

## PIJLER VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE

### Fertiliteitspreservatie voor vrouwen anno 2018

Annelies Bos

UMCU, Utrecht

De kans op overleving van patiënten met kanker neemt toe. De ontwikkelingen op het gebied van fertiliteitspreservatie zijn de laatste jaren snel gegaan. De stand van de wetenschap en de praktijk aangaande fertiliteitspreservatie zorg voor vrouwen in Nederland anno 2018 zal worden toegelicht.

#### De mogelijkheden van fertiliteitspreservatie

Voor vrouwen werd fertiliteitspreservatie vanaf de jaren negentig mogelijk, eerst in de vorm van het invriezen van embryo's na spoed-ivf, daarna door het invriezen van eierstokweefsel (in Nederland voor het eerst in november 1997). In 1997 werd een nieuwe techniek van invriezen 'vitrificatie' geïntroduceerd, waarna ook het invriezen van eicellen een reële optie werd.<sup>1</sup> In Nederland kan dit sinds 2010, vanaf 2012 is dit vergoede zorg voor een beperkt aantal medische indicaties.

Bij meisjes en vrouwen bij wie de gonadotoxische behandeling van kanker niet kan worden uitgesteld of voor wie een IVF-procedure geen optie is, bestaat de mogelijkheid om eierstokweefsel in te vriezen (ovariumcryopreservatie). Dit eierstokweefsel kan dan later na genezing, en bij kindervens die niet spontaan te vervullen is, worden teruggeplaatst voor herstel van de eicelvoorraad. Dat dit een reële optie is, bleek in 2004, toen voor het eerst de geboorte van een kind werd gerapporteerd na terugplaatsing van tevoren ingevroren eierstokweefsel.<sup>2</sup>

Wereldwijd is van duizenden meisjes en vrouwen eierstokweefsel ingevroren en zijn meer dan 130 kinderen geboren na terugplaatsing van dit ingevroren eierstokweefsel.<sup>3</sup> In Nederland heeft dit inmiddels geresulteerd in de geboorte van vier kinderen.

Eierstokweefsel wordt ingevroren als er een hoog risico bestaat op verlies van vruchtbaarheid; vanwege het risico op herintroductie van de tumor is terugplaatsing van het ingevroren weefsel niet altijd veilig.<sup>3,4</sup> Het invriezen van eierstokweefsel is ook in deze gevallen toch de moeite waard, aangezien dierexperimenteel onderzoek laat zien dat in vitro maturatie (IVM) of rijping in een artificiële eierstok mogelijke opties zijn om rijpe eicellen te kunnen verkrijgen.<sup>5,6</sup>

Recent is het gelukt om in vitro metafase twee oocyten te kweken uit primordiale follikels van humane ovaria.<sup>7</sup> Het vermogen tot fertilisatie van deze oocyten is nog niet bekend. De verwachting is dat een klinische toepassing van deze technieken binnen de komende tien jaar mogelijk zal worden. Hierdoor zal op termijn terugplaatsing niet meer noodzakelijk zijn, waarmee een eventuele herintroductie van de tumor wordt voorkomen. De ontwikkeling van het genereren van geslachtscellen uit geïnduceerde pluripotente of embryonale stamcellen (artificial gamete generation) is nog experimenteel en ver van klinische toepassing bij de mens.<sup>8,9</sup>

Bij vrouwen die fertiliteitssparend behandeld willen worden, is een radicale trachelectomie een alternatief voor een (radicale) hysterectomie.<sup>10</sup> Dit bestaat uit een (vaginale) resectie van de cervix, het bovenste 1-2 cm van de vaginale manchet en het mediale deel van de cardinale en uterosacrale ligamenten. De cervix wordt doorgesneden bij de onderste uterinesegment en er wordt een profylactische cerclage aangelegd.

Bij meisjes en vrouwen die bestraling krijgen in het kleine bekken, is het mogelijk om (laparoscopisch) het ovarium te verplaatsen en op te hangen onder het diafragma (ovariopexie) te verrichten, met als doel het ovarium buiten het bestralingsveld te positioneren (kan evt. in combinatie met ovariumcryopreservatie van het andere ovarium) .<sup>11,12</sup>

In de literatuur is er veel controverse over het nut van ovariële onderdrukking door Gonadotropine Releasing Hormoon (GnRH-analogen) bij vrouwen die chemotherapie moeten ondergaan. Er wordt gehoopt dat er dan vaker cyclusherstel of doorgaande zwangerschap optreedt dan wanneer er geen GnRH-analogen worden toegepast. Alleen bij vrouwen met hormoonreceptor-negatieve borstkanker die chemotherapie moeten ondergaan, is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat GnRH-analogen tijdens de chemotherapie de kans op zwangerschap vergroot.<sup>13</sup>

#### Relevante richtlijnen

In juni 2016 is de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn 'Fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker' verschenen.<sup>14</sup> Hierin staan alle indicaties, methoden, risico's en uitkomsten van de fertiliteitsparende behandelingen voor meisjes en vrouwen met kanker beschreven.

Vanuit de SKION (Stichting KinderOncologie Nederland) is er landelijke consensus betreffende (contra-)indicaties voor fertiliteitspreservatie bij meisjes met een oncologische aandoening.<sup>15</sup>

Wereldwijd zijn er vanuit de ASRM (American Society for Reproductive Medicine), ASCO (American Society of Clinical Oncology) en the Oncofertility Consortium vergelijkbare documenten en richtlijnen beschikbaar waarin indicaties, technieken, uitkomsten en risico's van de verschillende vruchtbaarheidssparende behandelingen worden beschreven.<sup>16-18</sup>

### Relevante aanbevelingen

Als de behandeling voor kanker een risico geeft op premature ovariële insufficiëntie, dient dit met de patiënte besproken te worden. Het is de verantwoordelijkheid van de oncologisch behandelaar om tijdig te verwijzen naar een fertilitesspecialist voor counseling over de mogelijkheden van fertilitetspreservatie.<sup>14-18</sup>

### Shared decision

Overigens betekent counseling over de mogelijkheden in de praktijk zeker niet altijd dat wordt overgegaan tot de uitvoering van een vorm van fertilitetspreservatie. Doorgaans zal circa 50% van de patiënten ook daadwerkelijk kiezen voor het ondergaan van een fertilitessparende behandeling. Door een goede counseling kunnen zij zelf bepalen of zij de extra inspanning vinden opwegen tegen de winst.<sup>19</sup> Het simpele feit echter dat zij zelf hebben mogen meedenken en beslissen over het al dan niet ondergaan van fertilitetspreservatie helpt hen het eventuele verlies van hun fertiliteit in de toekomst draaglijker te maken.<sup>20</sup>

