

# Fertiliteitspreservatie en -counseling: wat is er allemaal mogelijk en hoe pak je het aan?

Dr. Chloë De Roo



# Inhoud

- ▶ **Gonadotoxiciteit**
- ▶ **Fertiliteitspreservatie**
- ▶ **Oncoconventie**
- ▶ **Hoe verwijzen?**
- ▶ **Follow-up en kinderwens**



# Gonadotoxiciteit

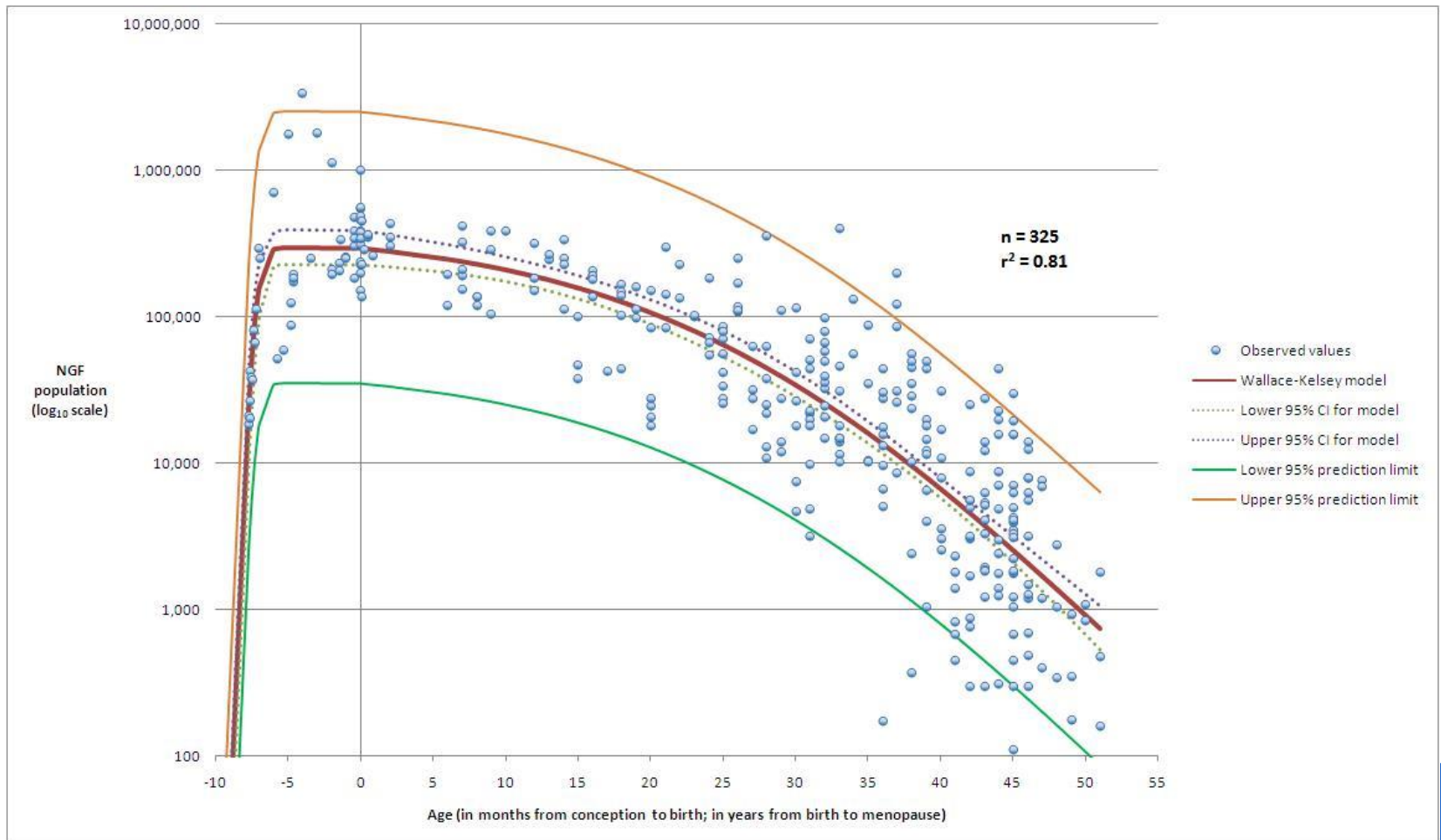
# Impact op vruchtbaarheid



- ▶ Maligne aandoening
- ▶ Benigne condities
- ▶ Leeftijd

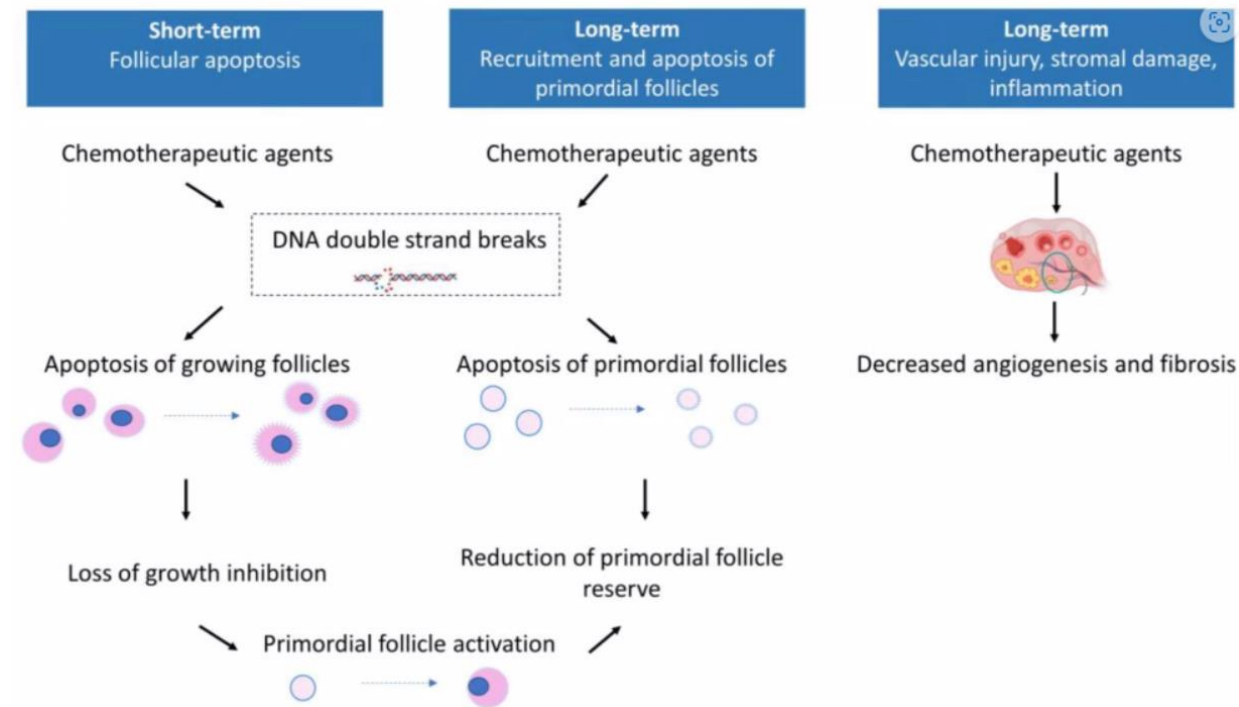
- ▶ Systemische behandeling  
(Chemotherapie, doelgerichte  
therapie, immunotherapie)
- ▶ Radiotherapie
- ▶ Heelkunde

