

# IVM IN VITRO MATURATIE

Versie 1.0

Verantwoording

NVOG

# Inhoudsopgave

|   |          |
|---|----------|
| <b><u>Standpunt In Vitro Maturatie</u></b> .....          | <b>1</b> |
| <b><u>Toelichting</u></b> .....                           | <b>2</b> |
| <u>Inleiding</u> .....                                    | 2        |
| <u>Wat is IVM?</u> .....                                  | 2        |
| <u>Achtergrondinformatie en literatuuroverzicht</u> ..... | 2        |
| <u>Risicoanalyse</u> .....                                | 3        |
| <u>Nadelen van het verbieden van IVM</u> .....            | 4        |
| <u>Beschouwing en aanbevelingen</u> .....                 | 4        |
| <u>Referenties</u> .....                                  | 5        |
| <b><u>Tabellen</u></b> .....                              | <b>6</b> |
| <u>Tabel 1</u> .....                                      | 6        |
| <u>Tabel 2</u> .....                                      | 6        |
| <u>Tabel 3</u> .....                                      | 6        |
| <b><u>Colofon</u></b> .....                               | <b>7</b> |
| <b><u>Disclaimer</u></b> .....                            | <b>8</b> |

# Standpunt In Vitro Maturatie

In vitro maturatie (IVM) is een relatief nieuwe vorm van kunstmatige voortplantingstechniek die nog nauwelijks in Nederland is toegepast, maar waarmee in andere Westerse landen al meer ervaring is opgedaan. Bij deze methode worden onrijpe eicellen middels punctie uit kleine antrale follikels van de eierstokken verkregen en in het laboratorium tot rijping gebracht voordat zij worden bevrucht middels IVF of ICSI. De vrouw hoeft hierbij geen hormonale stimulatie van de ovaria te ondergaan, waardoor de behandeling patiëntvriendelijk, goedkoop en veilig kan zijn. Het risico van ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS) wordt geheel vermeden. IVM is daarmee met name geschikt voor patiënten die een toegenomen risico op OHSS hebben, zoals patiënten met het polycysteus ovarium syndroom (PCOS). De efficiëntie van IVM was in de jaren '90 van de vorige eeuw erg laag, maar is in de laatste 5-10 jaar sterk verbeterd. In een overzicht van een aantal studies waren oöcytmaturatie, fertilisatie en embryodeling gemiddeld 65%, 70% en 80% respectievelijk (Picton 2002). De klinische uitkomsten van een aantal IVM-studies bij PCOS-patiënten laat een zwangerschapspercentage/embryotransfer zien van rond de 27%. Het percentage levendgeboortes per punctie nadert een gemiddelde van 20% (Jurema 2006). Naar schatting zijn tot op heden ruim 1100 kinderen geboren na IVM.

Op theoretische gronden en op grond van ervaring met diermodellen zou IVM geassocieerd kunnen worden met het optreden van afwijkingen bij het nageslacht door verstoring van genetic imprinting. Uit diermodellen is gebleken dat in vitro productie van embryo's geassocieerd is met het large offspring syndrome. Het is niet aannemelijk dat hierbij de IVM-procedure de belangrijkste of enige oorzakelijke factor is. Onder andere spelen ook een verlenging van de periode waarin gameten en embryo's in vitro worden gehouden en de samenstelling van het kweekmedium een rol (Holm 1996; Young 1998; van Wagtendonk-de Leeuw 2000). Het is niet bekend of verstoring van het proces van genetic imprinting in humane setting kan leiden tot het large offspring syndrome. In de gepubliceerde follow-up van ruim 300 IVM-kinderen zijn geen aanwijzingen te vinden in de richting van een toename van geboortegewichten, hogere incidentie van congenitale afwijkingen of ontwikkelingsstoornissen. Echter de gerapporteerde groepen zijn nog relatief klein en de duur van de follow-up beperkt tot hoogstens tweejarige leeftijd (Jurema 2006; Söderström-Anttila 2006; Buckett 2007). Naar aanleiding van de beschikbare gegevens over IVM adviseert de beroepsgroep deze artificiële voortplantingstechniek in Nederland toe te staan, maar vooralsnog alleen in het kader van een goedgekeurd wetenschappelijk onderzoeksprotocol. In dit protocol behoort te zijn voorzien in een adequate follow-up van de kinderen geboren na IVM. Voorts wordt voor de follow-up gegevens aanbevolen aansluiting te zoeken bij een internationaal registratiesysteem, zodra dit voorhanden komt.

