing hormone agonists for the preservation of ovarian function among women with breast cancer who did not use tamoxifen after chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. <i>Fertility and Sterility</i> 2014;102(3):808-15.	Include, however overlap with previous search (was already included).

8615
8616

Table 2. Included studies

	Chen H, Li J, Cui T, Hu L. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2011; Cd008018.	Include, however this RCT is part of Sun et al, 2014 which is the most recent systematic review
	Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. <i>JAMA : the journal of the American Medical Association</i> . 2011; 306: 269-76.	Include, however Sun et al, 2014 is the most recent systematic review
	Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, Bighin C, Peccatori F, Demeestere I, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. <i>Cancer treatment reviews</i> . 2014; 40: 675-83.	Include
	Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Gaillard I, Zachee P, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian failure in patients with lymphoma: 1-year follow-up of a prospective randomized trial. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American</i>	Include, however Sun et al, 2014 is the most recent systematic review

	Society of Clinical Oncology. 2013; 31: 903-9.	
	Elgindy EA, El-Haieg DO, Khorshid OM, Ismail EI, Abdelgawad M, Sallam HN, et al. Gonadotrophin suppression to prevent chemotherapy-induced ovarian damage: a randomized controlled trial. <i>Obstetrics and gynecology</i> . 2013; 121: 78-86.	Include, however Sun et al, 2014 is the most recent systematic review
	Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, Reimer T, Felberbaum R, Maass N, et al. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> . 2011; 29: 2334-41.	Include, however Sun et al, 2014 is the most recent systematic review
	Karimi-Zarchi M, Forat-Yazdi M, Vafaeenasab MR, Nakhaie-Moghadam M, Miratashi-Yazdi A, Teimoori S, et al. Evaluation of the effect of GnRH agonist on menstrual reverse in breast cancer cases treated with cyclophosphamide. <i>European journal of gynaecological oncology</i> . 2014; 35: 59-61.	Include
	Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, Cox CE, Lacevic M, Gross-King M, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> . 2012; 30: 533-8.	Include, however Sun et al, 2014 is the most recent systematic review
	Song G, Gao H, Yuan Z. Effect of leuprolide acetate on ovarian function after cyclophosphamide-doxorubicin-based chemotherapy in premenopausal patients with breast cancer: results from a phase II randomized trial. <i>Medical oncology (Northwood, London, England)</i> . 2013; 30: 667.	Include,
	Sun X, Dongol S, Jiang J, Kong B. Protection of ovarian function by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. <i>International journal of oncology</i> . 2014; 44: 1335-40.	Include
	Vitek WS, Shayne M, Hoeger K, Han Y, Messing S, Fung C. Gonadotropin-releasing hormone agonists for the preservation of	Include, however Sun et al, 2014 is the most recent systematic

	ovarian function among women with breast cancer who did not use tamoxifen after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. <i>Fertility and sterility</i> . 2014.	review
	Wang C, Chen M, Fu F, Huang M. Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Cotreatment for the Preservation of Ovarian Function during Gonadotoxic Chemotherapy for Breast Cancer: A Meta-Analysis. <i>PloS one</i> . 2013; 8: e66360.	Include, however Sun et al, 2014 is the most recent systematic review
	Yang B, Shi W, Yang J, Liu H, Zhao H, Li X, et al. Concurrent treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists for chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Breast (Edinburgh, Scotland)</i> . 2013; 22: 150-7.	Include, however Sun et al, 2014 is the most recent systematic review
Included in June 2015 update		
	Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. <i>N Engl J Med</i> 2015;372(10):923-32.	Include

8617
8618
8619
8620
8621
8622
8623
8624
8625
8626
8627
8628
8629
8630
8631
8632
8633
8634
8635
8636
8637
8638
8639

In summary, six systematic reviews and seven RCT's are included based on full text. The most recent and complete systematic review replaces the five older systematic reviews. This review of Sun et al 2014 includes four of the seven RCT's. These four RCT's include the appropriate outcomes. Therefore data from Sun et al, 2014 as review and the remaining three RCT's, namely Song et al, 2013, DeMeestere et al, 2013 and Karimi et al, 2014 are extracted and included in the evidence table and report.

In the June 2015 update one additional RCT has been included (Moore et al. 2015). This RCT has not been included in the review of Song et al 2013. Therefore, in total one SR (Sun 2014) and four RCT's (Song 2013, DeMeestere 2013, Karimi 2014, and Moore 2015) will be included in the evidence table and report.

Search strategy

Pubmed (1 june 2015)

1. "Primary Ovarian Insufficiency"[Mesh] 1817
2. (ovari* and (failure or function or damage)) 123534
3. "Fertility"[Mesh] 32778
4. Fertility 84340
5. 1 or 2 or 3 or 4 201414

8640 (((fertility) OR "Fertility"[Mesh]) OR ((ovari* and (failure or function or damage)))) OR "Primary Ovarian
8641 Insufficiency"[Mesh]
8642
8643 6. Chemotherap* [tiab] 293138
8644 7. gonadal toxicity or gonadotoxic* 8520
8645 8. antineoplastic agents[mesh] 302531
8646 9. "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh] 108784
8647 10. 6 or 7 or 8 or 9 563225
8648
8649 (((("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]) OR "Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR (gonadal
8650 toxicity or gonadotoxic*)) OR Chemotherap* [tiab]
8651
8652 11. "Gonadotropin-Releasing Hormone"[Mesh] 28962
8653 12. GnRH 37024
8654 13. gonadotropin-releasing hormone 33628
8655 14. LHRH 34493
8656 15. luteinizing hormone releasing hormone 36275
8657 16. 11 or 12 or 13 or 14 or 15 41204
8658
8659 (((luteinizing hormone releasing hormone) OR LHRH) OR gonadotropin-releasing hormone) OR GnRH) OR
8660 "Gonadotropin-Releasing Hormone"[Mesh]
8661
8662 17. 5 and 10 and 16 653
8663 18.
8664 Filter RCT's:
8665 randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR
8666 drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]
8667
8668 Filter Sys Rev:
8669 ((review[tiab] OR "Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR meta-
8670 analysis[tiab] OR "Meta-Analysis "[Publication Type]) NOT ("Letter"[Publication Type] OR
8671 "Editorial"[Publication Type] OR "Comment"[Publication Type])) NOT ("Animals"[Mesh] NOT
8672 ("Animals"[Mesh] AND "Humans"[Mesh]))

8673
8674 19. 17 and filter RCT's or filter Sys Rev 510
8675 20. Filter june 2011- dec 2014 and english dutch 97
8676 21. Filter aug 2014- jun 2015 and english dutch 16
8677
8678
8679 Embase (1 june 2015)
8680
8681 1. 'premature ovarian failure'/exp 3,768
8682 2. ovar* AND (failure OR function OR damage) 56,440
8683 3. 'fertility'/exp 60,617
8684 4. 'fertility'148506
8685 5. 1 or 2 or 3 or 4 197275
8686 6. 'chemotherapy'/exp OR chemotherap* 708420
8687 7. gonadal AND toxicity OR gonadotoxic* 2458
8688 8. 'antineoplastic agent'/exp 1602110
8689 9. 6 or 7 or 8 1888901
8690 10. 'gonadorelin'/exp or 'gonadorelin' 51208

