



De triomftocht van ivf

Maarten Evenblij,
journalist

Correspondentieadres:
redactie@medischcontact.nl

Sinds de eerste in-vitrobevruchting in 1978 heeft de voortplantingsgeneeskunde een enorme vlucht genomen. Door nieuwe technieken, die ook de onvruchtbare man helpen, verlaat nu zo'n driekwart van de 'onvruchtbare' paren de kliniek met een baby in de armen, de spontane zwangerschappen meegerekend.

De techniek van ivf is eigenlijk onge-
looflijk. Artsen en embryologen
stimuleren de rijping van meerdere
eitjes bij de vrouw, halen eicellen weg, bevruch-
ten die in een kweekbakje, laten beginnende
embryo's ontstaan en plaatsen die in de baar-
moeder. Voor een vervolgbehandeling worden
die embryo's soms ook nog ingevroren en later
ontdood.

‘Als we ivf nu zouden uitvinden, had de tech-
niek in nog geen eeuw mogen worden toege-
past vanwege het veiligheidsonderzoek dat we
eerst zouden moeten doen.’ Sjoerd Repping,
hoogleraar humane voortplantingsbiologie
bij het AMC, kijkt met verwondering naar
zijn eigen vakgebied. ‘We weten bijvoorbeeld
nauwelijks wat er gebeurt bij het invriezen: op
moleculair niveau verandert alles in de cellen.

‘Er is een enorme druk van paren die kinderloos dreigen te blijven’

Wat dat met de uitkomsten voor het kind doet,
weten we niet. Toch werkt het. De vooruitgang
op dit terrein is enorm. Vruchtbaarheids-
technieken worden heel snel in de kliniek
toegepast. Er is een enorme druk van paren die
kinderloos dreigen te blijven. Een kind behoort
immers tot de fundamenten van het leven.’

Oude eicellen

Ongeveer één op de vijf Nederlandse paren
bezoekt ooit de huisarts omdat ze geen kinde-
ren (meer) kunnen krijgen. Voor grofweg één
op de zeven stellen geldt dat het niet lukt om
binnen een jaar zwanger te worden. En één
op de tien paren blijkt bij de specialist inder-
daad verminderd vruchtbaar te zijn en voor een
behandeling in aanmerking te komen.
30 procent van de vruchtbaarheidsproblemen
ligt bij de man, 30 procent bij de vrouw en in
30 procent van de gevallen bij beiden. Voor
10 procent van de verminderde vruchtbaarheid
wordt geen verklaring gevonden. Het ont-
breken van een eisprong, veroudering van de
eicellen en afgesloten eileiders zijn bij vrouwen
de belangrijkste oorzaken; weinig beweeglijk
zaad, te weinig of geen zaadcellen en soms
verstopte zaadleiters zijn dat bij de man.

‘Je hoeft niet iedereen die na een jaar proberen geen kind heeft gekregen te behandelen’, zegt Repping. ‘Als een vrouw 40 procent kans heeft om spontaan zwanger te worden en met ivf zou dat 50 procent zijn, dan is het de vraag of je dat moet doen.’

In-vitrofertilisatie is ooit, in 1978, bedacht om vrouwen te behandelen bij wie de eitjes niet door zaadcellen te bereiken zijn vanwege verstopte eileiders. ‘Die diagnose is nu reden voor slechts minder dan 5 procent van de ivf-behandelingen’, zegt Repping. ‘Bij het merendeel van de paren weten we niet waarom de zwangerschap uitblijft, behalve dat de vrouw soms relatief oud is. Voor hen is ivf niet uitgevonden. Net als bij spontane zwangerschap neemt bij ivf de kans op zwangerschap af met de toenemende leeftijd van de vrouw. Niet doordat de vrouw zelf ouder wordt, maar door de toegenomen leeftijd van haar eicellen.’

Een arts injecteert een zaadcel in een eicel. Deze zogeheten ICSI-methode heeft sinds 1992 een stormachtige ontwikkeling doorgemaakt.

