

Samenvatting uitkomsten TurnerFertility studie

Datum: augustus 2024

TurnerFertility



Inleiding

Het syndroom van Turner kent meerdere symptomen waaronder (meestal) onvruchtbaarheid. De onvruchtbaarheid wordt veroorzaakt door een versnelde afbraak van de eicellen in de eierstokken. Hierdoor hebben de meeste vrouwen met het syndroom van Turner geen eicellen meer op het moment dat zij graag kinderen zouden willen. Op welke leeftijd de eicellen verdwijnen, kan voor elk meisje verschillend zijn. Helaas kunnen wij dit niet voorspellen.

Net als voor alle vrouwen geldt dat sommige vrouwen met het syndroom van Turner wel en anderen geen kinderwens hebben. Moeder worden is een keuze, geen must! Je kan ook heel gelukkig worden zonder kinderen. Daarnaast kun je ook zonder eigen eicellen moeder worden, bijvoorbeeld via adoptie, pleegzorg of met de eicellen van een andere vrouw. Toch zijn er ook veel vrouwen met het syndroom van Turner die graag een 'biologisch eigen' kind zouden willen krijgen (dus een kind van hun eigen eicellen). Met de huidige ontwikkelingen in vruchtbaarheid-sparende behandelingen, zoals het invriezen van eicellen of eierstokweefsel voor later, zijn er wellicht nieuwe opties mogelijk voor vrouwen met het syndroom van Turner. Hoewel deze behandelingen al succesvol zijn gebleken bij andere patiëntengroepen, weten we niet of wij hiermee ook de vruchtbaarheid van meisjes met het syndroom van Turner kunnen sparen.

Het *invriezen van eicellen* is helaas alleen mogelijk voor een kleine groep meisjes met het syndroom van Turner. Dit komt omdat een eigen menstruatie nodig is voor zo'n behandeling. Daarnaast moeten ook bepaalde hormonen in het bloed (o.a. AMH en FSH) normaal zijn om zo een behandeling te kunnen doen. Het *invriezen van eierstokweefsel* zou mogelijk voor meer meisjes met het syndroom van Turner een optie kunnen zijn. Deze behandeling kan al vanaf een leeftijd van 2 jaar worden gedaan. Voordat het invriezen van eierstokweefsel kunnen aanbieden als een vruchtbaarheid-sparende behandeling, zou eerst onderzocht moeten worden of deze behandeling ook bij vrouwen met het syndroom van Turner zal leiden tot zwangerschap en de geboorte een kind.

Het invriezen van eierstokweefsel werd in de **TurnerFertility studie** aangeboden aan 100 meisjes met het syndroom van Turner tussen de 2 en 18 jaar oud. In deze samenvatting worden de uitkomsten van de studie beschreven.

Afkortingen en veel gebruikte termen:

AMH	Anti-Mulleriaans hormoon is een maat voor de eicelvoorraad.
Chromosoom	Een langgerekt stukje DNA dat genetische informatie draagt. Mensen hebben normaal gesproken 23 paren chromosomen, waarvan één paar geslachtschromosomen. Vrouwen zonder Turner syndroom hebben twee X-chromosomen (46,XX).
FSH	Follikel stimulerend hormoon is een hormoon dat de groei van eicellen in de eierstokken stimuleert.
Hypofyse	Een klein orgaan in de hersenen dat belangrijke hormonen produceert en afgeeft. Het regelt andere klieren in het lichaam, zoals de geslachtsklieren en speelt een rol in het reguleren van groei en voortplanting.

Inhoud

	pagina
1. TurnerFertility studie	4
<i>Bij 1 op de 3 meisjes met het syndroom van Turner werden eicellen in het eierstokweefsel gevonden. Deze meisjes hadden vaker een meetbare eicelvoorraad in het bloed (AMH), een 46, XX cellijn in het bloed of wangslijmvlies en/of een spontane puberteit.</i>	
2. Kwaliteit van eicellen	7
<i>De eicellen hebben meestal een normaal chromosomenpatroon, terwijl de helpercellen rond de eicel en bindweefselcellen vaak een X-chromosoom missen. Na het terugplaatsen van ingevroren eierstokweefsel zijn de eicellen van meisjes met het syndroom van Turner in staat om door te groeien, maar een groot deel van de eicellen gaat verloren.</i>	
3. Ervaringen met informatief gesprek over invriezen van eierstokweefsel	9
<i>Meisjes en ouders hadden tijdens het informatief gesprek voldoende informatie gekregen om een besluit te maken. De belangrijkste redenen om mee te doen aan het onderzoek was vanwege hoop op een zwangerschap later en duidelijkheid over hun eicelvoorraad. De belangrijkste redenen om niet mee te doen aan het onderzoek was dat er nog te weinig bekend is over de uitkomsten en er slechts een kleine kans was op het vinden van eicellen.</i>	
4. Puberteit beloop na het invriezen van één eierstok	11
<i>De meeste meisjes hadden een normale verdere puberteitsontwikkeling na het wegnemen van één eierstok. De meisjes waarbij de puberteitsontwikkeling stopte, hadden een lage eicelvoorraad in het bloed vóór de ingreep.</i>	
5. Nieuwste kennis rondom het terugplaatsen eierstokweefsel bij vrouwen met het syndroom van Turner	12
<i>Tot nu toe werd wereldwijd bij drie vrouwen met het syndroom van Turner eigen eierstokweefsel teruggeplaatst (niet Nederlandse vrouwen). Bij één van hen trad een zwangerschap op die eindigde in een vroege miskraam.</i>	
6. Advies ten aanzien van invriezen van eierstokweefsel bij vrouwen met het syndroom van Turner	12
<i>Op dit moment wordt het invriezen van eierstokweefsel niet standaard aangeboden aan meisjes met het syndroom van Turner, omdat er nog te weinig bekend is over de uitkomsten.</i>	