8691 11. GnRH or 'gnrh'/exp 42835
8692 12. 'gonadotropin releasing hormone'/exp OR 'gonadotropin releasing hormone' 38024
8693 13. LHRH or 'lhrh'/exp 35179
8694 14. luteinizing AND releasing AND hormone 14955
8695 15. 10 or 11 or 12 or 13 or 14 60250
8696 16. 5 and 9 and 15 4321
8697 17. #5 AND #9 AND #15 AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized
8698 controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) 605
8699 18. #17 AND [1-8-2014]/sd NOT [1-6-2015]/sd 32
8700
8701
8702 Cochrane (1 june 2015)
8703
8704 #1 MeSH descriptor: [Primary Ovarian Insufficiency] explode all trees 83
8705 #2 ovar* and (failure or function or damage) 1571
8706 #3 MeSH descriptor: [Fertility] explode all trees 162
8707 #4 fertility 6145
8708 #5 #1 or #2 or #3 or #4 7298
8709 #6 chemotherap* 40803
8710 #7 gonadal toxicity or gonadotoxic* 53
8711 #8 MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees 10527
8712 #9 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees 11256
8713 #10 #6 or #7 or #8 or #9 45612
8714 #11 MeSH descriptor: [Gonadotropin-Releasing Hormone] explode all trees 2032
8715 #12 GnRH 2082
8716 #13 gonadotropin-releasing hormone 1754
8717 #14 LHRH 446
8718 #15 luteinizing-hormone releasing hormone 914
8719 #16 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 3682
8720 #17 #5 and #10 and #16 Publication Year from 2011 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
8721 and Trials 22
8722 #18 #5 and #10 and #16 , Online Publication Date from Aug 2014 to Jun 2015 4
8723 #18 #5 and #10 and #16 , Publication Year from 2014 to 2015 6
8724
8725 97+397+22=516
8726 Duplicates removed: 458
8727
8728 Update june: 16+32+10=58
8729 Duplicates removed=55
8730
8731
8732
8733

8734 **PICO 3**

8735 **Key question**

8736 Geeft shared decision making met een fertilitesspecialist/psychologische ondersteuning minder spijt
8737 bij vrouwen die gecounseld worden over fertilitesspreservatie(FP) dan informatie via de oncologische
8738 behandelaar?

8739

8740 **P** Vrouwen die een oncologische behandeling moeten ondergaan en die in aanmerking komen voor
8741 counseling over fertilitesspreservatie (FP)

8742 **I** Shared decision making met een fertilitesspecialist en/of psychologische ondersteuning

8743 **C** Counseling over FP door een oncologische behandelaar

8744 **O** Minder spijt (decisional regret, decisional conflict)

8745

8746 **Golden hits**

8747 **1.** Peate M, Meiser B, Cheah BC, Saunders C, Butow P, Thewes B, Hart R, Phillips KA, Hickey M,
8748 Friedlander M. Making hard choices easier: a prospective, multicentre study to assess the efficacy of a
8749 fertility-related decision aid in young women with early-stage breast cancer. Br J Cancer. 2012 Mar
8750 13;106(6):1053-61. doi: 10.1038/bjc.2012.61. PubMed PMID: 22415294; PubMed Central PMCID:
8751 PMC3304428.

8752 **2.** Peate M, Meiser B, Friedlander M, Zorbas H, Rovelli S, Sansom-Daly U, Sangster J, Hadzi-Pavlovic
8753 D, Hickey M. It's now or never: fertility-related knowledge, decision-making preferences, and treatment
8754 intentions in young women with breast cancer--an Australian fertility decision aid collaborative group
8755 study. J Clin Oncol.. 2011 May 1;29(13):1670-7. doi: 10.1200/JCO.2010.31.2462. Epub 2011 Mar 28.
8756 PubMed PMID: 21444865.

8757 **3.** Mersereau JE, Goodman LR, Deal AM, Gorman JR, Whitcomb BW, Su HI. To preserve or not to
8758 preserve: how difficult is the decision about fertility preservation? Cancer. 2013 Nov 15;119(22):4044-
8759 50. doi: 10.1002/cncr.28317. Epub 2013 Aug 26. PubMed PMID: 24037854; PubMed Central PMCID:
8760 PMC3935984.

8761

8762 **Search strategy**

8763 The searches were run on date, Aug 19, 2014. Pubmed Medline, Cochrane (Central and CDSR) ,
8764 CINAHL and PsycInfo were searched. Detailed search strings are given below in appendix. The
8765 searches were limited to 2011-2014, English and Dutch. Study types: systematic reviews, meta-
8766 analysis, (randomised) controlled trials and observational studies (comparative cohort studies).

8767

8768 **Search results**

8769 The Pubmed Medline search yielded 171 hits, while the search in CDSR yielded 0 hits, Cochrane
8770 Central 2 hits, PsycInfo 26 hits and CINAHL 146 hits.

8771 After merging the search files into one file and removal of the duplicates 290 records were screened
 8772 on title and abstract. Of these 270 were excluded and the most important reasons for exclusion were:
 8773 other patient population (no cancer), no comparison, abstract, other research question, narrative
 8774 review. Of the remaining 20 references (see table 1) the full text was retrieved. Table 1 shows
 8775 exclusion reasons. Table 2 shows the 2 included studies

8776

8777 Table 1. Excluded studies after full text review

#	Reference	In- or Exclusion and reason
1	Bastings L, Baysal O, Beerendonk CC, IntHout J, Traas MA, Verhaak CM, et al. Deciding about fertility preservation after specialist counselling. <i>Human reproduction (Oxford, England)</i> . 2014; 29: 1721-9.	Exclusion, no comparison group
2	Browne H, Nurudeen S, Armstrong A, Decherney A. Ethical and psychological considerations in fertility preservation counseling. <i>Cancer journal (Sudbury, Mass)</i> . 2008; 14: 340-2.	Editorial
3	Coleman SL, Grothey A. Should oncologists routinely discuss fertility preservation with cancer patients of childbearing age? <i>Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic</i> . 2011; 86: 6-7.	Editorial
4	Gardino SL, Emanuel LL. Choosing life when facing death: understanding fertility preservation decision-making for cancer patients. <i>Cancer treatment and research</i> . 2010; 156: 447-58.	Narrative review
5	Garvelink MM, Ter Kuile MM, Bakker RM, Geense WJ, Jenninga E, Louwe LA, et al. Women's experiences with information provision and deciding about fertility preservation in the Netherlands: 'satisfaction in general, but unmet needs'. <i>Health expectations : an international journal of public participation in health care and health policy</i> . 2013.	No comparison group
6	Garvelink MM, Ter Kuile MM, Louwe LA, Hilders CG, Stiggelbout AM. A Delphi consensus study among patients and clinicians in the Netherlands on the procedure of informing young breast cancer patients about Fertility Preservation. <i>Acta oncologica (Stockholm, Sweden)</i> . 2012; 51: 1062-9.	A qualitative study
7	Kim J, Deal AM, Balthazar U, Kondapalli LA, Gracia C, Mersereau JE. Fertility preservation consultation for women with cancer: are we helping patients make high-quality decisions? <i>Reproductive biomedicine online</i> . 2013; 27: 96-103.	No cancer patients

