

VITRIFICATIE VAN HUMANE EICELLEN EN EMBRYO'S, INCL. ADDENDUM JUNI 2010

Versie 1.0

Dit NVOG/KLEM standpunt is voorbereid door Dr. Sjoerd Repping, Dr. Dagmar Gutknecht en Dr. Nils Lambalk. (22-4-2008)

Discipline
Verantwoording

Multidisciplinair
NVOG

Standpunt vitrificatie van humane eicellen en embryo's

Voor het invriezen van humane embryo's die overblijven na embryo plaatsing bij reguliere IVF/ICSI behandelingen, wordt in de meeste centra in de wereld (waaronder alle centra in Nederland) gebruikt gemaakt van "slow-cooling" methoden. In de laatste jaren is in een aantal centra in het buitenland "vitrificatie" geïntroduceerd als nieuwe methode voor cryopreservatie van embryo's. Tevens is beschreven dat vitrificatie ook succesvol is voor de cryopreservatie van humane eicellen, hetgeen niet mogelijk geacht wordt middels slow-cooling. Cryopreservatie van eicellen kan plaatsvinden bij het tijdens de IVF/ICSI behandeling ontbreken van spermatozoa, of voorafgaand aan een voor de ovaria mogelijk schadelijke behandeling (bv. chemo- of radiotherapie). In een aantal Nederlandse centra speelt de vraag of vitrificatie van embryo's en/of eicellen klinisch toegepast moet/mag worden in Nederland. Vanuit theoretisch oogpunt leidt vitrificatie tot minder schade aan het embryo/de eicel doordat mechanische stress, chilling injury en osmotische schade door ijskristalvorming wordt tegengegaan. Bij vitrificatie wordt initieel gestart met een hogere concentratie cryoprotectant maar de incubatieduur bij potentieel schadelijke temperatuursomstandigheden is aanzienlijk korter. De gebruikte chemicalien zijn, behoudens hun concentratie, bij slow-cooling en vitrificatie identiek. Er bestaan verschillende soorten dragers voor vitrificatie. Het is vooralsnog onduidelijk welke dragers het meest effectief en veilig zijn.

Voor alle diersoorten waarbij *in vitro* reproductie plaatsvindt (rund, varken, muis) zijn vitrificatie protocollen ontwikkeld. Grote embryobanken voor (transgene) muizenstammen gebruiken voornamelijk vitrificatie voor embryobanking. Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat vitrificatie van muis-oöcyten en -embryo's een significante reductie van cryoschade t.o.v. slow freezing laat zien en dat vitrificatie de integriteit en vitaliteit van muis eicellen en embryo's betrouwbaar preserveert.

Uit klinische studies naar eicelvitificatie lijkt dat de overlevingskans, de klinische zwangerschapskans en het aantal levend geboren bij vitrificatie hoger is t.o.v. slow-cooling hoewel er geen gerandomiseerde studies gepubliceerd zijn die slow-cooling met vitrificatie vergelijken. Ook het vitrificeren van embryo's in verschillende stadia (met name het blastocyste stadium) lijkt tot betere resultaten te leiden hoewel er wederom geen grote gerandomiseerde studies verricht zijn.

Er zijn momenteel slechts geringe data m.b.t. de follow-up van kinderen geboren na vitrificatie van eicellen (28 kinderen) of embryo's (151 kinderen). Uit deze data lijkt er geen verhoging van het aantal aangeboren afwijkingen te zijn bij vitrificatie. Lange termijn follow-up is vooralsnog niet beschikbaar.

In theorie zijn er geen grote verschillen tussen vitrificatie en slow cooling. Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat vitrificatie van eicellen en embryo's veilig en effectief is. Vitrificatie van eicellen en embryo's wordt dan ook veelvuldig toegepast bij dieren (bv. in transgene muis faciliteiten). Uit klinische studies bij de mens lijkt vitrificatie van oöcyten en embryo's een effectieve methode te zijn hoewel goed opgezette gerandomiseerde studies ontbreken. Ook de follow-up van kinderen geboren na vitrificatie van eicellen of embryo's lijkt geruststellend hoewel het aantal kinderen dat bestudeerd is erg klein is. De methode wordt nog te kort toegepast om iets te kunnen zeggen over lange termijn effecten op het nageslacht.

Alles in ogenschouw nemend adviseert de commissie om vitrificatie van eicellen en embryo's in Nederland toe te staan waarbij er een gedegen follow up moet zijn van kinderen die geboren worden na vitrificatie.

Daarnaast adviseert de commissie om in een gerandomiseerde studie de effectiviteit van vitrificatie van embryo's ten opzichte van slow-cooling van embryo's te onderzoeken. Omdat er in Nederland voor de vitrificatie van eicellen op dit moment geen alternatief bestaat en vitrificatie van eicellen vooralsnog op beperkte schaal plaats zal vinden, kan hier volstaan worden met een cohort studie met follow up van de geboren kinderen.

Toelichting

Inleiding

Voor het invriezen van humane embryo's die overblijven na embryo plaatsing bij reguliere IVF/ICSI behandelingen, wordt in de meeste centra in de wereld (waaronder alle centra in Nederland) gebruikt gemaakt van "slow-cooling" methoden. In de laatste jaren is in een aantal centra in het buitenland "vitrificatie" geïntroduceerd als nieuwe methode voor cryopreservatie van embryo's. Tevens is beschreven dat vitrificatie ook succesvol is voor de cryopreservatie van humane eicellen, hetgeen niet mogelijk geacht wordt middels slow-cooling. Cryopreservatie van eicellen kan plaatsvinden bij het tijdens de IVF/ICSI behandeling ontbreken van spermatozoa, of voorafgaand aan een voor de ovaria mogelijk schadelijke behandeling (bv. chemo- of radiotherapie). In een aantal Nederlandse centra speelt de vraag of vitrificatie van embryo's en/of eicellen klinisch toegepast moet/mag worden in Nederland.

Vraagstelling

Wat is het standpunt van de vereniging voor Klinisch Embryologen (KLEM) en de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) ten aanzien van de vitrificatie van humane eicellen en embryo's?
Uitgangspunt is dat iedere nieuwe techniek in de voortplantingsgeneeskunde in principe in drie categorieën te verdelen valt:

- (1) te experimenteel (mag vooralsnog niet klinisch toegepast worden),
- (2) nog onvoldoende bewijs voor "standaard" gebruik (het mag klinisch worden uitgevoerd in onderzoeksverband waarbij de effectiviteit en veiligheid bepaald dienen te worden),
- (3) voldoende bewijs voorhande omtrent effectiviteit en veiligheid (kan als standaard in de klinische praktijk toegepast worden).

Verschillen slow-cooling en vitrificatie

In tabel 1 zijn de verschillen en overeenkomsten weergegeven tussen slow-cooling en vitrificatie. Vanuit theoretisch oogpunt leidt vitrificatie tot minder schade aan het embryo/de eicel doordat mechanische stress, chilling injury en osmotische schade door ijskristalvorming wordt tegengegaan. Bij vitrificatie wordt initieel gestart met een hogere concentratie cryoprotectant maar de incubatieduur bij potentieel schadelijke temperatuursomstandigheden is aanzienlijk korter. De gebruikte chemicaliën zijn, behoudens hun concentratie, bij slow-cooling en vitrificatie identiek. Er bestaan verschillende soorten dragers voor vitrificatie (tabel 1). In theorie zijn de "gesloten" dragers veiliger m.b.t. de kans op kruisbesmetting dan de "semi-gesloten" dragers. De "semi-gesloten" dragers zijn daarentegen in theorie effectiever dan de "gesloten" dragers t.g.v. een hogere afkoelingsnelheid. Het is vooralsnog onduidelijk welke dragers het meest effectief en veilig zijn.

Dierexperimenteel onderzoek (Pre-klinische studies)

Voor alle diersoorten waarbij (in grote getallen) in vitro reproductie plaatsvindt zijn vitrificatie protocollen ontwikkeld. Dit geldt voor het rund, het varken en de muis. In vergelijking met de slow cooling protocollen leidt vitrificatie bij deze diersoorten tot een verbeterde overleving en implantatie van embryo's (Vajta 2006; Huang et al., 2007), vooral van embryo's die zeer gevoelig zijn voor cryo schade, zoals die van het varken (Cameron et al. 2006). Grote embryobanken voor (transgene) muizenstammen zoals de Jackson Laboratories en het Hubrecht Institute for Developmental Biology and Stem Cell Research gebruiken voornamelijk vitrificatie voor embryobanking (persoonlijke communicatie).

Bij de muis zijn er uiteenlopende studies naar de veiligheid van eicel- en embryo vitrificatie uitgevoerd:

Eicellen

Het metabolisme, de expressie van eiwitten en de integriteit van de meiotische spindle van oöcyten laten significant minder afwijkingen zien na vitrificatie dan na slow cooling (Gardner et al., 2007). In veel gevallen wijken de parameters na vitrificatie nauwelijks af van de waarden van niet gecryopreserveerde eicellen. Alle gegevens wijzen erop dat vitrificatie de schade aan eicellen sterk beperkt en de effectiviteit van eicel cryopreservatie significant verbetert ten opzichte van slow cooling.

Embryo's

In embryo's is er slechts beperkt onderzoek gedaan naar het effect van vitrificatie op de fysiologie van het embryo. De expressie van stress gerelateerde genen is tijdelijk verhoogd in gevitricideerde zygoten van de muis, toch normaliseert de expressie binnen 10 uur na ontdooien. Ontdooide gevitricideerde 8-cell embryo's laten 3 uur en 10 uur na ontdooien geen verhoogde expressie van stress gerelateerde genen zien (Boonkusol et al. 2006).

Sheehan et al. (2006) onderzocht het effect van herhaaldelijk invriezen en ontdooien op het ontwikkelingspotentieel van muizen embryo's. Zij vonden dat het herhaald invriezen van embryo's alleen onder gebruikmaking van vitrificatie mogelijk is: 99% van de embryo's overleefde drie keer vitrificeren en ontwikkelde vervolgens verder. In tegenstelling overleefde minder dan 2% van de embryo's drie keer slow cooling. De terugplaatsing van herhaaldelijk gevitricideerde embryo's leidde tot een live birth rate van 30%. Ondanks dat dit significant lager is dan na de terugplaatsing van niet ingevroren embryo's (50% live birth rate) laat deze studie zien dat tijdens vitrificatie de cryo schade significant vermindert ten opzichte van slow cooling. Samenvattend laat het onderzoek naar het effect van vitrificatie op muis-oöcyten en -embryo's een significante reductie van cryo schade t.o.v. slow freezing zien en toont het aan dat vitrificatie de integriteit en vitaliteit van

muis eicellen en embryo's betrouwbaar preserveert.

Klinische studies

Eicellen In de literatuur zijn data beschikbaar over 3896 eicellen die via slow-cooling zijn ingevroren en van 1547 eicellen die via vitrificatie zijn ingevroren. De overleving bedroeg respectievelijk 64% en 82% (tabel 2a en 2b). Uit een meta-analyse van cohort studies en niet-gerandomiseerde vergelijkende studies blijkt dat vitrificatie leidt tot meer klinische zwangerschappen en live births per transfer (tabel 3). Er zijn echter geen gerandomiseerde studies gepubliceerd die slow-cooling met vitrificatie vergelijken waardoor niet met zekerheid te zeggen is of vitrificatie daadwerkelijk leidt tot betere zwangerschapsresultaten.

Embryo's

Er is in de literatuur meer data voorhanden mbt vitrificatie van embryo's in verschillende stadia van ontwikkeling. In totaal zijn de resultaten na vitrificatie beschreven van 5881 2-celligen, 897 4-celligen, 127 8-celligen en 6952 blastocysten. Het gaat echter wederom in alle gevallen om niet-gerandomiseerd onderzoek waardoor harde conclusies over effectiviteit niet te trekken zijn. Eén studie beschrijft betere overleving en ontwikkeling tot het blastocyste stadium van zowel 2-celligen als 4-celligen (tabel 4 en 5, Kuwayama et al., 2005). Een andere studie beschrijft hetzelfde voor 8-celligen (tabel 6, Rama Raju, 2005). Twee van de drie studies over blastocysten laten betere overlevingskansen zien na vitrificatie. Eén studie laat tevens een verhoging van het zwangerschapspercentage per ET zien (tabel 7).

