



“IVF 2.0 in het laboratorium”

Greta Verheyen

Centrum voor Reproductieve Geneeskunde – UZ Brussel

KLEM Wetenschapsnamiddag jan 2018

Sinds beginjaren IVF (80's)



Belangrijke wijzigingen
in de 'standaard' procedures
thv IVF labo

Inleiding

● Beginjaren IVF

- IVF
- Simpele cultuurmedia
- In-huis bereid
- In-huis kwaliteitscontrole testen (MEA)
- Herbruikbaar materiaal
- Toegankelijk labo
- Kortstondige cultuur (tot D2)
- Embryo transfer D2
- Embryoselectie morfologisch
 - ❖ Aantal cellen
 - ❖ Fragmentatie
- Slow freezing
- SOPs? Q handboek?
- Lab monitoring/bewaking?

● Huidige situatie

- IVF en ICSI
- Complexe/sequentiële media
- Commerciële
- Certificaat door leverancier / CE markering
- Disposable materiaal
- Afgesloten cleanroom
- Verlengde cultuur (tot D6)
- Embryo transfer D2-6
- Embryoselectie op basis van
 - ❖ Meerdere morfol. parameters
 - ❖ Niet-invasieve parameters
- Vitrificatie
- SOPs/Q handboek/ISO
- Lab monitoring/bewaking

Inleiding

- Standaard lab technieken

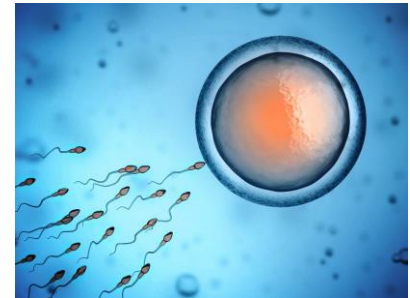


- Innovatieve technieken

Additionele technieken ('Add-ons')



- Doel:
 - Betere uitkomstresultaten per cyclus ('live birth rate')
 - Kortere 'time-to-pregnancy'



Inleiding

- Hoe zijn ze tot stand gekomen en geïmplementeerd?
 - Vooronderzoeken op dierenmodellen?
 - Onderzoek op eicellen/embryo's gedoneerd voor research?
 - Sibling-eicel studies?
 - RCTs?
- Evidence-based?
- Doeltreffendheid?
- Veiligheid?

Innovatieve of additionele technieken

Op niveau van:

- De eicel
- De zaadcel
- ICSI
- Cultuur
- Embryo transfer
- Embryo selectie
- Cryopreservatie

Innovatieve of additionele technieken

Op niveau van:

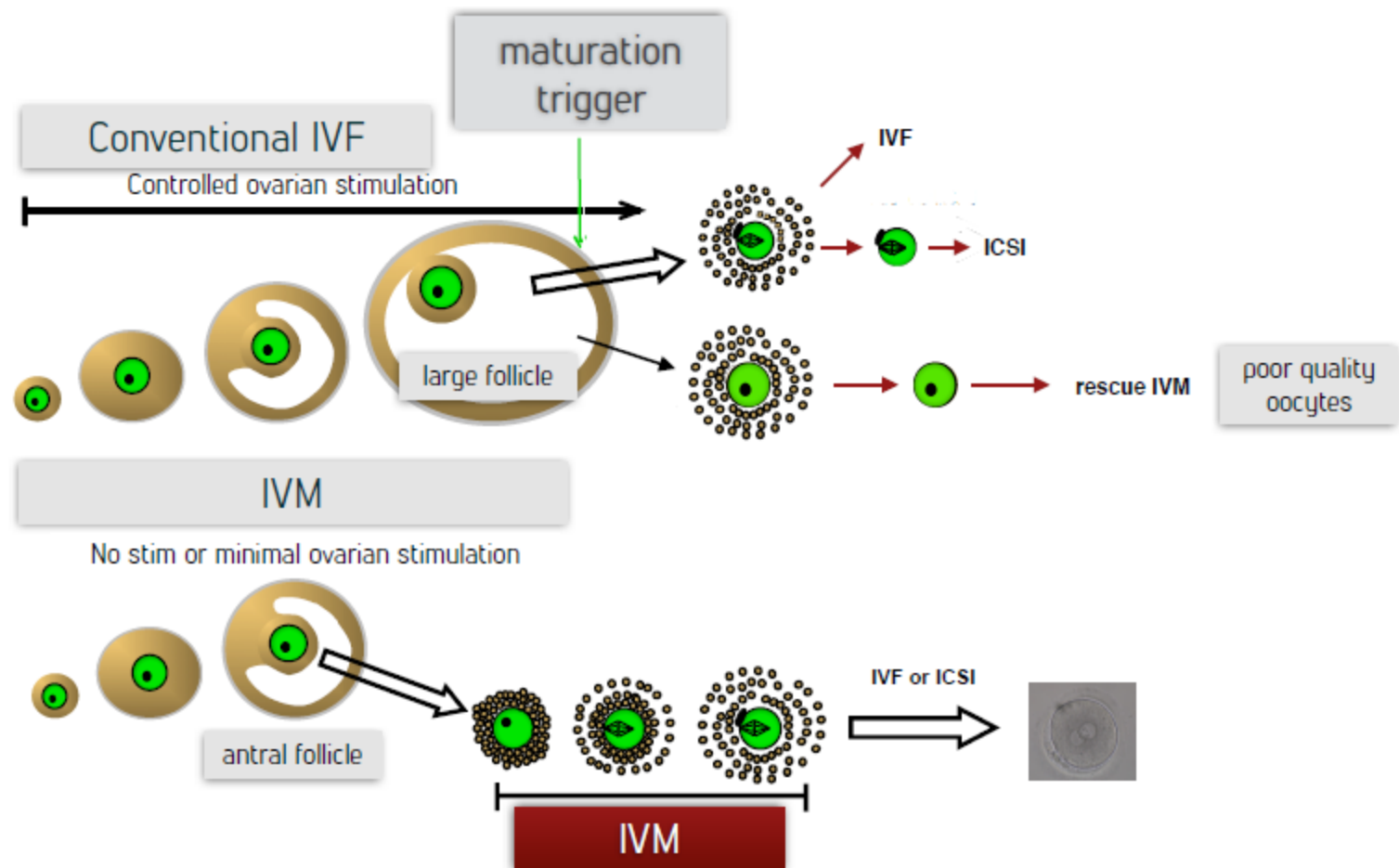
- De eicel
- De zaadcel
- ICSI
- Cultuur
- Embryo transfer
- Embryo selectie
- Cryopreservatie

