



Jan Palfijn
ALGEMEEN ZIEKENHUIS
GENT
AUTONOME VERZORGINGSINSTELLING

speciale editie 2012

medisch informatiemagazine
periodieke uitgave - nr. 14

informatiemagazine

Palfijn.nieuws

speciale editie: IVF

Professor dr. Paul Devroey treedt toe tot Fertiliteitscentrum AZ Jan Palfijn Gent AV

Het Fertiliteitscentrum van het Gentse Jan Palfijnziekenhuis blijft zich engageren om haar patiënten te omringen met de beste zorgen en meest vooruitstrevende technieken. Initiatiefnemers dr. Wim Decler en dr. Kaan Osmanagaoglu konden hun team sinds begin dit jaar versterken met de kennis van professor Devroey, een wereldautoriteit op het vlak van fertiliteitsbehandelingen. Met zijn komst kan het centrum haar drie topprioriteiten verder uitbouwen: een patiëntgeoriënteerde omkadering, het streven naar een volstrekt veilige behandeling voor moeder en kind en het blijven vertolken van een voortrekkersrol op het vlak van onderzoek. We schotelden professor Devroey enkele vragen over zijn persoon, zijn keuze voor het AZ Jan Palfijn Gent AV en zijn persoonlijke ambitie voor.

► blz. 2



'De ethische grenzen van de fertiliteitstherapie'
symposium - donderdag 15 maart 2012 - meer informatie en inschrijvingen: zie achterzijde

Professor, uw komst betekent een mooie versterking. Vanwaar de keuze voor Jan Palfijn?

'Die keuze maak je niet zomaar, maar in dit land bereiken academici hun pensioengerechtigde leeftijd op 65 jaar. Het was dus tijd om de fakkel als hoofd van het Centrum voor Reproductieve Geneeskunde aan het UZ Brussel door te geven. Op dat moment stel je jezelf de vraag: wat nu? Ofwel stop je effectief, wat ik mij maar moeilijk kan voorstellen. Ofwel ga je verder met je passie, met je kennis. Voor mij is dat het onvruchtbaarheidsvraagstuk en in het bijzonder het opzetten en begeleiden van onderzoek rond die problematiek. Het is juist dat specifieke onderzoeksluik dat men binnen het Jan Palfijnziekenhuis verder wenst uit te bouwen. Je zou kunnen stellen dat hun wens en mijn passie mooi op elkaar aansloten.'

Een keuze voor een universitair centrum zou misschien meer voor de hand hebben gelegen?

'Ja, dat is waar. Maar het wordt voor ons nu net de uitdaging om iets nieuw op te starten en onze eigen accenten te leggen. Universitaire centra hebben in de regel ook eerder grote onderzoeksprojecten lopen. Je eigen visie en persoonlijke bijdrage is daar per definitie veel minder uitgesproken.'

'Mijn ambitie is het invoeren van een totaal risicoloos behandelingsstelsel met een specifieke focus op het hormonale aspect.'

Mogen we veronderstellen dat onderzoeken binnen het IVF-centrum uw stempel zullen dragen?

'Sommige wel natuurlijk, absoluut. Het ligt niet in mijn karakter om mijn persoonlijke visie op te dringen bij collega's. Maar in de praktijk zal mijn verworven kennis en ervaring misschien wel sneller de aanleiding



VOORWOORD

De directie en het beheer van het Jan Palfijnziekenhuis zijn bijzonder trots om prof. dr. Paul Devroey te verwelkomen binnen de muren van ons fertiliteitscentrum. Het is uiteraard volledig overbodig om u de persoon van professor Devroey voor te stellen. Alleen al de laatste weken werd hij vereerd met de Christal Award in Moskou en de Patrick Steptoe Award in Leeds. Daarnaast werd hij onlangs uitgenodigd als hoogleraar aan de Dubrovnik-universiteit, geaffilieerd met Harvard.

Het IVF-centrum van het AZ Jan Palfijn Gent AV is sinds meer dan 15 jaar één van de snelst evoluerende en groeiende afdelingen van ons ziekenhuis en kan met recht en reden aanspraak maken op een ver over de grenzen van het Gentse ommeland reikende uitstraling. De komst van professor Devroey zal hier ongetwijfeld nog in bijzondere mate toe bijdragen. Uit gesprekken met de leidende artsen van het centrum maken we op dat de 3 leidmotieven van het vernieuwde centrum zijn: patient centered care, innovatie en veiligheid. In dit kader wordt ook het 'Center for Reproductive Research Jan Palfijn Gent' opgericht onder dewelke een aantal klinische studies opgestart en gecoördineerd worden. We gaan ervan uit dat het Fertiliteitscentrum van het Jan Palfijn ziekenhuis door de inspirerende invloed van professor Devroey nog verder zal ontwikkelen tot één van de leidende centra in het land.

Geert Versnick, voorzitter

vormen van een onderzoeksvraag. Dat hoeft ook niet te verwonderen, mijn kennisgebied situeert zich nu eenmaal vooral binnen het onderzoeksluik. En er zijn vraagstukken genoeg die nog op een antwoord liggen te wachten.'

Welke vraagstukken bedoelt u dan juist?

'Mijn persoonlijke ambitie is om twee grote zaken te verwezenlijken. Enerzijds het invoeren van een totaal risicoloos behandelingsstelsel. Ik bedoel dit niet alleen binnen Jan Palfijn, maar als fundament voor alle centra in heel de wereld. En daar zijn wij met de nieuwe evolutie in de geneeskunde heel dicht bij. Daar gaan wij met het team van het Jan Palfijnziekenhuis zeker onderzoek naar doen. Anderzijds wil ik mij concentreren op de veiligheid van de kinderen. Ik doel hiermee op het proberen te reduceren van het aantal meerlingen. Naar mijn mening is het immers vooral het hormonale deel van de behandeling dat veiligheid mist tot op heden.'

Is uw rol binnen het centrum merkbaar verschillend van de rol van dr. Decler en dr. Osmanagaoglu?

'Voor een deel wel. U moet zich inbeelden dat het natuurlijk een samengaan is van verschillende invalshoeken. Het is die samenwerking, dat raakvlak dat essentieel is. Mijn input zal vooral gebeuren op het gebied van het structureren van de behandelings-schemata en dat naderhand in een onderzoeksvorm te gieten.'

Anders gesteld: uw collega's voeren een ingreep uit en u analyseert en suggereert verbeterpunten?'