# Leeftijd - eicelreserve



# Systemisch oncologische behandelingen

## Impact bij vrouwen



# Systemisch oncologische behandelingen

## Impact bij vrouwen

	High Risk (>80%)	Intermediate Risk (20-80%)	Low/Very Low Risk (<20%)	Unknown Risk
Alkylating Agents				
Cyclophosphamide	✓			

Combinations	High Risk (>80%)	Intermediate Risk (20-80%)	Low/Very Low Risk (<20%)	Unknown Risk
CMF (6 cycles) *	>40 years old ✓	30-39 years old ✓	<30 years old ✓	
CEF (6 cycles) *	>40 years old ✓	30-39 years old ✓	<30 years old ✓	
CAF (6 cycles) *	>40 years old ✓	30-39 years old ✓	<30 years old ✓	
AC (4 cycles) *	>40 years old ✓	>40 years old ✓	<40 years old ✓	
EC (4 cycles) *	>40 years old ✓	>40 years old ✓	<40 years old ✓	
ABVD *				✓
CHOP (4-8 cycles) *				✓
TAC *		✓		
BEACOPP *		✓		
FOLFOX *		✓		
Anthracycline/ cytarabine				✓
EURAMOS *	✓	✓		
EuroEWING 12 *	✓			

	High Risk (>80%)	Intermediate Risk (20-80%)	Low/Very Low Risk (<20%)	Unknown Risk
Cisplatin	>800 mg/m <sup>2</sup> ✓	<800 mg/m <sup>2</sup> ✓		
Carboplatin		✓	✓	
Oxaliplatin		✓		✓



### Targeted therapy

#### Monoclonal antibodies

Trastuzumab (breast cancer)  
Bevacizumab (cervix and colon)  
Rituximab (hematological)

#### Target

Her2 (ErbB2)  
VEGF  
CD20

#### Gonadotoxicity

low risk  
transient amenorrhea, ovarian failure  
Uncertain

#### Tyrosine kinase inhibitors

Imatinib (CML)  
Pazopanib (renal cell and soft tissue sarcoma)  
Gefitinib/non-small cell lung cancer)

BCR-ABM tyrosine kinase inhibitor  
TKI with anti-angiogenic activity  
EGFR TKI

case reports of POI and low ovarian response  
uncertain,  
transient androgen suppression

### Immunotherapy

Ipilimumab (melanoma)  
Nivolumab (melanoma)  
Pembrolizumab (melanoma, non-small cell lung cancer)

Hypophysitis rate of 5.6%  
Hypophysitis rate of 0.5%  
Hypophysitis rate of 1,1%

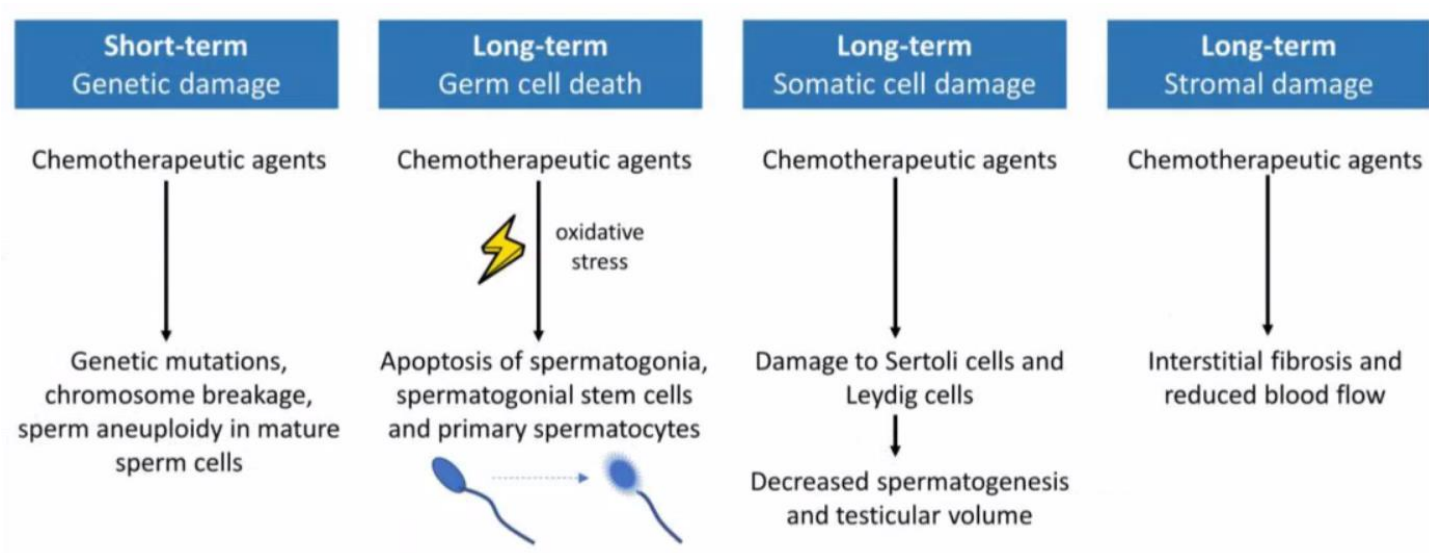


**Cause of secondary hypogonadism**

Himpe J, Lammerant S, Van den Bergh L, Lapeire L, De Roo C. The Impact of Systemic Oncological Treatments on the Fertility of Adolescents and Young Adults-A Systematic Review. *Life (Basel)*. 2023 May 18;13(5):1209. doi: 10.3390/life13051209. PMID: 37240854; PMCID: PMC10223569.

