



TOESTEMMING VOOR INBANKEN EN ONDERZOEK VAN PREPUBERTAIR OVARIEEL WEEFSEL

103-N

Tussen het Universitair Ziekenhuis Brussel,
vertegenwoordigd door Professor Dr. P. Devroey,
klinisch en wetenschappelijk diensthoofd
van het Centrum voor Reproductieve Geneeskunde,
en hierna genoemd UZ Brussel, enerzijds,
wordt overeengekomen wat volgt.

en de heer ►
mevrouw ►
wonende te ►
.....
.....

INFORMATIE

Beste ouders,

De genezingsprognose voor patiënten met een haematologische kanker (Hodgkinziekte, leukemie) of vaste tumoren (bottumoren, borsttumoren) is de jongste jaren sterk verbeterd dankzij nieuwe technieken (heterologe en homologe beenmergtransplantatie), die toelaten om agressievere vormen van chemotherapie en radiotherapie toe te passen. Die agressievere aanpak heeft een gunstig effect op de overlevingskansen van de patiënte, maar heeft frequent ook een negatief en onomkeerbaar effect op haar vruchtbaarheid.

De nadelige gevolgen van een kankerbehandeling zijn sterk afhankelijk van het soort geneesmiddel dat gebruikt wordt, van de totale doses die worden toegediend, van de gebruikte combinaties van anti-kankergeneesmiddelen en van de leeftijd waarop de behandeling wordt ingezet. Bovendien bestaan ook zeer grote inter-individuele verschillen in reactie op de behandeling en qua overleving van de gameten.

In de preventie van onvruchtbaarheid vormt het invriezen van stukjes eierstokweefsel een mogelijke oplossing. Menselijk ovarieel weefsel kan veilig ingevroren en bewaard worden. De eicel in de primordiale follikel is zeer klein en heeft nog maar weinig cytoplasma. Daardoor is ze beter bestand tegen invriezen dan een volgroeide eicel. Momenteel staan de methoden voor invriezen van ovariumweefsel in die mate op punt dat zeventig procent van de eicellen intact uit de vriestank komen en in staat zijn om hun groei in te zetten.

De eicelproductie

Bij de geboorte van een meisje zijn ongeveer 800.000 à 1 miljoen follikels in de eierstokken aanwezig. Men neemt nog steeds aan a) dat het follikelaantal bij de geboorte de totale voorraad vormt aan (nog onrijpe) eicellen waarover een vrouw tijdens haar leven zal kunnen beschikken, en b) dat, in tegenstelling tot de meeste andere cellen waaruit onze weefsels zijn opgebouwd, eicellen niet meer kunnen regenereren. Op het ogenblik van haar geboorte beschikt een vrouw dus over haar maximale voorraad aan onrijpe eicellen.

Vanaf de geboorte tot de menopauze (rond de leeftijd van vijftig jaar) zal die voorraad systematisch slinken, doordat van de primordiale follikels in de eierstokken er voortdurend een aantal gaan groeien. Evenwel, zolang de puberteit niet is ingezet, kunnen ze bij gebrek aan gonadotrofines niet tot volledige rijping komen. Gonadotrofines zijn de hormonen die de follikelgroei stimuleren: FSH (follikelstimulerend hormoon) en LH (luteïniserend hormoon, het hormoon dat de eisprong uitlokt). Die gonadotrofines worden door onze hersens pas afgescheiden – in een cyclisch patroon dat we kennen als de menstruatiecyclus – vanaf de puberteit. De follikels die vóór die periode zijn gaan groeien, gaan m.a.w. verloren.

Maar ook na de puberteit komen niet alle follikels die beginnen te groeien – in elke menstruatiecyclus een tiental – tot volledige rijping. Door een natuurlijk selectieproces is er telkens slechts één eicel die volledig rijpt en vrijkomt bij de ovulatie, waarna ze eventueel bevrucht kan worden. De andere gaan verloren.