### Referenties

1. E. Porcu, R. Fabbri, R. Seracchioli, P.M. Ciotti, O. Magrini, C. Flamigni. Birth of a healthy female after intracytoplasmic sperm injection of cryopreserved human oocytes. *Fertil Steril*, 68 (1997), pp. 724-726.
2. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2004 Oct 16-22;364(9443):1405-10. Erratum in: *Lancet*. 2004 Dec 4;364(9450):2020.
3. Donnez J, Dolmans M-M. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1657-1665.
4. Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, Edgar AE, Anderson RA. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol*. 2014 Sep;15(10):1129-36.
5. Telfer EE, McLaughlin M. Strategies to support human oocyte development in vitro. *Int J Dev Biol*. 2012;56(10-12):901-7.
6. Vanacker J, Luyckx V, Dolmans MM, et al. Transplantation of an alginate-matrigel matrix containing isolated ovarian cells: first step in developing a biodegradable scaffold to transplant isolated preantral follicles and ovarian cells. *Biomaterials*. 2012 Sep;33(26):6079-85.
7. McLaughlin M, Albertini DF, Wallace WHB, Anderson RA, Telfer EE. Metaphase II oocytes from human unilaminar follicles grown in a multi-step culture system. *Mol Hum Reprod*. 2018 Mar 1;24(3):135-142.
8. Hendriks S, Dancet EA, van Pelt AM, Hamer G, Repping S. Artificial gametes: a systematic review of biological progress towards clinical application. *Hum Reprod Update*. 2015 May-Jun;21(3):285-96.
9. Easley CA, Simerly CR, Schatten G. Gamete derivation from embryonic stem cells, induced pluripotent stem cells or somatic cell nuclear transfer-derived embryonic stem cells: state of the art. *Reprod Fertil Dev*. 2014 Dec;27(1):89-92.
10. OncoLine 2012. [https://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=34880&richtlijn\\_id=831](https://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=34880&richtlijn_id=831).
11. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Dec;9(12):735-49.
12. Irtan S, Orbach B. Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer. *Lancet Oncology* 2013;14:e601-8.
13. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al; POEMS/S0230 Investigators. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):923-32.
14. [https://www.oncoline.nl/richtlijn/item/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn\\_id=94](https://www.oncoline.nl/richtlijn/item/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=94).
15. <https://www.skion.nl/workspace/uploads/Consensus-fertilitetspreservatie-mei-2016.pdf>.

16. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2014 May;101(5):1237-43.
17. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018 Apr 5;JCO2018781914. [Epub ahead of print].
18. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med*. 2016 ;14:1.
19. Bastings L, Baysal O, Beerendonk CC, Braat DD, Nelen WL. Referral for fertility preservation counselling in female cancer patients. *Hum Reprod*. 2014;29:2228-37.
20. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer* 2012;118:1710-7.

## PIJLER VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE

### Fertiliteitspreservatie voor jonge jongens met kanker, veiligheid voorop?

Callista L. Mulder<sup>1,2</sup>, J.B. Serrano<sup>1</sup>, S. Repping<sup>1</sup>, A.M.M. van Pelt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Reproductive Biology Laboratory, Center for Reproductive Medicine, Amsterdam Reproduction and Development Research Institute AMC/UvA Amsterdam; <sup>2</sup>Radboud UMC, Nijmegen

Kankertherapie bij mannen, waaronder het gebruik van cytostatica of bestraling van het onderlichaam, leidt vaak tot gedeeltelijke of volledige onvruchtbaarheid. Naast de kankercellen worden namelijk ook de voorloper cellen van spermatozoa in de testis gedood, de spermatogoniale stamcellen (SSCs).<sup>2</sup> Bij volwassen mannen kan sperma worden ingevroren voor aanvang van de kankertherapie, dat later kan worden gebruikt tijdens een fertiliteitstraject. Dit is voor pre-puberale jongens niet mogelijk, omdat de spermatogenese pas bij de puberteit wordt gestart. Echter, de SSCs zijn al wel aanwezig in de pre-puberale testis. Door een biopsie van de testis te nemen voorafgaand aan de kankerbehandeling, kunnen de stamcellen worden bewaard totdat het kind is opgegroeid, genezen van kanker en graag kinderen wil.<sup>3</sup> Omdat de SSCs slechts in beperkte mate aanwezig zijn in dit biopsie, zullen deze cellen in kweek moeten worden vermeerderd om genoeg SSCs te verkrijgen voor een efficiënte transplantatie naar de testis.<sup>3,4</sup> Na deze behandeling, de spermatogoniale stamceltransplantatie (SSCT), zou de man weer zelf spermatozoa moeten kunnen aanmaken en op natuurlijke wijze kinderen verwekken (figuur 1).

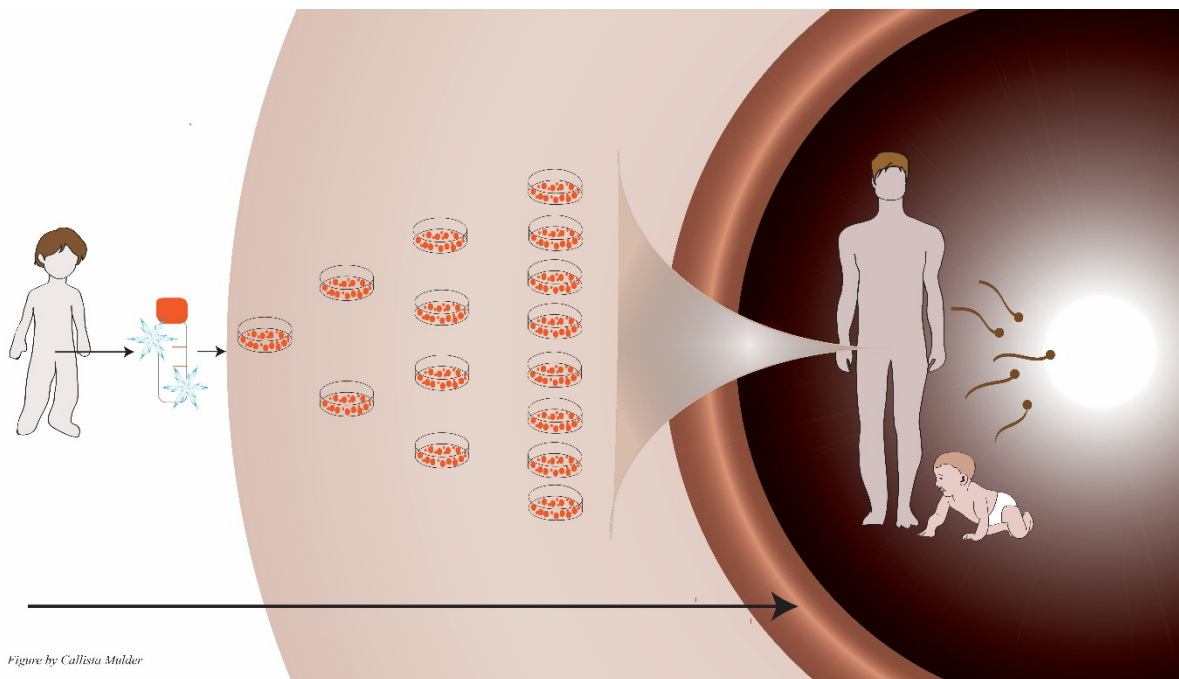


Figure by Callista Mulder

**Figuur 1. Schematische weergave van de spermatogoniale stamceltransplantatie (SSCT).**

Proeven in meerdere diermodellen hebben aangetoond dat SSCT de mannelijke vruchtbaarheid inderdaad kan herstellen en kan leiden tot de geboorte van nakomelingen.<sup>5-10</sup> Bij de mens is het sinds een aantal jaar ook mogelijk om SSCs van zowel volwassen als pre-puberale jongens in kweek te laten vermeerderen.<sup>11,12</sup> Vanwege deze veelbelovende resultaten wordt er op dit moment in enkele klinieken in de wereld aan pre-puberale jongens met kanker de mogelijkheid geboden om een testisbiopsie in te vriezen voor later gebruik van deze toekomstige SSCT. Ondanks het feit dat recente vorderingen de gang naar de kliniek dichterbij heeft gebracht voor SSCT zijn er nog een aantal hordes te nemen voordat de techniek daadwerkelijk kan worden in de kliniek uitgevoerd.<sup>13</sup>

Naast een goede werkzaamheid van een nieuwe voortplantingstechniek, is veiligheid een belangrijk aspect dat moet worden bestudeerd voordat het wordt geïmplementeerd in de kliniek.<sup>14,15</sup> Bij voortplantingstechnieken kan niet alleen de patiënt in gevaar worden gebracht, ook kunnen er risico's zijn voor het nageslacht.<sup>16</sup> De huidige kennis wat betreft de veiligheid van deze techniek voor de patiënt en het nageslacht is beperkt. Het is daarom van belang om meer kennis te vergaren over de eventuele veiligheidsrisico's van deze nieuwe voortplantingstechniek. In deze presentatie zal dieper worden ingegaan op recente ontwikkelingen wat betreft de veiligheid van SSCT.