'Verbeterpunten zou ik het zeker niet noemen. Mijn collega's hebben beiden zoveel ervaring, dat ik hen echt niet moet vertellen wat bij de gevoerde ingreep beter zou kunnen. Neen, mijn insteek is nagaan of er alternatieven mogelijk zijn. Dat is nu eenmaal eigen

aan onderzoek, voortdurend nieuwe horizons verkennen en die nadien ook in de praktijk brengen.'

'Onder meer op het vlak van de implantatiekansen van het embryo en het bewaren van eicellen mogen we merkbare evoluties verwachten.'

De vele internationale onderscheidingen die u de voorbije weken ontving, bevestigen uw reputatie als wereldautoriteit. Blijft u de band met het buitenland bewaren, nu u in Gent komt werken?

'Dat is zeker mijn voornemen. We leven nu eenmaal in een globale wereld en het vergaren van kennis gebeurt meer dan ooit mondiaal. Ik onderhoud daarom zeer actief contacten met diverse instituten. Zo ben ik nog hoogleraar aan de VUB en aan de universiteit te Utrecht. Verder ben ik pas benoemd aan de internationale universiteit van Dubrovnik. Het is volgens mij de enige manier om jezelf scherp te houden, mee te zijn met nieuwe evoluties. Me opsluiten in mijn eigen lokale, Vlaamse biotoop zou verstikkend werken. Kennis uitwisselen, kennis delen is uitermate belangrijk met het oog op vernieuwing.'

'Dat is zeker mijn voornemen. We leven nu eenmaal in een globale wereld en het vergaren van kennis gebeurt meer dan ooit mondiaal. Ik onderhoud daarom zeer actief contacten met diverse instituten. Zo ben ik nog hoogleraar aan de VUB en aan de universiteit te Utrecht. Verder ben ik pas benoemd aan de internationale universiteit van Dubrovnik. Het is volgens mij de enige manier om jezelf scherp te houden, mee te zijn met nieuwe evoluties. Me opsluiten in mijn eigen lokale, Vlaamse biotoop zou verstikkend werken. Kennis uitwisselen, kennis delen is uitermate belangrijk met het oog op vernieuwing.'

Een duidelijke drang naar innovatie. Wat ziet u in uw glazen bol voor de komende jaren?

'De toekomst voorspellen is altijd gevaarlijk, maar ik meen dat we bijvoorbeeld op het vlak van de

► blz. 4

implantatiekans van het embryo merkbare evoluties mogen verwachten. Hoe dat juist moet gebeuren, is nog niet met zekerheid te zeggen. Maar wij gaan daar zeker op werken. De technieken worden steeds minder invasief en worden ook veel veiliger. Denk hierbij maar aan het hyperstimulatiesyndroom, dat voorkomt bij 2% van de vrouwen die gestimuleerd worden. Dat zou in de toekomst totaal vermijdbaar kunnen worden. Ik denk ook aan evoluties op het gebied van bewaren van eicellen. De eicelbanken, zoals men dat noemt, die komen eraan. Ik heb nooit begrepen waarom daar zo'n polemieks rond bestaat. In naam van de gelijkheid tussen de seksen zou dat gewoon onaanvaardbaar zijn. Het is gewoon een zeer belangrijk gegeven, denk bijvoorbeeld maar aan de kindervens bij kankerpatiënten.

Dat brengt ons bij het ethische vraagstuk waar IVF-artsen vaak mee moeten omgaan...

Ik heb persoonlijk weinig negatieve connotaties bij de ethische implicaties van ons werk. Men moet altijd zeer goed stilstaan bij alle pro's en contra's en dan beslissen of men het doet of niet. Neem nu bijvoorbeeld de PGD, de pre-implantatie genetische diagnose. Hier maak je soms de keuze om een embryo met een bepaalde ziekte niet terug te plaatsen. Niemand verplicht je om dat te doen. En persoonlijk vind ik dat niemand je kan opleggen of je het al dan niet mag doen. Dat is de autonomie van de arts, dat is heel belangrijk. En de vraag stelt zich dan: wat als een bepaalde patiënte al twee zwangerschappen verloren heeft? Is het dan niet beter om, op basis van genetische redenen, slechts één embryo terug te plaatsen dat niet drager is van de ziekte? In Noorwegen is dat verboden, in Duitsland was het tot voor kort verboden. Is zo'n beslissing dan ethisch of onethisch? Ik denk dat het onethisch is van het niet te doen.'

Hartelijk dank voor dit gesprek. We horen vast nog veel van u en uw werk binnen Jan Palfijn.

30 jaar fertiliteitsbehandeling:

Toen in 1978 de eerste 'proefbuisbaby' op de wereld kwam, was die het gevolg van een bijzonder intensief pionierswerk van de heren Steptoe en Edwards. Een eicel werd buiten het moederlichaam bevrucht met de zaden van de vader. Eicellen buiten het moederlichaam halen was echter geen evidentie en gebeurde in die beginfase via een laparotomie. Dit hield meteen ook in dat de repetitiviteit van de behandeling beperkt bleef. Bovendien ging een IVF-poging (met een slaagkans van amper tien procent!) gepaard met een hospitalisatie van twee weken.

Een eerste beduidende verbetering vond plaats in de jaren tachtig met de invoering van de laparoscopie. Op die manier konden eicellen gewonnen worden via een heel wat minder agressieve behandeling. De openbuikoperatie ruimde plaats voor de kijkoperatie waarbij de eicellen geaspireerd werden via enkele kleine openingen van een paar millimeter in de buikwand. Dit had twee immense voordelen: ten eerste werd de invasiviteit voor de patiënte flink verminderd en ten tweede kreeg men het voordeel van de herhaalbaarheid. Zo kon bij een falen een tweede of een derde behandelingscyclus ingezet worden. Op die manier verhoogde de kans om uiteindelijk een kind te krijgen met een veelvoud. Bovendien werd de hospitalisatieduur per cyclus beperkt tot enkele dagen.

Begin de jaren negentig zag de vaginale echografie het licht. Meteen waren er spitsvondige gynaecologen die adaptertjes introduceerden voor die vaginaalsondes om aldus echografisch gestuurd een punctie te kunnen doorvoeren. De moderne follikelpunctie was een feit en opende onmiddellijk perspectieven naar een volledig ambulante opvolging van de fertiliteitspatiënte. De ingreep vond plaats onder lokale anesthesie of een lichte algemene sedatie. Deze werd trouwens later nog verfijnd door de intro-

patiëntvriendelijk, hoogtechnologisch en betere slaagkansen

ductie van *Diprivan*, een anaesthesieproduct met een halfwaardetijd van slechts twee minuten, waardoor een perfecte sedatie bereikt wordt, nagenoeg zonder nevenwerkingen.

