

In vitro maturatie van humane eicellen met daaropvolgend een IVF- of ICSI-behandeling . Een observationele studie met follow up van kinderen

Gepubliceerd: 28-10-2008 Laatste bijgewerkt: 07-05-2024

Het doel van deze observationele studie is, in navolging van de ervaringen uit het buitenland en na goedkeuring van de beroepsgroepen NVOG en KLEM, het introduceren van klinisch toegepaste IVM in Nederland, waarbij aantal en kwaliteit van de oöcyten...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Endocriene aandoeningen van de gonadale functie
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON31686

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

In vitro maturatie

Aandoening

- Endocriene aandoeningen van de gonadale functie
- Seksuele functie- en fertiliteitsstoornissen
- Obstetrische en gynaecologische therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

polycysteus ovarium syndroom, verminderde vruchtbaarheid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sint Elisabeth Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ICSI, IVF, IVM, PCOS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Aantal en ontwikkeling van de embryo's op dag 3

Secundaire uitkomstmaten

m.b.t. IVM behandeling:

- * Aantal eicellen op dag 0, de dag van de punctie.
- * Aantal in vitro gematureerde (MII) eicellen op dag 1.
- * Bevruchting op dag 2, aan de hand van het aantal pronucleï.

Aantal teruggeplaatste embryo's en aantal gecryopreserveerde embryo's.

m.b.t. de zwangerschap:

- * Resultaat zwangerschapstest 2 weken na de punctie.
- * Hartactie met behulp van echoscopie, 6-8 weken na de punctie.
- * Follow up zwangerschap

m.b.t. de bevalling:

- * Amenorrhoe duur
- * Wijze van bevallen (spontaan, sectio, forceps, vacuüm)
- * Complicaties

m.b.t. het geboren kind:

* Onderzoek direct na de geboorte volgens de routine gegevens van de Landelijke Verloskundige Registratie (LVR)

* De follow-up van kinderen zal geschieden op een aantal domeinen. Motoriek, cognitie en gedrag. en wel middels internationaal erkende en (inter)nationaal genormeerde testen.

Dit zal plaatsvinden op de leeftijd van 6 maanden, 1, 2 en 5 jaar naast de gebruikelijke eerste-lijns zorg en indien nodig tweede lijns expertise. Zoals in de wereldliteratuur gangbaar is na bv. IVF of ICSI procedures is er gekozen voor onderstaand follow up protocol:

6 mnd: Motorisch: AIMS*) + AT**)

1 jaar: Motorisch: BSID II***) + AIMS + AT

Cognitief: WISC****)

2 jaar: Motorisch: BSID II + AT

Cognitief: WISC

5 jaar: Motorisch: Movement ABC

Cognitief: RAKIT *****)

Gedrag: CBCL*****)

*) Alberta Infant Motor Scale

**) Amiel Tison

**) Bayley Scales of Infant Development II

**) Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence

**) Revisie Amsterdamse Kinder Intelligentie Test

**) Child Behaviour Check List

De AIMS is toegevoegd om andere kwaliteiten van de motoriek te beoordelen.

De AT scoort de kwaliteit van de tonus, zowel passief als actief.

De volgende aanvullingen worden gedaan op een leeftijd van 6 maanden, 1, 2 en 5 jaar:

* Algemene anamnese

* Groeicurve

* Lichamelijk onderzoek

* Motorische danwel cognitieve test zoals aangegeven in bovenstaand overzicht

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de natuurlijke menstruele cyclus van vrouwen is een cohort van vroeg antrale follikels aanwezig in het begin van de folliculaire fase. Hiervan wordt een aantal gerecruteerd voor verdere groei en ontwikkeling. Eén van deze follikels bereikt dominantie ten opzichte van de resterende groeiende follikels, welke vervolgens in atresie gaan. Onder andere door negatieve feedback mechanismen waardoor de FSH secretie uit de hypofyse daalt. Dit proces leidt dus doorgaans tot de ontwikkeling van een enkele rijpe follikel (Graafse follikel) welke ovuleert.