Het nemen van een testisbiopt is de eerste cruciale stap in het traject van fertiliteitspreservatie. Het is van belang dat deze chirurgische ingreep geen nadelige gevolgen heeft voor de normale ontwikkeling van de testis bij deze jongens. Een recente studie toonde aan dat het nemen van het benodigde testisbiopt de ontwikkeling van de testis niet beïnvloed.<sup>17</sup>

Daarnaast is de veiligheid van de transplantatie van *in vitro* vermeerderde SSCs voor de patiënt een kwestie die aandacht verdient. Naast dat het biopt kankercellen kan bevatten, zouden de SSCs zich gedurende de vermeerdering in kweek kunnen transformeren tot maligne cellen. Het eerste aspect werd bestudeerd door testiculaire kweken opzettelijk te besmetten met leukemiecellen.<sup>18</sup> Hoewel kankercellen de potentie hebben om zich oneindig te delen, bleken de leukemiecellen niet bestand tegen de langdurige kweek die nodig is om de SSCs voldoende te laten vermeerderen (ongeveer 50 dagen). Dat de leukemiecellen niet meer detecteerbaar waren na een kweekperiode van 26 dagen is daarom erg geruststellend. Het tweede aspect werd recentelijk bestudeerd in muizen.<sup>19</sup> Deze studie was ontworpen net zoals een prospectieve cohortstudie, en bevatte een levenslange evaluatie van muizen die waren getransplanteerd met *in vitro* vermeerderde SSCs van muizen. Een groep muizen die niet werden getransplanteerd functioneerde als controlegroep. Kwaadaardige tumoren werden in gelijke mate gevonden bij getransplanteerde als ongetransplanteerde muizen. De tumoren die werden gevonden in de getransplanteerde muizen waren bovendien niet afkomstig van de getransplanteerde cellen. De levensduur was ook gelijk tussen beide groepen.

Op dit moment is de veiligheid van SSCT voor het nageslacht slechts in beperkte mate bestudeerd in de muis.<sup>17</sup> Om de veiligheid van SSCT voor het nageslacht te bestuderen, hebben wij recentelijk een protocol ontwikkeld voor het systematisch preklinisch testen van de veiligheid van nieuwe voortplantingstechnieken voor het nageslacht gebruikmakende van een muismodel.<sup>15</sup> Dit protocol bevat een set testen om de algemene gezondheid van muizen te bepalen welke zijn verwekt door middel van een nieuwe vorm van medisch geassisteerde voortplanting, zoals SSCT. Gebruikmakende van dit protocol kan tot een leeftijd van 18 maanden de gezondheid van muizen worden bestudeerd. Het uiteindelijke doel is om de gezondheid van mensen geboren door SSCT, preklinisch te kunnen voorspellen.

In conclusie, SSCT is een veelbelovende techniek die in de toekomst mogelijk de vruchtbaarheid van mannelijke overlevenden van kinderkanker zou kunnen herstellen. De werkzaamheid van SSCT is meerdere malen vastgesteld in diersystemen en lijkt veilig voor de ontvanger van de transplantatie. Daarentegen is er nog meer informatie nodig over de eventuele risico's voor het nageslacht, voordat de techniek voor het eerst kan worden uitgevoerd bij de mens.

## Referenties

1. Meistrich M. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil Steril*; 2013. 100(5): p. 1180-1186.
2. Brinster RL. Male germline stem cells: from mice to men. *Science* 2007; 316(5823): p. 404-5.
3. Nagano M. Homing Efficiency and Proliferation Kinetics of Male Germ Line Stem Cells Following Transplantation in Mice. *Biol Reprod*. 2003; 69: p. 701-70.
4. Brinster RL en Avarbock MR. Germline transmission of donor haplotype following spermatogonial transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91(24): p. 11303-7.
5. Brinster RL en Zimmermann JW. Spermatogenesis following male germ-cell transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91(24): p. 11298-302.
6. Kanatsu-Shinohara M, Ogonuki N, Inoue K, et al. Long-term proliferation in culture and germline transmission of mouse male germline stem cells. *Biol Reprod*; 2003. 69(2): p. 612-6.
7. Goossens E, De Rycke M, Haentjens P, et al. DNA methylation patterns of spermatozoa and two generations of offspring obtained after murine spermatogonial stem cell transplantation. *Hum Reprod*; 2009. 24(9): p. 2255-63.
8. Honaramooz A, Behboodi E, Megee SO, et al. Fertility and germline transmission of donor haplotype following germ cell transplantation in immunocompetent goats. *Biology of Reproduction*; 2003. 69(4): p. 1260-1264.
9. Wu X, Goodyear SM, Abramowitz LK, et al. Fertile offspring derived from mouse spermatogonial stem cells cryopreserved for more than 14 years. *Hum Reprod*; 2012. 27(5): p. 1249-59.
10. Hermann BP, Sukhwani M, Winkler F et al. Spermatogonial stem cell transplantation into rhesus testes regenerates spermatogenesis producing functional sperm. *Cell Stem Cell*. 2012 Nov 2;11(5):715-26.

11. Sadri-Ardekani H, Mizrak SC, van Daalen SKM, et al. Propagation of human spermatogonial stem cells in vitro. *JAMA*; 2009. 302(19): p. 2127-34.
12. Sadri-Ardekani H, Akhondi MA, van der Veen F, et al. In vitro propagation of human prepubertal spermatogonial stem cells. *JAMA*; 2011. 305(23): p. 2416-8.
13. Struijk RB, Mulder CL, van der Veen F, van Pelt AMM, Repping S. Restoring Fertility in Sterile Childhood Cancer Survivors by Autotransplanting Spermatogonial Stem Cells: Are We There Yet? *Biomed Res Int* 2013: 903142
14. Harper J, Magli MC, Lundin K, Barratt CL, Brison D. When and how should new technology be introduced into the IVF laboratory? *Hum Reprod*. 2012 Feb;27(2):303-13.
15. Mulder CL, Serrano JB, Catsburg LAE, Roseboom TJ, Repping S, van Pelt AMM. A practical blueprint to systematically study life-long health consequences of novel medically assisted reproductive treatments. *Hum Reprod*. 2018. Published 4 April 2018
16. Roseboom TJ. Developmental plasticity and its relevance to assisted human reproduction. *Hum Reprod*. 2018 Apr 1;33(4):546-552.
17. Uijldert M, Meißner A, de Melker AA et al. Development of the testis in pre-pubertal boys with cancer after biopsy for fertility preservation. *Hum Reprod*. 2017 Dec 1;32(12):2366-2372.
18. Sadri-Ardekani H, Homburg CH, van Capel TM et al. Eliminating acute lymphoblastic leukemia cells from human testicular cell cultures: a pilot study. *Fertil Steril*. 2014 Apr;101(4):1072-1078
19. Mulder CL, Catsburg LAE, Zheng Y. et al. Long-term health in recipients of transplanted in vitro propagated spermatogonial stem cells. *Hum Reprod*. 2018 Jan 1;33(1):81-90.

## PIJLER VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE

Ovariumpreservatie: opslaan en in gebruik nemen: hoe werkt dat anno 2018?

