# 28. Kunstmatige voortplantingstechnieken

*P. De Sutter, Th. D'Hooghe*

Het begrip 'kunstmatige voortplantingstechnieken' is vrij recent en is een rechtstreeks gevolg van de ontwikkeling van in-vitrofertilisatie (IVF), waarvan het eerste kind – Louise Brown – in 1978 is geboren. Onder deze technieken wordt gerekend: iedere vruchtbaarheidsbehandeling waarbij gameten (sperma, eicellen of beide) of embryo's uit hun natuurlijke productie- en/of bestemmingsplaats worden gebracht en/of worden gemanipuleerd.

IVF ligt aan de oorsprong van vele nieuwe ontwikkelingen op het gebied van kunstmatige voortplantingstechnologie, die anno 2012 veruit de belangrijkste vorm is geworden van infertiliteitsbehandeling. In België alleen al zijn tot nu toe 70.000 kinderen geboren na IVF en zijn varianten.

Hoewel dit een wezenlijke vooruitgang is voor de behandeling van onvruchtbaarheid en talloze paren hieraan een kind te danken hebben, zijn er ook enkele schaduwkanten, die verder worden besproken. Het succes van de moderne voortplantingstechnologie komt neer op het bekennen van onze onmacht om de oorzaken van onvruchtbaarheid efficiënt te behandelen, waarmee ook de inspanningen voor een meer causale behandeling en het onderzoek in dit verband dreigen te worden ondermijnd.

## 28.1 Hoge intra-uteriene inseminatie

### 28.1.1 Definitie en indicaties voor hoge intra-uteriene inseminatie (IUI)

Hoge intra-uteriene inseminatie (HIUI) wordt gedefinieerd als het inbrengen van zaadcellen van de mannelijke partner of van een spermadonor via de cervix tot hoog in de baarmoeder, na capacitatie van het spermastaal in het laboratorium. Dit gebeurt ambulant. Meestal kan het inseminatiekathetertje vlot worden opgeschoven tot in het cavum uteri; zelden moet de portio uteri worden gefixeerd met een tenaculum of moet een speciale katheter worden gebruikt. Bij voorkeur wordt IUI toegepast nadat uit voorafgaand onderzoek (hysterosalpingografie, laparoscopie met methyleenblauwtest) is

gebleken dat beide eileiders open zijn. Tijdens een voorafgaande investigatie met hysteroscopie en laparoscopie is het zinvol om concomitante intra-uteriene en intrapelvische pathologie (bijvoorbeeld submuceuze myomen, endometriose, pelvische adhesies) te diagnosticeren en tijdens dezelfde ingreep te behandelen.

De klassieke indicaties voor IUI omvatten:
- milde mannelijke infertiliteit;
- onverklaarde onvruchtbaarheid;
- endometriose zonder significante anatomische distorsie van de pelvische anatomie;
- cervicale factorinfertiliteit.

Milde mannelijke infertiliteit kan in deze context worden gedefinieerd als de situatie waarbij het totale aantal beweeglijke zaadcellen die beschikbaar zijn na capacitatie minstens 5 miljoen bedraagt, al volstaat volgens sommige onderzoekers 1 miljoen.

De hoogste kans op zwangerschap wordt tot stand gebracht als intra-uteriene inseminatie wordt gecombineerd met milde gecontroleerde ovariële stimulatie, vooral in geval van onverklaarde infertiliteit en endometriose. Voor de indicaties milde mannelijke infertiliteit en cervicale factorinfertiliteit is dit minder duidelijk, en kan IUI ook in een natuurlijke cyclus toegepast worden. Van zodra gecontroleerde ovariële stimulatie wordt toegepast, is het essentieel dat altijd wordt gestart met een lage dosis medicatie, en dat de cyclus wordt opgevolgd met bloednames en echografische follikelmetingen, om de kans op succes te optimaliseren en de kans op meerlingzwangerschappen te minimaliseren.

### 28.1.2 Rationale

De rationale van IUI is gebaseerd op een optimalisatie van zowel mannelijke als vrouwelijke fertiliteitsfactoren. Aan mannelijke kant wordt het volledige spermastaal gecapaciteerd via Percoll- of swim-uptechnieken en geresuspendeerd in 0,5 ml medium. Hierdoor worden de meest motiele en normale zaadcellen geselecteerd uit het volledige spermastaal en geconcentreerd in een klein volume. Bij de vrouw wordt het sperma transcervicaal en hoog in de baarmoeder gebracht met een flexibel kathetertje waardoor de zaadcellen de moeite bespaard wordt om op te zwemmen via de natuurlijke barrières van de vagina en de cervix. In het geval van milde gecontroleerde ovariële stimulatie wordt het ovarium gestimuleerd met de bedoeling één tot twee mature follikels tot rijping te brengen en dus één tot twee eicellen te laten ovuleren, wat de kans op succes verder verhoogt.

### 28.1.3 Timing van intra-uteriene inseminatie

#### 28.1.3.1 Natuurlijke cyclus

De inseminatie wordt gewoonlijk gepland op de dag vóór of de dag van de eisprong (dag 13 of 14 in een 28 dagencyclus). De monitoring bestaat uit de hormonale bepaling

van oestradiol, progesteron en LH en een echografisch onderzoek van de groeiende follikel vanaf dag 11 of dag 12 in een 28 dagencyclus. Een alternatief voor de hormonale monitoring is het opsporen van de LH-piek in de urine. Een andere mogelijkheid is een hCG-injectie van 5000 IU te geven wanneer de follikel een diameter bereikt van 18 tot 20 mm. De inseminatie wordt uitgevoerd op de dag na de spontane LH-piek, of 34 tot 36 uur na de hCG-injectie. De kans op succes per cyclus bedraagt tussen 3-10% per cyclus, afhankelijk van de indicatie, de duur van de infertiliteit en de leeftijd van de vrouw.

### 28.1.3.2 Stimulatie met clomifeencitraat

#### ▫ Dosis

Gewoonlijk wordt gestart met de laagste dosis clomifeencitraat (50 mg per dag) van dag 3 tot dag 7 van de cyclus, waarbij de eerste dag wordt gerekend als de eerste dag van helderrood bloedverlies. Indien er multifolliculaire groei optreedt bij een dosis van 50 mg, wordt de dosis verminderd tot 25 mg per dag.

