

De stand van de voortplantingsgeneeskunde

Van slaapkamer naar laboratorium

BIOWETENSCHAPPEN EN MAATSCHAPPIJ KWARTAAL 3 2017



Van slaapkamer naar laboratorium

Dit cahier is een uitgave van Stichting Biowetenschappen en Maatschappij (BWM) en verschijnt vier maal per jaar. Elk nummer is geheel gewijd aan een thema uit de levenswetenschappen, speciaal met het oog op de maatschappelijke gevolgen ervan.

Stichting BWM is ondergebracht bij ZonMw.

BESTUUR

Dr. J.J.E. van Everdingen
(voorzitter)
Prof. dr. W.P.M. Hoekstra
(penningmeester)
Dr. L.H.K. Defize
Prof. dr. J.T. van Dissel
Prof. dr. E. van Donk
Prof. dr. W.A. van Gool
Prof. dr. ir. F.P.M. Govers
Prof. dr. B.C.J. Hamel
Dr. M.A. van den Hoven
Prof. dr. C.L. Mummery

RAAD VAN ADVIES

Prof. dr. P. van Aken
Prof. dr. J. van den Broek
Prof. dr. J.P.M. Geraedts
Prof. dr. J.A. Knottnerus
Prof. dr. J. Osse
Prof. dr. E. Schroten

REDACTIE

Prof. dr. Ben Hamel
Dr. Mariëtte van den Hoven
Dr. Bernard Roelen
Ir. Rob Buiters

BUREAU

Drs. Rianne Blok
Monique Verheij

BEELDREDACTIE

B en U international picture
service, Amsterdam

VORMGEVING

Studio Bassa, Culemborg

DRUK

Drukkerij Tesink, Zutphen

INFORMATIE,

ABONNEMENTEN EN

BESTELLEN LOSSE NUMMERS

Informatie, abonnementen
en bestellen losse nummers
Stichting
Biowetenschappen en
Maatschappij
Laan van Nieuw
Oost-Indië 334
2593 CE Den Haag
telefoon: 070-34 95 402
e-mail: info@
biomaatschappij.nl
www.biomaatschappij.nl

© Stichting BWM

ISBN/EAN 978-90-73196-87-2

Stichting BWM heeft zich
ingespannen om alle
rechthebbenden van de
illustraties in deze uitgave
te achterhalen. Mocht u
desondanks menen rechten
te kunnen laten gelden, dan
verzoeken wij u vriendelijk
om contact met ons op te
nemen.



Inhoudsopgave

Voorwoord: IVF-pionier Bert Alberda	2	4 Waar gaan we heen?	59
1 Toen haperende voortplanting een ziekte werd	5	Geslachtscellen uit het laboratorium	59
Verminderde vruchtbaarheid	5	Knutselen aan de kiembaan: een ethische verkenning	64
Een historisch overzicht	11	BOX: Voortplanting in het recht	69
Psychosociale aspecten van onvruchtbaarheid	16	5 Op weg naar de perfecte mens	73
BOX: Uitgesteld ouderschap	20	Stromingen in de ethiek	73
BOX: Paren willen weten wat ze zélf kunnen doen	22	Ethische reflecties op de voortplantingsgeneeskunde	76
2 Gereedschap ter voortplanting	25	Epiloog: 'Superbaby' maakt nog geen haast	82
IVF en ICSI	25		
Hulp voor de eisprong	29		
Zoeken naar zaadcellen	32		
De voortplanting veiligstellen	36		
BOX: Voortplantingsmanipulatie: leren van de dierenarts	40		
3 Diagnostiek, screening en voorzorg	43		
Pre-implantatie genetische diagnostiek	43		
Niet-Invasieve Prenatale Test voor iedereen	48		
Zorg voor de zwangerschap vóór de bevruchting	52		
BOX: Voortplantingsgeneeskunde of Fertiliteitsindustrie?	56		

Voorwoord: De normaalste zaak

HET KRIJGEN van kinderen is niet alleen essentieel voor het voortbestaan van de mens; in het verleden was het krijgen van kinderen ook om sociale redenen erg belangrijk. In sommige landen is dat nog steeds zo. Is het bij ons tegenwoordig normaal als paren bewust kinderloos blijven, in het verleden stonden paren zonder kinderen lager in de rangorde in hun gemeenschap en was hun oudedagsvoorziening niet goed geregeld. Tegelijk stonden zelfs in de bijbel ook al behandelingen beschreven: draagmoederschap en gebruik van donorsperma. Omdat kunstmatige inseminatie toen niet mogelijk was, moest dat laatste via 'natuurlijke behandeling' plaatsvinden.

Met de introductie van in-vitro-fertilisatie (IVF) als behandeling van ongewenste kinderloosheid is de voortplanting inmiddels enorm gemedicaliseerd. In het begin was er veel weerstand tegen het werken met eicellen en sperma in het laboratorium. 'We speelden voor God', zo luidde de kritiek. Bovendien dacht men dat de 'reageerbuisbevruchting', zoals het in de volksmond was gaan heten, toch nooit zou lukken. De bioloog Professor Zeilmaker, destijds hoogleraar fysiologie en voortplanting aan het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam, probeerde omstreeks 1975 in Nederland een medestander te vinden om IVF bij de mens te gaan toepassen. Hij benaderde indertijd bijna alle academische ziekenhuizen, maar niemand wilde met hem in zee gaan, vooral omdat men niet in het succes van de behandeling geloofde.

Door een speling van het lot kwam ik als gynaecoloog-in-opleiding midden jaren zeventig

in contact met Zeilmaker. Niet wetend dat ik nog maar net aan de opleiding was begonnen vroeg hij ook mijn medewerking. Ik kreeg met enige moeite toestemming van mijn hoogleraar, waarop wij – zonder onderzoeksbudget – begonnen met de eerste experimenten. Professor Zeilmaker was toentertijd al een expert in IVF bij de muis. Veel medische literatuur, laat staan ervaring bij de mens was er niet; de eerste IVF-baby werd pas in 1978 geboren. De betrokken onderzoekers Edwards en Steptoe gaven in de eerste jaren ook maar weinig prijs over hun werkwijze. Toch lukte het ons vrij snel om onder experimentele omstandigheden bevruchtingen bij de mens te krijgen. Omdat we uit angst voor aangeboren afwijkingen aanvankelijk geen toestemming kregen om embryo's in de baarmoeder in te brengen, stopte het werk steeds bij die embryo's in het lab.

Na erg lang wachten kregen we begin jaren tachtig uiteindelijk toestemming om de embryo's ook terug te plaatsen. Na een aantal mislukkingen leidde dat na een half jaar tot de eerste doorgaande zwangerschap, wat in 1983 resulteerde in de geboorte van de eerste IVF-baby in Nederland. Op bijgaande foto poseer ik met deze Stefanie Li, tussen professor Zeilmaker en collega gynaecoloog Imprinetta van Gent; beiden zijn inmiddels overleden.

In de jaren tachtig bleef IVF een bijzonderheid en was het aantal behandelingen beperkt, mede omdat de eicellen nog via een relatief belastende laparoscopie (een kijkoperatie in de buik die onder narcose plaatsvond) uit de buik moesten wor-



Op 15 mei 1983 werd de eerste reageerbuisbaby van Nederland, Stefanie Hing Li, in het Dijkzigt ziekenhuis te Rotterdam geboren. 'De makers' v.l.n.r.: bioloog professor Zeilmaker en de gynaecologen Alberda en Van Gent.

den gehaald. Nadat in 1989 het ziekenfonds IVF ging vergoeden, is het aantal behandelingen snel gestegen. Nu is IVF bijna letterlijk 'de normaalste zaak van de wereld'. In sommige landen is het nog wel kostbaar, maar in Nederland zitten drie IVF-behandelingen in het basispakket, voor ongeveer tweeduizend euro, exclusief medicijnen.