# Systemisch oncologische behandelingen

## Impact bij mannen



Himpe J, Lammerant S, Van den Bergh L, Lapeire L, De Roo C. The Impact of Systemic Oncological Treatments on the Fertility of Adolescents and Young Adults-A Systematic Review. *Life (Basel)*. 2023 May 18;13(5):1209. doi: 10.3390/life13051209. PMID: 37240854; PMCID: PMC10223569.



# Systemisch oncologische behandelingen

## Impact bij mannen

	High Risk (>75%)	Intermediate Risk (25-75%)	Low/Very Low Risk (<25%)	Unknown Risk
<b>Alkylating Agents</b>				
Cyclophosphamide (10 g/m <sup>2</sup> )	✓			
Camustin (300 mg/m <sup>2</sup> )		✓		
Ifosfamide (42 g/m <sup>2</sup> )		✓		
Busulfan (800 mg/kg)		✓		
Chlorambucil (1.4 g/m <sup>2</sup> )	✓			
Melphalan (140 mg/m <sup>2</sup> )	✓			
Procarbazine (4 g/m <sup>2</sup> )	✓			
<b>Antimetabolites</b>				
Cytarabine (1 g/m <sup>2</sup> )			✓	
Methotrexate			✓	
Fluorouracil			✓	
<b>Antimitotic Cytostatics</b>				
Vinorelbine (50 g/m <sup>2</sup> )			✓	
Vincristine (8 g/m <sup>2</sup> )			✓	
<b>Anti-tumor Antibiotics</b>				
Bleomycin			✓	
Dactinomycin		✓		
Daunorubicin			✓	
Doxorubicin (770 mg/m <sup>2</sup> )			✓	
<b>Topo-isomerase Inhibitors</b>				
Etoposide			✓	
<b>Platinum-based Drugs</b>				
Cisplatin	✓ >800 mg/m <sup>2</sup>	✓ <800 mg/m <sup>2</sup>		
Carboplatin (2 g/m <sup>2</sup> )			✓	
<b>Combinations</b>				
ABVD *			✓	
CHOP *			✓	
FOLFFOX *				✓
BEACOPP *	✓			
EURAMOS *	✓			
EuroEWING 12 *	✓			



### Targeted therapy

#### Monoclonal antibodies

Rituximab (haematological)

#### Target

CD20

#### Gonadotoxicity

Uncertain

#### Tyrosine kinase inhibitors

Imatinib (CML)

BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor

Transient oligospermia, transient decreased testosterone production in adults, irreversible in prepubertal treatment uncertain, transient androgen suppression

Pazopanib (renal cell and soft tissue sarcoma)

TKI with anti-angiogenic activity

### Immunotherapy

Immune checkpoint inhibition

Orchitis with primary hypogonadism  
Impaired spermatogenesis  
Low testosterone levels  
Hypophysitis causing secondary hypogonadism

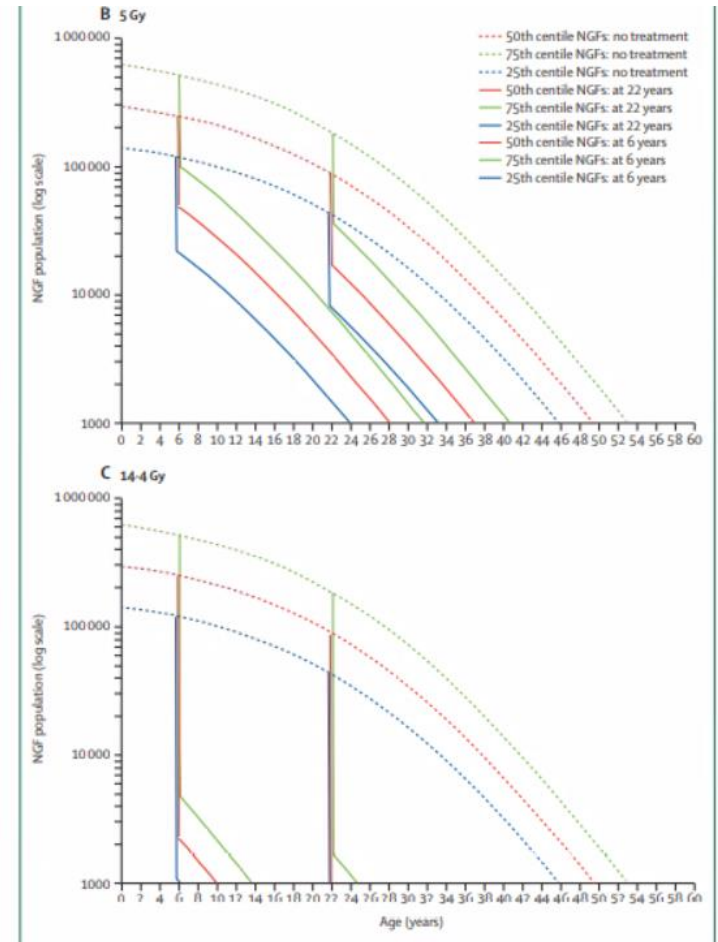
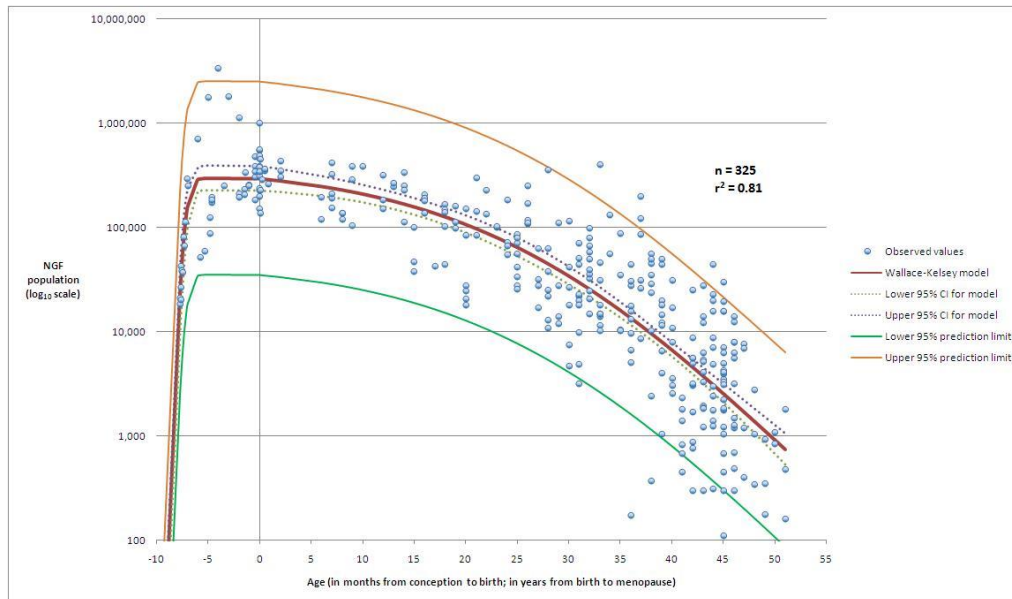
Himpe J, Lammerant S, Van den Bergh L, Lapeire L, De Roo C. The Impact of Systemic Oncological Treatments on the Fertility of Adolescents and Young Adults-A Systematic Review. *Life (Basel)*. 2023 May 18;13(5):1209. doi: 10.3390/life13051209. PMID: 37240854; PMCID: PMC10223569.