Er is geen evidentie uit gerandomiseerd onderzoek dat ondersteuning van de luteale fase met progesteron een meerwaarde heeft.

#### ▫ Monitoring tijdens clomidstimulatie

Echografische en hormonale screening (oestradiol, progesteron en LH) op dag 10 of 11 van de cyclus is nuttig. Van zodra het oestradiolgehalte meer dan 150 pg/ml bedraagt, is echografische screening zinvol. De spontane LH-piek na vijf dagen clomifeencitraat wordt verwacht tussen vijf en tien dagen na inname van de laatste pil clomifeencitraat. Een injectie hCG (5000 IU) wordt gegeven wanneer de follikel en de maturatie maximaal zijn (gemiddeld zeven dagen na de laatste pil clomifeencitraat), bij voorkeur indien de follikelgrootte 18 tot 20 mm bedraagt, en de plasmaconcentratie van oestradiol ongeveer 150-200 pg/ml per mature follikel bedraagt. De intra-uteriene inseminatie wordt dan gepland 36 uur na de hCG-injectie of de dag na een spontane LH-piek.

#### ▫ Duur van behandeling

Een behandeling met IUI wordt toegepast gedurende vier tot zes cycli. Sommigen raden aan om na twee cycli een rustpauze in te lassen omdat er door de lange halfwaardetijd van clomid een cumulatief effect kan optreden.

#### ▫ Neveneffecten van clomifeencitraat

Omdat het anti-oestrogeeneffect van clomifeencitraat nog verschillende dagen na de laatste inname nawerkt, kan het de productie van cervicaal mucus en de opbouw van het endometrium ongunstig beïnvloeden.

- 5% tweelingzwangerschappen;
- 5%-10% milde ovariële hyperstimulatie;

- vasomotorische flushes (10%);
- abdominale opzetting (5%);
- borstspanning, nausea en braken, haarverlies of droog haar;
- gemoedswisselingen, depressieve gevoelens, gezichtsstoornissen;
- luteale insufficiëntie tot 24% van de gevallen.

□ Resultaat

De zwangerschapskans per behandelde cyclus bedraagt ongeveer 8-10%, afhankelijk van de indicatie, de duur van de infertiliteit en de leeftijd van de vrouw.

### 28.1.3.3 Gecontroleerde ovariële stimulatie met gonadotrofines

Deze behandeling resulteert in de hoogste kans op zwangerschap, maar leidt ook tot een hogere kans op meerlingzwangerschappen en het ovariële hyperstimulatiesyndroom. Daarom is het aanbevolen om de behandeling te starten met een lage dosis van 25-37 IU (maximaal 75 IU) gonadotrofines, en de dosis te verhogen met 25-37 IU indien er na vijf tot zeven dagen geen of onvoldoende reactie is. Als monitoring wordt een basisechografie uitgevoerd in het begin van de cyclus om ovariële cysten uit te sluiten. Echolucente follikels of cysten met een diameter van 30 mm of meer kunnen worden geaspireerd in het begin van de cyclus omdat ze kunnen interfereren met de ovariële stimulatie, al kan ook ervoor geopteerd worden om ze intact te laten en het resultaat van de stimulatie af te wachten. Een andere optie is af te wachten tot ze spontaan verdwijnen.

De behandeling met gonadotrofines wordt gestart op dag 2 of dag 3 van de cyclus. De echografische monitoring, eventueel aangevuld met de bepaling van oestradiol, progesteron en LH, wordt gestart vanaf dag 6 of 7 van de cyclus. Wanneer de follikelgroei op gang is gekomen, gebeurt verdere follow-up echografisch om de twee dagen of dagelijks indien nodig. De dosis wordt verhoogd met 25-37 IU indien er geen folliculaire groei is of indien er geen folliculaire groei vastgesteld kan worden van minstens één follikel van meer dan 10 mm.

Indien er multifolliculaire groei optreedt (meer dan drie follikels, van ≥ dan 13-14 mm, zeker bij een oestradiolgehalte van > 600 pg/ml), wordt met de patiënte het risico op meerlingzwangerschap besproken en zijn er verschillende opties. In de eerste plaats kan voorgesteld worden dat er een selectieve punctie en aspiratie zouden gebeuren van het overtollige aantal follikels. Bij vrouwen < 35 jaar wordt ernaar gestreefd om maximaal twee follikels met een diameter van 15 mm of meer op het moment van hCG-toediening ter plaatse te laten. Bij vrouwen boven de 35 jaar kan ernaar gestreefd worden om maximaal drie follikels met een diameter van 15 mm of meer op het moment van hCG-toediening intact te laten, zeker als er al enkele niet-succesvolle behandelingen met IUI gebeurd zijn. De overtollige follikels worden selectief geaspireerd. Afhankelijk van hun aantal en van verder overleg met de patiënte kunnen de

eicellen van deze follikels eventueel ingevroren worden of gebruikt worden voor in-vitrofertilisatie en na bevruchting worden ingevroren voor gebruik in een toekomstige ontdooicyclus. Een tweede optie in geval van multifolliculaire groei bestaat uit het stoppen van de ovariële stimulatie, het niet toedienen van hCG en aan de patiënte te vragen om geen coïtus te hebben om het risico op multipele zwangerschap te vermijden. Een derde optie bestaat erin om van intra-uteriene inseminatie over te gaan naar in-vitrofertilisatie via het aanpassen van de dosis gonadotrofines en het gebruik van GnRH-antagonisten.

De zwangerschapskans na gecontroleerde ovariële stimulatie met gonadotrofines en intra-uteriene inseminatie is groter indien de endometriale dikte minstens 9 mm is op het moment van de hCG-toediening.

Een injectie hCG (5000 IU) wordt gegeven wanneer de diameter van de grootste follikel 18 tot 20 mm bedraagt, bij een plasmaconcentratie van oestradiol van ongeveer 150-200 pg/ml per mature follikel. De intra-uteriene inseminatie wordt dan gepland 36 uur na de hCG-injectie of de dag na een spontane LH-piek.

