

[Faculty of Science  
Kennispunt Bètawetenschappen]

# De lichamelijke gezondheid van kinderen verwekt via geassisteerde voortplantingstechnieken

Dianne Hamerpagt

Miranda Overbeek

KPB/10-3



Universiteit Utrecht

# **De lichamelijke gezondheid van kinderen verwekt via geassisteerde voortplantingstechnieken**

*Overzicht van mogelijke effecten van IVF, ICSI en cryopreservatie*

**D.M. Hamerpagt**

**M. Overbeek**

*Kennispunt Bètawetenschappen, Universiteit Utrecht*

***Juli 2010***

PUB/10-3

Kennispunten slaan een brug tussen universiteit en maatschappij. Zij behandelen onderzoeksvragen van bedrijven, overheden en maatschappelijke organisaties.

### **Colofon**

Rapportnummer	PUB/10-3
ISBN	978-90-79589-10-4
Verschenen	Juli 2010
Druk	eerste
Titel	<b>De lichamelijke gezondheid van kinderen verwekt via geassisteerde voortplantingstechnieken</b> Overzicht van mogelijke effecten van IVF, ICSI en cryopreservatie
Auteurs	D.M. Hamerpagt en M. Overbeek
Begeleider	drs. S. Verheijen, Freudenthal Instituut voor Didactiek van Wiskunde en Natuurwetenschappen, Universiteit Utrecht
Projectcoördinator	dr. V.J. Winter, Kennispunt Bètawetenschappen, Universiteit Utrecht
Opdrachtgever	Freya
Projectnummer	KPB/1013
Uitgever	Kennispunt Bètawetenschappen, Universiteit Utrecht Sorbonnelaan 16, 3584 CA Utrecht. tel. 030-253 7363 <a href="http://www.uu.nl/beta/kennispunt">www.uu.nl/beta/kennispunt</a>
Coverfoto	Lunar Caustic (Flickr) (embryo van ongeveer 10 weken oud)
Disclaimer	Het is niet toegestaan (gedeelten van) deze uitgave te vermenigvuldigen door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook. Overname van gedeelten van de tekst, mits met bronvermelding, is wel toegestaan. Toezending van een bewijsexemplaar wordt zeer op prijs gesteld.

# Inhoudsopgave

<b>Voorwoord</b>	<b>5</b>
<b>Samenvatting</b>	<b>7</b>
<b>1 Inleiding</b>	<b>11</b>
1.1 Eerder onderzoek	11
1.2 Huidige onderzoek	12
1.3 Leeswijzer	13
1.4 Statistiek	13
<b>2 Methoden van onderzoek</b>	<b>15</b>
<b>3 In Vitro Fertilisatie</b>	<b>17</b>
3.1 Inleiding	17
3.2 Lichamelijke gezondheid bij geboorte	18
3.3 Lichamelijke gezondheid van kinderen op jonge leeftijd (tot 8 jaar)	21
3.4 Lichamelijke gezondheid bij jongeren (vanaf 8 jaar)	23
3.5 Aspecten die van invloed kunnen zijn	28
<b>4 IntraCytoplasmatische Sperma-Injectie</b>	<b>31</b>
4.1 Inleiding	31
4.2 Lichamelijke gezondheid bij geboorte	32
4.3 Lichamelijke gezondheid van kinderen op jonge leeftijd (tot 8 jaar)	40
4.4 Aspecten die van invloed kunnen zijn	43

<b>5</b>	<b>Cryopreservatie</b>	<b>45</b>
	5.1 Inleiding	45
	5.2 Tijdens de zwangerschap	45
	5.3 Lichamelijke gezondheid bij geboorte	46
	5.4 Lichamelijke gezondheid van kinderen op jonge leeftijd	50
	5.5 Aspecten die van invloed kunnen zijn	50
<b>6</b>	<b>Discussie en conclusie</b>	<b>51</b>
	6.1 IVF	51
	6.2 ICSI	51
	6.3 Cryopreservatie	52
	6.4 Discussie	52
	6.5 Conclusie	53
<b>7</b>	<b>Aanbevelingen voor de voorlichting</b>	<b>55</b>
	7.1 Huidige voorlichting	55
	7.2 Aanbevelingen voor de voorlichting	56
	<b>Literatuurlijst</b>	<b>59</b>
	<b>Bijlagen</b>	<b>65</b>
	Bijlage 1 Begrippenlijst	65
	Bijlage 2 Toelichting bij inprentingziekten	71

## **Voorwoord**

De laatste jaren is veel onderzoek gedaan naar vruchtbaarheidsbehandelingen en de mogelijke effecten op de gezondheid van kinderen die via deze behandelingen verwekt zijn. In opdracht van Freya, vereniging voor mensen met vruchtbaarheidsproblemen, is in 1998 door Verheijen een literatuuronderzoek uitgevoerd om een overzicht van de resultaten van deze onderzoeken te kunnen geven. In het onderzoek is gekeken naar In Vitro Fertilisatie (IVF), IntraCytoplasmatische Sperma-Injectie (ICSI) en cryopreservatie.

Nu, twaalf jaar later, zijn de resultaten uit de rapportage van Verheijen (1998) verouderd. Daarom is het tijd voor een nieuw overzicht. Freya heeft dan ook (opnieuw) het Kennispunt Bètawetenschappen benaderd om een literatuuronderzoek uit te laten voeren naar de mogelijke effecten op de lichamelijke gezondheid van kinderen die verwekt zijn via IVF, ICSI of één van deze methoden gecombineerd met cryopreservatie.

Via het kennispunt kwamen de auteurs in contact met Freya. Het leek hen erg interessant om uit te zoeken of de vruchtbaarheidsbehandelingen effect kunnen hebben op de lichamelijke gezondheid van kinderen die via deze behandelingen verwekt zijn. Het onderzoek is uitgevoerd als onderdeel van de master 'Research and development in Science Education' aan de Universiteit Utrecht. Deze master richt zich op wetenschapseducatie en -communicatie. Gezien de biomedische achtergrond van de auteurs, paste dit onderzoek goed bij hun interesses. Het onderzoek is in tien weken uitgevoerd: van eind april tot begin juli 2010.

Graag willen de auteurs op deze plaats de volgende mensen bedanken:

- Drs. Sonja Verheijen, instituutsbegeleidster Universiteit Utrecht, voor de goede begeleiding en feedback tijdens het ontwikkelen van het rapport.
- Drs. Gwendolyn Woldringh, IVF-arts UMC St. Radboud Nijmegen, voor het kritisch doorlezen van het rapport.
- Dr. Roel Schats, gynaecoloog, hoofd IVF-centrum VUmc Amsterdam, voor het kritisch doorlezen van het rapport.
- Drs. Marian Kortman, gynaecoloog UMC Utrecht, voor het geven van een interview.
- José van der Schoor, directeur algemene zaken Freya, voor de hulp en feedback tijdens het ontwikkelen van het rapport.
- Marjolein Grömminger, medewerkster communicatie Freya, voor de hulp en feedback tijdens het ontwikkelen van het rapport.
- Victor Winter, projectcoördinator externe samenwerking Kennispunt, voor de coördinatie en feedback.
- Liesbeth de Bakker, docente wetenschaps- en technologiecommunicatie aan de Universiteit Utrecht, voor het aandragen van een instituutsbegeleider. Zonder haar had het onderzoek misschien geen doorgang kunnen vinden.

Dianne Hamerpagt en Miranda Overbeek

Utrecht, juli 2010



## **Samenvatting**

### **Doel**

Evaluëren of IVF, ICSI, of één van deze methoden gecombineerd met cryopreservatie, samenhangen met risico's voor de lichamelijke gezondheid van kinderen en (jong)volwassenen die zijn verwekt met behulp van deze methoden, en op basis hiervan adviezen geven met betrekking tot de voorlichting aan wensouders die een vruchtbaarheidsbehandeling overwegen.

### **Design**

Literatuuronderzoek.

### **Inleiding**

In 2008 werd in Nederland 1 op de 41 kinderen geboren na een IVF-behandeling, al dan niet in combinatie met de ICSI- en/of cryopreservatietechniek. In het algemeen kan gezegd worden dat de meeste kinderen die verwekt zijn via deze methoden lichamelijk gezond zijn. Echter, bij een klein aantal van deze kinderen is wel een effect op de lichamelijke gezondheid aanwezig. Mogelijk zou de IVF-behandeling (al dan niet in combinatie met ICSI en/of cryopreservatie) van invloed kunnen zijn op de kwetsbare processen die plaatsvinden tijdens de bevruchting en de vroege embryonale ontwikkeling.

### **Bevindingen met betrekking tot IVF**

Bij een zwangerschap na een IVF-behandeling is er een verhoogd risico op vroeggeboorte, laag geboortegewicht, kleinere lengte bij geboorte en opname op de neonatale intensive care. Ook worden een verhoogd risico op perinatale sterfte en aangeboren afwijkingen genoemd, maar dit is niet eenduidig. De genoemde verhoogde risico's gelden vooral voor de eenlingen die via IVF verwekt zijn in vergelijking met op natuurlijke wijze verwekte eenlingen. Meerlingen hebben namelijk altijd een verhoogd risico op de genoemde effecten, ongeacht of ze via IVF of op natuurlijke wijze ontstaan zijn. Meerlingen die verwekt zijn via IVF/ICSI hebben minder risico op het Twin-To-Twin-Transfusion Syndroom, omdat via IVF/ICSI verwekte meerlingen minder vaak een gedeelde placenta hebben.

Sommige studies rapporteren dat kinderen verwekt via IVF meer (chronische) ziekten hebben, terwijl andere studies dit niet hebben gevonden. Er zijn meerdere studies die beschrijven dat kinderen die via IVF verwekt zijn een hoger risico hebben op cerebrale verlamming, maar dit hangt direct samen met het vaker optreden van een vroeggeboorte. Verder hebben de meeste studies geen vertraging van ontwikkeling en cognitie gevonden bij kinderen verwekt via IVF.



Er zijn verschillende onderzoeken geweest naar het voorkomen van kanker bij kinderen die via IVF/ICSI verwekt zijn. Er zijn wel een paar case series geweest waarin een verhoogde kans gevonden werd op neuroblastoma en retinoblastoma, maar dit is niet teruggevonden in grote studies.

Er is een aantal studies gedaan bij 8- tot 18-jarige jongeren die verwekt zijn via IVF. Uit deze studies kwam naar voren dat deze jongeren gemiddeld een andere vetverdeling, een licht verhoogde bloeddruk en hogere glucoseconcentraties na vasten hebben dan op natuurlijke wijze verwekte jongeren. De insulineconcentraties na vasten daarentegen zijn niet verschillend ten opzichte van op natuurlijke wijze verwekte kinderen. Ook zijn er geen verschillen in samenstelling van de botten. De botleeftijd in verhouding tot de kalenderleeftijd is wel significant hoger bij meisjes verwekt via IVF dan bij op natuurlijke wijze verwekte meisjes. De puberale ontwikkeling van jongens en meisjes verwekt via IVF is vergelijkbaar met jongens en meisjes die op natuurlijke wijze verwekt zijn. Ook de menstruatiecycli zijn vergelijkbaar. Via IVF verwekte jongens verschillen niet in sekshormoonconcentraties in vergelijking met op natuurlijke wijze verwekte jongens. Bij via IVF verwekte meisjes zijn de sekshormonen DHEAS en LH verhoogd.

Eén onderzoek naar de oudste IVF-generatie (tot 30 jaar) uit de Verenigde Staten concludeert dat de jongvolwassenen gezond lijken. Nog geen van deze jongvolwassenen had geprobeerd zwanger te raken, zodat over de vruchtbaarheid van de IVF-generatie nog geen uitspraken gedaan kunnen worden.

Een aantal van de effecten op de lichamelijke gezondheid van kinderen verwekt via IVF kan verklaard worden door de vroeggeboorte en de daarmee samenhangende effecten. Verder zouden aspecten uit de IVF-behandeling, het vanishing twin syndroom, subfertiliteit van de ouders, en leeftijd en pariteit van de moeders een rol kunnen spelen.

### **Bevindingen met betrekking tot ICSI**

Bij een zwangerschap na een ICSI-behandeling is er een verhoogd risico op vroeggeboorte in vergelijking met een op natuurlijke wijze verwekte zwangerschap. Een verhoogd risico op vroeggeboorte van kinderen verwekt via ICSI in vergelijking met kinderen verwekt via IVF is niet eenduidig. Kinderen verwekt via ICSI kunnen ook een lager geboortegewicht hebben of bij de geboorte kleiner in lengte zijn, maar hierover zijn de uitkomsten van de onderzoeken eveneens niet eenduidig. Mogelijk is er een verhoogd risico op een miskraam tijdens een zwangerschap tot stand gebracht via ICSI. Perinatale sterfte komt in vergelijkbare mate voor bij zwangerschappen tot stand gebracht via ICSI en IVF. Over de opname op de neonatale intensive care is er wat betreft kinderen verwekt via ICSI nog geen specifieke informatie beschikbaar.

Een aantal onderzoeken concludeert dat er mogelijk een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen samenhangt met de ICSI-behandeling, met name voor hypospadie. Voor kinderen verwekt via ICSI is er geen hoger risico op aangeboren afwijkingen dan voor kinderen die via IVF verwekt zijn. Kinderen verwekt via ICSI hebben echter wel een verhoogd risico op chromosomale afwijkingen. Dit kunnen zowel erfelijke afwijkingen zijn als *de novo* afwijkingen. Of de ICSI-behandeling bijdraagt aan chromosomale afwijkingen is nog niet bekend. Zowel bij IVF als bij ICSI is er een zeer klein risico op een inprentingziekte bij kinderen die met behulp van deze methoden zijn verwekt. Voorbeelden hiervan zijn het Beckwith-Wiedemann en Angelman syndroom, deze syndromen zijn echter zeer zeldzaam.

De motoriek van kinderen verwekt via ICSI tot de leeftijd van 10 jaar verschilt niet in vergelijking met op natuurlijke wijze verwekte kinderen. Kinderen verwekt via ICSI vertonen tot een leeftijd van 12 jaar geen verschil in groei met kinderen die via IVF of op natuurlijke wijze verwekt zijn. Een onderzoek waarin kinderen tussen de 4,5 en 5,5 jaar oud die verwekt zijn via ICSI zijn onderzocht, heeft aangetoond dat er mogelijk een verhoogd risico op kinderziekten,

ziekenhuisbezoek, medische therapie en operaties (vooral aan het urogenitaalstelsel) is. Eén studie heeft een verhoogd risico op epilepsie aangetoond bij kinderen die via IVF/ICSI zijn verwekt, maar waarschijnlijk spelen hierbij voornamelijk erfelijke factoren een rol. Mogelijk hebben kinderen verwekt via ICSI ook meer kans op een verhoogde bloeddruk.

Een onderzoek naar de vruchtbaarheidsontwikkeling van jongens verwekt via ICSI tot 9 jaar oud toont aan dat deze jongens een normale groei en ontwikkeling van de geslachtsorganen hebben. De hormonen die een aanduiding zijn voor de mogelijke latere spermakwaliteit bij de jongens verwekt via ICSI zijn vergelijkbaar met die van jongens die op natuurlijke wijze verwekt zijn. Wanneer de vader een verminderde spermakwaliteit heeft, leidt dit bij de zoon verwekt via ICSI niet tot verstoringen in de hormonen die een aanduiding geven voor zijn latere spermakwaliteit.

De effecten van de ICSI-behandeling kunnen voor een deel verklaard worden door de effecten die aangetoond zijn bij de IVF-behandeling. Effecten op de lichamelijke gezondheid van kinderen verwekt via ICSI kunnen daarom deels verklaard worden door aspecten die ook bij IVF een rol spelen. Daarnaast kunnen ook aspecten uit de ICSI-behandeling zelf en erfelijke factoren een rol spelen.

### **Bevindingen met betrekking tot cryopreservatie**

Er lijkt een aantal positieve effecten samen te hangen met cryopreservatie in vergelijking met het plaatsen van verse embryo's, zoals grotere lengte bij geboorte, minder vroeggeboorten en minder vaak een laag geboortegewicht. Dit zou samen kunnen hangen met het feit dat de embryo's geplaatst kunnen worden in een natuurlijke of minimaal gestimuleerde cyclus.

Maar er is ook een aantal negatieve uitkomsten gevonden na cryopreservatie in vergelijking met vers geplaatste embryo's, zoals meer kans op miskramen en aangeboren afwijkingen. Dit zou samen kunnen hangen met de cryopreservatietechniek zelf of doordat kwalitatief minder goede embryo's (in vergelijking met de embryo's die direct geplaatst worden) overblijven om ingevroren te worden.

Echter, de effecten van cryopreservatie zijn niet eenduidig, omdat studies ook vaak geen significante verschillen vinden of elkaar tegenspreken. Een aantal gezondheidsaspecten dat niet verschilde tussen cryopreservatie en vers geplaatste embryo's is het aantal doodgeboren kinderen, het voorkomen van abnormale karyogrammen, groei, chronische ziekten en cerebrale verlamming.

### **Adviezen met betrekking tot voorlichting**

De huidige voorlichting over de risico's van de vruchtbaarheidsbehandeling op de lichamelijke gezondheid van de kinderen die via deze behandelingen worden verwekt, wordt meestal door de behandelende artsen aan de wensouders gegeven. De in dit rapport onderzochte voorlichtingfolders besteden matig tot geen aandacht aan deze risico's.

Voor wensouders die een IVF-behandeling overwegen, is het van belang om de risico's te kennen voor de lichamelijke gezondheid van de kinderen die via IVF verwekt worden, zoals een verhoogd risico op vroeggeboorte, laag geboortegewicht, een kortere lengte bij de geboorte en opname op de neonatale intensive care in vergelijking met op natuurlijke wijze verwekte kinderen. Ook kan er voor via IVF verwekte kinderen een verhoogd risico zijn op perinatale sterfte, aangeboren afwijkingen, (chronische) ziekten en is er een zeer klein risico op inprentingziekten. Hier moet in de voorlichting wel bij vermeld worden dat deze effecten niet eenduidig zijn. Verder moet benadrukt worden dat

meerlingen altijd hogere risico's op complicaties hebben dan eenlingen en dat de risico's voor kinderen verwekt via IVF relatief klein zijn in vergelijking met op natuurlijke wijze verwekte kinderen.

De wensouders die een ICSI-behandeling overwegen zouden van de risico's op de hoogte moeten zijn met betrekking tot de lichamelijke gezondheid van de kinderen die via ICSI verwekt worden. Met name de risico's op vroeggeboorte, een aangeboren afwijking en genetische afwijkingen moeten vermeld worden in de voorlichting. Verder zijn er mogelijk verhoogde risico's op een kleinere lengte bij geboorte, een lager geboortegewicht, kinderziekten, ziekenhuisopname, medische therapie, operaties en epilepsie, maar dit is minder eenduidig. Ook een zeer klein risico op inprentingziekten zou kunnen worden genoemd, maar hierbij zou aangegeven moeten worden dat het absolute risico op deze ziekten erg klein is.

Voor de wensouders die cryopreservatie overwegen, is het belangrijk om op de hoogte te zijn van zowel de voordelen als de risico's die de cryopreservatietechniek met zich mee kan brengen. Voordelen zijn minder vroeggeboorten, minder vaak een laag geboortegewicht en grotere lengte bij geboorte in vergelijking met IVF/ICSI zonder cryopreservatie. Risico's zijn meer kans op miskramen en aangeboren afwijkingen in vergelijking met IVF/ICSI zonder cryopreservatie. Het totale beeld is dus nog niet eenduidig.

### **Conclusie**

Er zijn mogelijke effecten op de lichamelijke gezondheid van kinderen verwekt via een vruchtbaarheidsbehandeling, maar de risico's hierop zijn klein en het is niet met zekerheid te zeggen of dit door de vruchtbaarheidsbehandelingen komt.

## Hoofdstuk 1

# Inleiding

De introductie van In Vitro Fertilisatie (IVF) in 1978 heeft ervoor gezorgd dat veel wensouders, die vóór de komst van IVF kinderloos zouden zijn gebleven, toch één of meerdere kinderen kunnen krijgen. Doordat bij IVF de wensmoeder hormoonbehandelingen ondergaat en de bevruchting en eerste celdelingen buiten het lichaam plaats vinden, is het voor te stellen dat er mogelijke risico's voor de lichamelijke gezondheid van het via IVF verwekte kind bestaan. In 1992 is IntraCytoplasmatische Sperma-Injectie (ICSI) toegevoegd aan het scala van vruchtbaarheidsbehandelingen, een techniek waarbij de zaadcel direct in de eicel geïnjecteerd wordt. Ook bij de ICSI-procedure zijn risico's voor het toekomstige kind denkbaar (Wagenaar et al, 2008). Daarnaast is het mogelijk om embryo's, die niet direct geplaatst worden maar wel goed van kwaliteit zijn, in te vriezen met behulp van een techniek die cryopreservatie heet. Ook hierbij is het voor te stellen dat er mogelijke risico's bestaan voor de lichamelijke gezondheid van het kind dat ontwikkeld is uit een gecryopreserveerd embryo.

### **1.1 Eerder onderzoek**

Door Verheijen (1998) is twaalf jaar geleden een literatuuronderzoek uitgevoerd naar de toen bekende mogelijke effecten op de lichamelijke gezondheid van kinderen die via geassisteerde voortplantingstechnieken zijn verwekt. Freya, de vereniging voor mensen met vruchtbaarheidsproblemen, heeft destijds de Wetenschapswinkel Biologie gevraagd om dit onderzoek uit te laten voeren. In het onderzoek van Verheijen is ingegaan op de redenen van ongerustheid over IVF en ICSI (al dan niet in combinatie met cryopreservatie).

De uitkomsten van het literatuuronderzoek van Verheijen (1998) gaven aan dat de kinderen die via IVF verwekt zijn niet vaker aangeboren afwijkingen hadden. Wel was er een duidelijk verhoogd risico op vroeggeboorte vergeleken met kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn. Bij ICSI was er in 1998 nog geen aanwijzing voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Wel was bekend dat er een verhoogde kans op geslachtschromosomale afwijkingen bij de kinderen verwekt via ICSI bestond. De injectie in de eicel leek niet schadelijk te zijn voor het kind en het kweekmedium leek geen nadelige gevolgen te hebben voor het embryo. Er werden geen verbanden gevonden tussen cryopreservatie en een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.

In het onderzoek van Verheijen (1998) was het niet mogelijk om de effecten op de langere termijn te bekijken. De kinderen verwekt via IVF en ICSI (al dan niet in combinatie met cryopreservatie) hadden op dat moment nog niet de volwassen leeftijd bereikt. Er kon dus geen uitsluitsel gegeven worden over de mogelijkheid of kinderen die verwekt

zijn via geassisteerde voortplantingstechnieken op latere leeftijd nadelige gezondheidseffecten ervaren. Daarom, en omdat er inmiddels veel meer onderzoek is gedaan, was het twaalf jaar later tijd voor een vervolgonderzoek.

## 1.2 Huidige onderzoek

Freya heeft daarom het Kennispunt Bètawetenschappen (voorheen de Wetenschapswinkel Biologie) benaderd met de vraag om een vervolgonderzoek uit te laten voeren. In dit huidige onderzoek worden wederom IVF, ICSI en cryopreservatie behandeld. Deze vallen onder de term geassisteerde voortplantingstechnieken (of vruchtbaarheidsbehandelingen). Met behulp van een literatuurstudie zijn de effecten van deze methoden op de gezondheid van kinderen en jongvolwassenen die hiermee verwekt zijn onderzocht. Hierbij is ook gekeken naar de aspecten die mogelijk van invloed zijn. De volgende hoofd- en deelvragen zijn gehanteerd:

Hoofdvraag:

- Zijn er in de wetenschappelijke literatuur aanwijzingen te vinden over IVF, ICSI, of één van deze methoden gecombineerd met cryopreservatie, voor afwijkingen met betrekking tot de lichamelijke gezondheid van de kinderen en (jong)volwassenen (tot 30 jaar) die zijn verwekt met behulp van deze methoden en welke adviezen met betrekking tot voorlichting aan wensouders die een vruchtbaarheidsbehandeling overwegen kunnen hierover gegeven worden?

Deelvragen met betrekking tot IVF:

- Zijn er aanwijzingen dat IVF invloed kan hebben op de lichamelijke gezondheid van kinderen en (jong)volwassenen (tot 30 jaar) die zijn verwekt met behulp van deze methode?
- Welke aspecten uit de IVF-behandeling zouden van invloed kunnen zijn op de lichamelijke gezondheid van kinderen en (jong)volwassenen (tot 30 jaar) die zijn verwekt met behulp van deze methode?

Deelvragen met betrekking tot ICSI:

- Zijn er aanwijzingen dat ICSI invloed kan hebben op de lichamelijke gezondheid van kinderen en (jong)volwassenen (tot 18 jaar) die zijn verwekt met behulp van deze methode?
- Welke aspecten uit de ICSI-behandeling zouden van invloed kunnen zijn op de lichamelijke gezondheid van kinderen en (jong)volwassenen (tot 18 jaar) die zijn verwekt met behulp van deze methode?

Deelvragen met betrekking tot cryopreservatie:

- Zijn er aanwijzingen dat cryopreservatie invloed kan hebben op de lichamelijke gezondheid van kinderen en (jong)volwassenen (tot 30 jaar) die zijn verwekt met gebruikmaking van deze techniek?
- Welke aspecten uit de cryopreservatietechniek zouden van invloed kunnen zijn op de lichamelijke gezondheid van kinderen en (jong)volwassenen (tot 30 jaar) die zijn ontstaan na gebruikmaking van deze techniek?

Deelvraag met betrekking tot voorlichting:

- Zou op basis van de verkregen resultaten de voorlichting aan de doelgroep, de wensouders die IVF, ICSI, of een van deze methoden gecombineerd met cryopreservatie overwegen, kunnen worden verbeterd?

### 1.3 Leeswijzer

In dit rapport zullen eerst de methoden van onderzoek behandeld worden. Vervolgens worden de effecten en aspecten van IVF, ICSI en cryopreservatie op de lichamelijke gezondheid van kinderen verwekt via deze methoden behandeld in verschillende hoofdstukken. Hierna volgt een samenvattende conclusie en discussie. Aansluitend worden aanbevelingen voor de voorlichting gegeven. Aangezien in dit rapport ook gebruik gemaakt wordt van medische en wetenschappelijke termen, is in de bijlage een begrippenlijst opgenomen. Termen waarvoor een uitleg in de begrippenlijst staat, zijn in de tekst schuingedrukt bij de eerste keer dat een term in een hoofdstuk wordt genoemd.

Gekozen is in dit rapport voor het gebruiken van de term 'verwekt' om aan te geven op welke manier de bevruchting tot stand is gekomen. De IVF/ICSI-behandelingen zijn hulpmiddelen om de bevruchting tot stand te laten komen. De term 'verwekt' zou kunnen impliceren dat deze behandelingen zorgen voor het ontstaan van het nieuwe leven. Dit is echter niet de achterliggende gedachte bij het gebruik van het woord 'verwekt' in dit rapport.

ICSI wordt in dit rapport regelmatig een behandeling genoemd. Eigenlijk is IVF de behandeling en deze wordt aangevuld met de ICSI-techniek. In dit rapport is dit benoemd met de term 'ICSI-behandeling', conform de wetenschappelijke literatuur.

In dit rapport worden de risico's en percentages soms met één of meerdere getallen achter de komma weergegeven, bijvoorbeeld 2,03. Dat er niet altijd even veel getallen achter de komma aanwezig zijn, ligt aan het feit dat dit rapport de oorspronkelijke getallen uit verschillende onderzoeken weergeeft en onderzoeken kunnen variëren in het weergeven van getallen.