Bij mijn pensioen in 2015 werd een afscheids-symposium georganiseerd: *'Van spannend experiment tot dagelijkse routine'*. Deze titel geeft precies aan hoe het staat met de IVF. Samen met stimuleren van de eisprong is IVF nu eigenlijk de enige zinvolle behandeling bij een onvervulde kinderwens. Was IVF vroeger alleen geïndiceerd bij afgesloten eileiders, tegenwoordig wordt het bij elke vorm van onvruchtbaarheid toegepast, ook als de oorzaak berust op een sperma-afwijking. In dit cahier worden ook de aanvullingen op de normale IVF beschreven, waarmee bijvoorbeeld ook mannen met slechte of zelfs afwezige zaadcellen

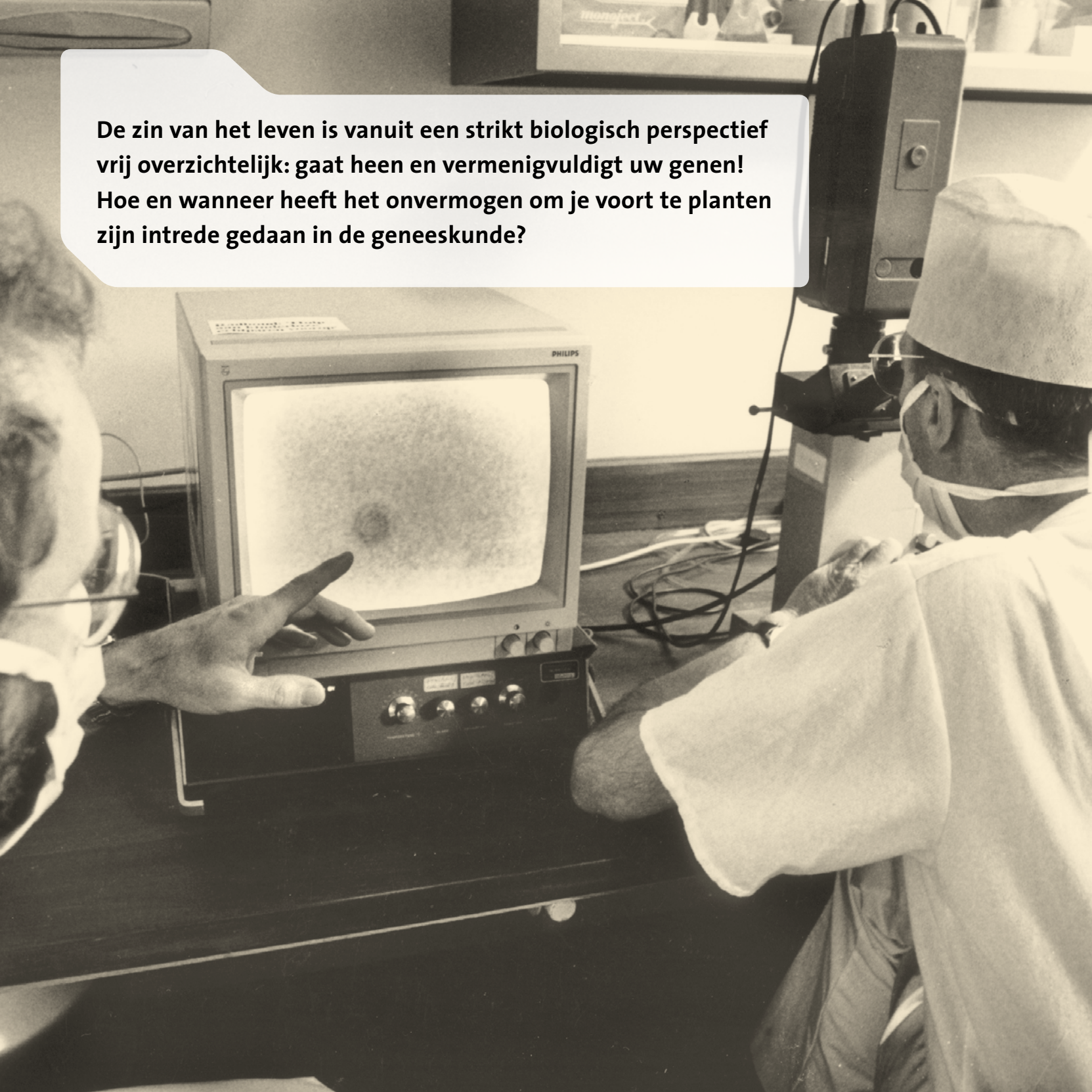
geholpen kunnen worden. Tegelijk worden ook de emotionele belasting, de toekomstperspectieven en de ethische kant van de zaak beschreven.

Het is ook mijn verwachting dat het mogelijk zal worden om eicellen en zaadcellen uit stamcellen te maken, zodat ook paren zonder geslachtscellen (biologisch) ouder kunnen worden. Ook zal het mogelijk worden embryo's genetisch aan te passen. Als dit gebeurt om erfelijke ziekten te voorkomen zal hiervoor waarschijnlijk wel toestemming worden gegeven. Als het gaat om embryo's te verbeteren – het scheppen van de ideale mens – stelt dit cahier daar terecht vraagtekens bij. Let wel: zowel het maken van geslachtscellen als het manipuleren van embryo's wordt nu al met succes bij dieren toegepast.

Dit cahier geeft al met al een mooi inzicht in de huidige situatie in de voortplantingsgeneeskunde, met medewerking van de huidige specialisten op dit terrein. Het geeft ook een idee over de toekomst van de geassisteerde voortplanting. U moet niet denken dat deze vernieuwingen er niet zullen komen. Ik heb aan den lijve ondervonden hoe men IVF vroeger als 'irreëel' bestempelde. Nu is het de gewoonste zaak van de wereld. Men zal nog verstoeld staan van wat er nog gaat komen. Misschien zal ongewenste kinderloosheid in de toekomst helemaal niet meer bestaan.

Dr. Bert Alberda, gynaecoloog

**De zin van het leven is vanuit een strikt biologisch perspectief
vrij overzichtelijk: gaat heen en vermenigvuldigt uw genen!
Hoe en wanneer heeft het onvermogen om je voort te planten
zijn intrede gedaan in de geneeskunde?**



Toen haperende voortplanting een ziekte werd

Onvruchtbaarheid wil zeggen dat er sprake is van absolute onmogelijkheid om kinderen te krijgen. Dit kan het geval zijn wanneer bij de man de teelballen er niet meer zijn, wat het gevolg kan zijn geweest van een operatie voor behandeling van kanker, of als gevolg van een ernstige verwonding. Ook zijn de teelballen soms bij geboorte afwezig.

Op een vergelijkbare manier leidt de afwezigheid van eierstokken of een baarmoeder natuurlijk ook tot onvruchtbaarheid bij de vrouw. Ook hier kan dat het gevolg zijn geweest van operaties bij een ernstige ziekte, maar vrouwelijke onvruchtbaarheid kan ook weer aangeboren zijn.

Absolute onvruchtbaarheid is relatief zeldzaam. Veel vaker hebben we te maken met verminderde vruchtbaarheid. In jargon: subfertiliteit.

Verminderde vruchtbaarheid

■ PROFESSOR NILS LAMBALK

OM TE begrijpen waardoor verminderde vruchtbaarheid kan worden veroorzaakt, moet je nagaan wat er nodig is voor normale vruchtbaarheid. Allereerst heb je voor de voortplanting natuurlijk een man en een vrouw nodig die regelmatig geslachtsgemeenschap hebben, wat neerkomt op twee of drie keer per week in de vruchtbare periode. Verder is het nodig dat bij de vrouw in één van haar twee eierstokken (ovaria) een rijp eitje is ontwikkeld dat uit een follikel (eiblaasje) 'springt': de eisprong of

ovulatie. Dat gebeurt doordat het hersenaanhangsel (de hypofyse) hormonen aanmaakt, zoals het follikelstimulerend hormoon FSH. De hersenen sturen dus de voortplanting aan.

De eisprong gebeurt ongeveer veertien dagen na het begin van de menstruatie. De vruchtbare periode begint daarmee zo ongeveer een paar dagen na het stoppen van de menstruatie tot het moment van de eisprong.

Een man moet een goede erectie en voldoende zaadcellen in zijn zaadlozing hebben om via de

Een kwart van de stellen die zwangerschap nastreven heeft te weinig seks

geslachtsgemeenschap de zaadcellen bij de baarmoedermond te kunnen lozen. De zaadcellen moeten na de seks ook bij het 'gesprongen' eitje kunnen komen. In principe treffen de zaadcellen een eitje dat in de eileiders op weg is naar de baarmoeder. Die eileiders pikken de eicel als het ware op en met behulp van golfbewegingen van trilhaartjes aan de binnenkant van de eileider transporteren ze het eitje naar de baarmoeder. Je hebt dus ook goed doorgankelijke eileiders nodig. Tijdens het transport wordt de eicel omringd door de zaadcellen waarvan er één de eicel binnendringt en haar bevrucht. Op dat moment ontstaat een embryo.

Vervolgens moet dit embryo zich innestelen in het slijmvlies van de baarmoeder: de implantatie. Het slijmvlies van de baarmoeder moet daartoe heel mooi worden opgebouwd onder invloed van de hormonen oestradiol en progesteron, gemaakt door de eierstokken (op hun beurt gestimuleerd door de hypofysehormonen).

Dus samengevat heb je voor goede vruchtbaarheid nodig: een man en vrouw die regelmatig probleemloze seks hebben, bij de vrouw een regelmatige eisprong, open eileiders, en een baarmoeder met goed slijmvlies, en bij de man voldoende, goed zwemmende zaadcellen. Bij verminderde vruchtbaarheid kan er met één of meer van deze benodigdheden iets mis zijn. Maar als het allemaal goed werkt, is de maandelijkse kans op een succesvolle zwangerschap ongeveer 20%. Van de vrouwen onder de 25 jaar die een kind proberen te krijgen is 80 % binnen een jaar zwanger. Boven de 35 jaar neemt dat percentage af tot rond de 50 %.