Follow-up van kinderen

Kinderen na slow cooling Hoewel de follow-up data van cryopreservatie beperkt is, zijn er vooralsnog geen aanwijzingen dat slow cooling van embryo's leidt tot een verhoogd risico op negatieve zwangerschapsuitkomst en aangeboren afwijkingen. Voor de langere termijn is de follow up periode nu ongeveer 10-12 jaar. Uit onderzoek van de Vrije Universiteit Brussel blijkt dat er vooralsnog geen aanwijzingen zijn dat de ontwikkeling van dergelijk kinderen nadelig verloopt (Bonduelle, persoonlijke communicatie).

Kinderen na eicel vitrificatie

Met betrekking tot vitrificatie zijn maar zeer beperkt data beschikbaar. Tabel 8 geeft een overzicht van publicaties die rapporteren over levend geboren kinderen na eicel vitrificatie. Totaal zijn thans 28 gerapporteerde levend geboren kinderen welke allemaal a terme waren. Alle kinderen zijn zonder afwijkingen geboren. Er bevindt zich slechts één tweeling in deze serie.

Kinderen na embryo vitrificatie

Tabel 9 geeft een overzicht van publicaties die rapporteren over levend geboren kinderen na vitrificatie van embryo's. Totaal zijn er 151 gerapporteerde levend geboren kinderen. Gemiddeld werd ca 20% prematuur geboren. Dit betrof in alle gevallen een meerling zwangerschap. Eén kind van een tweeling werd geboren met het syndroom van Treacher-Collins terwijl het andere kind van deze tweeling een open ductus Botalli had. De overige kinderen van deze serie werden gezond geboren. Over langere termijn effecten zijn momenteel nog geen rapportages voor handen.

Beschouwing

In theorie zijn er geen grote verschillen tussen vitrificatie en slow cooling. Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat vitrificatie van eicellen en embryo's veilig en effectief is. Vitrificatie van eicellen en embryo's wordt dan ook veelvuldig toegepast bij dieren (bv. in transgene muis faciliteiten). Uit klinische studies bij de mens lijkt vitrificatie van oöcyten en embryo's een effectieve methode te zijn hoewel goed opgezette gerandomiseerde studies ontbreken. Ook de follow-up van kinderen geboren na vitrificatie van eicellen of embryo's lijkt geruststellend hoewel het aantal kinderen dat bestudeerd is erg klein is. De methode wordt nog te kort toegepast om iets te kunnen zeggen over lange termijn effecten op het nageslacht. Naar aanleiding van de beschikbare gegevens adviseert de beroepsgroep om vitrificatie van eicellen en embryo's in Nederland toe te staan. Hierbij dient een gedegen follow up van kinderen die geboren worden na vitrificatie plaats te vinden. Daarnaast adviseert de commissie om in een gerandomiseerde studie de effectiviteit van vitrificatie van embryo's ten opzichte van slow-cooling van embryo's te onderzoeken. Omdat er in Nederland voor de vitrificatie van eicellen op dit moment geen alternatief bestaat en vitrificatie van eicellen vooralsnog op beperkte schaal plaats zal vinden, kan hier volstaan worden met een cohort studie met follow up van de geboren kinderen.

Referenties

1. Antinori M, Licata E, Dani G, Cerusico F, Versaci C, Antinori S. Cryotop vitrification of human oocytes results in high survival rate and healthy deliveries. *Reprod Biomed Online* 2007; 14(1):72-79.
2. [Azambuja R, Badalotti M, Teloken C, Michelon J, Petracco A](#). Successful birth after injection of frozen human oocytes with frozen epididymal spermatozoa. *Reprod Biomed Online*. 2005 Oct;11(4):449-51.
3. [Boldt J, Cline D, McLaughlin D](#). Human oocyte cryopreservation as an adjunct to IVF-embryo transfer cycles. *Hum Reprod*. 2003 Jun;18(6):1250-5.
4. [Borini A, Bonu MA, Coticchio G, Bianchi V, Cattoli M, Flamigni C](#). Pregnancies and births after oocyte cryopreservation. *Fertil Steril*. 2004 Sep;82(3):601-5.
5. [Borini A, Lagalla C, Bonu MA, Bianchi V, Flamigni C, Coticchio G](#). Cumulative pregnancy rates resulting from the use of fresh and frozen oocytes: 7 years' experience. *Reprod Biomed Online*. 2006 Apr;12(4):481-6.
6. [Boonkusol D, Gal AB, Bodo S, Gorhony B, Kitiyanant Y, Dinnyes A](#). Gene expression profiles and in vitro development following vitrification of pronuclear and 8-cell stage mouse embryos. *Mol Reprod Dev*. 2006 Jun;73(6):700-8.
7. [Cameron RD, Beebe LF, Blackshaw AW](#). Cryopreservation and transfer of pig embryos. *Soc Reprod Fertil Suppl*. 2006;62:277-91.
8. [Chen SU, Lien YR, Chen HF, Chang LJ, Tsai YY, Yang YS](#). Observational clinical follow-up of oocyte cryopreservation using a slow-freezing method with 1,2-propanediol plus sucrose followed by ICSI. *Hum Reprod*. 2005 Jul;20(7):1975-80.
9. [Chian RC, Kuwayama M, Tan L, Tan J, Kato O, Nagai T](#). High survival rate of bovine oocytes matured in vitro following vitrification. *J Reprod Dev*. 2004 Dec;50(6):685-96.
10. [Fosas N, Marina F, Torres PJ, Jove I, Martin P, Perez N, Arnedo N, Marina S](#). The births of five Spanish babies from cryopreserved donated oocytes. *Hum Reprod*. 2003 Jul;18(7):1417-21.
11. [Gardner DK, Sheehan CB, Rienzi L, Katz-Jaffe M, Larman MG](#). Analysis of oocyte physiology to improve cryopreservation procedures. *Theriogenology*. 2007 Jan 1;67(1):64-72.
12. [Huang JY, Chen HY, Tan SL, Chian RC](#). Effect of choline-supplemented sodium-depleted slow freezing versus vitrification on mouse oocyte meiotic spindles and chromosome abnormalities. *Fertil Steril*. 2007 Oct;88(4 Suppl):1093-100.
13. [Jain A, Robins JC, Williams DB, Thomas MA](#). The effect of multiple cycles in oocyte donors. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 May;192(5):1382-4.
14. Katayama KP, Stehlik J, Kuwayama M, Kato O, Stehlik E. High survival rate of vitrified human oocytes results in clinical pregnancy. *Fertil Steril* 2003; 80(1):223-224.
15. [Kim DH, Park HS, Kim SW, Hwang IS, Yang BC, Im GS, Chung HJ, Seong HW, Moon SJ, Yang BS](#). Vitrification of immature bovine oocytes by the microdrop method. *J Reprod Dev*. 2007 Aug;53(4):843-51.
16. Kuleshova L, Gianaroli L, Magli C, Ferraretti A, Trounson A. Birth following vitrification of a small number of human oocytes: case report. *Hum Reprod* 1999; 14(12):3077-3079.
17. Kuwayama M, Vajta G, Kato O, Leibo SP. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod Biomed Online* 2005; 11(3):300-308.
18. Kyono K, Fuchinoue K, Yagi A, Nakajo Y, Yamashita A, Kumagai S. Successful pregnancy and delivery after transfer of a single blastocyst derived from a vitrified mature human oocyte. *Fertil Steril* 2005; 84(4):1017.
19. [Levi Setti PE, Albani E, Novara PV, Cesana A, Morreale G](#). Cryopreservation of supernumerary oocytes in IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod*. 2006 Feb;21(2):370-5.
20. [Liebermann J, Tucker MJ](#). Comparison of vitrification and conventional cryopreservation of day 5 and day 6 blastocysts during clinical application. *Fertil Steril*. 2006 Jul;86(1):20-6.
21. [Li XH, Chen SU, Zhang X, Tang M, Kui YR, Wu X, Wang S, Guo YL](#). Cryopreserved oocytes of infertile couples undergoing assisted reproductive technology could be an important source of oocyte donation: a clinical report of successful pregnancies. *Hum Reprod*. 2005 Dec;20(12):3390-4.
22. [Lucena E, Bernal DP, Lucena C, Rojas A, Moran A, Lucena A](#). Successful ongoing pregnancies after vitrification of oocytes. *Fertil Steril*. 2006 Jan;85(1):108-11.
23. Mukaida T, Nakamura S, Tomiyama T, Wada S, Kasai M, Takahashi K. Successful birth after transfer of vitrified human blastocysts with use of a cryoloop containerless technique. *Fertil Steril* 2001; 76(3):618-620.
24. Okimura T, Kato K, Zhan Q, Kuwayama M, Zhang J, Kato O. Update on Clinical Efficiency of the Vitrification Method for Human Oocytes in an In Vitro Fertilization Program. *Fertility and Sterility* 2005; 84(Supplement 1):S174.

25. [Oktay K, Cil AP, Bang H](#). Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2006 Jul;86(1):70-80.
26. [Quintans CJ, Donaldson MJ, Bertolino MV, Pasqualini RS](#). Birth of two babies using oocytes that were cryopreserved in a choline-based freezing medium. *Hum Reprod*. 2002 Dec;17(12):3149-52.
27. [Rama Raju GA, Haranath GB, Krishna KM, Prakash GJ, Madan K](#). Vitrification of human 8-cell embryos, a modified protocol for better pregnancy rates. *Reprod Biomed Online*. 2005 Oct;11(4):434-7.
28. [Sheehan CB, Lane M, Gardner DK](#). The CryoLoop facilitates re-vitrification of embryos at four successive stages of development without impairing embryo growth. *Hum Reprod*. 2006 Nov;21(11):2978-84.
29. [Stehlik E, Stehlik J, Katayama KP, Kuwayama M, Jambor V, Brohammer R, Kato O](#). Vitrification demonstrates significant improvement versus slow freezing of human blastocysts. *Reprod Biomed Online*. 2005 Jul;11(1):53-7.
30. Takahashi K, Mukaida T, Goto T, Oka C. Perinatal outcome of blastocyst transfer with vitrification using cryoloop: a 4-year follow-up study. *Fertil Steril* 2005; 84(1):88-92.
31. [Vajta G, Nagy ZP](#). Are programmable freezers still needed in the embryo laboratory? Review on vitrification. *Reprod Biomed Online*. 2006 Jun;12(6):779-96.
32. Yokota Y, Sato S, Yokota M, Yokota H, Araki Y. Birth of a healthy baby following vitrification of human blastocysts. *Fertil Steril* 2001; 75(5):1027-1029.
33. Yoon TK, Kim TJ, Park SE et al. Live births after vitrification of oocytes in a stimulated in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril* 2003; 79(6):1323-1326.

