

Update onderzoek naar het invriezen van eierstokweefsel bij meisjes met het syndroom van Turner

Datum: 26-03-2020

Geachte heer/mevrouw,

U heeft in de periode 2018-2020 informatie ontvangen over het invriezen van eierstokweefsel bij het syndroom van Turner (TurnerFertility onderzoek). Via deze brief willen wij u graag op de hoogte brengen van de nieuwste bevindingen.

Coronavirus en Turnerfertility onderzoek

De voorzorgsmaatregelen die het Radboudumc heeft genomen om het corona virus (COVID-19) tegen te gaan, hebben helaas ook consequenties voor de Turnerfertility studie. Op dit moment zijn de counselingsgesprekken en behandelingen op de afdeling Voortplantingsgeneeskunde gestaakt. Hierdoor zullen er voorlopig geen nieuwe gesprekken worden ingepland.

Daarnaast worden de operaties die reeds ingepland stonden uitgesteld tot de situatie omtrent het coronavirus is genormaliseerd. De meisjes die nog op de wachtlijst staan voor de operatie, worden pas opgeroepen voor een gesprek bij de operateur en anesthesist, zodra (een deel van) de uitgestelde operaties zijn uitgevoerd. Door de extra wachttijd kan het zijn dat uw dochter opnieuw nagekeken moet worden door de cardioloog of de anesthesist.

Als laatste moeten alle medewerkers die betrokken zijn bij de studie en geen patiëntencontact hebben, verplicht vanuit huis werken. Dit betekent dat de analyses, die in het laboratorium uitgevoerd moeten worden om te bepalen of er eicellen in het eierstokfragment aanwezig zijn, momenteel niet uitgevoerd kunnen worden.

Wij weten op dit moment niet hoe lang deze situatie zal duren en wij vinden het ook ontzettend jammer dat wij de studie nu niet op de afgesproken manier kunnen uitvoeren.

Aanmeldingen onderzoek

Inmiddels zijn er 164 meisjes met hun ouders op ons spreekuur geweest voor een persoonlijk adviesgesprek en hebben wij eind januari 2020 de beoogde 100 inschrijvingen bereikt. Op dat moment stond er nog een nieuwe informatieavond gepland in maart. Wij hebben contact gehad met de ethische commissie met de vraag of wij deze groep nog mee mochten laten doen aan de studie, indien de meisjes hiervoor in aanmerking zouden komen. Wij hebben begin maart hiervoor goedkeuring gekregen. Helaas kon de informatieavond in het Radboudumc niet doorgaan in verband met de verspreiding van het coronavirus. Om ouders tegemoet te komen, hebben wij de presentatie opgenomen die binnenkort naar hun mailadres toegestuurd zal worden.

Kans op het vinden van eicellen

Op dit moment zijn er 73 meisjes geopereerd, waarbij de analyse van 70 meisjes is afgerond. Bij 28,6% van de meisjes zijn eicellen gevonden. Uiteraard zijn we op zoek naar een verband tussen bepaalde factoren en het vinden van eicellen. Er zijn inmiddels aanwijzingen dat sommige hormoonwaardes en het chromosoompatroon een rol spelen. Zo is de kans op het vinden van eicellen bij meisjes met een 46,XX cellijn in bloed of wangslimvlies zelfs ruim twee keer zo hoog (63,6%) als bij meisjes zonder 46,XX cellijn. Inmiddels hebben wij ook eicellen gevonden bij één meisje met alleen 45,X in bloed en wangslimvlies. Zij was het enige meisje in deze groep met een meetbaar AMH (Anti-Mulleriaans Hormoon), dat is een hormoon dat door de eicellen gemaakt wordt. Bij de meisjes met alleen 45,X cellen in bloed en wangslimvlies en een onmeetbaar AMH hebben wij vooralsnog géén eicellen gevonden. Op dit moment gaat dit om 25 meisjes waarvan de jongste meisjes 3 jaar oud waren ten tijde van de ingreep.

Helaas is het nu nog te vroeg om voor de hele groep een verschil te maken tussen toeval of een daadwerkelijk verband. We zien echter wel dat de kans op het vinden van eicellen bij meisjes ≥ 12

jaar met én een 45,X chromosoompatroon én geen meetbaar AMH en geen tekenen van spontane puberteit, zo goed als nihil is. Onze resultaten ondersteunen de bevindingen uit de literatuur.