8	Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> . 2013; 31: 2500-10.	Not specific on FP counselling
9	Martinez F, Devesa M, Coroleu B, Tur R, Gonzalez C, Boada M, et al. Cancer and fertility preservation: Barcelona consensus meeting. <i>Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology</i> . 2013; 29: 285-91.	Overview of FP procedures
10	Mersereau JE, Goodman LR, Deal AM, Gorman JR, Whitcomb BW, Su HI. To preserve or not to preserve: how difficult is the decision about fertility preservation? <i>Cancer</i> . 2013; 119: 4044-50.	Study on FP counselling yes/no, but no stratification on FP provider.
11	Nawroth F. Fertility preservation consultation for women with cancer: are we helping patients make high quality decisions? <i>Reproductive biomedicine online</i> . 2013; 27: 29-30.	Commentary
12	Niemasik EE, Letourneau J, Dohan D, Katz A, Melisko M, Rugo H, et al. Patient perceptions of reproductive health counseling at the time of cancer diagnosis: a qualitative study of female California cancer survivors. <i>Journal of cancer survivorship : research and practice</i> . 2012; 6: 324-32.	Study on FP counselling yes/no, but no stratification on FP provider.
13	Peate M, Meiser B, Friedlander M, Zorbas H, Rovelli S, Sansom-Daly U, et al. It's now or never: fertility-related knowledge, decision-making preferences, and treatment intentions in young women with breast cancer--an Australian fertility decision aid collaborative group study. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> . 2011; 29: 1670-7.	Knowledge of FP, no comparison
14	Peate M, Meiser B, Hickey M, Friedlander M. The fertility-related concerns, needs and preferences of younger women with breast cancer: a systematic review. <i>Breast cancer research and treatment</i> . 2009; 116: 215-23.	Narrative review
15	Peddie VL, Porter MA, Barbour R, Culligan D, MacDonald G, King D, et al. Factors affecting decision making about fertility preservation after cancer diagnosis: a qualitative study. <i>BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology</i> . 2012; 119: 1049-57.	Qualitative study
16	Quinn GP, Murphy D, Knapp C, Stearsman DK, Bradley-Klug KL, Sawczyn K, et al. Who decides? <i>Decision</i>	Narrative review

	making and fertility preservation in teens with cancer: a review of the literature. The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine. 2011; 49: 337-46.	
17	Thewes B, Meiser B, Rickard J, Friedlander M. The fertility and menopause-related information needs of younger women" with a diagnosis of breast cancer: A qualitative study. "Psycho-oncology. 2003; 12: 500-11."	Qualitative study
18	Thewes B, Meiser B, Taylor A, Phillips KA, Pendlebury S, Capp A, et al. Fertility- and menopause-related information" needs of younger women with a diagnosis of early breast cancer. Journal of Clinical Oncology. "2005;" 23:00 5155-65.	Study on FP information needs

8778

8779 Table 2. included studies after full text review.

8	Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Katz A, Ai WZ, Chien AJ, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. Cancer. 2012; 118: 1710-7.	Include
14	Peate M, Meiser B, Cheah BC, Saunders C, Butow P, Thewes B, et al. Making hard choices easier: a prospective, multicentre study to assess the efficacy of a fertility-related decision aid in young women with early-stage breast cancer. British journal of cancer. 2012; 106: 1053-61.	Include

8780

8781 **Appendix**

8782 Search strategy

8783 Pubmed (19 aug 2014)

8784

8785 **PUBMED**

P	keywords	operator	Title (ti), abstract(ab) or textword (Tx)
1	"Neoplasms"[Mesh] or "neoplastic processes"[Mesh] or "neoplasm staging"[Mesh] or "neoplasm metastasis"	OR	Cancer*[TIAB] or tumor*[TIAB] or tumour*[TIAB] or carcinoma*[TIAB] or neoplasm*[TIAB] or lymphoma[TIAB] or melanoma[TIAB] or staging[TIAB] or neoplastic process*[TIAB] or non small cell[TIAB] or adenocarcinoma*[TIAB] or squamous cell[TIAB] or nslc

[Mesh]		[TIAB] or osteosarcoma*[TIAB]or phyllodes[TIAB] or cystosarcoma*[TIAB]or fibroadenoma*[TIAB] or non small cell[TIAB] or plasmacytoma*[TIAB] or myeloma[TIAB] or multiple myeloma[TIAB] or lymphoblastoma*[TIAB] or lymphocytoma*[TIAB] or lymphosarcoma*[TIAB] or immunocytoma[TIAB] or sarcoma*[TIAB] or hodgkin*[TIAB] or nonhodgkin[TIAB] or non hodgkin*[TIAB] or oncolog*[TIAB] or malignan*[TIAB] or carcino*[TIAB] or sarcoma*[TIAB] or leukemi*[TIAB] or lymphom*[TIAB]	
2	"Fertility preservation"[Mesh]	OR	Fertility preservation[TIAB]

8786

I	Keywords, Mesh	operator	Words in title (ti), abstract (ab)
	"Decision Making"[Mesh]	OR	decision making [tiab]
	"Decision Support Techniques"[Mesh]	OR	decision support [tiab]
	"Counseling"[Mesh]	OR	counseling [tiab]
	"Patient Education as Topic"[Mesh]		
	"Patient Participation"[Mesh]		
	"Conflict (Psychology)"[Mesh]		
	"Referral and Consultation"[Mesh]		

8787

8788 "Neoplasms"[Mesh] or "neoplastic processes"[Mesh] or "neoplasm staging"[Mesh] or "neoplasm
8789 metastasis" [Mesh] [2581685](#)

8790 Cancer*[TIAB] or tumor*[TIAB] or tumour*[TIAB] or carcinoma*[TIAB] or neoplasm*[TIAB] or
8791 lymphoma[TIAB] or melanoma[TIAB] or staging[TIAB] or neoplastic process*[TIAB] or non small
8792 cell[TIAB] or adenocarcinoma*[TIAB] or squamous cell[TIAB] or nslc [TIAB] or
8793 osteosarcoma*[TIAB]or phyllodes[TIAB] or cystosarcoma*[TIAB]or fibroadenoma*[TIAB] or non
8794 small cell[TIAB] or plasmacytoma*[TIAB] or myeloma[TIAB] or multiple myeloma[TIAB] or
8795 lymphoblastoma*[TIAB] or lymphocytoma*[TIAB] or lymphosarcoma*[TIAB] or
8796 immunocytoma[TIAB] or sarcoma*[TIAB] or hodgkin*[TIAB] or nonhodgkin[TIAB] or non
8797 hodgkin*[TIAB] or oncolog*[TIAB] or malignan*[TIAB] or carcino*[TIAB] or sarcoma*[TIAB] or
8798 leukemi*[TIAB] or lymphom*[TIAB] [2581685](#)

8799 (1) or (2) [3270462](#)

8800 "Fertility preservation"[Mesh] 594

8801 Fertility preservation[TIAB] 1224

8802 (4) or (5) 1550

- 8803 14. (3) and (6) 1183
- 8804 15. "Decision Making"[Mesh]
- 8805 16. decision making [tiab]
- 8806 17. "Decision Support Techniques"[Mesh]
- 8807 18. decision support [tiab]
- 8808 19. "Counseling"[Mesh]
- 8809 20. counseling [tiab]
- 8810 21. "Patient Education as Topic"[Mesh]
- 8811 22. "Patient Participation"[Mesh]
- 8812 23. "Conflict (Psychology)"[Mesh]
- 8813 24. "Referral and Consultation"[Mesh]
- 8814 25. (8) or (9) or (10) or (11) or (12) or (13) or (14) or (15) or (16) or (17) [467852](#)
- 8815 26. (7) AND (18) 177

