

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/22934>

Please be advised that this information was generated on 2019-02-16 and may be subject to change.

Risico's van intracytoplasmatische zaadcelinjectie voor het nageslacht?

J.M.G. HOLLANDERS, E.J.H. MEULEMAN EN A.M.M. WETZELS

Onlangs is ook in dit tijdschrift aandacht geschonken aan de revolutie die de introductie van intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) voor de behandeling van mannelijke subfertiliteit teweeg heeft gebracht.¹ Een klein aantal zaadcellen, vaak langs chirurgische weg verkregen, is reeds voldoende om een zeer reële kans op nakomelingenschap te bieden. Het betreft paren bij wie tot dusver de enige alternatieven bestonden uit acceptatie van de kinderloosheid, adoptie dan wel het vervolgen van de behandeling met donor semen. Werd aanvankelijk alleen de man met een obstructieve azoöspermie (ontbreken van spermien in het ejaculaat als gevolg van een afsluiting in de afvoerweg) als kandidaat beschouwd, nu wordt in een recent artikel geconcludeerd dat ook niet-obstructieve azoöspermie met behulp van ICSI een grote kans op zwangerschap oplevert.² Terloops wordt in hetzelfde artikel bovendien geopperd dat waarschijnlijk de meeste vormen van niet-obstructieve azoöspermie, met name die ten gevolge van gestoorde spermatogenese, genetisch van oorsprong zijn. Vooral deze laatste opmerking stemde ons tot nadenken en het leek ons dan ook niet overbodig enkele kritische kanttekeningen te plaatsen. Het is bekend dat nieuwe technieken van geassisteerde voortplanting doorgaans snel algemeen worden toegepast omdat de druk van de zijde van patiënten zeer groot is. Dat is begrijpelijk omdat het paren betreft met een desperate kinderwens. Bovendien gaat het bij deze nieuwe technieken vrijwel steeds om genetische risico's die mogelijk 'slechts' een aantal procenten toenemen. Toch is het van belang om ook deze patiënten nauwkeurig te kunnen voorlichten omtrent mogelijke risico's, zoals potentiële genetische risico's.

POTENTIËLE GENETISCHE RISICO'S DOOR AFWIJINGEN VAN DE ZAADCEL

Het natuurlijke selectieproces waarbij spermatozoa motiliteit en vermogen tot bevruchting ontwikkelden voordat bevruchting plaatsvindt, wordt bij ICSI geheel omzeild.³ Deze zogenaamde maturatie heeft bij testiculaire of epididymaire zaad niet of slechts in beperkte mate plaatsgevonden. Bovendien zijn de selectieprocedures die in vivo in de cervix uteri, de cumulus oophorus, de zona pellucida en het oolemma plaatsvinden niet van toepassing bij ICSI.

Theoretisch is het mogelijk dat juist de slechtste, althans de minst beweeglijke zaadcel in de eicel geïnjecteerd wordt omdat deze het gemakkelijkste in de injectiepijp gezogen kan worden. Globozoöspermie is een typisch voorbeeld van een morfologische sperma-afwijking die vóór de introductie van ICSI niet compatibel was met vruchtbaarheid. Deze afwijking wordt gekenmerkt door de afwezigheid van de aerosoom, waardoor de spermatozoa geen aerosoomreactie kunnen ondergaan. Door het ontbreken van de aerosomale omhulling krijgt de zaadcel zijn typische ronde vorm. Bovendien is er sprake van onvolledige condensatie van het kernchromatine, een fenomeen dat mogelijk gepaard gaat met afwijkingen in het DNA. Omdat de aerosoomreactie voor conventionele in vitro-fertilisatie (IVF) een vereiste is, kwamen patiënten met globozoöspermie niet voor deze behandeling in aanmerking. Thans is in het ICSI-tijdperk deze barrière geslecht. Van globozoöspermie is onbekend of er samenhang is met genetisch overdraagbare afwijkingen, omdat mannen met deze sperma-afwijking absoluut onvruchtbaar waren. Het risico op genetische afwijkingen bij kinderen die zijn voortgekomen uit een ICSI-behandeling op deze indicatie is moeilijk te schatten. Desondanks werd onlangs de eerste zwangerschap gemeld, die tot stand was gekomen bij een paar van wie de man globozoöspermie had.⁴