### □ Duur van behandeling

Men kan deze behandeling gedurende vier tot zes cycli uitvoeren. Wanneer na een behandelcyclus een of meerdere follikelcysten persisteren, zal men een rustcyclus inlassen.

### □ Resultaat van behandeling

De zwangerschapskans per behandelde cyclus bedraagt 15 tot 20%.

### □ Luteale ondersteuning

Op dit moment zijn er geen gerandomiseerde gecontroleerde studies voorhanden die aantonen dat luteale ondersteuning noodzakelijk of zinvol zou zijn.

### □ Neveneffecten

Meerlingzwangerschap: in de literatuur wordt een prevalentie van multipele zwangerschap vermeld tussen 18 en 53%, waarbij het in twee derde van de gevallen gaat om tweelingzwangerschappen en in een derde van de gevallen om drielingzwangerschappen of hogere meerlingzwangerschappen. Wanneer de gecombineerde strategie van low dose step-upstimulatie met selectieve follikelaspiratie wordt toegepast, kan het meerlingzwangerschapspercentage dalen van 20% tot 5-10% per zwangerschap met behoud van een zwangerschapskans van ongeveer 20% per cyclus.

De incidentie van het ovariële hyperstimulatiesyndroom is afhankelijk van de dosis en de duur van de behandeling.

## 28.2 In-vitrofertilisatie

### 28.2.1 Historiek

1978 Geboorte van Louise Brown, de eerste IVF-baby in Engeland (Edwards en Steptoe).
1980 Introductie van ovariële stimulatie als voorbereiding op IVF.
1982 Geboorte van baby na terugplaatsing ingevroren embryo.
1983 GIFT (Gamete Intrafallopian Transfer).
1985 ZIFT (Zygote Intrafallopian Transfer).
1987 Transvaginale eicelaspiratie.
1988 GnRH-analogen als adjunct bij ovariële stimulatie.
1989 Registratie in België van IVF-activiteiten (BELRAP).
1991 Geboorte baby na seksing van het pre-implantatie-embryo wegens X-gebonden aandoening.
1992 Intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI).
1993 Zwangerschap na MESA (microsurgical epididymal sperm aspiration) en TESE (testicular sperm extraction).
Geboorte van gezond kind na pre-implantatiediagnostiek van mucovicidose.
1998 Bewustwording van de neveneffecten van de kunstmatige voortplantingstechnieken, met name het groot aantal meerlingzwangerschappen.
Eerste wetgeving in België in verband met de voorwaarden waaraan de centra voor reproductieve geneeskunde moeten voldoen en beperking van het aantal 'zorgprogramma's reproductieve geneeskunde' in België.
Introductie van het begrip 'single embryo transfer' om het aantal meerlingzwangerschappen na IVF te beperken.
2000 Controverse over het gebruik en/of maken van menselijke embryo's om stamcellen aan te maken.
2003 Belgische wetgeving in verband met vergoeding van IVF-behandelingen en beperking van het aantal embryo's dat per poging mag worden teruggeplaatst.
2007 Belgische wetgeving in verband met de voorwaarden (onder meer een leeftijdsgrens) die vervuld moeten zijn en de voorzorgen die de zorgcentra moeten nemen in geval van geassisteerde voortplanting.

### 28.2.2 Indicaties

Oorspronkelijk was IVF bedoeld om onvruchtbaarheid door tubaire disfunctie te omzeilen. Vandaag wordt IVF toegepast voor alle gevallen van onvruchtbaarheid die niet op een andere manier kunnen worden verholpen.

Door de ontwikkeling van ICSI komen nu ook de ernstigste vormen van mannelijke onvruchtbaarheid in aanmerking voor behandeling met IVF/ICSI.

### 28.2.3 Procedure

Vrij vlug na de introductie van IVF bleek dat de slaagkansen gevoelig konden worden verbeterd door niet één eicel – de rijpe eicel uit een spontane cyclus – te bevruchten, maar door een groot aantal eicellen tot rijping te brengen en te bevruchten. Er zijn zes essentiële stappen in de IVF-procedure.

- ovariële stimulatie;
- inductie van ovulatie (finale eicelmaturatie);
- recuperatie van rijpe eicellen;
- bevruchting in vitro;
- terugplaatsing van een of meerdere embryo's;
- ondersteuning van de luteale fase.

#### 28.2.3.1 Ovariële stimulatie

Meestal wordt gebruik gemaakt van hMG (humane menopauzale gonadotrofines) of recombinant FSH (follikelstimulerend hormoon) in combinatie met GnRH-analogen om een premature LH-stijging te voorkomen.

De dosis hMG of FSH varieert van 75 tot 300 eenheden per dag, afhankelijk van het verwachte antwoord van de patiënt. Gemiddeld duurt de stimulatie 14 dagen, maar ze kan variëren van 8 tot 21 dagen.

Monitoring follikelrijping: het aantal en de progressie van de folliculaire groei worden gevolgd door transvaginale echoscopie. De bepaling van oestradiol geeft complementaire informatie maar is niet strikt noodzakelijk.

#### 28.2.3.2 Ovocytaire maturatie

Eicellen kunnen maar bevrucht worden nadat de eerste meiotische deling (reductiedeling en extrusie van het eerste poollichaampje) gebeurd is. In fysiologische omstandigheden gebeurt dit onder invloed van de LH-piek. In IVF-cycli wordt de ovocytaire maturatie gerealiseerd door toediening van hCG. Maturatie en ovulatie treden op binnen 36 à 40 uur na toediening hCG.

#### 28.2.3.3 Aspiratie eicellen

Gebeurt in de regel door transvaginale punctie en aspiratie van de follikels onder echografische geleide. Dat kan gebeuren onder lokale anesthesie geassocieerd met sedatie of een kortstondige narcose.

#### 28.2.3.4 In-vitrofertilisatie

Twee tot zes uur na de eicelaspiratie worden de eicellen afzonderlijk geïncubeerd met 10.000 tot 20.000 zaadcellen die vooraf werden behandeld. De behandeling van de

zaadcellen bestaat uit de scheiding van de spermacellen van het seminale vocht door centrifugatie en opzwemmen of door filtratie door een Percollgradiënt.