Ina Beerendonk

Radboud UMC, Nijmegen

### Introductie

Sinds eind vorige eeuw is in Nederland gestart met cryopreservatie van ovariumcortex. Inmiddels is van ruim 270 vrouwen en meisjes gecryopreserveerd ovariumweefsel opgeslagen, waarvan 50 in 2017 (stand van zaken 1 maart 2018). Hieruit kan worden geconcludeerd dat de toepassing van deze techniek ook hier snel terrein wint. Wereldwijd zijn inmiddels meer dan 130 kinderen geboren (juni 2017) na autotransplantatie van ingevroren-ontdood ovariumweefsel.<sup>1</sup>

### Materiaal en methoden

Binnen het samenwerkingsverband van de SIG Fertilitateitspreservatie van de NVOG (het vroegere Nederlands Netwerk Fertilitateitspreservatie) is een inventarisatie gedaan van de huidige stand van zaken m.b.t. cryopreservatie en autotransplantatie van ovariumweefsel in Nederland. Deze bevindingen zijn vergeleken met de gegevens uit internationale publicaties.

### Resultaten

Er zijn momenteel vier cryobanken met ovariumweefsel in Nederland, namelijk in UMCG, LUMC, Erasmus MC en Radboud UMC. In Groningen wordt op dit moment geen ovariumweefsel meer ingevroren, maar getransporteerd naar Nijmegen voor cryopreservatie. Ook ovariumweefsel van het VUMC, UMCU en Prinses Máxima Centrum Utrecht en MUMC+ gaat met medisch transport naar Nijmegen voor cryopreservatie. Dit betekent dat op dit moment drie actieve ovariumcryobanken aanwezig zijn in Nederland. Het AMC en UMCU hebben ver gevorderde plannen om ook te starten met het cryopreserveren van ovariumweefsel.

De indicaties zijn met name oncologisch bepaald, maar ook in geval van noodzaak tot gonadotoxische therapie bij een benigne indicatie wordt ovariumcryopreservatie toegepast. Sinds 2017 wordt ook ovariumweefsel van vrouw-man transgenders ingevroren. En sinds dit jaar wordt in studieverband ovariumweefsel van Turner meisjes tot 18 jaar gecryopreserveerd. (Turnerfertility studie; <https://www.radboudumc.nl/trials/turner>)

In totaal zijn nu in Nederland bij zeven patiënten negen terugplaatsingen gedaan: acht (bij zes patiënten) in het LUMC en een in het Radboud UMC (in nauwe samenwerking met LUMC). Hieruit zijn vier kinderen geboren bij drie patiënten. Tevens liggen twee cryo-embryo's opgeslagen, verkregen bij IVF/ICSI na terugplaatsing van ovariumweefsel. De kans op een doorgaande zwangerschap per getransplanteerde patiënt is hiermee 43%, hetgeen zeer hoog is in het licht van de internationaal gepubliceerde kansen van maximaal 36% in de meest gerenommeerde klinieken.<sup>1</sup>

Financiering van deze zorg is nog altijd een issue vanwege het experimentele karakter van terugplaatsing na cryopreservatie van ovariumcortex bij oncologische indicatie. In 2016 is een verzoek tot vergoeding hierop afgewezen door het Zorginstituut Nederland. Recent is dit opnieuw gebeurd ondanks het NVOG/KLEM standpunt 'Later is te laat!' geformuleerd door een multidisciplinaire commissie met deelname van een ethicus en patiëntenvertegenwoordigers, waarin wordt gepleit voor vergoeding van tenminste het uitnemen, transport, invriezen en bewaren van ovariumweefsel omdat dit niet kan worden uitgesteld (Braat DDM, Baart E, De Beaufort I, et al. Later is te laat! Concept standpunt NVOG/KLEM betreffende Fertilitateitspreservatie zorg in Nederland). Inmiddels wordt vanuit de SIG Fertilitateitspreservatie van de NVOG gezamenlijk actie ondernomen om een voorwaardelijke toelating tot de basiszorg voor elkaar te proberen te krijgen.

### Conclusie

Het veld van de cryopreservatie en autotransplantatie van ovariumcortex boekt snelle vooruitgang, wereldwijd zowel als in Nederland. Hiermee is de verwachting dat deze behandeling zich op korte termijn ontwikkeld tot een standaard vorm van fertilitateitspreservatie bij specifieke indicaties.<sup>2</sup>

### Referenties

1. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med* 2017; 377: 1657-1665.
2. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018; 5: JCO2018781914. doi: 10.1200/JCO.2018.78.1914. [Epub ahead of print].

## **PIJLER VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE**

### **Fertiliteitspreservatie bij borstkankerpatiënten**

**Mariëtte Goddijn**

*AMC, Amsterdam*

Bij vrouwen met borstkanker is vaak relatief veel tijd beschikbaar om fertiliteitspreservatie toe te passen. De technieken ovariumcryopreservatie en eicelvitricatie zullen worden besproken, alsook wat er bekend is over hormonale stimulatieschema's om veilig en effectief eicellen in te kunnen vriezen.



## PIJLER VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE

### Pre-implantatie genetische diagnostiek bij BRCA 1/2-mutatiedraagsters

Elena ter Welle-Butalid

MUMC, Maastricht

#### Introductie

Pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) is een behandeling die ook wel bekend staat als 'embryoselectie'. Bij deze behandeling wordt een IVF-behandeling verricht, waarbij vóór de terugplaatsing de embryo's worden getest op een ernstige genetische aandoening die één of beide wensouders dragen. Hierdoor kunnen de niet-aangedane embryo's worden onderscheiden, die vervolgens worden teruggeplaatst. PGD wordt sinds 1995 in Nederland toegepast. Alle genetische analyses worden verricht in het PGD centrum in het Maastricht UMC+. Om PGD zo toegankelijk mogelijk te maken, is er een samenwerkingsverband met de IVF-centra in het UMC Utrecht, AMC en UMC Groningen.

Sinds 2008 is het ook mogelijk om PGD toe te passen bij wensouders met een BRCA 1- of BRCA 2-mutatie. Inmiddels is dit de meest voorkomende indicatie voor PGD in Nederland.<sup>1</sup> Vrouwen met een BRCA-mutatie heb een geschat risico van 72% (BRCA1) en 69% (BRCA2) op mammacarcinoom en 44% (BRCA1) en 17% (BRCA2) op ovariumcarcinoom bij een leeftijd van 80 jaar.<sup>2</sup>

Bij een IVF-behandeling vindt er hyperstimulatie van de ovaria plaats, hierbij worden hoge oestrogeenspiegels bereikt. Omdat de risico's verhoogd zijn op het ontwikkelen van mamma- en ovariumcarcinoom bij BRCA-mutatiedraagsters, is de vraag of deze behandeling wel veilig is voor deze groep.

Tevens worden vrouwen met een BRCA-mutatie geïnformeerd over de mogelijkheid om te zijner tijd preventief de adnexa te laten verwijderen. Het verwijderen van de adnexa heeft grote gevolgen op de mogelijkheid om kinderen te krijgen. Hoe wordt dit door vrouwen ervaren?

De onderzoeken over deze vragen zullen worden belicht.

#### Materiaal en methoden

Om de veiligheid van de PGD-behandeling bij BRCA-mutatiedraagsters te onderzoeken, is er databaseonderzoek gedaan met de data uit de HEBON-registratie en de landelijke PGD-database. HEBON staat voor HEreditaire Borst- en Eierstokkanker Nederland en is een landelijke registratie van personen uit borstkankerfamilies die toestemming hebben gegeven hun medische gegevens te gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek.<sup>3</sup> Uit deze databases werden vrouwen met een BRCA-mutatie gedetecteerd en was tevens zichtbaar of zij een IVF-behandeling hadden ondergaan. De vrouwen die IVF hadden ondergaan, werden vergeleken met vrouwen die geen IVF hadden ondergaan. Hierbij was de primaire uitkomstmaat of zij borstkanker ontwikkelden.