BEKENDE GENETISCHE RISICO'S DIE SAMENHANGEN MET DE OORZAAK VAN DE ONVRUCHTBAARHEID

Een ander probleem doet zich voor wanneer ICSI wordt toegepast bij een aandoening waarvan bekend is dat deze genetisch overdraagbaar is. Een voorbeeld hiervan is congenitale aplasie van de vasa deferentia, voorkomend bij één op de vier mannen met azoöspermie. Deze aplasie is een recessief erfelijke afwijking, die samenhangt met cystische fibrose (CF).⁵ Tegenwoordig wordt dan ook, wanneer op deze indicatie ICSI wordt verricht, screening op dragerschap van het CF-gen verricht. Patiënten met congenitale aplasie werden echter reeds met succes (zwangerschap) behandeld met geassisteerde voortplantingstechnieken voordat de relatie met cystische fibrose duidelijk was.⁶

Ook moet men zich realiseren dat bij mannen met azoöspermie of ernstige oligoasthenoteratozoöspermie in respectievelijk 12 en 7% der gevallen een abnormaal karyogram wordt aangetroffen, terwijl dit slechts bij 2-3% van de mannen met normospermie het geval is.⁷ De afwijkingen betreffen vooral het syndroom van Klinefelter (47XXY) of translocaties. Toch zijn de eerste zwangerschappen met behulp van ICSI bij patiënten met mozaïekvormen van het syndroom van Klinefelter (47XXY/46XXY) beschreven.⁸

Academisch Ziekenhuis, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
Afd. Obstetrie en Gynaecologie: dr. J.M.G. Hollanders, gynaecoloog.
Afd. Urologie: dr. E.J.H. Meuleman, uroloog-androloog.
Laboratorium voor Endocrinologie en Voortplanting: dr. A.M.M. Wetzels, klinisch embryoloog.
Correspondentie-adres: dr. A.M.M. Wetzels.

POTENTIËLE RISICO'S DOOR DE ICSI-BEHANDELING
ZELF

De ICSI-behandeling begint met het 'schonen' van de eicellen, waarna deze geïnjecteerd worden met een zaadcel die zich in een polyvinylpyrrolidon-oplossing bevindt. Ten tijde van de ICSI-behandeling bevinden de oöcyten zich in de metafase van de tweede meiotische deling. Er zijn aanwijzingen dat ICSI onregelmatige segregatie van de chromosomen kan veroorzaken door beschadiging van de meiotische spoel.⁹ Dit vermoeden wordt versterkt door de bevinding dat de incidentie van chromosomaal afwijkende embryo's bij pre-implantatie-onderzoek na een ICSI-behandeling groter is dan na conventionele IVF: 21 respectievelijk 10,5%.¹⁰

Bij het schonen van de oöcyt, dat noodzakelijk is om deze te kunnen hanteren, wordt de cumulus oophorus enzymatisch verwijderd met behulp van het enzym hyaluronidase. Dit enzym is van dierlijke oorsprong (rond of rat) en zou derhalve in virologisch opzicht onveilig kunnen zijn.¹¹ Bovendien kan hyaluronidase door zijn geringe molecuulgrootte (60-90 kDa) vrij door de zona pellucida diffunderen, waardoor er suprafysiologische concentraties van dit enzym in de eicel kunnen ontstaan, met onbekende gevolgen.¹²