1. TurnerFertility studie¹

Aanmeldingen onderzoek

Tussen 2018-2020 zijn er 189 families naar de informatieavond gekomen en hebben 173 families een individueel informatiesprek met ons aangevraagd. Tijdens dit gesprek werden o.a. de verschillende opties om later moeder te kunnen worden besproken en werd er informatie gegeven over de studie. Eind januari 2020 hadden wij de beoogde 100 deelnemers voor de studie bereikt. Op dat moment stond er nog een nieuwe informatieavond gepland in maart, deze meisjes mochten nog mee doen aan de studie.

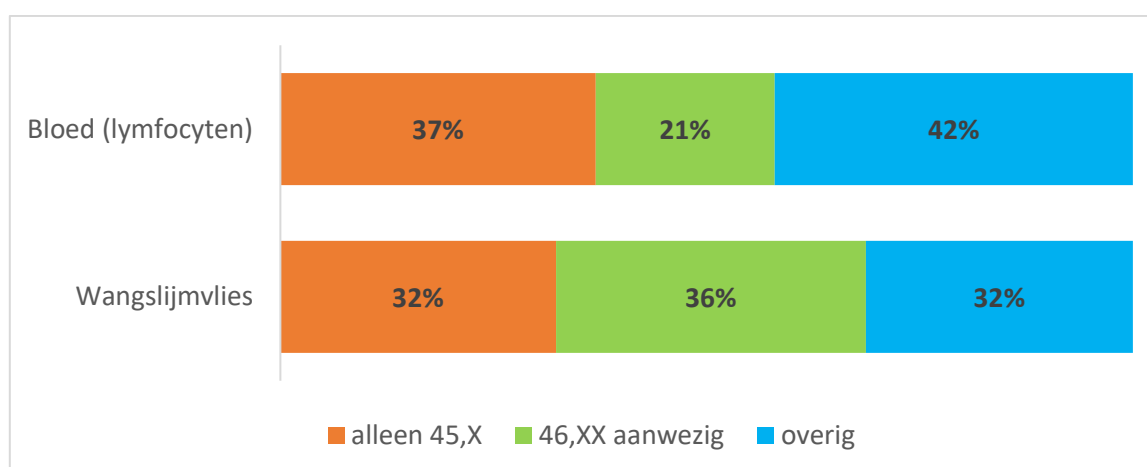
Deelnemers

In totaal hebben 106 ouders en meisjes het toestemmingsformulier getekend en daarvan hebben 13 meisjes zich nadien teruggetrokken uit de studie. De meest voorkomende redenen hiervoor waren: dat de kans op slagen niet meer opwoog tegen de risico's van de operatie of dat het meisje door de wachttijd de leeftijd had bereikt om eicellen in te vriezen. Begin juli 2022 hebben we de laatste operatie uitgevoerd en in totaal zijn er 93 meisjes geopereerd.

De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 12 jaar (minimale leeftijd 3 jaar en maximale leeftijd 19 jaar op de dag van de operatie). Bij 27% van de meisjes was er sprake van spontane borstontwikkeling (vooral meisjes met ook 46,XX in het bloed of wangslimvlies) en 9% van de meisjes was spontaan ongesteld geworden (alleen meisjes met ook 46,XX in het bloed of wangslimvlies). Ongeveer 44% van de meisjes had nog niet de leeftijd bereikt om in de puberteit te komen.

Chromosomenpatroon in het bloed en wangslimvlies

Bij de meeste meisjes was het chromosomenpatroon in het bloed al van tevoren bepaald door de kinderarts. Op de dag van het informatiesprek hebben we ook een onderzoek ingezet om te kijken wat het chromosomenpatroon is in het wangslimvlies.



Figuur 1. Overzicht chromosoompatronen in het bloed en wangslimvlies

Op het plaatje wordt in oranje de meisjes weergegeven met alleen 45,X in het bloed en wangslimvlies, in groen worden de meisjes weergegeven die ook een 46,XX cellijn hadden en in blauw worden de overige meisjes weergegeven die een structurele variant (o.a. ringchromosoom of het ontbreken van een stukje X chromosoom) of een 45,X/47,XXX chromosomenpatroon hadden. We hebben gezien dat er bij een aantal meisjes nog een verborgen 46,XX- cellijn aanwezig was in het wangslimvlies! Hier waren we nooit achter gekomen, als we alleen naar het chromosomenpatroon in het bloed hadden gekeken. *Om een beter beeld te krijgen over de aanwezige cellijnen in het lichaam en de kans op het vinden van eicellen, is het belangrijk om te kijken naar het chromosomenpatroon in het bloed én in het wangslimvlies.*

