

## **Richtlijn Cryopreservatie van zaadcellen bij oncologiepatiënten**

IKR, juli 2010

IKR-projectgroep Cryopreservatie van zaadcellen

Integraal Kankercentrum Rotterdam

Postbus 289

3000 AG Rotterdam

(010) 440 58 00

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch of mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder schriftelijke toestemming van het Integraal Kankercentrum Rotterdam.

## Voorwoord

Het Erasmus MC heeft sinds 1982 een semenbank. Tot 1 juli 1996 bevatte deze bank voornamelijk sperma van donoren ten behoeve van donorinseminatie. In augustus 1998 werd de semenbank organisatorisch ondergebracht bij de sector Andrologie en is er gestart met het opzetten van een semenbank voor patiënten die een oncologische behandeling moeten ondergaan en daarmee het risico lopen verminderd vruchtbaar of zelfs onvruchtbaar te worden.

De huidige semenbank voldoet volledig aan alle wettelijke eisen die worden gesteld in het Landelijk protocol voor de semenbank. Centraal staat de man, die vanwege een maligne aandoening een behandeling wordt voorgesteld die tijdelijke of zelfs blijvende schade aan de voortplantingfuncties kan aanrichten.

Cryopreservatie van zaadcellen voordat de behandeling plaatsvindt, biedt de patiënt de mogelijkheid om bij later gebleken verminderde vruchtbaarheid gebruik te maken van de ingevroren zaadcellen voor geassisteerde voortplantingstechnieken.

Het besef dat de voorlichting en de zorg voor de patiënt met een maligne aandoening voor wat betreft zijn voortplantingsfuncties verbeterd kan worden heeft ertoe geleid dat in 2004 een IKR-projectgroep Semen-cryopreservatie is opgericht. Deze projectgroep bestond uit leden van het IKR-netwerk Interne en Hematoc oncologie en medewerkers van de sector Andrologie van het Voortplantingscentrum van het Erasmus MC. Het resultaat van de werkzaamheden van deze projectgroep heeft geleid tot de 'Richtlijn Semencryopreservatie bij oncologiepatiënten 2005'.

In maart 2010 is een nieuwe samenstelling van de projectgroep eenmalig bijeengekomen om de richtlijn te herzien. In juli is de revisie afgerond. Hierbij is ook de titel van de richtlijn gewijzigd: 'Richtlijn Cryopreservatie van zaadcellen 2010'. De richtlijn draagt bij aan een effectief en efficiënt gebruik van de mogelijkheden om zaadcellen in te vriezen van oncologische patiënten uit de IKR-regio.

## **Inhoudsopgave**

Voorwoord	3
Inleiding	5
Cryopreservatie bij oncologische patiënten: indicatie en logistiek	7
Referenties en overige literatuurverwijzingen	13
Definities en termen	14
Samenstelling projectgroep 2005 en 2010	15
Procedure ontwikkeling en evaluatie richtlijn	16

## **Bijlagen**

- I Verwijsbrief voor afdeling Andrologie Erasmus MC
- II Stroomdiagram

## Inleiding

---

Het is goede zorg om mannen bij wie kanker is gediagnosticeerd cryopreservatie van hun sperma aan te bieden om zo de kans op nageslacht, en daarmee mogelijk de kwaliteit van leven, na de behandeling te verhogen [1,2]. De kans op nageslacht met gebruikmaking van ingevroren zaadcellen is aanzienlijk dankzij moderne vormen van geassisteerde voortplanting, zoals IVF en ICSI [3,4].

Ook de behandeling van kanker op jeugdige leeftijd kan aanzienlijke gevolgen voor de fertiliteit hebben [5]. Cryopreservatie van zaadcellen is voor deze jonge patiënten tot nu toe nog steeds de enige mogelijkheid om hun toekomstige voortplanting mogelijk te maken. Het begin van de spermatogenese is afhankelijk van de seksuele ontwikkeling van de jongen tijdens de puberteit. Het is nog niet concreet aan te geven vanaf welke kalenderleeftijd er zaadcelproductie is en cryopreservatie kan worden aangeboden [6]. Momenteel wordt dit aangeboden vanaf de leeftijd van 12 jaar.

Het merendeel van de patiënten die voor cryopreservatie naar de afdeling Andrologie van het Erasmus MC verwezen wordt, komt uit de IKR-regio. Het is onduidelijk of aan alle patiënten uit de regio die voor cryopreservatie in aanmerking komen daadwerkelijk de gelegenheid wordt geboden hier gebruik van te maken. Met deze richtlijn hopen wij de voorlichting aan artsen en patiënten zo goed mogelijk te maken zodat optimaal gebruik kan worden gemaakt van de semenbank van het Erasmus MC.

