

**UZ** ● man, vrouw en kind  
Universitair Ziekenhuis Gent



# Vruchtbaarheidsbehandelingen in het UZ Gent

Innovatieve technieken en recente ontwikkelingen



# Inhoud

<b>01</b>	Inleiding .....	5
<b>02</b>	Blastocystcultuur en -transfer .....	7
<b>03</b>	One Day Diagnostics (ODD) .....	11
<b>04</b>	MOAT en AOA na gefaalde ICSI .....	14
<b>05</b>	Pre-implantatie genetische diagnostiek en screening .....	17
<b>06</b>	Invriezen van gonadale cellen/gonaden: medische indicatie .....	20
<b>07</b>	Invriezen van gonadale cellen/gonaden: niet-medische indicatie .....	25
<b>08</b>	Psychologische begeleiding .....	28
<b>09</b>	Team .....	30



# 01. Inleiding

In deze brochure lichten we enkele innovatieve technieken en aspecten van de medisch begeleide voortplanting in het UZ Gent toe.

De wetenschappelijke evolutie in het fertiliteitsonderzoek staat niet stil. In het UZ Gent wordt onderzoek gedaan naar vernieuwende technieken voor vruchtbaarheidsbehandelingen. Zowel basisstamcelonderzoek als translationeel klinisch onderzoek komen aan bod. Dit translationeel onderzoek leidt rechtstreeks tot vernieuwingen in het klinische zorgpad voor de fertiliteitspatiënt. Enkele van de ontwikkelingen die wij vandaag aanbieden in ons centrum worden in deze brochure uitgelegd.

Ieder centrum voor reproductieve geneeskunde biedt IVF en ICSI aan, maar slechts enkele centra hebben de mogelijkheid om embryo's te kweken tot dag 5 (blastocyst-cultuur). Ieder centrum doet diagnostische onderzoeken, maar het UZ Gent kan dat via een efficiënt ODD-programma (one day diagnostic) op één dag. Sommige centra bieden PGD en misschien ook al wel PGS aan, het UZ Gent beschikt over de unieke combinatie van de dag 5-biopsie en de next generation sequencing (NGS). Ook de muis eicelactivatietest (MOAT) en eicelactivatie (AOA) bij gefaalde ICSI-bevruchting zijn technieken die enkel aangeboden worden in het UZ Gent. En ja, ook in het UZ Gent kunnen mensen terecht die hun fertiliteit willen bewaren voor later, om medische of niet-medische redenen.

Hoewel het UZ Gent een universitair ziekenhuis is en dus sterk inzet op onderzoek en onderwijs, garanderen wij een patiëntgerichte aanpak met geïntegreerde psychosociale begeleiding van de patiënten.

Heeft u vragen over de innovatieve technieken die in deze brochure aan bod komen, dan staat ons team klaar om ze te beantwoorden. Het UZ Gent is uw centrum voor alles wat vruchtbaarheid en onvruchtbaarheid aanbelangt.



# 02. Blastocystcultuur en -transfer

In 2003 werd in België een wet van kracht die als doel had om het aantal meervelingzwangerschappen na ivf-behandelingen te verminderen. Een succesvolle ivf-behandeling vertaalt zich dan bij voorkeur in de geboorte van één gezond kind per behandelingscyclus. Om deze optimale doelstelling te bereiken, legt de wet op dat in bepaalde gevallen maar één embryo teruggeplaatst mag worden.

Om de slaagkansen maximaal te houden, is de belangrijkste vraag welk embryo wanneer teruggeplaatst moet worden. Recente literatuur heeft aangetoond dat de terugplaatsing van blastocysten op dag 5 van de embryo-ontwikkeling (dag 0 is de dag van eicelpunctie) leidt tot hogere kansen op klinische zwangerschap en bevalling dan terugplaatsing van embryo's op dag 2 of dag 3.

## Blastocysten

Een blastocyst is een embryo dat op dag 5 na de eicelpunctie verschillende celdelingen heeft ondergaan en zich opgesplitst heeft in 2 verschillende celtypes. De buitenste cellen worden trofocytodermcellen genoemd en zullen later de placenta vormen. De binnenste cellen, ook de kiemknopcellen genoemd, zullen leiden tot de foetus. Binnenin de blastocyst bouwt zich een holte op gevuld met vloeistof, de zogenaamde blastocoele. Een blastocyst van goede kwaliteit zal na ongeveer 6 dagen 'uitkippen' of hatchen uit de zona pellucida (eischil) en is dan klaar om zich te gaan innestelen in de het baarmoederslijmvlies.

De scoring van een blastocyst wordt bepaald door de combinatie van drie parameters:

- ✓ Expansie en uitkipstatus (blastocyst 1,2,3,4,5 en 6)
- ✓ Kiemknopscore (A, B en C)
- ✓ Trofocytoderm score (A, B en C)

uitstekende blastocyst  
type 4AA

goede blastocyst  
type 3BB

vroege blastocyst  
type blast 2



Figuur 1: Scoring van blastocysten

## Blastocysttransfer

Dat blastocysttransfer een betere implantatiekans geeft, wordt toegeschreven aan een betere embryoselectie omwille van de verlengde cultuur. De eerste dagen rekent het embryo op de eicel voor de nodige groeifactoren en voedingsstoffen. Om voorbij dag 3 te geraken, moet het embryo zijn eigen genen activeren om verder te kunnen blijven groeien en delen. Niet alle embryo's zijn echter in staat om voorbij deze belangrijke mijlpaal te geraken. En dus zijn ook niet alle embryo's in staat om een blastocyst te vormen. Daarnaast kan de hogere implantatiekans toegeschreven worden aan de betere synchronisatie van het ontwikkelingsstadium van het embryo en het endometrium.