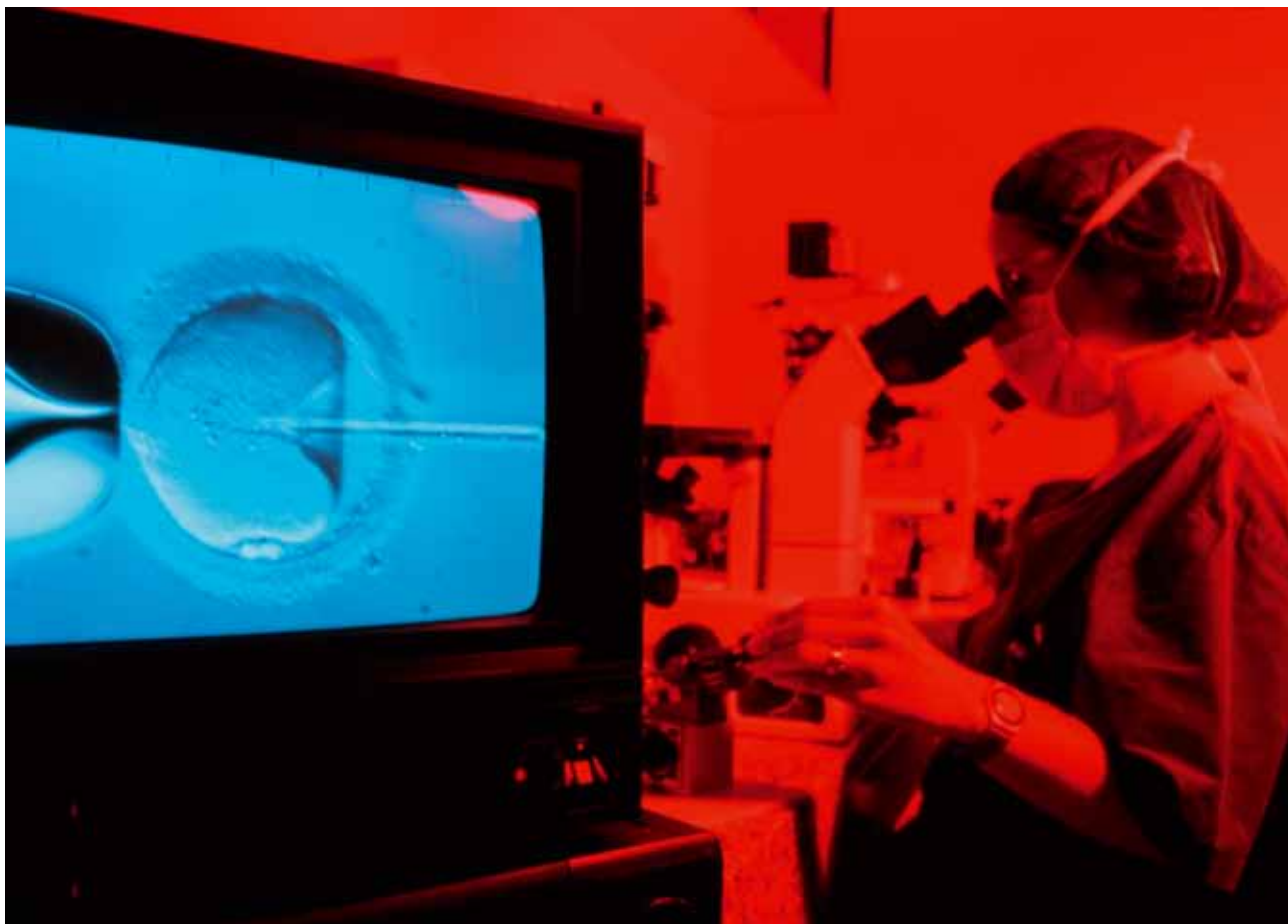
Slagingskans

In het begin van de jaren tachtig was de kans op een afgeronde zwangerschap bij ivf zo’n 8 procent. Nu valt de eisprong beter te contro-

leren en zijn de technieken om de eicelrijping te stimuleren, de punctie te verrichten, de cyclus te monitoren, het eitje te bevruchten en het embryo in het laboratorium op te kweken aanzienlijk verbeterd. De slagingskans van ivf is met een factor drie tot vier verhoogd tot gemiddeld 25 procent per behandeling. Een behandeling bestaat uit één hormonale stimulatie en het plaatsen van één of twee embryo’s. Zijn er meer geschikte embryo’s, dan kunnen deze worden ingevroren voor eventuele latere plaatsing in een volgende cyclus. Gemiddeld bestaat een ivf-traject in Nederland uit 2,1 ivf-behandelingen. Daarmee krijgt 50 tot 60 procent van de behandelde vrouwen uiteindelijk een kind.