Ondertussen was door de introductie van ICSI, TESE en MESA (door het team van professor Devroey in Brussel), het recruteringsgebied uitgebreid van de zuivere tubaire steriliteit naar de mannelijke onvruchtbaarheid. Inderdaad was het mogelijk geworden om via de directe injectie van één enkelvoudige zaadcel in de eicel een embryo te bekomen bij koppels waarvan de man extreem povere zaadcelkwaliteit had, of zelfs in situaties waarbij er helemaal geen zaadcellen in het ejaculaat aanwezig waren en waarbij dan de zaadcellen bekomen werden via een punctie van de epididymis of een biopt van de teelbal.



Dankzij de introductie van ICSI werd het mogelijk om een enkelvoudige zaadcel rechtstreeks in de eicel te injecteren. Hierdoor kon men ook met sperma van mindere kwaliteit goede resultaten bereiken op het vlak van bevruchting.

Parallel aan deze chirurgische ontwikkelingen was ook de medicamenteuze kant van de behandeling revolutionair veranderd. Enerzijds kon de monitoring van de stimulatie door de ontwikkeling van de echografie in het algemeen en de introductie van de vaginale echo, met directe toegang tot en perfecte visualisatie van de ovaria, een fine-tuning van

dosering toelaten. Anderzijds ontwikkelde de farmaceutische industrie nieuwe medicatie volgens de standaarden van de 21ste eeuw. In de beginfase werd er gebruik gemaakt van gonadotrope stoffen geëxtraheerd uit de urine van menopausale vrouwen. Heden ten dage worden ook recombinante producten zoals FSH en LH aangewend om multifolliculaire groei te bekomen. De toedieningsweg evolueerde van intramusculaire injecties (wat het dagelijks bezoek van de thuisverpleegster of de huisarts vereiste) naar subcutane inspuitingen met een semi-automatische injectiepen, wat uiteraard door de patiënte zelf kan verricht worden. De laatste ontwikkelingen laten zelfs toe de eerste zeven dagen van de injecties te vervangen door een langwerkend preparaat waardoor de patiënte zich heel wat 'prikjes' kan ontfemen. En in de 'ontwikkelings-pipeline' werkt men momenteel heel hard aan orale medicatie.

Door deze verfijning van de stimulatiemethodes en door de betere opvolging kon men ook de complicaties van de behandeling indijken. Vooral dan het risico op meerlingen en de overstimatiesyndromen. Dit laatste liet dan weer toe om de moeilijkste stimulatie-patiënten (de patiënten met een Polycystisch ovarium of PCO) een veilige behandeling aan te bieden in veilige omstandigheden (OHSS-Free Clinic).

Dit overzicht toont aan dat IVF in ongeveer één generatie tijd zich ontwikkelde van een voor de patiënt invasieve spitsvondigheid naar een hoogtechnologisch én gebruiksvriendelijke multi-inzetbare therapie. Voor een koppel in de 21ste eeuw dat kampt met vruchtbaarheidsproblemen zijn de slaagkansen enorm gegroeid. Dit gaat bovendien niet langer gepaard met langdurige hospitalisaties, maar wordt volledig op ambulante basis doorgevoerd. De implicaties op de algemene gezondheid, maar ook op de werksituatie en de sociale achtergrond van de patiënt worden hierdoor tot een minimum herleid.

Operatieve fertiliteitstherapie obsoleet?

Tot in de vroege jaren zeventig bleken de slaagkansen van vruchtbaarheidstherapie nagenoeg onbestaande. De mannelijke fertiliteitstherapie was al helemaal onbestaande en de correctie van de tubaire problematiek was chirurgisch nagenoeg onhaalbaar. De littekens die ontstonden bij een correctie van eileiderpathologie waren dermate uitgesproken dat de functionaliteit van die structuren onherstelbaar beschadigd bleek.

De introductie van de microchirurgie ('From dream to fantasy' en 'From fantasy to reality', publicaties in *Fertility and Sterility*) door Robert Winston en Victor Gomel bracht een legendarische verandering tot stand. Niet zozeer de microscoop op zich of de operatie onder magnificatie maakten het verschil, maar wel de "gentle tissue handling", het vermijden van littekens en adhesies.

Door de ontwikkeling van de laparoscopische operatiemethodes kon de algemene invasiviteit verder verminderd worden. Hierdoor werd enerzijds de hospitalisatieduur gereduceerd, maar voornamelijk ook

de impact op het peritoneum (afkoeling-uitdroging) nagenoeg weggenomen; wat opnieuw de risico's op iatrogene beschadiging reduceerde.

Door de ontwikkeling van IVF leek er een concurrentie te bestaan tussen de verschillende benaderingswegen van de fertiliteitspatiënte. De chirurgie beoogde een herstel van de eileiderfunctie, daar waar IVF de bestaande pathologie niet corrigeert, maar wel omzeilt. De efficiëntie en de gebruiksvriendelijkheid van het IVF-gebeuren hebben inderdaad veel chirurgische operatiemethodes naar de achtergrond verdreven, mede door het feit dat de pathologische veranderingen ten gevolge van infecties, endometriose, buitenbaarmoederlijke zwangerschappen, enz... weliswaar anatomisch corrigeerbaar zijn, maar geen volledig functioneel herstel bieden (bijvoorbeeld door blijvende deciliatie van de eileidermucosa).

De laatste jaren heeft men dan ook gezien dat het belang van de chirurgische benadering van de fertiliteitspatiënte zich veeleer verlegd heeft. Daar waar de chirurg tot de eerste helft van de jaren negentig zich opstelde als concurrent van de IVF-arts, is hij

nu zijn bondgenoot. De moderne fertiliteitschirurgie zal veeleer functioneren als voorbereiding voor IVF, of ter beperking van de risico's. Verfijnde diagnostiek van de eileiderfunctie en van de gynaecologische anatomie wordt uitgevoerd door de combinatie van hysteroscopie, laparoscopie en chromoperturbatie. Bij die gelegenheid kunnen



adhesies met de darm (risico op letsels bij IVF-puncties) gedisseceerd worden, endometriose (negatieve implicatie op eicelkwaliteit) wordt gesaneerd, myomen (negatieve implicatie op implantatie) worden verwijderd met herstel van de uteruswand.