Aanwezigheid eicellen per chromosomenpatroon

Bij 32% van de meisjes hebben we nu eicellen gevonden. De kans op het vinden van eicellen was het grootst (67%) in de groep meisjes die een 46,XX cellijn hadden in het bloed of het wangslimvlies. We hebben ook eicellen gevonden bij één van de 28 meisjes met alleen 45,X in het bloed en wangslimvlies. Zij was het enige meisje in deze groep met een meetbaar AMH (Anti-Mulleriaans Hormoon). Het AMH is een maat voor de eicelvoorraad. Bij de meisjes met alleen 45,X cellen in bloed en wangslimvlies én een onmeetbaar AMH hebben wij géén eicellen gevonden. In de groep meisjes met een structurele variant of 45,X/47,XXX zijn bij 7 van de 32 meisjes (22%) eicellen gevonden.

Aanwezigheid eicellen en puberteit

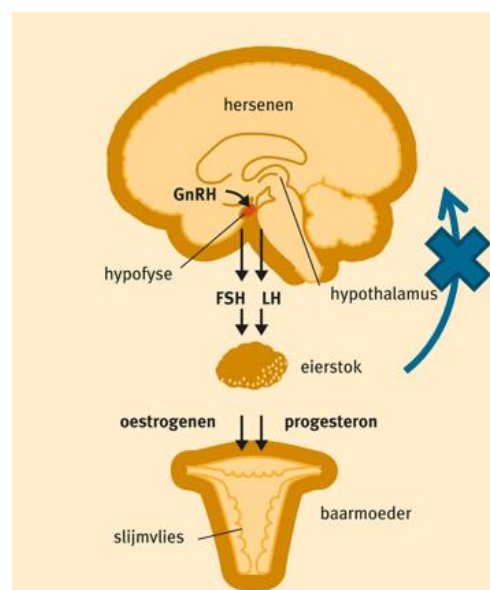
Als we kijken naar de aanwezigheid van eicellen en de puberteitsontwikkeling, zien we dat de kans op het vinden van eicellen het grootst is in de groep meisjes die spontane borstontwikkeling hebben gehad (bijna 70%) en in de groep die spontaan ongesteld is geworden (bijna 90%). De meisjes die niet spontaan in de puberteit zijn gekomen, hadden de minste kans op het vinden van eicellen (minder dan 10%).

Aanwezigheid eicellen en hormoonwaardes

Vlak voor de operatie is er ook bloed afgenomen bij de meisjes om te kijken naar de hormoonwaardes. Er zijn twee waardes naar voren gekomen die gunstig kunnen zijn voor het voorspellen van de aanwezigheid van eicellen, namelijk het follikel stimulerend hormoon (FSH) en het AMH zoals hiervoor genoemd.

Normaal maken de hersenen het hormoon FSH om de eierstok te stimuleren om een eiblaasje te laten groeien. Op het moment dat het eiblaasje groot genoeg is, geeft de eierstok een signaal terug aan de hersenen dat er minder FSH aangemaakt moet worden. Echter, als er geen eiblaasje groeit in de eierstok, omdat de eicelvoorraad op is, zal de eierstok ook geen signaal terugsturen naar de hersenen dat het FSH lager moet worden.

Hierdoor zal de FSH blijven stijgen en dit kunnen we zien in het bloed.

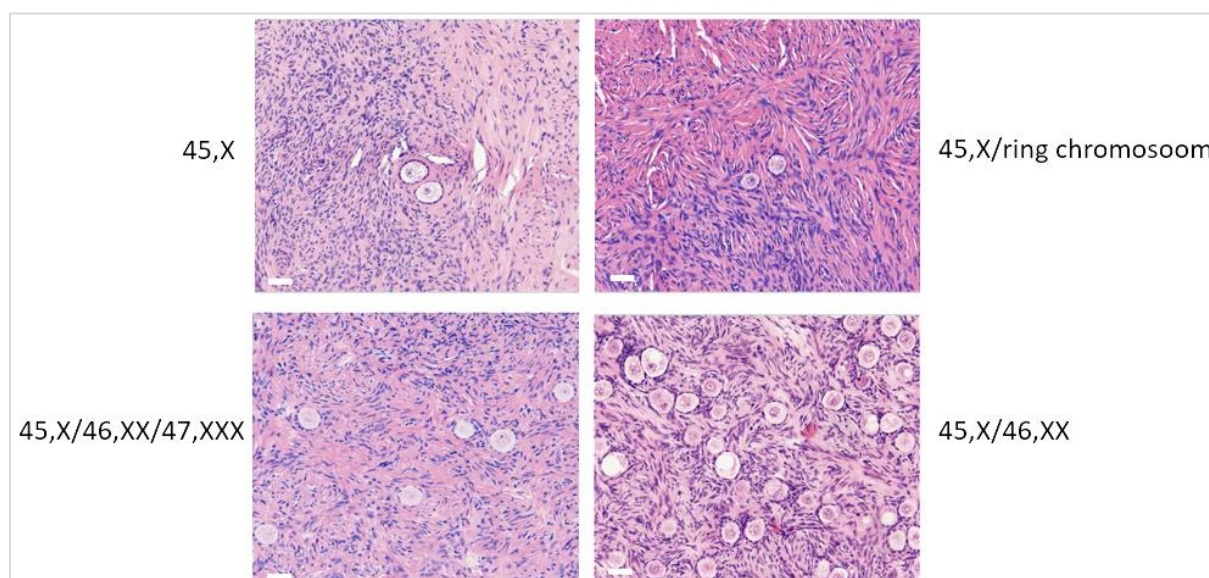


Figuur 2. Aanmaak FSH

Van 30 meisjes met eicellen, hadden 26 meisjes een normaal FSH en meetbaar AMH. De kans op het vinden van eicellen bij een meisje met een hoog FSH en een onmeetbaar AMH is ontzettend klein.