Blastocysttransfer vereist optimale culturomstandigheden tot dag 5/6 en optimale invriestechnieken voor de boventallige blastocysten. Het ivf-labo van de afdeling Reproductieve geneeskunde van het UZ Gent beschikt over de nodige bewezen knowhow om menselijke embryo's succesvol gedurende 5 à 6 dagen in vitro tot blastocyst te kweken.

## Optimale culturomstandigheden

Time-lapse imaging (figuur 2) is een voorbeeld van een innovatieve aanpak voor cultuur en observatie van embryo's in vitro. De embryo-ontwikkeling wordt continu opgevolgd in een veilige en ongestoorde omgeving. Een camera binnenin de broedstoof neemt foto's vanaf het eerste uur van de ontwikkeling tot het moment dat het embryo teruggeplaatst wordt in de baarmoeder. Dit zorgt voor een zeer nauwkeurige evaluatie van de embryo-ontwikkeling. Het ivf-labo van de afdeling Reproductieve geneeskunde beschikt hiervoor over de Embryo Scope.



*Figuur 2: Time-lapse imaging*



## Optimale invriestechnieken

Daarnaast beschikt het labo ook over moderne geoptimaliseerde invriestechnieken voor blastocysten zoals vitrificatie. Recente literatuur heeft ons geleerd dat de overlevings- en slaagkansen van op dag 5 gevitricieerde blastocysten hoger zijn dan van op dag 2 en 3 conventioneel traag ingevroren embryo's. Daarom heeft de afdeling Reproductieve geneeskunde vanaf januari 2016 beslist om alle embryo's terug te plaatsen op dag 5 en daaraan gekoppeld ook alle boventallige blastocysten van voldoende kwaliteit te bewaren voor eventueel later gebruik met de vitrificatietechniek.

Blastocystcultuur verhoogt de kans op een kind na embryotransfer van zowel ingevroren als niet-ingevroren embryo's. De zwangerschapkans na transfer op dag 5 van een verse blastocyst van excellente kwaliteit bedraagt dan 50% (bij de jonge populatie).



# VISIE

Wolke  
Populieren  
Gemeinschaft

[Illegible text]

[Illegible text]



## 03. One day diagnostics (ODD)

In het UZ Gent bestaat de mogelijkheid om alle onderzoeken voor de uitwerking van een fertiliteitsprobleem tijdens één raadpleging te laten plaatsvinden. Dit initiatief is bedoeld voor patiënten die niet eerder naar een arts gingen omwille van een onvervulde kinderwens.

De arts brengt de voorgeschiedenis in kaart en voert enkele bijkomende onderzoeken uit op één en dezelfde dag. De afspraak wordt bij voorkeur vastgelegd in de eerste cyclushelft van de vrouw.

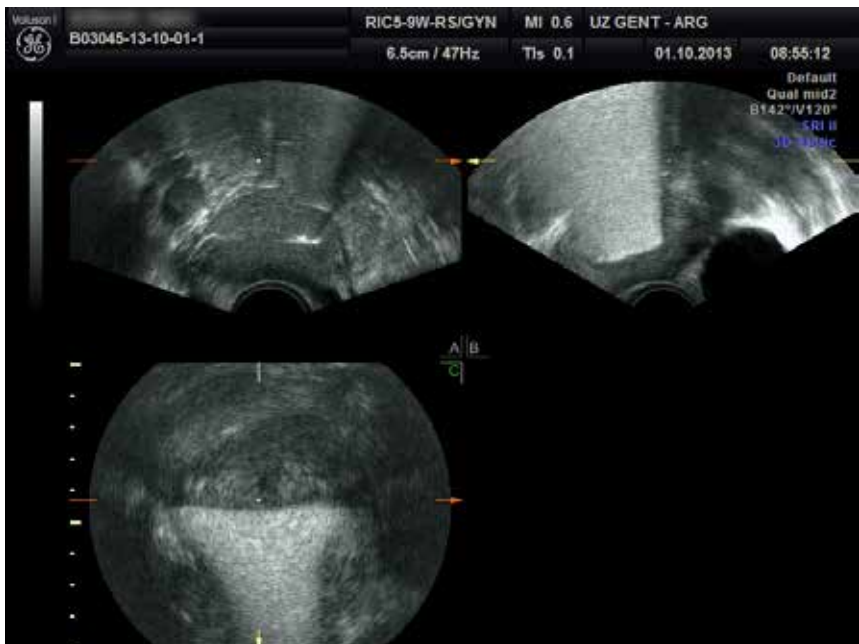
Op de dag van afspraak brengt de partner na een drietal dagen onthouding een spermastaaltje binnen of produceert dit in het afnamelokaal. Als dit 's morgens gebeurt, zijn de resultaten enkele uren nadien volledig gekend. Met het huidige automatische CASA-systeem (Sperm Class Analyzer) beschikken we over een uiterst betrouwbare en snelle techniek voor spermaonderzoek.

Bij de vrouw worden tijdens het eerste contact een gynaecologisch en echografisch onderzoek uitgevoerd (tenzij dit recent zou gebeurd zijn).