Om de impact van een aanwezige BRCA-mutatie op de reproductieve keuzes van vrouwen te onderzoeken, zijn kwalitatieve studies gedaan. In de vorm van semi-gestructureerde interviews bij BRCA-mutatiedraagsters is gevraagd naar de invloed van de BRCA-status op hun reproductieve keuzes.<sup>4</sup> In een andere studie zijn er focusgroepen opgesteld van vrouwen die óf een BRCA-mutatie hadden, mamma- of ovariumcarcinoom hadden doorgemaakt óf een sterke familie-anamnese hadden voor mamma- of ovariumcarcinoom.<sup>5</sup> Meerdere thema's rondom reproductie en attitude over PGD bij deze vrouwen werden belicht.

#### Resultaten

In de studie over veiligheid van de PGD-behandeling bij BRCA-mutatiedraagsters werden vrouwen met een BRCA-mutatie geïdentificeerd. Hierbij werd geen verhoogd risico gevonden bij de vrouwen die een IVF-behandeling hadden ondergaan.

In de kwalitatieve studies kwam als één van de hoofdpunten naar voren dat er een druk wordt ervaren om kinderen te krijgen. Dit is sterker bij vrouwen die op dat moment nog niet klaar waren om kinderen te krijgen. Ook was er een behoefte om meer counseling over hun reproductieve opties te krijgen.

#### Conclusie

PGD is een veelvuldig toegepaste behandeling in Nederland. PGD bij BRCA-mutatiedraagsters is een veilig toe te passen behandeling. Vrouwen met een BRCA-mutatie ervaren vaak druk om vroeg in hun leven kinderen te krijgen en krijgen graag meer informatie over hun reproductieve opties.

#### Literatuur

1. de Die-Smulders C. (2017). PGD jaarverslag 2016. *PGD Nederland*. Verkregen op 1 mei, 2018 van <https://www.pgdnederland.nl/jaarverslagen>.
2. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al.; Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 2017; 317(23): 2402-2416.
3. Derks-Smeets I, Schrijver L, de Die-Smulders C, et al.; Ovarian stimulation for IVF and risk of primary breast cancer in BRCA 1/2 mutation carriers. *Submitted for publication*.
4. Donnelly LS, Watson M, Moynihan C, et al.; Reproductive decision-making in young female carriers of a BRCA mutation. *Human Reproduction* 2013; 28(4):1006-1012.
5. Quinn GP, Vadaparampil ST, Tollin S, et al.; BRCA carriers' thoughts on risk management in relation to preimplantation genetic diagnosis and childbearing: when too many choices are just as difficult as none. *Fertility and Sterility* 2010; 94(6): 2473-2475.

## PIJLER VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE

### Ovariële reserve in vrouwen met een BRCA1/2-genmutatie

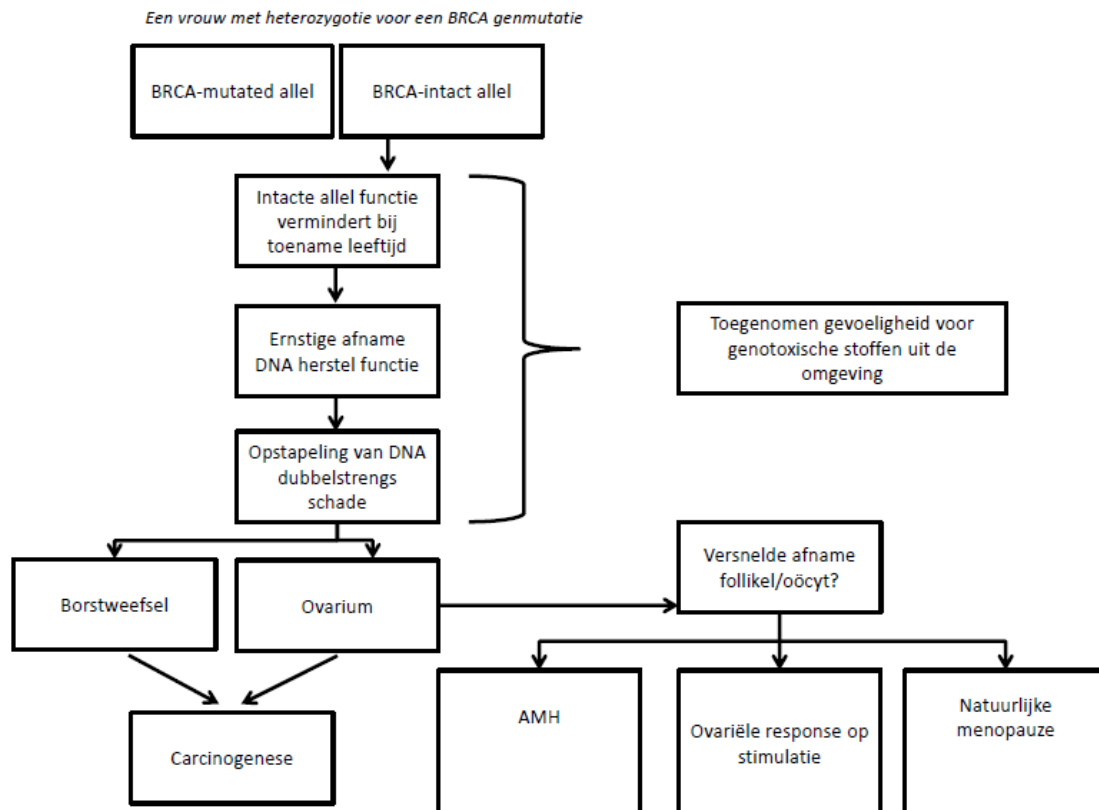
Charine van Tilborg

Fertiliteitsarts/PGD-arts, UMCU, Utrecht

#### Introductie

De afname van de ovariële reserve is een complex fenomeen waarbij de variabiliteit vooral wordt bepaald door een combinatie van genetische<sup>1-3</sup> en niet-genetische factoren (o.a. lifestyle)<sup>4-5</sup>. Genoomwijde associatiestudies hebben loci geïdentificeerd die zijn geassocieerd met natuurlijke menopauzeleeftijd en die o.a. betrokken zijn in het proces van het herstel van DNA-schade<sup>2,6</sup>. BRCA1/- genen zijn betrokken in het herstelproces van dubbelstrengs DNA-schade<sup>7</sup> en het wordt verondersteld dat de functie van deze genen van belang is voor het proces van ovariële veroudering in muizen en mensen<sup>8,9</sup>. In 2010 werd voor het eerst beschreven dat een kleine groep vrouwelijke BRCA1-genmutatiedraagsters met borstkanker (n=9) een verminderde ovariële response had op ovariële stimulatie voor fertiliteitspreservatie in vergelijking tot vrouwen met borstkanker zonder deze mutatie<sup>10</sup>. De studie was echter erg klein en niet gepowered op deze uitkomst. Om te beoordelen of BRCA-genmutatiedraagsters daadwerkelijk een verminderde ovariële reserve hebben, zijn adequaat gepowerte klinische studies nodig.

Tijdens deze presentatie zullen wij ons richten op de uitkomsten anti-Müllerian hormoon (AMH), ovariële response tijdens stimulatie en natuurlijke menopauzeleeftijd (figuur 1).



**Figuur 1. Hypothese hoe een BRCA1/2-genmutatie van invloed is op zowel het borst/eierstokkankerrisico als leidt tot een versnelde ovariële depletie (aangepast met toestemming uit Thesis TC van Tilborg, Ovarian Reserve Testing; From BRCA mutations to individualised dosing, Universiteit Utrecht, June 13th 2017).**

#### Materiaal en methoden

1. Een multicenter, cross-sectionele studie werd verricht om de uitkomst serum AMH te vergelijken tussen gezonde vrouwen met een BRCA1/2-genmutatie en bewezen niet mutatiedraagsters uit families belast met een BRCA1/2-genmutatie (NTR no. 4324)<sup>11</sup>. Een multivariate lineaire regressieanalyse, gecorrigeerd voor leeftijd, rookstatus en huidige hormonale anticonceptie werd verricht op log-getransformeerde AMH levels.