Verminderde vruchtbaarheid bij de vrouw

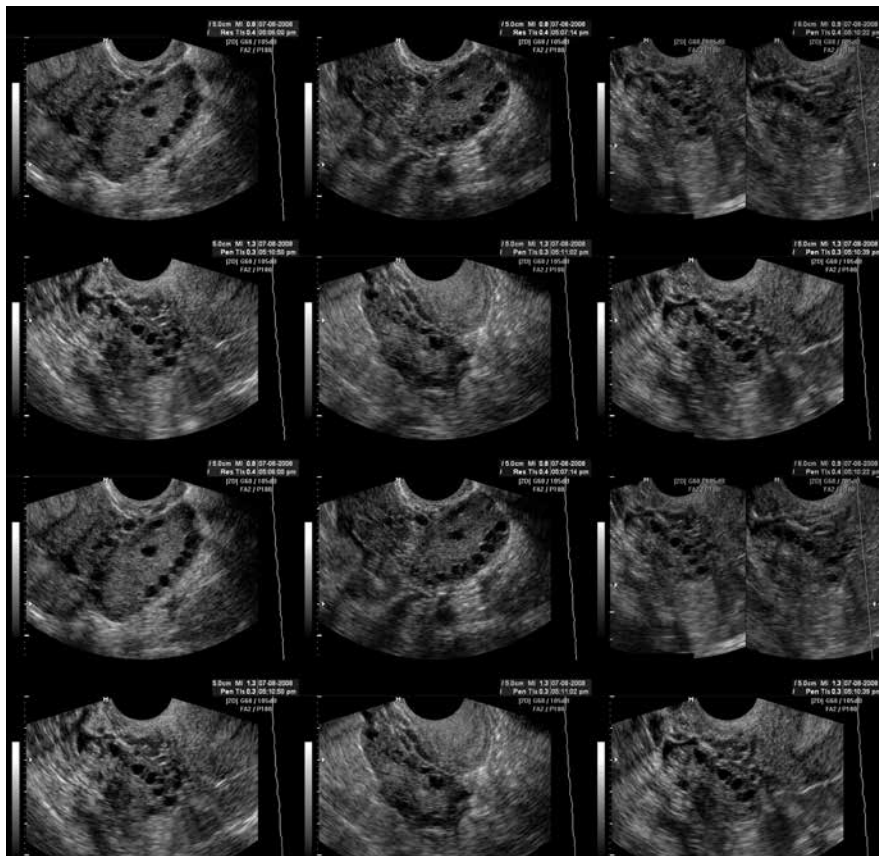
Normaal gesproken spreken we van verminderde vruchtbaarheid of subfertiliteit wanneer meer dan twaalf maanden onbeschermde seks niet tot een zwangerschap leidt. Het algemene beleid in de Nederlandse praktijk is om pas na die twaalf maanden nader onderzoek te doen. Dat geldt

niet voor vrouwen die nooit of heel onregelmatig menstrueren. Die ovuleren immers niet of minder vaak en dan is het logisch dat je niet binnen het jaar zwanger wordt. In dat geval is het beter om al eerder onderzoek in te zetten en een eventuele behandeling te starten.

Het onderzoek bij verminderde vruchtbaarheid loopt, eenvoudig gezegd, het hierboven genoemde lijstje van voorwaarden voor vruchtbaarheid af. Daarbij is de frequentie en de timing van seks een ten onrechte onderbelicht punt van aandacht. Per slot van rekening is seks een absolute basisvoorwaarde voor zwangerschap. Uit recent onderzoek bleek dat een kwart van de stellen die zwangerschap nastreven te weinig (minder dan vier keer per maand) seks hadden.

Bij vruchtbaarheidsonderzoek kan de arts via hormoononderzoek of met een echo kijken of de vrouw wel een eisprong heeft. Bij een maandelijkse menstruatie is er ook vrijwel altijd sprake van een maandelijkse ovulatie. Dat kan nog eens bevestigd worden door het bijhouden van een dagelijkse temperatuur curve. Na de eisprong gaat de lichaamstemperatuur onder invloed van hormonale veranderingen temperatuur eventjes gedurende ongeveer twee weken met ongeveer een halve graad omhoog. In het bloed is dan ook een stijging van de concentratie van het hormoon progesteron te meten.

Bij ongeveer een kwart van de stellen met onvruchtbaarheid blijkt er sprake van een probleem met de ovulatie. Meestal is de oorzaak gelegen in een gestoorde groei van de follikels. Dat zijn de blaasjes waar een eitje in rijpt. Er zijn vaak wel genoeg follikels, en ook de signalen uit het brein lijken in orde. Maar op een manier die we nog niet begrijpen, loopt het binnen de eierstokken niet goed. Met een echo zie je bij deze vrouwen vaak meer dan twaalf follikels op één ovarium, die niet doorgroeien. Verder hebben deze vrouwen meetbaar teveel mannelijk hormoon in hun bloed,



Op dit echobeeld zijn meerdere zwarte vochtblaasjes op een 'polycysteuze' eierstok te zien.

wat ook zichtbaar kan worden door overmatige beharing. Tenslotte hebben ze niet vaak of nooit menstruaties. Deze aandoening wordt het polycysteus-ovariumsyndroom (PCOS) genoemd, en komt bij circa 1 op de 20 vrouwen voor.

In andere, zeldzamere, gevallen is het uitblijven van de menstruatie het gevolg van onvoldoende aansturing vanuit de hersenen. Met name de concentratie van het follikelstimulerend hormoon FSH is dan heel laag. Dat kan ontstaan bij eetstoornissen zoals anorexia nervosa, maar ook door 'gewoon' teveel gewichtsverlies. Ook bij extreme inspanning door (top)sport, of bij stress kan de hormoonbalans verstoord raken. Omgekeerd kan ook extreem overgewicht verstoring van de cyclus veroorzaken.

Tenslotte kan de menstruatie wegblijven doordat de eicelvoorraad op is. Wanneer dit vóór het veertigste levensjaar van de vrouw is, spreek je van te vroege overgang.

Bij ongeveer één op de tien koppels met verminderde vruchtbaarheid zit het probleem in beperkte doorgankelijkheid van de eileiders of onvoldoende beweeglijkheid van de eileiders. Daardoor worden de eitjes niet 'opgepikt'. Vaak zijn ontstekingen als gevolg van seksueel overdraagbare aandoeningen de oorzaak; met name de bacterie chlamydia is wat dat betreft berucht. Ook een aandoening waarbij het baarmoederslijmvlies niet alleen in, maar ook buiten de baarmoeder groeit (endometriose), kan verminderde functie van de eileiders veroorzaken. De functie van de eileiders wordt onderzocht met echo of röntgen, waarbij contrastvloeistof in de baarmoeder wordt gebracht om te zien of dit via de eileiders ook in de buikholte komt. Soms wordt een kijkoperatie verricht, om te onderzoeken of er endometriosis is, of verklevingen die de doorgankelijkheid van de eileiders belemmeren.

Mannelijke problemen

In ongeveer 20 % van de gevallen van verminderde vruchtbaarheid ligt de oorzaak bij de gebrekkige vitaliteit van de zaadcellen. Volgens normen van de Wereld Gezondheidsorganisatie moet bij het zaadonderzoek sprake zijn van minstens anderhalve milliliter ejaculaat met daarin minimaal 15 miljoen zaadcellen per milliliter. Daarvan moet tenminste een derde goed bewegen. Een verminderd aantal zaadcellen kan vele oorzaken hebben: een te hoge temperatuur van het scrotum, een acute infectie zoals griep, blootstelling aan gifstoffen, of overmatig gebruik van cannabis. Ook bij de man kan een geslachtsziekte schade aan de zaadleiters veroorzaken, met verminderde aantallen zaadcellen tot gevolg.

Bij de man worden de testikels aangestuurd door dezelfde hormonen uit de hersenen als de

Er zijn aanwijzingen dat regelmatig saunabezoek niet goed is voor de zaadproductie van mannen.



eierstokken bij de vrouw. Wanneer deze aansturing vermindert, kan dat leiden tot verminderde zaadcelproductie. Dat probleem komt nogal eens voor bij bodybuilders die ‘anabolen’ gebruiken. Ook mannen met overgewicht of stress kunnen problemen krijgen met de hormonale aansturing van hun zaadproductie.

Samengevat betreft het onderzoek dus evaluatie van seksueel gedrag, aanwezigheid van ovulatie, doorgankelijkheid van de eileiders en aanwezigheid van voldoende zaadcellen. Opmerkelijk genoeg wordt in ongeveer 30% van de stellen die al een jaar tevergeefs proberen zwanger te worden

geen afwijking gevonden op deze punten. Er is dan sprake van onbegrepen verminderde vruchtbaarheid.

Behandelen van verminderde vruchtbaarheid

Ligt de oorzaak van de verminderde vruchtbaarheid in de frequentie of de timing van de seks, dan is counseling de aangewezen behandeling. Is er geen ovulatie, dan zijn er, afhankelijk van de oorzaak, verschillende mogelijkheden om follikelgroei en eisprong te stimuleren. Specifieke geneesmiddelen kunnen de hypofyse aanzetten tot afgifte van meer hormonen, of die hormonen kunnen rechtstreeks per injectie worden toegediend (zie ook p. 25). Dit heet ovulatie-inductie. Is de eicelvoorraad uitgeput, dan is er eigenlijk geen behandeling mogelijk.