### Verdere onderzoeken

- ✓ Via een bloedonderzoek maken we een inschatting van de ovariële reserve van de vrouw. De waarde van AMH (Anti-Müllerian Hormone) geeft een beeld van het aantal bruikbare eicellen waarover zij nog beschikt. Dat kan bepalend zijn voor de slaagkansen van een behandeling. Het toont ons ook of we op korte termijn een behandeling moeten opstarten of nog wat meer tijd hebben. We kijken ook na of de schildklier normaal werkt via een dosering van TSH in het serum. Het is immers bekend dat ook een subklinische hypothyreoïdie een belangrijke reden kan zijn van subfertiliteit. Dit kan vlot behandeld worden door een klein supplement schildklierhormoon toe te dienen.
- ✓ Bij cyclusstoornissen voeren we een uitgebreid hormonaal bloedonderzoek uit.
- ✓ In sommige gevallen, bv. na herhaalde miskramen, moeten we het inwendig aspect van de baarmoeder controleren om na te kijken of een embryo zich normaal kan innestelen. Dat gebeurt via een hysteroscopie. Bij dit onderzoek brengen we een optiek van 4 mm diameter in via de baarmoederhals, zonder bijkomende verdoving. De baarmoederholte zet uit door de continue infusie van vloeistof. De patiënt kan het onderzoek mee volgen op een beeldscherm. We voeren dit onderzoek niet standaard uit bij alle patiënten, maar bij een vermoeden van een intracavitare pathologie is het wel het aangewezen standaardonderzoek. Als we een afwijking vaststellen, wordt vervolgens een operatieve hysteroscopie onder narcose gepland.

- ✓ We kijken ook na of de eileiders doorgankelijk zijn. Tot recent kon dit enkel via een radiografisch onderzoek, nl. een HSG (hysterosalpingografie). Hierbij werd via de baarmoederhals een contraststof ingespoten waarna via radiografische opnames gecontroleerd werd of ze vlot doorliep door de eileiders. Meer en meer worden radiografische onderzoeken vermeden. De stralingsdosis is niet hoog maar wordt toch het best vermeden. Als alternatief voeren wij een HyFoSy (Hystero Foam Sonography) uit (Figuur 3). Een schuimachtige vloeistof die echografisch kan worden gezien, wordt via de baarmoederhals ingespoten terwijl we een transvaginaal echografisch onderzoek uitvoeren. Zo wordt direct zichtbaar of de eileiders vlot doorgankelijk zijn. We dienen hierbij preventief antibiotica toe. De resultaten van dit onderzoek komen bijzonder goed overeen, met de laparoscopische bevindingen.



Figuur 3: Hystero Foam Sonography (HyFoSy)

Zodra alle resultaten bekend zijn, kunnen we onmiddellijk een planning maken voor een behandeling of voor bijkomende onderzoeken.

De one day diagnostic is een specifiek consult voor patiënten met een onvervulde kinderwens waarbij zowel de anamnese als een aantal onderzoeken op één dag uitgevoerd worden. Op deze manier kan tot een diagnose én behandelplan gekomen worden op één consult, met dus een minimum aan werkverlet of verplaatsingen.



# 04. MOAT en AOA na gefaalde ICSI

MOAT staat voor muis oöcyt activatietest en AOA voor assisted oöcyt activatie.

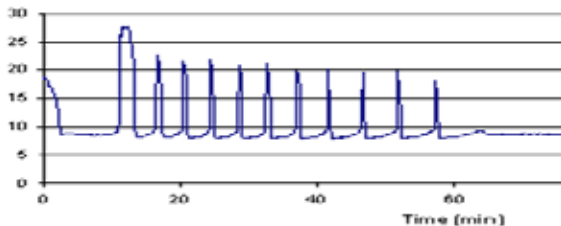
## Gefaalde bevruchting

Hoewel ICSI een uiterst efficiënte manier is om de eicel te bevruchten, met een gemiddeld bevruchtingspercentage van 70%, treedt bij bepaalde patiënten na ICSI geen of een zeer lage bevruchting (<33%) op bij een of meerdere ICSI-cycli. Hierdoor zijn de kansen op een succesvolle zwangerschap erg laag.

Gefaalde bevruchting is hoofdzakelijk te wijten aan het feit dat de eicel niet werd geactiveerd door de zaadcel. Activatie van de eicel houdt in dat er normaal een zaadcefactor (fosfolipase C zeta, PLC $\zeta$ ) vrijkomt uit de zaadcelkop. Die zorgt voor aanhoudende calciumstijgingen in het eicelcytoplasma (Figuur 4). Wanneer er onvoldoende zaadcefactor is of de factor helemaal ontbreekt, dan blijft de activatie en dus bevruchting van de eicel uit.

De eicel moet ook in staat en voldoende rijp zijn om die calciumstijgingen te produceren. Als de calciumstijgingen niet opstarten, heeft dat tot gevolg dat er geen (of zeer lage) bevruchting zal optreden. Dan is er dus sprake van gefaalde bevruchting. Dat kan zowel aan de zaadcel als aan de eicel liggen.

Onze afdeling heeft testen ontwikkeld die nagaan of de oorzaak van gefaalde bevruchting na ICSI bij de zaadcel of bij de eicel ligt. We hebben ook de expertise om kunstmatig de eicelactivatie op gang te brengen met assisted oöcyt activatie, om normale bevruchting te bekomen.