8816

8817 Limit 1990-2014 Eng Ned: 171

8818

8819 **CINAHL (19 aug 2014)**

P	Keywords(major heading)	operator	Words in title (ti), abstract(ab) or textword(TX)
	(MH "Neoplasms+")	OR	TX Cancer* or TX tumor* or TX tumour* or TX carcinoma* or TX neoplasm* or TX lymphoma or TX melanoma or TX neoplastic process* or non small cell or adenocarcinoma* or squamous cell or nslc or TX osteosarcoma* or TX phyllodes or TX cystosarcoma* or TX fibroadenoma* or TX non small cell or TX plasmacytoma* or TX myeloma or TX multiple myeloma or TX lymphoblastoma* or TX lymphocytoma* or TX lymphosarcoma* or TX immunocytoma or TX sarcoma* or TX hodgkin* or TX nonhodgkin or TX non hodgkin* or TX oncolog* or TX malignan* or TX carcino* or TX sarcoma* or TX leukemi* or TX lymphom*
	MH Fertility	OR	TX fertility

8820

I	Keywords, major heading	Operator	Words in title (ti), abstract(ab) or textword (tx)
	MH Decision making	OR	TX Decision making or TX decision support techniques or TX decision aid
	MH Counselling	OR	TX counselling

- 8821
- 8822 13. (MH "Neoplasms+") 181439
- 8823 14. TX Cancer* or TX tumor* or TX tumour* or TX carcinoma* or TX neoplasm* or TX lymphoma
8824 or TX melanoma or TX neoplastic process* or non small cell or adenocarcinoma* or
8825 squamous cell or nslc or TX osteosarcoma* or TX phyllodes or TX cystosarcoma* or TX
8826 fibroadenoma* or TX non small cell or TX plasmacytoma* or TX myeloma or TX multiple
8827 myeloma or TX lymphoblastoma* or TX lymphocytoma* or TX lymphosarcoma* or TX
8828 immunocytoma or TX sarcoma* or TX hodgkin* or TX nonhodgkin or TX non hodgkin* or TX
8829 oncolog* or TX malignan* or TX carcino* or TX sarcoma* or TX leukemi* or TX lymphom*
8830 259,092
- 8831 15. (1) or (2) (267,370)
- 8832 16. MH Fertility 1,864
- 8833 17. TX fertility 4,813
- 8834 18. (4) or (5) 4,813
- 8835 19. (3) AND (6) 1234
- 8836 20. MH Decision making 19,332
- 8837 21. TX Decision making 64,447
- 8838 22. TX decision support techniques 1,586
- 8839 23. TX decision aid 701
- 8840 24. MH Counseling 13413
- 8841 25. TX counseling 32064
- 8842 26. (8) or (9) or (10) or (11) or (12) or (13) 95744
- 8843 27. (7) AND (14)
- 8844
- 8845 Result: 149
- 8846 Limit 1990-2014 Eng Ned: 146
- 8847
- 8848 **COCHRANE (Central and CDSR) (19 aug 2014)**

P	Keywords, Mesh	operator	Words in title (ti), abstract (ab) or textword (tx)
	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	OR	(Cancer* or tumor* or tumour* or carcinoma* or neoplasm* or lymphoma or melanoma or neoplastic process* or non small cell or adenocarcinoma* or squamous cell or nslc or osteosarcoma* or phyllodes or cystosarcoma* or fibroadenoma* or non small cell or plasmacytoma* or myeloma or multiple myeloma or lymphoblastoma* or lymphocytoma* or lymphosarcoma* or immunocytoma or sarcoma* or hodgkin* or nonhodgkin or non hodgkin* or oncolog* or malignan* or carcino* or sarcoma* or leukemi* or lymphom*):ti,ab
.	MeSH descriptor: [Fertility Preservation] explode all trees	OR	(fertility and preservation):ti,ab
	MeSH descriptor: [Fertility] explode all trees	OR	Fertility:ti,ab
I	Keywords, Mesh	operator	Words in title (ti), abstract (ab) or textword (tx)
	MeSH descriptor: [Decision Making] explode all trees	or	(decision and making):ti,ab or counseling:ti,ab
	MeSH descriptor: [Decision Support Techniques] explode all trees	OR	(Decision and aid):ti,ab or (decision and support and techniques):ti,ab

8850

8851

13. MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees

8852

8853

8854

8855

8856

8857

14. (Cancer* or tumor* or tumour* or carcinoma* or neoplasm* or lymphoma or melanoma or neoplastic process* or non small cell or adenocarcinoma* or squamous cell or nslc or osteosarcoma* or phyllodes or cystosarcoma* or fibroadenoma* or non small cell or plasmacytoma* or myeloma or multiple myeloma or lymphoblastoma* or lymphocytoma* or lymphosarcoma* or immunocytoma or sarcoma* or hodgkin* or nonhodgkin or non hodgkin* or oncolog* or malignan* or carcino* or sarcoma* or leukemi* or lymphom*):ti,ab

8858

15. (1) OR (2)

8859

16. MeSH descriptor: [Fertility Preservation] explode all trees

8860

17. (fertility and preservation):ti,ab

- 8861 18. MeSH descriptor: [Fertility] explode all trees
- 8862 19. Fertility:ti,ab
- 8863 20. (4) OR (5) OR (6) OR (7)
- 8864 21. (3) AND (8)
- 8865 22. MeSH descriptor: [Decision Making] explode all trees
- 8866 23. (decision and making):ti,ab
- 8867 24. counseling:ti,ab
- 8868 25. MeSH descriptor: [Decision Support Techniques] explode all trees
- 8869 26. (Decision and aid):ti,ab
- 8870 27. (decision and support and techniques):ti,ab
- 8871 28. (10) OR (11) OR (12) OR (13) OR (14) OR (15)
- 8872 29. (9) AND (16)
- 8873 30. Limit 1990-2014 Eng Dutch and Central and CDSR

8874 Results: (17) 2 hits

8875

8876 **PSYCINFO**

P	Keywords, Mesh	operator	Words in title (ti), abstract (ab) or textword (tx)
1	exp Neoplasms/	OR	cancer\$.ti,ab. or tumor\$.ti,ab. or tumour\$.ti,ab. or carcinoma\$.ti,ab. or neoplasm\$.ti,ab. or lymphoma.ti,ab. or melanoma.ti,ab. or staging.ti,ab. or neoplastic process\$.ti,ab. or non small cell.ti,ab. or (non adj small adj cell).ti,ab. or (non adj2 small adj2 cell).ti,ab. or (nonsmall adj2 cell).ti,ab. or adenocarcinoma\$.ti,ab. or squamous cell.ti,ab. or nsclc.ti,ab. or osteosarcoma\$.ti,ab. or phyllodes.ti,ab. or cystosarcoma\$.ti,ab. or fibroadenoma\$.ti,ab. or plasmacytoma\$.ti,ab. or myeloma.ti,ab. or lymphoblastoma\$.ti,ab. or lymphocytoma\$.ti,ab. or lymphosarcoma\$.ti,ab. or immunocytoma.ti,ab. or sarcoma\$.ti,ab. or hodgkin\$.ti,ab. or (nonhodgkin\$ or non hodgkin\$).ti,ab. or oncolog\$.ti,ab or malignan\$.ti,ab or carcino\$.ti,ab or sarcoma\$.ti,ab or leukemi\$.ti,ab or lymphom\$.ti,ab
2	exp Fertility/	OR	Fertility.mp

8877

8878

I	Keywords, Mesh	operator	Words in title (ti), abstract (ab) or textword (tx)

3	exp Decision Making/	OR	Decision making.mp or decision support techniques.mp. or decision aid.mp.
4	exp counselling/	or	Counselling.mp