Afgesloten eileiders of verklevingen kunnen soms via een kijkoperatie worden behandeld. Een tweede en tegenwoordig heel veelgebruikte behandeling is in-vitro-fertilisatie (IVF, zie p. 25). Deze techniek wordt nu ook op grote schaal toegepast als er te weinig zaadcellen zijn. Soms zijn er echter zó weinig zaadcellen, dat besloten wordt om een zaadcel met een extreem dun buisje in de eicel in te brengen. Dit wordt intracytoplasmatische spermatozoa-injectie genoemd ofwel (ICSI, zie p. 25). Als er sprake is van niet al te ernstige verminderde zaadaantallen bestaat de behandeling uit intra-uteriene inseminatie (IUI), waarbij gedurende maximaal zes cycli een geconcentreerde hoeveelheid zaadcellen in de baarmoeder wordt geïnsemineerd. Hierdoor wordt de ‘trefkans’ vergroot.

Het kiezen van de juiste behandeling bij zogenaamde onbegrepen verminderde vruchtbaarheid is vanzelfsprekend lastiger. Een algemeen advies in de Nederlandse praktijk luidt: probeer het nog een half jaar zelf; zeker wanneer de statistieken uitwijzen dat de kans op een natuurlijke zwangerschap binnen het jaar zonder behandeling meer is dan 30 %. Die hogere kans kan komen door de

Onvruchtbaarheid in lage inkomenslanden

De regeringen van de meeste landen in sub-Sahara Afrika hebben hun prioriteit niet liggen bij het verschaffen van mogelijkheden om onvruchtbaarheid te behandelen. Veel eerder ligt hun zorg bij het tegenovergestelde probleem: *'family planning'*. Er zijn in deze landen immers veel meer vrouwen die ongewenst kinderen krijgen dan vrouwen die ongewenst géén kinderen krijgen. De ongelijkheid tussen vruchtbare en onvruchtbare koppels is daarmee in lage inkomenslanden veel groter dan in de westerse wereld. Daar komt nog het culturele belang bij van het hebben van kinderen als nagenoeg enige mogelijkheid tot het verwerven van status in een sterk op voortplanting gerichte samenleving, of als oudedagsvoorziening. Er is een belangrijk verschil tussen de

oorzaken van onvruchtbaarheid in verschillende delen van de wereld. In sub-Sahara Afrika komt relatief veel zogenoemde *one child infertility* voor, de onvruchtbaarheid die ontstaat door problemen rond de eerste zwangerschap of geboorte, in slecht functionerende gezondheidszorgsystemen. Door vertraging op het niveau van de samenleving, waar de vrouw en haar omgeving de beslissing moeten nemen hulp te zoeken bij complicaties, op het niveau van de infrastructuur wat betreft de beschikbaarheid van vervoer naar gezondheidszorginstellingen en op het niveau van de instelling waar adequate zorg lang niet altijd beschikbaar is, laat staan op tijd. Infecties tijdens en na de geboorte zijn dan ook een veel voorkomende complicatie, die in een groot aantal gevallen bij overleving van de vrouw tot onvruchtbaarheid zal

leiden. Maar al te vaak is *one child infertility* overigens een eufemisme, want niet zelden overlijdt dat ene kind tijdens of na de baring.

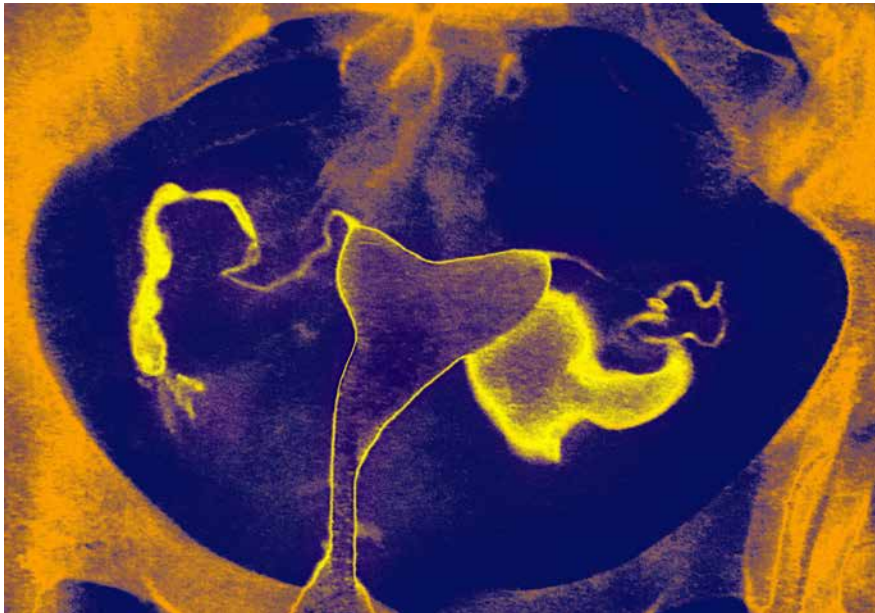
Los van de zwangerschap en geboorte zijn seksueel overdraagbare aandoeningen een belangrijke oorzaak van onvruchtbaarheid van zowel mannen als vrouwen. Cultureel gezien wordt onvruchtbaarheid bijna altijd gezien als een probleem van de vrouw, zelfs als er geen enkele zaadcel te vinden is in het ejaculaat van de man. De gevolgen zijn dan ook doorgaans voor de vrouw: geen status, verstoten door haar man en wellicht ook door haar familie, geen inkomen en geen oudedagsvoorziening. Niet zelden eindigen onvruchtbare vrouwen dan ook in de prostitutie. Gezondheidswerkers zouden het probleem van de onvruchtbare vrouw dus altijd emancipatoir moeten vertalen naar een gezamenlijk probleem van zowel vrouw als man.

Los van het drama van de ongewenste onvruchtbaarheid voor een individu, is het voorstelbaar dat beleidsmakers hun prioriteiten leggen bij de preventie van onvruchtbaarheid via verbetering van de zorg rond zwangerschap en geboorte, alsmede preventie en vroegtijdige behandeling van seksueel overdraagbare aandoeningen.

Professor Jos van Roosmalen

In veel Afrikaanse landen heeft 'family planning' meer prioriteit dan vruchtbaarheidsbevordering.





Met behulp van contrast-vloeistof kan de door-gankelijkheid van eileiders in beeld worden gebracht.

jonge leeftijd van de vrouw, een eerdere succesvolle zwangerschap en voldoende vitaal zaad. Als er na nóg een half jaar proberen nog steeds geen zwangerschap is ontstaan (of wanneer de kans op succes sowieso minder is dan 30 %), is intra-uteriene inseminatie en tenslotte IVF de aangewezen behandeling.

Overigens is voorkómen in sommige gevallen ook nog een optie, naast genezen. Zo baart de toenemende leeftijd van de moeder bij de geboorte van een eerste kind veel onderzoekers zorgen (zie box op p. 20).

Verminderde vruchtbaarheid geen luxeprobleem

Het niet of niet goed functioneren van de voortplantingsorganen is zonder meer een belangrijk lichamelijk gebrek dat het bestaan wezenlijk raakt. Op strikt biologische of evolutionaire grond mag je immers zeggen dat voorplanting een essentieel onderdeel is van het leven van mens en dier. Het is dan ook heel begrijpelijk dat bij mensen die met verminderde vruchtbaarheid te maken krijgen een

diep gevoel van ziekte kan ontstaan. Toch worden vergoedingen voor deze behandelingen nogal eens in één adem genoemd – nota bene zelfs door voormalig minister Hoogervorst van Volksgezondheid – met zelfzorggeneesmiddelen tegen bijvoorbeeld roos, hoofdpijn, aambeien, diarree of moeilijke stoelgang. Daarmee zouden ze thuishoren in de rij van zogenaamde ‘luxe geneeskunde’.

Bovendien is voortplantingsgeneeskunde voor veel mensen een ver-van-mijn-bed-show. Jonge mensen kunnen zich nu niet voor stellen dat het hen zal treffen; ze zijn per slot juist volop bezig met allerlei manieren om níet zwanger te worden. Om het in de woorden van een jonge man in een commercial van een zorgverzekeraar te zeggen: ‘Wat moet ik nou met een IVF-behandeling in mijn verzekeringspakket?!’ Ook voor mensen met kinderen is er uiteraard geen urgentie meer. Maar ook al treft verminderde vruchtbaarheid je potentieel alleen in een relatief korte periode van je leven, het feit dat het probleem alleen door de geneeskunde kan worden opgelost is een sterk pleidooi voor solidariteit via de zorgverzekering.

Voortplantingsgeneeskunde, een historisch overzicht

■ PROFESSOR BART FAUSER

DE EERSTE medische interventies ter behandeling van onvruchtbaarheid stammen in Nederland uit de jaren vijftig van de vorige eeuw. Toen werd in ons land op beperkte schaal donorinseminatie toegepast bij echtparen waarvan bij de man een azoöspermie was vastgesteld, wat wil zeggen: afwezigheid van zaadcellen in het ejaculaat. Dat gebeurde toen nog door inseminatie met ‘anoniem’ zaad, zodat de genetische vader nooit te achterhalen zou zijn. Sinds 2004 is dit beleid bij wet veranderd. Nu worden de donorgegevens landelijk geregistreerd en kunnen kinderen vanaf zestien jaar oud deze opvragen bij de landelijke Stichting Donorregistratie. Maar het begin van de voortplantingsgeneeskunde wordt dus gemarkeerd door kinderen met ‘anonieme biologische vaders’.