In vitro maturatie van eicellen

- Standaard ovariële stimulatie voor IVF:
Risico op OHSS (ovarieel hyperstimulatie syndroom)
- IVM
 - Geen of zeer milde stimulatie
 - Geen ovulatie trigger
 - OPU van immature eicellen uit antrale follikels
 - In vitro maturatie tot MII
- Belangrijkste doelgroepen
 - PCOS
 - Oncofertiliteit



IVM



adapted from Thompson and Gilchrist, 2011

- IVM: beperkte toepassing
 - Lagere zwangerschapscijfers in de literatuur
 - Vragen omtrent de veiligheid
- Uiteenlopende procedures
- Onderzoek tot optimalisatie van de IVM procedure
 - Klinisch: voorbereiding patiënt, procedure OPU
 - IVF labo: optimalisatie maturatiefase (medium, duur, O₂ gehalte)
- Actueel: hogere graad maturatie, fertilisatie, zwangerschappen

UZ Brussel: 35,4% (cumulatieve) evolutieve zwangerschappen

200 gezonde kinderen

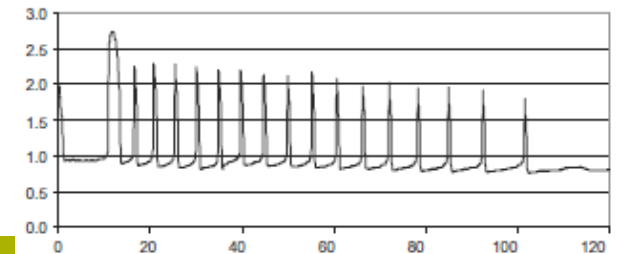


- Onderzoek UZ Brussel: optimalisatie IVM
 - Pre-maturatie cultuur (PMC): behoud nucleair arrest
 - Langer bewaren van de cumulus-eicel connectie/communicatie
 - Betere synchronisatie nucleaire en cytoplasmatische maturatie
- ***Sanchez et al. (HR 32, 2017):***
 - Hogere maturatiegraad na PMC: 70% ipv 49%
 - Meer embryo's van goede kwaliteit
 - Onderzoek naar veiligheid: epigenetische aspecten, aneuploidie
 - Research fase: eicellen van vrijwilligers
 - 'Klinische' studie in UZ Brussel in 2018
 - Follow-up van de kinderen

- Doorbraak IVM?

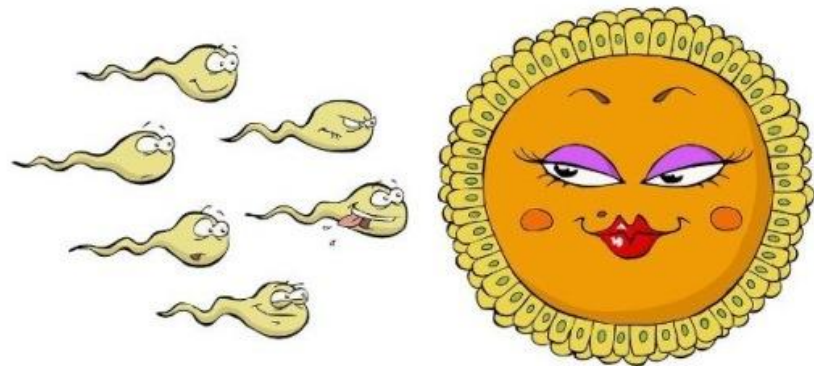
Geassisteerde eicelactivatie (AOA)

- Na ICSI:
 - 1-3% cycli met gefaalde fertilisatie
 - Cycli met lage fertilisatie (<20%)
- Oorzaak: eicel- of zaadcelgebonden
- Zaadcelgebonden defect in eicelactivatiemechanisme
- Tijdens de bevruchting stelt de zaadcel het proteïne fosfolipase C zeta (PLCz) vrij → opheffing MII arrest
- Afwezigheid of afwijkingen mbt PLCz → afwezige of abnormale Ca vrijstelling uit het ER van de eicel → ontbreken van normale calcium oscillaties → gefaalde fertilisatie



Geassisteerde eicelactivatie (AOA)

- CRG – UZ Brussel
 - Ionomycine procedure
 - Patiëntenpopulaties:
 - ❖ Gefaalde fertilisatie na ICSI
 - ❖ <20% fertilisatie na ICSI
 - ❖ Globozoöspermie



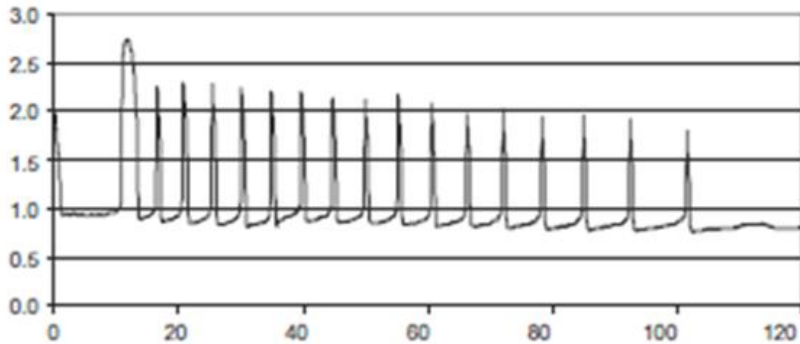
Geassisteerde eicelactivatie (AOA)

- Methoden:
 - Elektrische, mechanische of **chemische** stimulatie
 - Chemische stimulatie: dmv calcium ionofoor
 - ❖ Ionomycine
 - ❖ Calcimycine (A23187)
 - Procedure ionomycine UZ Brussel
 - ❖ Injectie van de zaadcel + CaCl_2
 - ❖ 30 min na ICSI: blootstelling van eikel aan ionomycine ged 10 min
 - ❖ 30 min later: nieuwe blootstelling ged 10 min
 - Commerciële CultActive (A23187): minder effectief dan ionomycine
- Review ***Vanden Meerschaut et al, RBM 2014***