Met deze richtlijn willen wij duidelijkheid geven over de indicaties voor het invriezen van sperma, de procedure voor de man die binnenkort een vruchtbaarheids-beperkende behandeling moet ondergaan, het gebruik van het sperma nadat de behandeling klaar is, de bewaarovereenkomst en de kansen op een succesvolle behandeling later met het ingevroren sperma. Een goede voorbereiding en informatievoorziening vergroten de kans op een weloverwogen keuze en daarmee ook op succesvol invriezen van zaadcellen.

Zaadcellen moeten, bij hoge voorkeur, ingevroren worden voordat de behandeling begint. Dit betekent dat cryopreservatie ter sprake moet worden gebracht en worden uitgevoerd in de vaak korte periode tussen diagnose en behandeling. De behandelend arts is als eerste verantwoordelijk voor het informeren van de patiënt over de mogelijkheid zijn sperma te laten invriezen. Het ter sprake brengen van cryopreservatie betekent dat de patiënt nog voordat de behandeling van zijn maligniteit start over zijn toekomstige kindwens moet nadenken terwijl het heden vaak nog zo onzeker is. Daarnaast kan er een drempel zijn bij zowel de arts als bij de patiënt om over seksualiteit en vruchtbaarheid te spreken. De patiënt moet vervolgens, als hij beslist zijn zaadcellen te laten invriezen, de veelal niet gemakkelijke gang naar de polikliniek Andrologie maken om daar zijn zaad te produceren. Enerzijds kan het gevoelig liggen om het invriezen van zaadcellen ter sprake te brengen - anderzijds is onvruchtbaarheid na de behandeling vaak een bron van verdriet die door het tijdig invriezen eventueel voorkomen kan worden. Uit literatuur blijkt dat een patiënt een gesprek met zijn behandelaar over het invriezen van zaadcellen positief kan ervaren; *de dokter heeft het over mijn leven na de kanker, er is kans op herstel, hoop voor de toekomst*. Voorlichting over het effect van oncologische behandeling op de toekomstige vruchtbaarheid en de mogelijkheden van cryopreservatie van sperma is een noodzaak geworden [7].

Cryopreservatie van zaadcellen kan in de IKR-regio plaatsvinden op de polikliniek Andrologie, onderdeel van het voortplantingscentrum van het Erasmus MC. Om de patiënt goed van dienst te kunnen zijn, is het belangrijk dat de artsen van de sector Andrologie goed geïnformeerd zijn over de aard van de ziekte van de patiënt, het verloop tot nu toe, de prognose van de patiënt, de voorgestelde behandelingen en wie de behandelend arts is. Een korte verwijfsbrief is dan ook bij dit document opgenomen. In twijfelgevallen is overleg altijd aan te bevelen met de artsen van de Andrologie.

Om de leesbaarheid van dit document te vergroten, zijn algemeen bekende afkortingen niet volledig uitgeschreven in de tekst. Een volledige lijst van definities en termen vindt u op bladzijde 14 van dit document.

## **Cryopreservatie bij oncologische patiënten**

---

### **I n d i c a t i e**

Indicatie voor het invriezen van zaadcellen is een (mogelijke) kinderwens na een vruchtbaarheidsbeïnvloedende behandeling. Meestal zal het hierbij gaan om een behandeling van kanker, soms wordt chemotherapie of bestraling ook gegeven voor een chronische niet-maligne ziekte. Ook kan een operatie vanwege kanker de vruchtbaarheid nadelig beïnvloeden en kan dat een reden zijn om voorafgaande aan de ingreep sperma te laten invriezen.

Of een man te maken zal krijgen met vruchtbaarheidsproblemen na de oncologische behandeling, is afhankelijk van het type maligniteit en van (de intensiteit van) de behandelingen die nodig zijn voor genezing. Ook bij een kleine kans op overleving is toch te overwegen de mogelijkheid van cryopreservatie te bespreken.

Patiënten die besmet zijn met het hepatitis B- of C-virus of die HIV-positief zijn kunnen ook hun zaadcellen laten invriezen. Het is echter niet zeker of de zaadcellen later gebruikt zullen worden. In geselecteerde gevallen kan geassisteerde voortplanting plaatsvinden met geïnfecteerd semen, omdat soms bij IVF het risico van besmetting van moeder en/of kind sterk gereduceerd kan worden.