Kortom, de meerderheid van de eicellen waarover een meisje of vrouw beschikt, wordt nooit benut. Maar we kunnen die talloze kleine eicellen wel invriezen, zodat ze op een latere leeftijd na ontdooiing bevrucht kunnen worden.



Het inbanken van onrijpe eicellen

Zoals gezegd zou het inbanken van ovariumweefsel een mogelijke preventiemaatregel kunnen zijn om de vruchtbaarheid van een meisje of vrouw op langere termijn te behouden. Testen op diermodellen (muis, schaap) hebben uitgewezen dat normale, gezonde en levende jongen werden geboren uit ovarieel weefsel dat eerst werd ingevroren en later ontdooid en getransplanteerd. Vóór de ontdooidde follikels een eicel bevatten die klaar is om bevrucht te worden, is wel nog een uitrijpingsfase nodig van minstens drie maanden.

Momenteel worden drie strategieën onderzocht voor de uitrijping van onrijpe menselijke eicellen:

- (1) de transplantatie van stukjes ovarieel weefsel op (verschillende) plaatsen die gemakkelijk bereikbaar zijn voor het oppikken van rijpe eicellen voor IVF;
- (2) het terugplaatsen van een ent van het eierstokweefsel in de buikholte, op de plaats waar zich vroeger het ovarium bevond of op de resterende eierstok. Met die methode kan de patiënte opnieuw spontaan zwanger worden; en
- (3) de kweek van stukjes weefsel in aangepaste omstandigheden (in cultuurkamers). Zie ook verder (*).

Totnogtoe waren alle zwangerschappen die tot stand kwamen na de transplantatie met gedooide ovarieel weefsel, het resultaat van de tweede strategie. Zo kon een Tunesische patiënte, die na genezing van haar kanker een transplantatie kreeg van eigen ovariumweefsel dat door het laboratorium van UZ Brussel werd ingevroren in 1997, in 2004 een gezonde dochter baren. Sindsdien zijn nog drie gezonde kinderen geboren na een zelfde soort transplantatie, meer bepaald in Israël, Denemarken en België. Enkele zwangerschappen zijn nog gaande.

Transplantatie kan echter niet voor alle kankerpatiënten gebruikt worden: voor zeer ernstige ziektebeelden is in-vitrofertilisatie de veiligste techniek.

Wat houdt de laparoscopische wegname van één eierstok in?

In samenspraak tussen u (de ouders), de artsen die instaan voor de kankerbehandeling en de artsen die inbankten, kan overwogen worden om de hele eierstok van uw dochter of een deel ervan in te banken.

Eierstokken zijn enkele cm groot en gemakkelijk bereikbaar via een kijkoperatie (laparoscopie). Langs deze weg kunnen ze zonder beschadiging weggenomen worden. Om de eierstokken via een kijkbuis te zien, moet de buik eerst met lucht gevuld worden. Daarom zijn voor deze ingreep drie kleine insneden (< 2 cm) in de buikwand nodig: één voor de luchtinbreng, één voor het kijkoestel en één voor het wegname-instrument.

De hele ingreep – luchtinbreng, wegname van de eierstok en sluiten van de buikinsneden – duurt ongeveer veertig minuten. Gewoonlijk kan je al na zes uur opnieuw eten. Wel wordt gevraagd om de eerste twaalf uur in bed te blijven, omdat de verdoving je nog wat zal verzwakken. De ingeblazen lucht kan je soms gedurende één à twee dagen een wat ongemakkelijk gevoel in de buik bezorgen. De wondjes in de buik zijn na één week dichtgegroeid, zodat de draadjes na zeven dagen verwijderd kunnen worden.

Van de eierstok die weggenomen wordt, worden alleen de stukjes ingevroren die onrijpe eicellen bevatten. De onrijpe eicellen kunnen onbeperkt bewaard worden bij een vriestemperatuur van -196°C .