In dit rapport wordt soms een bron weergegeven in een bron, bijvoorbeeld (fictief): (Overbeek, 2009 in: Hamerpagt, 2010). Dit houdt in dat de primaire (oorspronkelijke) bron (Overbeek, 2009) niet gelezen is, maar dat de informatie uit de primaire bron uit een ander artikel gehaald is (Hamerpagt, 2010). Normaliter wordt alleen verwezen naar de primaire bron, maar in dit rapport wordt dit niet altijd gedaan. Vanwege de geringe tijd die beschikbaar was voor het ontwikkelen van het rapport, was het niet mogelijk alle primaire bronnen te lezen.

### 1.4 Statistiek

In de wetenschappelijke literatuur wordt veelvuldig gebruik gemaakt van statistiek. Wanneer twee groepen met elkaar vergeleken worden en er een bepaald verschil gevonden wordt, kan met behulp van statistiek berekend worden of dit verschil berust op toeval of dat er werkelijk een verschil tussen de groepen bestaat. Met andere woorden: is de onderzochte groep een goede weergave van de werkelijkheid? Een fictief voorbeeld: er worden 50 meisjes met 50 jongens vergeleken. Van de meisjes zijn 10 meisjes linkshandig, terwijl slechts 3 jongens linkshandig zijn. Berust het op toeval dat er minder jongens linkshandig zijn in deze groep? Of zijn meisjes altijd vaker linkshandig dan jongens? Om uit te rekenen of deze bevinding toeval is of niet, kan er gebruik gemaakt worden van statistiek. Wanneer het verschil tussen de groepen niet op toeval berust, wordt het verschil *significant* genoemd. In dit rapport worden onder andere studies besproken die kinderen verwekt via geassisteerde voortplantingstechnieken vergelijken met op natuurlijke wijze verwekte kinderen.

Er zijn vele manieren waarop een risico in getallen uitgedrukt kan worden in de wetenschappelijke literatuur. In dit rapport is voor de leesbaarheid gekozen om de risico's, weergegeven met getallen, in kansen uit te drukken. Steeds wordt genoemd hoeveel keer meer kans er op een bepaald risico is ten opzichte van bijvoorbeeld de 'normale' situatie. Om deze kansen te kunnen interpreteren, volgt nu weer een fictief voorbeeld. Er wordt gezegd dat meisjes 1,75 keer zo veel kans hebben op linkshandigheid in vergelijking met jongens. Een jongen heeft 3% kans om linkshandig te zijn. Wanneer een jongen 3% kans heeft om linkshandig te zijn, houdt dit in dat gemiddeld 3 van de 100 jongens linkshandig zijn. Wanneer meisjes 1,75 keer zo veel kans hebben om linkshandig te zijn in vergelijking met jongens, houdt dit in dat meisjes ( $3\% \times 1,75 =$ ) 5,25% kans hebben om linkshandig te zijn. Ongeveer 5 van de 100 meisjes zijn dan linkshandig.

Tot slot worden soms gevonden resultaten uit een groep in dit rapport, conform de wetenschappelijke literatuur, als volgt uitgedrukt (voorbeeld):  $7 \pm 0,5$ . Dit houdt in dat het gemiddelde van de groep 7 was. Maar omdat dit een gemiddelde waarde van de groep is, variëren de waarden van de individuen uit de groep rondom de 7. Het getal 0,5 is de standaarddeviatie. Dit is een indicator voor de spreiding van de individuele metingen rondom het gemiddelde. Hoe groter de standaarddeviatie is, hoe verder de individuele metingen kunnen afwijken van het gemiddelde.

## Hoofdstuk 2

# Methoden van onderzoek

Om informatie te verkrijgen, is gezocht naar artikelen in wetenschappelijke tijdschriften:

- over IVF, ICSI en cryopreservatie;
- betreffende lichamelijke afwijkingen bij kinderen;
- in de Engelse of Nederlandse taal;
- die niet langer dan 12 jaar geleden gepubliceerd zijn (met voorkeur voor artikelen van de laatste vijf jaar).

Voor het vinden van geschikte artikelen is gebruik gemaakt van de biomedische zoekmachine 'Pubmed' van het NCBI (National Center for Biotechnology Information). Pubmed is een veelgebruikte zoekmachine onder artsen en biomedische wetenschappers en omvat ruim 19 miljoen verwijzingen naar wetenschappelijke publicaties.

De zoektermen die ingevoerd zijn in Pubmed, zijn te vinden in tabel 1.

**Tabel 1: Gebruikte zoektermen**

Term	Gecombineerd met
'In vitro fertilization'	
'In vitro fertilization'	'children', 'adolescents', 'cohort', 'adults', 'adults cohort', 'follow-up study', 'complications', 'complications child', 'health', 'disorder', 'risk', 'offspring'
'IVF'	'adult', 'human', 'risk factors', 'genetic imprinting review', 'health problems review', 'ICSI cryopreservation children', 'cryopreservation', 'cryopreservation children'
'ICSI'	
'ICSI'	'children', 'adolescents', 'cohort', 'adults', 'adults cohort', 'follow-up study', 'complications', 'complications child', 'health', 'disorder', 'risk', 'offspring', 'genetic imprinting', 'genetic imprinting review', 'review', 'IVF cryopreservation children', 'cryopreservation children'
'Intracytoplasmic sperm injection'	
'Cryopreservation'	
'Cryopreservation'	'children', 'adolescents', 'cohort', 'adults', 'adults cohort', 'follow-up study', 'complications', 'complications child', 'health', 'disorder', 'risk', 'offspring', 'embryo human risks review', 'risks review', 'IVF ICSI children', 'IVF', 'IVF children', 'ICSI children'
'Assisted reproductive technology'	
'Assisted reproductive technology'	'children'
'ART'	

*In de linkerkolom staan de hoofdtermen genoemd die ingevoerd zijn. In de rechterkolom staan termen genoemd die tezamen met de hoofdtermen ingevoerd zijn. Een voorbeeld: in Pubmed is 'In vitro fertilization children' ingevoerd. Een aantal hoofdtermen staat twee keer genoemd in de tabel. Wanneer er naast een hoofdterm geen termen in de kolom 'gecombineerd met' staan, is deze hoofdterm (ook) los ingevoerd.*



De termen: 'In vitro fertilization children', 'In vitro fertilization cohort', 'ICSI', 'ICSI children', 'ICSI adolescents', 'ICSI cohort', 'cryopreservation children', 'assisted reproductive technology children', 'IVF risk factors', 'genetic imprinting IVF review', 'IVF health problems review', 'ICSI genetic imprinting review' en 'cryopreservation risks review' leverden bruikbare artikelen op. Wanneer een relevant artikel werd gevonden, is bij de Pubmed functie 'related citations' verder gekeken naar andere relevante artikelen. Wanneer in een artikel een ander mogelijk relevant artikel werd aangehaald, is dit artikel ook opgezocht in Pubmed. Uiteindelijk is alleen gebruik gemaakt van artikelen vanuit Pubmed die via de Universiteit Utrecht verkrijgbaar waren of van artikelen die vrij verkrijgbaar waren. In theorie zou dit kunnen zorgen voor een niet representatieve selectie van artikelen, maar vrijwel alle artikelen konden verkregen worden. Enkele artikelen die niet verkregen konden worden via deze weg betroffen onderwerpen waarover wel diverse andere artikelen te verkrijgen waren. Na de algemene zoekwijze om een zo breed mogelijk scala aan artikelen te verkrijgen, is er nog een aantal specifieke zoekopdrachten uitgevoerd.

Over een aantal onderwerpen was slechts één artikel gevonden. Het gaat hierbij om de onderwerpen vetverdeling, bloeddruk, glucoseconcentraties na vasten en botsamenstelling bij 8- tot 18-jarige kinderen verwekt via IVF. Deze artikelen zijn van een onderzoeksgroep uit Nederland met als hoofdauteur Ceelen. Er is getracht om meer artikelen te vinden over deze onderwerpen. Hierbij werd er gebruik gemaakt van de zoektermen 'body composition', 'fat', 'blood pressure', 'fasting glucose' en 'bone' in combinatie met 'IVF' en 'in vitro fertilization'. Helaas heeft dit geen artikelen opgeleverd over de betreffende onderwerpen. De informatie uit de artikelen van Ceelen is wel opgenomen in dit rapport, maar er moet daarom rekening gehouden worden met het feit dat deze resultaten slechts van één onderzoeksgroep afkomstig zijn.

Verder was er na de algemene zoekopdracht een aantal artikelen gevonden over genetische afwijkingen. Deze artikelen hadden echter alleen betrekking op ICSI en cryopreservatie. Er is daarom nog gezocht naar artikelen over genetische afwijkingen met betrekking tot IVF. Hierbij is gebruik gemaakt van de volgende zoektermen: 'chromosomal abnormalities', 'karyogram', 'genetic', 'genetic risks' en 'genetic abnormalities' in combinatie met 'in vitro fertilization'. Deze zoekacties leverden geen bruikbare artikelen op.

Om meer informatie te vinden over perinatale effecten, groei en ontwikkeling van kinderen verwekt via ICSI in vergelijking met kinderen verwekt via IVF en de vruchtbaarheid van kinderen verwekt via ICSI op oudere leeftijd, zijn de zoektermen 'fertility', 'growth', 'children', 'development' en 'IVF' naast de zoekterm 'ICSI' ingevoerd. Dit leverde bruikbare artikelen op wat betreft de onderwerpen vroeggeboorte, geboortegewicht, lengte, groei, bloeddruk en vruchtbaarheid.

Om meer informatie te verkrijgen over bloeddrukmeting bij kinderen in Nederland, zijn voor aanvullende informatie de zoektermen 'blood pressure', 'children', 'determination', 'dutch' ingevoerd. Dit leverde één bruikbaar artikel op.

## Hoofdstuk 3

# In Vitro Fertilisatie

### 3.1 Inleiding

De introductie van In Vitro Fertilisatie (IVF) in 1978 heeft ouderschap geboden aan veel wensouders die voor de komst van IVF kinderloos zouden zijn gebleven (Wagenaar *et al*, 2008). Tegenwoordig wordt ongeveer 1 tot 3% van de kinderen in de ontwikkelde landen geboren na een IVF-behandeling (Ceelen *et al*, 2007). In Nederland werd 1 op de 52 kinderen geboren na een IVF-behandeling in de periode 1996 tot en met 2005. Hiervan werd 1 op de 89 kinderen geboren na alleen een IVF-behandeling en 1 op de 152 na een IVF-behandeling in combinatie met de ICSI-techniek (Kremer *et al*, 2008). In 2008 werd in Nederland 1 op de 41 kinderen geboren na een IVF-behandeling, die al dan niet in combinatie was met de ICSI- en cryopreservatietechniek (NVOG, 2010).

IVF was in eerste instantie ontwikkeld om *fertiliteitsproblemen* ontstaan door afgesloten eileiders te verhelpen. In de loop der jaren is de lijst met *indicaties* voor IVF verruimd (Ceelen *et al*, 2008b). Zo kan bijvoorbeeld gebruik gemaakt worden van IVF wanneer de vrouw afweerstoffen tegen sperma aanmaakt, wanneer de man verminderd vruchtbaar is of bij onbegrepen onvruchtbaarheid (Verheijen, 1998).

Bij IVF komt de bevruchting buiten het lichaam tot stand. Dit is ook af te leiden uit de naam: 'in vitro' betekent 'in glas' en 'fertilisatie' betekent 'bevruchting'. Met behulp van een hormoonbehandeling worden bij de vrouw meerdere eicellen tot rijping gebracht. Wanneer de eicellen rijp zijn, worden ze met een punctie verzameld. In een schaalpje worden de eicellen samengebracht met zaadcellen om te trachten bevruchting plaats te laten vinden. Per eikel zijn er ongeveer 100.000 zaadcellen nodig. Als er bevruchting is opgetreden, wordt de bevruchte eikel een embryo genoemd. De eerste paar celdelingen van het embryo vinden in het schaalpje plaats. Twee tot vijf dagen na de punctie worden één of meerdere embryo's geplaatst in de baarmoeder. In Nederland worden er sinds enige jaren maximaal twee embryo's tegelijk geplaatst en steeds vaker slechts één embryo (Freya, 2008). Tijdens de zwangerschap is het zich ontwikkelende kind vatbaar voor zowel *intrinsieke* als *extrinsieke* invloeden (Ceelen *et al*, 2008b). Juist doordat de bevruchting en eerste celdelingen buiten het lichaam plaatsvinden, is er bezorgdheid over de lichamelijke gezondheid van kinderen die verwekt worden via IVF.

In dit hoofdstuk wordt gekeken naar de mogelijke effecten van IVF op de gezondheid van de kinderen die via deze behandeling verwekt zijn. Eerst wordt de lichamelijke gezondheid bij de geboorte besproken, dan de lichamelijke gezondheid bij jonge kinderen tot een leeftijd van 8 jaar en vervolgens de lichamelijke gezondheid bij jongeren (vanaf 8 jaar). Bij sommige gezondheidseffecten worden de aspecten die van invloed kunnen zijn al direct besproken. Verder wordt er aan het eind van dit hoofdstuk een aantal algemene aspecten besproken die van invloed zouden kunnen zijn.

## 3.2 Lichamelijke gezondheid bij geboorte

### 3.2.1 Vroeggeboorte

Bij een zwangerschap na een IVF-behandeling is er een verhoogd risico op vroeggeboorte (Ceelen et al, 2008b; Helmerhorst et al, 2004; Kalra & Molinaro, 2008; Wagenaar et al, 2008). Wanneer er gekeken wordt naar meerlingen hebben zij, zowel in op natuurlijke wijze verwekte zwangerschappen als in via IVF verwekte zwangerschappen, een grotere kans op vroeggeboorte. De kans op vroeggeboorte van een meerling is niet verhoogd na een IVF-behandeling in vergelijking met een op natuurlijke wijze verwekte zwangerschap (Kalra & Molinaro, 2008; Wagenaar et al, 2008). Meerlingen worden dus vaker te vroeg geboren, maar het is niet zo dat na een IVF-behandeling meerlingen nog vaker of eerder te vroeg geboren worden dan op natuurlijke wijze verwekte meerlingen. In de rest van deze paragraaf wordt vroeggeboorte bij eenlingen besproken.

Helmerhorst *et al* (2004) hebben op basis van 25 artikelen over *perinatale* uitkomsten bij kinderen verwekt via IVF *relatieve risico's* berekend op deze perinatale uitkomsten. Zie tabel 2 voor een overzicht van de uitkomsten van deze studie met betrekking tot vroeggeboorte. In de door Helmerhorst onderzochte studies varieert de *prevalentie* van zeer vroegtijdige geboorte van 1,3 tot 2,1% bij eenlingen verwekt via IVF en bij op natuurlijke wijze verwekte eenlingen van 0,3 tot 2,9%. Zeer vroegtijdige geboorte houdt in dat het kind al geboren wordt vóór een zwangerschapsduur van 32 weken. De onderzoekers concluderen dat eenlingen verwekt met behulp van IVF 3,27 keer meer kans hebben op een zeer vroegtijdige geboorte in vergelijking met op natuurlijke wijze verwekte eenlingen. Op een vroegtijdige geboorte, het kind wordt dan geboren vóór een zwangerschapsduur van 37 weken, hebben eenlingen verwekt via IVF 2,04 keer meer kans dan op natuurlijke wijze verwekte eenlingen. Van de via IVF verwekte kinderen werd 5,8 tot 15% te vroeg geboren in vergelijking met 1,4 tot 10,5% van de op natuurlijke wijze verwekte kinderen.

**Tabel 2: Vroeggeboorte bij eenlingen verwekt via IVF en op natuurlijke wijze verwekte eenlingen**

	Eenlingen verwekt via IVF	Eenlingen op natuurlijke wijze verwekt
Geboorte voor 32 weken	1,3 tot 2,1%	0,3 tot 2,9%
Geboorte in week 32-36	6,5 tot 9,2%	3,8 tot 7,6%
Geboorte voor 37 weken	5,8 tot 15%	1,4 tot 10,5%

*Zowel bij via IVF als bij op natuurlijke wijze verwekte eenlingen wordt het aantal te vroeg geboren eenlingen weergegeven in percentages. Deze percentages variëren omdat dit de uiterste waarden uit 25 studies zijn. Vroeggeboorte is opgesplitst in drie periodes: voor 32 weken (zeer vroegtijdige geboorte), in week 32 tot 36 en voor week 37 (vroegtijdige geboorte) (Naar: Helmerhorst et al, 2004).*

In de studie van Helmerhorst *et al* (2004) zijn eenlingen verwekt via IVF vergeleken met op natuurlijke wijze verwekte eenlingen. Ceelen *et al* (2007) hebben een speciale controlegroep gebruikt: eenlingen die op natuurlijke wijze verwekt zijn door subfertiele ouders. Zij onderzochten 233 via IVF verwekte eenlingen en 233 op natuurlijke wijze verwekte eenlingen van subfertiele ouders. Ook tussen deze twee groepen was er een significant verschil in zwangerschapsduur. De via IVF verwekte eenlingen werden na  $38,9 \pm 2,5$  weken geboren en de eenlingen die niet via IVF verwekt zijn na  $39,5 \pm 1,8$  weken.

### 3.2.2 Laag geboortegewicht

Na een IVF-behandeling is er een verhoogde kans op kinderen met een laag geboortegewicht (Ceelen *et al*, 2008b; Kalra & Molinaro, 2008; Wagenaar *et al*, 2008). Meerlingen hebben zowel in op natuurlijke wijze verwekte zwangerschappen als in via IVF verwekte zwangerschappen een grotere kans op een laag geboortegewicht. Net als bij

de kans op vroeggeboorte, is de kans op een laag geboortegewicht vergelijkbaar tussen meerlingen verwekt via IVF en op natuurlijke wijze verwekte meerlingen (Kalra & Molinaro, 2008; Wagenaar *et al*, 2008).

Helmerhorst *et al* (2004) beschrijven voor eenlingen die via IVF verwekt zijn een 3,00 maal zo hoog risico op zeer laag geboortegewicht in vergelijking met eenlingen die op natuurlijke wijze verwekt zijn. Er wordt gesproken van zeer laag geboortegewicht als het kind minder weegt dan 1500 gram. Zeer laag geboortegewicht komt bij 1,5 tot 3,9% van de eenlingen verwekt via IVF voor in vergelijking met 0,3 tot 2,7% van de op natuurlijke wijze verwekte eenlingen. Eenlingen geboren na een IVF-behandeling hebben een 1,70 keer zo groot risico op laag geboortegewicht in vergelijking met eenlingen die op natuurlijke wijze verwekt zijn. Laag geboortegewicht houdt in dat het gewicht van het kind lager is dan 2500 gram. Van de via IVF verwekte eenlingen heeft 2,9 tot 15,7% een laag geboortegewicht in vergelijking met 0 tot 11,5% van de op natuurlijke wijze verwekte eenlingen. In de studie van Ceelen *et al* (2007), waarin via IVF verwekte eenlingen vergeleken worden met op natuurlijke wijze verwekte eenlingen van subfertiele ouders, is ook naar het geboortegewicht gekeken. Eenlingen verwekt via IVF hebben een significant lager geboortegewicht dan eenlingen die op natuurlijke wijze verwekt zijn door subfertiele ouders. De via IVF verwekte eenlingen hebben een gewicht van  $3,2 \pm 0,6$  kilogram, terwijl de eenlingen die niet via IVF verwekt zijn een gewicht hebben van  $3,4 \pm 0,6$  kilogram.

### **3.2.3 Lengte**

Wanneer lengte bij zwangerschapsduur onderzocht wordt, wordt de werkelijke lengte van een foetus vergeleken met de lengte die gemiddeld voorkomt bij een bepaalde zwangerschapsduur. Helmerhorst *et al* (2004) noemen dat eenlingen die verwekt zijn via IVF een 1,4 keer zo groot risico hebben om te klein te zijn voor de zwangerschapsduur in vergelijking met kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn. Via IVF verwekte meerlingen hebben een vergelijkbaar risico om te klein te zijn voor de zwangerschapsduur in vergelijking met op natuurlijke wijze verwekte meerlingen. In een andere studie (Jackson *et al*, 2004 in: Kalra & Molinaro, 2008) zijn 15 onderzoeken geanalyseerd en werd een 1,6 keer zo groot risico gevonden op te klein zijn voor de zwangerschapsduur bij kinderen verwekt via IVF in vergelijking met op natuurlijke wijze verwekte kinderen.

### **3.2.4 Mortaliteit**

Bij zwangerschappen na een IVF-behandeling is er een verhoogd risico op *perinatale sterfte* (Ceelen *et al*, 2008b; Kalra & Molinaro, 2008; Wagenaar *et al*, 2008). Wanneer door IVF verwekte meerlingen vergeleken worden met op natuurlijke wijze verwekte meerlingen, zijn er vergelijkbare perinatale sterfte aantallen. Meerlingen hebben dus altijd een verhoogd risico op perinatale sterfte. Eenlingen die via IVF verwekt zijn, hebben echter een hoger risico op perinatale sterfte dan op natuurlijke wijze verwekte eenlingen (Kalra & Molinaro, 2008; Wagenaar *et al*, 2008). Kalra & Molinaro (2008) halen een studie aan (Jackson *et al*, 2004 in: Kalra & Molinaro, 2008) die een 2,2 keer zo groot risico op perinatale sterfte beschrijft voor eenlingen die verwekt zijn via IVF in vergelijking met op natuurlijke wijze verwekte eenlingen. Helmerhorst *et al* (2004) noemen een 1,68 keer zo groot risico. Zij komen op dit risico door op basis van verscheidene onderzoeken het gemiddelde risico op perinatale sterfte te berekenen. Echter, het 1,68 keer zo grote risico wordt vooral bepaald door één groot onderzoek naar 3057 via IVF verwekte eenlingen (Dhont *et al*, 1999 in: Helmerhorst *et al*, 2004). Wanneer dit onderzoek niet in de analyse meegenomen wordt, is er geen significant verhoogde perinatale mortaliteit bij eenlingen die met behulp van IVF verwekt zijn.

### 3.2.5 Neonatale intensive care

Kalra & Molinaro (2008) en Wagenaar *et al* (2008) noemen een verhoogd risico op opname op de neonatale intensive care voor eenlingen die met een IVF-behandeling verwekt zijn. Helmerhorst *et al* (2004) noemen een 1,27 keer grotere kans op opname op de neonatale intensive care voor eenlingen verwekt via IVF in vergelijking met eenlingen die op natuurlijke wijze verwekt zijn. Voor op natuurlijke wijze verwekte en via IVF verwekte meerlingen is het risico op een opname op de neonatale intensive care even hoog.

### 3.2.6 Aangeboren afwijkingen

Er zijn verscheidene studies die een verhoogd risico hebben gevonden op aangeboren afwijkingen bij kinderen die geboren zijn na een IVF-behandeling, maar er zijn ook verscheidene studies die geen verhoogd risico hebben gevonden (Ceelen *et al*, 2008b). Kinderen die via IVF verwekt zijn hebben ruwweg een 1,3 tot 2 maal zo groot risico op een aangeboren afwijking in vergelijking met kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn. Dit komt overeen met een kans van 8 tot 10% (Kalra & Molinaro, 2008). Voor meerlingen verwekt via IVF is het risico op aangeboren afwijkingen groter dan voor eenlingen verwekt via IVF. Het risico op aangeboren afwijkingen voor meerlingen verwekt via IVF is echter wel even hoog als het risico op aangeboren afwijkingen dat op natuurlijke wijze verwekte meerlingen hebben (Pinborg, 2005).

Vooraf jongens verwekt via IVF hebben een verhoogd risico op een aangeboren afwijking (Kalra & Molinaro, 2008). Een afwijking die relatief vaak voorkomt bij jongens is *hypospadie*. Dit is een afwijking waarbij de plasbuis van de penis op een abnormale plek in de penis uitmondt (Ceelen *et al*, 2008b). In het algemeen kunnen aangeboren afwijkingen (bij jongens en meisjes) in alle orgaansystemen voorkomen, maar er is een aantal orgaansystemen waarbij de prevalentie het hoogst is. Kalra & Molinaro (2008) noemen het *musculoskeletale* en *urogenitaal* stelsel als orgaansystemen waarin de meeste afwijkingen voorkomen bij kinderen die geboren zijn na IVF. Ceelen *et al* (2008b) voegen hier nog chromosomale, *neurale buis defect*, *gastrointestinale*, *cardiovasculaire* en mond- en gezichtafwijkingen aan toe. De artikelen specificeren echter niet hoe ernstig deze afwijkingen zijn.

Zhu *et al* (2006) laten zien dat de *subfertiliteit* meestal de oorzaak is van het verhoogde risico op aangeboren afwijkingen en niet de IVF-behandeling zelf. Kinderen van vrouwen waarbij het langer dan 12 maanden duurt voordat de vrouwen op natuurlijke wijze zwanger worden, hebben namelijk een vergelijkbaar risico op aangeboren afwijkingen als kinderen van vrouwen die een IVF-behandeling hebben ondergaan. De enige uitzondering hierop is abnormaliteiten in het urogenitaalstelsel. Echter, bij een groot deel van de wensouders die een IVF-behandeling ondergingen, hadden de wensvaders zelf een voorgeschiedenis van urogenitale abnormaliteiten.

### 3.2.7 Tweelingen

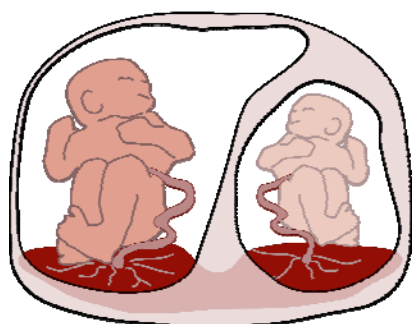
Doordat er bij IVF meer dan één embryo geplaatst kan worden, komen er onder kinderen verwekt via IVF meer tweelingen voor dan onder op natuurlijke wijze verwekte kinderen. Zoals hierboven besproken hebben tweelingen, ongeacht of ze met behulp van IVF verwekt zijn of op natuurlijke wijze, een verhoogde kans op vroeggeboorte, laag geboortegewicht, opname op de neonatale intensive care, perinatale sterfte en aangeboren afwijkingen. Al deze risico's zijn voor via IVF verwekte meerlingen hoger dan voor via IVF verwekte eenlingen.

Hoe hoog de risico's voor (zowel voor IVF als voor op natuurlijke wijze) tweelingen zijn, hangt af van het feit of het een *eeneiige* of *twee-eiige* tweeling is. Bij twee-eiige tweelingen, die altijd een eigen placenta hebben, komen aangeboren afwijkingen in vergelijkbare mate voor als bij eenlingen. Eeneiige tweelingen kunnen een eigen placenta

hebben, maar zij kunnen ook een gedeelde placenta hebben. Wanneer eeneiige tweelingen een placenta delen, hebben zij een hoger risico op aangeboren afwijkingen en perinatale sterfte. De risico's die eeneiige tweelingen hebben die geen placenta delen, zijn vergelijkbaar met twee-eiige tweelingen. Zowel bij eeneiige als bij twee-eiige tweelingen komen er ook aangeboren afwijkingen voor die ontstaan doordat er soms te weinig ruimte in de baarmoeder is voor een tweeling, zoals voetmisvormingen (Pinborg, 2005).

De meeste tweelingen die ontstaan na een IVF/ICSI-behandeling zijn twee-eiig vanwege het plaatsen van twee embryo's. Eeneiige tweelingen komen echter ook meer voor na een IVF/ICSI-behandeling dan bij op natuurlijke wijze verwekte zwangerschappen. Verscheidene studies noemen dat van alle kinderen verwekt met behulp van IVF/ICSI 1 tot 5% een eeneiige tweeling is, terwijl in de hele bevolking slechts 0,4% een eeneiige tweeling is. Er zijn echter ook een paar studies die geen verhoogd aantal eeneiige tweelingen gevonden heeft na IVF/ICSI (Pinborg, 2005).