Geassisteerde eicelactivatie (AOA)

- Onderzoek AOA UZ Gent
- Diagnostische MOAT (mouse oocyte activation test)
 - Eicel- of zaadcelgebonden oorzaak
 - 41% patiënten met gefaalde of lage fertilisatie hebben baat bij AOA
 - Meer gerichte klinische toepassing van AOA
- Diagnostische MOCA (mouse oocyte calcium analysis)
 - Analyse calcium pieken in muizeneicellen
- Diagnostische HOCA (human oocyte calcium analysis)
 - Analyse calcium pieken in humane eicellen na IVM

Geassisteerde eicelactivatie (AOA)

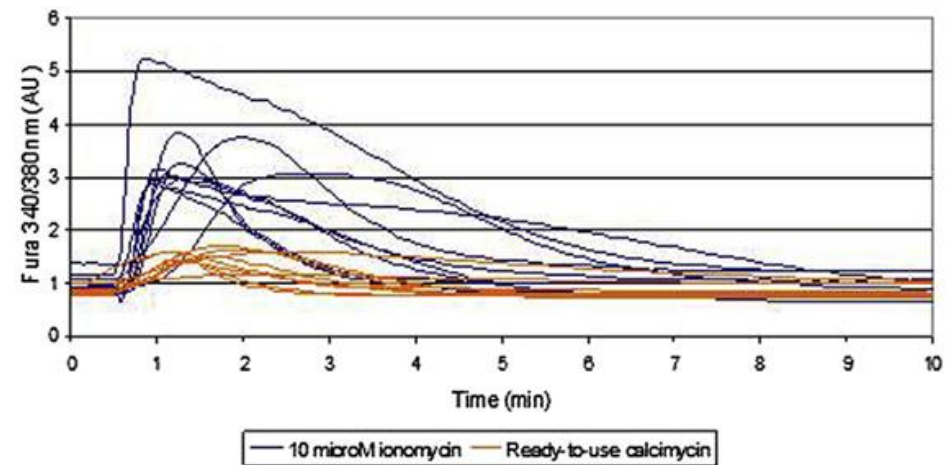


Normal activation with
Ca oscillations

Single Ca peak after
assisted activation

B

Calcium respons in human oocytes



Geassisteerde eicelactivatie (AOA)

- Ganse reeks publikaties (96 refs in review 2014)
- Succes in fertilisatie en zwangerschappen is erg variabel
 - Tussen patientenpopulaties
 - Tussen individuen binnen eenzelfde populatie
 - Variaties in procedure (techniek, concentratie, duur van blootstelling,...)
- Vragen over de veiligheid van deze chemische procedure
→ experimentele techniek
- Follow up gezondheid van kinderen na eicelactivatie is zeer beperkt



Geassisteerde eicelactivatie (AOA)

- ***Vanden Meerschaut et al, RBM 2014***
 - 21 kinderen
- ***Mateizel et al (submitted) UZ Brussel***
 - 237 cycli
 - 74 zwangerschappen
 - 31 eenlingen + 8 tweelingen
- Geruststellende resultaten, maar kleine reeksen
- Geen data over veiligheid op langere termijn

Geassisteerde eicelactivatie (AOA)

- Commercieel CultActive (calcimycine A23187)
- Toepassing igv slechte embryokwaliteit in vorige poging(en)
Ebner et al, HR 2015
- Multicenter studie
 - Ptn met arrest, vertraagde ontwikkeling, geen blastocystvorming
 - Significant verhoogde implantatie, zwangerschappen en 'live birth rate'
- CRG - UZ Brussel
 - Patiënten met herhaalde slechte embryokwaliteit
 - Sibling eicel studie



Cytoplasma transfer

- Verminderde eikelkwaliteit bij hogere leeftijd
- Injectie van cytoplasma van fertiele donoreicellen
 - Proteïnes, mRNAs, mitochondriën, andere componenten
- Geboorte van gezonde kinderen

Barritt et al. (HR 2001)
- Veiligheid?
 - Mix van genetisch materiaal (3 individuen)
 - Epigenetische defecten?
- Verboden door FDA

Mitochondria replacement therapy (MRT)

- Voor vrouwen met mitochondriale aandoeningen
- Twee procedures:
 - MST: maternal spindle transfer
transfer van de spindle van recipient eicel naar donoreicel waarin de spindle verwijderd werd
 - PNT: pronuclei transfer
transfer van de pronuclei van de recipient zygote naar de donor zygote waarin de PN verwijderd werden
- Toegestaan in UK sinds Dec 2016 ('three-parent IVF')
 - Strikte voorwaarden
 - Beperkt tot enkele IVF centra
- Verboden door FDA

Innovatieve of additionele technieken

Op niveau van:

- De eicel
- De zaadcel
- ICSI
- Cultuur
- Embryo transfer
- Embryo selectie
- Cryopreservatie

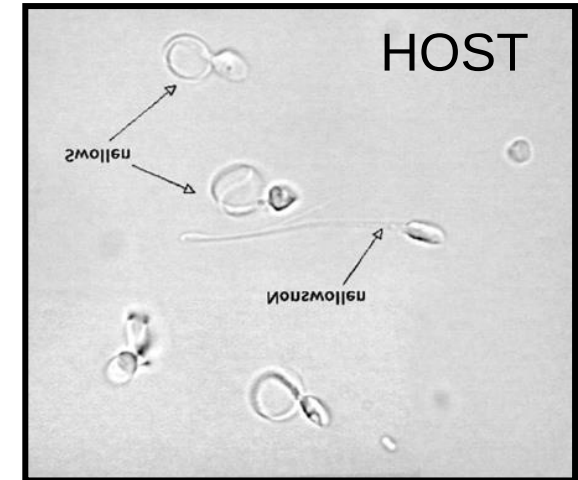
Selectie van levende immotiele zaadcellen

- 1-2% van de ICSI cycli: uitsluitend immotiele zaadcellen
 - Testisbiopten
 - Ejaculaten met extreme OAT of ultrastructurele afwijkingen
- Onderscheid levende en dode zaadcellen voor ICSI
- Verschillende methodes ontwikkeld
- Review *Ortega et al, HR Update 2011 UZ Brussel*