### **Leeftijd tijdens de behandeling**

Iedere man in de vruchtbare leeftijd, d.w.z. vanaf 12 jaar, komt in principe in aanmerking voor cryopreservatie van zaadcellen. Bij jongens tussen de 12 en 16 jaar is niet altijd te voorspellen of er al zaadcelproductie is. In het Erasmus MC-Sophia wordt cryopreservatie besproken met jongens die al (nachtelijke) zaadlozingen hebben gehad. Als de jongen kan en wil masturberen voor de opvang van het sperma verdient dat de voorkeur. In andere gevallen is het met behulp van elektrostimulatie mogelijk een zaadlozing op te wekken bij jongens die dit (nog) niet door masturbatie kunnen. Bij deze methode wordt met behulp van elektrische stimulatie van de prostaat en zaadblaasjes via een rectale probe, een zaadlozing verkregen. Dit lukt alleen in narcose, maar kan gecombineerd worden met bijvoorbeeld het inbrengen van een port-a-cath catheter voorafgaande aan de start van de chemotherapie, waarvoor ook narcose noodzakelijk is. Als elektrostimulatie geen zaadcellen oplevert, zou testiculaire sperma-extractie (TESE) een mogelijke laatste optie zijn om zaadcellen te verkrijgen. In de toekomst zal het waarschijnlijk ook mogelijk zijn om germinale stamcellen te isoleren uit een testisbiopsie, vervolgens in kweek te brengen en in een later stadium te transplanteren in de testis van de patiënt, de zogenaamde stamceltransplantatie [8].

### **Type kanker**

Van enkele maligniteiten is bekend dat de testiculaire functie voor aanvang van de behandeling al gestoord is. Dit is beschreven bij de ziekte van Hodgkin, testistumoren en acute leukemie [9]. In de verschillende studies werd bij 36% tot 71% van de patiënten met de ziekte van Hodgkin voor aanvang van de behandeling afwijkende zaadcellen gevonden, zowel wat betreft aantal, vorm en beweeglijkheid van de zaadcellen. De pathofysiologie van de gonadale dysfunctie bij de verschillende kankersoorten is onduidelijk.

## Behandeling

### Chemotherapeutica

Chemotherapeutica geven in het algemeen meer schade aan de spermatogenese dan aan de testosteronproductie door de cellen van Leydig. De hoge mitotische en meiotische activiteit van het kiemepitheel maakt dat de spermatogenese gevoelig is voor de toxische effecten van chemotherapie. De ernst van de schade aan de spermatogenese is afhankelijk van:

- a) het type chemotherapeutikum
- c) de cumulatieve dosis van een chemotherapeutikum [10].

De meest toxische chemotherapeutica voor de fertiliteit van de man zijn de alkylerende middelen, zoals cyclofosfamide, ifosfamide, chloorambucil, busulfan, procarbazine en cisplatin. Niet-alkylerende stoffen hebben een beperkt negatief effect dat meestal reversibel is (methotrexate, doxorubicine, 5-FU, fludarabine, taxanen, bleomycine en etoposide [11,12,13, 14].

Tabel 1. Het risico van verschillende chemotherapeutica voor verstoring van de spermatogenese (naar Wallace WH *et.al.* Lancet oncology 2005 209-218, 3)

Hoog risico	Gemiddeld risico	Laag risico
Cyclophosphamide	Cisplatina	Vincristine
Ifosfamide	Carboplatin	Methotrexate
Chlormethine	Doxorubicin	Dactinomycine
Busulfan	BEP	Bleomycine
Melphalan	ABVD	Mercaptopurine
Procarbazine		Vinblastine
Dacarbazine		
Chlorambucil		
MOPP		

MOPP = stikstof-Mostert, Oncovin (vincristine), Procarbazine, Prednison

BEP = bleomycine, etoposide, cisplatina

ABVD = adriamycine, bleomycine, vinblastine, dacarbazine

### Cyclofosfamide

Gonadale toxiciteit begint bij een cumulatieve dosis van 100 mg/kg bij volwassenen (200 tot 300 mg/kg prepuberaal). Herstel van de spermatogenese treedt in 70% van de patiënten op bij een cumulatieve dosis van minder dan 7,5 gram/m<sup>2</sup>, vergeleken met 10% bij een hogere dosis [15].

### Chloorambucil

Een cumulatieve dosis van boven de 400 mg geeft irreversibele schade aan de spermatogenese [16].

### Cisplatin

Na een cumulatieve dosis van 300-400 mg/m<sup>2</sup> (3 respectievelijk 4 kuren BEP of EP) treedt doorgaans herstel op van de spermatogenese. Boven de 400 mg/m<sup>2</sup> is het herstel minder voorspelbaar [17].

### Procarbazine

Uit dierproeven en behandeling van patiënten met de ziekte van Hodgkin is gebleken dat dit middel zeer toxisch is voor de gonaden [18].



Van veel middelen is niet exact de cumulatief toxische dosis voor de spermatogenese bekend. Het is vanzelfsprekend dat er geen tot weinig onderzoek verricht is waarbij een chemotherapeuticum als single-agent is gegeven vergeleken met een placebo.

#### Radiotherapie

Zowel bij totale lichaamsbestraling als bestraling in het bekkengebied is cryopreservatie van zaadcellen aan te raden.