Een belangrijk risico voor eeneiige tweelingen die een placenta delen, is het 'Twin-to-Twin-Transfusion Syndroom' (TTTS). Bij TTTS raakt de bloedvoorziening van de twee foetussen verstrengeld waardoor het kan gebeuren dat de ene foetus meer bloed krijgt dan de ander, zie figuur 1 voor meer uitleg. TTTS is zeldzaam bij tweelingen met een eigen placenta, maar komt in 15 tot 30% van de tweelingen met een gedeelde placenta voor. Bij op natuurlijke wijze verwekte tweelingen komt het delen van een placenta in 20% van de gevallen voor, terwijl dit bij tweelingen ontstaan na IVF/ICSI aanzienlijk lager is. Daarom komt TTTS minder voor bij tweelingen die via IVF verwekt zijn (Pinborg, 2005).



*Figuur 1: Twin-to-Twin Transfusion Syndroom. Wanneer er meer bloed naar de ene foetus gaat dan naar de andere foetus door de verstrengelde bloedvoorziening, heeft dat gevolgen voor beide foetussen. De foetus die minder bloed overhoudt, heeft onder andere een vertraagde ontwikkeling en groei. De foetus die juist meer bloed krijgt, kan onder andere hartfalen krijgen. Als TTTS zicht ontwikkelt na de 26<sup>e</sup> zwangerschapsweek, hebben de foetussen de grootste kans het te overleven (Wikipedia, 2010).*

### **3.3 Lichamelijke gezondheid van kinderen op jonge leeftijd (tot 8 jaar)**

#### **3.3.1 Groei**

De meeste studies hebben geen vertraging van de ontwikkeling en *cognitie* gevonden van kinderen die verwekt zijn via IVF (Kalra & Molinaro, 2008). Ook Ceelen *et al* (2008b) noemen dat verscheidene studies geen verschil hebben gevonden in groei en psychische ontwikkeling van kinderen die geboren zijn na een IVF-behandeling. Ceelen *et al* (2008b) noemen echter ook een Finse studie (Koivurova *et al*, 2003 in: Ceelen *et al*, 2008b) die wel verschillen in groeipatronen gevonden heeft. In deze Finse studie zijn 299 kinderen die via IVF verwekt zijn en 558 op natuurlijke wijze verwekte kinderen onderzocht. In de eerste drie levensjaren zijn verschillen in gewicht en lengte gevonden tussen de via IVF verwekte en op natuurlijke wijze verwekte kinderen. Op een leeftijd van één jaar hebben kinderen

die via IVF verwekt zijn 1,5 keer zo veel kans op een laag gewicht in het laagste kwartiel in vergelijking met kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn. Kinderen die via IVF verwekt zijn, hebben 1,6 keer zo veel kans op een kleine lengte in het laagste *kwartiel* vergeleken met op natuurlijke wijze verwekte kinderen. Op een leeftijd van twee jaar hebben kinderen die verwekt zijn via IVF respectievelijk 1,6 en 1,7 keer meer kans dan op natuurlijke wijze verwekte kinderen om in het laagste kwartiel van gewicht en lengte te zitten. Er wordt gesuggereerd dat slechtere perinatale uitkomsten, zoals vroeggeboorte, de groei tijdens de eerste levensjaren van het kind kunnen beïnvloeden.

### 3.3.2 (Chronische) ziekten

Ceelen *et al* (2008b) beschrijven een studie (Bonduelle *et al*, 2005 in: Ceelen *et al*, 2008b) waarin is gevonden dat vijf jaar oude eenlingen die via IVF verwekt zijn meer kans hebben op een kinderziekte. Voorbeelden van ziekten die vaker voor zouden komen onder kinderen die verwekt zijn via IVF zijn *respiratoire* ziekten en diarree. Ook zouden zij vaker medische therapie en operaties nodig hebben en zouden ze vaker opgenomen worden in een ziekenhuis dan op natuurlijke wijze verwekte kinderen. Een studie (Kallen *et al*, 2005 in: Ceelen *et al*, 2008b) bevestigde de verhoogde *incidentie* van respiratoire ziekten, maar andere studies konden geen verhoogde ziekte-incidentie en gebruik van medische voorzieningen vinden bij kinderen die na IVF verwekt zijn ten opzichte van op natuurlijke wijze verwekte kinderen.

Verhoogde risico's op neurologische problemen worden ook genoemd. Zo beschrijven Ceelen *et al* (2008b) een studie die verhoogde risico's vindt op cerebrale verlamming, epilepsie en *convulsies* (voor meer informatie over epilepsie, zie paragraaf 4.3.4). Over cerebrale verlamming wordt verder uitgeweid in de volgende paragraaf. Volgens Alukal & Lipshultz (2008) heeft echter het merendeel van de lange termijn follow-up studies geen significant hogere risico's gevonden voor neurologische stoornissen voor kinderen verwekt via IVF.

### 3.3.3 Cerebrale verlamming

Cerebrale verlamming omvat een groep van ziekten die ontstaan als gevolg van schade aan het (onvolwassen) brein. Deze schade heeft permanente aandoeningen van de motoriek en vaak ook verslechterde mentale ontwikkeling tot gevolg. In het algemeen is ongeveer de helft van het aantal kinderen met cerebrale verlamming kinderen die te vroeg geboren zijn. Wanneer een kind te klein is bij de geboorte, is dit ook een risicofactor voor cerebrale verlamming. Tweelingen hebben een vier keer zo hoog risico op het ontwikkelen van cerebrale verlamming dan eenlingen (Hvidtjørn *et al*, 2006).

Ondanks dat volgens Alukal & Lipshultz (2008) het merendeel van de lange termijn follow-up studies geen significant hogere risico's hebben gevonden voor neurologische stoornissen, beschrijven zij wel een drietal studies die een verhoogd risico op cerebrale verlamming hebben laten zien. Eén van deze studies is gedaan door Hvidtjørn *et al* (2006). Zij hebben de incidentie van cerebrale verlamming onderzocht bij kinderen die via IVF verwekt zijn en bij kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn. Zij onderzochten alle eenlingen en tweelingen die in Denemarken tussen 1995 en 2000 levend geboren waren. Eind 2001 werden via het ziekenhuis diagnoses van cerebrale verlammingen van deze kinderen verkregen. Een overzicht van de resultaten van Hvidtjørn *et al* (2006) is te vinden in tabel 3. Van de een- en tweelingen die verwekt zijn via IVF hadden 0,43% de diagnose cerebrale verlamming; van de op natuurlijke wijze verwekte een- en tweelingen 0,26%. Doordat de leeftijd van de kinderen varieerde van 1 tot 7 jaar oud, is het mogelijk dat sommige kinderen de diagnose nog niet gekregen hadden op het moment van het onderzoek, dus de percentages zouden nog iets hoger kunnen liggen. Maar op basis van deze gegevens is geschat dat de kinderen geboren na IVF een 1,79 keer zo groot risico op cerebrale verlamming hebben in vergelijking met op natuurlijke wijze verwekte kinderen. Op basis van verschillende statistische analyses, stellen Hvidtjørn *et al* (2006) vast

dat de grote aantallen vroeggeboorten zorgen voor het verhoogde risico op cerebrale verlamming bij kinderen verwekt via IVF.

**Tabel 3: Voorkomen van cerebrale verlamming bij na IVF verwekte en op natuurlijke wijze verwekte kinderen**

	IVF	Niet-IVF
Aantal kinderen	9255	394713
Aantal kinderen met diagnose cerebrale verlamming	40	1008
Percentage	0,43%	0,26%

*Eerst is het aantal onderzochte kinderen weergegeven. Daarna is aangegeven hoeveel van deze kinderen de diagnose cerebrale verlamming hebben gekregen. Tot slot wordt het percentage van de kinderen met cerebrale verlamming gegeven (Naar: Hvidtjørn et al, 2006).*

### 3.3.4 Kanker

Ondanks dat er een paar *case series* zijn geweest waarin onder andere een verhoogde kans gevonden is op *neuroblastoma* en *retinoblastoma* bij kinderen die verwekt zijn na geassisteerde voortplantingstechnieken, is dit niet bevestigd in grote studies (met controlegroepen). Maar aangezien de meeste kinderen die verwekt zijn via geassisteerde voortplantingstechnieken nog niet volwassen zijn, kan een verhoogde kans op kanker nog niet uitgesloten worden (Kalra & Molinaro, 2008).

## 3.4 Lichamelijke gezondheid bij jongeren (vanaf 8 jaar)

Er zijn nog maar weinig artikelen waarin de lichamelijke gezondheid van via IVF verwekte kinderen boven de 8 jaar besproken wordt. De effecten op de lichamelijke gezondheid die hier besproken worden zijn voornamelijk afkomstig van één onderzoeksgroep. Om gefundeerde uitspraken te kunnen doen, zijn normaliter artikelen nodig van meerdere onderzoeksgroepen. De lichamelijke gezondheid bij via IVF verwekte kinderen boven de 8 jaar wordt toch besproken in dit rapport, om een idee te krijgen van mogelijke lange termijn effecten. Bij het lezen van deze resultaten is het echter van belang om in het achterhoofd te houden dat er meerdere onderzoeken nodig zijn om gefundeerde uitspraken te kunnen doen.

### 3.4.1 Chronische ziekten

Beydoun *et al* (2010) hebben bij de oudste IVF-generatie uit de Verenigde Staten gezondheidskarakteristieken onderzocht. De jongvolwassenen die zij hebben onderzocht, zijn geboren tussen 1981 en 1990. In totaal deden er 173 (van de 560 benaderde) kinderen mee aan het onderzoek. Het onderzoek bestond uit zelfrapportage met behulp van een vragenlijst. In het onderzoek is onder andere gekeken naar het voorkomen van chronische ziekten en risicofactoren voor de ontwikkeling van chronische ziekten. De risicofactoren waar Beydoun *et al* (2010) naar hebben gekeken zijn *BMI*, roken, alcoholgebruik en lichamelijke inspanning. De uitkomsten van deze risicofactoren waren ongeveer gelijk tussen de kinderen die via IVF verwekt waren en op natuurlijke wijze verwekte kinderen. Van de kinderen die meededen aan het onderzoek van Beydoun *et al* (2010), had meer dan 65% (ooit) een diagnose gekregen voor een chronische ziekte. De meest voorkomende typen diagnoses waren psychiatrisch (31,2%), *oculair* (29,5%), respiratoir (21,4%) en *cardiometabolisch* (10,4%). Sommige specifieke diagnoses kwamen in meer dan 10% van de jongvolwassenen voor, dit waren: ADD/ADHD (27,1%, normaliter ligt dit op 3 tot 5%) en astma/allergieën (19,7%).



Beydoun *et al* (2010) concluderen dat jongvolwassenen die via IVF verwekt zijn gezond lijken. Om de hogere prevalentie van ADD/ADHD te bevestigen, zijn volgens de onderzoekers grotere studies nodig. In het artikel zelf wordt een aantal discussiepunten genoemd over de studie. Zo was er een lage respons (slechts 173 van de 560 jongvolwassenen deden mee aan het onderzoek), kan het zelfrapporteren leiden tot (meet)fouten en waren de meeste respondenten hoog opgeleide niet-Spaans sprekende Amerikanen, hetgeen de resultaten minder generaliseerbaar maakt. Er kan ook sprake zijn van overlevings-bias. Dit houdt in dat alleen de kinderen die nog leefden een vragenlijst in konden vullen. Het voorkomen van ziekten bij kinderen die verwekt zijn via IVF kan daardoor onderschat zijn, omdat kinderen aan een ziekte overleden zouden kunnen zijn voordat ze de vragenlijst konden invullen.

Een zwak punt van de studie dat niet door de onderzoekers zelf genoemd wordt, is dat in het artikel regelmatig alleen getallen staan over de kinderen die door IVF verwekt zijn, maar geen getallen over op natuurlijke wijze verwekte kinderen. Op deze manier zijn hun resultaten moeilijk interpreteerbaar. Ze geven alleen bij de risicofactoren een vergelijking met de controlegroep. De reden dat deze studie toch opgenomen is in dit hoofdstuk, is omdat dit het enige artikel (gevonden met de door de auteurs gebruikte zoektermen) is die naar jongvolwassenen boven de 18 jaar verwekt via IVF heeft gekeken.

### 3.4.2 Vetverdeling

Ceelen *et al* (2007) hebben de lichaamsopbouw onderzocht van 8 tot 18 jaar oude eenlingen. Zij hebben 233 eenlingen onderzocht die met behulp van IVF verwekt zijn en 233 eenlingen die op natuurlijke wijze verwekt zijn door subfertiele ouders. In de studie is onder andere de vetverdeling onderzocht; dit is gedaan door vetmassa's en huidplooien te meten. Door huidplooien te meten, kan *subcutaan* vet gemeten worden. Het is belangrijk om lichaamsvet te bekijken, omdat lichaamsvet een risicofactor is voor cardiovasculaire ziekten. Ceelen *et al* (2007) vonden een andere vetverdeling bij eenlingen die verwekt zijn via IVF in vergelijking met op natuurlijke wijze verwekte eenlingen. Eenlingen verwekt met behulp van een IVF-behandeling hebben meer *perifeer* vet, terwijl de hoeveelheid vet op andere plaatsen van het lichaam vergelijkbaar is met eenlingen die op natuurlijke wijze verwekt zijn. Echter, vooral centraal vet is *geassocieerd* met cardiovasculaire ziekten, terwijl bij eenlingen die via IVF verwekt zijn juist de hoeveelheid perifeer vet verhoogd is.

Eenlingen die via IVF verwekt zijn, hebben een significant hoger aantal *perifere* huidplooien (en dus meer perifeer vet). Zij hebben in totaal  $21,0 \pm 10,4$  mm aan huidplooien, terwijl de op natuurlijke wijze verwekte eenlingen  $19,7 \pm 8,9$  mm aan huidplooien hebben. Eenlingen die met behulp van IVF verwekt zijn, hebben 1,8 keer meer kans om in het hoogste kwartiel voor perifere huidplooien te zitten (25 mm of meer aan huidplooien). Ook de perifere vetmassa was significant hoger bij eenlingen die geboren zijn na een IVF-behandeling:  $7,59 \pm 4,22$  kg tegen  $6,69 \pm 3,15$  kg. Evenals het percentage perifeer lichaamsvet (hoeveel procent van het lichaamsvet zich perifeer bevindt):  $27,5 \pm 9,0\%$  tegen  $25,8 \pm 8,3\%$ . Maar er was geen verschil in perifere *vetvrije massa* wanneer eenlingen verwekt met IVF vergeleken werden met op natuurlijke wijze verwekte eenlingen. Dit houdt in dat eenlingen verwekt via IVF gemiddeld meer vet in de periferie hebben dan op natuurlijke wijze verwekte eenlingen, terwijl de andere componenten van de periferie vergelijkbaar zijn in massa. Een overzicht van een deel van de resultaten van Ceelen *et al* (2007) is te vinden in tabel 4.

**Tabel 4: Perifeer vet bij eenlingen verwekt via IVF en eenlingen die op natuurlijke wijze verwekt zijn**

	IVF	Niet-IVF
Aantal eenlingen	233	233
Aantal perifere huidplooien	21,0 ± 10,4 mm	19,7 ± 8,9 mm
Perifere vetmassa	7,59 ± 4,22 kg	6,69 ± 3,15 kg
Percentage perifeer lichaamsvet	27,5 ± 9,0 %	25,8 ± 8,3 %

*Eerst is het aantal onderzochte eenlingen weergegeven. Vervolgens is het gemiddelde aantal perifere huidplooien in millimeter (mm) weergegeven per groep. Hierna is de gemiddelde massa van het perifere vet weergegeven in kilogram (kg) en ten slotte hoeveel procent van het totale lichaamsvet dit perifere vet beslaat (Naar: Ceelen et al, 2007).*

In centrale vetmassa en centrale vetvrije massa waren geen verschillen gevonden tussen eenlingen die via IVF verwekt zijn en eenlingen die op natuurlijke wijze verwekt zijn. Ook in gewicht en BMI werden geen verschillen gevonden. Eenlingen verwekt via IVF hadden dan ook een significant lagere subscapulaire-triceps huidplooi ratio. Deze ratio staat model voor de centrale-perifere vetverhouding. De subscapulaire huidplooi zit onderaan het rechterschouderblad (centraal). De triceps huidplooi zit aan de achterzijde van het middelste gedeelte van de bovenarm (perifeer). De subscapulaire-triceps *ratio* van eenlingen verwekt via IVF was  $0,72 \pm 0,22$ , terwijl dit bij op natuurlijke wijze verwekte eenlingen  $0,77 \pm 0,25$  was. Eenlingen die via IVF verwekt zijn, hebben 1,9 keer zo veel kans om in het laagste subscapulaire-triceps huidplooi kwartiel te zitten. Dat de subscapulaire-triceps ratio bij eenlingen verwekt met behulp van IVF lager was dan bij op natuurlijke wijze verwekte eenlingen, is wederom een aanwijzing dat de eenlingen die via IVF verwekt zijn meer perifeer lichaamsvet hebben (Ceelen et al, 2007).

### 3.4.3 Bloeddruk

Ceelen et al (2008a) hebben cardiometabole metingen gedaan bij 8- tot 18-jarige eenlingen. In 225 eenlingen verwekt via IVF en 225 op natuurlijke wijze verwekte eenlingen van subfertiele ouders is de bloeddruk gemeten. Hieruit kwam naar voren dat eenlingen die via IVF verwekt waren een significant hogere bloeddruk hadden. Zowel de *systolische* als *diastolische bloeddruk* was hoger dan bij de op natuurlijke wijze verwekte eenlingen. Voor een overzicht van de bloeddruk, zie tabel 5. Bij eenlingen verwekt via IVF was de systolische bloeddruk  $109 \pm 11$  mm Hg, terwijl dit bij de op natuurlijke wijze verwekte eenlingen  $105 \pm 10$  mm Hg was. De diastolische bloeddruk was  $61 \pm 7$  mm Hg bij via IVF verwekte eenlingen tegen  $59 \pm 7$  mm Hg bij de controlegroep. Bovendien hadden eenlingen die via IVF verwekt zijn 2,1 keer meer kans om in het hoogste systolische bloeddruk kwartiel te zitten (114,5 mm Hg of meer), en 1,9 meer kans om in het hoogste diastolische bloeddruk kwartiel te zitten (65,5 mm Hg of meer) in vergelijking met op natuurlijke wijze verwekte eenlingen.

**Tabel 5: Bloeddruk bij eenlingen verwekt via IVF en eenlingen die op natuurlijke wijze verwekt zijn**

	IVF	Niet-IVF
Aantal eenlingen	225	225
Systolische bloeddruk	109 ± 11 mm Hg	105 ± 10 mm Hg
Diastolische bloeddruk	61 ± 7 mm Hg	59 ± 7 mm Hg

*Eerst is het aantal onderzochte eenlingen weergegeven. Vervolgens is de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk weergegeven per groep (Naar: Ceelen et al, 2008a).*

Volgens Ceelen et al (2008a) zijn geboortegewicht, eventuele vroeggeboorte en de hoeveelheid huidplooien van invloed op de systolische bloeddruk. Daarom is er door de onderzoekers voor deze factoren gecorrigeerd, maar zelfs na deze correctie bleef de systolische bloeddruk in via IVF verwekte eenlingen hoger ten opzichte van de op natuurlijke wijze verwekte eenlingen. Op de diastolische bloeddruk zijn dezelfde factoren van invloed als op de

systolische bloeddruk, met daarbij ook *pariteit*. Ook de diastolische bloeddruk bleef significant hoger wanneer voor deze vier factoren werd gecorrigeerd. Verder konden de lichaamsomvang van de eenlingen en de oorzaak van de subfertiliteit (en andere karakteristieken) van de wensouders de verhoogde bloeddruk niet verklaren.

Een normale bloeddruk is belangrijk, want een lichte toename in bloeddruk is geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van cardiovasculaire ziekten. Wanneer de systolische bloeddruk in volwassenen bijvoorbeeld met 2 mm Hg verlaagd wordt, neemt de kans op een beroerte met 8% af. In de eenlingen verwekt met behulp van IVF is de systolische bloeddruk gemiddeld 3 tot 4 mm Hg hoger en de diastolische bloeddruk 1 tot 2 mm Hg. Deze kleine verhogingen in bloeddruk zouden dus een groter gevolg kunnen hebben voor de gezondheid van de eenlingen dan op basis van deze kleine verschillen gedacht zou worden. Ook kan het niet uitgesloten worden dat de iets hogere bloeddruk bij de eenlingen verwekt via IVF kan toenemen gedurende hun leven (Ceelen *et al*, 2008a).

#### **3.4.4 Glucoseconcentraties na vasten**

In de hierboven beschreven studie van Ceelen *et al* (2008a) is ook gekeken naar indicatoren voor insulineresistentie. Er werd hier specifiek onderzoek gedaan naar de pubers. Er deden 131 via IVF verwekte pubers en 131 op natuurlijke wijze verwekte pubers van subfertiële ouders aan het onderzoek mee. De indicatoren voor *insulineresistentie* die gemeten waren, zijn de nuchtere glucose- en insulineconcentraties in het bloed na het slapen (glucose-/insulineconcentraties na vasten). In de pubers die verwekt zijn met behulp van IVF waren de glucoseconcentraties na vasten hoger dan bij de op natuurlijke wijze verwekte pubers:  $5,0 \pm 0,4$  mmol/liter tegen  $4,8 \pm 0,4$  mmol/liter. Ook hadden de via IVF verwekte pubers 2,5 keer meer kans om in het hoogste kwartiel van glucoseconcentraties na vasten te zitten (5,2 mmol/liter of hoger). Er zijn geen significante verschillen gevonden in insulineconcentraties na vasten wanneer via IVF verwekte pubers vergeleken werden met de controlegroep. Ook waren er geen verschillen in insulineresistentie, lengte, gewicht en BMI. Ceelen *et al* (2008a) hebben onderzocht of de oorzaak van de subfertiliteit van invloed zou kunnen zijn op de glucoseconcentraties na het vasten. Maar wanneer zij voor deze factor corrigeerden, bleven de glucoseconcentraties na vasten hoger bij pubers die verwekt zijn via IVF in vergelijking met pubers die op natuurlijke wijze verwekt zijn. Ook andere karakteristieken van de wensouders, en karakteristieken van de kinderen verwekt via IVF (zoals geboortegewicht en huidige lichaamsomvang) konden de verschillen niet verklaren.

#### **3.4.5 Botsamenstelling en -leeftijd**

Ceelen *et al* (2007) hebben de botsamenstelling onderzocht in 8 tot 18 jaar oude eenlingen. Zij onderzochten 233 eenlingen die geboren zijn na een IVF-behandeling en 233 eenlingen die op natuurlijke wijze verwekt zijn door subfertiële ouders. Er zijn geen verschillen gevonden in samenstelling van de botten tussen eenlingen die met behulp van IVF verwekt zijn en eenlingen die op natuurlijke wijze verwekt zijn.

Ceelen *et al* (2008c) hebben bij 139 via IVF verwekte eenlingen de *botleeftijd* gemeten en dit vergeleken met 143 op natuurlijke wijze verwekte eenlingen van subfertiële ouders. Zie tabel 6 voor een overzicht van de resultaten. De botleeftijd in verhouding tot de kalenderleeftijd is significant hoger bij meisjes verwekt via IVF dan in op natuurlijke wijze verwekte meisjes. Het verschil tussen botleeftijd en kalenderleeftijd is bij met behulp van IVF verwekte meisjes  $0,54 \pm 0,82$  jaar, terwijl dit verschil bij op natuurlijke wijze verwekte meisjes  $0,18 \pm 1,00$  jaar is. Een hogere botleeftijd kan normaalgesproken geassocieerd worden met een kleinere lengte op volwassen leeftijd. Maar de lengte van de meisjes verwekt via IVF verschilde niet van de meisjes die op natuurlijke wijze verwekt zijn.

**Tabel 6: Botleeftijd bij eenlingen verwekt via IVF en bij eenlingen die op natuurlijke wijze verwekt zijn**

	Jongens		Meisjes	
	IVF	Niet-IVF	IVF	Niet-IVF
Aantal eenlingen	67	68	72	75
Leeftijd	13,6 ± 2,0 jaar	13,6 ± 2,0 jaar	13,7 ± 2,1 jaar	13,5 ± 2,1 jaar
Botleeftijd	13,9 ± 2,2 jaar	13,7 ± 2,4 jaar	14,2 ± 2,1 jaar	13,7 ± 2,2 jaar
BL-L verschil	0,22 ± 1,06 jaar	0,10 ± 1,09 jaar	0,54 ± 0,82 jaar	0,18 ± 1,00 jaar *

De botleeftijd is vergeleken tussen eenlingen verwekt via IVF en op natuurlijke wijze verwekte eenlingen. Hierbij zijn jongens verwekt via IVF vergeleken met op natuurlijke wijze verwekte jongens, en meisjes verwekt via IVF zijn vergeleken met op natuurlijke wijze verwekte meisjes. Per groep is eerst het aantal eenlingen, de gemiddelde leeftijd (L) en de gemiddelde botleeftijd (BL) weergegeven. Vervolgens is het verschil tussen botleeftijd en leeftijd van de eenlingen (BL-L verschil) weergegeven. Bij het getal waar een \* achter staat, is een significant verschil tussen de eenlingen verwekt via IVF en de eenlingen die op natuurlijke wijze verwekt zijn (Naar: Ceelen et al, 2008c).

### 3.4.6 Puberale ontwikkeling

Ceelen et al (2008c) onderzochten 233 eenlingen van 8 tot 18 jaar verwekt via IVF, waarvan 115 jongens en 118 meisjes. Ze vergeleken deze eenlingen met eenlingen die op natuurlijke wijze verwekt zijn door subfertiele ouders. Bij zowel de jongens als de meisjes werd de puberale ontwikkeling onderzocht met behulp van de Tannerstadia. Deze stadia beschrijven de lichamelijke ontwikkeling op basis van geslachtskenmerken, zoals het ontwikkelen van schaamhaar en de grootte van geslachtsorganen. Er zijn geen verschillen in Tannersstadia gevonden tussen de eenlingen die zijn verwekt via IVF en eenlingen die op natuurlijke wijze verwekt zijn. In de 118 meisjes die met behulp van IVF verwekt zijn, zijn karakteristieken van de menstruatiecyclus bekeken en de leeftijd waarop zij voor het eerst menstrueerden. De meisjes verwekt via IVF verschilden hierin niet van de op natuurlijke wijze verwekte meisjes.

Van 59 eenlingen (40 jongens; 19 meisjes) werden ook een aantal sekshormoonconcentraties bepaald, te weten: LH, FSH, DHEAS, oestradiol en testosteron. De jongens verwekt via IVF verschilden niet in sekshormoonconcentraties in vergelijking met de jongens die op natuurlijke wijze verwekt zijn. Bij de meisjes die met behulp van IVF verwekt zijn, zijn de DHEAS en LH concentraties significant verhoogd ten opzichte van de op natuurlijke wijze verwekte meisjes. De DHEAS concentratie is in meisjes verwekt via IVF gemiddeld 2,5 mmol/liter, terwijl dit bij de op natuurlijke wijze verwekte meisjes 1,9 mmol/liter is. De LH concentratie is in meisjes verwekt via IVF gemiddeld 1,5 U/liter, terwijl dit bij op natuurlijke wijze verwekte meisjes 0,6 U/liter is. Belangrijk is te beseffen dat Ceelen et al (2008c) slechts 19 meisjes onderzocht hebben op sekshormoonconcentraties. Er zullen grotere studies nodig zijn om te bevestigen dat LH en DHEAS inderdaad verhoogd zijn bij via IVF verwekte meisjes.