Aan het eind van de jaren vijftig werden twee hormoonpreparaten ontwikkeld, waarmee de werking van de eierstok kon worden gestimuleerd. De effecten op de eierstok van het eerste middel, het ‘anti-oestrogeen’ clomifeencitraat werden bij toeval ontdekt. De middelen werden aanvankelijk onder meer getest bij vrouwen met afwijkingen aan de baarmoeder (endometrium hyperplasie). Het belangrijkste doel was in eerste instantie het voorkómen van kanker. Sommigen van deze vrouwen hadden voorafgaand aan de behandeling geen menstruaties. Tot verbazing van de onderzoekers ontstond bij een deel van deze vrouwen weer een cycluspatroon. Dit fraaie voorbeeld van serendipiteit in de ontwikkeling van de geneeskunde heeft geleid tot een medicijn dat tot op de dag van vandaag het meest gebruikte middel is voor de behandeling van onvruchtbaarheid.

Het gunstig effect van clomipheencitraat op de functie van de eierstokken is te begrijpen door te kijken naar de wisselwerking tussen de verschillende hormonen die worden geproduceerd door de eierstokken en de hersenen. Doordat het medicijn de receptoren voor oestrogeen in de hersenen blokkeert, ‘denken’ de hypothalamus en de hypofyse dat er te weinig oestrogeen wordt geproduceerd. In reactie daarop verhogen zij de productie van het follikelstimulerend hormoon FSH, waardoor de eierstokken extra worden gestimuleerd; met tot gevolg het opnieuw ontstaan van een cyclus bij vrouwen zonder menstruatie.

Het tweede hormoonpreparaat wordt gewonnen uit de urine van postmenopausale vrouwen. Het hormoon Humaan Menopausaal Gonadotrofine (HMG) stimuleert de vorming van eiblaasjes in de eierstokken, zoals het Follikelstimulerend Hormoon FSH dat ook doet. HMG heeft ook een zogenoemde luteïniserende werking. Dat betekent dat het net als het Luteïniserend Hormoon LH de rijping van die eiblaasjes stimuleert. Met HMG kun je dus op een alternatieve manier rechtsreeks de werking van de eierstok stimuleren.

Vooraf vrouwen met het zogenoemde polycysteus-ovariumsyndroom (PCOS) hadden direct veel baat bij deze nieuwe middelen. PCOS is een syndroom waarbij er cysten (blaasjes) in de eierstokken zitten. Deze vrouwen hebben vaak menstruatiestoornissen en een verhoogde productie van ‘mannelijke hormonen’. De kans om zwanger te worden is in het geval van PCOS meestal duidelijk verminderd.

Betere analyses

Een tweede belangrijke pijlpaal in de geschiedenis van de voortplantingsgeneeskunde werd gevormd door verbeterde hormoonbepalingen. Vanaf de jaren zeventig van de vorige eeuw konden met behulp van zogenoemde radioimmunoassays op grote schaal nauwkeurige hormoonbepalingen

gen in bloedmonsters worden gedaan. Daardoor werd een meer gedetailleerde inventarisatie van vrouwen met abnormale werking van de eierstok mogelijk, en konden ook de effecten van eierstokstimulatie beter worden gevolgd. In 20 tot 30% van alle gevallen van onvruchtbaarheid is er sprake van een gestoorde werking van de eierstok.

Behalve in de eierstokken, waar de eicellen rijpen en vrijkomen, kan het probleem van onvruchtbaarheid ook liggen in de eileiders. Wanneer de eileider niet goed werkt door afsluiting of verklevingen, kunnen de zaadcellen vanuit de baarmoeder de eicel na de eisprong simpelweg niet bereiken. In de jaren zeventig zijn microchirurgische technieken ontwikkeld in een poging om die verstopte eileiders weer doorgankelijk te maken. De kansen op een zwangerschap na zo'n operatie wisselden sterk. Dat lag zowel aan de aard van de stoornis als aan de ervaring van de operateur.

Louise Brown, hier met één van haar eigen kinderen en haar moeder, was de eerste IVF-baby ter wereld.



De eerste IVF-baby

De geboorte van de eerste IVF-baby (Louise Brown, 25 juli 1978) luidde een ware revolutie in de voortplantingsgeneeskunde in. De moeder van Louise had afgesloten eileiders en kon dus onmogelijk zwanger worden langs natuurlijke weg. De eerste succesvolle in-vitro-fertilisatie werd uitgevoerd onder leiding van de Britse arts professor Robert Edwards. Het volgde op twintig jaar onderzoek naar eicelontwikkeling, bevruchting en vroege embryo-ontwikkeling.

De uitgedachte IVF-behandeling werd pas echt een reële optie door de samenwerking met de gynaecoloog Patrick Steptoe. Hij had zich bekwaamd in de zogenoemde laparoscopie, waarbij een gynaecoloog door een klein gaatje in de buikwand kan kijken en opereren. Die laparoscopie was destijds noodzakelijk om eicellen voor IVF te verzamelen. Inmiddels gebeurt dat via de schede onder echoscopische begeleiding.

Zelfs na de rapportage van het eerste IVF-succes, ging de vooruitgang gepaard met zeer veel ongelof en verzet van collega's. Uiteindelijk is IVF toch wereldwijd als een absolute doorbraak in de voortplantingsgeneeskunde erkend. Professor Edwards kreeg hiervoor in 2010 dan ook terecht de Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde. Patrick Steptoe was toen reeds overleden.

De succeskansen van IVF waren in eerste instantie zeer laag. Het heeft vele jaren geduurd voordat IVF wereldwijd als behandeling van onvruchtbaarheid werd erkend en toegepast. Er zijn ingewikkelde medicatiestrategieën ontwikkeld voor het laten rijpen van meerdere eitjes in de eierstok, die vervolgens met behulp van echografie worden opgezocht en aangeprikt, in het laboratorium bevrucht, en bij een goede embryo-ontwikkeling vervolgens worden teruggeplaatst in de baarmoeder (zie ook p. 28).



De voortplantings-
geneeskunde heeft voor
veel meerlingen gezorgd.

Bredere toepassing van IVF

Aankankelijk was IVF vooral bedoeld als behandeling van subfertiliteit op basis van afwijkingen aan het functioneren van de eileider. Met de toegenomen kennis omtrent veiligheid van de behandeling, en vooral ook de toegenomen succeskansen van IVF, werd ook de indicatie van deze behandeling steeds verder verbreed. Inmiddels wordt IVF bij nagenoeg alle vormen van subfertiliteit toegepast. IVF bleek met name ook succesvol bij een matig verminderde zaadkwaliteit.

Wanneer er sprake is van ernstig verminderde zaadkwaliteit bleek ook het succes van IVF beperkt. Een volgende doorbraak was dan ook zeker de combinatie van IVF met intra-cytoplasmatische sperma injectie, ICSI (zie ook de tabel op p. 14). Het eerste succes van ICSI komt op het conto van de Vrije Universiteit te Brussel in 1992. (zie verder de uitleg van ICSI op p. 25).

Een steeds groter deel van de IVF-behandelingen wordt tegenwoordig uitgevoerd in situaties die niet direct met onvruchtbaarheidsbehandeling van doen hebben. Het gaat dan bijvoorbeeld om

de wens om genetische diagnostiek toe te passen op een embryo vóór het wordt teruggeplaatst in de baarmoeder bij echtparen met familiale afwijkingen (zie ook p. 43). Ook in het geval van eiceldonatie, behandeling van HIV-positieve ouders, draagmoederschap, of behoud van vruchtbaarheid voor een zware chemotherapie wordt IVF uitgevoerd.