In Nederland ontstaat nu één op de veertig zwangerschappen uit ivf. In sommige landen, zoals Denemarken, is de verhouding één op twintig. Dat heeft te maken met de indicatiestelling en de kosten van ivf. In Nederland worden drie behandelingen vergoed omdat de slagingskans daarna sterk afneemt, in België en Scandinavië zijn dat er zes. In Nederland zijn sinds 1984 ongeveer 90.000 ‘reageerbuiskinde-

beeld: ANP Photo



ren' geboren, de laatste tien jaar ongeveer 4500 per jaar. Wereldwijd zijn er waarschijnlijk ruim drie miljoen ivf-kinderen.

Injecteren

De traditionele ivf, waarbij de eicel buiten het lichaam wordt bevrucht met een druppel sperma met zo'n tienduizend beweeglijke zaadcellen, wordt in toenemende mate vervangen door ICSI, het in de eicel injecteren van één zaadcel. Deze in België ontwikkelde intracytoplasmatische sperma-injectie heeft sinds 1992, toen het eerste ICSI-kind werd geboren, een stormachtige ontwikkeling doorgemaakt. 'ICSI was de grootste doorbraak sinds ivf en het is een oplossing voor mannen met maar heel weinig zaadcellen', zegt Jan Kremer, hoogleraar voortplantingsgeneeskunde aan het UMC St Radboud in Nijmegen, waar het eerste Nederlandse ICSI-kind in 1995 werd geboren. Nu wordt de techniek ook vaak toegepast bij ivf met sperma van mannen met wel voldoende beweeglijk zaad. Kremer: 'In Nederland is dat overigens nog nauwelijks het geval, ook al verschuift de grens voor ICSI wat. Hier geschiedt nu 40 procent van de ivf-behandelingen via ICSI, in België is dat 80 procent. Overigens is er geen verschil in kans op zwangerschap met ICSI of traditionele ivf. Bij ICSI lijkt die kans alleen wat hoger doordat de vrouwen in het algemeen wat jonger zijn.'

Meerlingen

De uitkomsten van een ivf-zwangerschap zijn vergelijkbaar met die van een normale zwangerschap. Als wordt gecorrigeerd voor meerlingzwangerschappen, duurt een ivf-zwangerschap gemiddeld vier dagen korter en is de baby 90 gram lichter. Dat gaat samen met een licht verhoogd aantal aangeboren afwijkingen (4 procent in plaats van 3 procent). Kremer: 'Een dergelijke verhoging blijkt ook te vinden in de groep vrouwen die moeilijker, maar op eigen kracht, zwanger worden. Zij zijn wat ouder en hebben wat meer lichamelijke aandoeningen. Meerlingzwangerschappen zijn verreweg het belangrijkste probleem. Meerlingbaby's sterven vijf keer zo vaak en hebben twintig keer vaker aandoeningen rond de geboorte dan niet-meerlingen.' In Nederland is het aantal meerlingzwangerschappen na ivf sinds 2003 sterk verminderd van 25 naar 14 procent. Doordat de techniek van

ivf zo is verbeterd, worden er per cyclus nog maar één of twee embryo's teruggeplaatst bij de vrouw.

'Er zijn nog steeds een paar onduidelijkheden bij ivf/ICSI', zegt Repping. 'Wat gebeurt er met ivf-kinderen op de lange termijn? Hoe zit het met de zogeheten imprintingsafwijkingen, zoals het Beckwith-Wiedemannsyndroom, een mentale retardatie die samenhangt met afwijkingen op chromosoom 11? Daarbij zouden fouten in de door vader of moeder tot zwijgen gebrachte genen, de imprinting, een rol spelen. En wat zijn daarvan de oorzaken? Hebben ouders van wie de gameten niet goed rijpen achterliggende genetische problemen, of is er invloed van het onder suboptimale condities werken met eicellen en embryo's? Dit zijn vooralsnog gevoelsmatige zorgen, omdat harde gegevens ontbreken.'