En ook op dit gebied heeft de evolutie niet stilgestaan. Met name de invoering van de ultrasoniechirurgie en de robot hebben het mogelijk gemaakt om ingrepen die vroeger enkel via laparotomie doorvoerbaar waren, heden aan te bieden via een kijkoperatie. Het mooiste voorbeeld hiervan is de myomectomie. Grote myomen



Dankzij de camera op de robotarm krijgt men een duidelijk driedimensioneel beeld van de pelvis anatomie.

kunnen nu via de robot gedisseceerd en gemorceleerd worden laparoscopisch, maar ook kan aansluitend de baarmoederwand perfect gereconstrueerd worden via endoscopische naadtechnieken, zodat aansluitend naadloos kan overgegaan worden tot eventueel geassisteerde fertilisatietechnieken.

De technische revolutie van de fertiliteitschirurgie, in combinatie met de laboratoriumtechnieken van de embryologie bieden voor de patiënt optimale kansen op een succesvolle behandeling. In het Jan

Palfijnziekenhuis heeft deze visie in 2011 geleid tot meer dan 800 zwangerschappen.

Center for reproductive research Jan Palfijn Gent

Om de groei van het aantal wetenschappelijke studies binnen het Fertiliteitscentrum van het AZ Jan Palfijn Gent AV te ondersteunen, werd begin 2012 een team van studietoördinatoren samengesteld. Dit team bestaat uit: Lieve Declercq, Melissa Defreyne, Lisa De Roover en Caroline Vande Steene .

Zij zullen verantwoordelijk zijn voor de coördinatie van de studies en het begeleiden van patiënten in

de verschillende studies. Elk van hen is verantwoordelijk voor één of meerdere studies. Alle studietoördinatoren zijn daarenboven volledig op de hoogte van alle andere lopende studies, zodat een continuïteit van de service en een optimale opvang van de patiënt 7 dagen op 7 gewaarborgd kan worden.

Begin 2012 werden de eerste twee research projecten opgestart. Het is de bedoeling dat tegen het einde van dit jaar zes projecten gestart zijn.



Testiculaire Sperma Extractie: TESE

Toevalligheid leidde tot een vervolmaking van vruchtbaarheidsbehandeling.

Na de introductie van IVF in Groot-Brittannië (1978) voor de behandeling van vruchtbaarheidsproblemen bij hoofdzakelijk vrouwen, heeft de door de VUB ontwikkelde Intra Cytoplasmische Injectie-techniek (ICSI) aan mannen met ernstige oligo-asteno-teratozoöspermie een oplossing geboden. Voortaan kon het merendeel van de koppels geholpen worden. Enkel voor koppels waar de mannelijke partner een azoöspermie vertoonde bestond nog geen oplossing.

Op een congres van de ESHRE^(*) waren twee wetenschappers, een Belg en een Amerikaan, aan het genieten van een diner in gezelschap van een goed glas wijn. Tijdens het gesprek kwam het tot een constructieve discussie over koppels met een azoöspermie-probleem bij de mannelijke partner die niet konden geholpen worden door de IVF- en ICSI-methode. Beide professoren kwamen op een revolutionair idee en krabbelden snel een schematische voorstelling op een servet. Het schema toonde een ruwe schets van een mogelijk toepasbare operatietechniek. Reeds een aantal maanden later brachten de

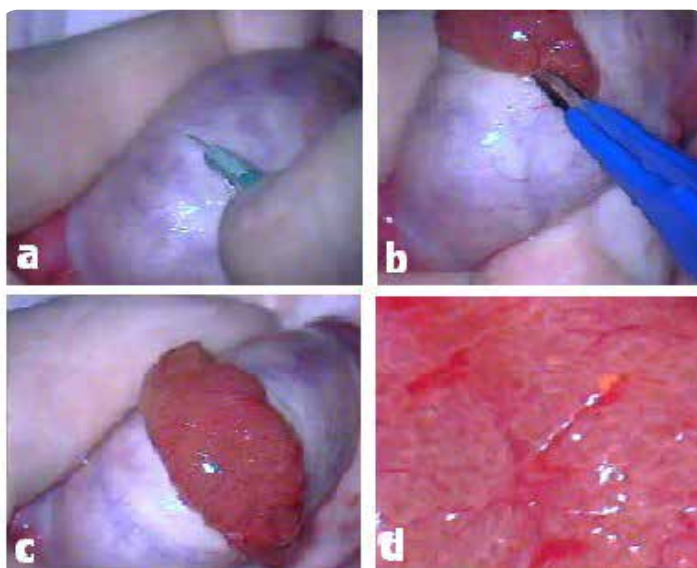
gesprekspartners van toen, professor dr. Devroey uit België en professor dr. Sherman Silber uit de Verenigde Staten, deze nieuwe techniek in de praktijk. Ze konden meteen goede zwangerschapscijfers voorleggen met gezond geboren kinderen. De techniek staat bekend als Testiculaire Sperma Extractie (TESE) en wordt toegepast bij obstructieve en niet-obstructieve azoöspermie. De waaier van vruchtbaarheidsbehandelingen was nu volledig!

Oppuntstelling van een azoöspermische man

Alvorens over te gaan tot sperma-extractie bij de man, moet de vrouwelijke partner goed geëvalueerd worden om te bevestigen of ze voldoende eicelreserves heeft voor een ICSI-behandeling.

Bij een man met minder dan 1 ml semenvolume moet men eerst een postejaculatie urine onderzoek doen, om een retrograde ejaculatie uit te sluiten. Een volledige anamnese kan nuttig zijn om de risicofactoren, zoals cryptorchidie, bilate-

rale liesbreukoperaties of mucoviscidose in de familie die aanleiding kunnen geven tot azoöspermie, uit te sluiten.



a: incisie van de testis
b: nauwgezette bloedstolling
c: protrusie van het stromaweefsel na incisie
d: microscopisch beeld van het testisweefsel

^(*) De European Society of Reproductive Medicine is één van de grootste wetenschappelijke verenigingen. De organisatie heeft zijn thuisbasis in Grimbergen dankzij de wetenschappelijke inspanning van de Belgen.