Tijdens een IVF-behandeling wordt gebruik gemaakt van subcutane toediening van suprafysiologische FSH doses, vaak gecombineerd met downregulatie van de

spontane cyclus met GnRH-analoog of -antagonist injecties (gecontroleerde ovariële hyperstimulatie, COH). Hierdoor worden dominantie-ontwikkeling en feedback mechanismen teniet gedaan, waardoor het gehele cohort follikels blijvend ondersteund wordt en idealiter 6-10 follikels het Graafse stadium bereiken. De oöcyten worden geoogst middels een transvaginale punctie en hebben dan in het algemeen het metafase II*stadium bereikt. Vervolgens vindt bevruchting plaats door inseminatie of injectie met zaadcellen van de partner. Nadelen van COH zijn de fysieke belasting voor de patiënt en het gevaar van het ontstaan van een OHSS. In ernstige vorm komt dat in 2% van alle IVF-cycli voor en vormt een potentieel levensbedreigende complicatie. Met name patiënten met een PCOS hebben een verhoogd risico op het ontstaan van een OHSS (Delvigne en Rozenberg, 2002).

Een alternatief voor de conventionele IVF-behandeling met COH is IVM. Bij deze methode wordt geen of slechts geringe behandeling met FSH toegepast. Follikels worden reeds gepuncteerd in het vroeg-antrale stadium, waarbij immature oöcyten (metafase I) worden geoogst. Deze oöcyten worden in IVM medium in vitro gematureerd totdat zij 24-36 uur later metafase II hebben bereikt. Vervolgens worden de oöcyten als normaal geïnsemineerd of geïnjecteerd.

Het grote voordeel van IVM is dus het (grotendeels) ontbreken van COH, waardoor geen OHSS ontstaat. De aanwezigheid van veel vroeg-antrale follikels bij PCOS, een risicofactor voor OHSS, is van voordeel bij een IVM-behandeling. Het mogelijk aantal te oogsten immature eicellen is hoog.

IVM wordt reeds meer dan 15 jaar uitgevoerd. De eerste publicatie over zwangerschap en bevalling na IVM dateert van 1991 (Cha et al., 1991). Inmiddels wordt IVM wereldwijd in diverse centra in meer dan 50 verschillende landen aangeboden, waaronder meerdere in Europa (o.a. Finland, Denemarken, Frankrijk, Italië). De resultaten van IVM zijn redelijk in vergelijking met IVF. Het zwangerschapspercentage na punctie varieert van 24-26%, het percentage levendgeborenen van 16-20% (Child et al., 2002; Le Du et al., 2005; Mikkelsen, 2005; Soderstrom-Anttila et al., 2005). Wel wordt een hoog abortus-percentages gevonden van ongeveer 35% (Cha et al., 2005; Suikkari, personal communication). Relatief veel cycli worden gecancelled, maar dit lijkt geen groot nadeel omdat in geen COH wordt toegepast. Inderdaad wordt de incidentie van OHSS bij IVM gereduceerd tot 0% (Child et al., 2002). Een aantal centra passen IVM ook met succes toe voor andere indicaties, zoals idiopathische subfertiliteit, ernstige mannelijke factor en eiceldonatie (Yoon et al., 2001; Friden et al., 2005, Dal Canto 2006).

Inmiddels zijn er meer dan 1100 kinderen geboren na IVM. In meerdere reviews wordt gesteld dat IVM niet geassocieerd is met een toename van congenitale afwijkingen (Le Du et al., 2005; Mikkelsen, 2005; Cha et al., 2005, Jurema & Noguiera, 2006). Wel moet worden aangetekend dat de absolute aantallen laag zijn en de follow-up periode vaak kort is, zodat dit nog niet met zekerheid kan worden gesteld. In 2006 is een eerste studie gepubliceerd waarin een groep van 46 IVM-kinderen is gevolgd tot de leeftijd van 2 jaar. De obstetrische uitkomsten van deze kinderen waren goed en de neuropsychologische ontwikkeling was normaal verlopen (Soderstrom-Anttila et al., 2006). Een studie van Buckett et al., 2007 laat zien dat er een mogelijke associatie is tussen kunstmatige

voortplantingstechnieken in het algemeen en congenitale afwijkingen, maar dat IVM hierin niet verschilt van IVF en ICSI.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze observationele studie is, in navolging van de ervaringen uit het buitenland en na goedkeuring van de beroepsgroepen NVOG en KLEM, het introduceren van klinisch toegepaste IVM in Nederland, waarbij aantal en kwaliteit van de oöcyten en ontstane embryo's en het verloop van de zwangerschap worden bestudeerd. Het doel zal zijn om de resultaten van de buitenlandse studies te kunnen reproduceren.