Het eerste teken van fertilisatie is het verschijnen van twee pronuclei. Dit fenomeen kan worden geobserveerd ongeveer achttien uur na de inseminatie. Een eerste klieving en de vorming van een tweecellig embryo treden op 32 tot 44 uur na de inseminatie. Verdere klievingen gebeuren om de twaalf à achttien uur.

#### 28.2.3.5 Embryoterugplaatsing

Twee tot vijf dagen na de eicelpick-up wordt een aantal embryo's transvaginaal in de uterus gebracht door middel van een fijne katheter. Een embryo heeft gemiddeld een implantatiekans van 20%. Dat cijfer kan variëren volgens de leeftijd van de vrouw, de kwaliteit van het embryo, de receptiviteit van het endometrium en het verloop van de transfer. Hoe langer men wacht om terug te plaatsen (bijvoorbeeld tot het stadium van blastocyst), hoe minder embryo's men overhoudt, maar hoe hoger de kans op implantatie.

Om de kans op zwangerschap te verhogen plaatst men soms meerdere embryo's terug. Deze werkwijze verhoogt inderdaad de kans op zwangerschap maar heeft onvermijdelijk een toename van meerlingzwangerschappen tot gevolg.

De incidentie van meerlingen na IVF bedroeg in de jaren 1990 in België 25%, waarvan 3% drielingzwangerschappen. Sinds de wet van 2003 mag in België slechts één embryo worden teruggeplaatst bij vrouwen jonger dan 36 jaar tijdens de eerste twee IVF-pogingen. Vanaf de derde poging en bij vrouwen vanaf 36 jaar mogen er twee embryo's worden teruggeplaatst. Met deze maatregel is de incidentie van tweelingen na IVF in België gedaald tot 12%.

#### 28.2.3.6 Ondersteuning van de luteale fase

Na de terugplaatsing wordt het endometrium verder ondersteund door toediening van vaginale tabletten progesteron. Dit is noodzakelijk omdat in veel gevallen luteale insufficiëntie optreedt ten gevolge van de hypofysaire onderdrukking.

### 28.2.4 Afgeleide vormen van behandeling

#### 28.2.4.1 Cryopreservatie van embryo's

Overtollige embryo's kunnen worden ingevroren en (voor onbeperkte tijd) worden bewaard in vloeibare stikstof. Het invriezen gebeurt met behulp van een cryoprotector. Het aantal embryo's dat overleeft na invriezen en ontdooien, is afhankelijk van het stadium waarop wordt ingevroren. Voor embryo's die op dag 2 of 3 werden ingevroren, is de overlevingskans ongeveer 50%; voor embryo's die intact kunnen evolueren tot dag 5 en die dan worden ingevroren, is de overlevingskans meer dan 90%.

De kans op zwangerschap na 'cryotransfer' van intact overlevende embryo's is dezelfde als na een verse transfer.

Ethische problematiek in verband met cryopreservatie:
- hoelang bewaren (wet van 2007: maximaal vijf jaar);
- postume embryotransfer: is mogelijk sedert de wet van 2007;
- eigendomsrecht.

De wet van 2007 heeft hierop een duidelijk antwoord gegeven (cf. infra).

### 28.2.4.2 GIFT en ZIFT

Deze twee acroniemen staan voor 'gamete intrafallopian transfer' en 'zygote intrafallopian transfer'. Bij GIFT worden na de eicelaspiratie twee tot vier eicellen samen met sperma in het ampullaire deel van de tuba gebracht. Bij ZIFT gebeurt eerst fertilisatie in vitro en worden daags na de eicelaspiratie twee tot drie zygoten in de eileider gebracht. In beide gevallen gebeurt de tubaire transfer via laparoscopie. De rationale voor de ontwikkeling van GIFT en ZIFT was dat de tuba het milieu bij uitstek is voor de incubatie van eicellen. Beide technieken worden nu nog zelden toegepast vanwege hun invasieve karakter.

### 28.2.4.3 Eiceldonatie

De belangrijkste indicatie voor eiceldonatie is onvruchtbaarheid door premature menopauze. Andere indicaties zijn het uitblijven van fertilisatie na IVF of ICSI ten gevolge van kwantitatieve of kwalitatieve deficiëntie van de eicellen of preventie van een erfelijke aandoening.

Door toepassing van eiceldonatie bij vrouwen ouder dan 50 jaar is gebleken dat de vermindering van de menselijke vruchtbaarheid niet aan het verouderen van de uterus of het maternale organisme is gelegen. De vraag stelt zich echter of vrouwen boven de 50 jaar nog geholpen moeten worden om een zwangerschap tot stand te brengen, zelfs indien dat technisch goed mogelijk is.

Medische en ethische problemen:
- anonimiteit donor;
- invasief karakter van eiceldonatie voor de donor;
- vergoeding van de donor;
- leeftijdsgrens van de patiënte.

Bij wet (2007) is de uiterste leeftijd voor de toepassing van gelijk welke vorm van geassisteerde voortplanting in België vastgelegd op 47 jaar.

### 28.2.4.4 Embryodonatie

De indicaties voor embryodonatie zijn vergelijkbaar met die van eiceldonatie. Een bijkomende indicatie is de afwezigheid van gameten bij beide partners. In de regel gaat

het hier om ingevroren embryo's die door het oorspronkelijke paar werden afgestaan voor donatie.

### 28.2.4.5 Draagmoederschap

Hierbij draagt een draagmoeder een kind voor wensouders aan wie het kind na de geboorte via adoptie wordt overgedragen. Men onderscheidt laagtechnologisch draagmoederschap, waarbij de eicel tevens door de draagmoeder wordt geleverd (kan dus via inseminatie met sperma van de partner) en hoogtechnologisch draagmoederschap, waarbij de eicel en de zaadcellen van de wensouders afkomstig zijn en IVF wordt toegepast. Hoewel deze behandeling geen bijzondere technologische problemen stelt, zijn er tal van psychologische, ethische en juridische aspecten die ervoor zorgen dat slechts enkele centra deze behandeling aanbieden. Op dit ogenblik is er in België geen wetgevend kader dat draagmoederschap regelt, maar het is ook niet verboden.