Geschatte eicelvoorraad per chromosomenpatroon

De geschatte eicelvoorraad verschilt sterk tussen de meisjes. Hieronder zijn plaatjes te zien van het eierstokweefsel van vier meisjes met verschillende chromosoompatronen.



Figuur 3. De dichtheid van eicellen in het eierstokweefsel is afhankelijk van het chromosoompatroon

Linksboven is het eierstokweefsel van een meisje met 45,X te zien met daarin twee eicellen in het midden. Rechtsboven is het eierstokweefsel van een meisje met 45,X/ringchromosoom te zien met een vergelijkbaar beeld als het meisje met 45,X. Linksonder zie je het eierstokweefsel van een meisje met drie verschillende cellijnen (45,X/ 46,XX/47,XXX). Hierin zijn er al meer eicellen aanwezig in de eierstok. Rechtsonder is het eierstokweefsel van een meisje met 45,X/46,XX te zien waarin nog meer eicellen aanwezig zijn. We hebben gezien dat de geschatte eicelvoorraad bij meisjes met een 46,XX cellijn in het bloed of wangslijmvlies het hoogst was. Bij meisjes met 45,X, een structurele variant of 45,X/47,XXX ligt dit bijna een factor 10 tot 100 lager.

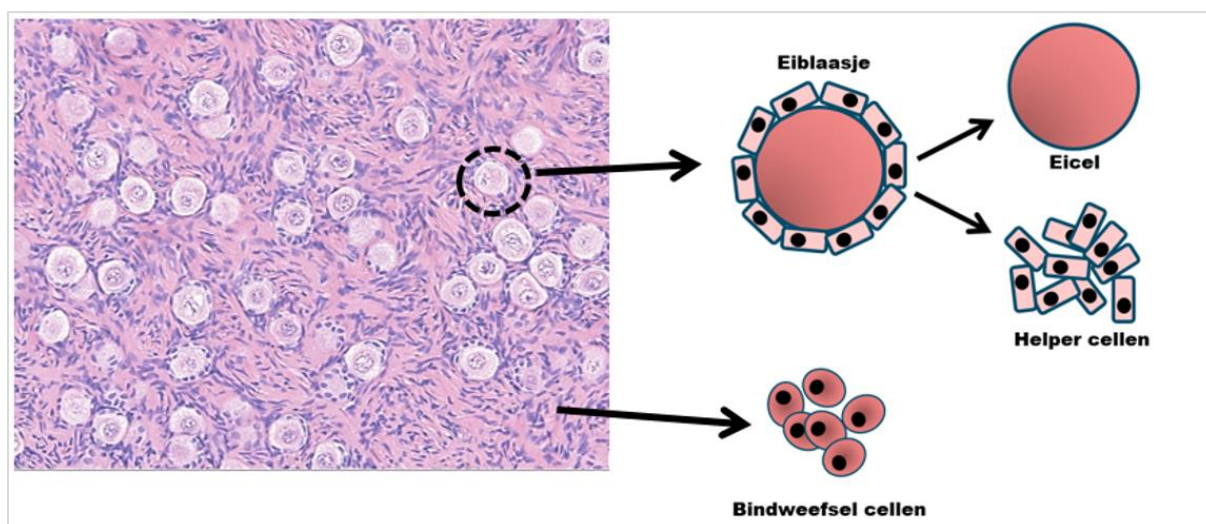
Veiligheid operatie

Er zijn gelukkig weinig complicaties geweest na de operatie. Toch zijn het belangrijke complicaties om te benoemen. Bij 2 meisjes is er na het zetten van het infuus sprake geweest van een pijnlijke blauwe plek. Daarnaast is bij 1 meisje, die op jonge leeftijd bekend was met een vorm van scheelzien, het zicht tijdelijk verslechterd na de operatie (waarschijnlijk uitgelokt door de narcose). Als laatste is er bij 2 meisjes sprake geweest van verergering van de psychische klachten na het horen van de uitslag dat er geen eicellen waren.