8879

8880

1. exp Neoplasms/ 35113

8881

2. cancer\$.ti,ab. or tumor\$.ti,ab. or tumour\$.ti,ab. or carcinoma\$.ti,ab. or neoplasm\$.ti,ab. or

8882

lymphoma.ti,ab. or melanoma.ti,ab. or staging.ti,ab. or neoplastic process\$.ti,ab. or non small

8883

cell.ti,ab. or (non adj small adj cell).ti,ab. or (non adj2 small adj2 cell).ti,ab. or (nonsmall adj2

8884

cell).ti,ab. or adenocarcinoma\$.ti,ab. or squamous cell.ti,ab. or nsclc.ti,ab. or

8885

osteosarcoma\$.ti,ab. or phyllodes.ti,ab. or cystosarcoma\$.ti,ab. or fibroadenoma\$.ti,ab. or

8886

plasmacytoma\$.ti,ab. or myeloma.ti,ab. or lymphoblastoma\$.ti,ab. or lymphocytoma\$.ti,ab. or

8887

lymphosarcoma\$.ti,ab. or immunocytoma.ti,ab. or sarcoma\$.ti,ab. or hodgkin\$.ti,ab. or

8888

(nonhodgkin\$ or non hodgkin\$).ti,ab. or oncolog\$.ti,ab or malignan\$.ti,ab or carcino\$.ti,ab or

8889

sarcoma\$.ti,ab or leukemi\$.ti,ab or lymphom\$.ti,ab 56468

8890

3. (1) or (2) 58022

8891

4. exp Fertility/ 1623

8892

5. Fertility.mp 5353

8893

6. (4) or (5) 1650

8894

7. (3) and (6) 218

8895

8. exp Decision Making/ 66778

8896

9. Decision making.mp or decision support techniques.mp. or decision aid.mp. 79652

8897

10. exp counselling/ 66503

8898

11. Counseling.mp 80006

8899

12. (8) or (9) or (10) or (11) 187923

8900

13. (7) and (12) 29

8901

8902

Limit 1990-2014 Eng Ned 26

8903

8904

8905 **Evidencetabellen**

8906 **PICO 2**

8907 Uitgangsvraag: Zorgen GnRH analogen er voor dat bij vrouwen die chemotherapie moeten ondergaan vaker cyclusherstel (of een doorgaande
 8908 zwangerschap) optreedt dan wanneer er geen ovariële onderdrukking wordt toegepast?

8909 **SYSTEMATIC REVIEW**
 8910

I Study ID	II Method	III Patient characteristics	IV Intervention(s)	V Results patient relevant outcomes	VII Critical appraisal of review quality
<ul style="list-style-type: none"> [Sun 2014] 	<ul style="list-style-type: none"> Meta analysis All cancer National Natural Science Foundation, science and technology developing planning (of Jinan) Search date: Nov 2013 Searched databases: Medline, Cochrane Library, Embase CNKI, Warfang Included study designs: RCT's Number of included studies: 8 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: Premenopausal females <46 years of age undergoing gonadotoxic chemotherapy, the control group does not receive GnRHa, clear definition to evaluate ovarian function A priori patient characteristics: N=621 women, age range 12-46 	<p>GnRHa (triptorelin, goserelin, buserelin, dipherelin) Subcutaneous, intramuscular, or intranasal during chemotherapy (n=321)</p> <p>vs.</p> <p>No GnRHa during chemotherapy (n=300)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Resumed menstruation (critical; 8 studies): N=248/321 vs. 185/300 Risk ratio 1.25 (95%CI 0.99-1.58) Premature Ovarian Failure (POF; critical) (8 studies*): N=31/321 vs. 80/300 Risk ratio 0.45 (95% CI 0.22-0.92) Pregnancies (critical; 5 studies): 6/253 vs. 6/231 Risk ratio 0.93 (95% CI 0.33-2.61) <p>* definition varies : no menses within 12 months and post-menopausal FSH and E2, amenorrhea, no regular menses, early cessation of menstruation, FSH ≤ 20 mlu/ml.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Low risk of bias for systematic review No blinding possible
<ul style="list-style-type: none"> [Vitek 2014] 	<ul style="list-style-type: none"> Meta-analysis: breast cancer No CoI University of Rochester award number UL1 TR000042 from the National Center for Advancing Translational Sciences of the National Institutes of Health. Search date: March 2014 Searched databases: 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: Premenopausal women with breast cancer treated with chemotherapy who did not receive tamoxifen (no stratification for hormone receptor status) A Priori patient characteristics: premenopausal 	<p>GnRHa with chemotherapy (n=131)</p> <p>Vs.</p> <p>Chemotherapy (n=121)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Resumed menstruation at 12-24 months (critical; 4 studies): N=98/131 vs. 87/121 Risk ratio 1.47 (95% CI 0.60-3.62) Premature Ovarian Failure (POF; critical): Not reported Pregnancies (critical): Not reported 	<ul style="list-style-type: none"> High risk of bias, since quality of studies included was not assessed.

	PubMed, Scopus, Cochrane Trials Register, National Research Register. <ul style="list-style-type: none"> • Included study design: RCT's • Number of included studies: 5 of which 4 were included in met- analysis 	women, age range 18-45.			
--	--	-------------------------	--	--	--

8911
8912
8913

CNKI=China National Knowledge Infrastructure, RCT= randomized controlled trial, GnRHa= gonadotrophin-Releasing Hormone Agonist/analogue,

PRIMARY STUDIES

8914

Lymphoma

I Study ID	II Method	III Patient characteristics	IV Intervention(s)	V Results	VII Critical appraisal of study quality
<ul style="list-style-type: none"> • [Waxman 1987] 	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • No CoI • Did not mention single or multiple centre, England • N=17 • Follow up 3 years after completing treatment 	<ul style="list-style-type: none"> • Eligibility criteria, women between 17 and 46 years old with Hodgkin's disease • Patient characteristics: Mean age: 28.5 (17-34) vs. 25.9 (17-46); Mean follow up 2.3 (1.8-2.5) vs. 2.0 (1-2.5) 	GnRH: buserelin + chemotherapy (n=8) vs. Chemotherapy (n=9)	<ul style="list-style-type: none"> • Resumed menses (critical): 4/8 vs. 6/9 Risk Ratio 0.75 (95% CI 0.33-1.72) (from Sun et al) • Premature Ovarian Failure (POF; amenorrhea) (critical): 4/8 vs. 3/9 Risk ratio 1.50 (95% CI 0.47-4.76) (from Sun et al) • Pregnancies (critical): 0/8 vs. 1/10 Risk ratio 0.41 (95% 0.02-8.84) 	<ul style="list-style-type: none"> • No blinding possible, no clear allocation concealment, • Low number of events
<ul style="list-style-type: none"> • [Guiseppe 2007(4)] 	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • No CoI reported • Single center, Italy • N=29 • Follow up every 6 months after cessation of chemotherapy 	<ul style="list-style-type: none"> • Eligibility criteria: Cancer survivors previously affected Hodgkin Disease treated with the same standardized chemotherapeutic schedule. • Patient characteristics: mean age at observation: 26.7 ± 5.22 vs. 30.26 ± 8.71 	GnRHa (triptorellin monthly 3.25 mg or 11.25 depot every 3 months) +chemotherapy (n=14) Vs. Chemotherapy (n=15)	<ul style="list-style-type: none"> • Resumed menses (regular cycles); critical: 14/14 vs. 8/15 Risk Ratio 1.82 (95% CI 1.14-2.91) (from Cochrane meta-analysis(5)) • Premature Ovarian Failure (POF; no menses within 12 months)(critical): 0/14 vs. 7/15 Risk ratio 0.07 (95% CI 0.00-1.14) (from Cochrane meta-analysis(5)) • Pregnancies (critical): 0/14 vs. 2/15 	<ul style="list-style-type: none"> • Unclear allocation concealment, no blinding possible, unclear risk of incomplete outcome data • Low number of events