Keerzijde aan de opkomst van IVF

Inmiddels is IVF waarschijnlijk een van de best bijgehouden medische behandelingen. Zowel in Nederland als in de rest van Europa en in de VS worden de resultaten nauwkeurig gedocumenteerd (zie ook de tabel op p. 27). Dat neemt niet weg dat er ook zaken niet goed gaan rondom IVF. Door stimulatie van de eierstok, en aanvankelijk het terugplaatsen van meerdere embryo's tegelijk, ontstonden vaak meerlingzwangerschappen. Een overzicht van de wereldliteratuur van enkele jaren geleden concludeerde dat onvruchtbaarheidsbehandeling – dus niet alleen IVF – verantwoordelijk is voor 1 tot 2% van alle eenlingen die geboren werden, en voor maar liefst 40 tot 50% van alle twee-

Een deel
van de IVF-
behandelin-
gen heeft
tegenwoordig
niets met
onvrucht-
baarheid
te maken

Tabel:
Geassisteerde voortplanting;
uitleg technieken en
begrippen

IVF	Reageerbuisbevruchting, in-vitro-fertilisatie: Het samenbrengen van mannelijke en vrouwelijke geslachtscellen buiten het menselijk lichaam in het laboratorium. In een 'petrischaaltje' in een broedstoof vindt de bevruchting en embryo-ontwikkeling plaats, waarna één embryo in de baarmoeder wordt geplaatst, in de hoop dat na innesteling een zwangerschap ontstaat.
ICSI	Intra-cytoplasmatische sperma injectie. Bij zeer slechte zaadkwaliteit wordt een zaadcel (verkregen uit het ejaculaat dan wel m.b.v. chirurgische technieken) uitgezocht, vast gepakt en in een eicel geïnjecteerd om bevruchting te bewerkstelligen.
TESE	Testiculaire sperma extractie. Als er geen zaadcellen in het ejaculaat zitten (azoöspermie) kunnen er zaadcellen direct uit de zaadbol worden gehaald met een kleine ingreep. Deze worden dan voor ICSI gebruikt.
Zaaddonatie	Mede door opkomst van TESE en ICSI steeds minder toegepaste behandeling bij mannen met absolute onvruchtbaarheid. Tegenwoordig toenemend bij alleenstaande vrouwen en lesbische stellen met kindwens. Zaad wordt ingebracht in de schede, dan wel in de baarmoeder. Eventueel in combinatie met IVF. Het wenspaar krijgt een kind dat voor 50% niet hun genetisch eigen kind is.
Eiceldonatie	IVF kan worden verricht m.b.v. van eicellen van een donor. Het betreft hier wensparen waarvan de vrouw niet (meer) beschikt over eigen eicellen. Eiceldonatie wordt steeds vaker toegepast vanwege te hoge leeftijd van de vrouw (als regel vanaf 40 jaar). Indien succesvol, heeft ook hier het kind 50% van het genetisch materiaal van een ander.
Embryodonatie	Indien embryo's (eerder ingevroren in het kader van IVF en onvruchtbaarheid) niet meer worden gebruikt door het paar, kunnen deze voor donatie worden afgestaan. Het betreft dan een kindwens bij een individu of paar dat geen eigen eicellen en zaad heeft. Is toegestaan, maar wordt weinig toegepast.

lingen. Van alle 'hogere orde meerlingen' was zelfs 80 tot 90% het gevolg van een medische behandeling van onvruchtbaarheid. Dat is niet iets om trots op te zijn. De kansen op complicaties tijdens de zwangerschap en problemen met de (veelal te vroeg) geboren kinderen nemen exponentieel toe bij meerlingzwangerschappen.

In Noord-Europese landen heeft dit geleid tot een verandering van beleid, waardoor een meerlingzwangerschap als gevolg van IVF daar nog slechts een uitzondering is. De rest van Europa loopt nog achter, om nog maar te zwijgen over de rest van de wereld.

Ook de beschikbaarheid van IVF is extreem divers in verschillende landen verspreid over de

wereld. IVF wordt in de westerse wereld vaak toegepast in een commerciële setting, dus los van de reguliere geneeskundige zorg. Dat kan leiden tot financiële prikkels bij de behandelaars om tot IVF over te gaan en misschien zelfs overbehandeling, waarbij mensen worden blootgesteld aan de kosten en de onvermijdelijke risico's die per definitie aan iedere medische behandeling zitten, zonder dat daar een duidelijke reden voor is. Anderzijds, is de toegang tot IVF-behandelingen in veel ontwikkelingslanden zeer beperkt, gezien de hoge kosten en de afwezigheid van dekking van de kosten door een zorgverzekering. In die landen is er dus duidelijke sprake van onderbehandeling.

Mitochondrie transfer	Recent is een eerste gezond kind geboren in een familie met een zeer ernstige mitochondriale ziekte t.g.v. een mutatie in het mitochondriaal (mt)-DNA. Er wordt bij deze techniek gebruik gemaakt van de eicel van een gezonde donor waaruit de celkern is verwijderd. Vervolgens wordt de celkern van de wensmoeder in deze donoreicel gebracht. M.b.v. IVF kan op deze wijze een zwangerschap ontstaan met een geringe kans op overdracht van aangedane mitochondriën. Deze experimentele vorm van 'gentherapie' is in een vroege fase van ontwikkeling.
Fertiliteitspreservatie (Medisch, Niet medisch)	De mogelijkheid voor het creëren van nageslacht kan bij de vrouw worden bewaard d.m.v. het snel invriezen (vitriceren) van eicellen. Deze techniek is pas sinds enkele jaren beschikbaar, maar de toepassing heeft een enorme vlucht genomen. Indien 15-20 eicellen kunnen worden ingevroren bestaat een goede kans op het krijgen van een kind. Invriezen van eicellen kan gebeuren op medische indicatie (bijv. indien chemotherapie moet worden ondergaan op jonge leeftijd, of indien vervroegde overgang in de familie voorkomt), dan wel om 'sociale' redenen (indien bv een vrouw rond de 35 jaar (nog) niet in de gelegenheid is om kinderen te krijgen, maar die optie in de toekomst wel open wil houden).
PGD	Pre-implantatie genetische diagnostiek betreft de genetische diagnostiek van een of enkele cellen afkomstig van een embryo verkregen m.b.v. IVF. Hierdoor kan een onderscheid worden gemaakt tussen aangedane en gezonde embryo's bij familiale genetische afwijkingen met bekende mutatie. Op deze wijze kunnen alleen gezonde embryo's worden teruggeplaatst en kan ziekte bij het nageslacht worden voorkomen. Deze techniek is een alternatief voor het spontaan tot stand laten komen van een zwangerschap, gevolgd door prenatale diagnostiek en, indien afwijkend, de mogelijkheid om een aangedane zwangerschap af te breken.
Draagmoederschap	IVF creëert ook de mogelijkheid om een embryo te plaatsen in de baarmoeder van een andere vrouw (zogeneten hoogtechnologisch draagmoederschap). Hierdoor ontstaat de mogelijkheid van genetisch eigen nageslacht, bij vrouwen die zelf niet kunnen (vanwege afwezigheid baarmoeder, aangeboren dan wel na operatie) of mogen (b.v. ernstig nierlijden of hypertensie) zwanger worden. Draagmoederschap wordt toenemend toegepast om sociale redenen (homoseksuele paren, of vrouwen die zelf geen zwangerschap willen dragen). Dit gebeurt vaak internationaal, met het grote gevaar voor exploitatie van draagmoeders in lage-inkomenslanden.
IUI	Intra-uteriene inseminatie, waarbij zaad na voorbewerking rechtstreeks in de baarmoeder wordt gebracht, al dan niet in combinatie met ovarium (hyper)stimulatie. Door de groei van meerdere eicellen te stimuleren, nemen de zwangerschapskansen toe, maar eveneens de kans op ongewenste meerlingzwangerschappen.

Psychosociale aspecten van onvruchtbaarheid

■ IR. ROB BUITER

ANNO NU heeft niet minder dan één op de zes Nederlanders op enig moment in meer of mindere mate een probleem met de vruchtbaarheid. Daarvan krijgt naar schatting driekwart uiteindelijk alsnog een kind. 'Voor het grootste deel zijn dat mensen die er gaandeweg achterkomen dat het niet spontaan lukt met de voortplanting', vertelt klinisch psycholoog dr. Chris Verhaak van het Radboudumc in Nijmegen. 'Daarnaast is er nog een relatief kleine groep die ook zonder het te hoeven proberen al weet dat ze geen kinderen kunnen krijgen. Dan moet je denken aan mensen die een aangeboren aandoening hebben, zoals bijvoorbeeld vrouwen met het turnersyndroom. Het kan ook gaan om mensen die

door een behandeling tegen bijvoorbeeld kanker onvruchtbaar zijn geworden. Naast de grote groep mensen die gaandeweg ontdekken dat ze verminderd vruchtbaar zijn is dit evenwel een kleine minderheid', schat Verhaak.

De last van onvruchtbaarheid

'Die last van reeds bewezen onvruchtbaarheid kan al op jonge leeftijd zwaar wegen', stelt zij. 'De meeste adolescenten zijn niet bezig met de vraag of ze later wel of geen kinderen willen hebben, maar als je op die leeftijd al weet dat je op natuurlijke wijze zeker geen kinderen zal krijgen, ligt dat anders. Dan moet je bij het aangaan van een relatie gaan bedenken hoe en wanneer je ter sprake brengt dat je onvruchtbaar bent. Voor sommige mensen is dat zelfs een belangrijke rem op het aangaan van een relatie. Vruchtbaarheidsproblemen wegen ook zwaar voor paren die er mee te maken krijgen als ze graag een kind willen. De onvulde

Het ontvangen van geboortekaartjes kan erg confronterend zijn voor paren met subfertiliteit.



kinderwens kan hun leven beheersen. Vooral als veel vrienden, broers en zussen kinderen krijgen; als de geboortekaartjes met regelmaat in de brievenbus komen.'