Tijdens de studie hebben we steeds vaker benadrukt dat de meisjes een gesprek bij de kinderpsycholoog kunnen aanvragen. Dit is belangrijk omdat de studie mentaal veel van hen kan vragen, zowel tijdens het traject als na het horen van de uitslag. *Mocht er nu of op een later moment alsnog behoefte zijn aan een gesprek met een kinderpsycholoog of met een van ons, dan kunt u altijd contact opnemen via: turnerfertility@radboudumc.nl*

2. Kwaliteit van de eicellen

De eiblaasjes bestaan uit een eicel en daaromheen liggen helpercellen die ervoor zorgen dat de eicel kan groeien. De eiblaasjes liggen in het bindweefsel wat een belangrijke rol speelt bij het activeren en ondersteunen van de groei van de eiblaasjes. In ons onderzoek hebben we gezien dat de eicellen bij meisjes met het syndroom van Turner meestal een normaal chromosomenpatroon hebben, maar dat de helpercellen die rond de eicel liggen, en de bindweefsel cellen vaak een X-chromosoom missen^{2,3}. Aangezien de eicellen, helpercellen en bindweefselcellen nauw met elkaar in contact staan, kan het missen van een X-chromosoom gevolgen hebben voor de groei en rijping van de eiblaasjes.



Figuur 4. Eierstokweefsel met kleine eiblaasjes onder de microscoop

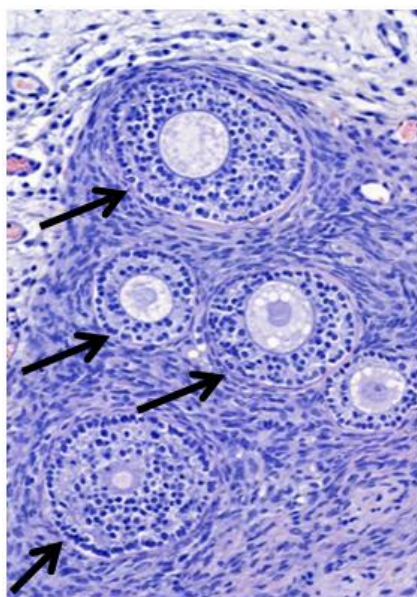
Onderzoek naar de groei van de eiblaasjes⁴

De enige manier om de groei en rijping van de gevonden eiblaasjes te onderzoeken, is door tijdelijk een stukje van het eierstokweefsel onder de huid van een muis te plaatsen (xenotransplantatie). We hebben 12 meisjes met een 46,XX cellijn in het bloed of wangslijmvlies en hun ouders opnieuw benaderd om te vragen of het stukje eierstokweefsel wat voor onderzoek apart is gehouden voor deze studie gebruikt mag worden.

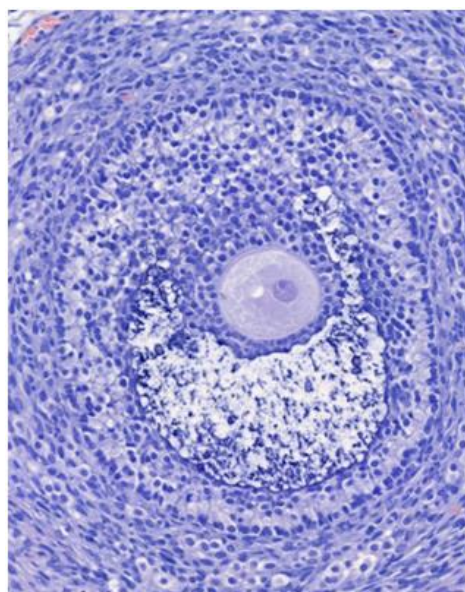
In september 2020 hebben we samen met een ervaren onderzoeksteam in Brussel het onderzoek uitgevoerd. Gedurende 5 maanden heeft het eierstokweefsel de nodige hormonen gekregen om de eicellen te laten groeien onder de huid van een muis. Hierna werd het weefsel weer uit de muis gehaald en in dunne plakjes gesneden, zodat we onder de microscoop konden zien of de eiblaasjes inderdaad verder zijn gaan groeien.

Uitkomsten van het onderzoek

We hebben gezien dat normale groei en rijping van de kleine eiblaasjes mogelijk is, ondanks dat de meeste helpercellen en bindweefsel cellen een X-chromosoom missen! In meerdere stukjes weefsel hebben we eiblaasjes gezien die in de tweede fase van de rijping zaten en in enkele gevallen zelfs eiblaasjes die in de laatste fase van de rijping zaten. Dit is te herkennen, doordat er meerdere lagen van de helpercellen om de eicel liggen. De vorm van de eiblaasjes zag er onder de microscoop ook normaal uit.



Figuur 5. Eiblaasjes in de 2^e fase van de rijping



Figuur 6. Eiblaasjes in de laatste fase van de rijping

Het aantal eiblaasjes was na de transplantatie in de muis veel lager dan ervoor, dit was zowel bij het weefsel van meisjes met én zonder Turner syndroom. Dit komt deels doordat er direct na de terugplaatsing nog geen nieuwe bloedvaten voor het eierstokweefsel zijn. Hierdoor krijgen de eiblaasjes tijdelijk niet de juiste voedingsstoffen om te overleven en gaan helaas veel eiblaasjes verloren. Daarnaast weten we dat naarmate het meisje ouder wordt de eicelvoorraad minder wordt. Deze meisjes zullen dus vooraf aan de terugplaatsing minder eiblaasjes hebben in het weefsel.