# Toelichting

## Inleiding

Aanleiding voor dit standpunt is een projectaanvraag bij het CCMO betreffende een observationele studie van IVM met follow-up van de kinderen. De CCMO maar ook het ministerie van VWS achtten het wenselijk eerst de beroepsgroep hierover te consulteren. Het bestuur van de NVOG heeft staatssecretaris van VWS dr. M. Bussemaker toegezegd met een gefundeerd standpunt te komen dat zowel door de NVOG als de Vereniging van klinische embryologen (KLEM) kan worden gedragen. De inhoud van het huidige advies kan dan ook worden gezien als een verdere verkenning en verdieping van de vraagstukken rond IVM naar aanleiding van het eerder ingenomen standpunt van de KLEM.

## Wat is IVM?

IVM is een relatief nieuwe vorm van kunstmatige voortplantingstechniek die nog nauwelijks in Nederland is toegepast, maar waarmee in andere Westerse landen al meer ervaring is opgedaan. Bij deze methode worden onrijpe eicellen middels punctie uit kleine antrale follikels van de eierstokken verkregen en in het laboratorium tot rijping gebracht voordat zij worden bevrucht. De vrouw hoeft hierbij geen hormonale stimulatie van de ovaria te ondergaan. IVM is in eerste instantie ontwikkeld om IVF veiliger en eenvoudiger te maken voor vrouwen met het polycysteus ovarium syndroom, die een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van het ovarieel hysterstimulatiesyndroom (OHSS). Nadien zijn de indicaties verruimd naar andere vormen van subfertiliteit zoals onbegrepen subfertiliteit en mannelijke factor. Recent is het ook toegepast bij vrouwen met een oncologische aandoening die voorafgaand aan hun oncologische behandeling een IVM procedure ondergingen om hun fertiliteit op termijn te behouden. IVM is dus in opzet eenvoudiger en goedkoper dan de klassieke IVF. Bovendien wordt het risico van OHSS geheel vermeden.

## Achtergrondinformatie en literatuuroverzicht

Dierexperimenteel onderzoek en ook humaan onderzoek naar IVM heeft reeds vanaf ver in de vorige eeuw plaatsgevonden. De eerste zwangerschappen met gebruik van immature oöcyten dateren van 1983 (Veeck 1983), maar deze eicellen waren geoogst na ovariële hyperstimulatie tijdens een klassieke IVF behandeling. In 1991 verscheen de eerste publicatie van een zwangerschap na IVM in de natuurlijk cyclus (Cha 1991). Inmiddels zijn naar schatting meer dan 1000 kinderen wereldwijd geboren na IVM behandeling (m.n. in Canada en Scandinavische landen). Bij IVM worden immature (metaphase I) oöcyten gepuncteerd uit laat antrale follikels van ongeveer 5-12 mm. Deze oöcyten worden in een periode van ongeveer 30 uur in speciaal medium in vitro gematureerd tot metaphase II en vervolgens bevrucht middels ICSI of (soms) IVF. Voor uitgebreider achtergrondinformatie zijn de reviews Trounson (2001) en Jurema en Nogueira (2006) aanbevelenswaardig. *Voordelen van IVM*

Het grote voordeel van de behandeling is dat meerdere oöcyten worden verkregen zonder dat hiervoor ovariële hyperstimulatie nodig is. Dit maakt de behandeling patiëntvriendelijker. Zo wordt ook het risico van OHSS vermeden en zijn de kosten van IVM per cyclus lager dan van IVF. Ernstig OHSS komt tot in 2% van de IVF-behandelingen voor, met name bij PCO-patiënten. Gevolgen van ernstig OHSS kunnen zijn: ascites, pleuravocht, dyspnoe, orgaanfalen en diep veneuze trombose of longembolie. Ook sterfte ten gevolge van OHSS is bekend. Het OHSS wordt behandeld met onder andere ziekenhuisopname, intraveneuze vochttoediening, tromboseprofylaxe en ascitesdrainage (NVOG-richtlijn nr. 11). PCO-patiënten met een groot aantal antrale follikels zijn bij uitstek kandidaat voor IVM. Andere mogelijke indicaties zijn vrouwen met een eerder of dreigend OHSS (escape IVM). Daarnaast valt te denken aan paren met subfertiliteit op basis van ernstige mannelijke factor of bij eiceldonatie.