		(p= NS)		Risk ratio 0.21(95% CI 0.01-4.09) (from Cochrane meta-analysis (5))	
<ul style="list-style-type: none"> [Behringer 2010] 	<ul style="list-style-type: none"> RC T Funding Deutsche Krebshilfe, Kompetenznetz; Maligne Lymphome. No Col N=19 Follow up 18 months after therapy 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: Hodgkin Lymphoma at first diagnosis, history of a spontaneous menstrual cycle, no primary ovarian failure and follicle-stimulating hormone levels \leq 30U/l at baseline, age between 18 and 40 years Patient characteristics: mean age: 25.3 vs. 25.9 	<p>BEACOPP+ goserelin (n=10)</p> <p>Vs.</p> <p>BEACOPP+ oral contraceptive (Levonorgestrel+ethinylestradiol) (n=9)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Resumed menses: 7/10 vs. 3/9 Premature Ovarian Failure (POF): Not reported Pregnancies (critical): 0 pregnancies 	<ul style="list-style-type: none"> Study prematurely closed after interim analysis high risk of bias, no blinding possible, no clear allocation concealment, low number of events
<ul style="list-style-type: none"> [Demeestere 2013] 	<ul style="list-style-type: none"> RCT Fonds National de al Recherche Scientifique and unconditional grant from the Ipsen Pharmaceutical Group. 15 oncological centers in France Belgium an Italy N=129 July 2002-April 2010 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: premenopausal women between 18 and 45 years old and being treated for Hodgkin and no-Hodgkin lymphoma with alkylating agents A priori patient characteristics: mean age 25.57 vs. 27.27 Hodgkin lymphoma 24(53.3%) vs. 26 (66.7%), non-hodgkin lymphoma 21 (46.7%) vs. 13 (33.3%) 	<p>GnRHa triptorelin plus norethisterone in combination with chemotherapy (n=65)</p> <p>vs.</p> <p>Norethisterone alone in combination with chemotherapy (n=64)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Resumed menses (critical) Not reported Premature ovarian Failure (POF; FSH \geq 40 IU/L) after 1 year of follow up(critical): GnRHa group: 20% Control group: 19% p=1.00 Pregnancies (critical) N=2 in the GnRHa group during the follow up period 	<ul style="list-style-type: none"> High risk of bias, blinding not possible high drop out rate: n=20/65 (30.7%) in GnRHa group, n=25/64 (39%) in control group.

8915 BEACOPP = bleomycin, etoposide, Adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone; Col= conflict of interest, , GnRHa=
8916 gonadotrophin-Releasing Hormone Agonist/analogue, POF=premature Ovarian Failure, RCT=randomized controlled trial NS= not statistically significant
8917
8918
8919
8920

Breast cancer

I Study ID	II Method	III Patient characteristics	IV Intervention(s)	V Results	VII Critical appraisal of study quality
<ul style="list-style-type: none"> [Badawy 2009] 	<ul style="list-style-type: none"> RCT No CoI reported Single center, Mansura, Egypt N=80 Follow up 8 months after therapy 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: Unilateral adenocarcinoma of the breast and no metastasis and aged between 18 and 40. (no information on hormone receptor status) Patient characteristics: mean age 30 ± 3.51 vs. 29.2 ± 2.93 Parity 1.9 ± 0.32 vs. 1.6 ± 0.43 (p=0.04) Serum FSH (mIU/mL) 4.3 ± 1.11 vs. 5.7 ± 1.3 (p=0.04) Serum E₂ (pg/mL) 306 ± 21.22 vs. 344 ± 25.67 (p=0.03) 	<p>GnRHa + chemotherapy (n=39)</p> <p>Vs.</p> <p>Chemotherapy (n=39)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Resumed menses (critical) : 35/39 vs. 13/39 Risk ratio 2.69 (95% CI 1.71-4.25) Premature Ovarian Failure (POF; early cessation of menstruation, ovulation and increased serum FSH level)(critical): 4/39 (11.4%) vs. 21/39 (66.6%) p<0.001 Pregnancies (critical): Not reported 	<ul style="list-style-type: none"> Moderate risk of bias, no blinding possible, low number of events.
<ul style="list-style-type: none"> [Song 2013] 	<ul style="list-style-type: none"> RCT No CoI Single center N=183 Feb 2010 –March 2012 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: premenopausal patients between 18 and 45 years with proven histological stage I-III breast cancer. No history of prior chemotherapy or hormone therapy, no distant metastases or localized cancer relapse. No stratification on hormone receptor status. A priori characteristics: Mean age 42.1 vs. 40.3 Group comparability: tumor grade G1 12.4% vs. 4.3%, G2 33.7% vs. 50.0%, G3 	<p>Chemotherapy +leuprolide acetate (n=89)</p> <p>vs.</p> <p>Chemotherapy alone (n=94)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Resumed menses (critical) N=53/89 vs. n=39/94 (0.01<P<0.05) Median time to resumption was 9.2 months in CT+ leuprolide acetate group Median time to resumption was not reached in CT alone group Premature ovarian Failure (POF;critical) Not reported Pregnancies (critical): Not reported 	<ul style="list-style-type: none"> High risk of bias since allocation concealment is not clear, blinding not possible, high loss to follow up > 10%, low number of events

<ul style="list-style-type: none"> [Karimi-Zarchi 2014] 	<ul style="list-style-type: none"> RCT Col not reported One hospital in Iran N=42 2010-2011 	<p>53.9% vs. 45.7%</p> <ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: Negative ER/PR, primary stage of breast cancer, candidate for Cyclophosphamide Adriamycin, taxoter A priori characteristics: mean age of cases was 37±5 years (range 25-45) No data on group comparability 	<p>Chemotherapy (cyclophosphamide, Adriamycin, taxoter) + diphereline (n=21)</p> <p>vs.</p> <p>Chemotherapy alone (n=21)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Resumed menses (3 to 6 months) (critical) N= 19/21 (90.5%) vs. N=7/21 (33.3%) p<0.001 Premature Ovarian Failure (POF; critical) Not reported Pregnancies (critical): Not reported 	<ul style="list-style-type: none"> High risk of bias, unclear allocation concealment, no blinding, low number of events
<ul style="list-style-type: none"> [Moore 2015] 	<ul style="list-style-type: none"> RCT Col reported for four authors. Four centres N=257 2004/2011 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: Premenopausal women 18 to 49 years of age. Operable stage I to IIIA estrogen receptor (ER)–negative and progesterone-receptor (PR)–negative breast cancer A priori characteristics: median age of patients was:37.7 (range: 25.1–49.9) Stage of cancer of intervention vs. control: I: 22% vs. 28%, II: 52% vs. 46%, IIIA: 24% vs. 26%. 	<p>Chemotherapy plus Goserelin (N = 105)</p> <p>Vs.</p> <p>Chemotherapy Alone (N = 113)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Resumed menses: Not reported Ovarian failure (composite of menstrual status and FSH levels) <ul style="list-style-type: none"> N=5/66 vs. 15/69 (OR:0.30, 95%-CI:0.09 – 0.97). Pregnancies <ul style="list-style-type: none"> N=22/105 vs. 12/113 (OR:2.45, 95%-CI:1.09 – 5.51). 	<ul style="list-style-type: none"> High risk of bias due to unclear randomisation methods, unclear allocation concealment, no blinding, and high number of patients lost-to-follow up. In addition, difficult interpretation of results since the main outcomes are reported in composite outcomes (ovarian failure and ovarian dysfunction).