We hebben ook gekeken naar het X-chromosomenpatroon van de helpercellen van de eiblaasjes die in de 2^e en laatste fase zaten van de rijping. Opvallend was dat het percentage helpercellen met maar één X-chromosoom duidelijk daalde als de eiblaasjes verder kwamen in het rijpingsproces. Dit zou twee verschillende oorzaken kunnen hebben:

1. De kleine eiblaasjes met normale helpercellen beginnen eerder aan het rijpingsproces dan de eiblaasjes waarbij de helpercellen een X-chromosoom missen.
2. De helpercellen met een normaal chromosomenpatroon delen en vermenigvuldigen sneller dan helpercellen die een X-chromosoom missen.

Als laatste hebben we gekeken naar hoe de eicellen van meisjes met het syndroom van Turner werken, namelijk op het niveau van genexpressie. Genen zijn een soort instructieboekje voor de cel. Genexpressie is het proces waarbij de genen (het instructieboekje) worden gelezen en gebruikt om iets te maken, zoals eiwitten of taken worden uitgevoerd. We hebben gezien dat de genexpressie van de bindweefselcellen hetzelfde is als bij meisjes zonder het syndroom van Turner. Maar de eiblaasjes laten signalen zien alsof ze verder in de groei zitten. We weten alleen nog niet wat dit betekent voor de functie van de eicel.

Wat kunnen we nu met deze uitkomsten?

Met dit onderzoek hebben we laten zien dat kleine eiblaasjes na terugplaatsing in staat zijn om door te groeien naar grotere normale eiblaasjes, ondanks dat de helpercellen en bindweefsel cellen een X chromosoom missen. Dit is een belangrijke positieve uitkomst. We moeten ons wel beseffen dat meisjes met het syndroom van Turner duidelijk *minder* eiblaasjes hebben dan meisjes zonder het syndroom en dat veel eiblaasjes verloren gaan tijdens het terugplaatsen. Het is op dit moment onbekend hoeveel eiblaasjes nodig zijn om een zwangerschap te kunnen krijgen. We hopen dat in de toekomst nieuwe technieken worden ontwikkeld die het terugplaatsingsproces verder kunnen verbeteren of dat het mogelijk gaat zijn om de kleine eiblaasjes in het laboratorium te laten uitrijpen en te bevruchten (in vitro maturatie).

3. Ervaringen met informatievoorziening over invriezen van eierstokweefsel^{5,6}

Wij vinden het belangrijk hoe meisjes en ouders de informatie hebben ervaren, zodat we dit kunnen verbeteren waar nodig. De informatie bestond uit drie onderdelen: een algemene informatie avond, de informatie die beschikbaar is op de TurnerFertility website en het persoonlijke informatiesprek. We hebben de ervaringen op drie manieren onderzocht:

- We hebben vragenlijsten verspreid onder alle 132 gezinnen die een informatief gesprek hebben gehad tot januari 2019. Hiervan hebben we 60 vragenlijsten terug ontvangen.
- We hebben vier groepsinterviews gedaan: met gynaecologen, kinderartsen, ouders van meisjes met Turner syndroom tussen de 2-12 jaar oud en met ouders van meisjes met het syndroom van Turner tussen de 13 en 18 jaar oud.
- We hebben persoonlijke interviews gedaan met 16 gezinnen van meisjes met het syndroom van Turner waarbij, afhankelijk van de leeftijd, zowel het meisjes als ook de ouders werden geïnterviewd.

Uit de vragenlijsten kwam naar voren dat 90% van de meisjes en ouders de informatievoorziening een toegevoegde waarde vonden op de huidige zorg voor meisjes met het syndroom van Turner. Het persoonlijke informatiesprek werd als meest bijdragend ervaren. Alle antwoorden van de groepsinterviews en persoonlijke interviews zijn verdeeld in onderstaande zes thema's. Niet alle antwoorden gelden voor iedereen.

Informatie

Veel ouders en meisjes gaven aan dat ze voldoende informatie hebben ontvangen om een beslissing te kunnen maken. Zij vonden het belangrijk om informatie te ontvangen over de voor- en nadelen van het invriezen van eierstokweefsel, een inschatting te krijgen van de eicelreserve en over hoe de operatie zou verlopen. Zorgverleners vonden het belangrijk dat meisjes en ouders op de hoogte waren van de risico's, de alternatieve opties van toekomstig ouderschap (inclusief het natuurlijk beloop afwachten) en dat ze voldoende tijd namen om een beslissing te maken.

Motivatie

De optie van invriezen van eierstokweefsel gaf veel meisjes en ouders hoop op een zwangerschap in de toekomst. Daarnaast zou deelname aan de TurnerFertility studie duidelijkheid geven over de mogelijkheid om later zwanger te worden. Als er geen eicellen gevonden werden in het eierstokweefsel, gaf dat ook duidelijkheid. Velen gaven aan elke mogelijkheid te willen aangrijpen op een kans op een zwangerschap in de toekomst. Daarnaast gaven meisjes aan dat ze mee wilden doen aan de TurnerFertility studie om daarmee in de toekomst ook andere meisjes met Turner te helpen.

Meisjes en ouders die besloten hebben om geen eierstokweefsel in te vriezen gaven aan dat de onzekerheden te groot waren (zoals: wat is de kans op het vinden van eicellen, is dit voldoende om later zwanger mee te worden en hoe gaat het herstel). Daarnaast is de vruchtbaarheid bij meisjes met het syndroom van Turner een emotioneel beladen onderwerp. Door het ter sprake brengen van de onvruchtbaarheid kan er veel verdriet en stress veroorzaakt worden. Tevens kan het invriezen van eierstokweefsel een verwachting scheppen dat het meisje op latere leeftijd ook daadwerkelijk gebruik zou moeten maken van het ingevroren weefsel.