Naast dergelijke existentiële vragen, krijgt Verhaak in haar praktijk in het universitair medisch centrum in Nijmegen in een enkel geval ook heel andere vragen op haar bureau. 'Jongeren vragen zich bijvoorbeeld af of ze wel of geen voorbehoedsmiddelen moeten gebruiken als ze toch weten dat ze onvruchtbaar zijn. Die vragen zijn gelukkig een stuk makkelijker te beantwoorden dan bij veel andere problemen waar mensen mee komen. Zo kunnen mensen echt worstelen met hun identiteit. Ze voelen zich soms minder man of vrouw als ze weten dat ze onvruchtbaar zijn.'

Als klinisch psycholoog krijgt Verhaak te maken met complexe emoties van patiënten. 'Mijn werk draait om het uitrafelen van dat complex aan emoties die samenhangen met de onvervulde kindwens. Binnen een relatie gaan een man en een vrouw hier vaak heel verschillend mee om. Mannen zijn over het algemeen meer oplossingsgericht, vrouwen willen liever gewoon aandacht voor hun probleem zonder dat daar direct een praktische oplossing aan vast moet zitten. Het belangrijkste dat wij als klinisch psychologen kunnen bieden zijn dan ook de handvatten om mensen zélf meer inzicht in hun probleem te geven. We helpen ze om over hun onvruchtbaarheid te praten; om hun probleem met anderen te delen. En ook om ze meer inzicht te geven in hun gevoelens rond kindwens, en gedachten die ze hebben over een eventueel leven zonder kinderen. Tegelijk kunnen we mensen natuurlijk ook wijzen op de praktische mogelijkheden om langs een andere weg tóch aan hun kindwens te voldoen. Naast adoptie zijn er in bepaalde gevallen ook mogelijkheden voor donatie van ei- of zaadcellen of van draagmoederschap.'

IVF en stress

Het is een veel gehoord verhaal over paren die vruchteloos proberen kinderen te krijgen, zowel langs de natuurlijke weg als vervolgens via IVF. Nadat het IVF-traject zonder succes is afgesloten 'en de druk van de ketel is', krijgen ze alsnog spontaan een kind. Toch berusten deze anekdotes voor een belangrijk deel op borrelpraat, stelt klinisch psycholoog Chris Verhaak. 'In ieder geval is er nooit een relatie aangetoond tussen stress en

de uitkomst van een IVF-behandeling. Er kan wel een relatie zijn tussen stress en de eisprong en de kwaliteit van het zaad, maar dat zijn nou uitgerekend zaken die heel nauwkeurig in de gaten worden gehouden bij een IVF-behandeling. Dat betekent overigens wel dat stress een negatieve invloed heeft op de kansen om op een natuurlijke manier zwanger te worden.'

Last van de behandeling

Naast de last van de onvruchtbaarheid, kan ook de behandeling daarvan de nodige druk veroorzaken. 'Dat kan al beginnen bij het moment dat een arts voorstelt om het nog even aan te kijken. In de regel kun je pas bij een fertiliteitsarts terecht wanneer er na een jaar vruchteloze pogingen nog geen zwangerschap tot stand is gekomen. Als dat jaar nog niet om is, of een arts denkt dat er om andere redenen nog een goede kans is op een spontane zwangerschap, is dat voor sommige stellen een bron van veel stress. Verder is het voor veel paren lastig de intimiteit van hun kindwens te moeten verplaatsen naar de klinische omgeving van een ziekenhuis. Daar komen dan de vele afspraken nog bij die impact hebben op het dagelijks leven. Ze zijn bijvoorbeeld niet altijd makkelijk met het werk te combineren.'

Ook wanneer een traject van IVF is gestart kan dat belastend zijn, zo merkt Verhaak in haar praktijk. 'Niet alleen de punctie, om eitjes te verzamelen wordt door veel vrouwen als pijnlijk en stressvol ervaren. Ook het moment van wachten na het terugplaatsen van een embryo is voor veel stel-

'Onvruchtbaarheid kan betekenen dat je niet aan het normale beeld voldoet'

Het definitief niet-krijgen van kinderen kan emotioneel net zo hard aankomen als het verlies van een dierbare.



len een stressvolle periode. Het ligt op dat moment buiten hun invloed. Ze kunnen niets anders doen dan wachten.'

Problemen dankzij de techniek

Verhaak heeft niet het idee dat de psychosociale last van onvruchtbaarheid groter is geworden dankzij de toegenomen medische mogelijkheden om iets aan verminderde vruchtbaarheid te doen. 'Kijk alleen maar naar andere culturen waar niet per se mogelijkheden zijn om met medische ingrepen iets te doen aan onvruchtbaarheid. Daar kan de last van onvruchtbaarheid ook uitermate zwaar zijn omdat iemand niet kan voldoen aan het beeld dat van een "normale" relatie bestaat.'

Tegelijk erkent Verhaak dat de toegenomen mogelijkheden van de voortplantingsgeneeskunde de beslissingen in sommige gevallen wel heb-

ben gecompliceerd. 'Mensen kunnen de neiging krijgen om maar door en door te gaan met mogelijke behandelingen, tot ze zeker weten dat ze alle technische opties hebben benut. Soms stellen ze de laatste behandeling zo lang mogelijk uit of nemen ze hun toevlucht tot het buitenland waar de mogelijkheden ruimer kunnen zijn.'

'Dat uitstel, of doorgaan tot het gaatje heeft wel een belangrijk nadeel', stelt Verhaak. 'De rouw om het onvruchtbaar zijn kan pas beginnen op het moment dat er echt geen behandelopties meer zijn. Soms breekt dat besef pas aan als iemand de vruchtbare leeftijd is gepasseerd. Vaak blijven mensen nog lang in stilte verlangen: misschien komt er nog een nieuwe behandelingsmogelijkheid, misschien word ik toch nog spontaan zwanger. Het rouwproces kan dan nog niet echt starten. En dan bedoel ik het woord rouw ook echt

letterlijk', benadrukt zij. 'Uit onderzoek komt naar voren dat de impact van onvruchtbaarheid vergelijkbaar kan zijn met het verlies van een partner. Voor die rouw heb je dus echt tijd nodig. Op enig moment zul je je er dus bij neer moeten leggen dat de dingen zijn zoals ze zijn. Pas dan is de rouw mogelijk. "Doorgaan tot het gaatje" is dan niet altijd wenselijk.'

'De vergelijking met rouw geeft paren ook duidelijkheid wat de impact van een onvervulde kindrewens kan zijn. Daarnaast maakt het ook duidelijk dat het verdriet uiteindelijk minder wordt. Het goede nieuws is dat de meeste paren goed samen verder kunnen, ook al komen er geen kinderen.'

Pijnlijk relativeren

De periode na het afsluiten van een fertiliteitsbehandeling is een lastige, stelt Verhaak. 'Paren zitten door hun leeftijd vaak in een omgeving waarin veel vrienden kinderen krijgen. Het leven van die vrienden verandert. Kinderen spelen daarin een grote rol. Het is niet makkelijk hier mee om te gaan als je zelf ook heel graag kinderen zou willen. Ook op het werk kan het lastig zijn als collega's zwanger zijn, of als veel gesprekken in de pauze gaan over baby's en zwangerschap.'

'Het helpt niet om die gevoelens te bagatelliseren', stelt Verhaak. 'Goed bedoelde opmerkingen als dat het mét kinderen ook heus niet altijd leuk is, zijn eerder pijnlijk of vervelend dan behulpzaam. Tegelijk kun je wel proberen er anders tegenaan te kijken. Wanneer een vrouw bij mij in het spreekuur zegt dat ze nergens meer van kan genieten, dan bedoelt ze dat vaak in vergelijking met familie of vrienden die de hele week druk zijn geweest met praktische dingen rond de kinderen. Maar als ik dan doorvraag, blijkt ze wel degelijk druk geweest te zijn met werk, sport, zang, of andere activiteiten die haar ook voldoening geven.'

'Ook bij het omgaan met problemen binnen de familie of de schoonfamilie kunnen we proberen

handvatten te bieden. Bijvoorbeeld wanneer een stel de enige kans bood om een "bloedlijn" binnen een familie voort te zetten kan die last zwaar wegen. Dan kan het helpen om hulp te krijgen bij hoe het gesprek daarover aan te gaan.'

Geen grootouder

'De psychosociale last van onvruchtbaarheid houdt niet op wanneer mensen geaccepteerd hebben dat ze zelf geen – biologische – ouder zullen worden', stelt Verhaak. 'Op enig moment worden mensen uit je vriendenkring opa of oma. Dan kan er opnieuw een periode van rouw aanbreken. "Wie zal er straks bij mij op bezoek komen als ik oud ben?" is ook een veel gehoorde zin uit onze praktijk. Je moet de impact van een onvervulde kindrewens echt niet onderschatten.'

‘Uitgesteld ouderschap raakt de hele

‘Overheid moet niet in slaapkamer komen; maar toch ...’

Professor Braat: ‘Dat zogenaamde celebrities die op hoge leeftijd nog een kind krijgen dat vrijwel altijd met behulp van eiceldonatie doen hoor je meestal niet in de televisieseries of in de bladen.’