#### Chirurgie

In incidentele gevallen is voorafgaand aan chirurgie cryopreservatie van zaadcellen geïndiceerd, bijvoorbeeld bij een (radicale) orchidectomie en bij retroperitoneale lymfeklierdissecties voor testistumoren en bij radicale (cysto-)prostatectomie als er nog kinderwens is in de toekomst.

#### **Contra-indicaties**

Er zijn geen absolute contra-indicaties tegen cryopreservatie van zaadcellen: soms zijn er wel morele overwegingen om af te zien van de procedure (zie ook: **Gebruik van de ingevroren zaadcellen**, pagina 11).

## **Logistiek**

Het sperma wordt bij voorkeur ingevroren zo snel mogelijk nadat de diagnose kanker is gesteld en vóórdat met de chirurgie, chemo- of radiotherapie begonnen wordt. Na aanvang van de chemokuur of bestraling, bestaat er een verhoogde kans op genetische schade aan de zaadcellen en kan de zaadkwaliteit snel teruglopen. Het is raadzaam om meer dan één zaadmonster te laten invriezen om over voldoende materiaal te beschikken en later meerdere behandelingen mogelijk te maken. Idealiter wordt de patiënt gevraagd met tussenpozen van twee à drie dagen meerdere porties in te leveren, afhankelijk van de kwaliteit van het zaad en de noodzaak voor een snelle start van de therapie. Indien op korte termijn moet worden begonnen met de behandeling kan er ook met één zaadlozing worden volstaan. Incidenteel, en uitsluitend in overleg met de behandelaar, kan soms de behandeling wat uitgesteld worden om alsnog zaadcellen te kunnen invriezen.

#### **Introductiegesprek**

Zoals eerder besproken kan het ter sprake brengen van het invriezen van zaadcellen bij jongens en mannen die net te horen hebben gekregen dat zij kanker hebben belastend zijn, zowel voor de patiënt als voor de behandelend arts. Omdat zaadcellen bij voorkeur ingevroren moeten worden vóórdat de behandeling begint, moeten de patiënten diverse lastige beslissingen nemen in een korte periode waarin zij net geconfronteerd zijn met hun ziekte. Daarnaast is in een aantal culturen masturbatie ongebruikelijk. Dit moet echter geen belemmering zijn om toch cryopreservatie van zaadcellen te bespreken - het kan wel een reden zijn waarom sommige patiënten het weigeren. Ook een geloofsovertuiging kan van invloed zijn; morele bezwaren tegen (bepaalde vormen van) geassisteerde voortplanting kunnen hierbij een rol spelen. Naast geloofsovertuiging speelt soms angst om de ziekte door te geven aan het nageslacht. Tot slot kunnen erectie- of ejaculatiestoornissen patiënten doen besluiten af te zien van cryopreservatie van zaadcellen. Het is altijd verstandig om dóór te vragen naar de reden van de patiënt om niet in te gaan op het aanbod van cryopreservatie van zijn zaadcellen:

soms spelen angsten of schaamte een grote rol die maar beter bespreekbaar gemaakt kunnen worden. Om de keuze voor de patiënten te vergemakkelijken en om de stap naar de afdeling Andrologie minder beladen te maken, is het voor de patiënten zinvol om te weten wat hij op de afdeling kan verwachten en om de informatiefolder van tevoren uitgereikt te krijgen. (Patiënteninformatiefolders volwassenen en adolescenten: zie bladzijde 12.)

### **Aanmelding**

De patiënt wordt op de polikliniek Andrologie van het Voortplantingscentrum van het Erasmus MC aangemeld via de behandelend specialist of arts-assistent. Dit kan telefonisch van maandag tot en met vrijdag van 8.00 tot 12.00 uur: 010 703 57 67. Een verzoek tot aanmelden kan ook via e-mail:

[andrologie.lab@erasmusmc.nl](mailto:andrologie.lab@erasmusmc.nl), waarbij er dan op korte termijn contact wordt opgenomen met de verwijzend arts. Buiten kantoor tijden is spoedoverleg altijd mogelijk via de dienstdoende uroloog (010 704 0 704, zoemer andrologie/uroloog). Bij telefonische aanmelding ontvangen wij graag de naam en geboortedatum van de patiënt, de indicatie voor cryopreservatie en - indien al bekend - het soort en type oncologische behandeling. Bij ernstig zieke patiënten graag overleggen over de mogelijkheid tot produceren op de verpleegafdeling of thuis. De zaadcellen moeten worden verzameld in een speciaal daarvoor bestemde potje, dat te verkrijgen is bij het Voortplantingscentrum.

Er wordt bij de aanmelding direct doorgegeven wanneer de patiënt zich kan melden op de polikliniek Andrologie voor het produceren van de zaadcellen en het intakegesprek. De patiënt neemt bij de eerste afspraak een door de specialist ingevulde verwijsbrief mee, waarop onder andere staat aangegeven wat de reden is voor cryopreservatie en wanneer de vruchtbaarheidsverminderende behandeling gaat beginnen (verwijsbrief: zie bijlage I, [iKNet](#) en Oncoline).