8921
8922
8923
8924
8925

Col= conflict of interest, ER/PR= Estrogen receptor/Progesteron receptor; GnRHa= gonadotrophin-Releasing Hormone Agonist/analogue, POF=premature Ovarian Failure, RCT=randomized controlled trial, NS= not statistically significant

8926
8927
8928
8929
8930

GRADE tabel

Zorgen GnRH analogen er voor dat bij vrouwen die chemotherapie moeten ondergaan vaker cyclusherstel (of een doorgaande zwangerschap) optreedt dan wanneer er geen ovariële onderdrukking wordt toegepast?

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Chemotherapy and GnRHs	Chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute		
All cancer												
Resumed menses- All cancer Sys Rev												
8 [Sun 2014]	randomised trials	serious ¹	serious ²	no serious indirectness	serious ³	none	248/321 (77.3%)	185/300 (61.7%)	RR 1.25 (0.99 to 1.58)	154 more per 1000 (from 6 fewer to 358 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Premature Ovarian Failure -All cancer Sys Rev												
8 [Sun 2014]	randomised trials	serious ^{1,4}	serious ⁵	no serious indirectness	serious ³	none	31/321 (9.7%)	80/300 (26.7%)	RR 0.45 (0.22 to 0.92)	147 fewer per 1000 (from 21 fewer to 208 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Pregnancies- All cancer Sys Rev												
5 [Sun 2014]	randomised trials	serious ¹	very serious ⁵	no serious indirectness	serious ³	none	6/253 (2.4%)	6/231 (2.6%)	RR 0.93 (0.33 to 2.61)	2 fewer per 1000 (from 17 fewer to 42 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Breast cancer												
Resumed menses- Breast cancer Sys Rev												

4 [Vitek 2014]	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	105/138 (76.1%)	93/127 (73.2%)	RR=1.47 (95% CI 0.60-3.62)	344 more per 1000 (from 293 fewer to 1000 more)	⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Resumed menses- Breast cancer RCT												
3 [Badawy 2009, Song 2013, Karimi-Zarchi 2014]	randomised trials	very serious ^{1,4}	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	Study 1 : 35/39 Study 2: 53/89 Study 3: 19/21	Study 1: 13/39 Study 2: 39/94 Study3: 7/21	1:RR=2.69(95% CI 1.71-4.25) 2:p<0.001 3:p<0.05		⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL
Premature Ovarian Failure- Breast Cancer Sys Rev												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Premature Ovarian Failure- Breast cancer RCT												
2: [Badawy 2009, Moore 2015]	randomised trials	Very serious ^{1,4,6,7}	no serious inconsistency	serious indirectness ⁸	serious ³	none	Study 1: 4/39 (10.3%) Study 2: 5/66	Study 1: 21/39 (53.8%) Study 2: 15/69	RR=0.19 (95% 0.07-0.50) OR=0.29 (95%-CI: 0.10-0.86)		⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL
Pregnancies- Breast cancer- Sys Rev												
0	No evidence available											CRITICAL
Pregnancies-Breast Cancer-RCT												
1: [Moore 2015]	Randomised trials	Very serious ^{1,4,6,7}	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	None	22/105	12/113	OR:0.44 (95%-CI:0.21-0.95)		⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL
Lymphoma												
Resumed menses-Lymphoma -RCT												
3: [Waxman 1987, Guiseppe 2007, Behringer 2010]	randomised trials	serious ^{1,4}	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	None	Study1: 4/8 Study 2: 14/14 Study 3: 7/10	Study1: 6/9 Study 2: 8/15 Study 3: 3/9	1: RR=0.75 (95% CI 0.33-1.72) 2: 1.82 (95% CI 1.14-2.91) 3: no p value reported		⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL

Premature Ovarian Failure-Lymphoma-RCT											
3: [Waxman 1987, Guiseppe 2007, Demeestere 2013]	randomised trials	serious ^{1,4}	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	Study 1: 4/8 Study 2: 0/14 Study 3: 20%	Study 1: 3/9 Study 2: 7/15 Study 3: 19%	1: RR=1.50 (95% 0.47-4.76) 2: RR=0.07 (95% CI 0.00-1.14) 3: p=1.00	⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Pregnancies- Lymphoma- RCT											
3: [Waxman 1987, Guiseppe 2007, Demeestere 2013]	randomised trials	very serious ^{1,6}	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	Study 1: 0/8 Study 2: 0/14 Study 3: 2/65	Study 1: 1/10 Study 2: 2/15 Study 3: 0/64	1: RR=0.41 (95% CI 0.02-8.84) 2: RR=0.21 (0.01-4.09) 3: no p value reported	⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL

8931
8932

¹ blinding not possible ² Heterogeneity I²> 75% ³ low number of events ⁴ unclear allocation concealment ⁵ All cancers together ⁶ High drop out rate ⁷ Unclear randomisation methods ⁸ Use of composite outcome

CONCEPT

8933 References

1. Sun X, Dongol S, Jiang J, Kong B. Protection of ovarian function by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *International journal of oncology*. 2014;44(4):1335-40.
2. Vitek WS, Shayne M, Hoeger K, Han Y, Messing S, Fung C. Gonadotropin-releasing hormone agonists for the preservation of ovarian function among women with breast cancer who did not use tamoxifen after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2014.
3. Waxman JH, Ahmed R, Smith D, Wrigley PF, Gregory W, Shalet S, et al. Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1987;19(2):159-62.
4. Giuseppe L, Attilio G, Edoardo DN, Loredana G, Cristina L, Vincenzo L. Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease (HD). *Hematology*. 2007;12(2):141-7.
5. Chen H, Li J, Cui T, Hu L. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(11):Cd008018.
6. Behringer K, Wildt L, Mueller H, Mattle V, Ganitis P, van den Hoonaard B, et al. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21(10):2052-60.
7. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Gaillard I, Zachee P, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian failure in patients with lymphoma: 1-year follow-up of a prospective randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(7):903-9.
8. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertility and sterility*. 2009;91(3):694-7.
9. Song G, Gao H, Yuan Z. Effect of leuprolide acetate on ovarian function after cyclophosphamide-doxorubicin-based chemotherapy in premenopausal patients with breast cancer: results from a phase II randomized trial. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2013;30(3):667.
10. Karimi-Zarchi M, Forat-Yazdi M, Vafaeenasab MR, Nakhaie-Moghadam M, Miratashi-Yazdi A, Teimoori S, et al. Evaluation of the effect of GnRH agonist on menstrual reverse in breast cancer cases treated with cyclophosphamide. *European journal of gynaecological oncology*. 2014;35(1):59-61.
11. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2015;372(10):923-32.

8934

8935

8936

PICO 3

8937

Uitgangsvraag : Geeft shared decision making met een fertilitesspecialist/psychologische ondersteuning minder spijt bij vrouwen die oncologische behandeling moet ondergaan en die gecounseld worden over fertilitetspreservatie?