Tabellen 1 t/m 9

Tabel 1. Verschillen en overeenkomsten slow-cooling en vitrificatie

	Slow-cooling	Vitrificatie
Cryoprotectant	DMSO / Ethyleen glycol / Propaandiol	DMSO / Ethyleen glycol
Concentratie cryoprotectant initieel	Laag (1.5 M)	Hoog (2-5 M)
Incubatieduur	Lang (~3-5 uur)	Extreem kort (enkele minuten)
Afkoelingssnelheid	Langzaam (-0.3...-1 °C / min)	Ultra snel (-20.000 °C / min)
Osmotische stress	Ja	Beperkt
Toxische stress	Ja	Ja
Chilling injury	Ja	Zeer beperkt
Mechanische stress (ijskristal vorming)	Ja	Nee
Apparatuur nodig	Ja	Nee
Drager	Ampul / rietje ("gesloten")	EM grid / Cryoloop / CryoTip / Cryotop (semi gesloten) / High security Straw ("gesloten")
Direct contact met IN2	Nee	Ja / (Nee i.g.v. high security straw)

Tabel 2a. Eicellen slow-cooling (overleving)

publicatie	aantal ontdooid	aantal overleefd	% overleefd
Winslow et al. 2001	324	222	68
Quintans et al. 2002	109	58	63
Boldt et al. 2003	90	67	74
Fosas et al. 2003	88	79	90
Borini et al. 2004	737	273	37
Jain et al. 2005	56	33	59
Azambuja et al. 2005	276	172	62
Chen et al. 2005	159	119	75
Borini et al. 2006	927	687	74

Levi Setti et al. 2006	1087	760	70
Li et al. 2005	43	38	88
totaal	3896	2508	64

Tabel 2b. Eicellen vitrificatie (overleving)

publicatie	aantal verwarmd	aantal overleefd	% overleefd
Kuleshova et al. 1999	17	11	65
Yoon et al. 2003	474	325	69
Katayama et al. 2003	46	43	94
Chian et al. 2005	180	169	94
Kim et al. 2005	233	165	71
Ruvalcaba et al. 2005	60	46	77
Kuwayama et al. 2005	64	58	91
Lucena et al. 2006	143	120	89
Antinori et al. 2007	330	328	99
totaal	1547	1265	82

Tabel 3. Meta-analyse slow-cooling vs. vitrificatie eicellen (cohort studies / niet gerandomiseerde studies)

	slow cooling	vitrificatie
% fertilisatie (n)	61 (2217)	74 (859)
% klinische zwangerschappen per verwarmde eicel (n)	4,3 (2217)	4,5 (1354)
% klinische zwangerschappen per transfer (n)	27 (351)	45 (134)
% live birth per transfer (n)	22 (351)	37 (134)

Oktay et al. 2006 Fertil.Steril.

Tabel 4. Vitrificatie van 2-celligen (niet-gerandomiseerd vergelijkend)

	slow cooling	vitrificatie
% overleefd/gecryopreserveerd (n)	89 (1944)	100 (5881)
% blastocyst/gecryopreserveerd (n)	41 (1944)	52 (5881)

Kuwayama et al. 2005

Tabel 5. Vitrificatie van 4-celligen (niet-gerandomiseerd vergelijkend)

	slow cooling	vitrificatie
% overleving (n)	91 (942)	98 (897)
% zwangerschappen per ET (n)	32 (536)	27 (504)

Kuwayama et al. 2005

Tabel 6. Vitrificatie 8-celligen (niet-gerandomiseerd vergelijkend)

	slow cooling	vitrificatie
% overleving (n)	60 (120)	95 (127)
% zwangerschappen per ET (n)	17 (23)	35 (40)

Rama Raju et al. 2005

Tabel 7. Vitrificatie blastocysten (niet-gerandomiseerd vergelijkend)

	% overleving (n)		% zwangerschappen per ET (n)	
	slow cooling	vitrificatie	slow cooling	vitrificatie
Kuwayama et al. 2005	84 (156)	90 (6328)	51 (98)	53 (4745)
Stehlik et al. 2005	86 (147)	100 (77)	18 (51)	43 (35)
Liebermann and Tucker 2006	92 (570)	96 (547)	53 (254)	52 (254)

Tabel 8 Levend geboren na eicel vitrificatie

publicatie	Aantal Levend geboren	% Fullterm
------------	-----------------------	------------

Kuleshova et al. 1999	1	100
Yoon et al. 2003	7	100
Katayama et al. 2003	2	100
Kyono et al. 2003	1	100
Okimura et al. 2005	7	100
Kuwayama et al. 2006	7	100
Antinori et al. 2007	3	100

Tabel 9 Levend geboren na embryo vitrificatie

publicatie	Aantal Levend geboren	% Fullterm
Yokota et al. 2001	1	100
Mukaida et al. 2001	3	67
Takahashi et al. 2005	147	81,5

Addendum 2010

Addendum, dagtekening 4 juni 2010

Vitrificatie van eicellen

Addendum bij NVOG/KLEM standpunt 'Vitrificatie van humane eicellen en embryo's'

Samenvatting

Vitrificatie is een nieuwe methode van invriezen, die de huidige IVF praktijk kan verbeteren en waarmee eicellen bewaard kunnen worden voor later reproductief gebruik (fertiliteitspreservatie). De staatssecretaris van VWS vroeg aan de NVOG en KLEM om het standpunt over vitrificatie van eicellen te verbreden met speciale aandacht voor de indicatiestelling en de gevolgen voor vrouw en kind. Een commissie van zeven personen met expertise op het gebied van voortplantingsgeneeskunde, embryologie, medische ethiek en sociologie, heeft dit standpunt voorbereid.

Twee fasen

De beroepsverenigingen onderscheiden bij vitrificatie twee fasen: het uitnemen, vitrificeren en opslaan van eicellen (fase 1) en het daadwerkelijk gebruik van deze eicellen (fase 2).

Redenen

De redenen om eicellen te vitrificeren (fase 1) kunnen variëren van strikt medische redenen tot redenen die gebaseerd zijn op persoonlijke en/of maatschappelijke omstandigheden. Sommige indicaties kunnen niet zo gemakkelijk in één van deze twee categorieën worden ingedeeld. De reden voor het gebruik van gevitricificeerde eicellen (fase 2) is altijd een actueel vruchtbaarheidsprobleem en dus is er dan een medische indicatie.

Risico's en kansen

De risico's voor de vrouw van het afstaan van eicellen zijn klein. Er zijn nog weinig gegevens beschikbaar over kinderen geboren na vitrificatie van eicellen, maar de eerste resultaten geven geen aanleiding tot zorgen. De zwangerschapskans na gebruik van gevitricificeerde eicellen is hoger dan na 'slow freezing' en komt in de buurt van de kans na gebruik van verse eicellen.

Vitrificatie voorwaardelijk toestaan

Vitrificatie van eicellen is een belangrijke nieuwe ontwikkeling die de mogelijkheden voor hulp bij voortplanting kan verbeteren en vergroten. Er zijn geen goede argumenten om het uitnemen, vitrificeren en opslaan van eicellen (fase 1) bij voorbaat af te wijzen, ook als er geen sprake is van strikt medische redenen. Wel moet de behandeling nog beschouwd worden als experimenteel; een systematische follow-up van de kinderen is een voorwaarde voor het gebruik van gevitricificeerde eicellen (fase 2).

Uitstel van kinderwens

Het gevaar dat de beschikbaarheid van vitrificatie van eicellen kan leiden tot uitstel van kinderwens is geen

reden om vitrificatie categorisch af te wijzen. Wel moet de maatschappelijke en financiële druk tot uitstel van kinderen verminderen. Daardoor zal meer ruimte komen om eerder kinderen te krijgen.

Leeftijdsgrens

De gezondheidsrisico's van zwangerschap en bevalling nemen toe naarmate de vrouw ouder wordt. Dat was indertijd de belangrijkste reden om de grens voor IVF met donoreicellen te bepalen op 45 jaar. Er is geen aanleiding om voor gebruik van gevitricificeerde eicellen een andere grens te kiezen.

Zorgvuldige counseling

Verzoeken om fertiliteitspreservatie om medische en niet-medische redenen mogen alleen worden ingewilligd na zorgvuldige counseling en marginale toetsing van de hulpvraag. De arts moet ervan overtuigd zijn dat het verzoek berust op voor de vrouw zwaarwegende redenen. De arts moet zich er ook van vergewissen, dat de vrouw zich niet laat leiden door onterechte verwachtingen over de kans op succesvol toekomstig gebruik van gevitricificeerde eicellen.

Alleen in IVF centra

Vitrificatie van eicellen dient alleen plaats te vinden in een centrum met vergunning voor IVF. Dat geldt ook voor fase 1, die immers wordt gedaan met het oog op het later gebruik van de eicellen, waarvoor IVF nodig zal zijn. Bovendien wordt zo expertise gebundeld, wat wenselijk is bij deze nieuwe, nog experimentele techniek.

Aanleiding en werkwijze

De voormalige staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, mw. dr. J. Bussemaker, vroeg in haar brief van 22 oktober 2009 aan de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) het standpunt 'Vitrificatie van humane eicellen en embryo's' te verbreden. Dit verzoek komt voort uit de discussie over de toepassing van vitrificatie van eicellen op niet strikt medische indicaties. De Staatssecretaris vraagt de NVOG aandacht te besteden aan de gevolgen van vitrificatie van eicellen voor vrouw en kind en aan de indicatiestelling voor vitrificatie met bijzondere aandacht voor de afwegingen die daarbij gemaakt worden. De NVOG heeft, in samenspraak met de Vereniging van klinisch embryologen (KLEM), een multidisciplinaire commissie 'Verbreding Standpunt Vitrificatie' samengesteld bestaande uit zeven personen met expertise op het gebied van voortplantingsgeneeskunde, embryologie, medische ethiek en sociologie.

Inleiding

Het standpunt 'Vitrificatie van humane eicellen en embryo's' (versie 1.0 van 22-04-2008) is voorbereid door leden van de NVOG en de KLEM. Het is een *consensus & evidence based* standpunt waarin de medisch-technische aspecten van deze nieuwe techniek worden besproken. De opstellers van het standpunt concluderen dat vitrificatie van eicellen en embryo's in Nederland toegestaan kan worden waarbij een gedegen follow-up van kinderen geboren na vitrificatie dient plaats te vinden. De betrokken beroepsgroepen hebben deze conclusie overgenomen.

In dit addendum wordt nader ingegaan op de belasting voor de vrouw, de risico's voor het kind, en de indicatiestelling. De nieuwe medisch-technische aspecten worden slechts beperkt besproken. Voor recente ontwikkelingen ten aanzien van vitrificatie van eicellen en embryo's wordt verwezen naar beschikbare literatuur.

Bij de bespreking van de toepassing van vitrificatie van eicellen onderscheiden wij twee fasen:

- Fase 1 betreft het uitnemen, vitrificeren en opslaan van de eicellen
- Fase 2 betreft het gebruik van de gevitricificeerde eicellen.

Het is belangrijk om dit onderscheid in fasen te maken omdat elke fase zijn eigen afwegingen kent ten aanzien van de gevolgen voor vrouw en kind en ook elke fase zijn eigen afwegingen heeft ten aanzien van indicaties.

Wij beginnen dit addendum met de beschrijving van een aantal casus. Daarmee wordt duidelijk waar de toepassing van vitrificatie van eicellen kan liggen, evenals de variëteit en soms de complexiteit van de gevallen. Vervolgens bespreken wij recente inzichten ten aanzien van de gevolgen voor de vrouw en het kind. Daarna volgt een bespreking van ethische overwegingen bij het stellen van de indicatie tot het vitrificeren van eicellen. Tenslotte formuleren wij enkele voorwaarden en aanbevelingen.

Casus

Fase 1 Onderstaande casus over fase 1: het uitnemen, vitrificeren en opslaan van eicellen. Zij dienen als illustratie van situaties waarin nu of straks voor vitrificatie van eicellen gekozen zou kunnen worden.

Mevr. A is 31 jaar oud. Zij zal starten met chemotherapie in verband met een mammacarcinoom. Deze behandeling is potentieel schadelijk voor haar ovariumfunctie en haar eicelvoorraad. Er is geen partner maar wel latente kindwens. Zij vraagt om ovariumweefsel in te vriezen of eicellen te vitrificeren.

Mevr. B is 28 jaar oud. Zij heeft geen partner. Haar moeder is op 38-jarige leeftijd 'in de overgang' gekomen; bij haar zus van 31 jaar is de diagnose van dreigend ovarieel falen gesteld. Alhoewel er bij B vooralsnog geen tekenen hiervan zijn, maakt ze zich wel zorgen over haar zwangerschapskansen in de toekomst. Zij opteert voor het vitrificeren van eicellen.

Mevr. C is 16 jaar oud. Bij haar is de diagnose mozaïek Turner gesteld. Ze heeft vooralsnog geen tekenen van ovariumuitval. Maar dat gaat vrijwel zeker wel komen. Met het oog op mogelijke toekomstige kindwens vraagt ze of ze in aanmerking komt voor het vitrificeren van eicellen.