De kosten voor de ingreep worden gedekt door de Belgische mutualiteit, uiteraard voor zover u aan de aansluitingsvoorwaarden voldoet. Ook heeft UZ Brussel een verzekering afgesloten die van toepassing is voor deze ingreep, voor zover hij wordt uitgevoerd in UZ Brussel.

Alternatieven voor ovariumvriezen

Recent is het mogelijk geworden om onbevruchte, volgroeide eicellen op een veilige manier in te vriezen. Afhankelijk van uw ovarieële reserve, van het tijdstip van uw menstruele cyclus en indien uw huidige ziekte toelaat om deze onrijpe eicellen op te pikken wordt deze optie eveneens met u besproken. Tevens kunnen andere voorzorgen genomen worden om de vruchtbaarheid van een jonge vrouw die een kankerbehandeling moet ondergaan, veilig te stellen.

> Zo kan, als het kleine bekken in het bestralingsveld ligt, overwogen worden om vóór de bestraling een ovarium te transponeren naar een hogergelegen plaats in de buikholte, waar het door de naburige weefsels beter beschermd kan worden tegen de straling.

> Ook kan, als een jonge vrouw reeds een partner heeft, overwogen worden om nog vóór het starten van de kankerbehandeling eicellen uit de antrale follikels te verzamelen, die in het laboratorium in een proefbuis te laten rijpen en ze via in-vitrofertilisatie te bevruchten met het zaad van haar partner. De embryo's die hieruit ontstaan, kunnen dan ingevroren en bewaard worden, om ze na genezing terug te plaatsen. Die laatste optie kent echter haar beperkingen: om een eicel pick-up mogelijk te maken moet de patiënte de kankerbehandeling even uitstellen en dat is niet altijd zonder risico. Bovendien is de methode geen alternatief voor meisjes of vrouwen die (nog) geen levenspartner hebben. Voor hen kan het invriezen van onbevruchte eicellen wél een oplossing bieden.

> Tot slot is er nog de optie van een gewone 'IVF-behandeling', waarbij met de hulp van stimuleringsmedicatie de eicellen tot rijping komen in de eierstokken van de vrouw zelf. Die worden dan via een kleine ingreep opgepikt, in het laboratorium bevrucht met het zaad van de partner en de embryo's die hieruit mogelijk ontstaan, worden ingevroren en bewaard. Maar uiteraard blijft dezelfde beperking gelden: de kankerbehandeling zal moeten worden uitgesteld voor een periode van ongeveer drie weken, iets wat vaak niet haalbaar is.

INFORMATIE OVER HET INVRIEZEN EN BEWAREN VAN OVARIEEL WEEFSEL

Voorgezet wetenschappelijk onderzoek

Om eicellen in-vitro te kweken (zie optie 3 (*) in de alinea 'Inbanken van onrijpe eicellen') moet de volledige groei van primordiale en primaire follikels tot aan de ovulatie nagebootst worden in de proefbuis. Experimenten aan UZ Brussel bij de muis tonen aan dat rijpe eicellen verkregen kunnen worden na in-vitro kweek, dat ze in-vitro bevrucht kunnen worden en dat de terugplaatsing van de embryo's in acceptormuizen tot de geboorte van gezonde jongen heeft geleid. Om een gelijkaardige techniek te kunnen ontwikkelen voor de mens, wordt in de laboratoria van UZ Brussel experimenteel werk verricht op menselijk weefsel, maar de af te leggen weg is nog zeer lang.

Ook om de terugplaatsing van ingebankt ovarieel weefsel gegarandeerd succesvol te maken, is nog experimenteel werk nodig. Dat mag de jeugdige patiënten die een hoge dosis chemotherapie moeten krijgen vandaag niet beletten om reeds stukjes ovarium te laten invriezen en zo hun mogelijke kans op een toekomstige zwangerschap veilig te stellen.