Tevens zullen, conform de eisen van de beroepsgroepen NVOG en KLEM, de uit de IVM-procedure geboren kinderen gedurende een langere periode worden gevolgd om zo de veiligheid van de techniek te monitoren. Kort na de geboorte en op 6 maanden, 1-, 2- en 5- jarige leeftijd zal de motorische en mentale ontwikkeling worden getoetst. Deze follow up zal gespiegeld worden aan een overeenkomstige groep kinderen uit de routine IVF populatie en kinderen geboren na natuurlijke conceptie.

Onderzoeksopzet

Patiënten worden mondeling en schriftelijk uitvoerig geïnformeerd over de mogelijkheid van een IVM behandeling in onderzoeksverband. Hierbij zal ook aandacht geschonken worden aan de onzekerheden die deze relatief nieuwe techniek in zich herbergt. Indien zij schriftelijk toestemmen kunnen zij aan de behandeling deelnemen.

De hieronder beschreven procedure is overeenkomstig de methode zoals gebruikt door Dal Canto (Dal Canto et al, 2006) in Monza, Italie.

De cyclus zal echoscopisch en endocrien (serum oestradiol concentratie) worden gemonitord te beginnen op cyclusdag 2, 3 of 4. De cyclus wordt gecancelled wanneer bij deze uitgangsecho het endometrium dikker is dan 4 mm., er een ovariële cyste groter dan 12 mm aanwezig is of wanneer er minder dan 8 vroeg antrale follikels aanwezig zijn in beide ovaria tezamen. Hierna volgt een tweede echocontrole op cyclusdag 6, 7 of 8, gevolgd door een- tot tweedagelijkse controles totdat selectie van een dominante follikel, gedefinieerd als een toename van de diameter van een follikel tot minstens 8 mm, wordt waargenomen en een toename van de dikte van het endometrium tot minstens 5 mm. Vervolgens wordt de punctie gepland voor de daaropvolgende dag. Bij patiënten met een ernstige oligomenorrhoe (cyclusduur >35 dagen) tot amenorrhoe zal na een eventuele ontrekkingsbloeding (opgewekt door 7 dagen 10 mg Provera® oraal) priming van de ovaria plaatsvinden. Hierbij wordt 150 EH rFSH (Puregon®) subcutaan toegediend van cyclus dag 3 tot met 5. Indien aan de hierboven genoemde monitoring criteria voor follikel- en endometrium ontwikkeling wordt voldaan volgt toediening van 10.000 EH hCG (Pregnyl®) subcutaan en de punctie gepland wordt voor 36 uur na hCG-toediening. Oocyten worden middels echoscopisch geleide transvaginale punctie geaspireerd

uit de follikels met een vacuüm druk van 80-100 mm Hg. Pijnstilling vindt plaats middels intraveneuze toediening van fentanyl en/of locale anesthesie door middel van een paracervicaal block met lidocaïne 1% zoals in de plaatselijke kliniek te doen gebruikelijk. Direct na de punctie wordt gestart met luteale ondersteuning in de vorm van Progynova® 2 mg oraal driemaal daags en Utrogestan® 200 mg vaginaal driemaal daags vanaf 1 dag na de punctie. De oocyten worden door een fertiliteitsanalist uit het punctaat geïsoleerd met behulp van een fijnmazig stalen filter en overgebracht naar IVM kweekmedium. Dit medium is commercieel verkrijgbaar, IVM medium (MediCult, CE-gemarkeerd, voor samenstelling zie bijlage) waaraan toegevoegd wordt 100 mIU/ml hCG en 75 mIU/ml FSH. Vervolgens worden de eicellen 30 uur in IVM kweekmedium geïncubeerd om zo de eicellen de laatste fase van de eicelrijping te laten ondergaan. De dag na de punctie levert de man semen in en wordt er een IVF- of ICSI procedure volgens routine gestart.

Inschatting van belasting en risico

De IVM procedure is minder belastend voor de patient vanwege de afwezigheid van hormonale stimulatie en veiliger vanwege het afwezige risico van het ovarieel hyperstimulatie syndroom.

Contactpersonen

Publiek

Sint Elisabeth Ziekenhuis

Hilvarenbeekseweg 60
5022 GC Tilburg
Nederland

Wetenschappelijk

Sint Elisabeth Ziekenhuis

Hilvarenbeekseweg 60
5022 GC Tilburg
Nederland

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

PCOS patienten en patienten met een eerdere (dreigend) ovarieel hyperstimulatie syndroom (OHSS)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

ouder dan 38 jaar, vroeg folliculair serum FSH boven 10 IU/ml

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	400

Type:

Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Afgewezen

Datum: 28-10-2008

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register

ID

CCMO

NL21244.000.08