Mevr. D is 26 jaar oud, haar partner is 30 jaar. Ze zijn bezig met een IVF behandeling en zij had vandaag de follikelpunctie. In het vers geproduceerde ejaculaat worden tot ieders schrik geen zaadcellen gevonden. De eicellen worden gevitriciseerd.

Mevr. E is 34 jaar oud. Zij en haar partner zijn bezig met een IVF behandeling. De stimulatiefase verliep matig. Bij de follikelpunctie werden 5 eicellen verkregen. Het endometrium bleef extreem dun met een dikte van 2 mm. De IVF behandeling wordt afgebroken vanwege de te verwachten lage kans op succes. De eicellen worden gevitriciseerd, omdat haar arts meent dat dit meer kans op zwangerschap geeft dan het invriezen van embryo's.

Mevr. F is 28 jaar oud. Zij en haar partner zijn bezig met een IVF behandeling. Bij de follikelpunctie worden maar liefst 28 eicellen verkregen. Het risico op ovarieel hyperstimulatie syndroom wordt hoog geacht, zeker als zij zwanger zou worden. Daarom wordt besloten deze behandeling te staken. Er wordt gekozen voor het vitrificeren van de eicellen.

Mevr. G is 33 jaar oud. Zij en haar partner zullen starten met een IVF behandeling. Het paar heeft op basis van hun religie morele bezwaren tegen het laten ontstaan van embryo's, die niet zullen worden gebruikt en mogelijk niet van voldoende kwaliteit zijn om te worden ingevroren. Zij willen daarom dat slechts twee eicellen worden bevrucht en dat de overblijvende eicellen worden gevitriciseerd.

Mevr. H is 35 jaar oud. Zij heeft een dochter met het syndroom van Turner. Ze wil eicellen van haarzelf laten vitrificeren voor haar dochter.

Mevr. I is 35 jaar oud. Haar vriend verbrak recent de relatie die zij gedurende ruim acht jaar hadden. Zij wilde dol graag een gezin, haar vriend was er echter 'nog niet klaar voor'. I weet zeker dat ze 'de prins op het witte paard' gaat vinden en dat het gewenste gezin er gaat komen. Zij maakt zich echter zorgen over haar zwangerschapskansen met het toenemen van de leeftijd. Zij zou graag eicellen laten vitrificeren 'voor als het ooit nodig mocht zijn'.

Mevr. J is 36 jaar oud en werkt al twee jaar met hart en ziel voor een project in een ontwikkelingsland. Tijdens een vorig verlof in Nederland heeft ze een partner ontmoet met wie ze een gezin zou willen stichten. Maar ze wil ook haar project niet in de steek laten voordat lokale mensen in staat zijn het werk over te nemen. Ze denkt dat dit nog vier jaar kan duren. Ze is bang dat ze daarna mogelijk niet meer in staat zal zijn kinderen te krijgen. Bij het eerstvolgende verlof laat ze zich informeren over de mogelijkheid eicellen te vitrificeren.

Mevr. K is 33 jaar oud. Ze heeft in haar jeugd veel tegenslagen gekend en is er trots op dat ze zich desondanks heeft weten op te werken tot hoofdredacteur van een veelgelezen blad. Ze geniet van de uitdagingen die haar werk haar biedt en krijgt dit jaar de kans voor een nieuwe stap in haar carrière. Ze heeft een partner (ook een drukke baan) en een latente kindwens. Nu ze wat ouder wordt realiseert ze zich dat ze voor een keuze staat waar ze nog niet aan toe is. Ze heeft gehoord over het vitrificeren van eicellen. Dat lijkt haar een ideale oplossing.

Mevr. L is 32 jaar oud en kreeg de schrik van haar leven toen ze hoorde dat haar sterk onregelmatige cyclus bleek te berusten op prematuur ovarieel falen. Zij heeft een kindwens en wil nu een aanmerking komen voor eiceldonatie. Haar vriendin heeft een voltooid gezin en wil haar eicellen doneren. De eicellen kunnen vers worden gebruikt of eerst worden gevitriciseerd.

Fase 2

Nu het vervolg van bovenstaande casus waarbij het gaat over fase 2 van de procedure: het gebruik van de indertijd ingevroren eicellen, aangenomen dat daar in fase 1 daadwerkelijk voor gekozen is.

Mevr. A is inmiddels 36 jaar oud. Haar prognose m.b.t. het mammacarcinoom is uitstekend. Ze heeft inmiddels een partner gevonden met wie ze is getrouwd. Het paar wil graag 'eigen' kinderen. A heeft een secundaire amenorroe op basis van ovariumuitval (complicatie van de chemotherapie). Het paar vraagt of er

gestart kan worden met een IVF behandeling waarbij de eerder gevitricificeerde eicellen zullen worden gebruikt. **Mevr. B** is inmiddels 34 jaar oud. Ze heeft een regelmatige cyclus behouden. Ze heeft sinds drie jaar een vaste partner met wie ze langs natuurlijke weg één kind gekregen heeft. Ze is zwanger van de tweede. Daarna beschouwt ze haar gezin als compleet. Ze wil t.z.t. nadenken over het doneren van haar gevitricificeerde eicellen.

Mevr. C is inmiddels 21 jaar oud. Ze heeft een secundaire amenorroe. Ze heeft nog geen partner en ook is er geen kinderwens. De eicellen blijven in bewaring.

Mevr. D heeft na vier maanden het IVF traject hervat. Terugkijkend heeft de azoöspermie van haar man tijdens de laatste IVF behandeling mogelijk te maken gehad met een griep die hij had opgelopen in de weken voor de IVF behandeling. Inmiddels zijn we enkele maanden verder en zijn er voldoende zaadcellen om een ICSI procedure te starten. Het paar wil graag snel starten. Zij willen daarbij de gevitricificeerde eicellen gebruiken.

Mevr. E's probleem, het extreem dun endometrium ondanks adequate oestrogenen stimulatie, is helaas niet opgelost. Haar uterus lijkt niet in staat embryo's de mogelijkheid te bieden om te implanteren. Het is onwaarschijnlijk dat er een oplossing gevonden zal worden. E heeft recent geïnformeerd naar mogelijkheden van hoogtechnologisch draagmoederschap met gebruik van haar gevitricificeerde eicellen.

Mevr. F heeft na de eerste IVF behandeling toch een ernstig ovarieel hyperstimulatie syndroom gekregen en moest daarvoor twee weken in het ziekenhuis verblijven. Dat alles wil ze nooit meer meemaken. Ze vraagt of de volgende IVF behandeling kan plaatsvinden met enkele van de van haar gevitricificeerde eicellen.

Mevr. G is zwanger geworden tijdens de eerste IVF behandeling. Ze is inmiddels bevallen van een gezonde dochter. Het paar wil t.z.t. 'opgaan voor een tweede'. Het paar zou dan graag in eerste instantie de nog beschikbare gevitricificeerde eicellen daarvoor gebruiken.

Mevr. H's dochter is nu 15 jaar oud. Ze heeft een primaire amenorroe. Ze is nog niet op de leeftijd om over de toepassing van gevitricificeerde eicellen te willen praten. Dat 'komt wel een keer'. De eicellen van haar moeder blijven in bewaring.

Mevr. I is 39 jaar oud. Ze heeft sinds drie jaar een nieuwe relatie. Er is kinderwens. Het paar heeft een fertiliteitonderzoek gehad waarbij geen afwijkingen werden vastgesteld. De diagnose luidt: onbegrepen subfertiliteit. Ze komen in aanmerking voor een IVF behandeling. Mevr. I zou daarbij graag haar eigen gevitricificeerde 'jongere' eicellen willen gebruiken, omdat daarmee de kans op zwangerschap hoger is en de kans op chromosoomafwijkingen lager is.

Mevr. J is inmiddels 42 jaar oud. Ze woont al weer twee jaar in Nederland; met haar partner heeft ze intussen langs natuurlijke weg een kind gekregen. Ze willen graag een tweede kind, maar pogingen daartoe blijven zonder succes. Het paar meldt zich nu met de vraag de eerder gevitricificeerde eicellen te mogen gebruiken bij een IVF behandeling.

Mevr. K is inmiddels 43 jaar oud. Zowel zij als haar partner hebben besloten minder te gaan werken en andere levensdoelen prioriteit te geven, waaronder het krijgen van kinderen. Omdat dat langs natuurlijke weg niet meer lukt, melden ze zich bij het centrum waar de eicellen van mevrouw worden bewaard. Indien mogelijk, zou het paar graag twee kinderen willen krijgen via IVF met de gevitricificeerde eicellen

Mevr. L. koos voor het vitrificeren van eicellen, omdat daarmee tijd wordt verkregen om meer zekerheid te krijgen over mogelijk dragerschap van SOA's en andere infectieuze aandoeningen bij haar vriendin, die de eicellen doneerde. Bovendien hoefde zo niet haar onregelmatige cyclus gesynchroniseerd te worden met die van haar vriendin en kon zij een half jaar na het doneren van de eicellen de IVF behandeling ondergaan. Zij werd bij de 2e poging zwanger.

Tabel 1: Voorbeelden van mogelijke indicaties voor vitrificatie van humane eicellen

Indicaties	Casus
Dreigend ovarieel falen door een medische behandeling	A
Dreigend ovarieel falen door een ziekte of aandoening	B, C
Onverwacht slechte zaadkwaliteit tijdens IVF	D
Onverwacht dun endometrium tijdens IVF	E
Dreigend ovarieel hyperstimulatie syndroom (OHSS) tijdens IVF	F
Morele of levensbeschouwelijke overwegingen bij een IVF indicatie	G
(Dreigend) ovarieel falen bij een verwant of familielid	H
Dreigend ovarieel falen door een natuurlijke oorzaak (leeftijd)	I, J, K

Risico's van vitrificatie van eicellen voor de vrouw en het kind en zwan

Risico's voor de vrouw De risico's van vitrificatie van eicellen voor de vrouw bestaan uit de risico's die verbonden zijn aan een IVF behandeling om de eicellen te verkrijgen, en uit de risico's in een eventuele zwangerschap als er op een later tijdstip embryo's in de baarmoeder worden geplaatst. Naast de lichamelijke risico's speelt de psychosociale belasting van de behandeling een rol, die zal samenhangen met het aantal IVF cycli dat uitgevoerd wordt. Over de door vrouwen ervaren belasting van verkrijgen en/of gebruik van eicellen ten behoeve van vitrificatie voor fertiliteitspreservatie zijn nog geen gegevens bekend.

De meest voorkomende complicaties tijdens een IVF behandeling zijn bloedingen (0.7%) en infecties (0.3%) in aansluiting aan een follikelpunctie, waarvoor niet-chirurgische behandeling meestal volstaat. Een ovarieel hyperstimulatie syndroom (OHSS) waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk is komt in ongeveer 0.7% van de IVF cycli voor (Venn et al, 2001). Na vitrificatie van eicellen zal alleen een vroege OHSS (na hCG toediening) kunnen optreden, omdat in dezelfde cyclus geen zwangerschap (met endogene hCG productie) ontstaat die aanleiding kan geven tot een late OHSS. Daarom zou bij vitrificatie het risico op OHSS lager kunnen zijn dan 0.7%. Van de andere kant kan deze kans ook hoger uitvallen, omdat de neiging zou kunnen bestaan om bij een stimulatie voor vitrificatie forser te stimuleren.

De risico's in een eventuele zwangerschap na fertilisatie van gevitricieerde eicellen en transfer van embryo's hangen met name samen met het ontstaan van een meerlingzwangerschap en de leeftijd van de vrouw ten tijde van de zwangerschap. Het maternale mortaliteitsrisico per 100.000 levend geboren in Nederland is in de leeftijdsgroep van 25-44 jaar 11.5-19.1 en vanaf de leeftijd van 45 jaar 115.1 (Schutte et al, 2009).