Figuur 4: Calcium stijgingen in het cytoplasma van de eicel

## Diagnose: oorzaak bij de zaadcel of eicel?

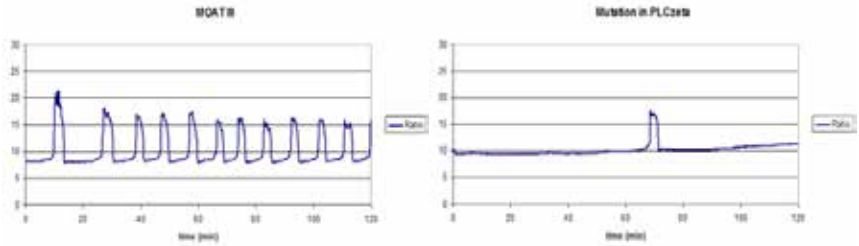
Het UZ Gent heeft een wereldwijde reputatie in de uitvoering van een diagnostische muizentest, de MOAT (= Muis Oöcyt Activatie Test). Bij deze test worden humane zaadcellen in muizeneicellen geïnjecteerd om zo de eicelactiverende capaciteit van de zaadcellen te bepalen.

De te testen zaadcellen worden vergeleken met humane zaadcellen met bewezen bevruchtungsvermogen zodat we kunnen vaststellen of de geteste zaadcellen al dan niet een verminderd activatievermogen hebben. Wanneer de MOAT aangeeft dat er inderdaad geen of een verminderd activatievermogen is t.o.v. de positieve controle, duidt dit op een spermafactor. Tijdens de volgende ICSI-poging is dan AOA nodig. Als de MOAT aangeeft dat de geteste zaadcellen toch over voldoende activatievermogen beschikken, vermoeden we een eicelfactor. Op basis van de voorgeschiedenis van de patiënt (aantal gefaalde pogingen, aantal eicellen tijdens die pogingen, waar hebben die pogingen plaatsgevonden) beslissen we dan om al dan niet AOA toe te passen tijdens de volgende ICSI-poging op alle of op een deel van de eicellen.

We weten dat bv. bij globozoöspermie (= rondkoppige zaadcellen die niet over een acrosom beschikken) de zaadcellen niet in staat zijn om muizeneicellen en bijgevolg ook humane eicellen te activeren. Maar we hebben ook een heel aantal patiënten geïdentificeerd die over morfologisch normale zaadcellen beschikten maar bij wie de zaadcellen na uitvoering van de MOAT toch niet in staat waren om muizeneicellen te activeren.

De MOAT is dus in eerste instantie een zuiver diagnostische test om uit te maken of gefaalde of lage bevruchting na ICSI te wijten is aan een spermafactor of een eicelfactor. De bepaling van de oorzakelijke factor is van belang als diagnose voor de patiënt zelf én levert cruciale en nuttige informatie op voor eventuele nakomelingen. Bovendien heeft de test een prognostische waarde. Wanneer de zaadcellen de oorzaak zijn van de gefaalde bevruchting (slecht MOAT-resultaat), zal de AOA efficiënter werken.

Aangezien de humane zaadcelfactor krachtiger is dan de muizenzaadcelfactor, is de MOAT niet in staat om subtiele reducties in de humane zaadcelfactor aan te tonen. Daarom hebben we naast de MOAT ook een nieuwe test ontwikkeld waarbij we het specifieke calciumpatroon kunnen bepalen bij zowel de zaadcel als de eicel. Zo kunnen we subtielere activatiestoornissen toch aantonen, en kunnen zaadstalen met een normaal MOAT-resultaat toch een afwijkend calciumpatroon vertonen (Figuur 5).



*Figuur 5: normaal calciumpatroon links vs. abnormaal calciumpatroon rechts van twee patiënten na gefaalde ICSI en een normale MOAT*

## Behandeling: assisted oöcyt activatie (AOA)

AOA (Assisted Oöcyt Activatie) houdt in dat we tijdens de ICSI artificeel een aantal calciumstijgingen opwekken. Tijdens de ICSI wordt samen met de zaadcel een hoeveelheid calcium mee geïnjecteerd. Na de ICSI worden de eicellen tweemaal blootgesteld aan een calcium-ionofoor zodat er calciumstijgingen ontstaan in het cytoplasma van de eicel.

Met AOA kunnen we het bevruchtigingspercentage herstellen tot een normaal niveau (70%) en bereiken we een normaal gemiddeld zwangerschapspercentage van rond de 30%, een zeer hoge efficiëntie dus.



# 05. Pre-implantatie genetische diagnostiek en screening

Preïmplantatie genetische diagnose (PGD) en preïmplantatie genetische screening (PGS) zijn gespecialiseerde technieken die toelaten om bij embryo's een genetische afwijking op te sporen. Embryo's worden verkregen door een behandeling met in vitro fertilisatie (IVF), doorgaans met intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI). Bij diagnostiek gaat het erom die embryo's terug te plaatsen die de potentiële genetische erfelijke aandoening niet vertonen. Bij screening gaat het erom die embryo's terug te plaatsen die euploid zijn. Om de technieken te kunnen gebruiken moeten we eerst via een biopsie celmateriaal van het embryo verkrijgen. Er bestaan een aantal varianten, maar de meest gebruikte methode was tot recent de zogenoemde blastomeerbiopsie.

## Blastomeerbiopsie

Bij een blastomeerbiopsie werden één of twee cellen (blastomeren) weggenomen van het pre-implantatie-embryo. Dat gebeurde in het stadium waarbij het embryo uit zes tot tien cellen bestaat, meestal op de derde dag na de bevruchting. Blastomeerbiopsie heeft verschillende nadelen:

- ✓ het is vrij invasief met een verminderde kans op verdere ontwikkeling van het embryo tot gevolg.
- ✓ mosaïcisme<sup>1</sup> in het embryo kan leiden tot een ongepaste diagnose.