Iemand met een cryptorchidie-voorgeschiedenis en een testiculair volume van 8 ml heeft bijna met zekerheid niet-obstructieve azoöspermie. Daartegenover heeft iemand met een uitgezette epididymis en een testiculair volume van 16 ml of meer een obstructieve azoöspermie. Een uitgebreid fysisch onderzoek met speciale aandacht voor het volume van de testis (normaal groter dan 15 ml), uitgezette epididymis en/of de aanwezigheid van vas deferens moet uitgevoerd worden. De testis moet ook verder onderzocht worden voor eventuele tumoren. Testis-tumoren zijn namelijk de meest frequente tumoren bij mannen tussen 15 en 45 jaar en veroorzaken eveneens obstructie.

Er moeten verschillende semen-analyses met centrifugatie en pellet-onderzoek uitgevoerd worden voor een correcte beoordeling. Een karyotype moet zeker

bepaald worden bij iemand die niet-obstructieve azoöspermie heeft. Y-deleties en mucoviscidose-dragerschap moeten gekend zijn. Follicle-stimulating hormone (FSH) en Testosterone moeten eveneens bepaald zijn voor een correcte diagnose.

Technisch gezien vormt de TESE een beperkte operatieve ingreep die onder lokale anesthesie of lichte sedatie wordt uitgevoerd. De multipale kleine testis biopten moeten minimaal invasief genomen worden volgens de microchirurgische technieken.

Bovendien biedt de TESE-methode ook de mogelijkheid van preservatie van vruchtbaarheid door invriezen van testis materiaal bij kankerpatiënten vòòr de chemo-, radio- of chirurgische therapie met name bij die groep van patiënten waar geen ruimte meer is voor multipale ejaculaten.

Klassieke triggering met HCG onder vuur

Uitgebreide wetenschappelijke studie wil beter inzicht bieden.

Sinds februari 2012 worden er binnen het IVF-centrum van het AZ Jan Palfijn Gent AV verschillende studies opgestart. Het is hiermee de bedoeling om de werking en de resultaten van het steeds groeiende IVF-centrum nog meer te optimaliseren. Enkele standaardmethododes worden hierbij in vraag gesteld en vergeleken met andere bestaande of nieuwe strategieën binnen de fertiliteitsbehandeling. De eerste twee studies die opgestart worden, hebben betrekking op bestaande strategieën om de eisprong uit te lokken.

Sinds jaar en dag wordt de ovulatie-inductie bij een IVF-cyclus doorgevoerd door het toedienen van Pregnyl® (HCG) 5.000 eenheden of 10.000 eenheden, 36 uur voor de geplande eicel pick-up. Hoewel

dit internationaal de standaardmethode is, is ze niet vrij van nevenwerkingen.

Op basis hiervan werden alternatieven ontwikkeld die het risico op het overstimulatiesyndroom (voornamelijk bij PCOS-patiënten) verminderen of zelfs negativeren. Het meest toegepaste alternatief is de triggering door middel van GnRh-agonisten. Binnen deze studie wordt deze nieuwe strategie vergeleken met de gouden standaard en dit in een afzonderlijk studieprotocol voor de PCOS-patiënten en de groep van patiënten met een normale endocrinologie.

Het is de bedoeling om deze nieuwe strategie van triggering te evalueren qua efficiëntie voor wat betreft het aantal rijpe eicellen en uiteindelijk voor wat betreft het percentage zwangerschappen dat bereikt wordt.

Installatie van een eigen zaad- én eicelbank van Belgische donoren meer dan ooit noodzaak!



Zoals uitvoerig beschreven in de nationale pers blijkt er in België een enorm tekort te zijn aan spermadonoren en nog veel meer aan eiceldonoren. Dit gaat zelfs zo ver dat de meeste centra momenteel werken met commerciële spermabanken uit het buitenland, zoals bijvoorbeeld Cryo's in Denemarken. Patiënten worden voor eiceldonatie doorverwezen naar buitenlandse centra waar eiceldonoren doneren tegen hoge vergoedingen. Deze praktijken waren reeds enkele jaren terug voor het Fertiliteitscentrum van het AZ Jan Palfijn Gent AV de aanleiding voor het stelselmatig oprichten van zowel een sperma- als eicelbank.

Evoluties in de vraag naar donorzaadcellen

De vraag naar donorzaadcellen kende in de laatste jaren een dubbele en tegenstrijdige tendens. Enerzijds verminderde de nood aan donorzaadcellen bij heterokoppels door de ontwikkeling op het vlak van IVF. Maar vooral de ontwikkeling bij ICSI, MESA en TESE zorgden ervoor dat de overgrote meerderheid van mannen met een sterk gestoorde zaadcelkwaliteit toch geholpen konden worden bij het bevruchten van de eicellen van hun

entie van de geassisteerde fertiliteitstherapieën kan nu immers een bevruchting plaatsvinden van zodra slechts enkele zaadcellen gevonden worden.

Desalniettemin blijft er nog steeds vraag naar donorzaadcellen (ook bij heterokoppels) gezien er nog steeds een zeer miniem percentage van mannen bestaat die helemaal geen zaadcellen aanmaken.

Daarnaast kwam er door de recente wetgeving met de definitie van het begrip 'wensouder', en door de homologatie van het lesbische koppel, een nieuwe vraag naar donorzaadcellen. Zo hebben nu ook lesbische koppels en ook alleenstaande vrouwen het wettelijk recht om beroep te doen op een spermabank voor het realiseren van hun kinderwens.

Tekort aan Belgische spermadonoren

De hierboven geschetste evoluties, met in het bijzonder de wettelijke omkadering van het begrip 'wensouder', bracht een enorm tekort aan spermadonoren in België met zich mee. Dit gaat zelfs zover dat de meeste centra momenteel werken met commerciële spermabanken uit het buitenland. Dit is in zoverre elegant omdat het Fertiliteitscentrum officieel geen

werk heeft aan een degelijke donorsperma-voorziening en de kosten kan doorrekenen aan de patiënt. Een kleine navraag leerde ons dat slechts een tweetal Vlaamse IVF-centra praktisch volledig met donorsperma uit een eigen spermabank werken. De artsen binnen het Fertiliteitscentrum van het AZ Jan Palfijn Gent AV waren van mening dat het niet kon dat we als Vlaams IVF-centrum afhankelijk waren van buitenlandse spermabanken. Daarenboven is het binnen de strikte regelgeving van het FAGG, die een implementatie vormen van de Europese richtlijnen, eigenlijk niet toegelaten om met buitenlandse spermabanken te werken, gezien deze niet noodzakelijk voldoen aan de Belgische wetgeving. Daarom besliste het Fertiliteitscentrum van het AZ Jan Palfijn Gent AV om een uitgebreide spermabank op te richten met Belgische donoren.