Conclusie: De risico's voor de vrouw van het afstaan van eicellen voor vitrificatie zijn klein. De risico's van het gebruik van gevitricieerde eicellen worden vooral bepaald door de leeftijd waarop eventueel een zwangerschap tot stand komt. Daarom is de commissie van mening dat ten aanzien van de leeftijd van gebruik van gevitricieerde eicellen de binnen de beroepsgroep geldende richtlijnen voor hulp bij voortplanting dienen te worden gevolgd.

Risico's voor het kind

De risico's voor kinderen die geboren worden uit behandelingen met gevitricieerde eicellen kunnen verschillen van die voor kinderen na slow freezing, vanwege de hoge concentraties van mogelijk toxische cryoprotectantia die gebruikt worden bij vitrificatie en door de andere vriesmethode. De meiotische spoelfiguur is gevoelig voor temperatuur- en concentratieverschillen in de eicel, en beschadiging van de spoelfiguur kan leiden tot aneuploidie of polyploidie in de embryo's. Er zijn aanwijzingen dat na vitrificatie minder vaak afwijkingen in de meiotische spoelfiguur en de chromosomale samenstelling worden gezien dan na slow freezing (Cao et al, 2009). Vergelijkingen met niet ingevroren eicellen is niet mogelijk omdat deze data voornamelijk ontbreken.

De eerste a terme zwangerschap uit gevitricieerde eicellen is beschreven in 1999 (Kuleshova et al, 1999). De meeste publicaties over kinderen die geboren zijn na vitrificatie van eicellen zijn case reports, en de beschikbare cohort studies hebben geen controlegroep en bevatten slechts summier neonatale gegevens (systematische review door Wennerholm et al, 2009 en Noyes et al. 2009). Van de 221 kinderen, waarvan 200 uit dezelfde kliniek afkomstig zijn (Chian et al, 2008), is enige neonatale informatie beschikbaar. Bij 2.5% van de kinderen zijn aangeboren afwijkingen vastgesteld, maar karyotypering heeft niet systematisch plaatsgevonden. Van de eenlingen werden er 75 (26%) prematuur geboren, wat 2-3 keer hoger is dan beschreven wordt bij kinderen die geboren zijn na slow freezing van eicellen.

Overigens is het van belang te wijzen op het feit dat de kans op chromosoomafwijkingen bij het kind ook afhankelijk is van de leeftijd waarop de eicellen zijn ingevroren (fase 1) en niet de leeftijd waarop de eicellen worden gebruikt (fase 2). Als het verschil tussen beide groot is, (zoals in casus I) zal niet alleen de kans op zwangerschap hoger zijn bij gebruik van gevitricieerde eicellen vergeleken met de zwangerschapskans met verse eicellen, maar ook zal de kans op een kind met chromosoomafwijkingen kleiner zijn.

Conclusie: Er zijn weinig gegevens beschikbaar over kinderen die geboren zijn na vitrificatie van eicellen, en systematische verslaglegging en follow-up van hun ontwikkeling ontbreken. De commissie is van mening dat de systematische follow-up van kinderen die geboren zijn na vitrificatie van eicellen een voorwaarde is voor toepassing van deze behandeling in Nederland.

Kansen

In een meta-analyse is aangetoond dat de zwangerschapskans na IVF/ICSI met verse eicellen significant hoger is dan na IVF met eicellen na slow freezing (levend geboren kinderen per geïnjecteerde eicel 6.6% versus 3.4%, levend geboren kinderen per ET 60.4% versus 21.6%) (Oktay et al, 2006). In een vergelijking

tussen gebruik van eicellen na vitrificatie en slow freezing bleken significant meer gevitricificeerde eicellen opwarmen te overleven (91.8% versus 61.0%) en zich na ICSI te ontwikkelen tot embryo's (78.0% versus 54.4%). Het fertilisatiepercentage was niet verschillend (67.9 versus 61.3) (Cao et al, 2009).

Er zijn twee gerandomiseerde studies die embryokenmerken vergelijken na IVF/ICSI behandeling met verse en gevitricificeerde eicellen. Cobo et al (2008) vergeleken in 30 eiceldonoren met een gemiddelde leeftijd van 26.7 jaar de uitkomst van 219 verse en 231 gevitricificeerde eicellen. Van de gevitricificeerde eicellen overleefde 96.6% opwarmen. Er was geen verschil in fertilisatiepercentage na ICSI (vers 82.2% versus 76.3% na vitrificatie), en de embryokwaliteit was niet significant verschillend. Rienzi et al (2010) publiceerden een gerandomiseerd onderzoek in 40 vrouwen tot 42 jaar (gemiddelde leeftijd 35.5 jaar) met 120 verse en 124 gevitricificeerde eicellen. Van de gevitricificeerde eicellen overleefde 96.7% opwarmen. Het fertilisatiepercentage per geïnjecteerde eicel was niet verschillend (vers 83.3 en na vitrificatie 79.2). Er was geen verschil in embryo-ontwikkeling: uit verse eicellen ontstonden in 38.0% embryo's van goede kwaliteit versus 43.2% na vitrificatie.

Er is één gerandomiseerde studie naar het gebruik van eicellen na slow freezing en vitrificatie waarin klinische zwangerschap per ontdooide respectievelijk opgewarmde eicel de uitkomstmaat is (Smith et al, 2010). Het onderzoek betrof 78 patiënten met een reguliere indicatie voor IVF/ICSI en een gemiddelde leeftijd van 31-32 jaar. Het percentage klinische zwangerschappen per ontdooide eicel na slow freezing was 1,7% en per opgewarmde eicel na vitrificatie 5.2%.

Conclusie: De beperkte beschikbare gegevens wijzen in de richting dat behandelingen met gevitricificeerde eicellen betere zwangerschapskansen bieden dan na slow freezing van eicellen, en er zijn aanwijzingen dat de resultaten van behandelingen met gevitricificeerde eicellen vergelijkbaar zijn met behandelingen met verse eicellen. De beschikbare gerandomiseerde studies zijn gedaan bij jonge vrouwen met normale ovariële reserve, en er zijn geen gerandomiseerde studies die inzicht geven in het percentage levend geboren kinderen per opgewarmde eicel.

De commissie stelt vast dat adequate voorlichting aan vrouwen met een verzoek tot vitrificatie van eicellen gebaseerd dient te zijn op de verwachte eicelopbrengst per IVF behandeling en het percentage levend geboren kinderen per opgewarmde eicel. Deze gegevens dienen verzameld te worden voor verschillende leeftijdscategorieën en voor vrouwen met verschillende uitkomsten van ovariële reservetesten, zodat vrouwen weloverwogen keuzes kunnen maken op basis van zwangerschapskansen die zoveel mogelijk geïndividualiseerd zijn.

Etische overwegingen

Voordelen van vitrificatie van eicellen in de context van de IVF behandeling Vitrificatie maakt het mogelijk eicellen voor later reproductief gebruik te bewaren. Het gaat om een belangrijke nieuwe techniek die de IVF procedure kan verbeteren. Voor zover dat leidt tot betere zorg (hulp aan een grotere groep patiënten, geringere belasting, kleinere risico's) is dat uiteraard morele winst. Bij de voordelen van vitrificatie van eicellen in de context van IVF valt allereerst te denken aan verbeterde mogelijkheden voor IVF met donoreicellen. Op dit moment worden daarvoor uitsluitend verse eicellen gebruikt. Vitrificatie kan ruimte scheppen voor het bewaren (zie casus H) van donoreicellen (mogelijk ook in de vorm van eicelbanken en voor eventuele nadere screening van de donor op gezondheidsrisico's zoals besmetting met hepatitis B (zie casus L). Gebruik van gevitricificeerde donoreicellen betekent ook dat de cycli van donor en ontvangster niet meer behoeven te worden gesynchroniseerd, alhoewel dit argument vaak niet opgaat omdat veel acceptoren toch al geen cyclus hebben. In de tweede plaats kan de mogelijkheid om eicellen te vitrificeren van betekenis zijn in gevallen waarin de partner geen bruikbare zaadcellen kan produceren (geval van mevrouw D). Bij een volgende poging is dan geen nieuwe hormoonstimulatie en eicel pick-up nodig. In de derde plaats zou vitrificatie van eicellen een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan het verkleinen van het aantal restembryo's dat in de huidige IVF praktijk ontstaat (casus E, casus G). Ook wie van mening is dat menselijke embryo's slechts beperkte beschermwaardigheid toekomt, zal dat beschouwen als belangrijke morele winst. In het geval van mevrouw G en haar partner (met principiële bezwaren tegen het laten ontstaan van restembryo's) betekent de mogelijkheid eicellen te vitrificeren dat voor een volgende poging niet meteen weer nieuwe eicellen hoeven te worden verkregen, wat dus een vermindering is van de belasting en risico's van de IVF behandeling.

Voordelen van vitrificatie van eicellen als fertilitieitspreservatie

Vitrificatie van eicellen schept de mogelijkheid tot fertilitieitspreservatie¹ ten behoeve van vrouwen met een hoog risico op premature menopauze, bijvoorbeeld omdat zij een kankerbehandeling moeten ondergaan die de vruchtbaarheid bedreigt (casus A), of omdat bekend is dat zij een verhoogde kans hebben al vroeg in de postmenopauze te raken (casus B, C). Weliswaar gaat het in die gevallen om een medische ingreep (hormoonstimulatie, eicel pick-up) bij reproductief gezonde vrouwen, maar er is een duidelijke preventief medische reden: voorkomen van de ongewenste kinderloosheid als gevolg van premature menopauze. In

geval van mevrouw H gaat het om een vorm van intergenerationele eiceldonatie gericht op het voorkomen van die uitkomst bij haar dochter. In al die gevallen is het oogmerk hetzelfde als in reguliere toepassingen van medische hulp bij voortplanting en kan de uitbreiding van de mogelijkheden daartoe in principe worden beschouwd als morele winst. Wel roept deze toepassing (bewaren van eicellen met het oog op fertiliteitspreservatie) de vraag op hoe de indicatiestelling moet worden afgebakend. Om preservatie van eicellen kan immers ook gevraagd worden door vrouwen die geen reden hebben te vrezen voor prematuur vruchtbaarheidsverlies, maar die voorzien dat ze om welke reden dan ook niet toekomen aan het krijgen van kinderen vóór dat ze niet meer langs natuurlijke weg zwanger kunnen worden. Dat is het geval in casus I t/m K. Moet preservatie van eicellen als een vorm van preventieve medische hulp ook voor vrouwen met een dergelijk verzoek beschikbaar zijn (Gezondheidsraad, 2004; Dondorp en De Wert, 2009; Homburg et al, 2008; Goold en Savulescu, 2009)? Verderop wordt op die vraag nader ingegaan.

1 fertiliteitspreservatie is een handzame maar ongelukkige term. Wat wordt bewaard is niet de vruchtbaarheid, maar de mogelijkheid om later nog enkele IVF-behandelingen met eigen eicellen te ondergaan.

Belasting en risico's voor de vrouw

In casus van mevrouw D, E, F en G vindt het bewaren van eicellen plaats in het kader van een geïndiceerde IVF behandeling. De eicellen zijn daar al verkregen en van extra belasting en risico's voor de vrouw is in deze gevallen dan ook geen sprake. In alle andere gevallen zijn ook de belasting en risico's van het verkrijgen van de benodigde eicellen relevant voor de beoordeling van de immateriële kosten van het vitrificeren van eicellen. Daarbij telt mee dat verre van zeker is of als fertiliteitspreservatie bewaarde eicellen in de toekomst daadwerkelijk zullen worden gebruikt (een verschil met de reguliere IVF behandeling). Maar de risico's verbonden aan het verkrijgen van eicellen zijn als gezegd gering en maken deze vorm van hulp bij voortplanting niet bij voorbaat onverantwoord. Overigens kan de hormoonstimulatie bij sommige vormen van kanker (casus A) wel met risico's gepaard gaan waarbij men met name moet denken aan hormoongevoelige tumoren. Naar de psychosociale belasting van de procedure voor het verkrijgen van eicellen voor fertiliteitspreservatie is nog geen onderzoek gedaan. Wel is aannemelijk dat de belasting samenhangt met het aantal cycli dat nodig is om een redelijke voorraad eicellen op te bouwen. Aannemelijk is ook dat de mate van belasting behalve door persoonlijke factoren mede wordt bepaald door de verdere context. Terwijl mevrouw A (die een vruchtbaarheidsbedreigende kankerbehandeling moet ondergaan) onverhoeds is geconfronteerd met grote zorgen over haar eigen toekomst en gezondheid en in die emotioneel beladen situatie onder tijdsdruk moet besluiten over het al dan niet laten vitrificeren van eicellen, is denkbaar dat bij mevrouw H het kunnen helpen van haar dochter en bij mevrouw K het behoud van controle over de vervulling van haar levensplannen vooropstaat en dat die gevoelens mede bepalen hoe zwaar de belasting van de hormoonbehandeling uitvalt. Zolang hiernaar nog niet of nauwelijks onderzoek is gedaan blijft dit echter speculatie. Nader onderzoek zal ook uit moeten wijzen wat het voor vrouwen die om verschillende redenen voor fertiliteitspreservatie hebben gekozen wil zeggen om nog over gevitricificeerde eicellen te beschikken en welke motieven een rol spelen bij hun eventuele latere gebruik daarvan.