### *Nadelen van IVM*

Als nadelen vallen aan te merken: de ovum pickup is technisch lastiger en mogelijk belastender, de efficiëntie van IVM is voornamelijk lager dan van IVF, er is een toename van laboratoriumwerk en de veiligheid van IVM staat nog ter discussie.

### *Resultaten van IVM*

De efficiëntie van IVM was in de jaren '90 van de vorige eeuw erg laag, maar is in de laatste 5-10 jaar sterk verbeterd. Een overzicht van een aantal studies vindt u in Tabel 1 (Picton 2002). In deze studies waren oöcytmaturatie, fertilisatie en embryodeling gemiddeld 65%, 70% en 80% respectievelijk. De klinische uitkomsten van een aantal IVM-studies bij PCO-patiënten zijn samengevat in Tabel 2 (Jurema 2006). Vrijwel alle onderzoeksgroepen passen, onafhankelijk van semenkwaliteit, ICSI toe. Op enkele uitschieters na ligt het zwangerschapspercentage/embryotransfer bij de meeste studies rond de 27%. Het percentage levendgeboortes per cyclus nadert een gemiddelde van 20%. Het betreft hierbij in het algemeen het aantal

cycli waarin een ovum pickup plaatsvond. Het gemiddeld aantal teruggeplaatste embryo's was vaak hoger dan in Nederland gebruikelijk. Het abortuspercentage is opvallend hoog. Mogelijk is dit verklaarbaar door het verhoogde abortusrisico bij PCOS (Buckett Fertil. Steril. 2007)

Naar schatting zijn tot op heden honderden kinderen wereldwijd na IVM geboren (Jurema 2006). In een inventarisatie van de firma Medicult kwam men zelfs tot een totaal aantal van ruim 1100 kinderen, waarvan 320 in Europa, 125 in Amerika en een ruim 650 in Azië. Een centrale registratie en follow-up ontbreken tot op heden, maar initiatieven in die richting worden zichtbaar. De follow-up van meer dan 300 kinderen is bekend en samengevat in Tabel 3 (Jurema 2006). Zwangerschapsduur en geboortegewichten zijn normaal. Het totaal aantal congenitale afwijkingen bedraagt ongeveer 3%. Bij een minderheid van de kinderen is er een langduriger follow-up beschikbaar, waarbij de neurologische ontwikkeling normaal was op tweejarige leeftijd (Söderström-Anttila 2006). In een zeer recente studie zijn 55 IVM-kinderen, 217 IVF-kinderen en 160 ICSI-kinderen vergeleken met gematchte controles na spontane conceptie. De follow-up was 12 maanden. Het relatief risico voor aangeboren afwijkingen was 1.42, 1.21 en 1.69 voor IVM, IVF en ICSI respectievelijk (allen niet significant). De auteurs concluderen dat er een mogelijke associatie is tussen kunstmatige voortplantingstechnieken en congenitale afwijkingen, maar dat IVM hierin niet verschilt van IVF en ICSI. Buiten het feit dat meerlingen en sectio caesarea vaker voorkwamen, was er na geen van de voortplantingstechnieken een toename van het aantal obstetrische complicaties (Buckett Obstet Gynecol. 2007).

#### *Embryologisch perspectief IVM*

Het manipuleren en kweken van humane embryo's en gameten in vitro is altijd en nog steeds omgeven geweest met zorg over de risico's voor het nageslacht. Nochtans hebben de vele studies die gedaan zijn naar de gezondheid van kinderen na IVF, ICSI en cryopreservatie van embryo's geen andere aanwijzingen opgeleverd, dan dat het gemiddelde geboortegewicht van de kinderen mogelijk iets verlaagd is (Koudstaal 2000) Deze studies zijn voornamelijk gebaseerd op IVF en ICSI procedures waarbij de embryo's vanaf het oöcyt-stadium tot en met dag 3 in vitro zijn gekweekt. Wel zijn er in recente jaren meldingen geweest van een toegenomen incidentie van zeldzame aandoeningen zoals bijvoorbeeld Beckwith-Wiedemann syndroom, waarbij opnieuw vragen rezen over een mogelijke relatie met verstoorde genetic imprinting bij in vitro procedures (Gosden 2003).