Invriezen

De voortplantingstechniek schrijdt voort. In 1953 werd voor het eerst sperma met succes ingevroren en opnieuw gebruikt, in 1983 kon dat met embryo's en drie jaar later werd voor het eerst een eicel ingevroren. 'Het invriezen van embryo's is echter nog steeds lastig', zegt Kremer. Ook omdat er niet altijd voldoende geschikte embryo's beschikbaar zijn. 'Het lukt bij slechts drie van de tien vrouwen om één of meer embryo's in te vriezen. Per embryo is er feitelijk slechts tien procent kans dat het lukt. Het succespercentage verschilt sterk tussen ziekenhuizen. Er is veel *trial and error* wat de techniek betreft.'

Ook het invriezen van eicellen is een groot probleem gebleken, omdat deze supergrote cellen zeer gevoelig zijn voor de vorming van ijskristallen. Sinds kort is er grote vooruitgang geboekt door de eicellen niet langzaam in te vriezen, zoals gebruikelijk was bij het invriezen van weefsel, maar zeer snel in een zeer klein volume en bij hoge concentraties van beschermende stoffen. Er ontstaan geen ijskristallen, maar de oplossing verglaast (vitrificatie), en de cellen blijven intact. De nieuwe techniek brengt het invriezen van eicellen van vrouwen die een kankerbehandeling moeten ondergaan die de eicellen aantast, binnen bereik. Zo kan de vrouw later via ivf/ICSI met de ontdooide eicellen alsnog zwanger worden.

Ovariumweefsel

Deze techniek zou ook gebruikt kunnen worden om het allergrootste probleem van de vrouwelijke onvruchtbaarheid te tackelen: de ouderwordende eicel. Eicellen zouden dan op

'Het invriezen van embryo's is nog steeds lastig'



De 13-jarige tweeling Carleigh en Jeffrey Beasley met hun babyzusje Laina. Zij is op hetzelfde moment verwekt als haar oudere broer en zus, maar is (op deze foto uit 2005) pas 5 maanden oud. De tussenliggende jaren heeft ze doorgebracht als een bevroren tweecellig embryo. Rechts op de foto vader Kent.

beeld: Corbis

‘Voor mannen met weinig zaad is ICSI een godsgeschenk’

30-jarige leeftijd kunnen worden ingevroren voordat de kwaliteit van de cellen achteruitgaat. In plaats van eicellen kan ook ovariumweefsel worden ingevroren, dat immers tienduizenden potentiële eitjes bevat. Er is wereldwijd inmiddels een kleine twintigtal kinderen geboren uit ovariumweefsel dat werd ingevroren en later teruggeplaatst op de eierstokken. In Nijmegen is al wel ovariumweefsel ingevroren, maar er zijn nog geen zwangerschappen uit ontstaan. Uit ingevroren eicellen zijn wereldwijd inmiddels 900 kinderen geboren. Eind augustus adviseerden de beroepsverenigingen van klinisch embryologen en gynaecologen minister Klink toe te staan ook in Nederland eicellen in te vriezen en terug te plaatsen bij vrouwen tot 45 jaar.

MESA en PESA

Voor mannen met zeer weinig of weinig beweeglijk zaad is ICSI een godsgeschenk. Ze hoeven slechts enkele spermacellen te produceren om hun partner via spermacelinjectie te kunnen bevruchten. Voor mannen die helemaal geen zaadcellen in hun sperma hebben doordat hun zaadleiters door afwijkingen, een trauma of sterilisatie niet toegankelijk zijn, bestaat epididymiale sperma-aspiratie, waarbij sperma uit de bijbal wordt opgezogen. Dat kan via microchirurgie (MESA) of via een naaldje dat door de balzak wordt gestoken (PESA). Is er geen blokkade van de zaadleiters, maar een gebrek aan aanmaak van zaadcellen in de testis, dan kan TESE uitkomst bieden. Bij deze testiculaire sperma-extractie gaat de uroloog op zoek naar spermacellen in de testis. Dat lukt in ongeveer de helft van het aantal gevallen. Tot 2007 kende Nederland een moratorium op TESE, die nu alleen onder strikte voorwaarden