# Radiotherapie

- ▶ Richting van radiotherapie straal + strooistraling
- ▶ Radiotherapie op het ovarium: LD50 is 2 Gy = 50% van de niet groeiende follikels gaat verloren
- ▶ Radiotherapie op de uterus: implantatiefalen
- ▶ Radiotherapie op de testes: geen herstel van spermatogenese vanaf 1.4–2.6 Gy
- ▶ Radiotherapie op de prostaat: ejaculatiestoornis
- ▶ Radiotherapie op de hypothalamus/hypofyse:  
Verstoring van folliculogenese en spermatogenese

# Radiotherapie

- ▶ Follikelreserve (AMH, AFC)
- ▶ Leeftijd



# Chirurgie

- ▶ Complete of partiële ovariectomie
- ▶ (Uni- of bilaterale tubectomie)
- ▶ Hysterectomie
  
- ▶ Uni- of bilateral orchidectomie
- ▶ Penectomie

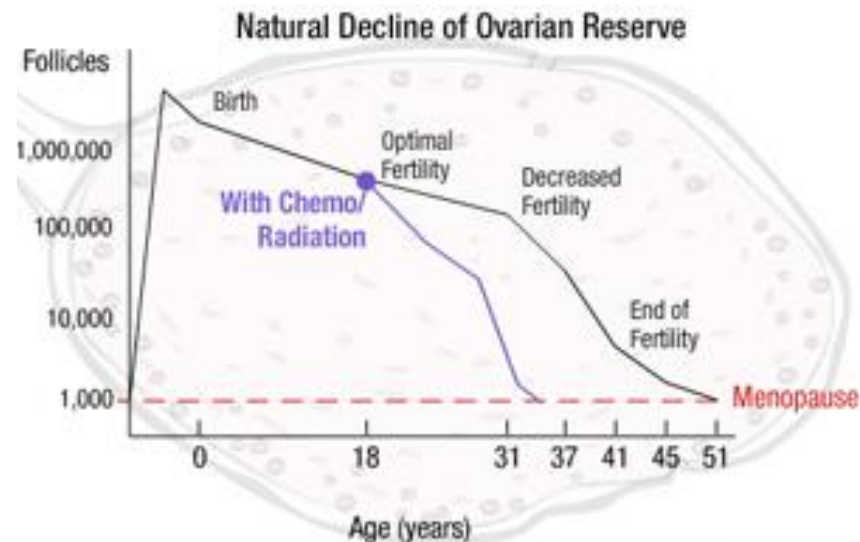


# RISICOBEPALING EN COUNSELING: maatwerk



# Risicobepaling

- ▶ Follikelreserve (AMH / AFC)
- ▶ Spermakarakteristieken
- ▶ Leeftijd
- ▶ Pathologie
- ▶ Behandelinstype en -dosis (mono/combi therapie)



# Individualisatie: wat willen we weten?

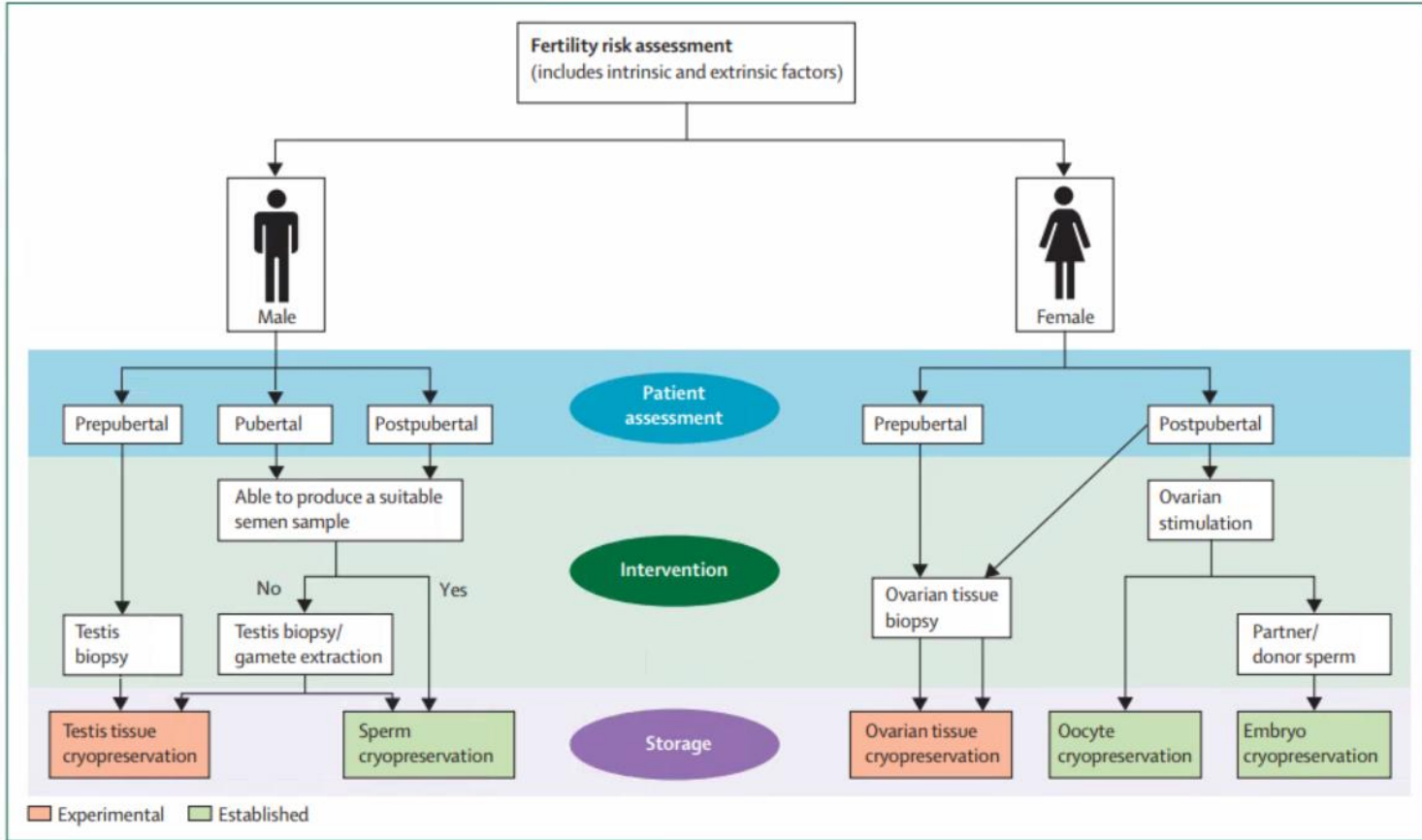
- ▶ Beschikbare tijd voor fertiliteitspreservatie
- ▶ Met/zonder partner/kinderen
- ▶ Kost (Be: terugbetalingscriteria via oncoconventie)
- ▶ Langetermijn “issues” (bewaring en gebruik van ingevroren materiaal)
- ▶ Individueel risico bij ovariële stimulatie met eicelaspriatie of laparoscopie