Het in vitro kweken en/of manipuleren van gameten en embryo's van landbouwhuisdieren (schaap en rund) is geassocieerd met het zogenaamde large offspring syndrome (LOS); waarbij na een verlengde dracht kalveren en lammeren met een sterk verhoogd geboortegewicht ter wereld komen. Dit is tevens geassocieerd met baringsproblemen en toegenomen morbiditeit en mortaliteit van de kalveren en lammeren (Young 1998, van Wagtendonk-de Leeuw 2000). Een verklaring voor LOS wordt ook hier gezocht in een verstrend effect van de in vitro omstandigheden op genetische imprinting waardoor afwijkingen ontstaan in de expressie van genen van maternale en/of paternale oorsprong die de groei van foetus en placenta reguleren en op elkaar afstemmen (van Wagtendonk-de Leeuw 2000, Young 2001). In vitro maturatie (IVM) procedures maken vrijwel altijd deel uit van de in vitro embryo-productie (IVP) systemen bij landbouwhuisdieren. (Young 1998) Dit suggereert een mogelijke relatie tussen IVM en LOS. Echter de IVP systemen voor landbouwhuisdieren zijn veel complexer en langduriger (tot 8 dagen in vitro kweek) dan die normaliter voor humane gameten en embryo's worden toegepast.

Van Wagtendonk-de Leeuw e.a. (2000) hebben in een grote studie bij het rund laten zien, dat wanneer IVM/IVF plaatsvindt met gebruik van semi-gedefinieerde media i.p.v. serum-houdende media het percentage kalveren met LOS wordt verlaagd. Uit dezelfde studie blijkt ook dat geboortegewichten van kalveren na superovulatie, flushen van embryo's en embryotransfer naar een recipiënt rund significant zijn toegenomen ten opzichte van kalveren na artificiële inseminatie. Echter Holm e.a. (1996) komen na experimenten met oöcyten en embryo's van het schaap tot de conclusie, dat IVM condities embryonale en foetale ontwikkeling compromitteren onafhankelijk van het feit of de embryo's daarna in vivo (terugplaatsing in schapenoviduct) of in vitro worden gekweekt tot ET. Een probleem met al deze studies is dat een IVF-controlegroep ontbreekt. Het is op dit moment dan ook niet met zekerheid te zeggen tijdens welke fase in vitro (maturatie, fertilisatie of doorkweken tot ET) LOS bij landbouwhuisdieren wordt veroorzaakt.

Het effect van de condities waaronder pre-implantatie embryo's worden gekweekt op de expressie van groei regulerende imprinted genen (H19, IGF-2, IGF-1 receptor), werd bestudeerd in muis en rund (Koshla 2001, Lazarri 2002). Deze studies laten zien, dat componenten als aminozuren, ammoniumionen en serum de expressie van deze genen en de embryonale en foetale ontwikkeling kunnen verstoren. Wij hebben noch humane, noch dierexperimentele studies kunnen vinden die het effect van IVM kweekcondities op dergelijke genen beschrijft.

## **Risicoanalyse**

Voordat een beslissing kan worden genomen om IVM in Nederland als behandeling (al dan niet binnen het kader van goedgekeurd onderzoek) toe te staan dienen de risico's te worden geanalyseerd. Hierbij kunnen de risico's worden onderverdeeld in risico's voor de vrouw die de IVM behandeling ondergaat en risico's voor het kind dat mogelijk geboren wordt uit een IVM-zwangerschap. Ook dienen de nadelen van het verbieden van IVM in Nederland in ogenschouw genomen te worden. *Risico's IVM voor de vrouw*

Bij IVM vindt een ovum pick-up plaats door aspiratie uit kleine antrale follikels. Deze punctie kent net als bij IVF risico's van pijn, bloeding en infectie. In het algemeen wordt gesteld dat een IVM-punctie technisch lastiger is en langer duurt, waardoor hier mogelijk sprake is van een toegenomen risico ten opzichte van een IVF-punctie. In een studie naar pijnperceptie tijdens IVM-puncties blijkt de procedure voor patiënten minder pijnlijk dan verwacht en acceptabel (Hildebrandt 2001). Vergelijkende gegevens hierover zijn in de literatuur niet voorhanden.