Strike regelgeving en uitgestippelde procedures

Spermabanken zijn onderworpen aan vrij strenge regels voor het selecteren van sperma, het bewaren, het invriezen en het uitbesteden (vrijgave). Bovendien kwamen hierbovenop de Europese regels voor weefselbanken.

Zo moet de kandidaat-donor een uitgebreide screening ondergaan op erfelijke ziektes bij zichzelf en binnen zijn familie. Bovendien mag de kandidaat niet ouder zijn dan 35 jaar. Daarnaast wordt een serologisch onderzoek verricht ter uitsluiting van infectieuze en overdraagbare pathologie (hep B., hep C, CMV, HIV, syfilis, chlamydia). Een karyotype-controle is in de meeste gevallen aangewezen. Tot slot dient ook een spermogramcontrole doorgevoerd te worden. Deze beperkt zich niet alleen tot de actuele toestand van de zaadcellen, maar breidt zich ook uit naar het nakijken van de invriesbaarheid aangezien bij een zeker percentage van de mannen de zaadcellen zeer sterk verzwakken bij het invriezen en het ontdooien, waardoor ze niet meer bruikbaar zijn voor donatie.

Na analyse van de resultaten worden de kandidaat-donoren geïnformeerd over de resultaten. Eveneens wordt een contract opgesteld. Het centrum voorziet dan een strikte waarborg van de anonimiteit, alsook een zeer beperkte financiële compensatie voor verplaatsing en loonverlies bij elke donatie.

De donor verbindt zich ertoe de voorgestelde serologische controles te laten uitvoeren na 3 tot 6 maanden (cfr. incubatieperiode infectieziekten). Pas bij persistente negatieve uitslagen kunnen de stalen vrijgegeven worden voor inseminatie.

Kosten voor spermabank lopen hoog op

| <i>Inventaris opslag</i> | |
|--|------|
| Totaal aantal strootjes | 7713 |
| Onderzoek | 528 |
| Vrijgegeven | 4752 |
| > > > waarvan gebruikt | 1581 |
| Quarantaine | 1930 |
| Vernietigd | 503 |

De kosten voor het aanleggen van een dergelijke spermabank zijn veelvuldig. Ten eerste zijn er de kosten voor de medische onderzoeken, de laboratoriumanalyses en de spermacontroles. Daarnaast zijn er de invries- en stockagekosten (cryoconservatie op -196 °C). Bovendien worden we geconfronteerd met de herhaalde detectiekosten voor de infectieziekten en niet te vergeten de containerkosten (rietjes en andere recipiënten).

De twee grootste uitgaveposten zijn echter de personeelskosten en de vergoedingskosten voor de donoren. Tot slot zijn er nog de administratieve kosten gezien de anonimiteit van de donoren absoluut dient gegarandeerd te worden, maar er desalniettemin een nauwkeurige gegevensbank dient bijgehouden

te worden voor het geval er toch een kind zou geboren worden met afwijkingen. In dat geval moet het steeds mogelijk zijn om de donor alsnog op te sporen. Daarom werd er door het AZ Jan Palfijn Gent AV geïnvesteerd in een aparte computerinfrastructuur die niet gekoppeld is aan het algemene ziekenhuisnetwerk. Hierdoor is het risico op ongewenst 'computerbezoek' uitgesloten.

Moelijke rekrutering spermadonoren

Tijdens de rekrutering van de spermadonoren vallen bijzonder veel kandidaten uit het selectieproces. Diverse oorzaken liggen hier aan de basis:

- de leeftijd
- de familiale belasting
- serologische bezwaren
- sperma-afwijkingen
- invriesproblemen
- eventuele wachttijden

Van alle kandidaat-donoren kan uiteindelijk slechts een 40% weerhouden worden. De meest voorkomende reden voor het niet weerhouden van een kandidaat-donor is wel degelijk de afwijkende spermakwaliteit en problemen op het vlak van invriezen. Dit percentage van uiteindelijk weerhouden kandidaat-donoren toont ook aan dat de uiteindelijke kostprijs van een ingevroren staal significant hoger is dan de kostprijs van die specifieke donor gedeeld door het aantal stalen dat ingevroren wordt van deze donor. Bovendien komt hier nog bij dat het aantal stalen van een donor dat kan ingevroren worden en kan gebruikt worden beperkt is door de wettelijke context waarbij momenteel volgens de huidige reglementering maximum zes vrouwen mogen zwanger worden met sperma afkomstig van één bepaalde donor. Zodra een zesde patiënte potentieel zwanger zou zijn (dit wil zeggen patiënte is ofwel zwanger ofwel ligt het resultaat van een eventuele inseminatie of IVF poging met donorzaadcellen nog niet voor) wordt de donor geblokkeerd.

Bespreking

De vraag naar spermadonoren die in de jaren '90 door de invoering van ICSI-, MESA- en TESE-technieken voornamelijk bij heterokoppels sterk gedaald was, is in het laatste decennium weer enorm toegenomen voornamelijk door de erkenning van de lesbische relaties in de maatschappij, alsook door een toegenomen vraag naar donorinseminaties bij alleenstaande vrouwen. Dit werd nog versterkt door de Belgische wetgeving die in de omschrijving van het begrip 'wensouder' geen begrip meer maakt van een 'hetero-koppel' of van een 'huwelijk', of van een 'geofficialiseerde relatie'.

Het gevolg is dat de vraag in de laatste tien jaar verviervoudigd is. Hiertegenover staat echter dat de wetgeving voor wat betreft de erkenning van een spermabank respectievelijk de regelgeving voor het bewaren van menselijk materiaal ongelooflijk toegenomen is en strenger geworden is in de laatste drie jaar. Bovendien, en mede als gevolg hiervan, is het aantal donoren steevast gedaald in diezelfde periode.

| <i>Evolutie kandidaat spermadonoren</i> | | | |
|---|------|------|------|
| | 2009 | 2010 | 2011 |
| TOTAAL | 338 | 18 | 34 |
| Aanvaard | 147 | 9 | 11 |
| Niet aanvaard | 191 | 9 | 18 |
| Nog niet gekend | 0 | 0 | 5 |

| <i>#strootjes per donatie (gemiddelde)</i> | | |
|--|------|-----|
| | ICSI | IUI |
| # ingevroren strootjes per cyclus | 30 | 60 |
| # keer doneren | 5 | 10 |

Het blijft belangrijk dat de anonimiteit van donoren kan behouden blijven. Evenzeer is het een feit dat de

Belgische bevolking zich niet bewust is van de nood aan spermadonoren (en eiceldonoren). Hier stelt zich echter opnieuw een dilemma gezien de rekrutering van donoren door de geldende FAGG-regelgeving bemoeilijkt wordt.

