



# Het invriezen van embryo's in het CRG-Brugge-Kortrijk: een succesverhaal

dr. Arne van de Vijver // diensthoofd Fertiliteit CRG-Brugge-Kortrijk

*Cryopreservatie of het invriezen van embryo's zit de laatste jaren in de lift. Embryo's invriezen na een in vitrofertilisatiecyclus gebeurt steeds vaker: om het risico op ovarieel hyperstimulatiesyndroom te minimaliseren en om het aantal tweelingen bij fertiliteitsbehandelingen te beperken. Het Centrum Reproductieve Geneeskunde (CRG)-Brugge-Kortrijk kan voor het invriezen, ontdooien en terugplaatsen van ingevroren embryo's zeer mooie zwangerschapsresultaten voorleggen, die de laatste jaren systematisch boven het Belgische gemiddelde liggen.*

## VERMINDERDE VRUCHTBAARHEID

Als koppels na een jaar onbeschermde seksueel contact niet zwanger zijn, volgt meestal een verwijzing voor verdere behandeling. Deze kan bestaan uit reproductieve heekunde, ovulatie-inductie, intra-uteriene inseminatie, in vitrofertilisatie (IVF) of intracytoplasmatische spermajunctie (ICSI). In 1978 werd de eerste baby geboren na een IVF-behandeling (Louise Brown). Sindsdien zijn de verschillende vruchtbaarheidstechnieken sterk verbeterd en is ook het aantal behandelingen enorm toegenomen. Momenteel wordt 1 - 4 % van de kinderen in Europa geboren na een geassisteerde vruchtbaarheidsbehandeling.

Tijdens een IVF- of ICSI-behandeling vormt hormonale stimulatie van de patiënte de eerste stap. Daardoor groeien meerdere

follikels op de eierstokken. Eicellen worden uit de follikels geprikt, om deze daarna in het labo te bevruchten. Na enkele dagen ontstaan hieruit een of meerdere embryo's. Meestal wordt één embryo onmiddellijk teruggeplaatst in de baarmoeder. In België is sinds 2003 zelfs in de wetgeving opgenomen dat bij de eerste en tweede IVF- of ICSI-behandeling onder de leeftijd van 36 jaar de transfer van meer dan één embryo per keer niet toegestaan is. De invoering van deze regel gebeurde, met succes, om het aantal tweelingen te beperken. Meerlingzwangerschappen eindigen immers vaak in een vroeggeboorte. Dit brengt veel medische kosten en complicaties voor de kinderen met zich mee. Om ook het risico op een ovarieel hyperstimulatiesyndroom te vermijden, worden na een stimulatie vaak alle embryo's ingevroren. Dit heeft het aantal opnames voor deze mogelijk ernstige aandoening de laatste jaren sterk gereduceerd.

## CRYOPRESERVATIE OF HET INVRIEZEN VAN EMBRYO'S

De embryo's invriezen doet het CRG-Brugge-Kortrijk in het fertiliteitslabo op campus Sint-Jan van het AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV. Bij het invriezen worden embryo's op zeer lage temperatuur bewaard, zonder dat ze hun levensvatbaarheid verliezen bij het ontdooien. Celschade kan echter wel optreden door ijskristalvorming of de toxiciteit van de gebruikte producten bij

dergelijke procedures. In 1984 werd de eerste baby geboren na het ontdooien en terugplaatsen van zo'n embryo. De invriestechnieken werden sindsdien steeds performanter. Door de ontwikkeling van de vitrificatie, een zeer snelle (15.000 tot 30.000 °C/min) koeling van het embryo tot -196 °C, kon de overleving na dooi stijgen tot 95 % ten opzichte van de oudere techniek van slow freezing. Daarbij bedroeg de overleving slechts 50 %.

Hoewel de vooruitgang binnen de labotechnieken voor een duidelijk verbeterde overleving na dooi heeft gezorgd, blijft een optimale synchronisatie tussen de ontwikkeling van het endometrium en het embryo essentieel voor een succesvolle implantatie.

## TERUGPLAATSING OF TRANSFER VAN EEN INGEVROREN EN ONTDOOID EMBRYO

Eens het embryo ontdooit is, dient terugplaatsing in de baarmoeder op het juiste moment te gebeuren. Het baarmoederslijmvlies moet 'receptief' zijn om het embryo te laten implanteren. Tot op heden is er nog veel discussie of deze terugplaatsing best binnen een natuurlijke cyclus of een artificiële cyclus gebeurt en wat de optimale dagen zijn voor de terugplaatsing van deze ontdooidde embryo's.

In een natuurlijke cyclus controleren de hormonen die de eierstokken produceren de ontwikkeling van het baarmoederslijmvlies.

◀ Door de ontwikkeling van de vitrificatie, kon de overleving na dooi stijgen tot 95 % ten opzichte van de oudere techniek van slow freezing.

Deze hormonale signalen wijzigen naargelang van het moment in de cyclus. Ze stimuleren het baarmoederslijmvlies om dikker te worden (oestrogeeneffect) en zich dan om te bouwen naar een receptieve status (progesteroneffect). Een succesvolle zwangerschapsinductie bij een vrouw met vroegtijdige menopauze maakte in het verleden al duidelijk dat het mogelijk is om een natuurlijke cyclus na te bootsen door oestrogenen en progesteron toe te dienen om een receptief endometrium te creëren. Dit noemt men een artificiële cyclus. Tot nu is er binnen de wetenschappelijke wereld geen consensus over wat nu de beste voorbereiding is van het endometrium om de kans op zwangerschap zo hoog mogelijk te maken.