Kwaliteit van de eicellen

Uiteindelijk willen we weten of meisjes met het syndroom van Turner later een gezond kind kunnen krijgen. Om die reden kijken we bij sommige meisjes ook naar het chromosoompatroon van de eierstokcellen. Dit is een nieuwe techniek die nog niet eerder is toegepast. Wij hebben dit onderzoek nu bij 5 meisjes met eicellen in hun eierstok gedaan. De meeste eicellen hadden een 46,XX chromosoompatroon, maar een groot deel van de omliggende helpercellen had een 45,X chromosoompatroon. We weten op dit moment nog niet wat de uitslagen van dit onderzoek betekenen voor de vruchtbaarheid van deze meisjes, of andere meisjes met het syndroom van Turner.

Bron:

1. Peek R, Schleedoorn MJ, Smeets D, van de Zande G, Groenman F, Braat, DDM, van der Velden AAEM, and Fleischer K. Ovarian follicles of young patients with Turner syndrome contain normal oocytes but monosomic 45,X granulosa cells. *Hum Reprod.* 2019.

Buitenland

In het buitenland wordt het invriezen van eierstokweefsel soms ook al aangeboden aan meisjes met het syndroom van Turner. Helaas wordt er niet goed bijgehouden of je hiermee ook de vruchtbaarheid van meisjes met syndroom van Turner kunt sparen. Wij hebben het afgelopen jaar in kaart gebracht in welke landen deze methode al is toegepast. Vervolgens hebben wij 55 internationale experts, waaronder 20 patiëntenvertegenwoordigers, gevraagd om een standpunt in te nemen. Hieruit kwam naar voren dat het invriezen van eierstokweefsel alleen in onderzoeksverband mag worden aangeboden. Het is hierbij belangrijk dat alle ziekenhuizen hetzelfde doen en de uitkomsten van hun onderzoeken goed bijhouden. Om die reden hebben we de wijze waarop het onderzoek is georganiseerd en wordt uitgevoerd gedeeld met andere ziekenhuizen in binnen- en buitenland.

Bronnen:

1. Schleedoorn MJ, van Alfen-van der Velden AAEM, Braat DDM, Peek R, Fleischer K. To freeze or not to freeze? An update on fertility preservation in females with Turner syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2019

2. Schleedoorn MJ, Mulder BH, Braat DDM, Beerendonk CCM, Peek R, Nelen WLDM, Leeuwen E van, Van der Velden AAEM, Fleischer K, on behalf of the TurnerFertility expert panel. International consensus: Ovarian tissue cryopreservation in young Turner syndrome patients. Outcomes of an ethical Delphi study including 55 experts from 16 different countries. *Hum Reprod.* 2019.

3. Schleedoorn MJ, van der Velden AAEM, Braat DDM, Beerendonk CCM, Golde R.J.T. van, Peek R, Fleischer K. The TurnerFertility trial: protocol for an observational cohort study to describe the efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in females with Turner Syndrome. *BMJ OA.* 2019.

Verbeteren keuzeprocess

Op dit moment zijn wij volop bezig met het verbeteren van het keuzeprocess. Wij doen dit onder andere op basis van de input van de ouders en meisjes die onze enquête hebben ingevuld en hebben deelgenomen aan een van de (groeps)interviews. Het kan zijn dat u hier nog voor benaderd wordt.

Via deze nieuwsbrief blijven we u op de hoogte houden van de ontwikkelingen binnen het TurnerFertility onderzoek. Als u vragen of opmerkingen heeft kunt u natuurlijk altijd contact opnemen via turnerfertility@radboudumc.nl of via de hoofdbehandelaar van uw kind.

Wij hopen dat de situatie omtrent de coronacrisis snel zal normaliseren, zodat wij de studie weer kunnen voortzetten. Tegen die tijd zal er opnieuw een uitnodiging worden rondgestuurd voor een terugkoppelingsavond om de huidige resultaten van de Turnerfertility te presenteren.

Namens het TurnerFertility team wensen wij jullie een goede gezondheid toe,

Dr. Kathrin Fleischer, onderzoeker, Radboudumc

Dr. Janielle van der Velden, kinderarts-endocrinoloog, Radboudumc Amalia Kinderziekenhuis

Dr. Ron Peek, senior-onderzoeker, Voortplantingsgeneeskunde Radboudumc

Prof. dr. Didi Braat, gynaecoloog, hoofd afdeling Verloskunde en Gynaecologie Radboudumc

Drs. Myra Schleedoorn, promovenda afdeling Voortplantingsgeneeskunde Radboudumc

Drs. Saphami Nadesapillai, fertiliteitstarts, promovenda afdeling Voortplantingsgeneeskunde Radboudumc

Drs. Sanne van der Coelen, fertiliteitsarts, promovenda afdeling Voortplantingsgeneeskunde Radboudumc