Hersteloperatie

Naar schatting worden er in Nederland jaarlijks 20.000 mannen gesteriliseerd. Daarvan heeft 2,5 tot 5 procent spijt. Honderden mannen melden zich daarom bij de uroloog. In 2009 werden bij 571 van hen hersteloperaties verricht. Dr. Herman van Roijen, uroloog bij het St. Elisabeth Ziekenhuis in Tilburg, voert minstens elke week zo'n microchirurgische operatie uit. 'Gaat het om een vaso-vasotomie dan is het geen ingewikkelde operatie. Mijn ervaring is echter dat bij een kwart van de patiënten toch een vaso-epididymostomie nodig is. Die is ingewikkelder en kan niet zonder een operatiemicroscoop. Slechts weinig urologen voeren die uit. Met wat meer aandacht ervoor zouden dat er meer kunnen zijn.'

In het algemeen ligt het succespercentage in de orde van 90 procent. Afsluiting van de zaadleider door infecties komt minder voor en vereist meestal de wat ingewikkelder ingreep. Van Roijen: 'Mijn indruk is dat er bij een obstructie van de zaadleiders te snel een MESA of PESA wordt gedaan, terwijl een hersteloperatie heel goed mogelijk is. Zo maak je een gezonde vrouw, vanwege de bijbehorende ivf/ICSI en hormoonbehandeling, tot een patiënt. Dat is toch niet de bedoeling?'



SAMENVATTING

- De slagingskans van ivf is in dertig jaar tijd gestegen van 8 naar 25 procent per behandeling. In Nederland ontstaat nu één op de veertig zwangerschappen uit ivf.
- Ook ICSI, het in de eicel injecteren van één zaadcel, is in opkomst.
- Als de man verminderd vruchtbaar is, kunnen MESA, PESA en TESE uitkomst bieden.
- Voor mannen die helemaal geen zaadcellen produceren, wordt gewerkt aan autotransplantatie van spermatogoniale stamcellen.



Meer MC-artikelen over reproductieve technieken vindt u bij dit artikel op

www.medischcontact.nl.

mag worden toegepast in de voortplantingsklinieken van het AMC en UMC St Radboud. PESA en MESA waren al langer toegestaan en lijken geen aanleiding te geven tot meer geboortefwijkingen. De zwangerschapskans van TESE, PESA en MESA is even goed als van een 'gewone' ivf.

Stamcellen

Voor mannen die helemaal geen zaadcellen produceren, maar wel spermatogoniale stamcellen hebben, wordt nu gewerkt aan het kweken van stamcellen en het terugplaatsen daarvan in de testis. Dat lukt bij muizen, en het AMC is er vorig jaar in geslaagd voor het eerst ook menselijke stamcellen te kweken in het laboratorium. Als het ook lukt om ze terug te plaatsen zodat er in de testis weer zaadcellen uit kunnen ontstaan, kunnen bijvoorbeeld jongens worden geholpen die een kankerbehandeling moeten ondergaan. Zij hebben nog geen zaadcellen. Vóór hun kankerbehandeling wordt dan een biopsie met stamcellen uit de testis gehaald en ingevroren. Als de jongvolwassene later kinderen wil, kan het biopsie worden ontdooid, kunnen de stamcellen eruit worden opgekweekt in het laboratorium en in de testis worden teruggeplaatst.

Repping: 'Dat lukt al bij dieren en we werken nu aan een toepassing ervan bij mensen. Er worden al wel testbiopten van jonge jongens met kanker ingevroren. Als de autotransplantatie van spermatogoniale stamcellen lukt, zijn er alleen nog serieuze vruchtbaarheidsproblemen voor jongens en mannen zonder spermatogoniale stamcellen. Ik schat dat dit slechts een half procent van de onvruchtbare mannen is.' 