Onlangs zijn ook publikaties verschenen betreffende de mogelijke transmissie van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob door transmissie van prionen, kleine infectieuze agentia die vrijwel geheel uit eiwit bestaan, via het aan het IVF-medium toegevoegd humaan serumalbumine. Bij de ICSI-behandeling is injectie van een minimale hoeveelheid medium in de eicel onvermijdelijk.¹³ Materialen van dierlijke oorsprong zoals runder-serumalbumine of runder-hyaluronidase kunnen soortgelijke ziekteverwekkers bevatten. Hiervan is onbekend of ze gevaar opleveren voor de mens.¹⁴

De injectie zelf kan mechanische schade veroorzaken. Omdat men er zeker van moet zijn dat de punt van de injectienaald zich in het cytoplasma van de eicel bevindt, wordt een geringe hoeveelheid plasma geaspireerd. Deze handeling kan disruptie van het cytoskelet van het plasma tot gevolg hebben met negatieve repercussies voor de vroege ontwikkeling van de bevruchte eicel.^{15, 16}

Omdat bij de ICSI-behandeling zeer frequent gebruik wordt gemaakt van semen van slechte kwaliteit, is de kans groot dat het DNA van deze spermatozoa afwijkend is. Deze kans wordt nog vergroot door oxidatieve schade tijdens de bewerking die dit (slechte) semen in het laboratorium moet ondergaan.¹⁷

Natuurlijk is het geruststellend dat er thans na de geboorte van meer dan 600 ICSI-kinderen na 3 jaar follow-up geen aanwijzingen zijn dat er een hogere kans op aangeboren aandoeningen bestaat.¹⁸ Kort geleden werd echter melding gemaakt van een mogelijk hogere kans op geslachtschromosoomafwijkingen bij ICSI-zwangerschappen. Met prenatale diagnostiek is het alleen mogelijk om numerieke en grof-structurele chromosomale afwijkingen vast te stellen. Hierdoor is deze diagnostiek echter alleen zinvol als het een patiënt betreft met een genetisch bekende en aantoonbare afwijking.¹⁹ Uit het voorafgaande mag duidelijk zijn dat enige terughoudendheid

echter gepast is, mede omdat voorbeelden uit de recente medische historie (denk aan diëthylstilbestrol; DES) laten zien dat de door medisch handelen veroorzaakte afwijkingen soms pas bij adolescenten of indien fertiliteit aan de orde is aan het licht kunnen komen.²⁰

CONCLUSIES

Gegeven de stand van zaken verdient het aanbeveling om pas te besluiten tot ICSI als andere, vaak minder risicovolle en goedkopere behandelingen niet mogelijk blijken te zijn. In de praktijk zijn dit met name chirurgische correctie van obstructieve oligo- of azoöspermie en hormonale behandeling van hypogonadotroop hypogonadisme.

ICSI dient in verband met de nog onbekende risicofactoren te worden uitgevoerd binnen een vastomlijnd multicentrisch protocol, waarin ook onderzoek naar de mogelijke risico's moet worden opgenomen. Het is van belang dat na ICSI de mogelijkheid tot pre- of postnatale diagnostiek wordt aangeboden en dat kinderen geboren na een behandeling met ICSI langdurig worden gevolgd.

Tot slot moeten wij ervoor zorgen dat het basale onderzoek van spermiogenese en fertilisatie gelijke tred houdt met de stormachtige klinische ontwikkelingen rondom ICSI. Alleen dan kunnen behandelingen ontwikkeld worden, die minder invasief zijn en (mogelijk) minder risico's inhouden dan ICSI.