Als het tot gebruik komt (fase 2) zijn de risico's voor de vrouw niet groter dan die van iedere zwangerschap. Wel is duidelijk dat die risico's toenemen met de leeftijd van de vrouw. In ons land is dat één van de redenen geweest om de grens voor IVF met donoreicellen te bepalen op 45 jaar. De commissie ziet op dit moment geen aanleiding een andere leeftijdsgrens te bepleiten voor IVF met eigen gevitricificeerde eicellen. Al met al concludeert de commissie dat de belasting en risico's voor de vrouw niet van dien aard lijken te zijn dat ze het vitrificeren van eicellen als fertiliteitspreservatie bij voorbaat onverantwoord maken. Dat laat onverlet dat in concrete gevallen de vraag kan worden gesteld naar de proportionaliteit van de maatregel, met name waar het gaat om toepassing om niet-medische redenen.

Risico's voor het toekomstige kind

In aansluiting op het NVOG standpunt 'Mogelijke morele contra-indicaties bij vruchtbaarheids-behandelingen' meent de commissie dat het welzijn van het toekomstige kind een belangrijke overweging dient te zijn bij het besluit over te gaan tot medische hulp bij voortplanting. Anderzijds geldt dat verzoeken om dergelijke hulp niet zonder goede reden mogen worden afgewezen. In de zojuist genoemde richtlijn wordt als criterium gehanteerd dat afwijzing met een beroep op het belang van het kind alleen verdedigbaar is als er gegronde redenen zijn om te denken dat hulp bij voortplanting gepaard gaat met 'een grote kans op ernstige schade'. Van mogelijke gevolgen voor de gezondheid of het welzijn van het nog te verwekken kind kan uiteraard alleen sprake zijn als fase 2 (gebruik van gevitricificeerde eicellen) leidt tot de geboorte van een kind. Bij eventuele gezondheidsrisico's voor het toekomstige kind moet echter in de eerste plaats worden gedacht aan gevolgen van de in fase 1 uitgevoerde procedures. Met uitzondering van situaties

waarin vitrificatie van eicellen een onderdeel vormt van een wegens bestaande fertiliteitsproblemen reeds geïndiceerde IVF behandeling (casus D, E en G) valt bij mogelijke risico's voor het toekomstige kind zowel te denken aan eventuele negatieve gezondheidsgevolgen van toepassing van IVF (hormoonstimulatie, manipulatie van geslachtscellen en embryo's), als aan specifiek aan het gebruik van gevitricificeerde eicellen verbonden risico's. Hoewel nog altijd niet volledig vaststaat dat IVF geen negatieve gezondheidseffecten voor het nageslacht heeft, is wel duidelijk dat van een groot risico op ernstige schade geen sprake is. Over mogelijke gevolgen van het gebruik van gevitricificeerde eicellen is echter nog weinig bekend. Er zijn inmiddels enkele honderden kinderen langs die weg geboren bij welke geen verhoogde percentages afwijkingen zijn gevonden, behoudens een verhoogde kans op premature geboorte. Hoewel er dus tot nu toe geen aanwijzingen zijn om te denken dat IVF met gevitricificeerde eicellen gepaard gaat met een groot risico op ernstige schade, is er nog niet genoeg bekend om te zeggen dat de techniek voldoende veilig is voor het nageslacht. In ieder geval zal toepassing gepaard moeten gaan met gedegen follow-up van de kinderen, ook op langere termijn.

In dit verband is verder van belang dat bij toepassing met het oog op fertiliteitspreservatie tussen fase 1 en 2 een tijdsverloop van jaren kan liggen (in sommige van de genoemde casus zou het kunnen gaan om tien jaar of meer). Bedacht moet worden dat hoe verder fase 2 in de toekomst ligt, hoe meer er dan ook bekend zal zijn over de veiligheid van voortplanting met gevitricificeerde eicellen. Of de duur van de vitrificatie gevolgen heeft voor de kwaliteit van de eicellen en daarmee mogelijk ook voor de veiligheid van de procedure is niet bekend; afgaande op gegevens over invriezen van zaadcellen en embryo's lijkt dat niet het geval te zijn.

Aan fase 2 zijn op zichzelf geen nadelige gevolgen voor het nageslacht verbonden, behalve mogelijk in geval van zwangerschap op hogere leeftijd. In de eerdere discussie over IVF met donoreicellen was ook het belang van het kind om niet te hoeven opgroeien bij te oude ouders een reden voor het stellen van de eerder genoemde leeftijdsgrens voor de vrouw van 45 jaar. Er van uitgaande dat diezelfde grens ook geldt voor IVF met eigen gevitricificeerde eicellen zal die vorm van voortplanting in ieder geval niet leiden tot een zo groot leeftijdsverschil tussen de generaties dat voor het welzijn van het kind moet worden gevreesd.

Aanvaardbaarheid van vitrificatie van eicellen om niet-medische redenen

Vitrificatie van eicellen vindt de commissie (onder verderop te specificeren condities) aanvaardbaar in de context van een geïndiceerde IVF behandeling en als fertiliteitspreservatie ten behoeve van vrouwen met een grote kans op prematuur vruchtbaarheidsverlies. Maar wat te denken van toepassing ten behoeve van vrouwen die hun eicellen willen laten bewaren vanwege de dreiging van natuurlijk, leeftijdgerelateerd vruchtbaarheidsverlies? In die eerdere gevallen is er volgens de commissie een medische indicatie, bij gevallen in de laatstgenoemde categorie is daarvan geen sprake. Hieronder bespreekt de commissie een aantal mogelijke argumenten voor de stelling dat vitrificatie beperkt moet blijven tot toepassing om medische redenen.

a. Natuurlijk vruchtbaarheidsverlies is geen gezondheidsprobleem

Zou men verzoeken om vitrificatie met het oog op natuurlijk vruchtbaarheidsverlies niet al om te beginnen moeten afwijzen omdat van een gezondheidsprobleem, en dus van geneeskunde, geen sprake is? De commissie denkt dat die redenering niet goed vol te houden valt, ook gelet op vele andere toepassingen van de voortplantingsgeneeskunde die niet zonder meer in termen van het verhelpen van een gezondheidsprobleem kunnen worden verantwoord. Veel paren die nu wegens onbegrepen infertiliteit voor IVF in aanmerking komen zouden mogelijk langs natuurlijke weg een kind hebben kunnen krijgen als zij daar eerder mee waren begonnen. In veel van die gevallen is leeftijdgerelateerd vruchtbaarheidsverlies van de vrouw de meest waarschijnlijke reden waarom die paren op IVF zijn aangewezen. Als dat vervolgens ook niet lukt, bestaat, tot de al genoemde grens van 45 jaar, nog de mogelijkheid van IVF met donoreicellen. Goed beschouwd is de IVF praktijk dus allang bezig om vrouwen in staat te stellen ook na het verlies van hun natuurlijke vruchtbaarheid nog kinderen te krijgen. Maar wat is dan het argument om hen desgewenst niet ook in staat te stellen daarbij zo lang mogelijk van hun eigen eicellen gebruik te maken? Het geval van mevrouw I is illustratief. Op het moment dat ze komt voor IVF is ze 39. Het is de vraag of IVF met verse eigen eicellen nog zal lukken. Zo niet, dan zou alleen IVF met donoreicellen een mogelijkheid zijn. Maar omdat ze eerder eicellen heeft laten vitrificeren behoudt het paar uitzicht op het krijgen van genetisch eigen kind(-eren). Bovendien hoeft niet meer gezocht te worden naar een eiceldonor die een belastende behandeling zou moeten ondergaan.

b. Vitrificatie om niet-medische redenen is disproportioneel, gelet op belasting en risico's voor de vrouw

Een ander argument tegen vitrificatie van eicellen om niet-medische redenen is dat op het moment van in bewaring geven de noodzaak daarvoor ontbreekt en dat dit de procedure, in het licht van de belasting en

risico's, disproportioneel maakt. Mevrouw I kan volgende maand een partner tegenkomen en mevrouw J en K kunnen er voor kiezen hun leven ook anders in te richten om prioriteit te kunnen geven aan het krijgen van kinderen. Van noodzaak zou wel sprake zijn bij mevrouw A (vruchtbaarheidsbedreigende kankerbehandeling) en ook bij mevrouw B en C die beiden al op korte termijn prematuur in de overgang kunnen komen. Er zijn twee varianten van het hier bedoelde 'ontbrekende noodzaak' argument. In de eerste gaat het om de verhouding tussen voor- en nadelen voor de vrouw. De redenering is dan dat het verkrijgen van eicellen voor de vrouw belastend en niet zonder risico is en dat artsen daar van af moeten zien als niet vrijwel zeker is dat betrokkene zonder het laten vitrificeren van eicellen geen genetisch eigen kinderen meer zal kunnen krijgen. In de tweede variant gaat het om de verhouding tussen de voordelen voor de vrouw en mogelijke risico's voor het nageslacht.

De eerste variant vindt de commissie niet overtuigend. Althans niet als argument voor het afwijzen van alle verzoeken om vitrificatie van eicellen om niet-medische redenen. Immers, de risico's voor de vrouw zijn gering, en of de belasting (ook van herhaalde hormoonstimulatie) te groot is in verhouding tot de mogelijke winst valt uiteindelijk alleen door de vrouw zelf te bepalen. Natuurlijk moet ook de arts ervan overtuigd zijn dat de ingreep niet disproportioneel is en de vraag of dat zo is dient uiteraard in de counseling aan de orde te komen. Als de arts denkt dat dit het geval is kan hij of zij een dergelijk verzoek weigeren. Maar dat geldt voor alle verzoeken om vitrificatie van eicellen als fertiliteitspreservatie, of daarvoor nu wel of niet een medische reden valt te geven. De suggestie dat de verhouding tussen voor- en nadelen voor de vrouw bij voorbaat gunstiger uitvalt als sprake is van een medische reden (dreigend prematuur ovarieel falen), valt niet goed vol te houden. Ook in geval van mevrouw A (31 jaar, kankerbehandeling) en B (28 jaar, nog geen partner en verhoogde kans op prematuur ovarieel falen) staat immers niet vast dat zij zonder het laten vitrificeren van eicellen geen genetisch eigen nageslacht meer zullen kunnen krijgen (zoals de uitkomst van casus B ook laat zien). Omgekeerd kan mevrouw I (35 jaar en zonder partner) er terecht op wijzen dat haar kans om nog langs natuurlijke weg een kind te krijgen niet vanzelfsprekend groter is dan die van A en B. Als bij hen niet bij voorbaat sprake is van disproportionaliteit, waarom dan wel bij mevrouw I? Maar hoe zit het met de verzoeken van mevrouw J en K? Mevrouw I moet maar afwachten of ze de juiste partner op tijd zal weten te vinden; J en K daarentegen hebben een partner met wie zij nu al direct een gezin kunnen stichten. Ze hebben persoonlijke redenen voor het uitstellen van hun kinderwens, maar van noodzaak is in hun geval toch zeker geen sprake? Het probleem van die redenering is dat uitsluitend wordt gekeken naar wat biologisch mogelijk is en niet naar wat past in het leven van de vrouwen waar het om gaat. Naarmate de keuze om eerst invulling te geven aan andere levensplannen nadrukkelijker verbonden is met hun persoonlijke identiteit, valt moeilijker vol te houden dat zij hun leven net zo goed heel anders zouden kunnen inrichten. De stelling dat ze dat eigenlijk wel zouden moeten doen (en anders maar moeten aanvaarden dat ze niet ook nog kinderen kunnen krijgen) getuigt van weinig respect voor autonome keuzes van personen. Die stelling is ook moeilijk te rijmen met het al genoemde feit dat veel van de huidige behoefte aan IVF eveneens wordt veroorzaakt door uitstel van kinderwens, deels óók omdat de betrokkenen eerst andere levensdoelen wilden realiseren. Uiteraard onderkent de commissie dat ook autonome keuzes contextgebonden zijn. Dit betekent dat vergroting van de ruimte voor vrouwen om eerder kinderen te kunnen krijgen (door het scheppen van betere mogelijkheden om kinderen en carrière te combineren) er toe zou kunnen leiden dat vrouwen andere afwegingen maken en het krijgen van kinderen minder lang uitstellen. De commissie komt daar hieronder (sub e) nog op terug.