Selectie van levende immotiele zaadcellen

- Mechanische procedure: jaren '90
 - Mechanical touch technique (MTT) 2003
- Fysiologische procedure:
 - Hypo-osmotic swelling test (HOST) 1984
- Elektrische procedure:
 - Laser-assisted immotile sperm selection (LAISS) 2004
- Chemische procedure:
 - Fosfodiesterase inhibitoren (PTX pentoxifylline) 1983
 - PTX, cafeïne, theofylline
 - SpermMobil: commercieel theofylline (Gynemed)



Selectie van levende immotiele zaadcellen

- SpermMobil *Ebner et al. (2012)*
 - ❖ Eenvoudige procedure
 - ❖ 10 µl druppel met zaadcellen + 3µl SpermMobil
 - ❖ Beweeglijkheid binnen de 10 min (indien levend)
 - ❖ Behoud motiliteit gedurende max 1 uur
- Aspireren geactiveerde zaadcellen + wassen in sperm buffer + ICSI
- Validatie SpermMobil procedure in **UZ Brussel**:
 - ❖ Geen negatieve impact van het produkt op fertilisatie, embryo kwaliteit, implantatie
 - ❖ Significante reductie in zoektijd motiele zaadcellen
 - ❖ Efficiënter dan andere technieken
- Onderzoek gezondheid kinderen?

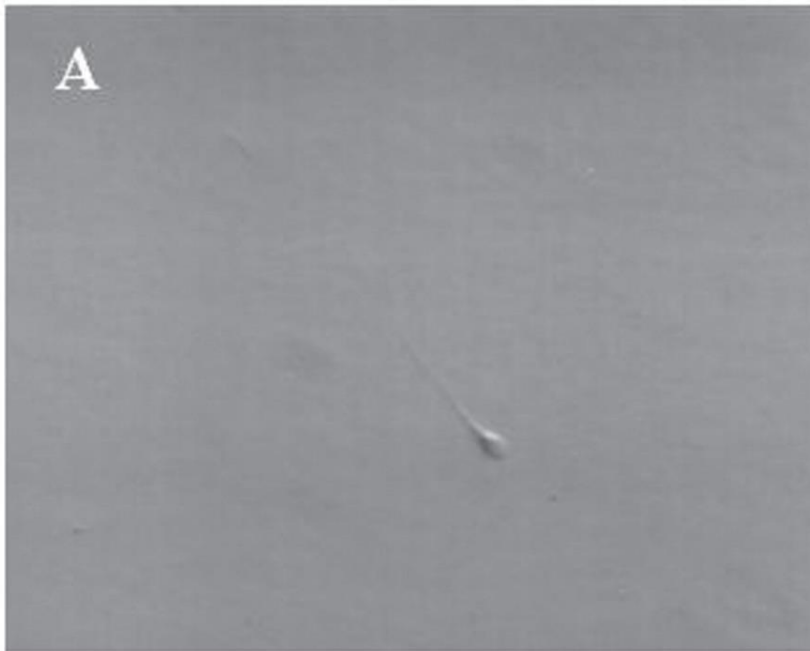
Innovatieve of additionele technieken

Op niveau van:

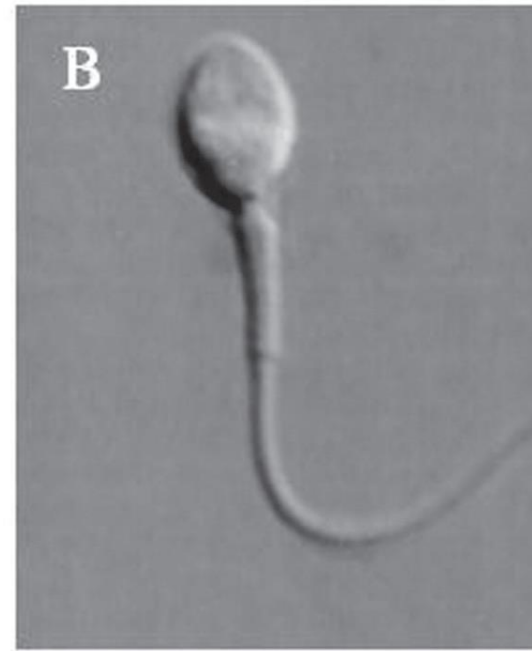
- De eicel
- De zaadcel
- ICSI
- Cultuur
- Embryo transfer
- Embryo selectie
- Cryopreservatie

IMSI

- IMSI = Intracytoplasmic Morphologically-selected Sperm Injection



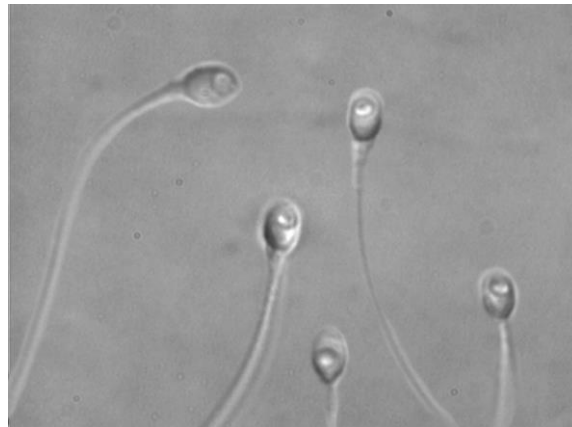
ICSI 400x



IMSI 1500x
Digitaal tot 6600x

- Rationale
 - Selectie of zaadcellen met normale nucleï verhoogt de zwangerschapskans

Bartoov et al. (New Engl J Med, 2001)
 - Negatieve selectie van zaadcellen met grote nucleaire vacuolen



- Literatuurgegevens

- Tijdrovende procedure
- Dure technologie
- Target populatie?
- Toegepast in verschillende populaties
 - ❖ OAT
 - ❖ Herhaald implantatie falen
- Maar:
 - Grote vacuolen zijn zichtbaar bij 400x vergroting

UZ Brussel

De Vos et al., HR 28 (2013)

- Prospective randomized sibling-oocyte study (ICSI versus ICSI + IMSI)
- Male-factor infertility (>0.1 M sperm/ml)
- 350 cycles included
- MSOME analysis (200 spermatozoa/sample)