# Fertiliteitspreservatie



# Strategieën



# Verschillende technieken beschikbaar

- ▶ **Bewezen effectief**
  - ▶ Invriezen embryo's
  - ▶ Invriezen mature eicellen
  - ▶ Invriezen ovarieel weefsel postpubertair
  - ▶ Invriezen zaadcellen
  - ▶ Invriezen postpubertair testiculair weefsel
- ▶ **Experimenteel**
  - ▶ Invriezen immature eicellen
  - ▶ Invriezen ovarieel weefsel prepubertair
  - ▶ Invriezen prepubertair testiculair weefsel
- ▶ **Opgelet: welke techniek ook gekozen wordt → géén garantie op zwangerschap in de toekomst**

# Cryopreservatie van zaadcellen

- ▶ **Routine labotechniek** voor postpubertaire en volwassen mannen
- ▶ Later gebruik hangt af van de spermakwaliteit: IUI, IVF/ICSI
- ▶ Mogelijk vanaf de leeftijd van 14 jaar (Individueel verschillend!)
- ▶ Productie van een staal via masturbatie (thuis of in het hospitaal) of electro-ejaculatie
- ▶ Duur van abstinentie: preferentieel 3 tot 5 dagen
- ▶ In praktijk
  - ▶ 1 staal → invriezen van verschillende stro's
  - ▶ Aantal stro's per staal hangt af van de spermakwaliteit
    - *Volume*
    - *Concentratie*
    - *Motiliteit*
    - *Morphologie*
  - ▶ Gemiddeld 3 stalen



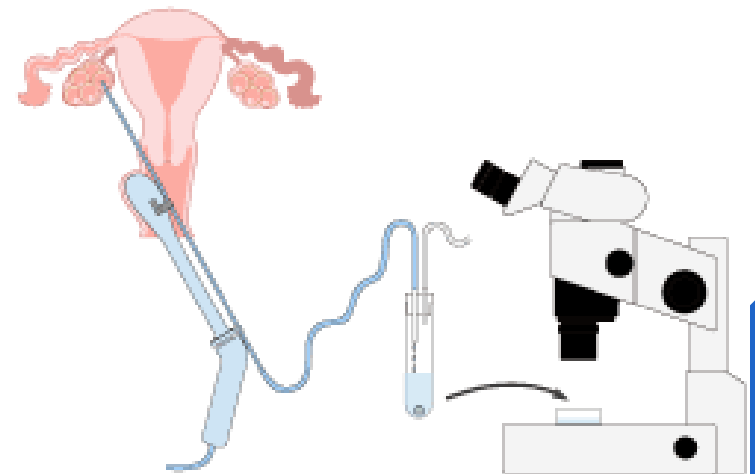
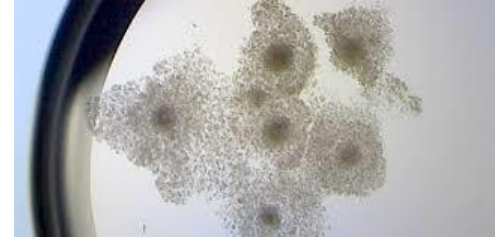
# Cryopreservatie van zaadcellen

## ▶ Alternatieven

- ▶ Transrectale stimulatie voor elektro-ejaculatie in geval van ejaculatieproblemen (post-operatief, neurologisch, algemene conditie)
- ▶ TESE (in geval van azoöspermie)
- ▶ Radiotherapie → afschermen van gonaden
- ▶ Geen evidentie voor het beschermend effect van GnRH agonisten bij mannen die chemotherapie ondergaan

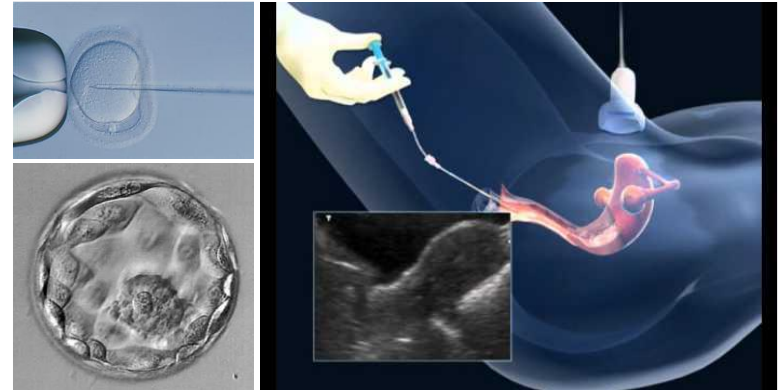
# Eicelvitricificatie

- ▶ **Intensieve procedure**
  - ▶ 2 weken *hormonale stimulatie*,
  - ▶ multiple *transvaginale echo's* ( $\pm 4x$ ),
  - ▶ *Transvaginale eicelaspiratie*
- ▶ **“Random” start**, cycle **onafhankelijke** stimulatieschema: bewezen succesvol
- ▶ Zeer goede resultaten met de huidige “vitricificatie” techniek: 70-90% overleving
- ▶ Gemiddeld 5% kans op een levend geboorte per eicel