### **Produceren**

Na een korte uitleg van de procedure op de polikliniek Andrologie zal de patiënt gevraagd worden middels masturbatie het sperma op te vangen in het daarvoor bestemd potje. Op de polikliniek is een aantal speciale kamers beschikbaar waar de patiënt in alle rust en eventueel met behulp van visuele stimulatie het sperma kan produceren. Het thuis produceren is in uitzonderingsgevallen mogelijk, mits gebruik wordt gemaakt van het juiste potje voor de opvang en de zaadcellen binnen een uur op de polikliniek Andrologie kunnen zijn. Na een uur neemt de motiliteit van spermatozoa af, waardoor de kwaliteit (sterk) achteruit kan gaan.

### **Opslaan**

Direct na het produceren wordt het sperma onderzocht op de kwaliteit. De patiënt krijgt de uitslag binnen een uur te horen tijdens het gesprek met de arts. Vervolgens wordt zo snel mogelijk tot het invriezen overgegaan als er voldoende levende zaadcellen aanwezig zijn in het semen. In het gesprek met de arts van de polikliniek Andrologie worden bovendien de mogelijkheden besproken van geassisteerde voortplanting in de toekomst. In de 'Overeenkomst tot bewaarneming van sperma voor volwassenen' worden afspraken met betrekking tot het in bewaring houden van zaadcellen en het gebruik daarvan schriftelijk vastgelegd.

Het invriezen en in bewaring houden van zaadcellen gebeurt in speciaal daarvoor bestemde rietjes waar de gecodeerde personalia van de patiënt op vermeld worden. Deze rietjes worden in vaten met stikstof-damp (-196° C) bewaard. Het invriezen kan, ondanks de beste voorzorgsmaatregelen, leiden tot verlies van kwaliteit van de zaadcellen. Dit heeft dan consequenties voor de keuze van de geassisteerde voortplantingstechniek. Zo is voor inseminatie een hoge concentratie beweeglijke zaadcellen nodig. Aangezien de motiliteit van de zaadcellen na ontdooien kan afnemen met 25-75% wordt inseminatie met ingevroren zaadcellen in de praktijk weinig toegepast. Veelal wordt gebruik gemaakt van in vitro fertilisatie (IVF) of intracytoplasmatische sperma injectie (ICSI).

Indien het materiaal geschikt is voor cryopreservatie vindt bloedonderzoek plaats naar overdraagbare infectieziekten. Alle patiënten worden gescreend op aanwezigheid van de virussen HBV, HCV, HIV, CMV, HSV en op de aanwezigheid van lues en chlamydia.

De patiënt, de huisarts en de behandelend specialist krijgen binnen zes weken een standaard brief waarin wordt vermeld dat er zaadcellen zijn ingevroren.

### **Bewaarovereenkomst**

Voor cryopreservatie wordt een bewaarovereenkomst afgesloten tussen de patiënt en het Erasmus MC. De overeenkomst moet elke twee jaar verlengd worden. In principe vervalt de overeenkomst tot bewaring bij het overlijden van de patiënt. Indien gewenst door de patiënt kan bepaald worden dat na overlijden van de man de zaadcellen gedurende een periode van twee jaar worden bewaard voor het eventueel verwekken van een kind bij de partner, mits hij hiervoor schriftelijk toestemming heeft gegeven door de patiënt in een aparte verklaring.

### **Kosten**

Voor de bewaarneming worden initieel geen kosten in rekening gebracht bij de patiënt, dit staat ook vermeld in de bewaarovereenkomst. Twee jaar na het invriezen van het sperma wordt de patiënt gevraagd of hij het contract wil verlengen voor nog eens een periode van twee jaar. Indien hij dit wenst zal er een vergoeding berekend worden voor het ingevroren houden van het sperma. Het gaat hierbij om een geringe bijdrage in de kosten. De vergoeding wordt soms betaald door de zorgverzekeraar.

### **Vervolgafspraken**

Herstel van de spermatogenese is vaak al te meten na één jaar na de laatste oncologische behandeling en kan nog verbeteren tot vijf jaar na de laatste kuur. Het is niet te verwachten dat na deze periode er nog herstel van de vruchtbaarheid optreedt.

Vanaf een half jaar na de behandeling biedt het Erasmus MC aan de semenanalyse te herhalen. Afhankelijk van die uitslag kan de patiënt dan bepalen of hij zijn zaadcellen ingevroren wil houden.