8938

8939

8940

TREATMENT

8941

PRIMARY STUDIES

I Study ID	II Method	III Patient characteristics	IV Intervention(s)	V Results	VII Critical appraisal of study quality
<ul style="list-style-type: none"> Reference 	<ul style="list-style-type: none"> Design Source of funding Setting Sample size Duration 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria A priori patient characteristics Group comparability 	<ul style="list-style-type: none"> Intervention(s) Comparator(s) 	<ul style="list-style-type: none"> Effect size 	<ul style="list-style-type: none"> Risk of bias
<ul style="list-style-type: none"> [Letourneau 2012] 	<ul style="list-style-type: none"> Retrospective survey No CoI California, USA Sample size n=545 Survey was in 2010 Quality of Life was assessed with 3 validated scales: Decision Regret Scale (DRS), the satisfaction with Life Scale (SWLS), and the brief World Health Organisation QoL questionnaire 	<ul style="list-style-type: none"> Women of reproductive age (age at diagnosis 18-40) from the cancer registry who had a history of leukemia, Hodgkin disease, non-Hodgkin lymphoma, breast cancer, or gastrointestinal cancer Women were diagnosed with cancer between 1993 and 2007 A priori patient 	<p>Counseling oncology alone (n=505)</p> <p>vs.</p> <p>Counseling oncology team and fertility specialist (n=40)</p>	<p><u>Decisional regret score</u></p> <p>Whether patients regretted their decision to undergo (or not undergo) FP (5-item scale), higher score, higher regret.</p> <p>Oncology alone (n=505) mean score 11.0 ± 5.0</p> <p>Oncology team and FS (n=40) mean score 8.4 ± 4.4 (p<0.0001)</p> <p><u>Decisional conflict</u></p> <p>Not reported</p>	<ul style="list-style-type: none"> High risk of bias Retrospective survey Recall bias: Retrospective completion of the questionnaires Selection bias: a significant proportion of eligible participants were not reached Not all confounding factors could be controlled for status regarding current disease state.

		<p>characteristics: not reported for the two groups</p> <ul style="list-style-type: none"> Group comparability: not reported for the two groups 			
<ul style="list-style-type: none"> [Peate 2012] 	<ul style="list-style-type: none"> Non-randomized trial No Col Australia Sample size n=120 (participants who completed at least one questionnaire) 2006 to 2009 Questionnaires: <ul style="list-style-type: none"> - 10-item low literacy version of the Decisional Conflict scale [3] - 5-item Decision regret scale[4] 	<ul style="list-style-type: none"> Women 18-40 years of age, diagnosed with invasive breast cancer, proficient in English, pre-menopausal at time of diagnosis, not yet havinf commenced adjuvant therapy, interest in having a child A priori characteristics: mean age 33.8 vs. 32.3; parity 36.1 vs. 25.0 There were no significant differences in demographics 	<p>Decision aid (DA) vs. Usual care (UC)</p>	<p><u>Decisional regret scale : fertility</u> High score more regret (5-item scale)</p> <p>DA 1 mo f-up mean score: 24.4 (sd 19.0) n=43 UC 1 mo f-up mean score: 19.7 (sd 18.9) n=61 p=0.16 after adjustment for education</p> <p>DA 12 mo f-up mean score: 45.8 (sd 8.97) n=32 UC 12 mo f-up mean score: 49.1 (sd 8.24) n=57 p=0.03 after adjustment for education</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Decisional conflict scale</u> Score>37.5 indicate high decisional conflict DA baseline mean score: 51.6 (sd 32.8) n=44 UC baseline mean score: 47.2 (sd 31.0) n=70 <p>DA 1 mo f-up mean score: 16.6 (sd 26.5) n=45 UC 1 mo f-up mean score: 23.1 (sd 30.6) n=64</p> <p>DA 12 mo f-up mean score: 14.7 (sd 23.7) n=34 UC 12 mo f-up mean socre: 29.3 (30.7) n=58</p> <p>Ongecorrigeerde $\beta=1.43$ (p=0.007)</p>	<ul style="list-style-type: none"> High risk of bias since no randomisation, before and after comparison, high loss to follow up and blinding was not possible

8942 Col= conflict of interest, DA= decision Aid, FS=fertility specialist; FP= fertility preservation, UC=usual Care

8943

8944 **Question:** Should Decision Aid/fertility Specialist vs. Usual Care be used in women with cancer aged 18-40?

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Decision Aid/fertility Specialist	Usual Care	Relative (95% CI)	Absolute		
Decisional Regret Score (measured with: 5-item scale ; range of scores: 5-25; Better indicated by lower values)												
1 [Letourneau 2012]	observational studies	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	40	505	-	Oncology alone (n=505) mean score 11.0 ± 5.0 Oncology team and FS (n=40) mean score 8.4 ± 4.4 (p<0.0001)	⊕000 VERY LOW	
Decisional Conflict												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		
Decisional Regret Scale - 1 month follow up (measured with: 5-item scale to quantify fertility treatment decisions ; range of scores: 0-100; Better indicated by lower values)												
1 [Peate 2012]	Non-randomised trials	very serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	43	61	-	DA mean score: 24.4 (sd 19.0) UC mean score: 19.7 (sd 18.9) p=0.16 after adjustment for education	⊕000 VERY LOW	
Decisional Regret Scale- 12 months follow up (measured with: 5-item scale to quantify fertility treatment decisions ; range of scores: 0-100; Better indicated by lower values)												
1 [Peate 2012]	Non-randomised trials	very serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	32	57	-	DA mean score: 45.8 (sd 8.97) UC mean score: 49.1 (sd 8.24) p=0.03 after adjustment for education	⊕000 VERY LOW	
Decisional Conflict Scale RCT Baseline (measured with: 10-item low literacy version (regarding different fertility treatments); range of scores: 0-100; Better indicated by lower values)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Decision Aid/fertility Specialist	Usual Care	Relative (95% CI)	Absolute		
1 [Peate 2012]	Non-randomised trials	very serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	44	70	-	DA mean score: 51.6 (sd 32.8) UC mean score: 47.2 (sd 31.0)	⊕000 VERY LOW	
Decisional Conflict Scale RCT - 1 month Follow up (measured with: 10-item low literacy version (regarding different fertility treatments); range of scores: 0-100; Better indicated by lower values)												
1 [Peate 2012]	Non-randomised trials	very serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	45	64	-	DA mean score: 16.6 (sd 26.5) UC mean score: 23.1 (sd 30.6)	⊕000 VERY LOW	
Decisional Conflict Scale RCT 12 month follow up (measured with: 10-item low literacy version (regarding different fertility treatments); range of scores: 0-100; Better indicated by lower values)												
1 [Peate 2012]	Non-randomised trials	very serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	34	58	-	DA mean score: 14.7 (sd 23.7) UC mean score: 29.3 (30.7)	⊕000 VERY LOW	

8945 ¹ Retrospective survey, recall bias and selection bias, since a significant proportion of eligible participants were not reached

8946 ² low number of participants

8947 ³ non randomized trial, high loss to follow up, no blinding possible

8948

- [1] Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Katz A, Ai WZ, Chien AJ, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer*. 2012; 118: 1710-7.
- [2] Peate M, Meiser B, Cheah BC, Saunders C, Butow P, Thewes B, et al. Making hard choices easier: a prospective, multicentre study to assess the efficacy of a fertility-related decision aid in young women with early-stage breast cancer. *British journal of cancer*. 2012; 106: 1053-61.
- [3] O'Connor AM. Validation of a decisional conflict scale. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 1995; 15: 25-30.
- [4] Brehaut JC, O'Connor AM, Wood TJ, Hack TF, Siminoff L, Gordon E, et al. Validation of a decision regret scale. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2003; 23: 281-92.

8949

8950

8951

CONCEPT