# Eicelvitricificatie

- ▶ **Later gebruik: dooi + ICSI**
- ▶ **Embryoterugplaatsing**
  - ▶ Natuurlijke of artificële cyclus
  - ▶ Preferably SET (single embryo transfer)
  - ▶ blastocyst (dag 5 embryo)
- ▶ **Leeftijdslimieten: bij wet vastgelegd:**
  - ▶ ICSI procedure → tot 46 years
  - ▶ ICSI terugbetaling → tot 43 years
  - ▶ Embryoterugplaatsing van gedooid embryo als aangevraagd voor 46 jaar → tot 48 years

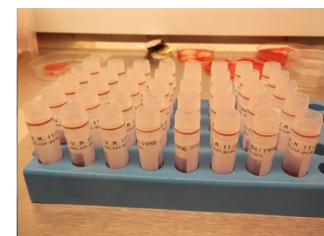
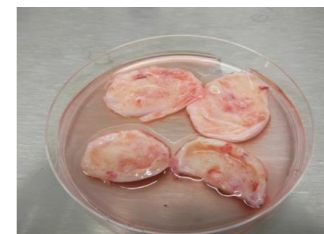
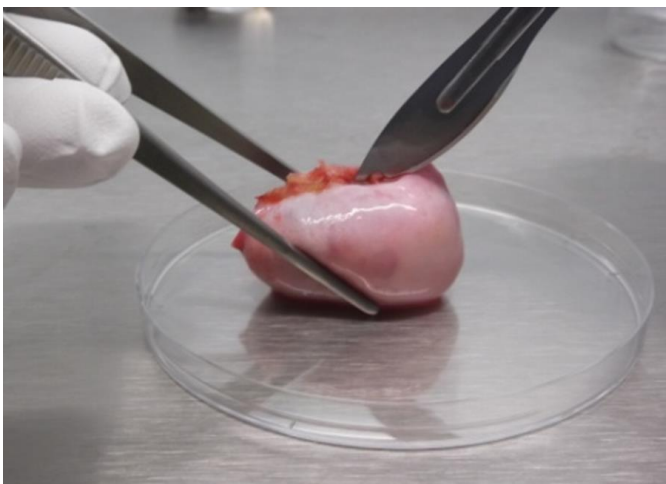


# Cryopreservatie van immature eicellen

- ▶ Afkomstig uit ovarieel weefsel of recuperatie *in situ*
- ▶ In vitro maturatie (**IVM**)
- ▶ IVM preferentieel voor vitrificatie
  - ▶ Hoewel, immature eicellen zijn meer resistent aan cryoschade (geen spoelfiguur)
- ▶ **Voordeel:** geen/minimale stimulatie, goedkoper, lagere oestrogeenspiegels
- ▶ **Nadeel:** weinig zwangerschappen beschreven, gelimiteerde informatie over kinderen

# Cryopreservatie van ovarieel weefsel

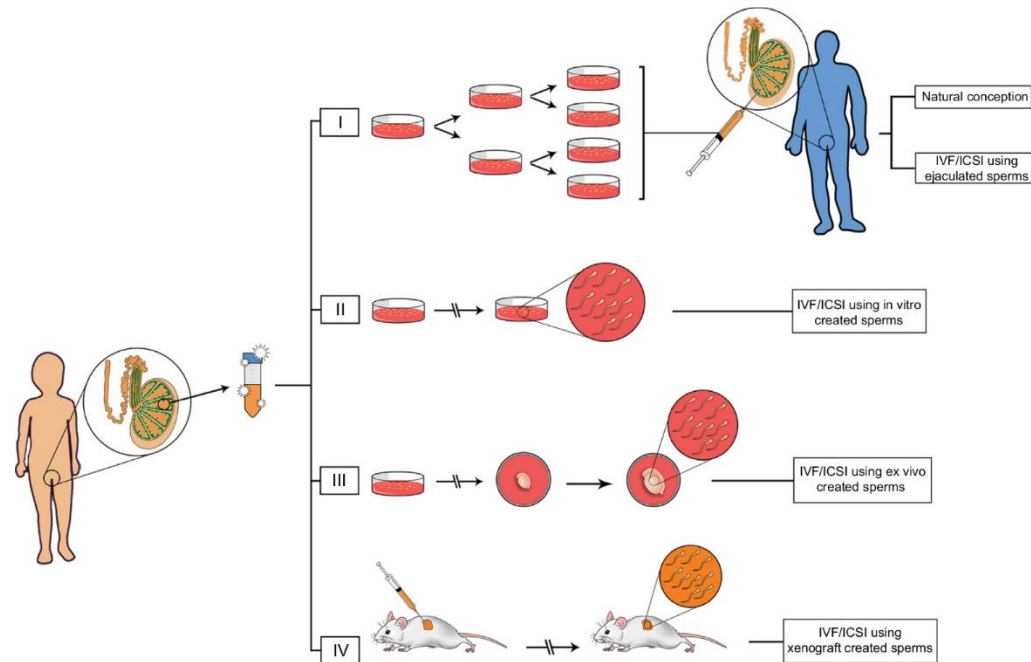
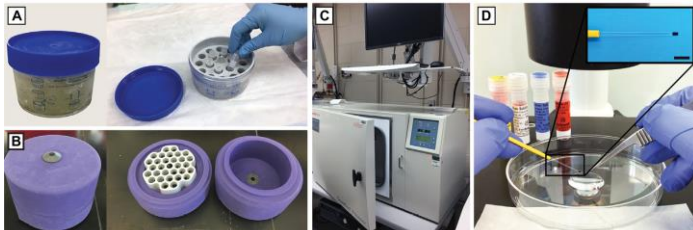
- ▶ Invriezen van strips/fragmenten van cortex / “greffes” (**immature** oocytes)
- ▶ **Voor wie?**
  - ▶ Beperkte tijd
  - ▶ Prepubertaire meisjes (in de praktijk <18 jaar)
- ▶ **Later gebruik**
  - ▶ **Orthotope** transplantatie (pelvis)
    - Herstel van de ovariële functie tot 4-5 jaar
    - > 200 levend geboortes, live birth rate  $\pm 30\%$
  - ▶ **Heterotope** transplantatie (buikwand)
  - ▶ **In Vitro Maturatie**: Zeer lage efficiëntie





# Cryopreservatie van prepubertair testiculair weefsel

- ▶ In volle ontwikkeling (“experimenteel”)
- ▶ Doel: banken van spermatogoniale stamcellen voor transplantatie of in vitro maturation of zaadcellen
- ▶ Op dit moment nog niet succesvol bij de mens ( $\leftrightarrow$  muizen en primaten)
- ▶ Unilateraal