2. In een retrospectieve, multicenter cohortstudie werd geëvalueerd of vrouwen met een BRCA1/2-genmutatie minder rijpe oöcyten hadden na ovariële stimulatie voor ICSI met pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) in vergelijking tot controles met een andere monogenetische indicatie voor PGD<sup>12</sup>. Allen waren behandeld met een lang GnRH-agonist schema met minimaal 150 IU gonadotrofinen/dag. In een multi-pele lineaire regressieanalyse werd gecorrigeerd voor centrum, leeftijd, BMI, type gonadotrofine en totale dosis gonadotrofinen.
3. Er werd een cross-sectionele meting verricht door middel van een gestandaardiseerde vragenlijst om de natuurlijke menopauzeleeftijd tussen vrouwen met een BRCA1/2-genmutatie en bewezen niet-mutatiedraagsters te vergelijken<sup>13</sup>. Deze vrouwen namen allen deel aan een lopend nationale cohortstudie (HEBON). Een Cox-regressieanalyse is gebruikt om de associatie tussen BRCA1/2-mutatiestatus en menopauzeleeftijd te beoordelen. Er werd gecorrigeerd voor de volgende potentiële confounders: geboortecohort, roken, hormonale anticonceptie, pariteit.

## Resultaten

1. 124 BRCA1/2-mutatiedraagsters en 131 bewezen niet-mutatiedraagster werden geïnccludeerd. Gecorrigeerde lineaire regressieanalyse toonde geen verschil in serum AMH-waarden tussen draagster en nietdraagsters (relatieve verandering= 0.98 (95% CI, 0.77-1.22), p=0.76). Sub-analyse toonde eveneens geen significant verschil in AMH-waarden tussen BRCA1- of BRCA2- en bewezen niet-mutatiedraagsters.
2. 20 vrouwen met een BRCA1-genmutatie, 23 met een BRCA2-genmutatie en 174 controles werden geïnccludeerd. Het mediane aantal mature oöcyten was 6.5 (IQR 4.0-8.0) in de groep vrouwen met een BRCA1-genmutatie, 7.5 (IQR 5.5-9.0) in de groep vrouwen met een BRCA2-genmutatie en 8.0 (IQR 6.0-11.0) in de controlegroep. Er werd geen verschil gevonden in het totaal aantal cumulus-oöcyt-complexen. Na correctie voor mogelijke confounders werd een lager aantal mature oöcyten gevonden in de BRCA1-subgroep (BRCA1 vs. controle, p=0.002), maar niet in de BRCA2-subgroep (p=0.50).
3. Een cross-sectionele meting tussen 1.208 vrouwen met een BRCA1/2-genmutatie en 2.211 bewezen niet-mutatiedraagsters toont geen associatie tussen BRCA1/2-genmutatiestatus en de leeftijd waarop de natuurlijke menopauze optrad. In de oudste groep vrouwen, het minst gehinderd door selectieve uitval wegens een preventieve bilaterale salpingo-oophorectomie (pBSO), werd wel een hoger risico op een eerdere natuurlijke menopauze gevonden in de mutatiedraagsters (HR 1.45, 95% CI, 1.09-1.94), echter het twee na oudste cohort toonde juist een tegenovergesteld effect (HR 0.67, 95%CI, 0.46-0.98).

## Discussie

De huidige beschikbare studies naar ovariële reserve/veroudering in BRCA-genmutatiedraagster in vergelijking tot controles leveren tegenstrijdige uitkomsten op<sup>9-19</sup>. Het door ons gevonden verschil in het aantal mature oöcyten lijkt niet klinisch relevant aangezien alle groepen een mediaan hebben boven de poor response cut-off<sup>20</sup> en er daarnaast geen verschil werd gevonden in het totaal aantal verkregen oöcyten. Onderzoek naar de ovariële veroudering in BRCA1/2-mutatiedraagsters is lastig omdat klinische studies gepaard gaan met selectie bias doordat mutatiedraagsters een grotere kans hebben op kanker tijdens hun reproductieve leven en zij daarnaast het advies krijgen om vanaf 35-45 jaar hun ovaria preventief te laten verwijderen.

## Conclusie

Er zijn op dit moment geen duidelijke aanwijzingen dat vrouwen met een BRCA1/2-genmutatie een verminderde ovariële reserve hebben in vergelijking tot controles. Het is niet geïndiceerd om gezonde vrouwelijke BRCA1/2-genmutatiedraagster te counsellen over een verminderde ovariële reserve, anders dan de counseling met betrekking tot het vervullen van hun kindwens en de adviesleeftijd voor het verrichten van een pBSO.

## Referenties

1. Voorhuis M, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Fauser BCJM, Broekmans FJ. Human studies on genetics of the age at natural menopause: A systematic review. *Hum Reprod Update* 2010;16:364-377.
2. Stolk L, Perry JRB, Chasman DI, et al. Meta-analysis identify 13 loci associated with age at menopause highlight DNA repair and immune pathways. *Nat Genet* 2012;44:260-268.
3. Laven JSE, Visser JA, Uitterlinden AG, Vermeij WP, Hoijmakers JHJ. Menopause: Genome stability as new paradigm. *Maturitas* 2016;92:15-23.

4. Sun L, Tan L, Yang F, et al. Meta-analysis suggests that smoking is associated with an increased risk of early natural menopause. *Menopause* 2012;19:126-132.
5. Morris DH, Jones ME, Schoemaker MJ, McFadden E, Asworth A, Swerdlow AJ. Body mass index, exercise, and other life style factors in relation to age at natural menopause. Analyses from the breakthrough generations study. *Am J Epidemiol* 2012;175:998-1005.
6. Day FR, Ruth KS, Thompson DJ, et al. Large-scale genomic analyses link reproductive aging to hypothalamic signaling, breast cancer susceptibility and BRCA1-mediated DNA repair. *Nat Genet* 2015; 47:1294-1303.
7. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell* 2002;108:171-182.
8. Oktay K, Turan V, Titus S, Stobezki R, Liu L. BRCA mutations, DNA repair deficiency and ovarian aging. *Biol Reprod* 2015;93:1-10.
9. Titus S, Li F, Stobezki R, et al. Impairment of BRCA1-related DNA double-stranded break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med* 2013;5:172ra21.
10. Oktay K, Kim JY, Barad D, Babeyev SN. Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks. *J Clin Oncol* 2010;28:240-244.
11. Van Tilborg TC, Derks-Smeets IAP, Bos AME, et al. Serum AMH levels in healthy women from BRCA1/2 mutated families: are they reduced? *Hum Reprod* 2016;31:2651-2659.
12. Derks-Smeets IAP, van Tilborg TC, van Montfoort A, et al. BRCA1 mutation carriers have a lower number of mature oocytes after ovarian hyperstimulation for IVF/PGD. *J Assist Reprod Genet* 2017;34:1475-1482.
13. Van Tilborg TC, Broekmans FJ, Pijpe A, et al. Do BRCA1/2 mutation carriers have an earlier onset of natural menopause? *Menopause* 2016;23:903-910.
14. Phillips KA, Collins IM, Milne RL, et al. Anti-Mullerian hormone serum concentrations of women with germline BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Reprod* 2016;31:1126-1132.
15. Wang ET, Pisarska MW, Bresee C, et al. BRCA1 germline mutations may be associated with reduced ovarian reserve. *Fertil Steril* 2014;102:1723-1728.
16. Michaelson-Cohen R, Mor P, Srebnik N, Beller U, Leby-Lahad E, Eldar-Geva T. BRCA mutation carriers do not have compromised ovarian reserve. In *J Gynaecol Cancer* 2014;24:233-237.
17. Shapira M, Raanani H, Feldman B, et al. BRCA mutation carriers show normal ovarian response in IVF cycles. *Fertil Steril* 2015;104:1162-1167.
18. Lin WT, Beattie M, Chen LM, et al. Comparison of age at natural menopause in BRCA1/2 mutation carriers with a non-clinic-based sample of women in northern California. *Cancer* 2013;119:1652-1659.
19. Collins IM, Milne RL, McLachlan SA, et al. Do BRCA1 and BRCA2 mutation carriers have earlier natural menopause than their noncarrier relatives? *J Clin Oncol* 2013;31:3920-3925.
20. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011;26:1616-1624.