### 28.2.4.6 ICSI

Eicellen kunnen worden bevrucht door rechtstreekse injectie van een zaadcel in het oöplasma. Het vroegere idee dat zaadcellen slechts een bevruchtend vermogen kregen na 'maturatieveranderingen' tijdens hun migratie door de genitale tractus van de vrouw en na contact met de eicel, werd hierdoor op de helling gezet.

Hoewel het nog enigszins te vroeg is om hierover een definitieve uitspraak te doen, blijkt dat de ICSI-techniek zelf niet leidt tot een verhoging van de incidentie van afwijkingen bij het kind. Dat gegeven pleit ervoor dat de selectie van zaadcellen door de genitale tractus van de vrouw en de eicel hoofdzakelijk een blinde procedure is die weinig of niets te maken heeft met een natuurlijke selectie van 'gezonde' zaadcellen.

De enige vereiste om met ICSI een bevruchting tot stand te brengen is de aanwezigheid van 'enkele' beweeglijke zaadcellen. In tegenstelling tot IVF is de kans op fertilisatie na ICSI meestal voorspelbaar en hoog (80% van de eicellen).

Indicatie voor ICSI:

- wanneer minder dan 100.000 beweeglijke zaadcellen geïsoleerd kunnen worden uit het ejaculaat;
- sterk afwijkende morfologie (<4%);
- falen van bevruchting of geringe fertilisatie bij vorige IVF-poging;
- gering aantal eicellen.

### 28.2.4.7 MESA of TESE

Door de ontwikkeling van ICSI is bevruchting met zaadcellen afkomstig van de epididymis of uit de testis mogelijk geworden. Meestal kunnen met deze procedure slechts enkele tientallen tot enkele honderden zaadcellen worden gerecupereerd, maar dat is voldoende om een bevruchting met ICSI tot stand te brengen.

De indicatie voor MESA of TESE zijn alle vormen van azoöspermie met behoud van een zekere graad van spermatogenese (na vasectomie, epididymair lijden, congenitale afwezigheid van het vas deferens, enzovoort).

#### 28.2.4.8 Pre-implantatiediagnostiek

Bij een achtcellig embryo kan men één tot twee blastomeren verwijderen via micromanipulatie zonder de overleving van het embryo in het gedrang te brengen. Op deze blastomeren kan cytogenetisch onderzoek gebeuren door middel van FISH (fluorescente in situ hybridisatie) of kan een genmutatie worden opgespoord door PCR.

Indicaties:

- seksing van het embryo in geval van X-gebonden afwijkingen;
- opsporen van ongebalanceerde translocaties bij dragers van een gebalanceerde translocatie;
- opsporen van gendefecten bij risicopatiënten.

### 28.2.5 Nevenwerkingen en complicaties van de kunstmatige voortplantingstechnologieën

Medisch begeleide voortplanting (MBV), zoals in-vitrofertilisatie (IVF) en intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI), is niet vrij van risico's. Hoewel IVF al dertig jaar bestaat, heeft men zich in het begin vooral beziggehouden met de optimalisatie van de technieken en de verbetering van de zwangerschapsresultaten, eerder dan met de veiligheidsaspecten van de behandeling. Men neemt aan dat ongeveer 2% van alle MBV-cycli gepaard gaat met complicaties, waarvan de belangrijkste het ovariële hyperstimulatiesyndroom (OHSS) is. Sterfte na MBV is gelukkig zeldzaam, maar indien ze voorkomt, is ze meestal het gevolg van trombo-embolische complicaties na OHSS.

#### 28.2.5.1 OHSS en trombo-embolische verwikkelingen

Het succes van een IVF/ICSI-behandeling wordt onder meer bepaald door het aantal eicellen dat kan worden bevrucht. Om voldoende eicellen te verkrijgen worden de ovaria meestal gestimuleerd met een combinatie van GnRH-agonisten en gonadotrofines. Sommige patiënten reageren hierop overmatig en naarmate er meer follikels beginnen te groeien, stijgt de kans op ovariële hyperstimulatie. Het ovariële hyperstimulatiesyndroom ontstaat pas nadat de ovulatie werd uitgelokt door toediening van humaan choriongonadotrofine (hCG). Bij dreigende hyperstimulatie bestaat dus de mogelijkheid het gevaar te omzeilen door geen hCG toe te dienen. Een milde vorm van hyperstimulatie komt voor bij 5-10% van de vrouwen; de ernstige vorm bij 0,5-2%. Voornamelijk patiënten met het polycystische ovariële (PCO) syndroom lopen risico op het ontwikkelen van het OHSS.

Symptomen van OHSS treden doorgaans op in de vroege luteale fase (early onset), maar kunnen nadien nog erger worden in geval van zwangerschap (late onset). Volgens de meest gebruikelijke classificatie onderscheidt men drie vormen van het OHSS: een milde vorm (opgezet abdomen, nausea, braken en/of diarree, ovaria vergroot tot 5-12 cm), een matige vorm (waarbij ook ascites wordt aangetroffen bij echografie) en een ernstige vorm (verwikkeld door hydrothorax en ademhalingsproblemen, met hemoconcentratie en elektrolietenstoornissen). Ernstige verwikkelingen ten gevolge van het OHSS zijn trombo-embolieën, adult respiratory distress syndrome (ARDS), pleuravochtuitstortingen, prerenaal nierlijden en leverfalen.

De belangrijkste factor in de pathofysiologie is de spectaculaire neoangiogenese in de multipele corpora lutea en de toename van de capillaire permeabiliteit van de ovariële vaten waardoor ascites, hemoconcentratie en hypovolemie ontstaan. De lokale productie van renine en vascular endothelial growth factor (VEGF) speelt hierin een belangrijke rol.

Het is belangrijk het OHSS te voorkómen, eerder dan het te moeten behandelen. Risicofactoren zijn: jonge leeftijd, een groot aantal follikels bij het begin van de ovariële stimulatie en een voorgeschiedenis van OHSS. In deze gevallen zal men starten met een lage dosis gonadotrofines en het proces van follikelgroei nauwgezet opvolgen. Tijdens de stimulatie moet men rekening houden met het aantal follikels dat begint te groeien en de oestrogeenspiegel. De ontwikkeling van meer dan twintig follikels en/of een oestradiolgehalte van > 3500 pg/ml zijn alarmsignalen. Hier doet men er goed aan de dosis gonadotrofines te verlagen, ze tijdelijk stop te zetten ('coasting') of in geval van twijfel de cyclus stop te zetten door geen hCG toe te dienen.