#### *Risico's IVM voor het kind*

Wanneer IVM wordt uitgevoerd zou er een verhoogd risico kunnen bestaan op aangeboren afwijkingen of ontwikkelingsstoornissen. Theoretisch zouden deze afwijkingen kunnen worden veroorzaakt door het gebruik van onrijpe eicellen of verstoring van het proces van genetic imprinting tijdens de maturatieperiode. In sommige grote landbouwhuisdieren is IVM geassocieerd met het "large offspring syndrome", zoals hierboven besproken in het literatuuroverzicht. Uit de dierstudies, die zijn gerefereerd in het dit literatuuroverzicht, kan niet worden geconcludeerd dat dit syndroom alleen een gevolg is van de IVM-procedure. Ook superovulatie, verlenging van de kweekperiode en de IVF-procedure kunnen als oorzakelijke factoren worden aangemerkt. Het is niet bekend of verstoring van het proces van genetic imprinting in humane setting kan leiden tot het large offspring syndrome. Er is beperkt onderzoek gedaan naar de korte- en lange termijn gezondheid van kinderen geboren na IVM, zoals reeds besproken in het literatuuroverzicht en samengevat in de tabel van Tabel 3. Gerapporteerde geboortegewichten van IVM-kinderen liggen in de normale range, waarmee er tot nu toe geen duidelijke aanwijzing is voor aanwezigheid van het large offspring syndrome bij de mens. In de onderzoeken kwamen geen verschillen naar voren in de incidentie van aangeboren afwijkingen bij IVM-kinderen in vergelijking tot de incidentie in de algemene populatie. Aan de genoemde onderzoeken kleven echter een aantal bezwaren. In alle onderzoeken betrof het kleine groepen. De follow-up periode was in de meeste onderzoeken kort of incompleet. Slechts een enkele studie betreft de follow-up tot en met de leeftijd van twee jaar.

## **Nadelen van het verbieden van IVM**

IVM biedt de mogelijkheid de nadelen van hormonale ovariële hyperstimulatie te vermijden. Eén van de voornaamste risico's is het optreden van het ovarieel hyperstimulatie syndroom (OHSS). Door IVM niet toe te staan blijven bepaalde groepen patiënten met vruchtbaarheidsstoornissen bloot staan aan dit potentieel levensbedreigende gevaar. Daarnaast is een mogelijk negatief effect van ovariële hyperstimulatie op eicel en embryokwaliteit gesuggereerd (Baart 2007). Ook zijn mogelijke lange termijn gezondheidsrisico's van ovariële hyperstimulatie voor vrouwen nog niet geheel af te schrijven. Andere nadelen van verbieden van IVM voor de beroepsgroep zijn het ontstaan van een kennisachterstand en de onmogelijkheid wetenschappelijk onderzoek uit te voeren naar IVM. Alleen door wetenschappelijk onderzoek is het mogelijk de veiligheid voor de kinderen vast te stellen middels goede en langdurige follow-up en kan de plaats van IVM ten opzichte van IVF worden bepaald middels gerandomiseerde studies.

## **Beschouwing en aanbevelingen**

Op theoretische gronden en op grond van ervaring met diermodellen zou IVM geassocieerd kunnen worden met het optreden van afwijkingen bij het nageslacht door verstoring van genetic imprinting. Uit diermodellen is gebleken dat in vitro productie van embryo's geassocieerd is met het large offspring syndrome. Het is niet aannemelijk dat hierbij de IVM-procedure de belangrijkste of enige oorzakelijke factor is. Onder andere spelen ook een verlenging van de periode waarin gameten en embryo's in vitro worden gehouden en de samenstelling van het kweekmedium een rol. Het is niet bekend of verstoring van het proces van genetic imprinting in humane setting kan leiden tot het large offspring syndrome. In de gepubliceerde follow-up van enkele honderden IVM-kinderen zijn geen aanwijzingen te vinden in de richting van een toename van geboortegewichten, hogere incidentie van congenitale afwijkingen of ontwikkelingsstoornissen. Echter de gerapporteerde groepen zijn nog relatief klein en de duur van de follow-up beperkt tot hoogstens twee-jarige leeftijd. Naar aanleiding van de beschikbare gegevens over IVM adviseren de beroepsgroep deze artificiële voortplantingstechniek in Nederland toe te staan, maar vooralsnog alleen in het kader van een wetenschappelijk onderzoeksprotocol. In dit protocol behoort te zijn voorzien in een adequate follow-up van de kinderen geboren na IVM. Voorts bevelen wij aan voor de follow-up gegevens aansluiting te zoeken bij een

internationaal registratiesysteem, zodra dit voorhanden komt.