## **PIJLER VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE**

**From now on it is: antagonist only?**

**Anja Pinborg**

*Hvidovre Hospital, Hvidovre (D)*

## PIJLER VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE

Subklinische hypothyreoïdie bij subfertiele vrouwen: wel of niet behandelen?

**Marieke van der Zalm**, K. Fleischer, D.D.M. Braat  
*Radboud UMC, Nijmegen*

Het is controversieel of subklinische hypothyreoïdie bij subfertiele vrouwen dient te worden behandeld om de kans op (een doorgaande) zwangerschap te vergroten. Wij hebben een literatuuronderzoek gedaan om de volgende onderzoeksvraag te beantwoorden: Bevordert behandeling van een subklinische hypothyreoïdie bij subfertiele vrouwen de kans op zwangerschap?

### Materiaal en methoden

Wij hebben een systematische zoekopdracht verricht in Medline met gebruik van de volgende zoektermen: subclinical hypothyroidism, hypothyroidism, elevated thyroid-stimulating hormone, elevated TSH, thyroxine, levothyroxine, thyrox, fertility, subfertility, infertility, subfertile, infertile. In totaal werden 455 artikelen geïdentificeerd, waarvan 7 artikelen (2 reviews, 1 meta-analyse, 3 RCT's en 1 observationele studie) op basis van de fulltext relevant waren voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag.

### Resultaten

In de RCT van Negro et al<sup>1</sup> werden 72 euthyroïde subfertiele vrouwen met TPO-positieve antistoffen gerandomiseerd tussen behandeling met levothyroxine en placebo. Er was geen verschil in het aantal zwangerschappen tussen de behandelde en de placebogroep. Abdel Rahman et al<sup>2</sup> randomiseerden 70 subfertiele vrouwen met een subklinische hypothyreoïdie (TSH > 4,2 mE/L) die een IVF/ICSI-behandeling gingen starten, tussen behandeling met levothyroxine of placebo. Er waren significant meer klinische zwangerschappen (35% versus 10%) en meer geboorten (26% versus 3%) in de behandelde groep. Ook Kim et al<sup>2</sup> onderzochten subfertiele vrouwen die een IVF/ICSI-behandeling ondergingen. Zij randomiseerden 64 subfertiele vrouwen met een subklinische hypothyreoïdie (TSH > 4 mE/L) tussen behandeling met levothyroxine en geen behandeling. In de behandelde groep was het implantatiepercentage (26,9% versus 14,9%) en het percentage levendgeborenen (53,1% versus 25%) significant hoger. Velkeniers et al<sup>4</sup> verrichtten een meta-analyse van de drie genoemde RCT's. Levothyroxinebehandeling resulteerde in een significant hoger aantal bevallingen met een samengesteld relatief risico van 2,76 (95% BI 1,20-6,44) en een number needed to treat (NNT) van 3 in het voordeel van levothyroxinesuppletie. In de retrospectieve cohortstudie van Jatzko et al<sup>5</sup> worden aanwijzingen gevonden dat in de groep subfertiele vrouwen die een behandeling door middel van intra-uteriene inseminatie, eventueel in combinatie met milde ovariële hyperstimulatie (MOH-IUI), ondergaan, levothyroxinebehandeling bij TSH-levels > 2,5 mIU/mL een positief effect heeft op de zwangerschapsaantallen. The American Society for Reproductive Medicine concludeert dat er goed bewijs is dat levothyroxinebehandeling van subfertiele vrouwen met subklinische hypothyreoïdie met een TSH > 4 mE/L de kans op zwangerschap verbetert. Bij een TSH tussen 2,5 en 4 mE/L is dit bewijs er onvoldoende.<sup>6</sup> Tot slot geven Alexander et al<sup>7</sup> in hun richtlijn een zeer volledig overzicht van alle literatuur die betrekking heeft op schildklierfunctie en fertiliteit, zwangerschap en kraambed. Hun aanbevelingen ten aanzien van levothyroxinebehandeling bij subfertiliteit zijn grotendeels gebaseerd op hiervoor genoemde studies: er is onvoldoende bewijs om te bepalen of levothyroxinebehandeling bij subklinische hypothyreoïdie de fertiliteit verbetert. Vrouwen met een subklinische hypothyreoïdie die een IVF- of ICSI-behandeling ondergaan, dienen wel te worden behandeld.

### Conclusie

Behandeling met levothyroxine van subfertiele vrouwen met een subklinische hypothyreoïdie en een TSH > 4 mE/L die een IVF/ICSI-behandeling ondergaan, verhoogt de kans op zwangerschap. Er is echter onvoldoende bewijs dat de behandeling van *alle* subfertiele vrouwen met een subklinische hypothyreoïdie leidt tot meer zwangerschappen.

### Referenties

1. Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Caroli Casavola E, Gismondi R et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproductive technologies: a prospective study. *Hum Repr* 2005; 20: 1529-1533.
2. Abdel Rahman AH, Aly Abbassy H, Abbassy AA. Improved in vitro fertilization outcomes after treatment of subclinical hypothyroidism in infertile women. *Endocr Pract* 2010; 16: 792-797.

3. Kim CH, Ahn JW, Kang SP, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fert Steril* 2011; 95: 1650-1654.
4. Velkeniers B, van Meerhaeghe A, Poppe K, Unuane D, Tournaye H, Haentjens P. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCT's. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 251-258.
5. Jatzko B, Vytiska-Bistorfer E, Pawlik A, Promberger R, Mayerhofer K, Ott J. The impact of thyroid function on intrauterine insemination outcome – a retrospective analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12:28.
6. Practice Comité of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril* 2015.
7. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2017; 27: 315-389.



## **PIJLER VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE**

**Zwanger na IVF? Hoe bacillen Uw toekomst bepalen**

**Joop Laven**

*Erasmus MC, Rotterdam*

**HSG vanaf nu altijd met Olie**

**Kim Dreyer**

*VUMC, Amsterdam*

## PIJLER VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE

### Het voorspellen van de kans op een kind over meerdere complete behandelcycli van IVF: een externe validatie studie

Jori Leijdekkers<sup>1,\*</sup>, M.J.C. Eijkemans<sup>2</sup>, T.C. van Tilborg<sup>1</sup>, S.C. Oudshoorn<sup>1</sup>, D.J. McLernon<sup>3</sup>, S. Bhattacharya<sup>4</sup>, B.W.J. Mol<sup>5</sup>, F.J.M. Broekmans<sup>1</sup>, H.L. Torrance<sup>1</sup>, namens de OPTIMIST studiegroep. <sup>1</sup>UMC, Utrecht; <sup>2</sup>Julius Centrum, UMC, Utrecht; <sup>3</sup>Institute of Applied Health Sciences, Medical Statistics Team, University of Aberdeen, Aberdeen, VK; <sup>4</sup>Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen, VK; <sup>5</sup>Monash University, Clayton, Australië

#### Introductie

Wereldwijd worden jaarlijks ongeveer 1,6 miljoen IVF-behandelingen uitgevoerd<sup>1</sup>. Ondanks stijgende succesansen, is de behandeling niet effectief voor ieder koppel, met een gemiddelde kans op zwangerschap van ongeveer 25-30% per IVF-cyclus<sup>1,2</sup>. Aangezien de behandeling met een aantal risico's en met relatief hoge kosten gepaard gaat, moet er voorafgaand aan en tijdens het behandeltraject een afweging worden gemaakt tussen de succesansen en de keerzijde van de behandeling.