c. Vitrificatie om niet-medische redenen is disproportioneel, gelet op onzekerheid over risico's voor het kind

In de tweede variant van het 'ontbrekende noodzaak' argument gaat het opnieuw om de (dis)proportionaliteit van de ingreep, maar nu in het licht van mogelijke risico's voor het kind. Zou vitrificatie van eicellen met het oog op fertiliteitspreservatie, in ieder geval zolang over de veiligheid van voortplanting met gevitricideerde eicellen nog onvoldoende zekerheid bestaat, niet beperkt moeten blijven tot strikt medische indicaties? De redenering is dat een evident reproductief belang van de vrouw (noodzaak) in voldoende mate tegen de nog bestaande, theoretische veiligheidsrisico's voor het nageslacht kan opwegen, maar dat dit niet het geval is als eicellen worden gevitricideerd bij vrouwen die nog prima in staat zijn langs natuurlijke weg kinderen te krijgen. Hierbij moet echter worden bedacht dat mogelijke risico's voor het nageslacht pas relevant worden in fase 2, bij een eventueel verzoek om reproductief gebruik van de bewaarde eicellen. En in die fase geldt dat ieder dergelijk verzoek door een paar waarvan de vrouw geen functionele eicelvoorraad meer heeft (tot de grens van 45 jaar) een medische indicatie voor hulp bij voortplanting oplevert, wat ook de oorspronkelijke reden mag zijn geweest voor het laten vitrificeren van de eicellen. In de gepresenteerde casuïstiek geldt dit dus ook voor situatie I tot K. Als na verlies van de natuurlijke vruchtbaarheid voortplanting met gevitricideerde eicellen bij mevrouw A tot (de dochter van) mevrouw H niet bij voorbaat disproportioneel is, moet dat dus ook de conclusie zijn voor I, J en K. Is het argument daarmee weerlegd? Gaat het er niet om dat als op het moment van vitrificatie (fase 1) geen sprake is van een evidente noodzaak, het niet verantwoord is om, zolang de veiligheid voor het nageslacht nog onvoldoende vaststaat, mee te werken aan het ontstaan van een situatie (fase 2) waarin straks gekozen zal worden voor voortplanting met gevitricideerde eicellen? Dat voert de discussie terug naar de eerdere bespreking van de noodzaak van bewaren om medische en niet-medische

redenen en de conclusie dat die notie in ieder geval niet uitsluitend gereserveerd kan worden voor gevallen in de eerste categorie. In dat verband lijken gevallen als die van mevrouw J en K (persoonlijke redenen voor uitstel kinderwens) dan vervolgens opnieuw de meeste vragen op te roepen. Nu het gaat om de proportionaliteit van vitrificeren in het licht van mogelijke risico's voor het toekomstige kind (en niet meer alleen om de verhouding van voor- en nadelen voor de vrouw zelf), valt misschien te verdedigen dat verzoeken om vitrificatie van normaal vruchtbare paren moeten worden afgewezen? Althans voorlopig, zolang nog niet meer bekend is over de veiligheid van voortplanting met gevitricificeerde eicellen? Zou men, zolang om die reden sprake is van een nog experimentele techniek, vitrificatie om niet-medische redenen niet moeten beperken tot gevallen als die van mevrouw I, waarin de tijdige vervulling van een actuele kinderwens door een externe factor (ontbreken partner) dreigt te worden verhinderd? Die stelling gaat er echter aan voorbij dat bij vitrificatie van eicellen als fertiliteitspreservatie, tussen fase 1 en 2 een tijdsverloop van een aantal jaren ligt waarin meer bekend zal worden over de veiligheid van voortplanting met gevitricificeerde eicellen. Mevrouw J en K kunnen terecht opwerpen dat het niet aangaat hun verzoek af te wijzen op grond van overwegingen die mogelijk niet meer aan de orde zijn op het moment dat zij (wellicht over vele jaren) van een voor hen opgeslagen eicelreserve gebruik zouden willen maken. Mocht in die periode blijken dat voortplanting met gevitricificeerde eicellen onverantwoord is, dan moet daar uiteraard van worden afgezien, maar dat geldt dan voor iedereen voor wie een dergelijke reserve is aangelegd.

d. Vitrificatie om niet-medische redenen leidt tot zwangerschap op hogere leeftijd en betekent dat kinderen moeten opgroeien bij al oudere ouders

Omdat vitrificatie van eicellen om niet-medische redenen is gericht op het mogelijk maken van voortplanting na verlies van de natuurlijke vruchtbaarheid, zal deze toepassing, bij reproductief gebruik, leiden tot de geboorte van kinderen bij relatief oude moeders. In de recente discussie naar aanleiding van het voornemen om met bewaren van eicellen om niet-medische redenen te beginnen, is vooral naar dit aspect de aandacht uitgegaan. De commissie ziet in dit bezwaar geen reden om deze toepassing te verwerpen, maar wel aanleiding voor het stellen van een leeftijdsgrens voor eventueel reproductief gebruik van (om welke reden dan ook) gevitricificeerde eicellen. Bij het stellen van die grens moet zowel worden gekeken naar bij zwangerschap op hogere leeftijd toegenomen risico's voor de vrouw als naar het belang van het kind bij het hebben van een moeder die nog in staat is hem of haar tot aan de volwassenheid te begeleiden. Omdat diezelfde overwegingen ten grondslag liggen aan de geldende leeftijdsgrens van 45 jaar voor IVF met donoreicellen, ligt het voor de hand daar bij aan te sluiten. Het betekent dat het mevrouw K en haar partner mogelijk niet meer zal lukken het door hen gewenste gezin van twee kinderen te krijgen. Hoewel discussie mogelijk is over de vraag of genoemde overwegingen (ook gelet op het uitgangspunt dat de reproductieve vrijheid van mensen niet zonder goede redenen mag worden ingeperkt) niet ook tot een hogere grens zou kunnen leiden, vindt de commissie het op dit moment niet opportuun daar voor te pleiten.

e. Vitrificatie om niet-medische redenen heeft ongewenste maatschappelijke gevolgen

Een volgend argument tegen vitrificatie om niet-medische redenen is dat toestaan daarvan de maatschappelijke inspanningen om vrouwen juist eerder kinderen te laten krijgen, kan ondermijnen. De boodschap zou immers kunnen zijn dat vitrificeren van eicellen een simpele oplossing is die het mogelijk maakt het krijgen van kinderen nog langer uit te stellen dan nu door veel paren al gebeurt. Die boodschap is ongewenst, in de eerste plaats omdat die zou leiden tot valse geruststelling en er aan voorbijgaat dat vrouwen die kinderen willen krijgen de grootste kans op vervulling van die wens hebben als ze dat langs natuurlijke weg doen en daar op tijd mee beginnen. En in de tweede plaats omdat uitstel van kinderwens leidt tot maatschappelijke kosten als gevolg van een groter beroep op medische technologie. Dat is nu al het geval en bij vitrificeren van eicellen zal dat beroep alleen nog maar groter worden. Vitrificeren van eicellen, zo kan worden betoogd, is een vorm van medicalisering: het vinden van een medische oplossing voor wat uiteindelijk moet worden gezien als een maatschappelijk probleem. Namelijk dat de samenleving nog altijd zo is ingericht dat het voor vele vrouwen niet gemakkelijk is om een eventuele kinderwens op tijd te vervullen. Aanvaarding van vitrificatie om niet-medische redenen kan leiden tot minder maatschappelijke en politieke aandacht voor het belang van in dat verband noodzakelijke maatregelen en voorzieningen. Zo kan de druk op vrouwen om hun kinderwens uit te stellen nog weer groter worden dan nu al het geval is.

De commissie ziet dit alles als een reëel gevaar. Zij denkt echter niet dat het een reden kan zijn om vitrificatie van eicellen om niet-medische redenen categorisch af te wijzen. Om te beginnen zullen niet alle mogelijke verzoeken daartoe te maken hebben met problemen van vrouwen om kinderen en carrière te combineren. Dat geldt voor mevrouw K, maar niet voor mevrouw I, en J. En voor zover het daar wel om gaat, zijn degenen die nu in de knel komen niet geholpen met het vergezicht van maatschappelijke verandering. Voor hen komt die zeker te laat. Om ongewenste maatschappelijke effecten te voorkomen bepleit de commissie vooral de omgekeerde boodschap te blijven benadrukken. Vitrificatie van eicellen moet niet worden gepresenteerd als een simpel recept voor onbeperkte vruchtbaarheid, maar als het aanleggen van een noodrantsoen voor vrouwen die om welke reden dan ook voorzien dat zij met hun kinderwens in de knel van de tijd terecht kunnen te komen. Er is geen reden waarom het toelaten van die mogelijkheid niet zou kunnen samengaan

met verdere inspanningen gericht op het stimuleren van het tijdig krijgen van kinderen.

Hier moet worden ingezien dat afwegingen van vrouwen om het krijgen van kinderen al dan niet uit te stellen zich afspelen in een maatschappelijke context waarin kinderen en carrière moeilijk te combineren zijn en de kosten van kinderen (vermindering van carrière kansen, daling van inkomsten en latere pensioenuitkeringen vooral door vrouwen gedragen worden (Brinkgreve en Te Velde, 2006)). Veranderingen hierin - in de structuur van collectieve houdingen en arrangementen- zullen maken dat ook de afwegingen van vrouwen anders uit zullen vallen. Als de maatschappelijke en financiële druk tot uitstel van kinderen vermindert, zal dat meer ruimte geven om eerder kinderen te krijgen, waarmee wellicht ook het beroep op IVF en vitrificatie van eicellen zal afnemen.

f. Vitrificatie van eicellen om niet-medische redenen is alleen weggelegd voor wie het kan betalen

Als vitrificatie van eicellen (fase 1) om niet-medische redenen niet voor vergoeding uit de collectieve middelen in aanmerking komt, zullen mensen het zelf moeten betalen. Gelet op de kosten van de daarvoor noodzakelijke hormoonstimulatie voor vaak meerdere cycli is wel duidelijk dat alleen mensen met voldoende geld zich dat zullen kunnen veroorloven. Dat zou als oneerlijk kunnen worden opgevat. De commissie ziet daarin geen reden om toepassing om niet-medische redenen te verwerpen. Die redenering wordt immers ook niet gevolgd als het gaat om andere niet-medisch noodzakelijke ingrepen, bijvoorbeeld op het gebied van de esthetische chirurgie. Dat daarvoor geen beroep kan worden gedaan op de solidariteit van het zorgverzekeringsstelsel, betekent niet dat dergelijke ingrepen niet beschikbaar mogen zijn voor wie het kan betalen.