### 3.4.7 Vruchtbaarheid

Nog geen van de jonge adolescenten uit de studie van Beydoun et al (2010), waarin de oudste IVF-generatie uit de Verenigde Staten onderzocht werd, had al geprobeerd zwanger te raken. Daarom kunnen er nog geen uitspraken gedaan worden over de vruchtbaarheid van kinderen die met behulp van IVF verwekt zijn.

Louise Joy Brown, het eerste kind dat na een IVF-behandeling geboren is, heeft op 21 december 2006 zelf een kind gekregen. Louise was op natuurlijke wijze zwanger geworden (Wikipedia, 2010). Belangrijk hierbij te vermelden is dat Louise verwekt is in een natuurlijke (niet door hormonen gestimuleerde) cyclus (Kortman, 2010, persoonlijke mededeling). Bij de huidige IVF-behandelingen wordt wel gebruik gemaakt van hormoonstimulatie.

### 3.5 Aspecten die van invloed kunnen zijn

Er is een aantal aspecten uit de IVF-behandeling dat van invloed zou kunnen zijn op de lichamelijke gezondheid van kinderen die verwekt zijn met deze behandeling. Het kan dan gaan om de hormoonbehandeling die de vrouw moet ondergaan om eicellen tot rijping te brengen, de *follikelpunctie*, de bevruchting en eerste celdelingen buiten de vrouw en het plaatsen van het embryo (Wagenaar *et al*, 2008). Door de hormoonbehandeling zouden bijvoorbeeld follikels en daarmee eicellen die een mindere kwaliteit hebben en normaalgesproken niet tot voldoende rijping zouden zijn gekomen, toch kunnen gaan rijpen (Ceelen *et al*, 2008b). De follikelpunctie zou kunnen zorgen voor mechanische schade aan de eicel. De bevruchting en celdeling buiten het lichaam en het vervolgens plaatsen in de baarmoeder van het embryo, zou kunnen zorgen voor minder optimale omstandigheden wat invloed zou kunnen hebben op het zich ontwikkelende embryo (Wagenaar *et al*, 2008). Ook de samenstelling van het kweekmedium zou invloed kunnen hebben (Gardner *et al*, 2005).

Naast aspecten uit de IVF-behandeling, kunnen ook andere factoren een rol spelen. Vrouwen die een IVF-behandeling ondergaan, zijn namelijk in het algemeen ouder dan vrouwen die op natuurlijke wijze zwanger worden. Ook is het voor vrouwen die een IVF-behandeling ondergaan vaker hun eerste kind (Wagenaar *et al*, 2008). Zowel een hogere leeftijd van de moeder en wanneer het om een eerste kind gaat, hangen samen met perinatale *complicaties* (Ceelen *et al*, 2008b). Maar wanneer met deze aspecten rekening gehouden wordt (en hiervoor gecorrigeerd wordt in statistische analyses), worden er nog steeds nadelige uitkomsten gevonden op de lichamelijke gezondheid van de kinderen die via IVF verwekt zijn. Pariteit en leeftijd van de moeder kunnen de effecten op de lichamelijke gezondheid van kinderen verwekt via IVF dus niet helemaal verklaren. Dit zou in kunnen houden dat de IVF-behandeling toch invloed heeft. Maar de (sub)fertiliteit van de wensouders zou ook een rol kunnen spelen. Precieze oorzaken zijn dus nog niet aan te wijzen (Wagenaar *et al*, 2008).

De subfertiliteit zelf, onafhankelijk van de IVF-behandeling, wordt ook geassocieerd met vroeggeboorte en andere ongunstige effecten bij geboorte (Rimm *et al*, 2004). Ceelen *et al* (2008b) noemen twee studies met betrekking tot subfertiliteit: de ene studie (Kallen *et al*, 2005 in: Ceelen *et al* 2008b) suggereert dat subfertiliteit wel een rol speelt, de andere studie (Schieve *et al*, 2002 in: Ceelen *et al* 2008b) zegt juist dat subfertiliteit geen rol speelt. Met het oog op de rol van subfertiliteit, hebben Kallen *et al* (2005) (in Ceelen *et al*, 2008b) gekeken naar het verhoogde risico op aangeboren afwijkingen. Wanneer zij met statistische analyse corrigeerden voor jaren van ongewenste kinderloosheid van de wensouders, verdween het risico op aangeboren afwijkingen bijna volledig. Zij suggereren dan ook dat karakteristieken van de wensouders, zoals subfertiliteit, een grote rol spelen. Schieve *et al* (2002) (in Ceelen *et al*, 2008b) zeggen juist het tegenovergestelde. Zij hebben naar geassisteerde voortplantingstechnieken gekeken waarbij geslachtscellen gebruikt werden die waarschijnlijk gezond zijn. Dit waren eicellen van een eiceldonor en sperma van een partner zonder diagnose van mannelijke subfertiliteit. Ook hebben ze gekeken naar draagmoeders, waarbij de vrouw dus waarschijnlijk fertiel is (geen diagnose voor vrouwelijke subfertiliteit heeft). Ook bij deze combinaties blijft er een verhoogd risico op ongunstige effecten bij geboorte aanwezig. Ceelen *et al* (2008b) stellen dan ook dat het nog steeds niet duidelijk is of de subfertiliteit wel of geen rol speelt.

Verder is het een feit dat na een IVF-behandeling vaker vroeggeboorte voorkomt (Ceelen *et al*, 2008b; Kalra & Molinaro, 2008; Wagenaar *et al*, 2008). Vroeggeboorte wordt gezien als de belangrijkste oorzaak van perinatale *morbiditeit* en *mortaliteit* (Papatsonis *et al*, 2002). Doordat kinderen die verwekt zijn via IVF een grotere kans hebben om te vroeg geboren te worden, hebben deze kinderen ook een hoger risico op andere lichamelijke

gezondheidseffecten. Het feit dat vroeggeboorte meer voorkomt bij kinderen verwekt via IVF, verklaart (deels) andere hieruit voortvloeiende verschijnselen zoals een laag geboortegewicht, de kleinere lengte bij geboorte en meer opnamen op de neonatale intensive care.

Vanuit de IVF-praktijk wordt het plaatsen van meer dan één embryo als belangrijkste risicofactor van een IVF-behandeling gezien. Dit vanwege het feit dat met een meerlingzwangerschap vele complicaties samenhangen (Kortman, 2010, persoonlijke mededeling).

Het plaatsen van meer dan één embryo kan ook op een andere manier een risicofactor vormen, namelijk door een risico op het 'vanishing twin syndroom'. Bij dit syndroom sterft één van de embryo's (of foetussen, afhankelijk van de leeftijd van het ongeboren kind waarop dit gebeurt) van een meerling, waarna dit embryo (of foetus) gedeeltelijk of helemaal verdwijnt. Wanneer bij een tweeling één van de embryo's (of foetussen) sterft, heeft het overlevende embryo (of foetus) verhoogde risico's op zeer vroegtijdige geboorte, zeer laag geboortegewicht, mortaliteit en cerebrale verlamming. Hoe later in de zwangerschap een foetus sterft, hoe groter de risico's voor de overlevende foetus worden (Pinborg, 2005). Pinborg (2005) beschrijft twee studies die onderzoek hebben gedaan naar tweelingzwangerschappen. Hieruit blijkt dat wanneer tussen de 6e en 7e week van de zwangerschap het om een tweelingzwangerschap gaat, zo'n zwangerschap uiteindelijk in 12 tot 30% van de gevallen in een eenling resulteert, in 60 tot 83% van de gevallen in een tweeling en in 5 tot 10% van de gevallen in een spontane abortus van beide foetussen. In 12 tot 30% van de tweelingzwangerschappen is dus het vanishing twin syndroom opgetreden. Het vanishing twin syndroom zou daarom een verklaring kunnen zijn voor de slechtere perinatale uitkomsten die eenlingen verwekt via IVF kunnen ondervinden ten opzichte van op natuurlijke wijze verwekte eenlingen, terwijl meerlingen verwekt via IVF even hoge risico's hebben op slechtere perinatale uitkomsten (Pinborg, 2005).



## Hoofdstuk 4

# IntraCytoplasmatische Sperma-Injectie

## 4.1 Inleiding

IntraCytoplasmatische Sperma-Injectie (ICSI) is een techniek waarbij de zaadcel rechtstreeks in de eicel wordt geïnjecteerd. In België is ICSI in 1991 voor het eerst toegepast en in 1994 is in Nederland de eerste zwangerschap tot stand gebracht met behulp van ICSI (Verheijen, 1998). De laatste jaren is ICSI steeds vaker onderdeel van de IVF-behandeling. In 1996 was 1 op de 367 pasgeboren kinderen een kind verwekt via ICSI, in 2005 was dit al 1 op de 104. In de periode van 1996 tot en met 2005 was 23,4% van het totale aantal zwangerschappen dat tot stand gebracht werd met behulp van een vruchtbaarheidsbehandeling een ICSI-zwangerschap (Kremer *et al*, 2008). In 2008 zijn er in Nederland 1689 zwangerschappen tot stand gebracht via ICSI. Hieruit zijn 1445 eenlingen, 242 tweelingen en 2 drielingen geboren (Kremer, 2009). Om verschillende redenen kan gekozen worden voor een ICSI-behandeling. Bij de standaard IVF-behandeling wordt gemiddeld ongeveer 70% van de verkregen eicellen bevrucht. Als er bij één (of twee) IVF-behandelingen geen bevruchting is opgetreden van de verkregen eicellen, kan er bij een volgende behandeling worden overgegaan op de ICSI-behandeling.

Voor het uitblijven van bevruchting zijn spermadefecten de grootste oorzaak. De spermaconcentratie van de man kan te laag zijn (minder dan  $5 \times 10^6$  zaadcellen per mL sperma) of de spermamorfolgie (vorm van de zaadcellen) is niet goed (minder dan 1% van de zaadcellen heeft een normale vorm). Ook bij een verminderde beweeglijkheid (motiliteit) van de zaadcellen kan gekozen worden voor de ICSI-behandeling. Vaak is er sprake van een combinatie van deze factoren, zoals een laag aantal, een verminderde beweeglijkheid en veel abnormale vormen van de zaadcellen (Palermo *et al*, 2009).

Oorzaken waarom de bevruchting uit blijft kunnen ook bij de vrouw aanwezig zijn. De bevruchting kan uitblijven wanneer de *zona pellucida* van de eicel verhard is of wanneer er sprake is van afwijkingen die de fusie van de zaadcel met de eicel onmogelijk maken (Palermo *et al*, 2009). Bij herhaalde meervoudige bevruchting, waarbij teveel zaadcellen door de schil van de eicel komen, kan ICSI ook worden toegepast. Op deze manier wordt er maar één zaadcel geïnjecteerd (Jansen, 2003).

De ICSI-techniek is een invasieve methode zodat het in theorie mogelijk is dat er schade optreedt aan de genetische informatie in de eicel of dat de vorm van de eicel zelf beschadigd raakt. Ook wordt met de ICSI-behandeling voorbijgegaan aan de natuurlijke selectie van zaadcellen wat gevolgen kan hebben voor de genetische kwaliteit van het embryo, hoewel alleen morfologisch optimale zaadcellen voor injectie gebruikt mogen worden. Verder wordt bij de injectie samen met de zaadcel een kleine hoeveelheid kweekmedium ingespoten in de eicel wat ongewenste



effecten kan hebben. Het is daarom belangrijk om de mogelijke invloeden van ICSI op de lichamelijke gezondheid van kinderen die met behulp van deze methode verwekt worden te evalueren.

In dit hoofdstuk zal de mogelijke invloed van ICSI op de lichamelijke gezondheid van kinderen die zijn verwekt met behulp van deze methode worden behandeld. Eerst wordt de lichamelijke gezondheid bij de geboorte besproken. Hierna komt de lichamelijke gezondheid van de kinderen op jonge leeftijd aan bod. Tot slot zullen in dit hoofdstuk de verschillende aspecten die mogelijk een rol spelen aan bod komen. Bij sommige gezondheidseffecten worden de aspecten die een invloed kunnen hebben al gelijk besproken in de desbetreffende paragraaf.

## **4.2 Lichamelijke gezondheid bij geboorte**

### **4.2.1 Vroeggeboorte**

In deze paragraaf wordt onderscheid gemaakt tussen vroeggeboorte en vroeger geboren worden. Vroeggeboorte is een geboorte voor een zwangerschapsduur van 37 weken. De geboorte vindt normaal gesproken gemiddeld plaats na een zwangerschapsduur van 37 tot en met 42 weken. Met vroeger geboren worden is in deze paragraaf niet bedoeld dat het kind te vroeg geboren wordt, maar dat het in vergelijking met de controlegroep eerder geboren wordt.

Wanneer kinderen verwekt via ICSI vergeleken worden met kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn, is aangetoond dat kinderen verwekt via ICSI vroeger geboren worden (Basatemur *et al*, 2010; Bonduelle *et al*, 2002a; Katalinic *et al*, 2004; Knoester *et al*, 2008; Ombelet *et al*, 2005). De meerlingen verwekt via ICSI worden hierbij eerder geboren dan eenlingen verwekt via ICSI (Bonduelle *et al*, 2002a).

In een onderzoek van Katalinic *et al* (2004) zijn 2055 eenlingen verwekt via ICSI vergeleken met een controlegroep van 7861 eenlingen die op natuurlijke wijze verwekt zijn. Aangetoond is dat eenlingen verwekt via ICSI vroeger geboren worden dan eenlingen die op natuurlijke wijze verwekt zijn ( $38,4 \pm 3,4$  weken tegen  $39,2 \pm 2,3$  weken). De onderzoeksgroep van Ombelet *et al* (2005) heeft in totaal 1655 eenlingen en 1102 meerlingen verwekt via ICSI vergeleken met respectievelijk 3278 eenlingen en 2163 tweelingen die op natuurlijke wijze verwekt zijn. Er is gekeken na hoeveel weken zwangerschap de kinderen verwekt via ICSI en op natuurlijke wijze verwekte kinderen geboren worden. Hierbij is er een verschil gevonden voor de eenlingen verwekt via ICSI vergeleken met de op natuurlijke wijze verwekte eenlingen, respectievelijk:  $38,6 \pm 2,2$  weken vergeleken met  $38,8 \pm 2,1$  weken. Voor de meerlingen verwekt via ICSI vergeleken met de op natuurlijke wijze verwekte meerlingen is er geen verschil aangetoond:  $35,4 \pm 3,0$  weken tegen  $35,4 \pm 3,0$  weken (Ombelet *et al*, 2005). Knoester *et al* (2008) tonen in hun onderzoek aan dat kinderen verwekt via ICSI vaker vroeger geboren worden in vergelijking met kinderen die verwekt zijn op natuurlijke wijze. Van de 87 kinderen verwekt via ICSI zijn er 6 kinderen (6,8%) te vroeg geboren in vergelijking met geen enkel kind van de 85 kinderen (0%) die op natuurlijke wijze verwekt zijn.

Omdat de ICSI-behandeling onderdeel is van de IVF-behandeling, zijn op natuurlijke wijze verwekte kinderen eigenlijk geen goede controlegroep om de mogelijke effecten van de ICSI-techniek te onderzoeken. Een controlegroep waarmee meer informatie achterhaald kan worden met betrekking tot de mogelijke risico's van specifiek de ICSI-behandeling zijn kinderen die verwekt zijn via IVF. Dit is gedaan in een onderzoek van Bonduelle *et al* (2002a). Bij dit onderzoek zijn 902 kinderen (waarvan 776 meerlingen) verwekt via ICSI vergeleken met 867 kinderen (waarvan 727

meerlingen) verwekt via IVF. Vroeggeboorte komt vaker voor bij kinderen verwekt via ICSI (31,8%) in vergelijking met kinderen verwekt via IVF (29,3%). Dit verhoogde percentage wordt vooral veroorzaakt door het hogere aantal vroeggeboorten van meerlingen verwekt via ICSI (57,6%) in vergelijking met meerlingen verwekt via IVF (51,6%). In een recentere studie van Bonduelle *et al* (2005) zijn 540 kinderen die verwekt zijn via ICSI vergeleken met 537 kinderen verwekt via IVF en 538 kinderen verwekt op natuurlijke wijze. Gekeken is na hoeveel weken zwangerschap deze kinderen geboren zijn. Aangetoond is dat kinderen verwekt via ICSI ( $39,2 \pm 1,7$  weken) en IVF ( $39,3 \pm 1,9$  weken) iets vroeger geboren worden in vergelijking met de kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn ( $39,7 \pm 1,6$  weken).

In een onderzoek van Basatemur *et al* (2010) wordt aangetoond dat kinderen verwekt via ICSI gemiddeld 5 dagen eerder geboren worden in vergelijking met kinderen verwekt via IVF of kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn. In het onderzoek zijn 160 kinderen verwekt via ICSI, 138 kinderen verwekt via IVF en 158 kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn, vergeleken. Kinderen verwekt via ICSI worden gemiddeld na 38,65 weken geboren. Dit is eerder dan het aantal weken zwangerschap waarna de kinderen verwekt via IVF (39,39 weken) of op natuurlijke wijze verwekte kinderen (39,46 weken) geboren worden.

Een oorzaak voor de vroegere geboorte en vroeggeboorte bij kinderen die verwekt zijn via ICSI is mogelijk de leeftijd van de wensouders. De wensouders van kinderen verwekt via IVF en ICSI zijn namelijk ouder dan de ouders van kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn. Maar er is geen verschil in leeftijd van de ouders die een IVF- of ICSI-behandeling ondergingen, zodat dit niet van invloed kan zijn op de kortere zwangerschapsduur van kinderen verwekt via ICSI (Basatemur *et al*, 2010).

#### **4.2.2 Geboortegewicht**

Kinderen verwekt via ICSI worden gemiddeld vaker met een laag geboortegewicht geboren dan kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn (10,9% tegen 5,3%). Een laag geboortegewicht is lager dan 2500 gram. Kinderen verwekt via ICSI worden ook vaker met een zeer laag geboortegewicht geboren dan op natuurlijke wijze verwekte kinderen (3,2% tegen 1,1%). Zeer laag geboortegewicht is een geboortegewicht lager dan 1500 gram. Een laag of zeer laag geboortegewicht is alleen significant voor eenlingen en wordt voornamelijk geassocieerd met de vroegere geboorte. Een lager geboortegewicht zou mogelijk een effect van de vroeggeboorte kunnen zijn, maar bij het vergelijken van het geboortegewicht met de zwangerschapsduur zijn er geen verschillen gevonden bij kinderen verwekt via ICSI in vergelijking met kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn (Katalinic *et al*, 2004).

Knoester *et al* (2008) tonen ook aan dat kinderen verwekt via ICSI vaker een laag geboortegewicht hebben dan op natuurlijke wijze verwekte kinderen. In hun onderzoek is aangetoond dat 7 van de 87 (8%) kinderen verwekt via ICSI een laag geboortegewicht hebben in vergelijking met 1 van de 85 (1%) van op natuurlijke wijze verwekte kinderen.

Andere uitkomsten laten Ombelet *et al* (2005) zien die ook onderzoek hebben gedaan naar het geboortegewicht van eenlingen verwekt via ICSI vergeleken met eenlingen die verwekt zijn op natuurlijke wijze. Zij tonen echter geen verschil aan in geboortegewicht. Voor eenlingen verwekt via ICSI is het geboortegewicht vergelijkbaar met dat van eenlingen die op natuurlijke wijze verwekt zijn ( $3,2 \pm 0,5$  kilogram tegen  $3,2 \pm 0,5$  kilogram).

Hierop aanvullend vinden Bonduelle *et al* (2005) geen verschil in geboortegewicht bij de vergelijking van kinderen verwekt via ICSI ( $3,3 \pm 0,6$  kilogram) met IVF ( $3,3 \pm 0,5$  kilogram) of met op natuurlijke wijze verwekte kinderen ( $3,4 \pm 0,5$  kilogram). Ook Basatemur *et al* (2010) hebben geen verschillen gevonden tussen 161 kinderen verwekt via ICSI ( $3,1 \pm 0,6$  kilogram), 131 kinderen verwekt via IVF ( $3,2 \pm 0,4$  kilogram) en 146 kinderen verwekt op natuurlijke wijze ( $3,3 \pm 0,6$  kilogram).

Concluderend zijn kinderen verwekt via ICSI lichter in geboortegewicht dan op natuurlijke wijze verwekte kinderen, maar dit is niet in elk onderzoek significant. Om uitspraken te kunnen doen over of het lagere geboortegewicht bij kinderen verwekt via ICSI door de ICSI-techniek komt of door de IVF-behandeling, is een controlegroep nodig van kinderen verwekt via IVF. De onderzoeken die kinderen verwekt via ICSI vergeleken met kinderen verwekt via IVF, vonden geen verschillen in geboortegewicht tussen deze kinderen. Hier werd echter in vergelijking met op natuurlijke wijze verwekte kinderen ook geen verschil aangetoond. Daarom kan niet worden vastgesteld of de ICSI-behandeling mogelijk van invloed is op een lager geboortegewicht of dat alleen de IVF-behandeling hierop invloed heeft.

#### 4.2.3 Lengte

Bij de vergelijking van 2055 eenlingen die verwekt zijn via ICSI met 7861 eenlingen die op natuurlijke wijze verwekt zijn, worden de eenlingen verwekt via ICSI gemiddeld met een kleinere lengte geboren: respectievelijk  $50,6 \pm 4,7$  centimeter tegen  $51,8 \pm 3,4$  centimeter (Katalinic *et al*, 2004). Echter, Basatemur *et al* (2010) hebben geen significante verschillen gevonden in de vergelijking van 91 kinderen verwekt via ICSI ( $51,20 \pm 4,20$  centimeter) met 84 kinderen verwekt via IVF ( $51,71 \pm 3,02$  centimeter) en 91 kinderen verwekt op natuurlijke wijze ( $50,92 \pm 6,51$  centimeter). De kinderen verwekt via ICSI zijn in dit onderzoek zelfs iets langer dan de kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn.

Of kinderen verwekt via ICSI verschillen in lengte bij de geboorte met kinderen verwekt via IVF of kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn, is op basis van deze onderzoeken niet te concluderen omdat de resultaten niet eenduidig zijn.

#### 4.2.4 Mortaliteit

Bij zwangerschappen verwekt via ICSI treden vaker miskramen op (35 van de 3372: 1,0%) in vergelijking met zwangerschappen van kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn (15 van de 8016: 0,2%) (Katalinic *et al*, 2004). Bonduelle *et al* (2002a) hebben onderzoek gedaan naar *perinatale* sterfte. Perinatale sterfte lijkt minder vaak voor te komen bij zwangerschappen tot stand gebracht via ICSI (1,87%) in vergelijking met zwangerschappen tot stand gebracht via IVF (2,33%). Dit verschil is echter niet significant.

#### 4.2.5 Neonatale intensive care

Er is weinig specifieke informatie beschikbaar over het aantal kinderen verwekt via ICSI dat opgenomen wordt op de neonatale intensive care. Kinderen verwekt via IVF, al dan niet in combinatie met ICSI, hebben wel vaker neonatale intensive care nodig in vergelijking met kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn. Zie hiervoor ook paragraaf 3.2.5. Meerlingzwangerschappen, onderliggende factoren van subfertiliteit van de ouders en ouders die eerder hulp zoeken voor hun kind worden, meer dan de ICSI-behandeling zelf, genoemd als mogelijke oorzaken voor het vaker nodig hebben van de neonatale intensive care (Knoester *et al*, 2008).

#### 4.2.6 Aangeboren afwijkingen

Er bestaat nog altijd de angst dat kinderen die via ICSI zijn verwekt een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen hebben, daarom is er veel onderzoek naar dit onderwerp verricht. Vooral de micro-injectie zou mogelijk een risico zijn voor een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen. Een *meta-analyse studie* van Lie *et al* (2005) behandelt daarom onder andere vier onderzoeken (Bonduelle *et al*, 2002a; Ericson *et al*, 2001; Hansen *et al*, 2002; Oldereid *et al*, 2003 in: Lie *et al*, 2005). Deze studies hebben onderzocht in welke mate aangeboren afwijkingen voorkomen bij kinderen die met behulp van ICSI zijn verwekt vergeleken met kinderen die via de standaard IVF-behandeling zijn verwekt. In

totaal gaat het in deze meta-analyse om 5395 kinderen die verwekt zijn via ICSI en 13068 kinderen die verwekt zijn via IVF. Van de kinderen verwekt via ICSI vertoont 3,1 tot 8,6% aangeboren afwijkingen in vergelijking met 3,0 tot 9,0% bij de kinderen die verwekt zijn via IVF (zie tabel 7). Er is geen overtuigend bewijs gevonden dat kinderen verwekt via ICSI in vergelijking met kinderen verwekt via de standaard IVF-behandeling een grotere kans hebben op aangeboren afwijkingen. Lie *et al* (2005) concluderen hieruit dat de micro-injectie van de ICSI-behandeling niet gekoppeld kan worden aan een toegenomen risico op aangeboren afwijkingen in vergelijking met de risico's op aangeboren afwijkingen die er zijn bij kinderen die via een standaard IVF-behandeling verwekt zijn.

**Tabel 7: ICSI en aangeboren afwijkingen**

	Totaal aantal kinderen verwekt via ICSI	Aantal kinderen verwekt via ICSI met aangeboren afwijkingen	Totaal aantal kinderen verwekt via IVF	Aantal kinderen verwekt via IVF met aangeboren afwijkingen
Ericsonet <i>et al</i> (2001)	1652 *	118 (7,1%)	7523	398 (5,3%)
Bonduelle <i>et al</i> (2002a)	2889	121 (4,2%)	2995	135 (4,5%)
Hansen <i>et al</i> (2002)	301	26 (8,6%)	837	75 (9,0%)
Oldereid <i>et al</i> (2003)	553	17 (3,1%)	1713	52 (3,0%)

*Het totale aantal kinderen verwekt via ICSI of IVF is per onderzoek weergegeven met daarbij het aantal kinderen (en de percentages) dat een aangeboren afwijking heeft (Naar: Lie *et al*, 2005). \*Het aantal kinderen verwekt via ICSI is in deze studie een schatting.*

De meta-analyse studie van Lie *et al* (2005) behandelt ook vier andere studies waarbij er onderzoek is gedaan naar (minstens) vijf specifieke aangeboren afwijkingen. Onderzocht zijn cardiovasculaire en muscoskeletale afwijkingen, hypospadie, neurale buis defect en schizis. In de studies wordt onderzocht of de micro-injectie mogelijk leidt tot schade in de ontwikkeling van kinderen die via ICSI zijn verwekt door te vergelijken met kinderen die via een standaard IVF-behandeling zijn verwekt. Lie *et al* (2005) tonen geen verhoogd risico aan voor één van de vijf aangeboren afwijkingen bij kinderen verwekt via ICSI vergeleken met kinderen die verwekt zijn via de standaard IVF-behandeling.

Hindryckx *et al* (2010) hebben een literatuuronderzoek gedaan waarbij verschillende onderzoeken behandeld worden. Hiervan worden in deze paragraaf de zeven meest recente en relevante onderzoeken, die voornamelijk de aangeboren afwijkingen na aanleiding van een ICSI-behandeling betreffen, kort behandeld. Dit zijn de onderzoeken van Wennerholm *et al* (2000), Sutcliffe *et al* (2001), Ludwig & Katalinic (2002), Katalinic *et al* (2004), Bonduelle *et al* (2005), Belva *et al* (2007) en Knoester *et al* (2008). Zie tabel 8 voor een overzicht van deze studies.