LITERATUUR

- ¹ Scholtes MCW, Schmoutziguer AP, Zeilmaker GH. Intracytoplasmatische zaadcelinjectie, een wezenlijke verbetering van de behandeling van mannelijke subfertiliteit. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1995; 139:554-8.
- ² Silber SJ. What forms of male infertility are there left to cure? *Hum Reprod* 1995;10:503-4.
- ³ Yeung CH, Cooper TG, Oberpenning F, Schulze H, Nieschlag E. Changes in movement characteristics of human spermatozoa along the length of the epididymis. *Biol Reprod* 1993;49:274-80.
- ⁴ Trokoudes KM, Danos N, Kaligirou L, Vlachou R, Lysiotis T, Georghiades N, et al. Pregnancy with spermatozoa from a globozoospermic man after intracytoplasmic sperm injection treatment. *Hum Reprod* 1995;10:880.
- ⁵ Oates RD, Amos JA. The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. *J Androl* 1994;15:1-8.
- ⁶ Silber SJ, Balmaceda J, Borrero C, Ord T, Asch R. Pregnancy with sperm aspiration from the proximal head of the epididymis: a new treatment for congenital absence of the vas deferens. *Fertil Steril* 1988;50:525-8.
- ⁷ Braekeleer M de, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Human Reprod* 1991;6:245-50.
- ⁸ Harari O, Bourne H, Baker G, Gronow M, Johnston I. High fertilization rate with intracytoplasmic sperm injection in mosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 1995;63:182-4.
- ⁹ Macas E, Imthurn B, Munch M, Rosselli M, Keller PJ. Chromosomal analysis of mono and tripronuclear human oocytes after intracytoplasmic sperm injection. *J Ass Genet Reprod* 1995;12:76S.
- ¹⁰ Munne S, Alikani M, Tomkin G, Cohen J, Palermo GP. Embryo quality and chromosomal abnormalities after ICSI. *J Ass Genet Reprod* 1995;12:76S.
- ¹¹ Committee for proprietary medicinal products: ad hoc working party on biotechnology/pharmacy and working party on safety medicines. Guidelines for minimizing the risk of transmitting agents causing spongiform encephalopathy via medical products. Note for guidance. *Biologicals* 1992;20:155-8.
- ¹² Payne D. Embryo viability associated with microassisted fertilization. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1994;8:157-75.
- ¹³ Otani T. Earthquakes and prions [letter]. *Fertil Steril* 1995;63:1137-9.

- ¹⁴ Bovine spongiform encephalopathy (BSE). Diergeneeskundig Memorandum 1993;10:27-30.
- ¹⁵ Svalander P, Forsberg AS, Jakobsson AH, Wikland M. Factors of importance for the establishment of a successful program of intracytoplasmic sperm injection treatment for male infertility. *Fertil Steril* 1995;63:828-37.
- ¹⁶ Xu KP, Cohen J. Importance of cytoplasm in early embryonic development. *J Ass Genet Reprod* 1995;12:288.
- ¹⁷ Cummins JM, Jequier AM. Treating male infertility needs more clinical andrology, not less. *Hum Reprod* 1994;9:1214-9.

- ¹⁸ Steirteghem AC van, Liu P, Nagy P, Joris H, Smits J, Staessen C. Intracytoplasmic sperm injection. *J Ass Reprod Genet* 1995;12:78.
- ¹⁹ In 't Veld P, Brandenburg H, Verhoeff A, Dhont M. Sex chromosomal abnormalities and intracytoplasmic sperm injection. *Lancet* 1995;346:773.
- ²⁰ Marselos M, Tomatis L. Diethylstilboestrol: I. pharmacology, toxicology and carcinogenicity in humans. *Eur J Cancer* 1992;28A:1182-9.

Aanvaard op 13 oktober 1995

Internet, telegeneeskunde en elektronische informatieverschaffing door het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

A. J. P. M. OVERBEKE

Elders in dit nummer beschrijven Van Straalen en Hage de betekenis van het Internet voor medici en vermeldt Go toepassingen van telecommunicatie in de geneeskunde.^{1,2} Het ligt voor de hand dat de snelle groei van de mogelijkheden van elektronische informatieoverdracht niet aan de medische wereld voorbij zal gaan en informatie daarover is nuttig. Er rijzen echter ook vragen: wat moeten artsen in Nederland met Internet, wat is de waarde van telegeneeskunde, gaat het Tijdschrift ook elektronische publicaties verzorgen?