Tot een jaar na de oncologische behandeling wordt anticonceptie geadviseerd in verband met mogelijke DNA-schade van de zaadcellen als gevolg van de chemotherapie of de bestraling. Met voortplantingstechnieken wordt meestal pas gestart twee jaar na de laatste oncologische behandeling: dan is een redelijk betrouwbare uitspraak te doen over de genezingskansen van de patiënt. In uitzonderingsgevallen kan eerder worden gestart met geassisteerde voortplanting.

### **Natuurlijke verwekking van een kind bij herstel zaadproductie**

Indien sprake is van geheel of gedeeltelijk herstel van de zaadproductie zal, indien de behandeling meer dan een jaar geleden heeft plaatsgevonden en er sprake is van een gunstige verwachting ten aanzien van de overleving, een zwangerschap bij voorkeur op de natuurlijke manier tot stand kunnen komen. De kans op genetische schade aan zaadcellen méér dan een jaar na behandeling is waarschijnlijk klein. Er zijn tot nu toe geen aanwijzingen voor een toename van aangeboren afwijkingen of kwaadaardige ziektes bij de nakomelingen van mannen die behandeld zijn voor kanker. Hierbij gaat het dan wel om spontane zwangerschappen. De patiënt wordt geadviseerd zijn ziekteprognose met de behandelend specialist te bespreken om zo goed mogelijk een afweging te kunnen maken wanneer een zwangerschap te overwegen.

### **Gebruik van de ingevroren zaadcellen**

Invriezen is geen garantie voor behandeling middels geassisteerde voortplanting. De gynaecologen van de afdeling Voortplantingsgeneeskunde beslissen hier gezamenlijk over.

Bij verschil van mening tussen arts en patiënt over het gebruiken van de ingevroren zaadcellen, kan de arts advies vragen van de Beraadsgroep Voortplantingsgeneeskunde van het Erasmus MC. In deze Beraadsgroep zijn ethici, juristen, psychologen, genetici, andrologen, gynaecologen, kinderartsen en maatschappelijk werkers vertegenwoordigd. Ook als andere ethische dilemma's zich voordoen kan een advies gevraagd worden aan deze Beraadsgroep.

De kwaliteit van het zaad kan aan het begin van de overeenkomst (ten tijde van het invriezen) beter zijn dan aan het eind van de overeenkomst (na het ontdooien). Dit kan soms betekenen dat de gynaecoloog besluit niet over te gaan tot geassisteerde voortplanting bij de partner als dit niet zinvol wordt geacht wegens zeer slechte kwaliteit van het sperma na ontdooien.

De maximale leeftijd voor vrouwen voor toepassing van geassisteerde voortplanting is momenteel 43 jaar.

### **Bereikbaarheid**

Polikliniek Andrologie

Erasmus MC-centrumlocatie

Poliklinisch centrum, Ba-gebouw, 2<sup>e</sup> verdieping

Voor aanmelding van patiënten: (010) 703 57 67 van 8.00-12.00 uur of [andrologie.lab@erasmusmc.nl](mailto:andrologie.lab@erasmusmc.nl)

Buiten deze tijden is overleg mogelijk via de zoemer van de Andrologie of met de dienstdoende uroloog, die te bereiken via het algemene nummer van het Erasmus MC-centrumlocatie: (010) 704 0 704.

Voor het aanvragen van informatiefolders: (010) 703 57 67 van 8.00-12.00 uur.

Aanvullende informatie is tevens te vinden op de website Urologie van het Erasmus MC

([www.erasmusmc.nl/urologie/patientenzorgvolwassenen/](http://www.erasmusmc.nl/urologie/patientenzorgvolwassenen/), met name [vruchtbaarheid man](#) en

[patiëntenfolders](#) bijv. 'sperma invriezen'), op de website van de Andrologie ([www.andrologie.nl](http://www.andrologie.nl)) en op de

website van de patiëntenvereniging Freya als het gaat over geassisteerde voortplantingstechnieken:

[www.freya.nl](http://www.freya.nl).

### **(Coördinerend) Oncologieverpleegkundige**

Voor de start van de chemotherapie informeert de (coördinerend) oncologieverpleegkundige de patiënt over de te volgen behandeling. Patiënten die voor cryopreservatie naar de afdeling Andrologie van het Erasmus MC gaan krijgen onder andere uitleg over de logistiek van het te volgen traject. Waarnodig wordt vervoer en begeleiding geregeld. Indien uit de status blijkt dat cryopreservatie (nog) niet is aangeboden, dan kan de verpleegkundige dit alsnog onder de aandacht van de behandelend arts brengen.

### **Stroomdiagram**

Het stroomdiagram is een korte weergave van de hierboven vermelde richtlijn.