Conclusie

De commissie beschouwt vitrificatie van eicellen als belangrijke nieuwe ontwikkeling die de mogelijkheden voor hulp bij voortplanting kan verbeteren en vergroten. Toepassing met het oog op fertiliteitspreservatie gaat gepaard met extra risico's en belasting voor de vrouw, maar die lijken niet van dien aard te zijn dat ze deze procedure bij voorbaat onverantwoord maken. Zolang over de veiligheid voor de langs deze weg te verwekken kinderen nog onvoldoende bekend is, vindt de commissie wel dat de techniek als experimenteel moet worden beschouwd en alleen mag worden aangeboden in de context van wetenschappelijk onderzoek gericht op het verkrijgen van nadere gegevens. De commissie beschouwt toepassing in de context van een geïndiceerde IVF behandeling en fertiliteitspreservatie met het oog op dreigend prematuur vruchtbaarheidsverlies als legitieme medische redenen voor vitrificatie van eicellen. Vitrificatie om niet-medische redenen vindt zij niet bij voorbaat onaanvaardbaar. In fase 2 (verzoek tot reproductief gebruik van gevitricificeerde eicellen) is het onderscheid tussen medische en niet-medische redenen niet meer aan de orde. Er is geen reden om een verzoek om IVF met eigen gevitricificeerde eicellen anders te behandelen wanneer het gaat om een vrouw die destijds om een niet-medische reden voor vitrificatie heeft gekozen. In fase 2 is wel de vraag of, gelet op de actuele stand van de wetenschap, IVF met gevitricificeerde eicellen wel of niet als voldoende veilig kan worden beschouwd. Tot slot concludeert de commissie dat de maatschappelijke en financiële druk tot uitstel van kinderen moet verminderen. Daardoor zal meer ruimte komen om eerder kinderen te krijgen.

Voorwaarden voor verantwoorde toepassing

De commissie beschouwt vitrificatie van eicellen en het gebruik ervan als experimenteel. Het mag alleen worden aangeboden in de context van wetenschappelijk onderzoek gericht op het verkrijgen van nadere gegevens. Voor de twee fases gelden de volgende voorwaarden voor verantwoorde toepassing:

Fase 1 (verkrijgen en opslaan)

Adequate voorlichting aan vrouwen met een verzoek tot vitrificatie van eicellen moet gebaseerd zijn op de verwachte eicelopbrengst per IVF behandeling en het percentage levend geboren kinderen per opgewarmde eicel. Deze gegevens dienen verzameld te worden voor verschillende leeftijden en voor vrouwen met verschillende uitkomsten van ovariële reservetesten, zodat vrouwen weloverwogen keuzes kunnen maken op basis van zwangerschapskansen die zoveel mogelijk geïndividualiseerd zijn.

Vrouwen die verzoeken om vitrificatie van eicellen moeten worden gewezen op het nog experimentele karakter van deze techniek en de redenen daarvoor, en moeten worden gewezen op de voors en tegens van alternatieve mogelijkheden, zoals invriezen van embryo's en invriezen van ovariumweefsel (zie ook de CBO richtlijn *Cryopreservatie van ovariumweefsel*). Vrouwen moeten er ook op worden gewezen dat zolang sprake is van een nog experimentele techniek, het beschikken over gevitricificeerde eicellen niet vanzelfsprekend betekent dat men die daadwerkelijk voor voortplanting zal kunnen gebruiken. Dat zal mede er van afhangen of de gegevens over de gezondheid van de kinderen geruststellend blijven.

Verzoeken om fertiliteitspreservatie om niet-medische redenen mogen alleen worden ingewilligd na

zorgvuldige counseling en marginale toetsing van de hulpvraag. De arts moet ervan overtuigd zijn dat het verzoek berust op voor de vrouw zwaarwegende redenen die tijdige voortplanting in de weg (kunnen) staan en dat zij zich daarbij niet heeft laten leiden door onterechte verwachtingen over de kans op succesvol toekomstig gebruik van gevitricificeerde eicellen. Van een arts die zich onvoldoende in de afweging van de vrouw kan inleven, kan niet worden verwacht dat hij of zij op een dergelijk verzoek ingaat. De commissie meent dat deze toetsing kan plaatsvinden door de behandelend arts. Wel vindt zij het gewenst dat deze in voorkomende gevallen een beroep kan doen op een multidisciplinaire groep waarin behalve een andere arts ook andere professionals vertegenwoordigd zijn, waaronder in ieder geval een psychosociale professional en mogelijk een ethicus. In de counseling moet benadrukt worden dat vitrificatie van eicellen niet meer betekent dan het open houden van een kans op voortplanting na verlies van de natuurlijke vruchtbaarheid en dat vrouwen die niet kinderloos willen blijven er verstandig aan doen om het krijgen van kinderen niet nodeloos uit te stellen.

De commissie is geen voorstander van een minimum leeftijdsgrens voor het verkrijgen en opslaan van eicellen. Maar een lage leeftijd kan wel een rol spelen in de hierboven beschreven marginale toetsing. Het verkrijgen en opslaan van eicellen (fase 1) dient alleen plaats te vinden in een centrum met vergunning voor IVF, omdat deze fase een nauwe relatie heeft met fase 2. Immers, het verkrijgen en opslaan van eicellen wordt gedaan met het oog op het mogelijk gebruik ervan op een later tijdstip en daarvoor zal IVF nodig zijn. Bovendien bevordert deze beperking de bundeling van expertise, hetgeen wenselijk is bij deze nieuwe, nog experimentele techniek.

Tot slot adviseert de commissie de beroepsgroep om een modelovereenkomst op te stellen voor in bewaring nemen van gevitricificeerde eicellen, net als is gedaan voor cryopreservatie van embryo's.

Fase 2 (gebruiken)

Het gebruiken van gevitricificeerde eicellen dient vooralsnog uitsluitend plaats te vinden in de context van wetenschappelijk onderzoek, gericht op het verkrijgen van nadere gegevens over de effectiviteit en veiligheid voor vooral het kind. Gedegen follow-up van na vitrificatie van eicellen geboren kinderen is dan ook een voorwaarde.

Voor reproductief gebruik van gevitricificeerde eicellen geldt de bestaande, binnen de beroepsgroep aanvaarde leeftijdsgrens van IVF bij eiceldonatie. Dit betekent dat IVF met eigen gevitricificeerde eicellen mogelijk is zolang de vrouw de leeftijd van 45 jaar nog niet heeft bereikt.

Aanbevelingen voor onderzoek

De commissie vindt het gewenst dat naast het hierboven als voorwaarde voor toepassing genoemde onderzoek, nader wetenschappelijk onderzoek plaatsvindt naar:

- de psychosociale aspecten van vitrificatie van eicellen als vorm van fertiliteitspreservatie (motieven, besluitvorming, betekenisverlening)
- het daadwerkelijk gebruik van om welke redenen dan ook ingevroren eicellen (aantallen, motieven, besluitvorming).
- de effectiviteit van vitrificatie van eicellen t.o.v. vitrificatie of cryopreservatie van embryo's in IVF/ICSI en eiceldonatie programma's.

Literatuur

Brinkgreve C, te Velde E.. Wie wil er nog moeder worden? Uitgeverij Augustus, Amsterdam 2006.

Borini A, Coticchio G. The efficacy and safety of human oocyte cryopreservation by slow cooling. Semin Reprod Med. 2009 27:443-9.

Cao YX, Xing Q, Li L, Cong L, Zhang ZG, Wei ZL, Zhou P. Comparison of survival and embryonic development in human oocytes cryopreserved by slow-freezing and vitrification. Fertil Steril 2009,92:1306-11.

CBO. Richtlijn 'Cryopreservatie van Ovariumweefsel'. Utrecht: CBO, 2007.

Chian RC, Huang JY, Tan SL, Lucena E, Saa A, Rojas A, Ruvalcaba Castellón LA, García Amador MI, Montoya Sarmiento JE. Obstetric and perinatal outcome in 200 infants conceived from vitrified oocytes. Reprod Biomed Online. 2008 May;16(5):608-10.

Cobo A, Kuwayama M, Pérez S, Ruiz A, Pellicer A, Remohi J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by Cryotop method. *Fertil Steril* 2008;89:1657-64.

Dessolle L, de Larouzière V, Ravel C, Berthaut I, Antoine JM, Mandelbaum J. [Slow freezing and vitrification of human mature and immature oocytes]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2009 37:712-9.

Dondorp WJ, De Wert GM. Fertility preservation for healthy women: ethical aspects. *Hum Reprod*. 2009 Aug;24(8):1779-85.

Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients, *Fertil Steril* 2005;83:1622-1628.

Gezondheidsraad.'Vruchtbaarheidsverzekering': medische en niet-medische redenen. In: *Signalering ethiek en gezondheid 2004*. Den Haag: Gezondheidsraad 2004: 11-29 (Publ nummer 2004/12).

Goold I, Savulescu J. In favour of freezing eggs for non-medical reasons. *Bioethics* 2009; 23: 47-58.

Homburg R, Van der Veen F, Silber SJ. Oocyte vitrification - Women's emancipation set in stone. *Fertil Steril* 2009;91:1319-1320.

Kuleshova L, Gianaroli L, Magli C, Ferraretti A, Trounson A. Birth following vitrification of a small number of human oocytes: a case report. *Hum Reprod* 1999;14:3077-9.

Lee S, Schover I. and Partridge A. et al., American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients, *J Clin Oncol* 2006; 24: p. 2917.

Lucena E , Patricia D, Lucena C, et.al. Successful ongoing pregnancies after vitrification of oocytes. *Fertil Steril* 2006; 85:108-11.

Nagy ZP, Chang CC, Shapiro DB, Bernal DP, Kort HI, Vajta G. The efficacy and safety of human oocyte vitrification. *Semin Reprod Med*. 2009;27:450-5.

Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online*. 2009 Jun;18(6):769-76.

Oktay K, Pelin A, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006;86:70-80.
Rienzi L, Romano S, Albricci L, Maggiulli R, Capalbo A, Baroni E, Colamaria S, Sapienza F, Ubaldi F. Embryo development of fresh versus vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. *Hum Reprod* 2010;25:66-73.

Royal College of Physicians, Royal college of radiologists, royal college of obstetricians and gynaecologists. The effects of cancer treatment on reproductive functions. Guidance on management. Report of a working party Available at:
<http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/effects-cancer-treatment-reproductive-function-guidance-management> (2007).

Smith GD, Serafini PC, Fioravanti J, Yadid I, Coslovsky M, Hassun P, Alegretti JR, Motta EL. Prospective randomized comparison of human oocyte cryopreservation with slow-rate freezing or vitrification. *Fertil Steril* 2010 Feb 18. [Epub ahead of print]

Schutte JM, Steegers EAP, Schuitemaker NEW, Santema JG, de Boer K, Pel NM, Vermeulen G, Visser W, van Roosmalen J, the Netherlands Maternal Mortality Committee. Rise in maternal mortality in the Netherlands. *BJOG* 2009;DOI:10.1111/j.1471-0528.2009.02382.x.

Tao T, Zhang W, Del Valle A. Human oocyte cryopreservation. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21:247-52.
Venn A, Hemminki E, Watson L, Bruinsma F, Healy D. Mortality in a cohort of IVF patients. *Hum Reprod* 2001;16:2691-6.

Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Bergh C, Aittomäki K, Hazekamp J, Nygren KG, Selbing A, Loft A. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum Reprod* 2009;24:2158-72.

Colofon

© 2010 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Dit addendum is ontwikkeld door de Koepel Kwaliteit NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, is vastgesteld in de 603e ledenvergadering d.d. 4 juni 2010. Dit addendum is opgesteld door Prof dr. C. Brinkgreve, Dr. W.J. Dondorp, Prof. dr. M.J. Heineman, Prof. dr. J.A.M. Kremer, Prof. dr. J.A. Land, Prof. dr. J.S.E. Laven, Dr. S.M. Weima.

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders, standpunten of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders, standpunten of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).

De geldigheid eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.
Dagtekening 4 juni 2010

NVOG
Postbus 20075
3502 LB Utrecht
www.nvog.nl/

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).