## Trofectormbiopsie

Geoptimaliseerde kweekomstandigheden in de clean room van het UZ Gent hebben geleid tot het tot stand komen van embryo's van goeie kwaliteit op dag 5 (blastocysten). Dat gebeurde op een consistente en betrouwbare manier. Blastocystcultuur geeft de mogelijkheid om trofectormbiopsie (Figuur 6) toe te passen. Dat biedt een aantal voordelen ten opzichte van blastomeerbiopsie:

- ✓ we kunnen meer dan 2 cellen wegnemen voor diagnosestelling zonder dat de vitaliteit van de blastocyst aangetast wordt.
- ✓ er is minder kans op mosaïcisme door het grotere aantal cellen.
- ✓ de beschikking over meerdere cellen maakt de diagnosestelling betrouwbaarder.

<sup>1</sup> Bij mosaïcisme hebben niet alle cellen van het embryo dezelfde genetische samenstelling waardoor de weggenomen cellen niet altijd representatief zijn voor het hele embryo.



*Figuur 6: Trofocoderm biopsie*

## Next Generation Sequencing

Recent is Next Generation Sequencing (NGS) toegevoegd aan het diagnostisch arsenaal, in samenwerking met de dienst Medische genetica. Dat maakt het mogelijk om alle chromosomen tegelijk te beoordelen. Tot voorheen werd PGD of PGS meestal uitgevoerd met de FISH-techniek (Fluorescente In Situ Hybridisatie). Via die techniek konden slechts een beperkt aantal chromosomen of afwijkingen gedetecteerd worden. Bovendien was de interpretatie van de FISH-resultaten niet altijd eenduidig door overlapping van de fluorescente signalen.

NGS is in staat om met een grote doorvoer DNA te sequencen op een kosten-efficiënte manier. Er zijn verschillende voordelen te noemen van NGS, maar het belangrijkste is dat met deze techniek snel uitgebreide genetische diagnostiek mogelijk is. Waar voorheen slechts enkele chromosomen tegelijk konden onderzocht worden, kunnen nu alle chromosomen in één keer geanalyseerd worden. Dit levert tijdwinst op bij het stellen of uitsluiten van een diagnose.

Voor diagnostiek maakt NGS de simultane analyse van genmutaties en chromosomale abnormaliteiten mogelijk. Zo kunnen we ook monogenische aandoeningen opsporen.

NGS is ook bijzonder geschikt voor PGS. Tal van studies hebben aangetoond dat meer dan de helft van de embryo's die aangemaakt werden na vruchtbaarheidsbehandeling chromosomaal abnormaal zijn. PGS detecteert dergelijke aneuploidie in pre-implantatie embryo's (e.g. trisomies en monosomies). Dit laat toe enkel euploïde embryo's terug te plaatsen.

PGS werd vooral ontwikkeld om het aantal levend geboren kinderen na ivf te verhogen in specifieke patiëntenpopulaties (bij vrouwen boven de 37 jaar, bij herhaalde miskramen, bij herhaald falen van implantatie na embryotransfer, bij ernstige mannelijke onvruchtbaarheid zoals niet-obstructieve azoöspermie).

Voor zowel PGD als PGS worden de blastocysten ingevroren door middel van vitrificatie, gezien het resultaat van de NGS-analyse niet meteen gekend is. Vitrificatie van blastocysten is een zeer betrouwbare en veelgebruikte invriestechiek geworden in het UZ Gent. Het overlevingspercentage na ontdooiing van de blastocysten bedraagt 95%. Als de diagnose gekend is worden na opwarming van de gevitricificeerde blastocysten enkel gezonde, euploïde embryo's een voor een teruggeplaatst in een geschikt endometrium.

Naast abnormaliteiten in het nucleaire DNA, kunnen ook mutaties/deleties optreden in het mitochondriaal DNA (mtDNA). We hebben deze geoptimaliseerde techniek van PGD recent ook toegepast in het kader van mitochondriale DNA-aandoeningen. Na selectie van een embryo zonder detecteerbare mtDNA-mutaties volgde een succesvolle zwangerschap en werd een gezond kind geboren. Het kind is vrij van de mtDNA aandoening. Een primeur in België.

## 06. Invriezen van gonadale cellen/gonaden: medische indicatie

Fertiliteitspreservatie vereist een multidisciplinaire aanpak. Het team van fertiliteitsartsen werkt dan nauw samen met andere afdelingen, zoals de afdeling Oncologie.

Een oncologische behandeling kan stoornissen in de vruchtbaarheid veroorzaken. De mate van onvruchtbaarheid is sterk afhankelijk van de soort therapie, de leeftijd en de algemene gezondheidstoestand van de patiënt. De oncoloog bespreekt deze risico's met de patiënt, waarna het fertiliteitsteam de mogelijkheden van fertiliteitspreservatie bespreekt.

### Effect van oncologische therapie op de vrouwelijke vruchtbaarheid

Bij de geboorte heeft een meisje gemiddeld twee miljoen eicellen. Op het moment van de eerste menstruatie zijn er nog 400.000 over. Tussen het vijftiende en het vijftigste levensjaar gaan er per maand zo'n duizend eicellen verloren, waarvan er slechts één tot een eisprong komt. Rond het 52ste jaar zijn er nog ongeveer vijfhonderd tot duizend eicellen over en daarna treedt de menopauze in.