(stroomdiagram: zie bijlage II)

## Referenties en overige literatuurverwijzingen

---

1. Trottmann M, Becker AJ, Stadler T, Straub J, Soljanik I, Schlenker B, Stief CG. Semen Quality in men with malignant diseases before and after therapy and the role of cryopreservation. *Eur Urol* 2007 52:355-367.
2. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:2917-31.
3. Van Casteren NJ, van Santbrink EJ, van Inzen W, Romijn JC, Dohle GR. Use rate and assisted reproduction technologies outcome of cryopreserved semen from 629 cancer patients. *Fertil Steril* 2008 90:2245-50.
4. Hourvitz A, Goldschlag DE, Davis OK, Gosden LV, Palermo GD, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using cryopreserved sperm from men with malignant neoplasm yields high pregnancy rates. *Fertil Steril* 2008 90:557-63.
5. Chemes HE. Infancy is not a quiescent period of testicular development. *Int J Androl* 2001;24(1):2-7.
6. Aslam I., Fishel S., Moore H., Dowell K., Thornto S. (2000) Fertility preservation of boys undergoing anti-cancer therapy: a review of the existing situation and prospects for the future. *Hum Reprod* 15:2154-59.
7. Schover LR, Brey K, Lichtin A, et al. Knowledge and experience regarding cancer, infertility, and sperm banking in younger male survivors. *J Clin Oncol* 2002 20(7):1880-1889.
8. Schlatt S, Ehmcke J, Jahnukainen K. Testicular stem cells for fertility preservation: preclinical studies on male germ cell transplantation and testicular grafting. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 53(2):274-80.
9. Van Casteren NJ, Boellaard WP, Romijn JC, Dohle GR. Gonadal dysfunction in male cancer patients before cytotoxic treatment. *Int J Androl*. 2009 (in press-available on-line).
10. Wallace WH et.al. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet oncology* 2005 209-218, 3.
11. Tal R, Botchan A, Hauser R, Yogev L, Paz G, Yavetz H. Follow-up of sperm concentration and motility in patients with lymphoma. *Hum Reprod* 2000;15:1985-8.
12. Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, et al. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:447-51.
13. Jacob A, Barker H, Goodman A, Holmes J. Recovery of spermatogenesis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:277-9.
14. Viviani S, Ragni G, Santoro A et al. Testicular function in Hodgkin's disease before and after treatment. *Eur J Cancer* 1991;27:1389-92.
15. Chapman RM, Sutcliffe SB, Malpas JS. Male gonadal dysfunction in Hodgkin's disease. A prospective study. *JAMA* 1981;245:1323-38.
16. Schilsky RL, Lewis BJ, Sherins RJ et al. Gonadal dysfunction in patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann Intern Med* 1980;93:109-14.
17. Da Cunha MF, Meistrich ML, Ried HL et al. Active sperm production after cancer chemotherapy with doxorubicin. *J Urol* 1983;130:927-930.
18. Chatterjee R, Haines GA, Perera DM et al. Testicular and sperm DNA damage after treatment with fludarabine for chronic lymphocytic leukaemia. *Hum Reprod* 2000;15:762-66.
19. The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. [www.agreecollaboration.org](http://www.agreecollaboration.org).

## Definities en termen

---

Alkylerende middelen	cytotoxische middelen die de normale celdeling kunnen verstoren
Andrologie	wetenschap van mannelijke geslachtsorganen en ziekten daarvan
B-symptomen	- onbegrepen koorts - nachtzweeten - gewichtsverlies (>10% in zes maanden)
CMV	cytomegalovirus
Concentratie zaadcellen	het aantal zaadcellen per milliliter ejaculaat
Cryopreservatie	het in diep gevoren toestand brengen en houden van biologisch materiaal
Cumulatief	samenvoegend, ophopend
Discordante infectie	infectie bij slechts een van de partners
FSH	follikelstimulerend hormoon
Gonaden	geslachtsklieren; testis en ovarium
HBV	hepatitis B virus
HCV	hepatitis C virus
HIV	humaan immunodeficiëntie virus
HSV	herpes-simplex-virus
ICSI	intra cytoplasmatische sperma injectie (1 zaadcel wordt in de eicel gebracht)
Infertiel	onvruchtbaar
IUI	intra uteriene inseminatie (inseminatie in de baarmoeder)
IVF	in vitro fertilisatie (reageerbuisbevruchting)
KID	kunstmatige inseminatie met donorzaad
LH	luteïniserend hormoon
Meiotisch	reductiedeling (de celdeling bij de vorming van ei- en zaadcellen waarbij het aantal chromosomen tot de helft wordt verminderd).
Mitotisch	normale celdeling (kerndeling waarbij het aantal chromosomen na de deling gelijk is gebleven)
Motiliteit	beweeglijkheid van de zaadcellen
Spermatogenese	het vormen van zaadcellen uit kiemcellen
Subfertiel	verminderd vruchtbaar