INTERNET

Ongetwijfeld verschaft Internet ook voor artsen interessante informatie, of het nu onderzoekers, klinici of andere werkers in de gezondheidszorg zijn. De elektronische post ('e-mail') zal, zoals dat bij het faxapparaat is gebeurd, snel ingeburgerd raken, vooral bij onderzoekers. Ook voor een snelle uitwisseling van informatie, bijvoorbeeld tussen eerste en tweede lijn, is deze vorm van communicatie zeer geschikt. Net als bij de telefoon is bereikbaarheid echter een vereiste. Het eenmaal of zelfs meermalen per dag 'leggen' van de elektronische brievenbus kan onvoldoende frequent blijken te zijn. Gebruikers zullen een leerperiode doormaken alvorens een juist gebruik van dit medium te kunnen maken.

Wat betreft de andere mogelijkheden van Internet zijn Van Straalen en Hage nogal optimistisch. De graad van automatisering mag dan bij huisartsen hoog zijn (circa 80% van hen beschikt over een computer in de praktijk), bij specialisten is dat veel minder. Om gebruik te kunnen maken van Internet is geschikte apparatuur vereist. Een trage personal computer en modem ontnemen iemand al snel de lust verder door te dringen in het elektronische netwerk, dat immers enorm lange responstijden kent; dit speelt vooral bij het 'overhalen' ('downloaden') van andere informatie dan alleen tekst. Voor de

Zie ook de artikelen op bl. 13 en 39.

gemiddelde dokter is het helemaal niet zo gemakkelijk de benodigde software zo te installeren dat hij zonder problemen toegang krijgt, laat staan dat de verschillende 'onderdelen' direct kunnen worden gebruikt. En als Internet dan al kan worden benaderd, blijkt het een systeem met een enorme hoeveelheid ongestructureerde informatie, waarbij het maar de vraag is of iemand krijgt wat hij zoekt. Het kan tijdrovend zijn de juiste informatie te vinden en dat zal daarom niet tijdens het spreekuur kunnen worden gedaan. Het is de vraag of dat dan wel op een ander tijdstip zal gebeuren, bijvoorbeeld in de vrije tijd. De ontsluiting en de structurering van de informatie zal overigens snel worden verbeterd, omdat steeds meer commerciële informatieverstrekkers op het Net verschijnen. Hoewel in Nederland met zijn gemakkelijk bereikbare voorzieningen en zijn kleinschaligheid de behoefte aan een allesomvattend informatiesysteem veel minder is dan in uitgestrekte en dunbevolkte landen, zal met een toenemende automatiseringsgraad en een betere toegankelijkheid het gebruik van Internet toenemen.

Een waarschuwing voor de kwaliteit van de geboden informatie is ook op zijn plaats. Ongetwijfeld zullen de gegevens van bekende leveranciers van medische informatie juist zijn, maar zonder goede afspraken zal het onzeker blijven of het gebodene is beoordeeld, veranderd of aangepast en, zo ja, door wie, wanneer en op wiens gezag dit is gebeurd. Via Internet kan sneller worden gepubliceerd, maar kwaliteitsbewaking is evenzeer nodig als bij gedrukte uitgaven.³ Eenzelfde probleem doet zich voor met de betrouwbaarheid van gegevens.

Het is op dit moment nog niet duidelijk wat Internet voor de geneeskunde kan betekenen; evenmin is duidelijk wat men in het algemeen met deze vorm van informatievoorziening kan. In de publicaties werd dan ook al van 'Internep' gesproken.⁴ Aanbieders van informa-

Dr. A. J. P. M. Overbeke, uitvoerend hoofdredacteur, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, Postbus 75971, 1070 AZ Amsterdam.