Factoren van invloed

Er werd aangegeven dat de optie van het invriezen van eierstokweefsel niet aanvoelt als een keuze. Zoals sommige het zeiden: voorheen was er geen kans op een zwangerschap en nu is er misschien wel een kans. De kleine kansen op succes maakte voor sommige meisjes en ouders niet uit. Terwijl anderen deze kansen te laag vonden, in combinatie met een risicovolle operatie, en daardoor besloten om niet deel te nemen. Tevens werd er aangegeven dat velen vertrouwen hadden in de zorgverleners en het proces, wat hielp in het maken van de keuze.

Omgaan met tijdsdruk

Meisjes en ouders voelden een tijdsdruk om snel een beslissing te maken om twee redenen. Enerzijds omdat ze het gevoel hadden dat de eicelreserve snel zou op raken. Anderzijds omdat er een beperkt aantal meisjes mochten mee doen aan de studie.

Belang van informatievoorziening

Zorgverleners vonden het belangrijk om ervoor te zorgen dat meisjes en ouders een realistische kijk hadden op het invriezen van eierstokweefsel. Dit houdt in dat meisjes en ouders zorgvuldig de voor- en nadelen zouden afwegen en de onzekerheden en kansen konden begrijpen. Daarnaast vonden ze het erg belangrijk dat meisjes en ouders voldoende tijd namen om een weloverwogen beslissing te maken. Zorgverleners hadden soms moeite met het verstrekken van informatie, omdat ze iedereen een gelijke kans wilden geven op het invriezen van eierstokweefsel. Echter, voor sommige meisjes

betekende dit ook opnieuw verdriet als ze van de arts een negatief advies kregen over het invriezen van eierstokweefsel, vanwege de verlaagde eicelvoorraad.

Samen besluiten

De meeste ouders bezochten de informatieavond samen met hun dochter. Ouders gaven aan dat de mening van het meisje altijd het belangrijkste was, dus als zij niet wilde deelnemen, dan werd dat ook niet gedaan. Alle meisjes voelde zich gesteund in hun keuze, ongeacht hun besluit. Sommige ouders van jongere meisjes vonden het lastig in hoeverre hun dochter in staat was om alles goed te begrijpen en daarin een keuze te maken. Alle deelnemers van de persoonlijke interviews gaven aan dat ze nog altijd achter hun keuze staan.

4. Beloop na het invriezen van één eierstok

Bij 30 meisjes met het syndroom van Turner werden eicellen in het eierstokweefsel gevonden. Er was nog niets bekend over hoe de puberteitsontwikkeling zou gaan na het wegnemen van één van de twee eierstokken. Twee meisjes hadden voor de operatie al een behandeling met vrouwelijke hormonen.

Twaalf meisjes zaten nog niet in de puberteit toen ze meededen aan de TurnerFertility studie. Zij waren toen tussen de 5 en 10 jaar oud. Van deze meisjes kregen 6 meisjes een spontane borstontwikkeling. Eén meisje kreeg géén spontane borstontwikkeling en vrouwelijke hormonen om de borstgroei te stimuleren. De overige 5 meisjes zijn nog te jong om te weten of zij een spontane borstontwikkeling gaan krijgen.

Zes meisjes hadden al een spontane borstontwikkeling toen ze meededen aan de TurnerFertility studie. Zij waren toen tussen de 12 en 16 jaar oud. Bij alle 6 meisjes ging de puberteitsontwikkeling door en kregen zij spontaan hun eerste menstruatie. Eén meisje heeft later zelfs nog eicellen laten invriezen toen ze 18 jaar oud was.

Acht meisjes hadden al een spontane borstontwikkeling en een eerste menstruatie gehad toen ze meededen aan de TurnerFertility studie. Zij waren toen tussen de 13 en 19 jaar oud. Bij 6 van de 8 meisjes is op er op dit moment nog steeds maandelijks een menstruatie.

In totaal moesten 6 van de 28 meisjes starten met vrouwelijke hormonen binnen drie jaar na de ingreep omdat de eicelreserve op was. Deze meisjes hadden allemaal al een laag AMH en een laag geschatte eicelvoorraad voordat ze één eierstok invroren.

Het is goed nieuws dat de puberteitsontwikkeling bij de meeste meisjes gewoon door ging nadat één eierstok was ingevroren. We hebben de meeste meisjes nu zo'n 2 tot 6 jaar gecontroleerd. Dit is nog kort en daarom zullen de meisjes nog langer gecontroleerd worden. Het blijft moeilijk in te schatten hoe het beloop zou zijn gegaan als de meisjes nog twee eierstokken hadden.