**Tabel 8: Aangeboren afwijkingen bij kinderen verwekt via ICSI**

	Totaal aantal kinderen verwekt via ICSI	Aantal kinderen met aangeboren afwijking	Percentage aangeboren afwijkingen
1) Wennerholm <i>et al</i> (2000)	1.139	47	4,1%
2) Sutcliffe <i>et al</i> (2001)	208	10	4,8%
3) Ludwig & Katalinic (2002)	3.372	291	8,6%
4) Katalinic <i>et al</i> (2004)	3.372	295	8,7%
5) Bonduelle <i>et al</i> (2005)	540	33	6%
6) Belva <i>et al</i> (2007)	150	15	10%
7) Knoester <i>et al</i> (2008)	87	6	6,9%

*Per onderzoek staat het aantal onderzochte kinderen weergegeven, met daarbij hoeveel van deze kinderen een aangeboren afwijking vertoont. Deze aantallen zijn ook in percentages weergegeven (Naar: Hindryckx *et al*, 2010).*

De zeven studies staan genummerd weergegeven in tabel 8 en voor het overzicht zijn de studies hieronder ook genummerd weergegeven.

1) In de Zweedse studie van Wennerholm *et al* (2000) zijn 1139 kinderen verwekt via ICSI, waarvan 736 eenlingen, 200 tweelingen en 1 drieling, onderzocht. Bij 47 van de 1139 kinderen verwekt via ICSI zijn aangeboren afwijkingen aangetoond. Dit is vergeleken met alle levendgeborenen sinds 1973 in Zweden die genoteerd staan in de populatieregistratie. Een 1,19 keer verhoogde kans op aangeboren afwijkingen is aangetoond. Dit verhoogde risico in deze studie is waarschijnlijk het resultaat van de hogere aantallen meerlingen die via ICSI zijn geboren. De onderzoekers noemen als belangrijkste aangeboren afwijking de relatie van ICSI met *hypospadie*. Dit is een afwijking waarbij de plasbuis van de penis op een abnormale plek uitmondt. Het voorkomen van deze aangeboren afwijking bij kinderen verwekt via ICSI (7 van de 1008) is vergeleken met kinderen verwekt via IVF (13 van de 5446) maar dit verschil was niet statistisch significant.

2) Een onderzoek in Groot Brittannië naar ernstige en minder ernstige aangeboren afwijkingen bij kinderen verwekt via ICSI, toont geen verschillen aan wanneer er vergeleken wordt met kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn (Sutcliffe *et al*, 2001).

3) In een Duits onderzoek van Ludwig & Katalinic (2002) zijn 3372 kinderen verwekt via ICSI vergeleken met een controlegroep van 30940 op natuurlijke wijze verwekte kinderen. Van de kinderen verwekt via ICSI is aangetoond dat 8,6% aangeboren afwijkingen vertoont, terwijl dit in de controlegroep 6,9% is.

Het betreft aangeboren afwijkingen aan onder andere het cardiovasculaire-, muskoskeletale-, urogenitale- of centralezenuwstelsel. Het verhoogde risico kan volgens de onderzoekers voor een deel te wijten zijn aan onder andere de subfertiliteit en hogere leeftijd van de wensouders. Daarbij spelen mogelijk de subfertiliteit van de wensvader en de ICSI-behandeling een grotere rol.

4) In een later onderzoek is door Katalinic *et al* (2004) dezelfde groep kinderen verwekt via ICSI uit het onderzoek van Ludwig & Katalinic (2002) vergeleken met een controlegroep van 8016 op natuurlijke wijze verwekte kinderen. De resultaten zijn vergelijkbaar: 8,7% van de kinderen verwekt via ICSI en 6,1% van de kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn, vertoont aangeboren afwijkingen.

5) Bonduelle *et al* (2005) hebben in hun onderzoek vijfjarige kinderen verwekt via ICSI vergeleken met op natuurlijke wijze verwekte kinderen en kinderen verwekt via IVF. Van de 450 onderzochte kinderen verwekt via ICSI waren er 63 (4,2%) met een aangeboren afwijking. De kinderen verwekt via ICSI hadden vaker afwijkingen aan het *urogenitaal*/stelsel (3,7%) in vergelijking met kinderen verwekt via IVF (2,1%) en op natuurlijke wijze verwekte kinderen (0,6%). Het merendeel van deze afwijkingen bestond uit defecten aan het urogenitaalstelsel van de jongens. De jongens verwekt via ICSI (8,2%) vertoonden dit vaker vergeleken met op natuurlijke wijze verwekte jongens. Meisjes verwekt via ICSI vertoonden dit vaker (3,6%) vergeleken met op natuurlijke wijze verwekte meisjes. Er worden geen percentages weergegeven voor de op natuurlijke wijze verwekte kinderen. Mogelijk heeft het verhoogde percentage bij jongens verwekt via ICSI een relatie met de erfelijke afwijking *hypospadie*. Aangezien de ICSI-behandeling vooral toegepast wordt bij wensouders waarbij de vader subfertil is, zou het verhoogde risico veroorzaakt kunnen worden doordat het kind deze aangeboren afwijking erft van de subfertiele vader.

6) Een follow-up studie naar de lichamelijke gezondheid van 8 jaar oude kinderen verwekt via ICSI, vergeleken met op natuurlijke wijze verwekte kinderen, laat ook een toegenomen aantal aangeboren afwijkingen bij kinderen verwekt via ICSI zien. Van de 150 kinderen verwekt via ICSI zijn er 15 kinderen (10%) die aangeboren afwijkingen hebben, terwijl maar 5 van de 147 (3,4%) op natuurlijke wijze verwekte kinderen aangeboren afwijkingen vertonen (Belva *et al*, 2007).

7) Knoester *et al* (2008) publiceren geruststellender resultaten. Bij 5 tot 8 jaar oude kinderen verwekt via ICSI zijn er geen ongunstige lichamelijke gezondheidssuitkomsten. In dit onderzoek is bij 6 van de 87 (6,9%) kinderen verwekt via

ICSI aangeboren afwijkingen aangetoond in vergelijking met 5 van de 85 (5,9%) kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn.

Over deze zeven onderzoeken beargumenteren Hindryckx *et al* (2010) dat de resultaten een indicatie geven voor een toegenomen kans op aangeboren afwijkingen bij kinderen die verwekt zijn via een ICSI-behandeling. Dit is vooral het geval wanneer kinderen verwekt via ICSI vergeleken worden met op natuurlijke wijze verwekte kinderen, maar minder wanneer er vergeleken wordt met kinderen verwekt via IVF. Deze uitkomsten kunnen een aanduiding zijn dat de ICSI-behandeling niet bijdraagt aan de toename van aangeboren afwijkingen bij de kinderen die verwekt worden via de ICSI-behandeling. De subfertiliteit van de wensouders of de IVF-behandeling zelf zouden wel kunnen bijdragen.

In een ander onderzoek, een Deense studie door Zhu *et al* (2006), is onderzoek gedaan naar kinderen geboren bij fertiele ouders en subfertiele ouders. Binnen de subfertiele groep zijn er wensouders die op natuurlijke wijze zwanger zijn geworden en wensouders die met behulp van een vruchtbaarheidsbehandeling (waaronder IVF/ICSI) zwanger zijn geworden. Bij de kinderen van de fertiele en subfertiele ouders is onderzocht in welke mate er sprake is van aangeboren afwijkingen. Aangetoond is dat eenlingen die geboren zijn bij de subfertiele ouders vaker aangeboren afwijkingen vertonen dan eenlingen van fertiele ouders, onafhankelijk van het feit of de wensouders wel of geen vruchtbaarheidsbehandeling ondergaan hebben. Het betreft aangeboren afwijkingen zoals defecten aan het zenuwstelsel, spijsverteringskanaal en het muscoskeletale systeem. Kinderen die geboren zijn bij subfertiele ouders die wel een vruchtbaarheidsbehandeling ondergingen, vertonen in een vergelijkbare mate aangeboren afwijkingen als de kinderen die zonder vruchtbaarheidsbehandeling zijn geboren bij subfertiele ouders. Bij deze kinderen is er wel een toename in aangeboren afwijkingen aan de geslachtsorganen.

Concluderend is het vergelijken van verschillende onderzoeken die aangeboren afwijkingen beschrijven, een moeilijke opgave. Veel studies kunnen worden bekritiseerd op het onjuiste gebruik van een controlegroep samengesteld uit de algemene populatie. Daarnaast worden vaak databases en registraties gebruikt waarin ongelijke criteria zijn gebruikt voor de diagnose van aangeboren afwijkingen. Verder zijn de observatieperiodes niet altijd duidelijk aangegeven bij de onderzoeken. Daarbij krijgen de moeders van kinderen verwekt via ICSI vaak op een hogere leeftijd hun kind(eren). In de controlegroepen is niet altijd gematched op de leeftijd van de moeder. De hogere leeftijd van de moeder is echter een risicofactor voor aangeboren afwijkingen. Een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen zou op deze manier ook kunnen ontstaan doordat er een verschil is in de leeftijd van de moeders in de onderzoeksgroep vergeleken met de moeders uit de controlegroep. Verder is er een grote variatie in medicijnprotocollen bij vruchtbaarheidsbehandelingen (en daarmee in de behandeling zelf) en is er een grote heterogeniteit in de populatie van wensouders die een vruchtbaarheidsbehandeling ondergaan hebben (Buckett & Tan, 2005).

#### **4.2.7 Chromosomale afwijkingen**

De ICSI-behandeling wordt geassocieerd met een toename in veranderingen in de *autosomen* en geslachtschromosomen. Het is niet aangetoond of deze veranderingen een direct resultaat van de ICSI-behandeling zijn of dat de subfertiliteit van de ouders hier een rol in speelt (Schieve *et al*, 2004).

Hindryckx *et al* (2010) hebben onderzoek gedaan bij 55 foetussen verwekt via ICSI en een *prenatale* diagnose gesteld. Hierbij zijn twee *de novo* chromosomale afwijkingen aangetoond. In een *follow-up* onderzoek door Van Steirteghem *et al* (2002) naar kinderen verwekt via ICSI zijn er 2139 *karyogrammen* van foetussen onderzocht. Hierbij zijn 73 abnormale karyogrammen aangetoond: 42 karyogrammen bevatten de *novo* afwijkingen en 31 bleken overgeërfde afwijkingen te zijn. Door een vergelijking van deze karyogrammen met op natuurlijke wijze verwekte

vroeggeborenen, is gebleken dat bij foetussen verwekt via ICSI er een kleine significante toename is in de novo geslachtschromosomale veranderingen (0,6% in plaats van 0,2%) en autosomale abnormaliteiten (0,4% in plaats van 0,07%). Tevens is een toename in het aantal overgeërfde structurele afwijkingen waargenomen. Deze afwijkingen zijn voornamelijk afkomstig van de subfertiele vader (Van Steirteghem *et al*, 2002).

Bonduelle *et al* (2002b) hebben onderzoek gedaan naar chromosomale afwijkingen bij 1586 foetussen die via ICSI verwekt zijn. Bij 47 foetussen (3%) werden afwijkende karyogrammen aangetoond. Hiervan waren 25 de novo en 22 overgeërfde afwijkingen. Van de 22 overgeërfde afwijkingen betrof het in 17 gevallen een overerving via de vader. Ook hebben Bonduelle *et al* (2002b) onderzocht of er een verband te leggen is tussen de chromosomale afwijkingen van de foetus en de spermaconcentraties van de vader. Een significant hoger percentage van 2,1% de novo prenatale chromosomale afwijkingen is aangetoond bij spermaconcentraties lager dan  $20 \times 10^6$  sperma/mL vergeleken met een percentage van 0,24% bij een spermaconcentratie hoger dan  $20 \times 10^6$  sperma/mL (Bonduelle *et al*, 2002b). In het onderzoek van Bonduelle *et al* (2002b) zijn op natuurlijke wijze verkregen zaadcellen (door *ejaculatie*) van de vader als uitgangspunt genomen. Vanuit de literatuur zijn er geen aanwijzingen dat een ICSI-behandeling met niet-geëjaculeerd zaad (verkregen via bijvoorbeeld *MESA*) samen zou hangen met meer chromosomale afwijkingen dan een ICSI-behandeling met geëjaculeerd zaad (Woldringh *et al*, 2010).

In een studie van Morel *et al* (2004) is onderzoek gedaan naar chromosomale afwijkingen bij 370 vrouwen en 335 mannen voordat deze een ICSI-behandeling zouden ondergaan. Aangetoond is dat 9 mannen (2,7%) en 48 vrouwen (13%) afwijkende karyogrammen vertoonden. Daarbij vertoonden vrouwen vaker dan mannen (4,4% bij vrouwen tegen 1,8% bij mannen) geslachtschromosomale afwijkingen (Morel *et al*, 2004). Deze bevindingen zijn echter niet vergeleken met een controlegroep van fertiele ouders, zodat het niet mogelijk is om chromosomale afwijkingen tussen fertiele en subfertiele ouders te vergelijken. Chromosomale afwijkingen zouden kunnen bijdragen aan een toename in aangeboren afwijkingen bij kinderen verwekt via geassisteerde voortplantingstechnieken (Rimm *et al*, 2004).

Kalra & Molinaro (2008) analyseerden verschillende studies en vonden een geringe toename van chromosoomafwijkingen bij subfertiele ouders, voornamelijk bij de mannen. De kinderen die verwekt zijn via ICSI hebben hierdoor een verhoogd risico op chromosomale afwijkingen. Het is aangetoond dat bij deze kinderen vaker chromosomale afwijkingen voorkomen, zowel autosomaal als geslachtschromosomaal, in vergelijking met op natuurlijke wijze verwekte kinderen. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat door ICSI de natuurlijke selectie van zaadcellen omzeild wordt. Wanneer in het laboratorium een zaadcel wordt geselecteerd, kan deze chromosomale afwijkingen hebben. De zaadcel wordt namelijk geselecteerd op basis van morfologie, maar morfologie zegt niets over mogelijke chromosomale afwijkingen. Als de zaadcel er dus morfologisch goed uitziet, maar chromosomale afwijkingen bezit, zou hij toch per ongeluk gebruikt kunnen worden bij de bevruchting van de eicel.

Alukal & Lipshultz (2008) concluderen dat specifieke risico's met betrekking tot genetische ziekten in kinderen verwekt via IVF/ICSI bestaan. Naast een risico op het doorgeven van genetische eigenschappen is er een risico voor het doorgeven van de oorzaken van de (mannelijke) subfertiliteit. Bij mannelijke subfertiliteit gaat het speciaal om afwezigheid van bepaalde delen van het Y-chromosoom. Verder is er een erg klein risico op een inprentingziekte zoals het Angelman of het Beckwith-Wiedemann syndroom. Deze syndromen worden in de volgende twee paragrafen besproken.

#### 4.2.8 Beckwith-Wiedemann syndroom

Het Beckwith-Wiedemann syndroom behoort tot de inprentingziekten. Deze ziekten zijn het gevolg van fouten bij de zogenaamde 'genomische *inprenting*'. Inprentingziekten zijn zeer zeldzame aandoeningen; weinig kinderen ontwikkelen deze ziekte. Aangezien in de wetenschappelijke literatuur meerdere publicaties zijn verschenen die een verhoogd risico op een inprentingziekte bij kinderen die verwekt zijn met behulp van een IVF/ICSI-behandeling beschrijven, is het onderwerp 'inprentingziekten' toch in dit rapport opgenomen. In bijlage 2 'Toelichting bij inprentingziekten' is achtergrondinformatie aanwezig over chromosomen, genen, allelen, overerving, het Beckwith-Wiedemann syndroom en het Angelman syndroom. Voor een beter begrip van de onderzoeken die gedaan zijn naar de inprentingziekten, bevat deze bijlage de nodige informatie. De rest van deze paragraaf zal over de onderzoeken naar het Beckwith-Wiedemann syndroom in relatie tot de IVF/ICSI-behandeling gaan.

Sutcliffe *et al* (2006) hebben in een Brits onderzoek bij 213 kinderen met het Beckwith-Wiedemann syndroom onderzocht hoeveel kinderen er met behulp van IVF/ICSI zijn verwekt. Van deze kinderen was 2,9% (11 kinderen) verwekt via IVF/ICSI. In de periode dat die studie uitgevoerd is, is gemiddeld 0,8% van alle kinderen die geboren zijn in deze periode in het Verenigd Koninkrijk verwekt met behulp van IVF/ICSI. In de groep kinderen met het Beckwith-Wiedemann syndroom is het percentage kinderen verwekt via IVF/ICSI dus hoger. Dit kan een aanwijzing zijn dat een IVF/ICSI-behandeling een verhoogd risico geeft op het Beckwith-Wiedemann syndroom.

Lim *et al* (2009) vergeleken het klinische *fenotype* van kinderen verwekt via IVF/ICSI met kinderen die op natuurlijke wijze zijn verwekt. Hiervoor zijn 25 kinderen die via geassisteerde voortplantingstechnieken zijn verwekt (12 via IVF en 13 via ICSI) en die het Beckwith-Wiedemann syndroom hebben, vergeleken met 87 kinderen met het Beckwith-Wiedemann syndroom die niet via geassisteerde voortplantingstechnieken zijn verwekt. Kinderen verwekt via IVF/ICSI vertonen minder vaak een navelbreuk (43% tegen 69%). Er lijkt echter wel een verhoogd risico te zijn op *neoplasie*: 2 van de 24 kinderen verwekt via IVF/ICSI vertonen dit vergeleken met geen van de kinderen die niet verwekt zijn via geassisteerde voortplantingstechnieken.

In een Australische studie (Halliday *et al*, 2004 in: Ceelen *et al*, 2008b) wordt geschat dat kinderen die verwekt zijn via IVF een negen maal hogere kans hebben op het ontwikkelen van het Beckwith-Wiedemann syndroom dan kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn. Een andere studie (Lidegaard *et al*, 2005 in: Ceelen *et al*, 2008b) uit Denemarken spreekt dit echter tegen: er zijn geen specifieke inprentingziekten bij kinderen die via IVF verwekt zijn aangetoond. Dit kan verklaard worden door de manier van onderzoek die de studies gebruikt hebben. De studie die een hoger risico op het Beckwith-Wiedemann syndroom vond, heeft een groep van 37 kinderen geanalyseerd die dit syndroom hadden. Hiervan waren 4 kinderen verwekt via IVF (10,81%). De andere studie heeft juist 6052 kinderen die verwekt zijn via IVF onderzocht op het voorkomen van Beckwith-Wiedemann syndroom. Hierbij kon niet worden aangetoond dat bij kinderen verwekt via IVF vaker het Beckwith-Wiedemann syndroom aanwezig is. Deze laatste studie heeft echter wel enige tekortkomingen. Kinderen met een inprentingziekte kunnen over het hoofd gezien zijn, omdat het tijdens de kindertijd moeilijk kan zijn om de diagnose te stellen (Ceelen *et al*, 2008b).

#### 4.2.9 Het Angelman syndroom

Een andere inprentingziekte is het Angelman syndroom. Cox *et al* (2002) hebben een *moleculaire studie* gedaan bij twee kinderen, verwekt via ICSI, die het Angelman syndroom hebben. Dat er onderzoek wordt gedaan naar slechts twee kinderen geeft aan dat het Angelman syndroom zeer weinig voorkomt. Cox *et al* (2002) tonen een inprentingdefect aan in de beide patiënten en suggereren dat de ICSI-behandeling mogelijk invloed kan hebben op de *maternale* inprenting in de eicel of op de inprenting tijdens de vroege embryonale ontwikkeling. Echter, het



onderzoek is klein en het Angelman syndroom zeer zeldzaam, zodat er uiteindelijk nog weinig geconcludeerd kan worden over de invloed van ICSI op het ontwikkelen van het Angelman syndroom. Ludwig *et al* (2004) (in Gardner *et al*, 2005) stellen daarbij ook dat inprentingdefecten en subfertiliteit een gezamenlijke, mogelijk genetische oorzaak hebben.

Bowdin *et al* (2007) noemen dat bij ongeveer 2% van de kinderen met het Angelman syndroom een verminderde methylatie is aangetoond. Bij kinderen met het Angelman syndroom, die via geassisteerde voortplantingstechnieken verwekt zijn, blijkt er een toename te zijn van *epimutaties*. Ook wordt geconcludeerd dat bij kinderen die verwekt zijn via geassisteerde voortplantingstechnieken, vaker het Beckwith-Wiedemann Syndroom of het Angelman syndroom voorkomt. Of dit verhoogde risico op een inprentingziekte door de geassisteerde voortplantingstechnieken wordt veroorzaakt, is echter niet bekend.

In een onderzoek van Sutcliffe *et al* (2006) is bekeken of er een samenhang is tussen de geassisteerde voortplantingstechnieken en andere ziekten, zoals het Prader-Willi syndroom en neonatale diabetes. De onderzoekers hebben specifiek naar het Prader-Willi syndroom gekeken, omdat bij het Prader-Willi syndroom en het Angelman syndroom allebei chromosoom 15 betrokken is (Jacob & Moley, 2005). Het Prader-Willi syndroom kenmerkt zich door spierslakte en vertraagde geestelijke ontwikkeling. Er is in het onderzoek van Sutcliffe *et al* (2006) echter geen statistisch significante samenhang aangetoond tussen de geassisteerde voortplantingstechnieken en het Prader-Willi syndroom of neonatale diabetes.

In een moleculaire studie van Manning *et al* (2000) is bij 92 kinderen verwekt via ICSI een normaal DNA-methyleringspatroon gevonden in de genen die geassocieerd zijn met het Prader-Willi syndroom en het Angelman syndroom. In geen enkel kind zijn de klinische symptomen van het Prader-Willi syndroom of het Angelman syndroom aangetoond. De resultaten van deze studie geven geen indicatie voor een verhoogd risico voor inprentingdefecten bij kinderen die verwekt worden via ICSI. Dit is echter een kleine onderzoeksgroep voor syndromen die zo zeldzaam zijn, dus hieruit kunnen geen goede conclusies getrokken worden.

### **4.3 Lichamelijke gezondheid van kinderen op jonge leeftijd (tot 8 jaar)**

#### **4.3.1 Groei**

Knoester *et al* (2008) concluderen dat de groei van kinderen verwekt via ICSI in de leeftijd van 5 tot 8 jaar vergelijkbaar is met kinderen verwekt via IVF en kinderen verwekt op natuurlijke wijze. Daarbij sluit het onderzoek van Bonduelle *et al* (2005) aan, zij hebben ook geen verschil aan kunnen tonen in de groei van kinderen tussen de 4,5 en 5,5 jaar oud die verwekt zijn via ICSI, IVF of op natuurlijke wijze. De lengte van deze kinderen was op de leeftijd tussen 4,5 en 5,5 jaar oud gemiddeld voor alle drie de groepen 111 centimeter met een gemiddeld gewicht tussen de 19,3 en 19,7 kilogram.

Basatemur *et al* (2010) hebben onderzoek gedaan naar de groei van kinderen verwekt via ICSI in vergelijking met de groei van kinderen verwekt via IVF en op natuurlijke wijze verwekte kinderen tot 12 jaar oud. Hierbij zijn op vier tijdstippen (bij de geboorte, na 5 jaar, tussen 7 en 9 jaar oud en tussen 10 en 12 jaar oud) metingen verricht. Als maat voor de groei zijn de hoofdomtrek, de lengte en het gewicht gemeten. Er konden geen significante verschillen

aangetoond worden in de groei van kinderen verwekt via ICSI in vergelijking met kinderen verwekt via IVF en kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn tot de leeftijd van 12 jaar.

#### 4.3.2 Motorische ontwikkeling

Leunens *et al* (2006) hebben een follow-up studie uitgevoerd naar de ontwikkeling van 8 jaar oude kinderen verwekt via ICSI. De ontwikkeling van 151 eenlingen, geboren na een zwangerschap van minimaal 32 weken, is vergeleken met 153 eenlingen die op natuurlijke wijze verwekt zijn en dezelfde geboorteleeftijd hebben. Hierbij is onderzoek gedaan naar totale motorische ontwikkeling, handgebruik en balans- en balvaardigheden. Aangetoond is dat kinderen verwekt via ICSI vergeleken met op natuurlijke wijze verwekte kinderen een vergelijkbare motorische ontwikkeling vertonen tot de leeftijd van 8 jaar. Twee jaar later is door dezelfde onderzoekers een follow-up studie gedaan naar kinderen verwekt via ICSI in de leeftijd van 8 tot 10 jaar (Leunens *et al*, 2008). Hierbij zijn 109 kinderen verwekt via ICSI van 10 jaar oud, geboren na een zwangerschap van minimaal 32 weken, vergeleken met 90 eenlingen van dezelfde geboorteleeftijd die op natuurlijke wijze verwekt zijn. Kinderen verwekt via ICSI en op natuurlijke wijze verwekte kinderen hebben een vergelijkbare motorische ontwikkeling tot de leeftijd van 10 jaar. Deze bevindingen liggen in lijn met het onderzoek van de kinderen verwekt via ICSI van 8 jaar oud. Verder hebben Leunens *et al* (2008) aangetoond dat er geen verschil is tussen kinderen verwekt via ICSI en op natuurlijke wijze verwekte kinderen wat betreft het handgebruik en de balvaardigheden. De kinderen verwekt via ICSI vergeleken met op natuurlijke wijze verwekte kinderen vertoonden wel een betere balans bij evenwichtstesten.

#### 4.3.3 Ziekten

In het onderzoek van Bonduelle *et al* (2005) zijn 540 kinderen verwekt via ICSI vergeleken met 537 kinderen verwekt via IVF en 538 kinderen verwekt op natuurlijke wijze. Kinderen verwekt via ICSI (74%) en IVF (77%) zijn vaker ziek in vergelijking met kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn (57%). Dit betreft kinderziekten, maar er wordt niet aangegeven om welke ziekten het specifiek gaat bij deze studie. Kinderen tussen de 4,5 en 5,5 jaar oud en verwekt via ICSI (31%) of IVF (28%), bezochten vaker het ziekenhuis in vergelijking met kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn (20%). Ook volgden de kinderen verwekt via ICSI (11%) of IVF (9%) vaker medische therapie, zoals fysiotherapie of logopedie, in vergelijking met kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn (5%) (Bonduelle *et al*, 2005). Bonduelle *et al* (2005) tonen ook aan dat een verhoogd percentage kinderen tussen de 4,5 en 5,5 jaar oud verwekt via ICSI (24%) of IVF (22%) is geopereerd in vergelijking met kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn (14%). Dit betreft vooral operaties aan het urogenitaalstelsel. Een overzicht van deze gegevens is te vinden in tabel 9.

**Tabel 9: Ziekte, ziekenhuisbezoek en therapie bij kinderen via ICSI, IVF en op natuurlijke wijze verwekt**

	ICSI	IVF	Op natuurlijke wijze verwekt
Aantal kinderen	540	537	538
Ziekte	74%	77%	57%
Ziekenhuisbezoek	31%	28%	20%
Medische therapie	11%	9%	5%
Operatie	24%	22%	14%

*Het aantal kinderen is eerst weergegeven. Vervolgens zijn de bijbehorende percentages bij ziekte, ziekenhuisbezoek, medische therapie en operatie weergegeven (Naar: Bonduelle *et al*, 2005).*

#### 4.3.4 Epilepsie

Sun *et al* (2007) hebben onderzoek gedaan naar epilepsie in relatie tot vruchtbaarheid. Dit onderzoek toont aan dat kinderen van subfertiele ouders, die na meer dan 12 maanden op natuurlijke wijze zwanger worden, gemiddeld een

1,51 keer verhoogde kans op epilepsie hebben in vergelijking met kinderen van fertiele ouders (die tussen de 0 en 5 maanden zwanger zijn geworden).