IMSI in UZ Brussel

- No difference in fertilization rate and embryo quality
- ET of morphologically-best embryo(s) (IMSI or ICSI or mixed)
- One or two embryos
- No difference in clinical outcome
- IMSI no longer performed in UZ Brussel

- Reviews en meta-analyses

Setti et al. 2013; De Vos et al 2013; Boitrelle et al. 2013

- Contradictorische gegevens
- Believers en non-believers
- Target populatie niet gedefiniëerd
- Gebrek aan RCTs
- Geen evidentie voor superioriteit van IMSI tov ICSI

- PICSI = Physiological ICSI
- Hyaluronic acid (HA)
 - Belangrijke component van de extracellulaire matrix van de cumulus oophorus
 - 'Mature' zaadcellen: HA receptoren op hun plasmamembraan
 - 'Mature' zaadcellen binden aan HA
- Sterke correlatie tussen HA binding and normale morfologie van de zaadcel
- HA = fysiologische selectie van mature, morfologisch normale zaadcellen

Huszar 2007

PICSI

- PICSI schalen zijn commercieel verkrijgbaar (Origio)
- Plastiek cultuurschalen met spots van HA op de bodem
- Mature, normale zaadcellen binden op de spots met HA
- Oppikken van deze zaadcellen voor ICSI



- Schaarse literatuurgegevens
- Geen RCTs
- Zeer beperkte toepassing



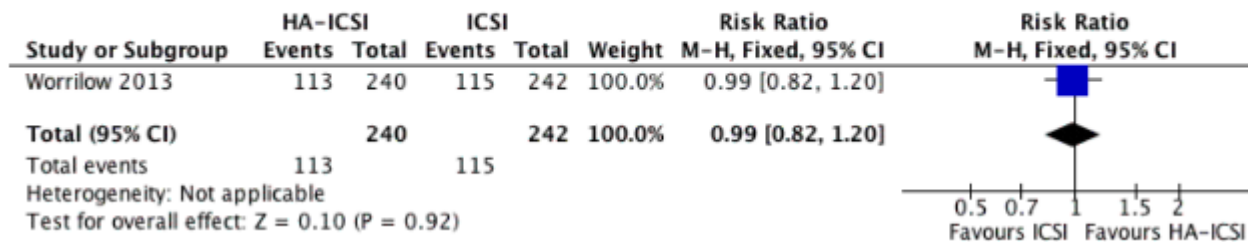
**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

Advanced sperm selection techniques for assisted reproduction (Review)

McDowell S, Kroon B, Ford E, Hook Y, Glujovsky D, Yazdani A

Figure 4. Forest plot of comparison. Hyaluronan sperm selection (HA-ICSI) versus ICSI, outcome: I.I Clinical pregnancy per woman randomly assigned.



Innovatieve of additionele technieken

Op niveau van:

- De eicel
- De zaadcel
- ICSI
- **Cultuur**
- Embryo transfer
- Embryo selectie
- Cryopreservatie

Cultuurmedia

- Eenvoudige enkelvoudige zelfbereide media



- Commerciële sequentiële media ('Back to nature')

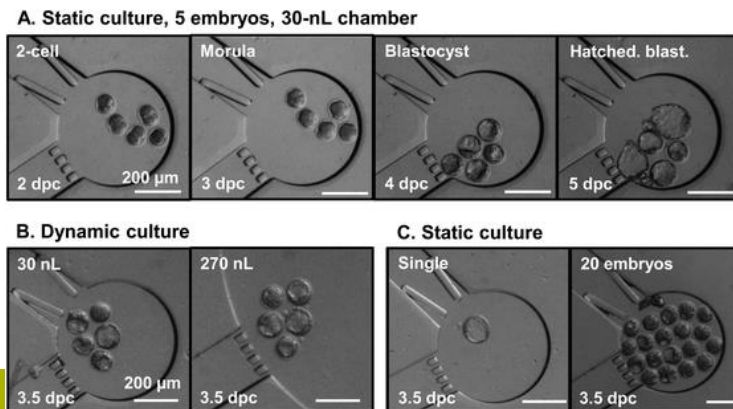


- Commerciële single media ('Let the embryo choose')

- Welke componenten? (groeifactoren, vitamines, hormonen,...)
- Welke concentraties?
- Pleidooi voor meer openheid door de industrie!

Type cultuur

- Individueel of in groep
- Klassieke vs benchtop vs time lapse incubatoren
- Statische cultuur vs dynamische cultuur ('microfluidics'):
 - Circulatie/continue toevoer van nutriënten en afvoer van metabolieten
 - Meer fysiologisch
 - Toegepast in regeneratieve geneeskunde
 - Onderzoek embryocultuur maar klinische toepassing blijft uit



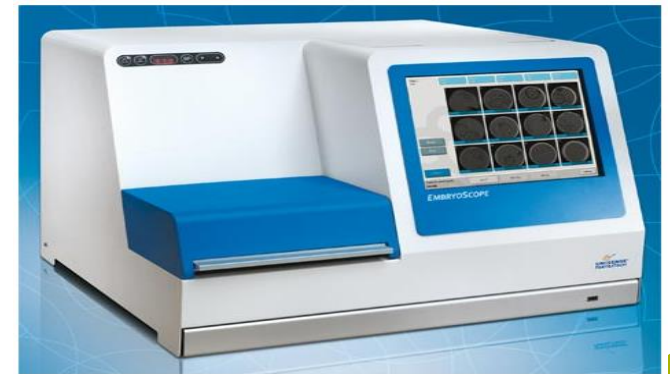
Time lapse

- Karakteristieken

- Beelden embryo ontwikkeling elke 10 tot 30 min
- Exacte tijdstippen van celdelingen
- Accurate embryo-ontwikkeling
 - Synchronie celdelingen
 - Detectie multinucleatie
- Onverstoorde cultuur in een stabiele omgeving (temperatuur en gassamenstelling)
- Flexibel tijdstip voor embryo scoring buiten het labo

Time lapse

- **Vitrolife** → Primo Vision
 - Embryoscope
- **Merck-Serono** → Eeva
- **Esco** → Miri
- **Merck** → Geri



Time lapse

- Eerste studie in de mens

Payne et al. 1997

- Eerste klinische toepassingen

Wong et al. 2010; Mesequer et al. 2011

- Opstellen van algorithmes om embryoviabiliteit te voorspellen

- Blastocystvorming (Eeva) *Wong et al. 2010*
- Implantation (Embryoscope) *Mesequer et al. 2011*

- Doel niet bereikt ('confounding' factoren)

Time lapse

- De technologie heeft ontegensprekelijk voordelen
 - Kennis van embryo ontwikkeling
 - Research doeleinden
- Multicenter studie: hogere zwangerschapscijfers
 - +20% per eicel OPU
 - +15% per embryo transfer

Meseguer et al., FS 2012

- RCTs?
- Voldoende evidentie?