# Oncoconventie



# Oncoconventie: terugbetaling van fertiliteitspreservatie – wijzigingen sinds 1 juni 2023

▶ (Belgische) patiënten die in aanmerking komen, zijn:

a) patiënten die een **therapeutisch schema** moeten ondergaan dat potentieel **gonadotoxisch** is voor één van volgende indicaties:

- een neoplastische aandoening van een orgaan (**solide tumor**)

- een **hematopoëtische of ganglionaire aandoening** (leukemie, lymfoom, multipel myeloom ...)

b) patiënten die een **therapeutisch schema** ondergaan dat potentieel **gonadotoxisch** is voor dezelfde indicaties

c) patiënten die een **therapeutisch schema** hebben ondergaan dat potentieel **gonadotoxisch** is voor dezelfde indicaties

d) patiënten met **testiskanker** die geen radio-of chemotherapeutische behandeling krijgen

e) patiënten met een of meer **borderline ovariumtumor(en)**

# Oncoconventie: terugbetaling van fertiliteitspreservatie – wijzigingen sinds 1 juni 2023

f) patiënten draagsters van een **genetische mutatie** die een **preventieve ovariëctomie** moeten ondergaan wegens een hoog risico op borst- en /of eierstokkanker

g) Een **hematopoëtische** aandoening die een **stamceltransplantatie** noodzakelijk maken

h) Patiënten die een bilaterale orchidectomie moeten ondergaan of een unilaterale orchidectomie wanneer zij slechts één resterend testikel hebben (voorgeschiedenis van contralaterale unilaterale orchidectomie, unilaterale agenese van een testikel, ...)

i) Patiënten met een bilaterale ovariële endometriose of bilaterale goedaardige ovariële dermoïdcysten die een vruchtbaarheidsbeperkende operatie vereisen

# Oncoconventie: terugbetaling van fertiliteitspreservatie – wijzigingen sinds 1 juni 2023

- ▶ Een **man** kan spermatozoïden of testiculair weefsel invriezen gedurende **10 jaar** als de rechthebbende **ouder is dan 16 jaar**, of gedurende **20 jaar als jonger dan 16 jaar** en dit **met of zonder** voorafgaand multidisciplinair oncologisch consult (**MOC**).
- ▶ De afname moet ten laatste gebeuren op de dag vóór zijn **45ste** verjaardag.
- ▶ Een **vrouw** kan eicellen of ovarieel weefsel invriezen gedurende **10 jaar** als de rechthebbende **ouder is dan 16 jaar**, of gedurende **20 jaar als jonger dan 16 jaar** en dit **met of zonder** voorafgaand multidisciplinair oncologisch consult (**MOC**).
- ▶ De afname moet ten laatste gebeuren op de dag vóór zijn **38ste** verjaardag.

# Oncoconventie: Verzorgingsinstellingen die zijn toegetreden tot de overeenkomst

- ▶ **U.Z. Gent, GENT (Oost-Vlaanderen)**
- ▶ A.Z. Jan Palfijn, GENT (Oost-Vlaanderen)
- ▶ **UZ Brussel, BRUSSEL (Brussel)**
- ▶ **Hôpital Universitaire Saint- Pierre - U.L.B., BRUSSEL (Brussel)**
- ▶ **Cliniques Universitaires Saint-Luc - U.C.L., BRUSSEL (Brussel)**
- ▶ Hôpital Erasme, BRUSSEL (Brussel)
- ▶ **Universitaire Ziekenhuizen K.U.Leuven Gasthuisberg, LEUVEN (Vlaams Brabant)**
- ▶ Regionaal Ziekenhuis Heilig Hart, LEUVEN (Vlaams Brabant)
- ▶ **Universitair Ziekenhuis Antwerpen, EDEGEM (Antwerpen)**
- ▶ ZNA Middelheim, ANTWERPEN (Antwerpen)
- ▶ AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV, BRUGGE (West-Vlaanderen)
- ▶ Ziekenhuis Oost-Limburg - St. Jan, GENK (Limburg)
- ▶ C.H. Interregional Edith Cavell (CHIREC), BRAINE L'ALLEUD (Waals-Brabant)
- ▶ **Clinique CHC MontLégia, LUIK (Luik)**
- ▶ **Centre Hospitalier Regional de la Citadelle, LUIK (Luik)**
- ▶ GHdC, Clinique Notre Dame, CHARLEROI (Henegouwen)
- ▶ Centre Hospitalier de l'Ardenne, LIBRAMONT (Luxemburg)
- ▶ Centre Hospitalier Régional de Namur, NAMEN (Namen)

De centra die vet gemarkeerd staan, hebben ook een **zorgprogramma voor pediatrie hemato-oncologie** en mogen dus ook instaan voor fertiliteitspreservatie bij patiënten jonger dan 16 jaar



**Verwijzen?**



# Verwijzen?

- ▶ **Afdeling Reproductieve Geneeskunde UZ Gent**
- ▶ E-mail: [arg@uzgent.be](mailto:arg@uzgent.be)
- ▶ Telefoonnummer: +32 (0)9 332 37 39 (afspraken)
- ▶ **Dringende verwijzing fertiliteitspreservatie: +32 (0)9 332 37 95**
- ▶ Elke dag consultatiesloten voor fertiliteitspreservatie
- ▶ Voorbereiding van de patiënt:
  - ▶ Doorverwijsformulier invullen en doorsturen naar [ARG@uzgent.be](mailto:ARG@uzgent.be) of meegeven met de patiënt (**website UZ Gent – fertiliteitspreservatie**)
  - ▶ Labo: serologie voor HIV, Hep B, Hep C, syf en AMH: geen verplichting, maar zorgt voor een vlotter proces



## AFDELING REPRODUCTIEVE GENEESKUNDE

E [arg@uzgent.be](mailto:arg@uzgent.be) – T +32 (0)9 332 37 95 (afspraken)

In te vullen door de verwijzende arts en mee te geven met de patiënt.