Een verschil is aangetoond in het voorkomen van epilepsie tussen kinderen verwekt via IVF/ ICSI en geboren bij subfertiele ouders en kinderen op natuurlijke wijze verwekt en geboren bij subfertiele ouders. Van 16 van de 1958 (0,82%) via IVF/ICSI verwekte kinderen werd gevonden dat ze epilepsie vertoonden in vergelijking met 48 van de 6758 (0,71%) kinderen van subfertiele ouders die op natuurlijke wijze zwanger zijn geworden. Dit is weergegeven in tabel 10.

**Tabel 10: Epilepsie bij kinderen van subfertiele ouders**

	Verwekt via IVF/ICSI	Op natuurlijke wijze verwekt
Aantal kinderen van subfertiele ouders	1958	6758
Kinderen met epilepsie	16	48
Percentage	0,82%	0,71%

*Bij de kinderen verwekt via IVF/ICSI of op natuurlijke wijze verwekte kinderen is eerst het aantal kinderen van subfertiele ouders weergegeven. Daarna is het aantal kinderen met epilepsie en het percentage weergegeven (Naar: Sun et al, 2007).*

Volgens de onderzoekers worden deze resultaten ondersteund door een Zweedse studie (Stromberg et al, 2002 in: Sun et al, 2007) waarin kinderen verwekt via IVF ook een verhoogde kans lijken te hebben op neurologische problemen en voornamelijk cerebrale verlammingen. Echter, in absolute zin is het risico op epilepsie na een vruchtbaarheidsbehandeling klein.

Sun et al (2007) noemen een aantal verschillende aspecten dat een rol zou kunnen spelen. Subfertiele ouders die een vruchtbaarheidsbehandeling ondergaan zijn over het algemeen ouder, krijgen vaker een te vroeg geboren kind, het duurt langer voordat een zwangerschap tot stand komt en ook zouden ze een ernstigere vorm van subfertiliteit kunnen hebben in vergelijking met subfertiele ouders die op natuurlijke wijze zwanger worden. Daarbij spelen bij epilepsie nog andere factoren een rol. Epilepsie is namelijk gerelateerd aan verminderde vruchtbaarheid van de ouders. In de studie van Sun et al (2007) is daarom ook gekeken naar een mogelijk verschil bij het 'binnen 0 tot 5 maanden zwanger worden' van ouders zonder epilepsie vergeleken met ouders met epilepsie. Van de moeders zonder epilepsie was 68,1% binnen 0 tot 5 maanden zwanger vergeleken met 62,3% van de moeders met epilepsie. Van de vaders zonder epilepsie was bij 68,1% binnen 0 tot 5 maanden sprake van een zwangerschap vergeleken met 64,1% van de vaders met epilepsie. Ouders met epilepsie kunnen dus vaker verminderd vruchtbaar zijn (Sun et al, 2007). Daarbij is er voor bepaalde subtypen van epilepsie mogelijk een genetische oorzaak. Binnen families waarin epilepsie al voorkomt, hebben kinderen die uit deze families komen namelijk ook een hoger risico op deze aandoening (Hemmink et al, 2006).

Al deze factoren kunnen van invloed zijn op het verhoogde risico op epilepsie bij kinderen die verwekt worden via IVF/ICSI. Het is dus onbekend of het verhoogde risico op epilepsie aan aspecten van de vruchtbaarheidsbehandeling ligt, of dat dit te wijten is aan de verminderde fertiliteit van de wensouders (Sun et al, 2007).

#### 4.3.5 Bloeddruk

Belva et al (2007) hebben onder andere onderzoek gedaan naar de bloeddruk bij 137 kinderen van 8 jaar oud verwekt via ICSI in vergelijking met 143 kinderen van dezelfde leeftijd die op natuurlijke wijze verwekt zijn. Onderzoek naar bloeddruk is belangrijk, omdat een verhoogde bloeddruk de kans vergroot op cardiovasculaire ziekten (Ceelen et al, 2008a), zie hiervoor ook paragraaf 3.4.3. De gemiddelde *diastolische* en *systolische* bloeddruk was hoger bij kinderen verwekt via ICSI in vergelijking met kinderen verwekt op natuurlijke wijze. Dit is weergegeven

in tabel 11. Voor de diastolische bloeddruk was dit respectievelijk  $60 \pm 15$  mm Hg tegen  $55 \pm 15$  mm Hg, voor de systolische bloeddruk was dit respectievelijk  $100 \pm 15$  mm Hg tegen  $95 \pm 25$  mm Hg (Belva *et al*, 2007).

**Tabel 11: Bloeddruk bij kinderen verwekt via ICSI en kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn**

	ICSI	Op natuurlijke wijze verwekt
Aantal kinderen	137	143
Systolische bloeddruk	$100 \pm 15$ mm Hg	$95 \pm 25$ mm Hg
Diastolische bloeddruk	$60 \pm 15$ mm Hg	$55 \pm 15$ mm Hg

Het aantal kinderen is eerst weergegeven, waarna de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk is weergegeven (Naar: Belva *et al*, 2007).

De verhoogde bloeddruk is statistisch significant voor de kinderen verwekt via ICSI, maar de onderzoekers geven aan dat dit resultaten zijn van één keer meten. Deze waarden geven dus een momentopname weer (Belva *et al*, 2007). Een eenmalige meting is niet of nauwelijks voorspellend voor de positie van een individueel kind op de *leeftijdsbloeddrukcurve*. Ook de voorspellende waarde van een bloeddruk van een kind in de basisschoolleeftijd is laag voor de verdere 'ontwikkeling' van een hoge bloeddruk (Jonker *et al*, 1991).

#### 4.3.6 Vruchtbaarheid

Voor kinderen verwekt via ICSI is er een verhoogd risico op het ontwikkelen van afwijkingen aan het urogenitaalstelsel. Voor de jongens verwekt via ICSI is er een verhoogde kans op *hypospadie*. Vanwege de bezorgdheid die er hierdoor is over de ontwikkeling van de geslachtsorganen en de vruchtbaarheid van de jongens verwekt via ICSI, is hier door De Schepper *et al* (2009) onderzoek naar gedaan. Zij hebben aangetoond dat jongens verwekt via ICSI in de leeftijd van 8 tot 9 jaar oud een normale penis- en testikelgroei hebben. Ook functioneren de sertolicellen, die de rijping van de zaadcellen begeleiden, normaal in het merendeel van deze jongens.

Inhibine B en AMH (anti-mullerian hormoon) zijn twee belangrijke hormonen in de periode voor de puberteit die een indicatie geven van de ontwikkeling van de testis. De gemiddelde inhibine B- en AMH-waarden van jongens verwekt via ICSI komen overeen met die van jongens die op natuurlijke wijze verwekt zijn. Bij het onderscheid tussen eenlingen en meerlingen verwekt via ICSI is er geen verschil gevonden in inhibine B en AMH-waarden van eenlingen vergeleken met tweelingen (De Schepper *et al*, 2009).

Jongens verwekt via ICSI waarvan de vader ernstige oligospermie (weinig sperma) vertoonde, laten vergelijkbare inhibine B en AMH waarden zien vergeleken met jongens verwekt via ICSI waarvan de vader een spermacentratie boven de  $5 \times 10^6$  mL heeft. De verminderde spermakwaliteit van de vader leidt dus niet tot verstoringen in de hormonen die een aanduiding zijn voor de latere spermakwaliteit van de zoon verwekt via ICSI. Vervolgonderzoek zal moeten aantonen of de jongens verwekt via ICSI in de puberteit ook een normale spermatogenese (rijping van de zaadcellen) zullen hebben (De Schepper *et al*, 2009).

#### 4.4 Aspecten die van invloed kunnen zijn

De ICSI-techniek gaat altijd samen met een IVF-behandeling. De aspecten die van invloed kunnen zijn op de lichamelijke gezondheid van kinderen die via ICSI verwekt worden, komen dus voor een groot deel overeen met de aspecten die genoemd zijn bij IVF in paragraaf 3.5. Deze aspecten zullen hier dan ook niet besproken worden. Aspecten die specifiek voor de ICSI-techniek gelden, zullen hieronder wel besproken worden.

Aspecten die bij kunnen dragen aan de toename in aangeboren afwijkingen bij kinderen verwekt via ICSI kunnen onder andere veroorzaakt worden door de subfertiliteit van de vader. De overdracht van genen die zorgen voor een afwijkende spermatogenese (rijping van de zaadcellen), weinig sperma (oligospermie) en/of volledige afwezigheid van sperma (azoöspermie) bij de vader, zouden kunnen zorgen voor lichamelijke afwijkingen van kinderen die verwekt zijn via ICSI. Doordat de bevruchting bij ICSI mogelijk is met genetisch minder 'perfecte' zaadcellen, erven de kinderen die verwekt worden via deze methode ook deze mogelijk 'minder perfecte' genetische informatie (Alukal & Lipshultz, 2008).

Mogelijk kan door de ICSI-behandeling fysieke schade ontstaan aan het genetische materiaal. De fysieke behandeling (zoals het aanprikken van de eicel) en chemische veranderingen tijdens de behandeling (zoals het binnenkomen van kweekmedium bij het inspuiten van de zaadcel in de eicel) zouden ervoor kunnen zorgen dat er mutaties in het genetische materiaal ontstaan (Alukal & Lipshultz, 2008). Deze mutaties kunnen dan zorgen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij de kinderen die verwekt worden via ICSI.

Verskillende aspecten kunnen een rol spelen in het ontstaan van inprentingziekten. Het allereerste inprentingproces vindt pas laat tijdens de rijping van de eicel plaats. De hormonen die tijdens de *hyperstimulatie* gebruikt worden om follikels te laten rijpen, zouden daarom schadelijke effecten kunnen hebben op het inprentingproces. Mogelijk zouden de eicellen die het inprentingproces nog niet voltooid hebben toch bevrucht kunnen worden (Ceelen *et al*, 2008b). De subfertiliteit zou ook van invloed kunnen zijn op inprentingdefecten. Wensouders die geen vruchtbaarheidsbehandeling hebben ondergaan en waarbij het langer dan 2 jaar duurde voordat ze zwanger werden, hebben namelijk een even groot risico op een kind met een inprentingdefect als wensouders die een ICSI-behandeling of hormoonstimulatie ondergaan (Ceelen *et al*, 2008b). Bij wensouders die zowel een vruchtbaarheidsbehandeling ondergaan, als waarin het meer dan twee jaar duurde om zwanger te raken, is het risico op een inprentingdefect overigens twee keer zo hoog vergeleken met fertiele ouders. Ceelen *et al* (2008b) concluderen dat een deel van de aspecten die zorgt voor de subfertiliteit mogelijk overeenkomen met de aspecten die zorgen voor het ontstaan van inprentingziekten. Ook concluderen zij dat de hyperstimulatie van eicellen waarschijnlijk meer bijdraagt tot een toegenomen risico op een inprentingziekte dan dat het te wijten is aan de ICSI-techniek.

## Hoofdstuk 5

# Cryopreservatie

## 5.1 Inleiding

In 1984 is het eerste kind ter wereld gekomen dat geboren is na cryopreservatie (invriezen) van een embryo. Tegenwoordig worden steeds meer kinderen geboren na cryopreservatie. Er wordt geschat dat wereldwijd 25% van de kinderen die verwekt zijn met behulp van IVF/ICSI geboren worden na cryopreservatie. In sommige landen, zoals Finland en Australië, loopt dit percentage zelfs op tot wel 40% (Wennerholm *et al*, 2009). In Nederland werd in 1996 van de kinderen die verwekt zijn via IVF/ICSI 9% na cryopreservatie geboren en in 2005 was dit al 16%. In de periode 1996 tot en met 2005 werd in Nederland 1 op de 773 kinderen geboren na cryopreservatie (Kremer *et al*, 2008). Cryopreservatie maakt het mogelijk dat embryo's, die niet direct geplaatst worden, niet verloren hoeven te gaan. Mits een embryo van voldoende kwaliteit is, kan een overgebleven embryo ingevroren worden en op een later moment geplaatst worden. Een ander voordeel van het niet direct te hoeven plaatsen van een embryo is dat het embryo in een natuurlijke (niet gestimuleerde) cyclus geplaatst kan worden (Loutradi *et al*, 2008).

Wanneer cryopreservatie toegepast wordt, kunnen in de cellen van het embryo ijskristallen ontstaan die kunnen leiden tot celschade. Deze celschade kan invloed hebben op de ontwikkeling van het embryo. Om dit te voorkomen, worden er cryoprotectanten gebruikt tijdens cryopreservatie. Deze stoffen beschermen de cellen tegen het vormen van *intracellulair* ijs (Loutradi *et al*, 2008). Er zijn verschillende manieren van cryopreservatie; de meest bekende zijn 'slow freezing' en 'vitrificatie'. Bij slow freezing wordt het embryo langzaam ingevroren. Het langzaam invriezen en het gebruik van lage concentraties cryoprotectanten, voorkomt het ontstaan van intracellulaire ijskristallen. Vitrificatie is een nieuwere methode. Hierbij wordt er juist heel snel ingevroren. Doordat het invriezen zo snel gaat, en door het gebruik van hoge concentraties cryoprotectanten, wordt het ontstaan van ijskristallen voorkomen (Loutradi *et al*, 2008).

In dit hoofdstuk wordt gekeken naar de mogelijke effecten van cryopreservatie op de gezondheid van de kinderen die na deze techniek geboren zijn. Eerst worden uitkomsten tijdens de zwangerschap besproken, daarna de lichamelijke gezondheid van het kind bij de geboorte, vervolgens de lichamelijke gezondheid op jonge leeftijd en tot slot worden mogelijke aspecten genoemd die voor deze uitkomsten zouden kunnen zorgen.

## 5.2 Tijdens de zwangerschap

### 5.2.1 Biochemische zwangerschap

Een biochemische zwangerschap is een zwangerschap die voor de 6e week in een miskraam eindigt. Belva *et al* (2008) hebben bekeken hoe vaak biochemische zwangerschappen voorkomen bij IVF en ICSI, al dan niet in

combinatie met cryopreservatie. Zij vonden *significant* hogere percentages biochemische zwangerschappen in de cryopreservatiegroepen. Van de zwangerschappen na ICSI met cryopreservatie eindigde 15% in een biochemische zwangerschap, terwijl dit percentage op 8,2% lag bij zwangerschappen na ICSI zonder cryopreservatie. Na IVF met cryopreservatie eindigde 17,5% van de zwangerschappen in een biochemische zwangerschap. Na alleen IVF was het percentage biochemische zwangerschappen 11,8%. Voor preciezere gegevens, zie tabel 12.

**Tabel 12: Vergelijking biochemische zwangerschappen bij wel of geen gebruik van cryopreservatie**

	ICSI met cryopreservatie	ICSI	IVF met cryopreservatie	IVF
Totaal aantal zwangerschappen	793	3073	558	3329
Aantal biochemische zwangerschappen	119	251	98	394
Percentage	15%	8,2%	17,5%	11,8%

*Het totale aantal zwangerschappen, gevolgd door hoeveel van deze zwangerschappen voor de 6e week eindigden is weergegeven. Daarbij ook het percentage biochemische zwangerschappen (Naar: Belva et al, 2008).*

De uitkomsten van Belva *et al* (2008) komen niet overeen met de resultaten in het VUmc. Er is in het VUmc geen verhoogd percentage biochemische zwangerschappen en miskramen na cryopreservatie ten opzichte van IVF/ICSI zonder cryopreservatie gevonden. Dit is voor verse embryo's en gecryopreserveerde embryo's exact gelijk (Schats, 2010, persoonlijke mededeling).

### 5.2.2 Spontane abortus

Belva *et al* (2008) hebben geen significant verschil gevonden in het voorkomen van spontane abortussen wanneer zij IVF en ICSI vergeleken met IVF en ICSI in combinatie met cryopreservatie.

### 5.2.3 Abnormale karyogrammen

Belva *et al* (2008) hebben het voorkomen van afwijkende *karyogrammen* bij *prenataal* geteste foetussen bekeken. Zij vonden hierbij geen verschillen tussen foetussen die zich ontwikkeld hebben vanuit een vers embryo en foetussen ontwikkeld vanuit een embryo dat geplaatst is na cryopreservatie.

## 5.3 Lichamelijke gezondheid bij geboorte

### 5.3.1 Voldragen zwangerschap

In de studie van Belva *et al* (2008) leidden significant minder zwangerschappen tot de geboorte van een kind bij het plaatsen van een embryo na cryopreservatie in vergelijking met het plaatsen van een vers embryo. Bij ICSI zonder cryopreservatie lag het percentage voldragen zwangerschappen 14,1% hoger dan bij ICSI met cryopreservatie. Bij IVF zonder cryopreservatie was dit 8,3% hoger dan bij IVF met cryopreservatie. Zie tabel 13 voor een overzicht en aanvullende gegevens. Dat het aantal voldragen zwangerschappen lager ligt bij ICSI en IVF in combinatie met cryopreservatie, hangt onder andere samen met het verhoogde aantal biochemische zwangerschappen.

**Tabel 13: Vergelijking voldragen zwangerschappen bij wel of geen gebruik van cryopreservatie**

	ICSI met cryopreservatie	ICSI	IVF met cryopreservatie	IVF
Totaal aantal zwangerschappen	793	3073	558	3329
Aantal voldragen zwangerschappen	470	2254	342	2314
Percentage	59,2%	73,3%	61,2%	69,5%

Het totale aantal zwangerschappen is eerst weergegeven, gevolgd door hoeveel van deze zwangerschappen leidden tot de geboorte van een kind. Tot slot wordt het percentage voldragen zwangerschappen weergegeven (Naar: Belva et al, 2008).

### 5.3.2 Doodgeboren kinderen

Belva et al (2008) hebben in hun onderzoek aangetoond dat het aantal doodgeboren kinderen vergelijkbaar is wanneer IVF en ICSI vergeleken werden met IVF en ICSI in combinatie met cryopreservatie.

### 5.3.3 Vroeggeboorte

Wennerholm et al (2009) hebben zes studies bekeken waarin vergeleken wordt hoe vaak vroeggeboorte voorkomt bij IVF en ICSI in combinatie met cryopreservatie en zonder cryopreservatie. Een overzicht van de resultaten is te vinden in tabel 14. Vroeggeboorte houdt in dat het kind na minder dan 37 weken zwangerschap geboren wordt. In de zes studies varieert het aantal eenlingen dat te vroeg geboren is na cryopreservatie van 9,2 tot 12,0%. Zonder cryopreservatie liggen de percentages te vroeg geboren eenlingen tussen de 7,4 en 14,0%. Van de zes studies die Wennerholm et al (2009) hebben onderzocht, tonen twee studies een significant lager aantal vroeggeboorten aan bij eenlingen die geboren zijn na cryopreservatie in vergelijking met eenlingen die geboren zijn uit een vers geplaatst embryo. De andere vier studies tonen geen verschil aan in aantal vroeggeboorten tussen direct geplaatste en gecryopreserveerde embryo's.

**Tabel 14: Vergelijking vroeggeboortes bij wel of geen gebruik van cryopreservatie**

	IVF/ICSI zonder cryopreservatie	IVF/ICSI met cryopreservatie
Vroeggeboorte bij eenlingen	7,4 tot 14,0%	9,2 tot 12,0%
Vroeggeboorte bij tweelingen	47,6 tot 61,3%	33,0 tot 62,0%

Voor eenlingen en tweelingen is weergegeven hoe vaak vroeggeboorte voorkomt. De percentages variëren, omdat dit de uiterste waarden uit zes verschillende studies zijn (Naar: Wennerholm et al, 2009).

In de zes door Wennerholm et al (2009) bestudeerde studies, varieerde het aantal tweelingen dat te vroeg geboren is na cryopreservatie van 33,0 tot 62,0%. Bij tweelingen waarbij geen cryopreservatie was gebruikt, lagen deze percentages tussen de 47,6 en 61,3%. De meeste studies vonden geen verschil in aantal vroeggeboorten tussen de groep met en de groep zonder cryopreservatie. Belva et al (2008) vonden wel een verschil. Zij zagen een significant hoger aantal vroeggeboorten bij tweelingen die geboren zijn na IVF in combinatie met cryopreservatie (62%) in vergelijking met IVF zonder cryopreservatie (47,6%). Bij ICSI vonden zij geen verschil tussen het wel of niet gebruik maken van cryopreservatie.

### 5.3.4 Laag geboortegewicht

Wennerholm et al (2009) hebben zes studies bekeken die het voorkomen van laag geboortegewicht bij kinderen geboren na IVF/ICSI met of zonder cryopreservatie vergeleken. In tabel 15 is een overzicht te vinden van de resultaten. Laag geboortegewicht is een gewicht dat lager is dan 2500 gram. In de zes studies varieerde het aantal eenlingen



met een laag geboortegewicht die geboren zijn na cryopreservatie van 6,2 tot 10,5%. Dit lag tussen de 7,2 en 13,6% bij eenlingen die geboren zijn zonder cryopreservatie. Een aantal studies vond een significant lager aantal kinderen met laag geboortegewicht wanneer er gebruik werd gemaakt van cryopreservatie dan wanneer deze techniek niet werd toegepast. Maar er was ook een aantal studies dat geen verschil in laag geboortegewicht vond tussen het wel of niet gebruik maken van cryopreservatie.

**Tabel 15: Vergelijking laag geboortegewicht bij wel of geen gebruik van cryopreservatie**

	IVF/ICSI zonder cryopreservatie	IVF/ICSI met cryopreservatie
Laag geboortegewicht bij eenlingen	7,2 tot 13,6 %	6,2 tot 10,5 %
Laag geboortegewicht bij tweelingen	45,1 tot 56,0 %	38,0 tot 50,0 %

*Voor eenlingen en tweelingen is weergegeven hoe vaak laag geboortegewicht voorkomt. De percentages variëren, omdat dit de uiterste waarden uit zes verschillende studies zijn (Naar: Wennerholm et al, 2009).*

In de zes door Wennerholm *et al* (2009) bestudeerde studies varieerde het aantal tweelingen met laag geboortegewicht die geboren zijn na cryopreservatie van 38,0 tot 50,0%. Dit was het geval bij 45,1 tot 56,0% van de tweelingen die geboren zijn na het plaatsen van verse embryo's. Drie van de zes studies vonden bij tweelingen geboren na cryopreservatie een significant kleiner percentage met laag geboortegewicht in vergelijking met tweelingen die zonder cryopreservatie geboren zijn.

Belva *et al* (2008) hebben ook gekeken naar zeer laag geboortegewicht. Dit houdt in dat het geboortegewicht lager is dan 1500 gram. Zij vonden geen verschil tussen het voorkomen van zeer laag geboortegewicht bij eenlingen die verwekt waren met of zonder cryopreservatie. Bij tweelingen was er ook geen verschil in zeer laag geboortegewicht tussen kinderen verwekt via ICSI of ICSI in combinatie met cryopreservatie. Dit was wel het geval wanneer kinderen vergeleken werden die na IVF geboren waren of na IVF met cryopreservatie, hier hadden respectievelijk 7,6 en 15,3% van de kinderen een zeer laag geboortegewicht. Zie tabel 16 voor een overzicht van deze resultaten.

**Tabel 16: Vergelijking zeer laag geboortegewicht bij wel of geen gebruik van cryopreservatie**

	IVF met cryopreservatie	IVF
Aantal onderzochte tweelingen	98	1251
Aantal tweelingen met zeer laag geboortegewicht	15	96
Percentage kinderen met zeer laag geboortegewicht	15,3%	7,6%

*Eerst is het aantal onderzochte tweelingen weergegeven, dan hoeveel van deze tweelingen een zeer laag geboortegewicht hebben en vervolgens is dit uitgedrukt in percentages (Naar: Belva et al, 2008).*

### 5.3.5 Lengte

Belva *et al* (2008) hebben een significant grotere lengte gevonden bij kinderen die geboren zijn na cryopreservatie in vergelijking met kinderen die zonder cryopreservatie geboren zijn. Dit is te zien in tabel 17. De gemiddelde lengte van kinderen verwekt met ICSI in combinatie met cryopreservatie is 48,9 cm, terwijl de gemiddelde lengte van kinderen geplaatst als verse embryo's verwekt via ICSI 47,9 cm is. Bij IVF waren de kinderen gemiddeld 48,7 cm lang als er cryopreservatie was toegepast en 47,7 cm zonder cryopreservatie.

**Tabel 17: Vergelijking lengte bij wel of geen gebruik van cryopreservatie**

	ICSI met cryopreservatie	ICSI	IVF met cryopreservatie	IVF
Aantal kinderen	507	2452	365	2697
Gemiddelde lengte (cm)	48,9	47,9	48,7	47,7

Voor IVF en ICSI, al dan niet in combinatie met cryopreservatie, is het aantal onderzochte kinderen en hun gemiddelde lengte weergegeven (Naar: Belva et al, 2008).

### 5.3.6 Aangeboren afwijkingen

Wennerholm et al (2009) hebben zeventien studies bekeken waarin gerapporteerd werd over aangeboren afwijkingen bij IVF/ICSI, al dan niet gecombineerd met cryopreservatie. Aangezien er maar in vier van deze studies onderscheid werd gemaakt tussen eenlingen en meerlingen, is door de onderzoekers gekeken naar de hoeveelheid aangeboren afwijkingen bij eenlingen en meerlingen bij elkaar. Bij kinderen geboren na IVF/ICSI met cryopreservatie varieerden de percentages kinderen met aangeboren afwijkingen van 0,7 tot 8,6% tussen de studies. Bij de groep zonder cryopreservatie lagen deze percentages tussen 0,7 en 8,7%. Van de vier studies die wel onderscheid hadden gemaakt tussen een- en tweelingen, vonden twee studies geen significante verschillen in het voorkomen van aangeboren afwijkingen bij een- en tweelingen. Een studie (Belva et al, 2008 in: Wennerholm et al, 2009) vond een significant hoger aantal aangeboren afwijkingen bij eenlingen geboren na cryopreservatie, terwijl een andere studie (Olson et al, 2005 in: Wennerholm et al, 2009) juist een hoger aantal aangeboren afwijkingen bij tweelingen na cryopreservatie vond.

Belva et al (2008) vonden significant meer ernstigere aangeboren afwijkingen bij kinderen verwekt na ICSI in combinatie met cryopreservatie. Van de levend geboren kinderen na ICSI met cryopreservatie had 6,4% aangeboren afwijkingen, terwijl slechts 3,4% van de levend geboren kinderen verwekt na ICSI zonder cryopreservatie aangeboren afwijkingen hadden. Bij IVF met en zonder cryopreservatie zijn er geen significante verschillen gevonden. In tabel 18 is een overzicht te vinden van de resultaten. Wennerholm et al (2009) geven aan dat er bij de studie Belva et al (2008) niet gecorrigeerd is voor *maternale* factoren. Anders zou er misschien een andere uitkomst geweest zijn, vergelijkbaar met andere studies die geen significante verschillen in aantal aangeboren afwijkingen hebben gevonden waarin IVF/ICSI met en zonder cryopreservatie vergeleken werden en gecorrigeerd voor maternale factoren.

**Tabel 18: Aangeboren afwijkingen bij wel of geen gebruik van cryopreservatie**

	ICSI met cryopreservatie	ICSI	IVF met cryopreservatie	IVF
Levend geboren kinderen met aangeboren afwijking	6,4%	3,4%	3,1%	3,8%
Levend geboren eenlingen met aangeboren afwijking	6,3%	3,1%	2,1%	3,1%
Levend geboren meerlingen met aangeboren afwijking	6,7%	3,6%	5,7%	4,5%
Kinderen met aangeboren afwijking	8,4%	4,2%	4,1%	4,6%

Bij 'Levend geboren kinderen met aangeboren afwijking' zijn de levend geboren eenlingen en meerlingen samen genomen om het percentage aan aangeboren afwijkingen te bepalen. Bij 'Kinderen met aangeboren afwijking' zijn alle kinderen samen genomen om het percentage aan aangeboren afwijkingen te bepalen. Hier vallen ook beëindigde zwangerschappen en doodgeboren kinderen onder (Naar: Belva et al, 2008).