Chemotherapie is bedoeld om de kankercellen te vernietigen. Maar ook een aantal gezonde cellen, zoals eicellen, worden vernietigd.

Radiotherapie wordt gebruikt om kankercellen lokaal te vernietigen. Er wordt gestreefd naar een wijziging in de genetische informatie van de kankercellen, wat uiteindelijk tot het afsterven van de cellen leidt. Onvermijdelijk worden de gezonde cellen in de omgeving van het bestraalde weefsel tijdens de bestraling ook beschadigd.

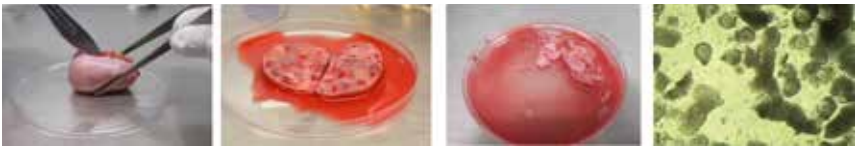
Het type fertiliteitspreservatie dat aangeboden wordt is afhankelijk van de leeftijd van de patiënt en of er voor de start van de oncologische behandeling nog voldoende tijd is (enkele weken) om een ovariële stimulatie te ondergaan.

## Invriezen van ovarieel weefsel (figuur 7)

Deze behandeling voeren we bij volwassen vrouwen meestal laparoscopisch uit. Ingevroren ovarieel weefsel kan later terug getransplanteerd worden bij de patiënt. Deze techniek met weefsel afkomstig van volwassen vrouwen heeft wereldwijd reeds bij meer dan 30 patiënten tot de geboorte van kinderen geleid.

Tijdens het bewerken van het weefsel kunnen we ook onrijpe eicellen vinden die vervolgens uitgerijpt worden. Deze uitgerijpte eicellen kunnen ook ingevroren worden. Deze techniek heeft recent tot de eerste geboorte van een kind geleid.

Ook bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar is het invriezen van ovarieel weefsel meestal de enige optie. Bij kinderen wordt deze behandeling uitgevoerd onder algemene verdoving, bij voorkeur in combinatie met andere chirurgie. Hier is het gebruik van het weefsel echter zeer experimenteel, voornamelijk bij prepubertaire kinderen. Er zijn op dit ogenblik geen kinderen geboren uit transplantatie van ingevroren ovarieel weefsel afkomstig van kinderen. We hebben weet van 1 geboorte na een transplantatie van ovarieel weefsel dat ingevroren was op de leeftijd van 14 jaar.



*Figuur 7: Bewerken van ovarieel weefsel tot en met de collectie van eicellen*

## Invriezen van eicellen

Het invriezen van eicellen verloopt in verschillende stappen:

- ✓ De eierstokken worden gestimuleerd.
- ✓ De rijpe eicellen worden weggenomen.
- ✓ De eicellen worden ingevroren volgens de vitrificatietechniek.

Algemeen wordt aangenomen dat 20 gevitricificeerde eicellen (per patiënt en gebruik makend van vitrificatietechnieken) een realistische kans bieden op de geboorte van een kind.

De eicellen kunnen ook later gebruikt worden. Ze worden dan opgewarmd, bevrucht door ICSI, verder doorgedeeld en eventueel teruggeplaatst in de baarmoeder. Hoeveel eicellen er kunnen worden ingevroren hangt grotendeels af van het resultaat van de stimulatie en de leeftijd.

# Effect van oncologische therapie op de mannelijke vruchtbaarheid

Bestralingen ter hoogte van de zaadbuis of de liesstreek veroorzaken vaak verminderde vruchtbaarheid in de toekomst. De voorlopercellen - die verantwoordelijk zijn voor de aanmaak van zaadcellen - en in iets mindere mate de Leydigcellen - die belangrijk zijn voor de productie van het mannelijk hormoon (testosteron) - zijn bovendien zeer gevoelig voor bestraling en kunnen beschadigd raken en afsterven.

Als de spermatogonia (voorloperzaadcellen) niet afgestorven en weinig aangetast zijn, bestaat toch een kleine kans op spontane of geassisteerde bevruchting.

Chemotherapie bestrijdt kanker door de deling van kankercellen te stoppen. In tegenstelling tot radiotherapie heeft deze vorm van behandeling een algemeen effect op het lichaam: ook gezonde cellen ondergaan de invloed van de chemotherapie. Het is moeilijk te voorspellen in welke mate de chemotherapie de zaadcelproductie zal aantasten. Verschillende factoren spelen hierbij een rol, zoals het soort medicijn en de specifieke hoeveelheid die toegediend wordt. Ook de duur van de toediening bepaalt het toxische effect. Bepaalde combinaties van verschillende producten zijn ook schadelijker dan andere. Het is ook onvoorspelbaar in hoeverre de vruchtbaarheid na de behandeling zal herstellen. Zelfs als er sprake is van herstel, treden er in de toekomst toch vaak vruchtbaarheidsproblemen op.

Het type fertiliteitspreservatie dat we aan mannelijke oncologiepatiënten aanbieden is grotendeels afhankelijk van hun leeftijd. Kinderen kunnen dus onvruchtbaar worden van de behandelingen die hen het leven redden: hun geslachtsorganen lopen door de stralen en de giftige medicatie te veel schade op om eenmaal in de puberteit nog naar behoren te gaan functioneren.

## Invriezen van testiculair weefsel

Aangezien kinderen nog niet in de puberteit zijn, kan voor een kankerbehandeling geen sperma bij hen worden afgenomen. Bij volwassen mannen kan dat wel. Geslachtscellen invriezen om na de behandeling de vruchtbaarheid te behouden, is bij kinderen dus niet mogelijk.