Time lapse

- Systematic review

Human Reproduction Update, Vol.20, No.5 pp. 617–631, 2014

Advanced Access publication on June 2, 2014 doi:10.1093/humupd/dmu023

human
reproduction
update

Clinical outcomes following selection of human preimplantation embryos with time-lapse monitoring: a systematic review

Daniel J. Kaser and Catherine Racowsky*

3.4 Time-lapse imaging

Kaser and Racowski (HR Update 2014)

- Database search: 251 studies
- 13 geschikt voor analyse
- Verschillen in
 - ❖ Gebruikte parameters
 - ❖ Definitie van normale en abnormale tijdsintervallen
- Slechts één studie toonde een hogere klinische zwangerschapskans met TL
- Gebrek aan robuuste prospectieve studies met klinische uitkomst
- **Conclusion:**
Onvoldoende hoge-kwaliteit evidentie voor het gebruik van TL in routine IVF praktijk

Time lapse

Cochrane Database of Systematic Reviews

Time-lapse systems for embryo incubation and assessment in assisted reproduction

 Comment  Review  Intervention

[Sarah Armstrong](#) , [Nicola Arroll](#), [Lynsey M Cree](#), [Vanessa Jordan](#), [Cindy Farquhar](#)

First published: 27 February 2015

- ***Armstrong et al. 2015***
- Database search: 33 papers
- Slechts 3 bruikbare studies (RCT) voor meta-analyse (994 couples)
- Conclusie: onvoldoende evidentie voor een voordeel van TL op klinische zwangerschappen en 'live birth rate'

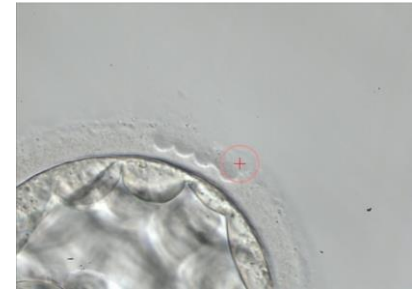
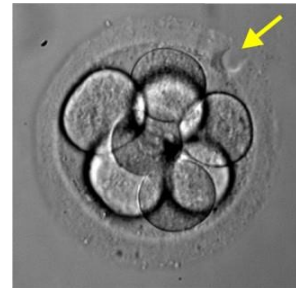
Innovatieve of additionele technieken

Op niveau van:

- De eicel
- De zaadcel
- ICSI
- Cultuur
- **Embryo transfer**
- Embryo selectie
- Cryopreservatie

Assisted hatching

- Principe: openen of verdunnen van de ZP om de implantatie te bevorderen
- Toegepast sinds 1992
- Rationale?
 - Dikke ZP
 - Zona 'hardening' igv verlengde cultuur (?) of na invriezen
 - Probleem zona 'thinning' bij onvoldoende lysine productie door TE
- Methodes
 - Mechanisch
 - Chemisch (zure Tyrode)
 - Elektrisch (laser)



Assisted hatching

- Systematic review and meta-analysis (*Martins et al, HR Update 2011*)
 - 33 studies, 5507 patiënten
 - Trend tot hogere klinische zwangerschappen
 - Grote heterogeniteit in AH methodes en patiëntenpopulaties
 - Geen effect in een niet-geselecteerde populatie of populatie van patiënten met lage prognosis
 - Onvoldoende evidentie voor hogere 'live birth rate'
 - ASRM/ESHRE: algemene toepassing wordt niet geadviseerd
- *Carney et al. 2013*: geen hogere 'take-home baby rate'
- Toegepast bij herhaald implantatiefalen (RIF), op vraag van de arts in UZ Brussel
- "Baat het niet, het schaadt ook niet"

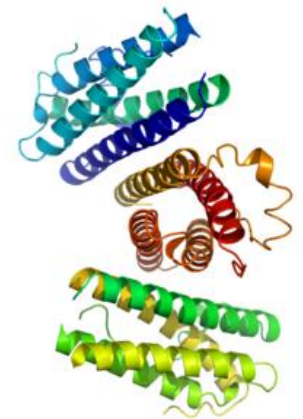
Innovatieve of additionele technieken

Op niveau van:

- De eicel
- De zaadcel
- ICSI
- Cultuur
- Embryo transfer
- Embryo selectie
- Cryopreservatie