## Referenties

1. Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ, Van Opstal D, Beckers NG, Verhoeff A, Macklon NS, Fauser BC. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2007 Apr;22(4):980-8. Epub 2007 Jan 4.
2. Buckett WM, Chian RC, Dean NL, Sylvestre C, Holzer HE, Tan SL. Pregnancy loss in pregnancies conceived after in vitro oocyte maturation, conventional in vitro fertilization, and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2007 Sep 26; [Epub ahead of print]
3. Buckett WM, Chian RC, Holzer H, Dean N, Usher R, Tan SL. Obstetric outcomes and congenital abnormalities after in vitro maturation, in vitro fertilization, and intracytoplasmic sperm injection. *Obstet Gynecol*. 2007 Oct;110(4):885-91.
4. Cha KY, Koo JJ, Ko JJ, Choi DH, Han SY, Yoon TK. Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program. *Fertil Steril*. 1991 Jan;55(1):109-13.
5. Gosden R, Trasler J, Lucifero D, Faddy M. Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology. *Lancet*. 2003 Jun 7;361(9373):1975-7. Review.
6. Hildebrandt NB, Host E, Mikkelsen AL. Pain experience during transvaginal aspiration of immature oocytes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001 Nov;80(11):1043-5.
7. Holm P, Walker SK and Seamark RF. Embryo quality, duration of gestation and birth weight in sheep after transfer of in vitro matured and in vitro fertilized zygotes cultured in vitro or in vivo. *J. Reprod Fertil* (1996) 107: 175 - 181.
8. Jurema MW, Nogueira D. In vitro maturation of human oocytes for assisted reproduction. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5):1277-91.
9. Khosla S, Dean W, Brown D et al. Culture of preimplantation embryos affects foetal development and the expression of imprinted genes. *Biol Reprod* (2001) 64: 918 - 926.
10. Koudstaal J, Braat DD, Bruinse HW et al. Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Human Reprod* (2000) 15: 1819 - 1825.
11. Lazarri G, Wrenszkycki C, Herrmann et al. Cellular and molecular deviations in bovine in vitro produced embryos are related to the large offspring syndrome. *Biol Reprod* (2002) 67: 737 - 775.
12. Picton HM. Oocyte maturation in vitro. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2002 Jun;14(3):295-302.
13. Söderström-Anttila V, Salokorpi T, Pihlaja M, Serenius-Sirve S, Suikkari AM. Obstetric and perinatal outcome and preliminary results of development of children born after in vitro maturation of oocytes. *Hum Reprod*. 2006 Jun;21(6):1508-13.
14. Suikkari AM, Söderström-Anttila V. In-vitro maturation of eggs: is it really useful? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007 Feb;21(1):145-55.
15. Trounson A, Anderiesz C, Jones G. Maturation of human oocytes in vitro and their developmental competence. *Reproduction*. 2001 Jan;121(1):51-75.
16. Van Wagtendonk-de Leeuw AM, Mullaart E, de Roos APW, Merton JS et al. Effects of different reproduction techniques: AI, MOET or IVP, on health and welfare of bovine offspring. *Theriogenology* (2000) 53: 575 - 597.
17. Veeck LL, Wortham JW Jr, Witmyer J, Sandow BA, Acosta AA, Garcia JE, Jones GS, Jones HW Jr. Maturation and fertilization of morphologically immature human oocytes in a program of in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1983 May;39(5):594-602.
18. Young LE, Fernandes K, McEvoy et al. Epigenetic change in IGF2R is associated with fetal overgrowth after sheep embryo culture. *Nature genetics* (2001) 27: 153-154.
19. Young LE, Sinclair KD and Wolmut I. Large offspring syndrome in cattle and sheep. *Reviews of Reproduction* (1998) 3: 155 - 163.



# **Tabellen**

**Tabel 1**

**Tabel 2**

**Tabel 3**

# Colofon

Dit NVOG/KLEM standpunt is voorbereid door Dr. J.P. de Bruin, Dr. D. Consten, Dr. C.J.C.M. Hamilton, Dr. S. Repping, Dr. S.M. Weima (22-4-2008)

## Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentie op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: [info@nvog.nl](mailto:info@nvog.nl)).