Bij kinderen kunnen we wel testiculair weefsel invriezen. Hiervoor nemen we uit één teelbal een of meerdere biopten (stukjes weefsel) weg. Dat gebeurt onder algemene verdoving. Het prepubertair testiculair weefsel kan dan in de toekomst gebruikt worden om terug getransplanteerd te worden. Zo kunnen de voorloperzaadcellen die zich in het weefsel bevinden opnieuw uitgroeien waardoor de mogelijkheid ontstaat om zaadcellen aan te maken.

Wanneer een transplantatie niet mogelijk is, kan het weefsel gebruikt worden om in het laboratorium via een bepaalde techniek zaadcellen aan te maken. Deze techniek staat echter nog niet op punt. Er wordt wel veel onderzoek naar verricht. We hopen dat het in de toekomst mogelijk zal zijn om op deze manier zaadcellen te verkrijgen die afkomstig zijn van het ingevroren weefsel. Deze zaadcellen zouden dan gebruikt kunnen worden voor een medisch begeleide vruchtbaarheidsbehandeling. Het toekomstig gebruik van testiculair weefsel, ook voor transplantatie, is experimenteel. Er zijn op dit ogenblik geen kinderen geboren uit deze techniek.

### **Invriezen van een zaadstaal**

Bij puberende jongens of jonge adolescenten kan er sperma afgenomen worden. Deze zaadcellen kunnen ingevroren worden en later gebruikt worden voor een geassisteerde vruchtbaarheidsbehandeling. Er wordt meestal, als het mogelijk is, meer dan 1 spermastaal ingevroren zodat er voldoende stalen zijn voor later gebruik.

## **Toekomstige vruchtbaarheid na genezing van kanker**

Ook al is er een fertiliteitspreservatietechniek toegepast voor de kankerbehandeling, toch is het belangrijk dat de patiënt na genezing zijn of haar vruchtbaarheid laat onderzoeken. Mannen en vrouwen en jongeren die in de puberteit komen, kunnen een bezoek brengen aan het fertiliteitscentrum om een balans op te maken van het effect van de therapie op hun vruchtbaarheid. Het blijft voor de meeste oncologische therapieën immers moeilijk te voorspellen hoe ingrijpend het effect van de therapie op de vruchtbaarheid was.





# 07. Invriezen van gonadale cellen/gonaden: niet-medische indicatie

Sinds kort bieden een aantal centra voor reproductieve geneeskunde in België de mogelijkheid om onbevuchte eicellen op een efficiënte manier in te vriezen: de vitrificatie.

Bij vitrificatie gebruiken we hoge doses cryoprotectanten en gebeurt het invriezen heel snel waardoor zich geen intracellulair ijs vormt. De technieken hiervoor zijn de voorbije jaren verder ontwikkeld en zijn nu klinisch toepasbaar. Ze openen nieuwe perspectieven in het licht van de dalende fertiliteit in functie van de leeftijd van de vrouw. Vanaf de leeftijd van 37 jaar daalt de kans op zwangerschap immers exponentieel bij de vrouw.

## Niet-medische of sociale redenen

De meeste vrouwen die een aanvraag doen om eicellen in te vriezen, hebben hiervoor een niet-medische of sociale reden. Ze willen als het ware tijd kopen omdat ze nog niet de juiste partner gevonden hebben. De meeste aanvragers zijn hoogopgeleide vrouwen die recent een punt zetten achter een relatie en vrezen dat ze niet meer tijdig een partner zullen vinden om hun kinderwens te vervullen. Het gaat dus om vrouwen die liever geen alleenstaande moeder worden: ze willen een vader voor hun kind.

Vrouwen die zich aanbieden doen dit omdat de techniek genetisch ouderschap toelaat. Dat is niet het geval bij adoptie of het gebruik van donorgameten. Bovendien voelen vele vrouwen een zekere druk om op jonge leeftijd zwanger te worden. Het oppikken van eicellen kan in België in principe tot de leeftijd van 45 jaar. Maar de techniek is duur en ook het bewaren van de eicellen brengt kosten met zich mee. De slaagkansen zijn ook niet 100%. Bovendien zijn er soms herhaaldelijke pick-ups nodig. Bij elke vorm van stimulatie bestaat dan ook nog het gevaar op het ovarieel hyperstimulatiesyndroom, een iatrogene aandoening met soms ernstig verloop.

## Innovatieve techniek

Vanuit het perspectief van het kind zijn er uiteraard nog maar weinig gegevens bekend uit studies met een langdurige follow-up. We kunnen wel stellen dat vitrificatie

geen invloed heeft op de chromosomale inhoud van de eicel. Er is wellicht dus geen verhoogde kans op chromosomale afwijkingen in de embryo's. De ASRM (American Society for Reproductive Medicine) en ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) beschouwen de techniek dan ook niet meer als experimenteel, maar spreken eerder van een innovatieve techniek.

## Gelijkheidsprincipe

Vanuit een maatschappelijk oogpunt heeft iedereen het recht om een familie te stichten. Mannen kunnen al langer een spermastaal invriezen. Vertrekkend vanuit het gelijkheidsprincipe kunnen we nu een gelijkwaardig alternatief bieden aan vrouwelijke patiënten. Studies en carrière enerzijds en kinderwens anderzijds zijn in onze maatschappij soms moeilijk verenigbaar. Deze techniek biedt hier dus een uitkomst. De beslissing om pas later zwanger te worden, berust veelal op culturele ontwikkeling eerder dan op infrastructurele en socio-economische maatregelen.