5. Update terugplaatsen eierstokweefsel bij vrouwen met het syndroom van Turner^{7,8}

Wereldwijd zijn er momenteel drie vrouwen met het syndroom van Turner waarbij het eierstokweefsel is teruggeplaatst en waarvan de resultaten zijn beschreven (buiten onze studie). Bij één van deze vrouwen is de eigen cyclus weer teruggekomen na het terugplaatsen van het eierstokweefsel. Zij had een structurele variant van het X-chromosoom (ringchromosoom) en kwam spontaan in de puberteit op 12-jarige leeftijd. Haar eerste menstruatie kreeg ze toen ze 14 was. Op 15-jarige leeftijd heeft zij een operatie gehad waarbij een deel van eierstokweefsel is verwijderd en ingevroren. Toen zij 23 jaar was, kwam zij met het verzoek om het eierstokweefsel terug te plaatsen. Zij heeft daarvoor 2 jaar geprobeerd om op de natuurlijke manier zwanger te worden. Bij het gesprek bleek dat haar cyclus onregelmatig was en dat de hormoonwaarden er ongunstig uit zagen. Om die reden is op 24-jarige leeftijd het opgeslagen eierstokweefsel weer teruggeplaatst. Twee maanden na de operatie kreeg deze mevrouw weer een regelmatige cyclus voor 4 maanden. Ongeveer 8 maanden na de operatie raakte de mevrouw spontaan zwanger, maar deze zwangerschap eindigde helaas in een vroege miskraam.

Bij de andere twee vrouwen waarbij eierstokweefsel werd teruggeplaatst (één met structurele variant en één met mozaïek patroon), was er geen herstel van de cyclus.

6. Advies ten aanzien van invriezen van eierstokweefsel bij meisjes met het syndroom van Turner (buiten de studie)

Op dit moment is er nog weinig bekend over de slagingskansen van het invriezen en terugplaatsen van eierstokweefsel bij meisjes en vrouwen met het syndroom van Turner. Tot nu toe zijn er geen voldragen zwangerschappen en geboorten van kinderen beschreven na deze behandeling. Daarom zullen wij deze procedure voorlopig niet aanbieden aan meisjes met het syndroom van Turner die niet hebben deelgenomen aan de studie. We houden de ontwikkelingen en resultaten op dit gebied goed in de gaten. Zodra er belangrijke nieuwe informatie beschikbaar komt, zullen wij u op de hoogte brengen.

Promotie:

Op dinsdag 3 september om half 5 zal Saphami Nadesapillai (fertiliteitsarts en arts-onderzoeker TurnerFertility studie) promoveren op dit onderwerp. Mocht u geïnteresseerd zijn in de huidige ontwikkelingen op het gebied van vruchtbaarheid-sparende behandelingen bij meisjes en vrouwen met het syndroom van Turner, evenals de actuele vraagstukken, dan kunt u de verdediging online volgen via: www.ru.nl/aula/livestream/senaatszaal

Terugkoppelingsavond:

In samenwerking met Turner Contact Nederland zal in het najaar een online webinar georganiseerd worden waarin de uitkomsten van de TurnerFertility studie en de huidige stand van zaken rondom het invriezen van eierstokweefsel bij meisjes met het syndroom van Turner worden besproken. De uitnodiging hiervoor zal nog volgen.

Bronnen:

1. Nadesapillai S, van der Velden J, van der Coelen S, Schleedoorn M, Sedney A, Spath M, Schurink M, Oerlemans A, IntHout J, Beerendonk I, Braat D, Peek R, Fleischer K. TurnerFertility trial: fertility preservation in young girls with Turner syndrome by freezing ovarian cortex tissue-a prospective intervention study. *Fertil Steril*. 2023
2. 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.
3. Nadesapillai S, van der Velden J, Smeets D, van de Zande G, Braat D, Fleischer K, Peek R. Why are some patients with 45,X Turner syndrome fertile? A young girl with classical 45,X Turner syndrome and a cryptic mosaicism in the ovary. *Fertil Steril*. 2020.
4. Peek R, Nadesapillai S, Thi Nguyen TY, Vassart S, Smeets D, van de Zande G, Camboni A, Braat D, van der Velden J, Donnez J, Fleischer K, Dolmans MM. Assessment of folliculogenesis in ovarian tissue from young patients with Turner syndrome using a murine xenograft model. *Fertil Steril*. 2023.
5. van der Coelen S, van der Velden J, Nadesapillai S, Peek R, Braat D, Schleedoorn M, Fleischer K, Oerlemans A. The decision-making process regarding ovarian tissue cryopreservation in girls with Turner syndrome by patients, parents, and healthcare providers: a mixed-methods study. *Horm Res Paediatr*. 2022.
6. Nadesapillai S, van der Coelen S, Goebel L, Peek R, Braat DD, van der Velden JA, Fleischer K, Oerlemans AJ. Deciding on future fertility: considerations of girls with Turner syndrome and their parents to opt for or against ovarian tissue cryopreservation. *Reprod Biomed Online*. 2023.

7. Dunlop CE, Jack SA, Telfer EE, Zahra S, Anderson RA. Clinical pregnancy in Turner syndrome following re-implantation of cryopreserved ovarian cortex. *J Assist Reprod Genet.* 2023.

8. Rodriguez-Wallberg KA, Sergouniotis F, Nilsson HP, Lundberg FE. Trends and outcomes of fertility preservation for girls, adolescents and young adults with Turner syndrome: A prospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023.

Contact:

Turnerfertility@radboudumc.nl