## **Samenstelling projectgroep 2005**

---

dr. R.F.A. Weber (voorzitter), internist-endocrinoloog/androloog  
Erasmus MC

mw. M.M. de Boer, coördinator Verpleegkundige zorg  
IKR

dr. J.C. Romijn, biochemicus  
Erasmus MC

mw. drs. M. Smit, arts-assistent  
Erasmus MC

mw. M.M.E. Vergunst-van Beek, coördinerend oncologieverpleegkundige  
Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht

mw. M. Verweij, kinderoncologieverpleegkundige  
Erasmus MC

mw. drs. M.I. Warringa, projectbegeleider  
IKR

dr. R. de Wit, internist-oncoloog  
Erasmus MC

dr. H.C.T. van Zaanen, internist-hematoloog  
Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

## **Herziening 2010**

mw. M.M. de Boer-Dennert, senior-coördinator Oncologische Zorg  
IKR

W.P.A. Boellaard, uroloog-androloog  
Erasmus MC

mw. J. van Brakel, arts-onderzoeker  
Erasmus MC

dr. G.R. Dohle, sectorhoofd Andrologie  
Erasmus MC

dr. ir. W.G. van Inzen, hoofd laboratoria Voortplantingscentrum  
Erasmus MC

dr. J.C. Romijn, biochemicus  
Erasmus MC

dr. H.C.T. van Zaanen, internist-hematoloog  
Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

## **Procedure ontwikkeling, evaluatie richtlijn en inventarisatie knelpunten**

---

### **Procedure ontwikkeling**

In de regio ontstond steeds meer het besef dat de zorg voor de patiënt met een maligne aandoening voor wat betreft zijn voortplantingsfuncties niet optimaal is. Dit heeft er toe geleid dat in 2004 een IKR-projectgroep Semencryopreservatie is opgericht. Doel van deze projectgroep was het beschikbaar krijgen van een regionale richtlijn en protocol (semen)cryopreservatie voor oncologiepatiënten.

In de eerste, oriënterende, fase is er vooral gezocht naar achtergrondinformatie; relevante literatuur en reeds ontwikkelde richtlijnen en protocollen. In de daarop volgende ontwikkelingsfase is de projectgroep driemaal bijeen geweest. De eerste keer vooral om de gang van zaken, het projectvoorstel en het eerste raamwerk te bespreken. Dit raamwerk was vooral bedoeld als hulpmiddel om de methodologische kwaliteit van de richtlijn te bewaken. Het raamwerk is ontwikkeld met behulp van het AGREE Instrument [19]. Tijdens de tweede bijeenkomst is het eerste concept besproken en zijn verdere taken binnen de projectgroep verdeeld. Tenslotte is in de derde bijeenkomst het laatste concept doorgesproken en zijn er verdere afspraken ten aanzien van toetsing, implementatie en evaluatie gemaakt.

De richtlijn is ter beoordeling en accordering rondgestuurd binnen de relevante netwerken en werkgroepen van het IKR te weten het Netwerk Interne en Hemato-oncologie, de Werkgroep Kinderoncologie en de Werkgroep Urologische tumoren. Hierna is de definitieve richtlijn vastgesteld en geïntroduceerd.

### **Evaluatie richtlijn**

Na één jaar is de richtlijn geëvalueerd op de polikliniek Andrologie en binnen de eerder genoemde netwerken en werkgroepen.

### **Inventarisatie knelpunten**

Alle knelpunten met betrekking tot deze richtlijn en/of logistiek kunt u doorgeven aan [cryopreservatie@ikr.nl](mailto:cryopreservatie@ikr.nl). Ook algemene op- en/of aanmerkingen en noodzakelijke wijzigingen kunt u hier doorgeven. Acute punten worden direct in behandeling genomen.

### **Status van het document**

Het netwerk Interne en Hemato-oncologie van het Integraal Kankercentrum Rotterdam onderschrijft het gebruik van deze richtlijn cryopreservatie van zaadcellen.

herzien juli 2010



## Bijlage I

---

**Verwijsbrief voor afdeling andrologie Erasmus MC**  
**010 – 703 57 67 of b.g.g. 010 – 704 0 704, zoemer Andrologie/uroloog**  
**andrologie.lab@erasmusmc.nl**

**Gegevens patiënt:** (patiëntensticker)

*Naam*

*Adres*

*Plaats*

*Telefoonnummer*

*Huisarts*

*Verzekering*

**Reden van verwijzing: cryo-opslag zaadcellen**

<b>Medisch (in te vullen door arts)</b>	Ingevuld door:
	Telefoon:
	Datum:
Diagnose (incl type tumor en stadium):	
Voorgestelde therapie:	
Startdatum therapie:	
<b>Paraaf arts:</b>	<b>s.v.p. de informatiefolder meegeven</b>

## Bijlage II

---

### Stroomdiagram Cryopreservatie van zaadcellen

- O man
- O 12-60 jaar
- O maligne aandoening waarvoor behandeling met fertiliteitsbeïnvloedende therapie geïndiceerd