Proactieve ivf waarbij binnen een relatie embryo's gecreëerd worden en ingevroren voor transfer op latere leeftijd is enkel een volwaardig alternatief bij een stabiele relatie en de klassieke ivf heeft maar tot op zekere leeftijd dezelfde slaagkans.

## Kanttekeningen

We moeten echter ook een aantal kanttekeningen maken. Het gevaar bestaat immers dat 'life decisions' teveel afhankelijk worden gemaakt van de pool ingevroren eicellen. En wat met overblijvende eicellen? Een aantal patiënten ouder dan 35 jaar zal de eicellen immers niet meer gebruiken omdat ze intussen een relatie hebben met reeds een behoorlijke kans op een natuurlijke zwangerschap. Wat ook met de overblijvende eicellen na het overlijden van de vrouw?

## Wanneer?

Mits de patiënt zich gynaecologisch laat screenen, kunnen eicellen ingevroren worden vanaf de leeftijd van 30 tot en met de leeftijd van 37 jaar. Bij een kinderwens vanaf 35 tot en met 39 jaar stellen we eerst en vooral een klassieke behandeling voor, evt. door middel van ivf. Als die onvoldoende resultaat geeft – en zeker vanaf 40 tot en met 45 jaar (45 jaar is de wettelijke grens voor fertiliteitsbehandeling in ons land) – kunnen gevitrificeerde eicellen ontdooid en bevrucht worden.



# 08. Psychologische begeleiding

Vruchtbaarheidsmoeilijkheden kunnen een grote impact hebben op het leven. Het behandelingstraject kan lang en belastend zijn door de vele diagnostische onderzoeken en behandelingspogingen. De onzekerheid of je ooit ouder wordt, is soms moeilijk te dragen. We weten dat ongeveer een kwart van de patiënten vervroegd stopt met behandelingen als gevolg van de emotionele last.

Op onze afdeling besteden we veel aandacht aan de psychische, relationele en sociale aspecten van een vruchtbaarheidsprobleem en –behandeling. Daarvoor werken we binnen het team met drie fertiliteitsconsulenten/psychologen.

## Wat kunnen patiënten verwachten?

Zowel de onderzoeksfase als de behandelingsfase kunnen patiënten onzeker maken en heel wat vragen oproepen:

- ✓ Is wat ik voel normaal?
- ✓ Verlaagt de stress die ik heb mijn kans op een zwangerschap?
- ✓ Wat zeg ik tegen mijn werkgever?
- ✓ Vertel ik onze vrienden over onze moeilijkheden?
- ✓ Hoe ga ik om met reacties vanuit de omgeving?
- ✓ Waar ligt mijn/onze grens?

Deze vragen zijn heel normaal maar kunnen vaak leiden tot angst en emotioneel lijden. Het gesprek bij de fertiliteitsconsulente heeft als doel om stil te staan bij alle aspecten van de vruchtbaarheidsproblematiek en vragen en bezorgdheden bespreekbaar te maken. Informatie krijgen rond de 'normaliteit' van gevoelens en emoties en hoe ermee om te gaan kan een hele opluchting betekenen.

De fertiliteitsconsulenten bieden emotionele begeleiding voor, tijdens en na de behandeling. Begeleiding bij de verwerking van mislukking, verlies of rouw is een belangrijke factor zodat je individueel of als koppel nadien weer verder kan. De fertiliteitsconsulente kan ook boeken en interessante websites aanraden voor wie meer wil lezen.

Daarnaast kunnen patiënten bij de fertiliteitsconsulenten terecht om hun draagkracht te vergroten. Er wordt dan gezocht naar zaken die energie geven en de stress tegen gaan.

Ook oriënterende gesprekken bij keuzemomenten (zoals een donatietraject) zijn mogelijk. Vele koppels moeten in het reine komen met het idee om zwanger te worden via donatie. In de gesprekken kan aandacht besteed worden aan het individuele en relationele beslissingsproces en kan de communicatie bevorderd worden tussen partners en de mensen uit hun omgeving.

De consultaties vinden plaats op de afdeling Reproductieve geneeskunde en kunnen alle weekdays ingepland worden. Patiënten kunnen zowel individueel als in koppel op consultatie komen. Ook avondconsultaties zijn mogelijk.

## 09. Team





### **E-mail**

Een afspraak maken voor een gesprek of verdere info?

Mail ons op [arg@uzgent.be](mailto:arg@uzgent.be).

Een van onze medewerkers neemt binnen de 48 uur contact met u op.

### **Telefoon**

Voor artsen: tel. 09 332 37 73

### **Website**

[www.uzgent.be](http://www.uzgent.be) > zorgaanbod >  
Reproductieve geneeskunde

### **Bereikbaarheid**

U kunt ons bereiken:

van maandag tot en met vrijdag:

van 8 tot 12 uur en van 13 tot 16.30 uur

op zaterdag en zondag en feestdagen:

van 11 tot 13 uur

---

*Deze brochure werd enkel ontwikkeld voor gebruik binnen het UZ Gent. Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het UZ Gent.*

## **UZ Gent**

Postadres

De Pintelaan 185

Toegang

C. Heymanslaan

B 9000 Gent

T: +32 (0)9 332 21 11

[info@uzgent.be](mailto:info@uzgent.be)

[www.uzgent.be](http://www.uzgent.be)

volg ons op 