#### VERLOSKUNDIGE EN NEONATALE UITKOMSTEN

De verloskundige en neonatale uitkomst na de transfer van een ingevroren en ontdooid embryo blijkt zeer geruststellend.

Ten opzichte van kinderen die geboren werden na een 'verse' embryo transfer is het geboortegewicht van kinderen na een terugplaatsing van een ingevroren en ontdooid embryo zelfs iets hoger.

#### STIJGENDE AANTALLEN EN HOGE SLAAGKANSSEN

Momenteel wordt bij geassisteerde vruchtbaarheidsbehandelingen in België 1 kind op de 3 geboren na een frozen-embryo transfer. Ook in het CRG-Brugge-Kortrijk treedt bijna 1 op de 2 bevallingen op na een frozen-embryo transfer. Opvallend hierbij is dat het CRG-Brugge-Kortrijk voor deze procedure heel hoge slaagkansen kan aanbieden, die de laatste jaren blijvend boven het nationale gemiddelde in België liggen. Dit kan enkel mits een zeer goed werkend laboratorium en de uitstekende samenwerking tussen de kliniek en het labo. Het CRG-Brugge-Kortrijk hoopt dan ook zijn technieken nog verder te kunnen verbeteren door nieuwe technologieën vlot te implementeren.



Meer info beschikbaar in de azlink-app



#### AUTEUR



#### dr. Arne van de Vijver

diensthooft Fertilititeit CRG-Brugge-Kortrijk campus Sint-Jan

Op dinsdag 27 juni 2017 verdedigde dr. Arne van de Vijver, diensthooft Fertilititeit van het CRG-Brugge-Kortrijk, zijn doctoraal proefschrift met als titel 'Optimization of frozen-thawed embryo transfer protocols' aan de Vrije Universiteit Brussel. In dit proefschrift onderzocht hij een aantal bestaande transferprotocols van ingevroren en ontdooid embryo's in een poging deze te optimaliseren.

## MEDICAL MYSTERY

### Oplossing

## Als huidletsels wijzen op dieperliggende problemen

CT-grafisch passen de longcysten niet direct bij emfyseem, cystische bronchiectasieën of longfibrose, maar wordt aan een diffuse cystische longaandoening gedacht.

Gezien de typische huidletsels (ook bij andere familieleden), met name fibrofolliculomen, en het CT-grafisch aspect van de longcysten gaat het idee uit naar het Birt-Hogg-Dubé-syndroom. Aanvullend genetisch onderzoek kan deze diagnose ook bevestigen.

Het Birt-Hogg-Dubé-syndroom is een autosomaal dominante aandoening op basis van een loss-of-function-mutatie in het FLCN-gen (folliculine). Dit syndroom is ondertussen beschreven in meer dan 600 families, maar de aandoening wordt qua prevalentie wellicht onderschat.

Klassiek manifesteert dit syndroom zich met een hoge penetrantie ter hoogte van de longen, de nieren en de huid. Er is wel sprake van een sterke fenotypische variabiliteit, ook binnen een familie.

De benigne fibrofolliculomen verschijnen meestal vanaf de leeftijd van 20 jaar onder de vorm van witachtige papels in talgrijke zones, zoals perinasaal, in het gelaat en in de bovenste thoraxhelft. Een tiental jaren later ontstaan dan de longcysten, die meestal asymptomatisch blijven tot het optreden van een pneumothorax (bij een derde van de patiënten). Deze cysten zijn diffuus gelokaliseerd over de longkwabben, maar predominant basaal en subpleuraal. De meest gevreesde manifestatie van het Birt-Hogg-Dubé-syndroom is echter het optreden van niertumoren, meestal vanaf de leeftijd van 50 jaar. Typerend is de bilaterale en multifocale presentatie van deze solide tumoren (chromofoob-oncocyetisch type), die meestal een vrij indolent verloop kennen.

Indien ze esthetisch storend zijn, is het mogelijk om de fibrofolliculomen te behandelen met bijvoorbeeld laser of elektrocoagulatie. Regelmatige screening naar niertumoren aan de hand van een MRI abdomen is aangewezen. In geval van niertumoren geniet, zo mogelijk,

niersparende heelkunde de voorkeur. De longcysten behoeven meestal geen therapie, maar gezien de hoge recidiefkans na een eerste spontane pneumothorax is een pleurodese/pleurectomie wel aangeraden. Bij afwezigheid van klachten is vliegen in principe geen probleem, (scuba) duiken is gecontra-indiceerd.

Het Birt-Hogg-Dubé-syndroom blijft een zeldzame diagnose, maar dient bij een primaire spontane pneumothorax in het achterhoofd te worden gehouden, zeker bij een positieve persoonlijke en/of familiale anamnese voor folliculomen, niertumoren of pneumothorax. De typerende huidletsels kunnen daarbij de aanzet geven tot een definitieve diagnose.

#### MEER INFORMATIE:

dr. Lander Van Acker (ASO)  
dr. Veerle Ringoet

dienst Longziekten  
campus Sint-Jan