Bij een mild of matig OHSS volstaat het de patiënte te doen rusten (opletten echter dat ze geen diepe veneuze trombose ontwikkelt), veel te doen drinken, haar gewicht te volgen, en symptomatisch paracetamol en/of anti-emetica toe te dienen. Een ernstig OHSS vergt hospitalisatie. Een objectieve leidraad voor de beslissing tot ziekenhuisopname is een hematocrietwaarde hoger dan 45%. Dagelijks wordt de patiënte gemonitord (hematocriet, elektrolieten, leverfunctietests, gewicht, bloeddruk, diurese, ...) en wordt een hyperosmotische oplossing toegediend om het plasmavolume op peil te houden. Profylaxis met heparine is aangewezen omdat trombo-embolie de meest gevreesde verwikkeling is. Een ascitespunctie kan het comfort van de patiënte verhogen. Uiteindelijk geneest het OHSS vanzelf en de meeste patiënten met ernstig OHSS kunnen na enkele dagen het ziekenhuis verlaten.

Trombotische complicaties in verband met de ovariële stimulatie zijn echter ook beschreven in de afwezigheid van OHSS. Deze complicaties treden steeds op bij patiënten met een genetisch verhoogd risico op hypercoagulabiliteit (trombofilie), zoals vrouwen met geactiveerd proteïne C (APC)-resistentie of antitrombine III-deficiëntie. Een goede persoonlijke en familiale anamnese kan een dergelijk risico aan het licht brengen. Dat is des te meer van belang omdat dit risico nog wordt verhoogd tijdens een zwangerschap.

### 28.2.5.2 Verwikkelingen van de eicelpunctie

Men heeft berekend dat het bloedverlies na een transvaginale, echografisch geleide eicelpunctie gemiddeld 230 ml bedraagt; doorgaans heeft dat voor de patiënte geen gevolgen. In 0,1% van alle puncties treedt echter een ernstige retroperitoneale bloeding op, door accidentele punctie van een ovarieel of iliacaal bloedvat, wat een exploratieve laparoscopie of laparotomie kan vereisen.

Elke ingreep gaat gepaard met een klein, maar niet te verwaarlozen risico op inoculatie van kiemen. Na een eicelpunctie treedt infectie op in ongeveer 0,6% van de gevallen. In de helft ervan ontwikkelt zich een abces. Vaak is dat in een eerste tijd asymptomatisch en wordt de diagnose pas laattijdig gesteld. Vooral het aanprikken van endometriosecysten, pseudocysten of hydrosalpinges geeft aanleiding tot abcesvorming, en dient dus te worden vermeden. Toch is men het er in de literatuur overeens dat routinematige profylaxis met antibiotica voor een eicelpunctie niet aangewezen is.

### 28.2.5.3 Specifieke zwangerschapscomplicaties na MBV

In België is 2% van alle IVF-zwangerschappen ectopisch. Deze buitenbaarmoederlijke zwangerschappen komen voornamelijk voor bij patiënten met beschadigde eileiders en men moet er vooral bij hen bijzonder op bedacht zijn. Voor de kliniek, diagnose en therapie van ectopische zwangerschap verwijzen we naar hoofdstuk 8.

Eén tot drie per duizend IVF-zwangerschappen is heterotoop, dat wil zeggen: een combinatie van een extra-uteriene met een intra-uteriene zwangerschap. De risicofactoren hiervoor zijn dezelfde als voor de ectopische zwangerschap zelf, maar heterotope zwangerschappen zijn frequenter naarmate meer embryo's worden teruggeplaatst. Vaak wordt de diagnose slechts laattijdig gesteld, namelijk bij ruptuur van de ectopische zwangerschap. Typische symptomen zijn buikpijn, bloedverlies en shock; acuut ingrijpen is dan de boodschap. In drie vierde van de gevallen kent de intra-uteriene zwangerschap verder een ongestoord verloop.

Eveneens specifiek voor MBV-zwangerschappen is het toegenomen risico op een cornuale of interstitiële implantatie. Ook hier wordt de diagnose vaak laattijdig gesteld. Een bijzonder risico is de uterusruptuur, met levensbedreigend bloedverlies en shock, wat kan leiden tot het verlies van de zwangerschap en zelfs hysterectomie. Interstitiële zwangerschappen komen typisch voor bij patiënten die een salpingectomie hebben ondergaan.

Torsie van het adnex komt typisch voor na hormonale stimulatie en is beschreven in 0,1% van alle IVF-cycli. In geval van zwangerschap en zeker in combinatie met het OHSS zou de incidentie oplopen tot 7,5%. Hoewel het ovarium niet zo gevoelig is voor ischemie als de testis, en hoewel het meestal een partiële torsie betreft, is het toch beter om zo snel mogelijk het adnex laparoscopisch te detorderen. Een alternatieve behandeling bestaat uit het transvaginaal aanprikken en aspireren van de geluteïniseerde follikels om de tractie op de vaatsteel te verminderen.

Na IVF is de incidentie van bloedverlies tijdens het eerste trimester van de zwangerschap toegenomen. Dat heeft vemoedelijk te maken met een abnormale ontwikkeling van het endometrium als gevolg van de ovariële stimulatie. Het lijkt alsof miskraam frequenter optreedt na IVF; dat is grotendeels het gevolg van de nauwgezette opvolging waardoor ook heel vroege miskramen en zelfs biochemische zwangerschappen (preklinische miskramen, i.e. vooraleer echografisch onderzoek de aanwezigheid van een vruchtzak kan aantonen) worden geïdentificeerd. In feite komt miskraam niet frequenter voor na IVF, tenminste indien men corrigeert voor de leeftijd van de vrouw. Het risico op miskraam is wel verhoogd indien bloedverlies optreedt tijdens het eerste trimester.

