

De effecten van een nieuw protocol voor ovarieele stimulatie voor IVF op het percentage chromosomaal afwijkende embryo's en de impact van aneuploidie op implantatie

Gepubliceerd: 17-12-2007 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Het doel van deze studie is om het effect van twee verschillende stimulatie schema's op de embryokwaliteit met elkaar te vergelijken in een groep vrouwen van 39 jaar of jonger, in een prospectieve gerandomiseerde studie. Aangezien we in de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON33651

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aneuploidy in IVF embryo's en impact op implantatie

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Abortus en doodgeboorte
- Seksuele functie- en fertiliteitsstoornissen

Synoniemen aandoening

chromosoomafwijkingen in embryo's

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, NWO-AGIKO stipendium (G. Teklenburg)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aneuploidie, in vitro implantatie, IVF, preimplantatie genetische screening

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het percentage chromosomaal abnormale en mozaïeke dag 3 embryo's per patiënte gebaseerd op PGS analyse.

Secundaire uitkomstmaten

- aantal eicellen, bevruchting en percentage topkwaliteit embryo's (op basis van morfologie)
- oestradiol, LH, progesteron, androgenen en hCG waarden in serum op cyclusdag 3 en op de dag van hCG
- ontwikkeling en mate van in vitro implantatie na verlengde kweek in co-culture
- totaal aantal embryonale cellen en aandeel cellen met chromosomale afwijkingen op dag 10 na verlengde kweek in co-culture

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Door het aantal in de baarmoeder terug te plaatsen embryo's te reduceren tot één embryo, wordt het risico op een meerlingzwangerschap sterk verlaagd. Dit maakt de selectie van het beste embryo voor terugplaatsing erg belangrijk. Op dit moment wordt de kwaliteit afgemeten aan morfologische kenmerken. In toenemende mate ontstaat er bewijs dat veel embryo's chromosomaal afwijkende cellen hebben en dat een morfologisch goed embryo niet per definitie chromosomaal normaal hoeft te zijn. Aneuploidie wordt gezien als de

belangrijkste oorzaak van implantatie-falen, waardoor dit fenomeen de belangrijkste oorzaak zou kunnen zijn van de relatief lage slagingspercentages bij IVF.

De introductie van fluorescente in-situ hybridisatie (FISH) voor preimplantatie genetische diagnostiek heeft er toe geleid dat embryo*s voor de terugplaatsing kunnen worden geselecteerd op aneuploidie. Preimplantatie genetische screening (PGS) wordt inmiddels toegepast in klinieken over de hele wereld. Een recente meta analyse liet echter zien dat een significant effect van PGS op de slagingskans van een IVF behandeling nog moet worden aangetoond. Voor een deel kan dit worden verklaard door het feit dat de meeste chromosomale afwijkingen die worden geconstateerd in dit stadium, hun oorsprong vinden in de eerste drie mitotische delingen van het embryo. Dit resulteert in mozaïeke embryo*s, waarbij een cel na biopsie niet representatief hoeft te zijn voor de rest van het embryo. Bovendien is niet duidelijk wat het ontwikkelingspotentiaal van mozaïeke embryo*s is en is het dus onduidelijk of deze embryo*s voor terugplaatsing in aanmerking zouden kunnen komen.

Onze onderzoeksgroep heeft recent de eerste prospectief gerandomiseerde studie uitgevoerd om de aneuploidie ratio in embryo*s te bepalen in een vergelijking van twee verschillende stimulatieprotocollen voor IVF: het meest gebruikte protocol en een milder protocol. Mildere stimulatie leverde minder eicellen en embryo*s op, maar het aandeel chromosomaal normale embryo*s was significant hoger. Deze resultaten lieten voor de eerste keer een directe correlatie zien tussen het ovarium stimulatie protocol en de incidentie van chromosomaal afwijkingen in het embryo. Het feit dat milde stimulatie voor een aantal patiënten nog steeds leidde tot een hoge respons, met een ongunstige verhouding chromosomaal normale embryo*s, laat zien dat een verdere ontwikkeling van mildere stimulatieprotocollen nodig is.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om het effect van twee verschillende stimulatie schema*s op de embryokwaliteit met elkaar te vergelijken in een groep vrouwen van 39 jaar of jonger, in een prospectieve gerandomiseerde studie. Aangezien we in de voorgaande studie hebben aangetoond dat dit de kwaliteit van de embryo*s weerspiegeld, zal PGS worden verricht op de embryo*s die ontstaan. Embryo*s waarbij geen chromosomale afwijkingen worden gevonden, zullen worden teruggeplaatst of worden ingevroren. Embryo*s die aneuploid of mozaïek zijn, zullen verder worden onderzocht op hun implantatie- en ontwikkelingspotentiaal, door ze verder te kweken in een in vitro model. Aan het einde van de kweek, 10 dagen na de bevruchting, zal worden gekeken of, en in welke mate, de embryo*s zich innestelen. Hierna zal het gehele embryo worden geanalyseerd om het aandeel chromosomaal abnormale cellen te bepalen. Het implantatiegedrag zal worden gecorreleerd aan het percentage afwijkende cellen in het embryo en de gevonden chromosomale afwijking(en).

Onderzoeksopzet

Prospectief gerandomiseerd, klinisch onderzoek bij 110 vrouwen, welke een IVF behandeling ondergaan.

Inschatting van belasting en risico

Er is een voortdurende discussie over of het biopteren van embryo*s een negatieve invloed heeft op de mate van innesteling. Tot nu toe is dit niet direct onderzocht. Het is waarschijnlijk dat een eventueel negatief effect van de biopsie wordt opgeheven doordat daardoor alleen chromosomaal normale embryo*s kunnen worden teruggeplaatst. Het biopteren van twee cellen uit een embryo zou meer effect kunnen hebben op het ontwikkelingspotentiaal, maar daarvan is ook gebleken dat het de nauwkeurigheid van de diagnose verbeterd. De verlengde kweek in co-culture zal alleen gebruik maken van embryo*s, die op basis van de chromosoomanalyse worden afgekeurd voor terugplaatsing. Deze embryo's zouden anders worden vernietigd en dit geeft dus verder geen extra risico*s voor de IVF behandeling. Het model kan ons wel unieke data opleveren omtrent de betekenis van chromosomaal mozaïcisme voor het ontwikkelingspotentiaal van het embryo.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Postbus 85500
3508 GA Utrecht
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Postbus 85500
3508 GA Utrecht
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)

Vrouwen niet ouder dan 39 jaar

BMI <32 kg/m²

Regelmatige cyclus (25-35 dagen)

Standaard indicatie voor IVF

Geen klinische relevante afwijkingen aan de uterus

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een partner met minder dan 10 miljoen bewegende zaadcellen

Een indicatie voor ICSI

Een afwijkend karyotype bij man of vrouw

Eicel donatie

Een eerdere IVF behandeling niet resulterend in een embryo terugplaatsing

Een slechte respons (<4 oocyten na follikelpunctie) in de 1e of 2e cyclus

Vrouwen van 39 jaar met een eerdere slechte respons op 38 jarige leeftijd (<4 oocyten na follikelpunctie)

Herhaalde abortus in de medische voorgeschiedenis

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Onderzoeksmodel: Anders

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-10-2008
Aantal proefpersonen:	110
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2010
Soort:	Amendement
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	NL18499.000.07