## **5.4 Lichamelijke gezondheid van kinderen op jonge leeftijd**

### **5.4.1 Groei**

Wennerholm *et al* (1998) hebben in hun onderzoek kinderen geboren na cryopreservatie, kinderen verwekt met IVF zonder cryopreservatie en kinderen verwekt op natuurlijke wijze gevolgd. Deze kinderen zijn gevolgd tot een leeftijd van 18 maanden. Tussen de verschillende groepen is de groei vergelijkbaar. Wennerholm *et al* (2009) beschrijven ook een andere studie (Nakajo *et al*, 2004 in: Wennerholm *et al*, 2009) waarin kinderen verwekt via ICSI zonder cryopreservatie, IVF zonder cryopreservatie en IVF/ICSI met cryopreservatie tot een leeftijd van 2 jaar gevolgd zijn. Voor eenlingen is de groei vergelijkbaar met op natuurlijke wijze verwekte eenlingen. Voor tweelingen is de groei tot 6 maanden (bij alle behandelingsmethoden) vertraagd wanneer er vergeleken wordt met op natuurlijke wijze verwekte tweelingen. Vanaf 6 maanden is de groei weer vergelijkbaar tussen alle groepen tweelingen.

### **5.4.2 Chronische ziekten**

Wennerholm *et al* (1998) hebben de *prevalentie* van chronische ziekten onderzocht bij kinderen met een leeftijd van 18 maanden. Zij vergeleken kinderen ontwikkeld vanuit een embryo na cryopreservatie, een vers embryo verkregen via IVF of een op natuurlijke wijze verwekt embryo. Bij de verschillende groepen is er een vergelijkbare prevalentie van chronische ziekten.

### **5.4.3 Cerebrale verlamming**

Hvidtjørn *et al* (2006) onderzochten 6444 kinderen verwekt met behulp van IVF en 1842 verwekt via ICSI. Van IVF en ICSI in totaal zijn 560 kinderen geboren na cryopreservatie. De kinderen die geboren zijn na cryopreservatie hebben geen statistisch verhoogd risico op cerebrale verlamming in vergelijking met kinderen die geboren zijn uit een vers embryo.

## **5.5 Aspecten die van invloed kunnen zijn**

Cryopreservatie lijkt zowel positieve als negatieve effecten te kunnen hebben op de vrucht. Minder gunstige uitkomsten zouden kunnen komen door cryopreservatie zelf, maar het zou ook kunnen dat er kwalitatief minder goede embryo's overblijven om in te vriezen (Belva *et al*, 2008). De negatieve effecten na cryopreservatie zouden dan niet aan de cryopreservatie op zichzelf liggen, maar aan de selectieprocedure van de embryo's. De beste embryo's worden immers uitgezocht om vers te plaatsen. Maar alleen embryo's van (zeer) goede kwaliteit komen in aanmerking voor cryopreservatie, hetgeen deze theorie minder waarschijnlijk maakt (Freya, 2010, persoonlijke mededeling). De gunstigere uitkomsten die gezien worden na cryopreservatie zouden kunnen komen door een gunstigere omgeving voor het embryo om zich in te ontwikkelen. Het plaatsen van embryo's na cryopreservatie gebeurt namelijk meestal in een natuurlijke of minimaal met hormonen gestimuleerde cyclus (Belva *et al*, 2008).

## Hoofdstuk 6

# Discussie en conclusie

In dit hoofdstuk zullen eerst de bevindingen over IVF, ICSI en cryopreservatie worden samengevat. Hierna volgt een discussie en conclusie.

### 6.1 IVF

Eenlingen die verwekt zijn via IVF hebben een verhoogd risico op vroeggeboorte, laag geboortegewicht, kleine lengte bij geboorte en opname op de neonatale intensive care in vergelijking met op natuurlijke wijze verwekte kinderen. Ook wordt een verhoogd risico op perinatale sterfte, aangeboren afwijkingen en (chronische) ziekten genoemd, maar dit is niet eenduidig. Meerlingen hebben altijd een verhoogd risico op de genoemde effecten, ongeacht of ze via IVF of op natuurlijke wijze ontstaan zijn. Via IVF/ICSI verwekte meerlingen hebben een lager risico op het Twin-To-Twin-Transfusion Syndroom.

Er is in Nederland een aantal studies uitgevoerd bij 8- tot 18-jarige jongeren die verwekt zijn via IVF. Uit deze studies kwam naar voren dat deze jongeren gemiddeld een andere vetverdeling, een hogere bloeddruk en hogere glucoseconcentraties na vasten hebben. Meisjes verwekt via IVF hebben gemiddeld een hogere botleeftijd in verhouding tot kalenderleeftijd en verhoogde concentraties van de sekshormonen DHEAS en LH.

Aspecten die voor de effecten op de lichamelijke gezondheid van kinderen verwekt via IVF zouden kunnen zorgen zijn vroeggeboorte en de daarmee samenhangende effecten, onderdelen van de IVF-behandeling, het vanishing twin syndroom, subfertiliteit van de wensouders, en leeftijd en pariteit van de moeder.

### 6.2 ICSI

Kinderen verwekt via ICSI hebben vergeleken met kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn een verhoogd risico op vroeggeboorte. Een verhoogd risico op vroeggeboorte van kinderen verwekt via ICSI in vergelijking met kinderen verwekt via IVF is niet eenduidig.

Kinderen verwekt via ICSI kunnen een lager geboortegewicht hebben en bij de geboorte kleiner in lengte zijn, maar hierover zijn de uitkomsten niet eenduidig. Mogelijk is er een verhoogd risico op een miskraam na een ICSI-behandeling.

Bij kinderen verwekt via ICSI is er mogelijk een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan bij kinderen die via IVF verwekt zijn. Op chromosomale afwijkingen hebben kinderen verwekt via ICSI echter wel een grotere kans. Dit kunnen zowel erfelijke afwijkingen zijn, als *de novo* afwijkingen.

Zowel bij IVF als bij ICSI is er een zeer klein risico op een inprentingziekte bij kinderen die met behulp van deze methoden zijn verwekt. Voorbeelden hiervan zijn het Beckwith-Wiedemann en Angelman syndroom.

Kinderen tussen de 4,5 en 5,5 jaar oud die verwekt zijn via ICSI hebben verhoogd risico op kinderziekten, ziekenhuisbezoek, medische therapie en operaties.

Mogelijk is er een verhoogd risico op epilepsie bij kinderen die via IVF/ICSI zijn verwekt.

De effecten van de ICSI-behandeling kunnen voor een deel verklaard worden door de effecten die aangetoond zijn bij de IVF-behandeling. Effecten op de lichamelijke gezondheid van kinderen verwekt via ICSI kunnen daarom deels verklaard worden door aspecten die ook bij IVF een rol spelen. Daarbij kunnen aspecten uit de ICSI-behandeling zelf en erfelijke factoren een rol spelen.

### **6.3 Cryopreservatie**

Er lijkt een aantal positieve effecten samen te hangen met cryopreservatie in vergelijking met het plaatsen van verse embryo's, zoals grotere lengte bij geboorte, minder vroeggeboorten en minder vaak een laag geboortegewicht. Dit zou samen kunnen hangen met het feit dat de embryo's geplaatst kunnen worden in een natuurlijke of minimaal met hormonen gestimuleerde cyclus.

Er is ook een aantal negatieve uitkomsten gevonden na cryopreservatie in vergelijking met vers geplaatste embryo's, zoals meer kans op miskramen en aangeboren afwijkingen. Dit zou geassocieerd kunnen zijn met de cryopreservatie zelf of doordat kwalitatief minder goede embryo's (in vergelijking met embryo's die direct geplaatst worden) overblijven om ingevroren te worden.

### **6.4 Discussie**

Vele studies hebben verschillende effecten op de lichamelijke gezondheid van kinderen verwekt via IVF of ICSI (al dan niet in combinatie met cryopreservatie) onderzocht. De onderzoeksresultaten komen niet altijd overeen. Dit kan komen doordat onderzoeken vaak verschillende onderzoeksmethoden hanteren. Observatieperioden en diagnosecriteria kunnen bijvoorbeeld verschillen. Deze variaties kunnen leiden tot verschillende uitkomsten. Bovendien bestaan er verschillen in de toegepaste stimulatie- en laboratoriumprotocollen voor geassisteerde voortplantingstechnieken tussen ziekenhuizen (zowel nationaal als internationaal) en is er een grote heterogeniteit tussen de mensen die deze behandelingen ondergaan (Buckett & Tan, 2005). Daarbij is het belangrijk bij het doen van uitspraken over de invloed van de vruchtbaarheidsbehandeling, om de factor 'mate van vruchtbaarheid' in beide groepen hetzelfde te laten zijn. Dit is erg lastig te realiseren, want zelfs in een controlegroep waarbij subfertiele ouders gekozen worden die toch spontaan zwanger zijn geraakt, is er zichtbaar verschil in de mate van subfertiliteit. Immers, ze verschillen in subfertiliteit met als bewijs dat er uiteindelijk toch geen vruchtbaarheidsbehandeling nodig was om zwanger te raken (Alukal & Lipshultz, 2008).

Verder worden er relatief weinig kinderen geboren na een vruchtbaarheidsbehandeling in verhouding tot kinderen die uit een op natuurlijke wijze verwekte zwangerschap worden geboren. Daarbij zijn de meeste lichamelijke afwijkingen zeldzaam (Alukal & Lipshultz, 2008; Kalra & Molinaro, 2008). Daarom is het moeilijk om een onderzoek uit te voeren dat een goede afspiegeling van de werkelijkheid geeft.

Tot slot is het goed om in het achterhoofd te houden dat vooral onderzoeken gepubliceerd worden waarin significante resultaten verkregen zijn. Onderzoeken waarin geen verschillen gevonden zijn, worden vaak niet gepubliceerd. Ook zijn nog maar weinig onderzoeken gedaan naar adolescenten die verwekt zijn met behulp van geassisteerde voortplantingstechnieken. Mogelijk zijn hierdoor effecten op de lichamelijke gezondheid, die zich pas op latere leeftijd openbaren, nog niet bekend. Er blijft dus onderzoek nodig naar kinderen en (jong) volwassenen die geboren zijn na toepassing van geassisteerde voortplantingstechnieken.

## **6.5 Conclusie**

Concluderend is het lastig om zekere verbanden aan te kunnen tonen tussen de vruchtbaarheids-behandelingen en de invloed op de lichamelijke gezondheid van kinderen die via deze methoden verwekt zijn. Er zijn wel mogelijke effecten op de lichamelijke gezondheid, maar het is niet met zekerheid te zeggen of dit door de geassisteerde voortplantingstechnieken komt. Bovendien zijn de risico's voor de effecten op de lichamelijke gezondheid klein.

Op basis van de resultaten in dit rapport zouden wensouders die een vruchtbaarheidsbehandeling overwegen zich niet moeten laten weerhouden om deze behandeling(en) te ondergaan. Het is echter goed om van de mogelijke risico's op de hoogte te zijn. De auteurs van dit rapport zouden op basis van de onderzoeken die in dit rapport zijn besproken het plaatsen van slechts één embryo adviseren. Dit vanwege de vele risico's die een meerlingzwangerschap met zich meebrengt, maar ook om het vanishing twin syndroom (en de mogelijke effecten die daarmee samenhangen) te voorkomen.



## Hoofdstuk 7

# Aanbevelingen voor de voorlichting

In dit hoofdstuk worden een paar voorbeelden van de huidige voorlichting besproken. Daarna worden aanbevelingen gedaan met betrekking tot voorlichting aan wensouders over de effecten op de lichamelijke gezondheid van kinderen die worden geboren na toepassing van geassisteerde voortplantingstechnieken. Er worden aanbevelingen gedaan voor de voorlichting over de effecten van IVF, ICSI en cryopreservatie op de lichamelijke gezondheid van kinderen die via deze methoden verwekt worden.

## 7.1 Huidige voorlichting

De risico's van de vruchtbaarheidsbehandelingen komen aan de orde tijdens de gesprekken tussen de wensouders en hun behandelde artsen. Daarnaast zijn er verschillende folders die informatie verstrekken over de specifieke vruchtbaarheidsbehandelingen. Hieronder worden een paar folders besproken.

Het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) benoemt in haar IVF-folder dat er een risico is op meerlingzwangerschap, maar niet welke risico's dit voor de lichamelijke gezondheid van kinderen verwekt via deze methode kan hebben. Er staat voor IVF niet in de folders genoemd dat de kinderen (zowel eenlingen als meerlingen) lichter zijn en eerder geboren worden. Dit is niet gedaan omdat het maar marginale verschillen zijn (Kortman, 2010, persoonlijke mededeling).

In de voorlichting van de artsen van het UMCU aan de wensouders wordt genoemd dat er voor cryopreservatie geen specifieke afwijkingen bekend zijn, maar dat er wel aanwijzingen bekend zijn dat de kinderen geboren na cryopreservatie de afwijkingen in zwangerschapsduur en geboortegewicht die te zien zijn bij de andere vruchtbaarheidsbehandelingen niet hebben (Kortman, 2010, persoonlijke mededeling).

In de ICSI-folder van het UMCU is aangegeven dat de kinderen die verwekt worden via ICSI zich normaal ontwikkelen en dat er geen bewijs is voor een achterstand in de verstandelijke ontwikkeling. Er wordt in de folder aangegeven dat de gevolgen van het inbrengen van de zaadcel in de eicel en het ontbreken van natuurlijke selectie (nog) niet bekend zijn. In de ICSI-voorlichting door de behandelend arts wordt wel genoemd dat er iets meer geslachtschromosomale afwijkingen zijn en afwijkingen aan het urogenitaalstelsel bij de kinderen die worden verwekt via deze behandeling (Kortman, 2010, persoonlijke mededeling).

In een folder over IVF van het VU medisch centrum (VUmc) Amsterdam worden geen risico's met betrekking tot de lichamelijke gezondheid van kinderen verwekt via deze behandeling genoemd. In de folder over ICSI van het VUmc is



aangegeven dat er eerst werd gedacht dat er een verhoogd risico zou zijn op het krijgen van een kind met een afwijkend aantal geslachtschromosomen, maar dat dit niet waar blijkt te zijn. Ook is in deze folder te lezen dat de kans op aangeboren afwijkingen bij kinderen verwekt via ICSI niet groter is dan na een standaard IVF-behandeling, maar dat een zwangerschap ontstaan door ICSI nog steeds een indicatie is voor vruchtwateronderzoek of een vlokkentest. Daarnaast is in de folder aangegeven dat voorafgaande aan de ICSI-behandeling de familiehistorie met betrekking op erfelijke afwijkingen onderzocht kan worden en indien nodig verwezen kan worden naar de afdeling klinische genetica.

De folder van het Sint Antonius ziekenhuis benoemt bij de belangrijkste risico's van een IVF- of ICSI-behandeling de kans op een meerlingzwangerschap die kan leiden tot meer kans op complicaties. De andere risico's die worden genoemd hebben geen betrekking op de lichamelijke gezondheid van de kinderen die worden verwekt via deze methoden.

De folder over IVF van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) benoemt dat kinderen die verwekt zijn via IVF niet vaker aangeboren afwijkingen vertonen. Wel is in de folder aangegeven dat deze kinderen een iets grotere kans op een vroegtijdige geboorte (gemiddeld vijf dagen), groeiachterstand en een iets lager geboortegewicht (90 gram lichter) hebben. In de folder wordt vermeld dat niet bekend is of deze verschillen op de lange termijn gevolgen hebben.

De folder over ICSI, afkomstig van de NVOG, benoemt verschillende risico's voor het kind en geeft aan dat de risico's voor kinderen die na een ICSI-behandeling zijn geboren voor een groot deel gelijk zijn aan de risico's voor kinderen die na een IVF-behandeling zijn geboren. Wel is in de folder van het NVOG aangegeven dat er een grotere kans op miskraam en vroeggeboorte bestaat. Over het effect van het ontbreken van de natuurlijke selectie en de effecten van de micro-injectie wordt in de NVOG-folder vermeld dat de gevolgen hiervan voor het kind (nog) niet bekend zijn. Ook is in deze folder aangegeven dat er een risico bestaat dat erfelijke afwijkingen van de man doorgegeven kunnen worden aan het kind en dat er een (zeer kleine) kans op een extra geslachtschromosoom (1 procent) en op vruchtbaarheidsproblemen bij het kind bestaat.

## **7.2 Aanbevelingen voor de voorlichting**

### **7.2.1 IVF**

Het is belangrijk dat wensouders op de hoogte zijn van mogelijke risico's op de lichamelijke gezondheid van kinderen verwekt via IVF, maar met de kanttekening erbij dat de risico's klein zijn. In de voorlichting aan wensouders die een IVF-behandeling overwegen is het belangrijk om te vermelden dat kinderen die verwekt worden via IVF een verhoogd risico hebben op vroeggeboorte, laag geboortegewicht, kleine lengte bij geboorte en een opname op de neonatale intensive care in vergelijking met op natuurlijke wijze verwekte kinderen. Hierbij moet ook worden vermeld dat meerlingen sowieso een verhoogd risico hebben op deze effecten.

Minder eenduidig zijn verhoogde risico's op perinatale sterfte, aangeboren afwijkingen en (chronische) ziekten. Deze risico's zouden kunnen worden opgenomen in de voorlichting, maar hierbij zou vermeld moeten worden dat de risico's niet eenduidig zijn.

Naar de langere termijn effecten op de lichamelijke gezondheid van kinderen verwekt via IVF is nog niet genoeg onderzoek gedaan om gefundeerde uitspraken te kunnen doen en dit op te nemen in de voorlichting.

Het is niet met zekerheid te zeggen of de IVF-behandeling zorgt voor de mogelijke effecten op de lichamelijke gezondheid van kinderen verwekt via deze behandeling. Andere risicofactoren zouden ook een rol kunnen spelen, zoals de vroeggeboorte en de lichamelijke gezondheidseffecten die daarmee samenhangen. Aspecten die een rol kunnen spelen zijn de subfertiliteit van de ouders en leeftijd en pariteit van de moeder. In de voorlichting zou aandacht besteed kunnen worden aan deze aspecten.

### **7.2.2 ICSI**

Het is belangrijk dat wensouders op de hoogte zijn van mogelijke risico's op de lichamelijke gezondheid van kinderen verwekt via ICSI, maar met de kanttekening erbij dat de risico's klein zijn. Voor wensouders die een ICSI-behandeling overwegen is het belangrijk om te weten dat kinderen die verwekt worden via ICSI een verhoogd risico hebben op vroeggeboorte, aangeboren afwijkingen (zoals hypospadie) en genetische afwijkingen in vergelijking met kinderen die op natuurlijke wijze verwekt zijn. Deze effecten zouden opgenomen moeten worden in de voorlichting aan ouders die een ICSI-behandeling overwegen.

Mogelijk is er een verhoogd risico op miskramen, een lager geboortegewicht, kleinere lengte bij de geboorte, kinderziekten, ziekenhuisbezoek, medische therapie, operaties, epilepsie, verhoogde bloeddruk en inprentingziekten. Het risico op inprentingziekten geldt zowel voor de ICSI- als IVF-behandeling. Deze risico's zouden kunnen worden opgenomen in de voorlichting, maar hierbij zou vermeld moeten worden dat de risico's niet eenduidig zijn. Mocht het onderwerp 'inprentingziekten' opgenomen worden in de voorlichting, dan zou hierbij moeten worden vermeld dat het absolute risico hierop erg klein is.

De effecten van de ICSI-behandeling kunnen voor een deel verklaard worden door de effecten die aangetoond zijn bij de IVF-behandeling. Effecten op de lichamelijke gezondheid van kinderen verwekt via ICSI kunnen daarom deels verklaard worden door aspecten die ook bij IVF een rol spelen. Daarbij kunnen aspecten uit de ICSI-behandeling zelf en erfelijke factoren een rol spelen. In de voorlichting zou aandacht besteed kunnen worden aan deze aspecten.

Wanneer er een familiehistorie is met betrekking tot erfelijke afwijkingen, zou bij het overwegen van een ICSI-behandeling in overleg met de behandelende artsen een genetisch onderzoek bij de wensouders overwogen kunnen worden. Zo kan het risico op erfelijke afwijkingen voor het kind worden geschat.

### **7.2.3 Cryopreservatie**

Het toepassen van de cryopreservatie techniek kan positieve en negatieve effecten hebben op de lichamelijke gezondheid van de kinderen die na gebruik van deze techniek geboren worden. Voor wensouders die cryopreservatie overwegen, is het belangrijk dat in de voorlichting zowel de voordelen als de risico's genoemd worden die de cryopreservatietechniek met zich mee kan brengen. Op deze manier kunnen ouders beter beslissen of ze wel of niet gebruik willen maken van deze techniek.

In vergelijking met verse embryo's groeien cryopreservatie embryo's uit tot kinderen die een grotere lengte hebben, minder vaak te vroeg geboren worden en minder vaak een laag geboortegewicht hebben. Maar er is mogelijk een verhoogde kans op miskramen en aangeboren afwijkingen. Deze risico's kunnen samenhangen met het feit dat kwalitatief minder goede embryo's overblijven om ingevroren te worden en de embryo's van betere kwaliteit direct

geplaatst worden, maar het kan ook zijn dat cryopreservatie zelf negatieve effecten op de embryo's kan hebben. In de voorlichting zou aandacht besteed kunnen worden aan deze aspecten.

#### **7.2.4 Verdere aanbevelingen**

In de voorlichting aan wensouders is het in de eerste plaats de behandelend arts die de verantwoordelijkheid heeft om wensouders op de mogelijke risico's van de vruchtbaarheidsbehandelingen voor de lichamelijke gezondheid van de kinderen die verwekt worden via deze behandelingen te wijzen.

Bij de voorlichtingsfolders die in dit rapport besproken zijn, valt op dat de voorlichting over de risico's op de lichamelijke gezondheid van de kinderen die via deze behandelingen verwekt worden weinig aandacht is besteed. De folders zouden de risico's van de verschillende effecten op de lichamelijke gezondheid van de kinderen moeten noemen, maar daarbij ook de nuancering moeten geven in welke mate er kans is op deze effecten. Vooral de risico's die samenhangen met het terugplaatsen van meer dan één embryo zouden benadrukt moeten worden. Het in de voorlichting noemen van aspecten die bij kunnen dragen aan effecten op de lichamelijke gezondheid van kinderen verwekt via IVF/ICSI kan wensouders inzicht geven in waarom bepaalde gezondheidseffecten kunnen voorkomen bij kinderen verwekt via deze vruchtbaarheidsbehandelingen.

Verder zou patiëntenvereniging Freya kunnen voorzien in voorlichting over mogelijke risico's voor de lichamelijke gezondheid van de kinderen in de vorm van bijvoorbeeld folders of informatie op de website.

Het is daarbij belangrijk om te beseffen dat de inhoud van de voorlichting over de mogelijke invloeden op de lichamelijke gezondheid van kinderen die verwekt worden via geassisteerde voortplantingstechnieken regelmatig zal moeten worden aangepast. Onderzoeken naar de mogelijke effecten op de lichamelijke gezondheid van deze kinderen zullen door blijven gaan en de voorlichting aan wensouders zal hierdoor regelmatig moeten worden bijgewerkt.

## Literatuurlijst

### **Wetenschappelijke literatuur**

Alukal JP, Lipshultz LI. Safety of assisted reproduction, assessed by risk of abnormalities in children born after use of in vitro fertilization techniques. *Nat Clin Pract Urol*. 2008 Mar; 5(3): 140-50.

Belva F, Henriët S, Van den Abbeel E, Camus M, Devroey P, Van der Elst J, Liebaers I, Haentjens P, Bonduelle M. Neonatal outcome of 937 children born after transfer of cryopreserved embryos obtained by ICSI and IVF and comparison with outcome data of fresh ICSI and IVF cycles. *Hum Reprod*. 2008 Oct; 23(10): 2227-38.

Belva F, Henriët S, Liebaers I, Van Steirteghem A, Celestin-Westreich S, Bonduelle M. Medical outcome of 8 year old singleton ICSI children (born  $\geq 32$  weeks' gestation) and a spontaneously conceived comparison group. *Hum Reprod*. 2007 Feb; 22(2): 506-15.

Beydoun HA, Sicignano N, Beydoun MA, Matson DO, Bocca S, Stadtmauer L, Oehninger S. A cross-sectional evaluation of the first cohort of young adults conceived by in vitro fertilization in the United States. *Fertil Steril*. 2010 Feb 3.

Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem A. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). *Hum Reprod*. 2002a Mar; 17(3): 671-94.

Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, Keymolen K, Devroey P, Van Steirteghem A, Liebaers I. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod*. 2002b Oct; 17(10): 2600-14.

Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriët S, Mau C, Victorin-Cederquist A, Van Steirteghem A, Balaska A, Emberson JR, Sutcliffe AG. A multicentre cohort study of the physical health of 5 year old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod*. 2005 Feb; 20(2): 413-19.

Bowdin S, Allen C, Kirby G, Brueton L, Afnan M, Barratt C, Kirkman-Brown J, Harrison R, Maher ER, Reardon W. A survey of assisted reproductive technology births and imprinting disorders. *Hum Reprod*. 2007 Oct; 22(12): 3237-40.

Buckett WM, Lin Tan S. Congenital abnormalities in children born after assisted reproductive techniques: how much is associated with the presence of infertility and how much with its treatment? *Fertil Steril*. 2005 Apr; 84(5): 1318–9.

Ceelen M, van Weissenbruch MM, Roos JC, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Body Composition in Children and Adolescents Born after in Vitro Fertilization or Spontaneous Conception. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Sep; 92(9): 3417-23.

Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Cardiometabolic Differences in Children Born After in Vitro Fertilization: Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008a May; 93(5): 1682-8.

Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Growth and development of children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2008b Nov; 90(5): 1662-73.

Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Pubertal development in children and adolescents born after IVF and spontaneous conception. *Hum Reprod*. 2008c Dec; 23(12): 2791-8.

Cox GF, Burger J, Lip V, Mau UA., Sperling K, Wu BL, Horsthemke B. Intracytoplasmic Sperm Injection May Increase the Risk of Imprinting Defects. *Am. J. Hum. Genet*. 2002 Jul; 71(1): 162–4.

De Schepper J, Belva F, Schiettecatte J, Anckaert E, Tournaye H, Bonduelle M. Testicular growth and tubular function in prepubertal boys conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Horm Res*. 2009 Jun; 71(6): 359-63.

Gardner DK, Lane M. Ex vivo early embryo development and effects on gene expression and imprinting. *Reprod Fertil Dev*. 2005; 17(3): 361-70.

Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2004 Jan 31; 328(7434): 261.

Hemminki K, Li X, Johansson SE, Sundquist K, Sundquist J. Familial risks for epilepsy among siblings based on hospitalizations in Sweden. *Neuroepidemiology*. 2006 Aug; 27(2): 67-73.

Hindryckx A, Peeraer K, Debrock S, Legius E, de Zegher F, Francois I, Vanderschueren D, Demyttenaere K, Rijkers A, D'Hooghe T. Has the Prevalence of Congenital Abnormalities after Intracytoplasmic Sperm Injection Increased? The Leuven Data 1994-2000 and a Review of the Literature. *Gynecol Obstet Invest*. 2010 Jan; 70(1): 11-22.

Hvidtjørn D, Grove J, Schendel DE, Vaeth M, Ernst E, Nielsen LF, Thorsen P. Cerebral Palsy Among Children Born After in Vitro Fertilization: The Role of Preterm Delivery—A Population-Based, Cohort Study. *Pediatrics*. 2006 Aug; 118(2): 475-82.