### 28.2.5.4 Meerlingzwangerschappen

In de laatste twee decennia van de twintigste eeuw was er sprake van een wereldwijde toename van de incidentie van meervoudige zwangerschappen, voornamelijk als gevolg van de wijdverbreide toepassing van MBV. De schatting is dat IVF en ICSI goed zijn voor de helft van deze stijging, terwijl non-IVF-behandelingen (zoals gecontroleerde ovariële stimulatie en intra-uteriene inseminatie) verantwoordelijk zijn voor de andere helft. In vele landen is 20 tot 30% van alle MBV-zwangerschappen een meerlingzwangerschap. Sinds het in voege zijn van de wetgeving van 2003 en de introductie van 'single embryo transfer' (SET) op grote schaal is dit percentage in België gedaald tot rond 12%. De meeste meerlingen na MBV zijn dizygoot en het gevolg van de terugplaatsing van meerdere embryo's. Voor de kinderen die deel uitmaken van een tweeling, bedraagt het risico op ernstige complicaties ten gevolge van prematuriteit 5 tot 10% (onder meer hersenverlamming). Overige complicaties die frequenter voorkomen in meerlingzwangerschappen, zijn pre-eclampsie, anemie, keizersnede en postpartumhemorragie.

### 28.2.5.5 Risico's voor de kinderen na MBV

□ Chromosomale afwijkingen

Na IVF is het aantal chromosomale afwijkingen bij de kinderen (zowel bij prenataal onderzoek als bij de geboorte) niet hoger dan in een normale vergelijkbare populatie. Na ICSI is het risico op chromosomale afwijkingen echter licht verhoogd. Dat is niet te wijten aan de techniek in se, maar het gevolg van een verhoogde incidentie van chromosomale stoornissen in de zaadcellen, afkomstig van mannen met een extreme oligoasthenoteratozoöspermie. Aanvankelijk vermoedde men dat vooral de incidentie van afwijkingen van de geslachtschromosomen was toegenomen, maar het is nu duidelijk dat ook autosomale aneuploïdie licht gestegen is. In totaal bedraagt de incidentie van chromosomale afwijkingen ongeveer 3%. In geval van zwangerschap na een ICSI-behandeling wegens extreme mannelijke infertiliteit raadt men daarom prenatale diagnostiek aan.

### ◻ Niet-chromosomale congenitale afwijkingen

Wat de incidentie van congenitale afwijkingen na IVF en ICSI betreft, zijn de meeste studies geruststellend. Uit Scandinavische studies blijkt de incidentie van congenitale afwijkingen na ICSI globaal niet te zijn toegenomen, althans indien men corrigeert voor de meerlingzwangerschappen (meerlingen, spontaan of na IVF, gaan steeds gepaard met een toename van congenitale afwijkingen). Enkel hypospadias wordt frequenter gezien, voornamelijk na ICSI wegens mannelijke onvruchtbaarheid.

### ◻ Imprintingsproblemen

Er bestaat nog onzekerheid over het risico van bepaalde ziekten bij gebruik van immature gameten, zoals het geval is bij ICSI met testiculair of epididymair gepreleveerde zaadcellen, omdat theoretisch het imprintingsproces in deze gameten nog niet beëindigd is. Men vreest in het bijzonder het syndroom van Prader-Willi en Angelman. Het lijkt niet erg waarschijnlijk dat deze syndromen frequent te verwachten zijn na ICSI met testiculaire of epididymaire zaadcellen, maar recentelijk werden toch enkele gevallen gepubliceerd, zodat we hierover eigenlijk nog geen duidelijke uitspraak kunnen doen. Ook gebeurt er onderzoek naar epigenetische veranderingen die het gevolg zouden kunnen zijn van de in-vitrocultuur van de embryo's. Epigenetische stoornissen kunnen namelijk echter ook het gevolg zijn van de infertiliteit van het koppel zelf, zodat het moeilijk is exact te weten wat de bijdrage van de behandeling is.

### ◻ Verminderde vruchtbaarheid

De vraag of de moderne voortplantingstechnieken problemen van onvruchtbaarheid naar de volgende generatie kunnen overbrengen, verdient een genuanceerd antwoord. Men moet immers onderscheid maken tussen verworven vormen van onvruchtbaarheid (bijvoorbeeld na trauma, sterilisatie, infectie, of ten gevolge van lifestylefactoren of leeftijd) en niet-verworven vormen van infertiliteit (aangeboren stoornissen en misschien ook onverklaarde infertiliteit). Het duidelijkste voorbeeld van een vorm van onvruchtbaarheid die allicht kan worden overgedragen, is de Y-microdeletie, die bij sommige mannen verantwoordelijk is voor een gestoorde spermatogenese. Indien deze mannen door middel van de ICSI-techniek zonen voortbrengen, zullen deze hun Y-chromosoom overerven (en dus ook hun deletie), en zullen deze kinderen ook een gestoorde spermaproductie hebben. Men kan zich voorstellen dat ook andere, nog onbekende vormen van verminderde vruchtbaarheid, ook bij de vrouw, een overerfbare basis hebben waardoor het onvruchtbaarheidsprobleem naar de volgende generatie kan worden overgebracht. Het is duidelijk dat dit gegeven ook ethische implicaties met zich meebrengt.

### ◻ Neurologische en psychologische ontwikkeling

Hoewel aanvankelijk enkele vroege studies verschenen die elkaar tegenspraken, lijkt het nu toch zo dat de neurologische en mentale ontwikkeling van IVF-kinderen helemaal vergelijkbaar is met die van kinderen die uit spontane zwangerschappen werden

geboren. Ook qua psychologische ontwikkeling verschillen IVF-kinderen niet van andere kinderen. Het is echter wel zo dat de ouder-kindrelatie anders is na vruchtbaarheidsbehandelingen, omdat IVF-kinderen meer gewenst zijn, en dat komt tot uiting in de ontwikkeling van deze kinderen, maar dat staat los van de onvruchtbaarheid of de behandeling in se.

Omdat eventueel gebruik van donorgameten (eiceldonatie of kunstmatige inseminatie met donorsperma) voor de ouders en de kinderen specifieke psychologische problemen kan veroorzaken, werd hieraan in de literatuur veel aandacht besteed. Ook hier zijn de vaststellingen geruststellend.