Evoluties op het gebied van zwangerschap

De leeftijd waarop een vrouw haar eerste kind krijgt, is in de laatste generatie enorm opgelopen. Daar waar in de jaren zestig de gemiddelde leeftijd voor het krijgen van het eerste kind 22 jaar was, is een vrouw nu gemiddeld 29 jaar bij haar eerste bevaling. Dit brengt met zich mee dat vrouwen die op dat moment blijken problemen te hebben om zwanger te worden meestal een stuk boven de 30 zijn vooraleer zij een arts opzoeken. Heel dikwijls wordt op dat moment vastgesteld dat de ovariële functie reeds ernstig afgenomen is. Dit is met name in het bijzonder het geval indien de leeftijd van 38 jaar overschreden wordt, gezien vanaf dat moment de natuurlijke vruchtbaarheid met rasse schreden afneemt.

Een concomitant gegeven is ook dat we in toenemende mate geconfronteerd worden met mensen met een voorgeschiedenis van één of ander maligne proces waarvoor met succes chemotherapie werd toegediend. De toegenomen succescijfers van de kankertherapie hebben uiteraard een betere overleving tot gevolg, maar gaan heel frequent gepaard met een totaal verlies van de eigen reproductieve functie in die zin dat de gameten onherstelbaar beschadigd zijn door de chemotherapie.

Deze twee factoren (een toenemende groep van patiënten met een ovariële insufficiëntie omwille van de leeftijd en de groep van patiënten die een kanker-voorgeschiedenis overleefden) doet de vraag naar eiceldonoren enorm stijgen.

Moeizame zoektocht naar eiceldonoren

Nu is het uiteraard evident dat kandidaat-eiceldonoren uiteindelijk vrij moeilijk te vinden zijn gezien deze

dames bereid moeten zijn om een ovariële stimulatie te laten doorvoeren met herhaalde gynaecologische onderzoeken en een follikelpunctie onder lokale verdoving of lichte sedatie. Bovendien stelde zich tot op heden het probleem dat eicellen heel moeilijk in te vriezen waren waardoor er een synchronisatie diende doorgevoerd te worden van de cyclus van de kandidaat-eiceldonor en de kandidaat eicelreceptor. Dit bracht heel dikwijls enorme organisatorische en sociale problemen met zich mee.

Zeere goede bevruchtingsresultaten met vitrificatie-techniek

In dit opzicht is het een bijzonder positieve evolutie dat door de invoering van de vitrificatie-techniek momenteel een zeer goede recuperatie van eicellen kan gerealiseerd worden na invriezen en ontdooien. De overlevingscijfers en bevruchtingscijfers van deze via vitrificatie gecryoconserveerde eicellen liggen momenteel reeds boven de 90% en er dient aangestipt te worden dat deze totaal nieuwe techniek nog volop in evolutie is. Dit laat enerzijds toe om eicellen van een kandidaat-donor in te vriezen onafhankelijk van de cyclus van een eventuele kandidaat-receptor. Tevens laat het toe om een eicelbank aan te leggen waarbij een accepteuse niet meer direct aanspraak kan maken op alle eicellen van een kandidaat-donor, maar bijvoorbeeld op zes eicellen van een bepaalde donor. Zo kan deze donor, die misschien heel wat meer eicellen produceerde, aan meer dan één patiënte doneren. Op deze manier kan de organisatie van de eicelbank een substantiële bijdrage betekenen voor de reductie van de wachttijden voor eicel-donatie en voor het tekort aan donoren.

2012: opstart eicelbank AZ Jan Palfijn Gent AV

In het centrum van Jan Palfijn wordt kortelings gestart met de aanleg van een eicelbank. Hierdoor wordt eicel-donatie op beduidende wijze geoptimaliseerd.

Implementatie van de Europese en FAGG- regelgeving: consequenties voor de vrijgave van humaan materiaal en technologische omkadering.

De 'weefselbankwet' van 19 december 2008 gaf aanleiding tot de herziening van diverse aspecten binnen de fertiliteitsbehandeling. Ondermeer op het vlak van de vrijgave van humaan materiaal en verscherpte kwaliteitseisen legde de wetgever voorwaarden op. Het Fertiliteitscentrum van het Jan Palfijnziekenhuis ondernam sindsdien de nodige maatregelen.

De vrijgave van humaan materiaal

De wet legt elke weefselbank op om humaan materiaal vrij te geven vooraleer er een terugplaatsing kan gebeuren bij de patiënt. Enkel de beheerder van de weefselbank of de door hem aangeduide personen kunnen humaan materiaal vrijgeven. De aangeduide personen krijgen na een interne vorming een delegatieformulier waarop staat dat zij de vorming voor vrijgave gevolgd hebben en dat zij vanaf dat moment humaan materiaal kunnen vrijgeven.

Een vrijgave is een gestandaardiseerde procedure waarbij humaan materiaal of de verwerking van dat materiaal, toestemming tot uitvoering krijgt indien aan alle vrijgavevoorwaarden voldaan is. Als voorbeeld kunnen we een intra-uteriene inseminatie nemen: de zaadcellen (= humaan materiaal) worden gecapaciteerd (= verwerking) en mogen teruggeplaatst worden (= intra-uteriene inseminatie) bij de vrouw als aan alle vrijgavevoorwaarden voldaan is.

De vrijgavevoorwaarden zijn op voorhand vastgelegde criteria waaraan moet voldaan zijn om humaan materiaal te kunnen vrijgeven, d.w.z. zodat risico's verbonden aan dat materiaal of de verwerking ervan, als voldoende klein zouden worden beschouwd. Als voorbeeld nemen we opnieuw de intra-uteriene inseminatie; de terugplaatsing van de zaadcellen bij de

vrouw mag slechts gebeuren als aan alle vrijgavevoorwaarden voldaan is.

De vier vrijgavevoorwaarden waaraan het humaan materiaal moet voldoen alvorens vrijgegeven te kunnen worden zijn:

- op voorhand correct ingevulde contracten
- de vereiste serologische bloedresultaten
- een goede ontvangst en
- een goede bewerking van het humaan materiaal.