Jacob S en Moley KH. Gametes and Embryo Epigenetic Reprogramming Affect Developmental Outcome: Implication for Assisted Reproductive Technologies. *Pediatr Res*. 2005 Sep; 58(3): 437-46.

- Jonker PJ, Hirasig RA, Donckerwolcke RAMG. Bloeddrukmeting bij kinderen; sterk wisselende kwaliteit en interpretatie. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1991 Oct; 135: 1875-6.
- Kalra SK, Molinaro TA. The Association of In Vitro Fertilization and Perinatal Morbidity. *Semin Reprod Med.* 2008 Sep; 26(5): 423-35.
- Katalinic A, Rosch C, Ludwig M. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril.* 2004 June; 81(6): 1604-16.
- Knoester M, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, van der Westerlaken LA, Walther FJ, Veen S. Perinatal outcome, health, growth, and medical care utilization of 5- to 8-year-old intracytoplasmic sperm injection singletons. *Fertil Steril.* 2008 May; 89(5): 1133-46.
- Kremer JA, Bots RS, Cohlen B, Crooij M, van Dop PA, Jansen CA, Land JA, Laven JS, Kastrop PM, Naaktgeboren N, Schats R, Simons AH, van der Veen F. Tien jaar resultaten van in-vitrofertilisatie in Nederland, 1996-2005. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2008 Jan 19; 152(3):146-52.
- Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M, Liebaers I, Ponjaert-Kristoffersen I. Cognitive and motor development of 8-year-old children born after ICSI compared to spontaneously conceived children. *Hum Reprod.* 2006 Aug; 21(11): 2922-29.
- Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M, Liebaers I, Ponjaert-Kristoffersen I. Follow-up of cognitive and motor development of 10-year-old singleton children born after ICSI compared with spontaneously conceived children. *Hum Reprod.* 2008 Nov; 23(1): 105-111.
- Lie RT, Lyngstadaas A, Ørstavik KH, Bakketeig LS, Jacobsen G, Tanbo T. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. *International J. of Epidem.* 2005 Nov; 34(3): 696-701.
- Lim D, Bowdin S, Tee L, Kirby GA, Blair E, Fryer A, Lam W, Oley C, Cole T, Brueton LA, Reik W, Macdonald F, Maher ER. Clinical and molecular genetic features of Beckwith-Wiedemann syndrome associated with assisted reproductive technologies. *Hum Reprod.* 2009 Dec; 24(3): 741-7.
- Loutradi KE, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Pados G, Bontis I, Tarlatzis BC. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2008 Jul; 90(1): 186-93.
- Ludwig M, Katalinic A. Malformation rate in fetuses and children conceived after ICSI: results of a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online.* 2002 Sept; 5(2): 171-8.
- Manning M, Lissens W, Bonduelle M, Camus M, De Rijcke, M, Liebaers I, Van Steirteghem A. Study of DNAmethylation patterns at chromosome 15q11-q13 in children born after ICSI reveals no imprinting defects. *Mol Hum Reprod.* 2000 Nov; 6(11): 1049-53.

Morel F, Douet-Guilbert N, Le Bris MJ, Amice V, Le Martelot MT, Roche S, Valéri A, Derrien V, Amice J, De Braekeleer M. Chromosomal abnormalities in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. A study of 370 couples and review of the literature. *Int J Androl*. 2004 Jun; 27(3): 178-82.

Ombelet W, Peeraer K, De Sutter P, Gerris J, Bosmans E, Martens G, Ruysinck G, Defoort P, Molenberghs G, Gyselaers W. Perinatal outcome of ICSI pregnancies compared with a matched group of natural conception pregnancies in Flanders (Belgium): a cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2005 Aug; 11(2): 244-53.

Palermo DG, Neri QV, Takeuchi T, Rosenwaks Z. ICSI: Where We Have Been and Where Are We Going. *Semin Reprod Med*. 2009 Mar; 27(2): 191–202.

Papatsonis DN, Timmerman CC, Oei SG, van Geijn HP. Nifedipine eerste keus bij de behandeling van dreigende vroeggeboorte. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2002 Oct 19; 146 (42): 1980-3.

Pinborg A. IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention. *Hum Reprod Update*. 2005 Nov-Dec; 11(6): 575-93.

Rimm AA, Katayama AC, Diaz M, Katayama KP. A Meta-Analysis of Controlled Studies Comparing Major Malformation Rates in IVF and ICSI Infants with Naturally Conceived Children *J Assist Reprod Genet*. 2004 Dec; 21(12): 437-43.

Sanchez-Albisua I, Borell-Kost S, Mau-Holzmann UA, Licht P, Krägeloh-Mann I. Increased frequency of severe major anomalies in children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Dev Med Child Neurol*. 2007 Aug; 49(2): 129–34.

Schieve LA., Rasmussen SA., Buck GM., Schendel DE, Reynolds MA, Wright VC. Are children born after assisted reproductive technology at increased risk for adverse health outcomes? *Obstet Gynecol*. 2004 Jun; 103(6): 1154–63.

Van Steirteghem A, Bonduelle M, Devroey P, Liebaers I. Follow up of children born after ICSI. *Hum Reprod Update*. 2002 Oct; 8(2): 111-6.

Sun Y, Vestergaard M, Christensen J, Zhu JL, Bech BH, Olsen J. Epilepsy and febrile seizures in children of treated and untreated subfertile couples. *Hum Reprod*. 2007 Aug; 22(1): 215–20.

Sutcliffe AG, Peters CJ, Bowdin S, Temple K, Reardon W, Wilson L, Clayton-Smith J, Brueton LA, Bannister W, Maher ER. Assisted reproductive therapies and imprinting disorders—a preliminary British survey. *Hum Reprod*. 2006 Dec; 21(4): 1009–11.

Sutcliffe AG, Taylor B, Saunders K, Thornton S, Lieberman BA, Grudzinkas JG. Outcome in the second year of life after in vitro fertilization by intracytoplasmic sperm injection: a UK case-control study. *Lancet*. 2001 Jun; 357(9274): 2080–4.

Wagenaar K, Huisman J, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA. An Overview of Studies on Early Development, Cognition, and Psychosocial Well-Being in Children Born After In Vitro Fertilization. *J Dev Behav Pediatr*. 2008 Jun; 29(3): 219-30.

Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2010 Jan; 18(1): 8-14.

Wennerholm UB, Albertsson-Wikland K, Bergh C, Hamberger L, Niklasson A, Nilsson L, Thiringer K, Wennergren M, Wikland M, Borres MP. Postnatal growth and health in children born after cryopreservation as embryos. *Lancet*. 1998 Apr 11; 351(9109): 1085-90.

Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson L, Wikland M, Kallen B. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod*. 2000 Sept; 15(4): 944-48.

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 Sep; 24(9): 2158-72.

Woldringh GH, Besselink DE, Tillema AH, Hendriks JC, Kremer JA. Karyotyping, congenital anomalies and follow-up of children after intracytoplasmic sperm injection with non-ejaculated sperm: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2010 Jan-Feb; 16(1): 12-9.

Zhu JL, Basso O, Obel C, Bille C, Olsen J. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. *BMJ*. 2006 Sep; 333(7570): 679-84.

### **Overige bronnen**

Strachan T, Read AP. (2004) *Human Molecular Genetics*. 3rd edition. Garland Publishing. USA.

Verheijen S. (1998) *De Gezondheid van kunstmatig verwekte kinderen*. Wetenschapswinkel Biologie, Universiteit Utrecht.

### *Websites*

Freya. 2010. <http://www.freya.nl> (bezoekt op verschillende data in april t/m juni 2010)).

Jansen CAM. 2003. ICSI info. [http://www.ivf.nl/icsi\\_patientenstencil.htm](http://www.ivf.nl/icsi_patientenstencil.htm) (bezoekt op verschillende data in april t/m juni 2010).

Kremer J. 2009. Landelijke IVF-cijfers 1996-2008.

[http://www.nvog.nl/Sites/Files/0000000284\\_Landelijke%20IVF%20cijfers%201996-2008.pdf](http://www.nvog.nl/Sites/Files/0000000284_Landelijke%20IVF%20cijfers%201996-2008.pdf) (bezoekt op verschillende data in april t/m juni 2010).

NVOG. 2010. Persbericht IVF cijfers 2008.

<http://www.nvog.nl/Voorlichting/Nieuws/Persbericht+IVF+cijfers+2008.aspx> (bezoekt op 14 juli 2010).

Wikipedia. 2010. Twin-to-twin transfusion syndrome. [http://en.wikipedia.org/wiki/Twin-to-twin\\_transfusion\\_syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/Twin-to-twin_transfusion_syndrome) (bezoekt op 19 juni 2010).

Wikipedia. 2010. Louise Brown. [http://nl.wikipedia.org/wiki/Louise\\_Brown](http://nl.wikipedia.org/wiki/Louise_Brown) (bezoekt op 28 mei 2010).



*Folders*

Behandeling IVF/ ICSI. St. Antonius ziekenhuis.

Freya. ICSI. Brochure nr. 5. 1995 Feb; Freya, vereniging voor mensen met vruchtbaarheidsproblemen.

Freya. In Vitro Fertilisatie (IVF). Brochure nr. 4. 2008 Jan; Freya, vereniging voor mensen met vruchtbaarheidsproblemen.

ICSI, Intracytoplasmatische sperma/injectie. UMC Utrecht, afdeling Interne en Externe Communicatie. 2008.

ICSI. VU medisch centrum. Januari 2010.

In Vitro Fertilisatie in het UMC Utrecht. UMC Utrecht afdeling Interne en Externe Communicatie. 2010.

IVF. VU medisch centrum. Januari 2010.

Lambers R, van Golde RJT. ICSI, Intracytoplasmatische sperma-injectie. Versie 2.0. NVOG. 2006.

Verhoeve HR. In vitro fertilisatie, reageerbuisbevruchting. NVOG. 2004.

## Bijlagen

# Bijlage 1: Begrippenlijst

### **5x10<sup>6</sup>/ mL**

5 x (10 x 10 x 10 x 10 x 10 x 10) per milliliter.

### **Allelen**

Varianten van een gen die op een bepaalde vaste plek op de beide chromosomen van een chromosomenpaar kunnen voorkomen.

### **Autosoom**

Een chromosoom dat niet tot de geslachtschromosomen behoort.

### **BMI**

BMI staat voor Body Mass Index. Deze index geeft de verhouding tussen lengte en gewicht van iemand weer. BMI wordt gebruikt om te bekijken of er sprake is van onder- of overgewicht.

### **Botleeftijd**

De leeftijd van de botten op basis van de botsamenstelling. Er kan bijvoorbeeld gekeken worden naar hoe ver de groeischijven ontwikkeld zijn. De botleeftijd kan afwijken van de kalenderleeftijd.

### **Cardiometabool**

Zowel het hart (cardio) als stofwisseling (metabool) betreffende.

### **Cardiovasculair**

Betreffende het hart (cardio) of de bloedvaten (vasculairen).

### **Case serie**

In een kleine groep is een bepaalde uitkomst gevonden.

### **Cognitie**

Verzamelnaam voor alles wat met kennisverwerving te maken heeft, zoals zintuiglijke waarneming, onthouden, begripsvorming en logisch denken.

### **Complicaties**

Problemen die kunnen optreden bij een ziekte of medische behandeling.

**Convulsie**

Stuip trekking.

**De novo**

Dit is een Latijnse term voor 'nieuw ontstaan'. In dit rapport wordt het gebruikt wanneer de erfelijke afwijking niet bij de ouders aanwezig is, maar wel bij het kind gevonden wordt.

**Deletie**

Een verlies van een (klein) deel van het DNA.

**Diastolische bloeddruk**

Onderdruk.

**Eeneiige tweeling**

Ook wel monozygote tweeling. Er ontstaat niet één embryo uit één bevruchte eicel, maar er ontstaan twee embryo's uit één bevruchte eicel doordat bij één van de eerste delingen van de bevruchte eicel twee losse groepjes cellen ontstaan die zich allebei ontwikkelen tot een embryo.

**Ejaculatie**

De uitstoot van sperma bij een man.

**Epigenetisch**

Niet betreffende het DNA, maar de structuur van het DNA. Dit zijn omkeerbare veranderingen in de genfunctie. Dit gebeurt door bijvoorbeeld een toename of afname in de methylering van het DNA.

**Epimutatie**

Verandering die de activiteit van de genen (bijvoorbeeld door veranderde DNA methylering) reguleert. Het betreft niet de veranderingen in de eigenlijke structuur van het DNA. Dit kan bijvoorbeeld een verandering in toename of afname van de hoeveelheid DNA methylering zijn.

**Extrinsiek**

Letterlijk 'van buiten'. In dit geval zijn het factoren die een invloed hebben op het embryo, van buitenaf. Een voorbeeld hiervan is roken door de moeder.

**Fenotype**

Alle eigenschappen die samen het uiterlijk, gedrag en overig functioneren van een organisme bepalen.

**Fertiliteit**

Een ander woord voor vruchtbaarheid: het vermogen om nakomelingen voort te kunnen brengen.

**Foetus**

Vanaf de 11<sup>de</sup> week van de zwangerschap (dus 9 weken na bevruchting) wordt het embryo een foetus genoemd.

**Follikel**

Het geheel van de eikel en de omringende cellagen die de eikel van voeding voorzien.

**Follow-up**

Een onderzoek waarin personen gedurende een bepaalde periode worden gevolgd. In deze periode worden er gegevens verzameld.

**Gastrointestinaal**

Maag-darmkanaal betreffende.

**Geassocieerd**

Hangt samen met.

**Generaliseerbaar**

Resultaten zijn generaliseerbaar als ze niet alleen voor de onderzochte groep gelden, maar ook doorgetrokken kunnen worden naar de populatie waaruit de onderzochte groep komt.

**Hyperstimulatie**

Stimulatie met behulp van hormonen met als doel om meerdere follikels tegelijkertijd tot volledige rijping te brengen.

**Hypospadie**

Aangeboren afwijking waarbij de plasbuis van de penis niet aan de top, maar aan de onderkant van de eikel of zelfs halverwege of aan de basis van de penis uitmondt.

**Incidentie**

Hoe vaak zich iets voordoet.

**Indicatie**

Een indicatie is een ziekte of lichamelijke toestand waarbij een specifieke medische behandeling nodig is om een bepaald doel te bereiken.

**Inprenting**

Een epigenetisch proces (van bijvoorbeeld DNA methylatie) waardoor de activiteit van allelen gereguleerd wordt.

**Inprentingcontrolecentrum**

Bepaald gebied op het chromosoom dat een bepaald cluster van inprentinggenen kan reguleren.

**Insulineresistentie**

Verminderde reactie op insuline. Bij insulineresistentie blijft het bloedsuikergehalte te hoog.

**Intracellulair**

In een cel.

**Intrinsiek**

Van binnen. In dit geval zijn het factoren in het embryo zelf, zoals erfelijke informatie.

**Karyogram**

Een karyogram is een overzicht van de chromosomen van een individu. Door een karyogram te maken en te bekijken, kunnen chromosoomafwijkingen gevonden worden, zoals een afwijking in vorm of aantal chromosomen.

**Kwartiel**

Een begrip uit de statistiek. Wanneer data geordend worden en in gelijke delen opgedeeld worden, heten deze delen kwartielen.

**Leeftijds-bloeddrukcurve**

Een grafiek waarin de leeftijd is uitgezet ten opzichte van de bloeddruk. Bij een bepaalde gemiddelde leeftijd hoort een bepaalde gemiddelde bloeddruk.

**Maternaal**

Afkomstig zijnde van de moeder.

**MESA**

Microchirurgische Epididymale Sperma Aspiratie. Een chirurgische techniek waarbij zaad verkregen wordt uit de bijbal (epididymis).

**Meta-analyse**

Een onderzoek waarin onderzoeken over een bepaald onderwerp worden samengevoegd om één secuurdere uitkomst te krijgen.

**Methylering**

Een reactie waarbij een methylgroep ergens aan gekoppeld wordt.

**mm Hg**

Millimeter kwikdruk. De eenheid waarin de bloeddruk wordt uitgedrukt.

**mmol/liter**

Millimol per liter. De eenheid waarin de sterkte van een oplossing van een stof wordt uitgedrukt.

**Moleculaire studie**

Een onderzoek naar processen op celniveau.

**Morbiditeit**

Aantal ziektegevallen.

**Mortaliteit**

Aantal sterftegevallen.

**Muscoskeletaal**

Spiere (muscles) of de botten/het skelet (skeletale).

**Mutaties**

Veranderingen in het erfelijke materiaal.

**Neoplasie**

'Nieuwvorming'. Dit omvat zowel goed- als kwaadaardige gezwellen (voor zover die ontstaan door celvermeerdering).

**Neurale buis defect**

Defecten betreffende het neurale systeem, zoals bijvoorbeeld een open ruggetje (spina bifida) of verminderde hersenontwikkeling (anencefalie).

**Neuroblastoma**

Hersentumor. Is de meest voorkomende soort kanker bij kinderen.

**Oculair**

Betreffende het oog.

**Pariteit**

Aantal keren dat een vrouw bevallen is.

**Paternaal**

Afkomstig zijnde van de vader.

**Perifeer**

Zich aan de buitenzijde van het lichaam bevindend (de ledematen in dit geval).

**Perinataal**

De periode vlak voor en na de geboorte.

**Perinatale sterfte**

Deze term wordt gebruikt als het embryo vanaf 22 weken zwangerschap overlijdt, of wanneer de baby in de eerste zeven dagen na de geboorte overlijdt.

**Prenataal**

Betrekking hebbend op de tijd vóór de geboorte.

**Prevalentie**

Hoe vaak iets voorkomt.

**Ratio**

Verhouding.

**Relatief risico**

Het quotiënt van twee (absolute) risico's. Een relatief risico is een schatting van het aantal keren dat de kans op een uitkomst groter (of kleiner) is wanneer twee groepen met elkaar vergeleken worden.

**Respiratoir**

De ademhaling betreffend.

**Retinoblastoma**

Oogtumor. Komt relatief vaak voor bij kinderen.

**Schizis**

Een aangeboren afwijking waarbij zich een spleet of groef in de bovenlip (ook wel 'hazenlip'), kaak of het gehemelte bevindt.

**Significant**

Een gevonden resultaat berust (waarschijnlijk) niet op toeval.

**Subcutaan**

Onderhuids.

**Subfertiel**

Verminderd vruchtbaar.

**Systolische bloeddruk**

Bovendruk.

**Twee-eiige tweeling**

Ook wel dizygote tweeling. Twee bevruchte eicellen ontwikkelen zich tot twee embryo's.

**U/liter**

Units (eenheid, hoeveelheid) per liter.

**Urogenitaal**

Met betrekking tot de urinewegen (uro) en de geslachtsorganen (genitaal).

**Vetvrije massa**

Totale massa minus vetmassa.

**Zona pellucida**

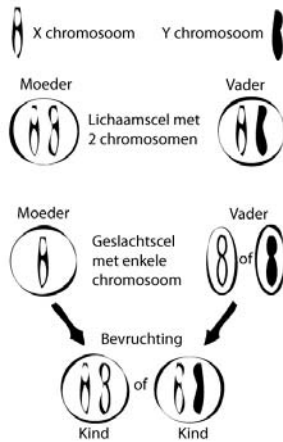
Een beschermende laag om de eicel heen. Nadat de kop van de zaadcel door de zona pellucida heen is, zal de zona verharden en het flagel (de staart) van de zaadcel afbreken. De zona zal zo hard zijn dat andere zaadcellen niet meer binnen kunnen dringen.

## Bijlagen

### Bijlage 2: Toelichting bij inprentingziekten

Het Beckwith-Wiedemann syndroom en het Angelman syndroom zijn inprentingziekten. Deze syndromen zijn zeldzaam en het risico op een inprentingziekte is erg klein, maar toch wordt er onderzoek naar verricht. Bij kinderen verwekt met behulp van een ICSI- en/of IVF-behandeling, lijken deze syndromen namelijk vaker voor te komen. Om te begrijpen wat een inprentingziekte is, is het belangrijk om te weten hoe het overerven van het genetische materiaal in zijn werk gaat.

Het genetische materiaal in de cel is aanwezig in de vorm van chromosomen. Deze chromosomen zijn opgebouwd uit DNA: het erfelijke materiaal. In de lichaamscellen bevinden zich 46 chromosomen, die 23 paren vormen. Van deze 23 paren zijn er 22 paar *autosomen* (geen geslachtschromosoom) en één paar geslachtschromosomen (XX of YX chromosomen). Een zaadcel en eicel bevatten elk één van de twee chromosomen die een chromosomenpaar vormen. Bij de bevruchting van de eicel door een zaadcel ontvangt het embryo van de vader en van de moeder één chromosoom van elk chromosomenpaar. Dit is voor één chromosomenpaar weergegeven in figuur 2.



Figuur 2: Chromosomen afkomstig van de vader en de moeder. De geslachtscellen van vader en moeder bevatten ieder één chromosoom van elk chromosomenpaar. Bij de bevruchting vormen deze chromosomen nieuwe paren, zodat het kind een chromosoom van vader en een chromosoom van moeder ontvangt. In de figuur is dit weergegeven voor 1 van de 23 chromosomenparen.

Het genetische materiaal van het embryo bestaat dan uit 46 nieuwe paren chromosomen, waarvan elk paar is opgebouwd uit één chromosoom afkomstig van de vader en één chromosoom afkomstig van de moeder. Op de chromosomen liggen gebieden, de genen, die coderen voor belangrijke eigenschappen. Twee genen die voor



dezelfde eigenschap coderen en op twee chromosomen van een chromosomenpaar op dezelfde plek liggen, worden *allelen* genoemd.

Door middel van een *epigenetische* verandering, waarbij een methylgroep aan het DNA wordt toegevoegd en er niets wordt veranderd aan de DNA-code zelf, kunnen bepaalde genen gereguleerd worden: deze genen heten inprentinggenen (Strachan & Read, 2004). Wanneer een methylgroep aan het DNA verbonden wordt, wordt dit DNA anders van structuur en kunnen genen minder actief worden. *Methylering* van het DNA is dus een regulatiemechanisme, waarmee de activiteit van genen gereguleerd kan worden.

Voor de meerderheid van de genen geldt, dat beide allelen van het chromosoom actief (kunnen) worden in het embryo. Bij de inprentinggenen (minder dan 1 procent) kan maar één allel actief worden, afhankelijk of het van de vader of van de moeder afkomstig is. Wanneer het allel afkomstig van de moeder 'stilgelegd' wordt, of ingeprent is, is er sprake van *maternale* inprenting (Strachan & Read, 2004).

Er is een verschil in methylering van het DNA van de zaadcel en de eicel. Het DNA van de zaadcel is meer gemethyleerd dan dat van de eicel. Dit patroon van verschil in methylering bevindt zich ook in bepaalde gebieden van de *paternale* en maternale chromosomen. Deze verschillen leiden tot een verschil in activiteit van de genen die in deze gebieden liggen (Strachan & Read, 2004).

In de mens bestaan ongeveer 80 inprentinggenen en de meeste inprentinggenen zijn *autosomaal*. Deze inprentinggenen bevinden zich vaak in clusters en kunnen worden gereguleerd door een *inprentingcontrolecentrum* (Jacob & Moley, 2005). Inprentinggenen zijn vooral belangrijk bij de prenatale groei en de ontwikkeling van het neurale stelsel in het embryo. De activiteit van sommige inprentinggenen is beperkt tot een bepaald weefsel en/of tot een bepaald stadium van ontwikkeling van het embryo. Een goede inprenting na de bevruchting is niet alleen van belang voor de ontwikkeling van de foetus zelf, maar ook voor het doorgeven van een juist inprentingpatroon aan de eigen nakomelingen. Een verkeerde methylering kan namelijk zorgen voor een verlies van genfuncties (Strachan & Read, 2004). Mutaties of epimutaties in de inprentingcontrolegebieden of inprentinggenen zijn gekoppeld aan inprentingziekten, zoals het Beckwith–Wiedemann syndroom en het Angelman syndroom (Gardner *et al*, 2005).

### **Het Beckwith-Wiedemann syndroom**

Het Beckwith-Wiedemann syndroom wordt ook wel het E.M.G. syndroom genoemd. Deze naam komt voort uit de drie symptomen die het meest voorkomen:

- Exomphalus = navelbreuk (ex = uit, omphalus = navel).
- Macroglossia = grote tong (macro = groot, glossa = tong).
- Gigantisme = (plaatselijke) reuzengroei (gigas = reus).

Deze symptomen kunnen in de loop van de tijd verdwijnen. Het Beckwith-Wiedemann syndroom wordt verder gekarakteriseerd door neonatale lage glucoseconcentraties in het bloed, groeven en kreuken in het oor, een gespleten gehemelte en afwijkingen aan buikorganen, zoals de nier, lever, milt en/of alvleesklier. Kinderen met het Beckwith-Wiedemann syndroom hebben ook een verhoogd risico op het ontwikkelen van embryonale tumoren, voornamelijk de Wilm's tumor (Weksberg *et al*, 2010).

Bij het Beckwith-Wiedemann syndroom zijn er veranderingen in de inprentinggenen op chromosoom 11. Dit kan komen door een *mutatie* of *deletie*, maar ook door een epigenetische verandering. Hierbij zijn onder andere de genen IGF2, CDKN1C en H19 betrokken. Twee verschillende methyleringsdefecten of afname van methylering zijn beschreven in patiënten met het Beckwith-Wiedemann syndroom (Jacob & Moley, 2005). Een verandering in de

methylering van een inprentinggen of van een controlecentrum dat inprentinggenen reguleert, zorgt ervoor dat inprentinggenen worden 'uitgeschakeld' of overmatig geactiveerd (Bowdin *et al*, 2007).

In 40% van de kinderen met het Beckwith-Wiedemann syndroom is de methylering van het 'tweede' inprentingcontrolecentrum veranderd, waardoor het CDKN1C-gen (dat afkomstig is van de moeder) niet meer actief is. Dit wordt in verband gebracht met prenatale overgroei, afwijkingen aan de buikorganen en navelbreuk. In 15% van de gevallen is er sprake van *inprenting* bij het 'eerste' inprentingcontrolecentrum. Dit zorgt ervoor dat er een toename is in de methylering van het H19-gen (wat afkomstig is van de moeder). Hierdoor is het H19-gen niet meer actief terwijl het IGF2-gen (ook afkomstig van de moeder) abnormaal wordt geactiveerd. Deze epigenetische veranderingen aan het H19 en IGF2-gen zijn gekoppeld aan het toegenomen risico op kanker, de Wilms tumor, die vroeg in de ontwikkeling kan ontstaan bij kinderen met het Beckwith-Wiedemann syndroom (Jacob & Moley, 2005).

### **Het Angelman syndroom**

Het Angelman syndroom is een aangeboren stoornis in het centrale zenuwstelsel en wordt gekarakteriseerd door een verstandelijke beperking. Er kan sprake zijn van ernstige vertraging in de geestelijke ontwikkeling, een vertraagde motorische ontwikkeling, een slecht evenwichtsgevoel, schokkerige bewegingen en de afwezigheid van spraak. Ongeveer 1 op de 750.000 kinderen vertoont dit syndroom (Bowdin *et al*, 2007).

Het Angelman syndroom kan worden veroorzaakt door een mutatie, deletie of verlies van activiteit van het UBE3A-gen (afkomstig van de moeder) op chromosoom 15. Het UBE3A-gen is van belang bij de regulatie van eiwitafbraak in de hersenen. In 70% van de patiënten met het Angelman syndroom betreft het een deletie van het UBE3A-gen. In 10% van de gevallen betreft het een mutatie en in ongeveer 4% van de gevallen is er sprake van een inprentingdefect, waarbij er een afname is in methylering van het UBE3A-gen (Jacob & Moley, 2005; Maher, 2005).