Reeds enkele successen

Begin 2010 waren reeds twaalf kinderen geboren na transplantatie van ingevroren en ontdooid ovarieel weefsel. Hoe dan ook moeten we hier benadrukken dat we niet kunnen garanderen dat het inbanken van ovarieel weefsel zal leiden tot een succesvolle transplantatie en het heropstarten van de eicelproductie na de transplantatie. Momenteel gaat het om een experimentele techniek, die best alleen overwogen wordt als het risico van het verlies van de vruchtbaarheid nagenoeg vaststaat.

De beslissing om over te gaan tot het inbanken van gonadaal weefsel moet door u als ouders genomen worden na en in overleg met de oncoloog, de radiotherapeut, de gynaecoloog en de celbioloog. Op basis daarvan wordt een overeenkomst met u afgesloten over de maximale periode dat het ovariumweefsel bewaard moet worden en welke bestemming het weefsel moet krijgen als de patiënte onverhoopt zou overlijden.

Ook is het niet uitgesloten dat, vóór overgegaan kan worden tot transplantatie, bijkomend onderzoek op het weefsel nodig is. Vandaar dat we, behalve uw toestemming om in te banken, ook toestemming vragen om een klein deel van het afgenomen weefsel (minder dan tien procent) nu reeds te gebruiken voor onderzoeksdoeleinden. Hoewel dat onderzoek niet altijd direct nut voor u of voor uw kind zal opleveren, kan het mogelijk leiden tot nieuwe methoden in de toekomst die de vruchtbaarheid ten goede komen.

Meer informatie?

Als u er meer over wil weten, kan u contact opnemen met Prof. Dr. Johan Smitz, afdelingshoofd onderzoekslaboratorium oncofertiliteit (zie het algemene telefoonnummer aan de voorzijde) e-mail: Johan.Smitz@uzbrussel.be

TOESTEMMING

Ondergetekenden stemmen erin toe om een deel van één eierstok / één eierstok (*) te laten verwijderen bij hun dochter

.....

Het weefsel zal ingevroren worden en bewaard blijven in UZ Brussel, zodat genetisch voortplantingsmateriaal van de patiënte beschikbaar is om later eventueel te transplanteren. De kosten voor bewerking invriezing en bewaring van het ovariumweefsel worden niet aan de ouders van de patiënte doorgerekend dankzij de financiële steun van de Stichting tegen Kanker, stichting van openbaar nut.

Ondergetekenden verklaren ervan op de hoogte te zijn dat op een deel van het weefsel wetenschappelijk onderzoek uitgevoerd zal worden, om de haalbaarheid en veiligheid van de techniek na te gaan. Ook na de eventuele toekomstige ontdooiing van het weefsel kan nog een verdere bewerking en/of onderzoek nodig zijn voor tot transplantatie wordt overgegaan.

De invries- en transplantatiemethodes maken totnogtoe het onderwerp uit van gericht experimenteel onderzoek aan UZ Brussel.

Ondergetekenden geven toestemming / geven geen toestemming (*) om na het eventuele overlijden van de patiënte verder experimenteel onderzoek te verrichten met het weefsel.

Zij verklaren ervan op de hoogte te zijn dat de behandeling voor het ziekenhuis een inspanningsverbintenis uitmaakt en dat het welslagen van enige behandeling niet verzekerd kan worden.

() schrappen wat niet past*

Opgesteld te Brussel op
in twee originele exemplaren, waarvan iedere partij verklaart er één ontvangen te hebben.


Gelieve binnen de 10 werkdagen ondertekend terug te sturen t.a.v. Valérie Mycke van het CRG, of getekend mee te brengen op uw eerstvolgende afspraak in het centrum.

Graag ondertekenen en eigenhandig schrijven 'gelezen en goedgekeurd'

Prof. Dr. P. Devroey
diensthoofd fertiliteit



Prof. Dr. Johan Smitz
verantwoordelijke onderzoek oncofertiliteit



de heer ▶

mevrouw ▶