## 28.3 Wetgeving en regelgeving over medisch begeleide voortplanting

Hoewel België een pioniersrol heeft vervuld en nog steeds vervult op het vlak van reproductieve geneeskunde en de medisch begeleide voortplanting in het bijzonder, heeft het tot 1999 geduurd voor de wetgever regulerend is gaan optreden en erkenningscriteria voor fertiliteitscentra heeft opgesteld. Het KB van 15 februari 1999 heeft de criteria voor de zorgprogramma's voor reproductieve geneeskunde vastgelegd (15 februari 1999 – Koninklijk besluit tot vaststelling van de lijst van zorgprogramma's zoals bedoeld in artikel 9ter van de wet op de ziekenhuizen, gecoördineerd op 7 augustus 1987 en tot aanduiding van de artikelen van de wet op de ziekenhuizen die op hen van toepassing zijn), en eraan gekoppeld zijn in totaal in België achttien zorgprogramma's type B erkend (dit zijn zorgprogramma's die een laboratoriumactiviteit uitoefenen). Nog eens zoveel centra zijn erkend als zorgprogramma's type A. Dit zijn centra die dezelfde activiteiten uitoefenen als een zorgprogramma type B, maar niet beschikken over een eigen IVF/ICSI-laboratorium. Zij zullen na het uitvoeren van de eicelpunctie de eicellen transporteren naar een B-centrum (transport-IVF), waar de fertilisatie, transfer en cryopreservatie van overblijvende embryo's worden uitgevoerd. Het eigenlijke laboratoriumwerk gebeurt dus in een B-centrum, terwijl het hele voortraject en het natraject via een A-centrum verlopen. De bedoeling van de wetgever was enerzijds om goede centra die al jaren een belangrijke activiteit uitoefenden, te laten bestaan, maar anderzijds toch een beperking op te leggen van het aantal laboratoria. Alle programma's A en B zijn volgens dezelfde wet onderworpen aan een externe kwaliteitsevaluatie volgens een registratiemodel dat door het College van Geneesheren 'Reproductieve Geneeskunde' opgemaakt werd. Elk jaar wordt een gedetailleerd jaarrapport onder bescherming van het College gepubliceerd. Het rapport vermeldt het aantal uitgevoerde IVF- en ICSI-behandelcycli (rapporten beschikbaar op de website www.belrap.be). Nadat de erkenning van de centra rond was, zijn er tussen de fertiliteitscentra en de overheid gesprekken begonnen om de terugbetaling van een IVF/ICSI-behandeling te regelen, en deze is een feit sinds 1 juli 2003. Door het hoge aantal meerlingzwangerschappen na IVF/ICSI ten gevolge van het terugplaatsen van meerdere embryo's, heeft de overheid echter wel restricties opgelegd betreffende het aantal

terug te plaatsen embryo's. In het Koninklijk Besluit staat het als volgt: om de geplande financiering te genieten, mogen de erkende zorgprogramma's 'Reproductieve geneeskunde B', per patiënt, slechts een beperkt aantal embryo's inplanten, en dit naargelang de leeftijd van de vrouw en de rangorde van de cyclus:

- indien de leeftijd van de vrouw = 35 jaar: bij de eerste poging (of cyclus) slechts 1 vers embryo inplanten; bij de tweede poging: 1 vers embryo inplanten of 2 verse embryo's indien onvoldoende kwaliteit van het embryo; bij de derde en volgende pogingen: maximaal 2 verse embryo's inplanten;
- indien de leeftijd van de vrouw > 35 en = 39 jaar: eerste en tweede poging maximaal 2 verse embryo's inplanten; derde en volgende pogingen: maximaal 3 verse embryo's inplanten;
- enkel indien de leeftijd van de vrouw > 39 en = 42 jaar wordt geen maximum opgelegd inzake het aantal verse embryo's dat teruggeplaatst mag worden;
- in afwijking hiervan mogen bij gebruik van ontdooide embryo's maximaal 2 embryo's worden ingeplant.

Sinds 1 juli 2003 geniet elke patiënte die jonger is dan 43 jaar, een vergoeding van zes IVF/ICSI-laboratoriumcycli. De maatregel die het aantal terug te plaatsen embryo's beperkt, heeft inderdaad gezorgd voor een daling van het aantal meerlingen tot rond 10%, maar tevens voor een toename van het aantal behandelingscycli in ons land.

In 2006 is de overheid overgegaan tot regelgeving betreffende het gebruik van gonadotrofines bij medisch begeleide bevruchting en hierrond is een aantal KB's verschenen in 2006 en in 2008. Het weze voldoende om aan te geven dat het voorschrijven van medicatie voor IVF/ICSI-behandelingen beperkt wordt tot de erkende centra, of contractueel hieraan verbonden gynaecologen, en voor een beperkt aantal cycli. Sinds 1 januari 2009 is er ook een enveloppensysteem van toepassing, waarbij de medicatie in de vorm van een forfait wordt vergoed.

Een zeer belangrijke wet die op 6 juli 2007 is verschenen (Wet betreffende de medisch begeleide voortplanting en de bestemming van de overtollige embryo's en de gameten), regelt een aantal ethische zaken omtrent medisch begeleide voortplanting. Zo kan een vrouw slechts door middel van inseminaties of IVF/ICSI behandeld worden tot haar 45ste verjaardag en moet voor elke behandeling een geschreven toestemming worden verkregen. Ook moet psychologische begeleiding worden aangeboden en moet het weigeren van patiënten om ethische of psychologische redenen per aangetekend schrijven aan de patiënte worden meegedeeld. Ten slotte wordt de bestemming van overblijvende embryo's wettelijk geregeld en is voortaan onder strikte voorwaarden ook postume voortplanting in België mogelijk.

Op tien jaar tijd is de medisch begeleide voortplanting in België dus vanuit een juridisch vacuüm terechtgekomen in een situatie waarin alles strikt geregeld is. Hoewel een dergelijke juridische omkadering ongetwijfeld kwaliteitsbevorderend is en in het belang van de patiënten bedoeld is, is de administratieve belasting bij de centra enorm toegenomen, zonder dat de financiering hiervoor is aangepast.