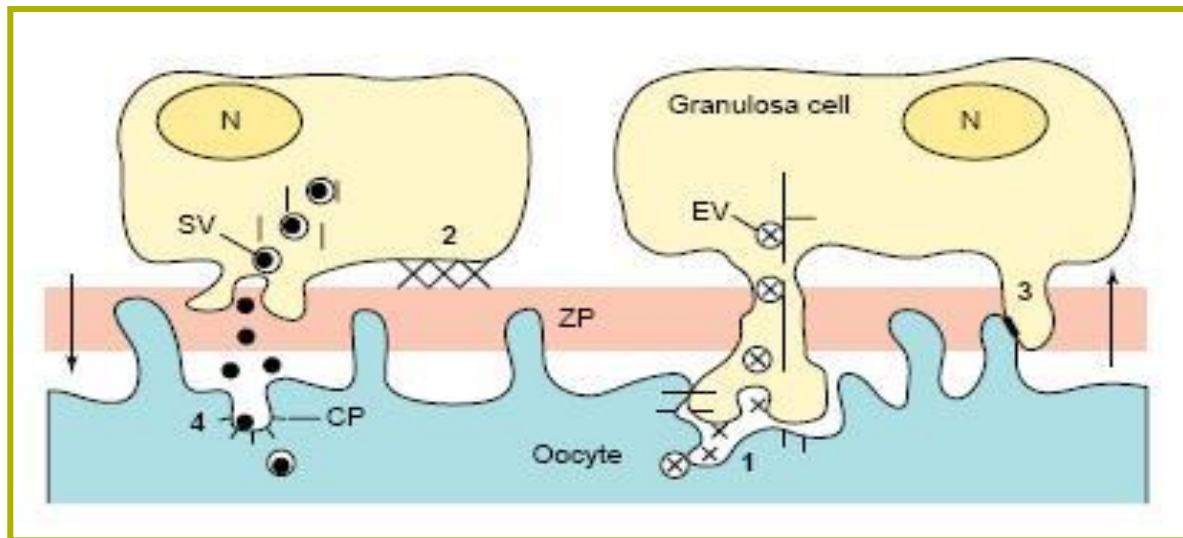
Embryoselectie: niet-invasieve testen

- Standaard: morfologische evaluatie
- Op zoek naar additionele predictieve parameters (in combinatie met morfologie)
 - Time lapse
 - Analyse van follikelvochten (vb G-CSF)
 - Gen expressie in cumuluscellen (transcriptomics)
 - Onderzoek van 'spent' cultuurmedium
 - ❖ Proteomics (vb HLA-G)
 - ❖ Metabolomics: opname nutriënten en secretie metabolieten
 - ❖ MiRNAs secretion by blastocysts
- RCTs?



Genexpressie in cumulus cellen

- Oocyte competence determines embryo potential
- Close dialogue between oocyte and CC
- Gene expression in cumulus cells may be related to oocyte competence, and embryo competence



Genexpressie in cumulus cellen

- Marker of oocyte competence
- Predictor of fertilization and embryo quality
McKenzie et al. 2004; Cillo et al. 2007; Van Montfoort et al. 2008
- Correlation with pregnancy
Hamel et al. 2008, 2010; Assou et al. 2008; Adriaenssens et al. 2010
- Different gene combinations by different groups



Genexpressie in cumulus cellen

- Research in **UZ Brussel** door FOBI team (olv Johan Smitz)
- Case control study
- Embryo transfer on day 3
- Study group: embryo ranking based on
 - ❖ Gene expression in CC
 - ❖ Embryo morphology day 3

Control group: embryo selection based on

- ❖ Embryo morphology day 3
- ❖ Embryo morphology on day 5
- Promising results
- RCT running

Genexpressie in cumulus cellen

- Resultaten

Innovatieve of additionele technieken

Op niveau van:

- De eicel
- De zaadcel
- ICSI
- Cultuur
- Embryo transfer
- Embryo selectie
- Cryopreservatie

Opslag van menselijk lichaamsmateriaal

UZ Brussel

Oude situatie



Nieuwe situatie sinds 2014



Cryo van zaadcellen

- Dampfase vriezen → gecontroleerd vriezen
- Slow freezing → vitrificatie
 - *Isachenko et al*: vitrificatie van zaadcellen?
geen echte vitrificatie, maar ultrarapid cooling
 - Vitrificatie wel mogelijk voor individuele zaadcellen
- Focus op cryoprotectant-free ultrarapid freezing
- Slow freezing **UZ Brussel**
 - Ejaculaten
 - Testissuspensies van volwassenen
 - Prepubertair testisweefsel (oncofertiliteit)



Cryo van eicellen

- Vitrificatie >>>> slow freezing
- Voldoende evidentie op basis van literatuur
- Indicaties:
 - Egg bank donatie
 - Fertiliteitspreservatie (onco, leeftijd)
 - Afwezigheid van zaadcellen voor injectie
 - Limiterende wetgeving
- **UZ Brussel** eicelvitricatie sinds 2009
 - 80-90% overleving
 - Gesloten rietjes (CBS)
 - Studie: gesloten vs open vitrificatie (*De Munck et al. 2016*)
 - Bewaring in **vloeibare** stikstof

Cryo van eicellen

- Veiligheid van eicelvitricatie?
- PhD onderzoek Neelke De Munck

Cryobiology. 2017 Oct;78:119-127. doi: 10.1016/j.cryobiol.2017.07.009. Epub 2017 Aug 1.

Safety and efficiency of oocyte vitrification.

De Munck N¹, Vajta G².

- Follow up onderzoek kinderen na eicel VIT:
 - UZ Brussel
 - Start studie in 2018

Cryo van embryo's en blastocysten

- Vitrificatie >> slow freezing voor embryo's
- Vitrificatie >>>> slow freezing voor blastocysten
- Introductie in **UZ Brussel**
 - In 2008 voor blastocysten
 - In 2010 voor embryo's
- PhD onderzoek Lisbet Van Landuyt
- Veiligheid: neonatale na VIT ET = verse ET

Hum Reprod. 2016 Jul;31(7):1610-20. doi: 10.1093/humrep/dew103. Epub 2016 May 10.

Neonatal health including congenital malformation risk of 1072 children born after vitrified embryo transfer.

Belva F¹, Bonduelle M², Roelants M³, Verheyen G⁴, Van Landuyt L⁴.