In de praktijk komt het er op neer dat we op drie verschillende stadia binnen een patiëntenbehandeling humaan materiaal kunnen vrijgeven:

- de vrijgave van de zaadcellen voor een intra-uteriene inseminatie
- de vrijgave van embryo's voor een embryotransfer en
- de vrijgave voor ontdooien van ingevroren humaan materiaal zoals eicellen, zaadcellen of embryo's

Belangrijk punt bij het vrijgeven van humaan materiaal is dat iemand die het desbetreffende materiaal ontvangen heeft of die de bewerking van dat materiaal gedaan heeft, dit niet mag vrijgeven. Het vrijgeven moet met andere woorden door een onafhankelijk bevoegd persoon gebeuren. Bevoegde personen kunnen zowel laboranten, verpleegkundigen als gynaecologen zijn die de vorming hebben meegevolgd en die in het bezit zijn van een delegatieformulier ondertekend door de weefselbankbeheerder.

Technologische vernieuwing voor de optimalisatie van het beheer en de kwaliteit

Het Fertiliteitscentrum heeft technische veranderingen doorgevoerd om te kunnen blijven voldoen aan

de strenge kwaliteitsnormen en zo het beheer verder te optimaliseren. Met de implementering van IDEAS (specifieke IVF-software) en XILTRIX (een automatisch bewakingssysteem van incubatoren en cryovaten) wil men niet enkel de kwaliteit, maar ook het beheer van de weefselbank verder optimaliseren.

IDEAS

De afgelopen jaren werden in het Fertiliteitscentrum door de Belgische wetgeving (2007) over de medisch begeleide voortplanting en de omzetting van de Europese Directieven (2004/23/EC, 2006/17/EC en 2006/86/EC) in de 'weefselbankwet' van 19 december 2008, het beheer aangepast. Om de administratie te vereenvoudigen en een betere dienstverlening aan te bieden aan de patiënten werd een centralisatie van de IUI en IVF/ICSI gegevens in één databank uitgewerkt.

IDEAS is een software programma, specifiek ontwikkeld voor het Fertiliteitscentrum, met als doelstelling het geheel aan data en databanken samen te brengen en transparanter te maken. Hierdoor wordt de traceerbaarheid en de transparantie van de gegevens beter beheerd. Door de eenvoud en het zelf kunnen toevoegen van functies en modules, kon het systeem gemakkelijk aangepast worden aan de bestaande werking. Dit zorgt voor minimale veranderingen voor het laboratorium en het verplegend personeel. Bij het invoeren van deze software zal de registratie op een

gestandaardiseerde wijze verricht worden en de procesvalidatie- analyse eenvoudiger zijn.

XILTRIX

Met de tweede technologische vernieuwing wordt maximaal voldaan aan de kwaliteitsnormen. Het Xiltrix-systeem staat in voor de automatische bewaking, registratie en meting van de temperatuur in de cryovaten, de incubatoren en de laminaire flow. In de incubatoren koos men ervoor om naast de temperatuur ook de CO₂- waarden en de deuropening te monitoren. Een cruciale stap binnen de IVF-procedure is de groei van de embryo's in de incubatoren. Het nabootsen van de lichaamscondities door middel van de regeling van de temperatuur en CO₂-waarden is dan ook een cruciaal punt.

Bij de installatie is er gekozen voor twee alarmprogramma's. Ten eerste de flitslamp en ten tweede een automatisch sms programma. Voor het eerste heeft men twee flitslampen geplaatst; één in de hal en de andere in het labo. Indien de temperatuur of de CO₂-waarden de limietgrenzen overschrijden, flitsen de lampen, waardoor het aanwezige personeel gealarmeerd wordt en kan er onmiddellijk actie ondernomen worden. Bij het tweede programma wordt men door middel van een sms gewaarschuwd bij stroomonderbreking of storing in de toestellen. Door deze realtime monitoring wordt de 24-op-24-bewaking en registratie van de cruciale elementen gewaarborgd.



Een onderdeel van de hoogtechnologische uitrusting is Xiltrix, het automatische bewakingssysteem voor incubatoren en cryovaten.

Infomomenten voorjaar 2012

Bijscholingsavonden

We heten huisartsen, collega-specialisten, gynaecologen en andere geïnteresseerden graag welkom.

- 22/03/2012, 19u30 - *Christophe Blockeel*
Cryoconservatie en terugplaatsing van cryo-embryo's
- 26/04/2012, 19u30 - *Christophe Blockeel*
Programming of IVF-cycles
- 21/06/2012, 19u30 - *Dominic Stoop*
Eicelbank

Bijscholingsavond of stafvergadering bijwonen?
09 224 80 70 of ivf.studie@janpalfijngent.be

Stafvergaderingen Fertiliteitscentrum

De staf van het Fertiliteitscentrum AZ Jan Palfijn Gent AV wordt vanaf februari opengesteld voor huisartsen, collega's en gynaecologen die niet verbonden zijn aan het ziekenhuis.

- 21/02/2012, 12u30 - *Studievoorstelling*
Atosiban for repeated failure of implantation.
- 20/03/2012, 12u30 - prof. dr. P. Devroey
OHSS - free clinic (Prof. Dr. P. Devroey)
- 15/05/2012, 12u30 - prof. dr. P. Devroey
Elonva
- 19/06/2012, 12u30
Low dose HCG instead of FSH

SYMPOSIUM 15/03/12: De ethische grenzen van de fertiliteitstherapie

19u30: Ontvangst

20u00: Verwelkoming - dr. Kaan Osmanagaoglu

20u05: Derde wereld IVF - prof. dr. Willem Ombelet

20u20: Discussiemoment o.l.v. dr. Wim Decler

20u25: Cross border medical care - prof. dr. Guido Pennings

20u40: Discussiemoment o.l.v. dr. Wim Decler

20u45: Eicelbanking - dr. Dominic Stoop

21u00: Discussiemoment o.l.v. dr. Wim Decler

21u05: Gender selection for family balancing - prof. dr. Frank Comhaire

21u20: Discussiemoment o.l.v. dr. Wim Decler

21u25: Bepaalt de cultuur de ethiek? - prof. dr. Paul Devroey

21u45: Afsluitende vragenronde en dankwoord - dr. Kaan Osmanagaoglu

22u00: Buffet



AZ Jan Palfijn Gent AV, site Watersportbaan - Henri Dunantlaan 5 - 9000 GENT - Auditorium

Inschrijven voor 8/03/12: info@janpalfijngent.be of 09 224 70 44. Accreditering werd aangevraagd