INFORMATIE OVER DE PATIËNT	INFORMATIE OVER DE PARTNER <i>(indien van toepassing)</i>
Naam: _____	Naam en geslacht: _____
Geboortedatum: _____	Geboortedatum: _____
Rijksregisternummer: _____	Rijksregisternummer: _____
Adres: _____ _____	
Gsm: _____	Telefoon: _____
E-mail (voor correspondentie): _____	

### Verwijzing naar het UZ Gent

Door: <input type="checkbox"/> huisarts <i>(kruis aan wat van toepassing is)</i> <input type="checkbox"/> gynaecoloog <input type="checkbox"/> oncoloog  Andere? _____ _____	<b>Huisarts</b> Naam: _____ Tel.: _____ Adres: _____ _____
---	--

<b>Oncoloog</b> Naam: _____ Tel.: _____ <i>(graag rechtstreeks nr.)</i> Adres: _____ _____	<b>Gynaecoloog</b> Naam: _____ Tel.: _____ <i>(graag rechtstreeks nr.)</i> Adres: _____ _____
--	---

Diagnose	Geplande behandeling + geplande start
_____ _____ _____	_____ _____ _____

Datum MOC	Bijzondere opmerkingen
_____  Indien mogelijk graag een MOC-verslag toevoegen.	_____ _____ _____ _____ _____
Indien mogelijk, toevoegen: – bloedafname voor serologie (hiv, hepatitis B, hepatitis C, syfilis) – bij vrouwen ook anti-Mülleriaans hormoon	



# Nazorg en actieve kindwens



# Nazorg

- ▶ Contact 1 maand na consult op ARG
- ▶ AMH bepaling 1x/jaar: bij AMH-daling: nieuwe stimulatiecyclus overwegen
- ▶ Controle semenanalyse
- ▶ Contraceptie indien geen actieve kindervens
- ▶ Hormonale substitutie bij POI
- ▶ Obstetrisch risico

# Actieve kinderwens

- ▶ Akkoord oncoloog
- ▶ Obstetrisch risico
- ▶ Eicelreserve
- ▶ Uterus: endometriumopbouw
- ▶ Semenanalyse

# Actieve kinderwens

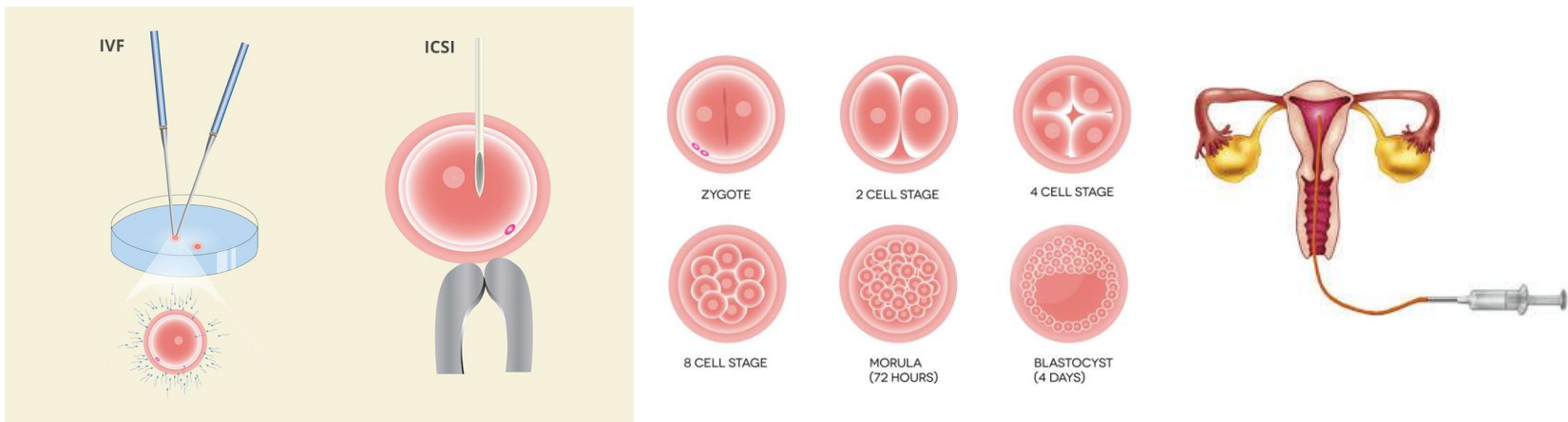
- ▶ **Spontane conceptie**
- ▶ **Medisch begeleide voortplanting**
  - ▶ Bevruchting in het vrouwelijk lichaam: Intrauteriene inseminatie (**IUI**)



# Actieve kinderwens

## ▶ Medisch begeleide voortplanting

- ▶ Bevruchting in het lab: In vitro fertilisatie (**IVF**) en Intracytoplasmatische sperma injectie (**ICSI**)
- ▶ **Embryo cultuur:** Follow-up van de embryo-ontwikkeling gedurende **5 dagen**
- ▶ **Embryo transfer:** Transfer van **1 embryo (SET)** in de baarmoederholte



## ▶ Post mortem gebruik van gameten

## Tot slot

- ▶ **Bespreek** fertiliteitspreservatie met alle patiënten als subfertiliteit een potentieel risico is
- ▶ **Refereer** alle patiënten die interesse hebben, beperk je niet tot de terugbetalingscriteria via oncoconventie
- ▶ Vergeet effect van **leeftijd** op vruchtbaarheid niet
- ▶ Als geïnformeerde keuze is “**niks doen**” ook een optie!
- ▶ **Alternatief ouderschap**



CHLOË DE ROO

Staflid

Afdeling Reproductieve Geneeskunde – Vrouwenkliniek

E [chloe.deroo@uzgent.be](mailto:chloe.deroo@uzgent.be)

---

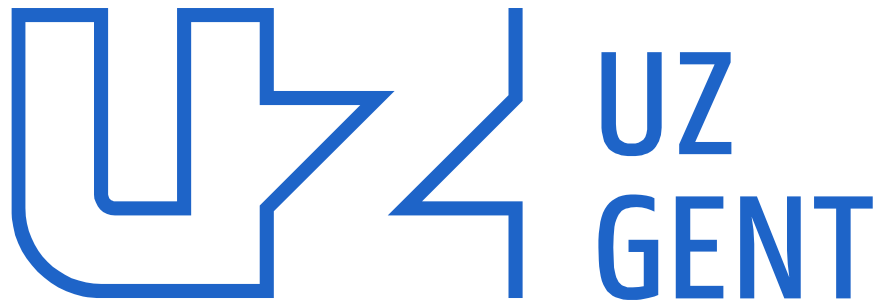
Universitair Ziekenhuis Gent  
C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent  
T +32 (0)9 332 21 11  
E [info@uzgent.be](mailto:info@uzgent.be)

[www.uzgent.be](http://www.uzgent.be)

Volg ons op







Chloë De Roo

[Chloe.DeRoo@uzgent.be](mailto:Chloe.DeRoo@uzgent.be)