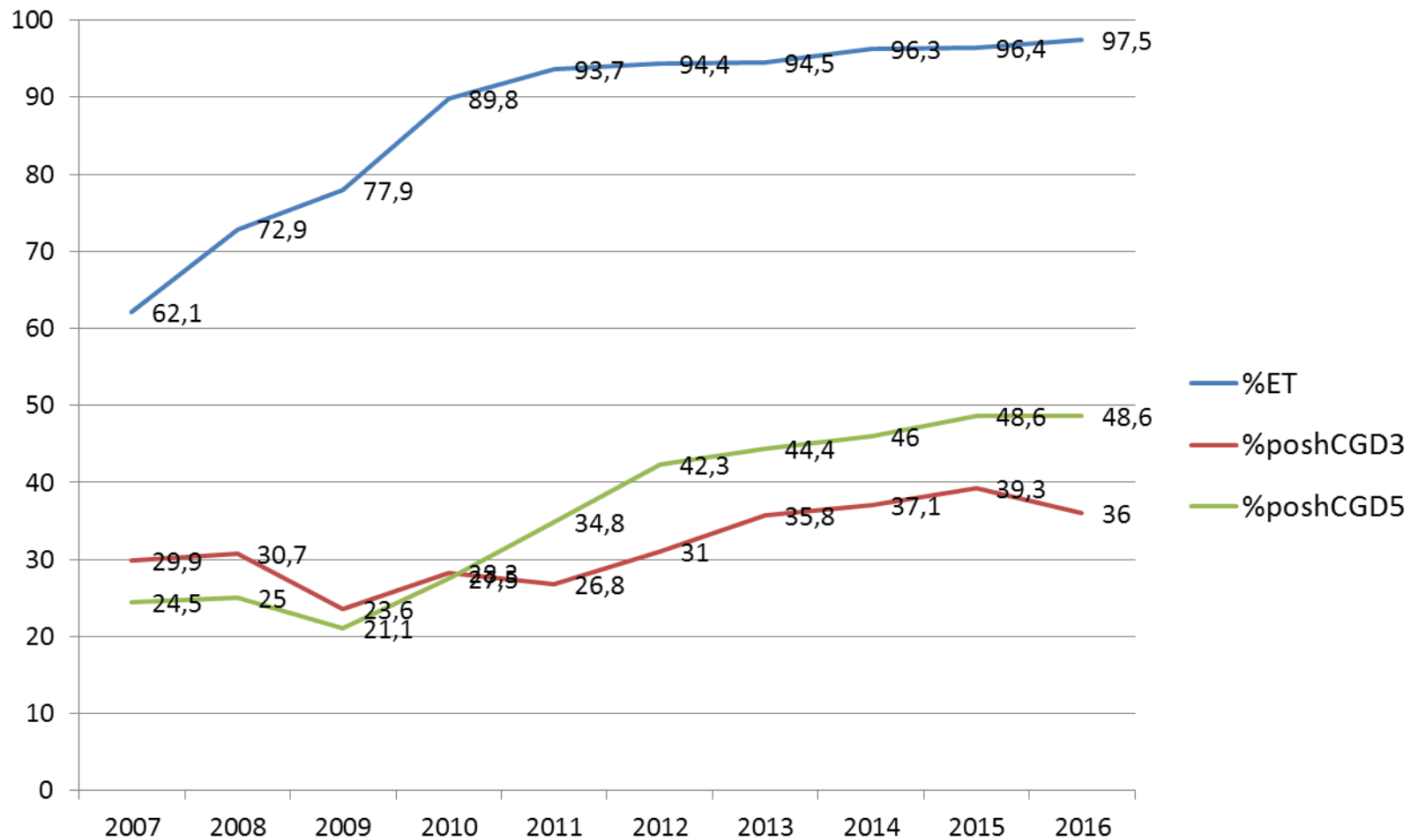
UZ Brussel: vitrification vs slow freezing Day 3

Survival rates of slowly frozen and vitrified day 3 embryos							
		N cells damaged					
	N thawed embryos	0	1	2	3	4	Total survived
SLOW	7664	3007 39.2%	760 9.9%	512 6.7%	409 5.3%	247 3.2%	4935 64.4%
VIT	1827	1416 77.5%	139 7.6%	90 4.9%	48 2.6%	36 2.0%	1723 94.3%

UZ Brussel: vitrification vs slow freezing Day 5-6

Blastocysts	VIT day 5 (n=363)	Slow day 5 (n=109)
Embryo transfer/embryo thawed	81.6% (462/566)	15.1% (56/370)
Transfer rate /cycle	94.7% (344/363)	34.9% (38/109)
Mean n Es per ET	1.3	1.5
Pos hCG per transfer	28.2% (97/344)	23.7% (9/38)
Clin pregnancy rate per transfer	20.8% (70/344) 9 unknown	13.2% (5/38)
Clin pregnancy rate per warming cycle	19.8% (70/363) 9 unknown	4.6% (5/109)
IR/ embryo transferred	17.3% (80/462) 9 unknown	8.9% (5/56)
IR/ embryo warmed	14.1% (80/566) 9 unknown	1.4% (5/370)

Data UZ Brussel FRET



Vitrificatie in UZ Brussel



Blastocyst collaps

- Positive effect of artificial shrinkage (collapse) before vitrification

Vanderzwalmen et al. 2002

- Shrinkage of blastocyst cavity (by needle, laser, pipetting)
 - ❖ Faster penetration of the CPA
 - ❖ Better exposure to the CPA
 - ❖ Faster dehydration

Laser collaps



Blastocyst collapse

- Application in **UZ Brussel**
(RCT)

Van Landuyt et al. 2015

human
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Embryology*

A prospective randomized controlled trial investigating the effect of artificial shrinkage (collapse) on the implantation potential of vitrified blastocysts

L. Van Landuyt*, N. Polyzos, N. De Munck, C. Blockeel, H. Van de Velde, and G. Verheyen

	No collapse	Collapse	P value
Warming cycles	69	69	
Embryos warmed	93	85	
Survived	85 (91%)	85 (100%)	0.007
Embryos per ET	1.2	1.2	
Clinical pregnancies	21 (31%)	26 (38%)	0.437
Implantation rate per warmed embryo	24 (26%)	32 (38%)	0.089

Fertiliteitspreservatie in UZ Brussel

- Zaadcellen (slow freezing)
- Prepubertair testisweefsel (slow freezing)
- Eicellen (VIT)
 - Na OPU in gestimuleerde cyclus
 - Na OPU in IVM cyclus
 - Na ex vivo IVM (uit ovarieel weefsel)
- Ovarieel weefsel (slow freezing)
- Embryo's en blastocysten (VIT)

Conclusies

- Basis IVF = standaard
- Technische innovaties/additionele technieken
 - Vaak introductie zonder adekwate preliminaire research
 - Vaak kostelijk, wie betaalt?
 - Doeltreffendheid en evidentie: vaak onduidelijk
 - Doelgroep?
 - Veiligheid:
 - ❖ Neonatale uitkomst
 - ❖ Korte en lange termijn follow up van kinderen
- Gevaar voor commercialisatie van IVF
- Correcte informatie/counselling van patiënten

Conclusies

- Opgelet voor hypes!
 - IMSI
 - PGS
 - Metabolomics
 - Time lapse
 - ...