In het verleden zijn er diverse predictiemodellen ontwikkeld die de kans op zwangerschap na een IVF-behandeling voorspellen<sup>3,4</sup>. Echter, deze modellen laten zowel kansen die ontstaan door embryocryopreservatie en/of de kansen van volgende IVF-behandelingen buiten beschouwing. Omdat de meeste koppels meer dan één behandelcyclus ondergaan, en omdat de embryocryopreservatie een steeds belangrijkere rol krijgt binnen een IVF-behandeling<sup>5</sup>, zijn deze modellen slechts beperkt bruikbaar in de huidige praktijk.

Recentelijk zijn er op Britse data twee predictiemodellen ontwikkeld die de cumulatieve kans op een kind geven over meerdere complete IVF-cycli<sup>2</sup>, inclusief de kansen die ontstaan door embryocryopreservatie. Deze modellen kunnen worden ingezet op twee verschillende momenten. Het *pre-treatment model* voorspelt de cumulatieve kans op een kind voorafgaand aan de start van het IVF-traject met behulp van baseline gegevens. Het *post-treatment model* geeft een update van de voorspelling door het gebruik van gegevens uit de eerste behandelcyclus.

Om deze predictiemodellen ook in de Nederlandse praktijk te kunnen gebruiken, dienen de prestaties van de modellen eerst te worden onderzocht in een nieuwe context<sup>6,7</sup>. Het doel van de huidige studie is daarom het extern valideren van de McLernon predictiemodellen in een recent Nederlands cohort. Secundair wordt gekeken of het toevoegen van AMH, AFC en lichaamsgewicht de voorspellende waarde van de modellen kan verbeteren.

#### Materiaal en methoden

De externe validatie is uitgevoerd met data van de OPTIMIST-studie<sup>8-11</sup>. Er werden in deze studie in totaal 1515 vrouwen geïnccludeerd, die tussen 2011 en 2014 startten met hun eerste IVF/ICSI-behandeling. De follow up tijd was 18 maanden na randomisatie, en de primaire uitkomst was een doorgaande zwangerschap resulterend in een levend geboren kind. In totaal werden er gedurende de studieperiode 2.881 complete IVF-behandelcycli uitgevoerd.

De McLernon modellen werden gevalideerd voor een maximum van drie complete IVF-cycli. De cumulatieve kansen werden berekend met behulp van de predictieregel van het *pre-treatment* en het *post-treatment model*. Vervolgens werden de voorspellingen beoordeeld op basis van discriminatie en kalibratie. Discriminatie, hetgeen wordt uitgedrukt door de c-index, geeft aan hoe goed het model onderscheid maakt tussen vrouwen mét en vrouwen zonder een levend geboren kind na IVF-behandeling. kalibratie, weergegeven in een kalibratieplot, laat zien hoe goed de voorspelde kansen overeenkomen met de geobserveerde kansen<sup>7</sup>.

Met behulp van een multivariabele logistische regressieanalyse werden AMH, AFC en lichaamsgewicht toegevoegd aan de bestaande modellen, en werd vervolgens gekeken of het de voorspellingen van de modellen verbeterde.

#### Resultaten

De c-index van het *pre-treatment model* was 0.62 (95% CI 0.59-0.64) en van het *post-treatment model* 0.71 (95% CI 0.69-0.74). De kalibratieplot van het *pre-treatment model* liet een milde overschatting zien van de cumulatieve kansen. Om dit te corrigeren werd het model gere-kalibreerd met aanpassing van de constante met -0.35. De kalibratieplot van het *post-treatment model* toonde accurate predicties. Door AMH, AFC en lichaamsgewicht aan de modellen toe te voegen, verbeterde het discriminerend vermogen van het *pre-treatment model* enigszins naar een c-index van 0.66 (95%CI

0.64-0.68), maar dat van het *post-treatment model* bleef constant (c-index van 0.71 (95%CI 0.69-0.73)).

Gebruik makend van het *gere-kalibreerde pre-treatment model*, heeft een vrouw van 30 jaar met twee jaar primaire infertiliteit op basis van een mannelijke factor een kans van 40% op een levendgeborene na de eerste complete ICSI-behandeling, hetgeen oploopt tot 72% over drie complete behandelingen. Voor een vrouw van 40 jaar zijn deze kansen respectievelijk 15% en 32%. Indien de 30-jarige vrouw bij de punctie een opbrengst heeft van 5 oocyten, een dag 3 embryo teruggeplaatst krijgt, en geen embryo's beschikbaar heeft voor cryopreservatie, dan geeft het *post-treatment model* een geüpdatete kans op een levend geboren kind van 28% voor de eerste cyclus en 58% over drie complete ICSI-behandelingen. Voor een 40 jarige vrouw zijn de kansen dan respectievelijk 11% en 26%.

## Conclusie

Deze externe validatiestudie in een recent Nederlands cohort toont aan dat de McLernon predictiemodellen, na een minimale re-kalibratie van het *pre-treatment model*, accurate en bruikbare predicties geven voor de cumulatieve kans op een levendgeborene na meerdere IVF-behandelingen. Het toevoegen van AMH, AFC en lichaamsgewicht levert slechts een marginale verbetering op van de prestaties van het *pre-treatment model*, en moet worden afgewogen tegen de extra kosten en belasting voor de patiënte. Implementatie van de twee modellen in de Nederlandse praktijk biedt patiënten en artsen een objectieve en individuele inschatting van de succeschansen van één of meerdere complete IVF-behandelingen. Deze modellen kunnen vooralsnog niet worden gebruikt om te beslissen of een paar IVF-behandelingen onthouden zouden moeten worden. Dit dient eerst nader te worden onderzocht in een toekomstige impactstudie.

## Referenties

1. Dyer S, Chambers GM, de Mouzon J, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. *Hum Reprod.* 2016;31(7):1588-1609.
2. McLernon DJ, Steyerberg EW, Te Velde ER, Lee AJ, Bhattacharya S. Predicting the chances of a live birth after one or more complete cycles of in vitro fertilisation: population based study of linked cycle data from 113 873 women. *BMJ.* 2016;355:i5735.
3. Leushuis E, van der Steeg JW, Steures P, et al. Prediction models in reproductive medicine: a critical appraisal†. *Hum Reprod Update.* 2009;15(5):537-552.
4. van Loendersloot L, Repping S, Bossuyt PMM, van der Veen F, van Wely M. Prediction models in in vitro fertilization; where are we? A mini review. *J Adv Res.* 2014;5(3):295-301.
5. Wong KM, Mastenbroek S, Repping S. Cryopreservation of human embryos and its contribution to in vitro fertilization success rates. *Fertil Steril.* 2014;102(1):19-26.
6. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med.* 1996;15(4):361-387.
7. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KGM. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ.* 2009;338:b605.
8. van Tilborg TC, Oudshoorn SC, Eijkemans MJC, et al. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 1: The predicted poor responder. *Hum Reprod.* 2017;32(12):2485-2495.
9. Oudshoorn SC, van Tilborg TC, Eijkemans MJC, et al. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 2: The predicted hyper responder. *Hum Reprod.* 2017;32(12):2506-2514. doi:10.1093/humrep/dex319.
10. van Tilborg TC, Torrance HL, Oudshoorn SC, et al. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 1: The predicted poor responder. *Hum Reprod.* 2017;32(12):2496-2505.
11. van Tilborg TC, Eijkemans MJ, Laven JS, et al. The OPTIMIST study: optimisation of cost effectiveness through individualised FSH stimulation dosages for IVF treatment. A randomised controlled trial. *BMC Womens Health.* 2012;12(1):29.