ZE IS eigenlijk wel een beetje teleurgesteld, zo moet ze toegeven. De Nijmeegse hoogleraar Voortplantingsgeneeskunde professor Didi Braat heeft het rapport ‘Uitstel van ouderschap’ van de Raad voor Volksgezondheid en Zorg, de RvZ uit 2007 nog eens uit haar kast gehaald. ‘Toen was de gemiddelde leeftijd van de moeder bij de geboorte van het eerste kind 29,4 jaar. Inmiddels is dat nog iets verder doorgestegen naar 29,6 jaar. Weliswaar lijkt de grootste stijging sinds de jaren zeventig er wel uit, maar we hebben de trend nog steeds niet kunnen keren.’

De ondertitel van het rapport ‘Uitgesteld ouderschap’, waar Braat aan meeschreef, luidde: ‘Medisch of maatschappelijk probleem?’ ‘En dat is precies de spagaat waar we nog steeds in zitten’, zegt ze. ‘Met de introductie van de pil werd het krijgen van kinderen veel meer een bewuste beslissing, en werd het makkelijker om de kinderwens voor je uit te schuiven. Zeker de hoger opgeleide vrouwen willen eerst hun opleiding afmaken en hun carrière op de rails

hebben voor ze aan kinderen beginnen. De gemiddelde leeftijd voor hoger opgeleide vrouwen ligt bij het eerste kind dan ook boven de vierendertig!’

Medische risico's

Medisch gezien is uitgesteld ouderschap absoluut een probleem, benadrukt Braat. ‘Met het stijgen van de leeftijd nemen de problemen in de zwangerschap toe, zoals hoge bloeddruk, diabetes, miskramen en meerlingzwangerschappen. Bovendien neemt voor vrouwen de vruchtbaarheid na de dertig duidelijk af. Veel vrouwen denken dat het zo’n vaart niet zal lopen zolang ze een normale maandelijksse cyclus hebben. Toch is de maandelijksse kans om zwanger te raken op je vijfendertigste nog maar de helft van die van een dertigjarige vrouw. Op je achtendertigste is dat nog maar een kwart.’

Uitgesteld ouderschap heeft dan ook onherroepelijk een effect op het aantal vrouwen dat ongewenst kinderloos blijft. Daarmee is het ook een maatschappelijk probleem, stelde het RvZ-rapport al. Daarnaast nemen de gezondheidsrisico's ook toe met het stijgen van de leeftijd bij het eerste kind, zo somt het rapport op. De kans op borstanker neemt met 3% per kinderloos jaar toe en ook diverse gezondheidsrisico's voor het kind worden steeds groter.

‘Na ons rapport is er destijds wel discussie op gang gekomen over de rol van de overheid’, herinnert Braat zich. ‘Natuurlijk moet de overheid zich niet met ons leven in de slaapkamer bemoeien; maar toch ... Ik geloof wel degelijk dat er een belangrijke rol voor de overheid is weggelegd. Dat begint al met de juiste voorwaarden te scheppen



maatschappij'

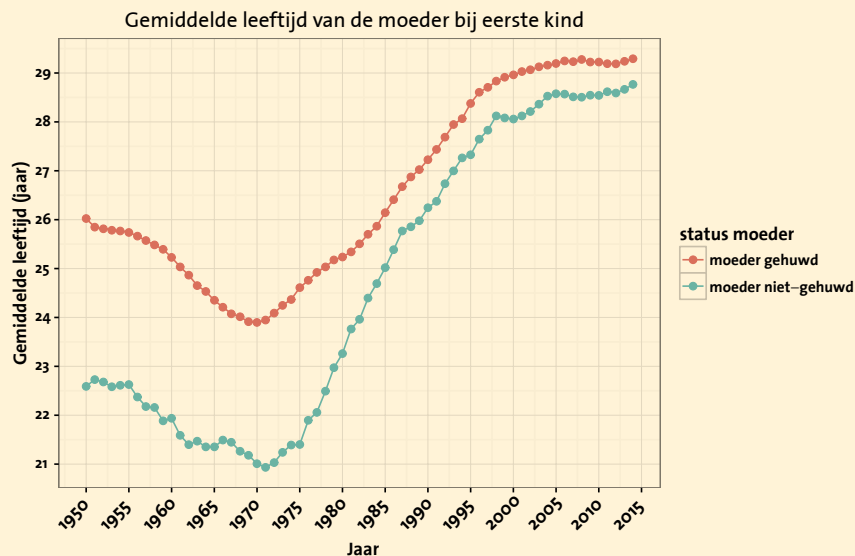
voor jonge ouders om door te kunnen bouwen aan hun carrière als ze kinderen hebben.'

Bijsluiter bij de pil

Behalve die randvoorwaarden die de overheid kan scheppen, ziet Braat ook een duidelijke rol voor haar eigen beroepsgroep. 'Jonge stellen, en vrouwen in het bijzonder, zijn zich nog steeds niet bewust van de biologische nadelen van uitgesteld ouderschap. Ik merk dat ook bijna dagelijks in de spreekkamer. Ze denken hooguit dat je rond je veertigste een grotere kans hebt op een kind met het downsyndroom. "Maar dat kan je toch laten testen?", denken ze dan, zich niet altijd realiserend wat de impact daarvan is. En dat de kans om zwanger te worden iedere maand na je dertigste meetbaar afneemt realiseren ze zich ook niet. "Als het niet lukt kun je altijd nog IVF doen", is daar de redenering. Maar zo'n IVF-behandeling is niet niks. En ook bij IVF is de leeftijd een belangrijke factor voor de kans op zwangerschap.'

'Ik zie dan ook een duidelijke rol voor artsen in de voorlichting. Dat kan bijvoorbeeld in de spreekkamer van de huisarts, wanneer een vrouw voor de pil komt. Misschien moeten we wel in de bijsluiter opnemen dat het uitstellen van zwangerschap risico's met zich meebrengt', aldus Braat.

Uiteindelijk realiseert zij zich dat de aanpak van uitgesteld ouderschap een kwestie is van lange adem. 'We moeten via sociale media, tijdschriften en misschien zelfs ook via *Reality*-series op televisie de boodschap blijven verkondigen dat uitstellen van ouderschap risico's met zich meebrengt, en dat ook bij IVF de leeftijd belangrijk is. Dat zoge-



naamde *celebrities* die op hoge leeftijd nog een kind krijgen, dat vrijwel altijd met behulp van eiceldonatie doen hoor je meestal niet in de televisieseries of in de bladen. En ook de boodschap van het bedrijf Facebook, dat in 2014 jonge werkneemsters lokte met een regeling voor "eicellen invriezen op kosten van de baas", is in mijn ogen een verkeerde. Het zegt namelijk dat kinderen vooral lastig zijn als je aan je carrière wilt werken. Of erger nog: dat je door je eicellen in te laten vriezen, later altijd nog gewoon zwanger zou kunnen worden. Het kan een optie zijn voor sommige vrouwen, maar de boodschap voor vrouwen die graag een gezin willen, is in mijn ogen dat ze hun kinderwens niet langer uit moeten stellen dan nodig.'

Ir. Rob Bouter

Gemiddelde leeftijd van de moeder bij eerste kind
(Bron: CBS Statline)

‘Paren willen weten wat ze zélf kunn

VOLGENS DE noordse mythologie is Freya de godin van de vruchtbaarheid. Sinds 1995 is de naam vooral bekend door de gelijknamige vereniging voor mensen met vruchtbaarheidsproblemen. Tien jaar eerder was die opgericht als Nederlandse Vereniging voor Reageerbuisbevruchting. ‘Maar in de eerste tien jaar van ons bestaan is onze aandacht verbreed naar alle mensen met vruchtbaarheidsproblemen’, zegt woordvoerder Marjolein Grömminger, ‘dus niet meer alleen de mensen die op de lange wachtlijst stonden voor een IVF-behandeling.’

‘Eigenlijk zijn we nu niet heel ontevreden over de situatie rond vruchtbaarheidsbehandelingen, zoals die de laatste jaren is bereikt’, zegt Grömminger voorzichtig. ‘Er is bijvoorbeeld lang gesteggeld over de vergoedingen voor IVF-behandelingen. Nu worden drie behandelingen vergoed uit het basispakket. En ja, dat kan zeker beter, maar uit het recente verleden weten we ook dat het slechter kan. Zo moest enige tijd de eerste behandeling zelf worden betaald, dus met de rust die nu is gecreëerd rond drie betaalde vergoedingen in de basis zijn we relatief tevreden. Maar toch, niet iedereen heeft drie IVF-behandelingen nodig. Het zou daarom goed zijn als het maximum aantal tot vijf pogingen verhoogd werd, voor de mensen die er langer over doen. De druk van ‘nu of nooit’ is zó groot bij die derde poging.’

Om de huidige stabiliteit te bereiken hebben lobbyisten van Freya de nodige uren in de Haagse wandelgangen doorgebracht, vertelt Grömminger. ‘Recent hebben we ook hard gelobbyd om vruchtbaarheidsbehandelingen onder het zorgverlof

te laten vallen. Voor een tandartsbezoek kan een werkgever nog wel zeggen dat je dat maar op je vrije dag moet doen, maar die luxe hebben bijvoorbeeld de mensen in een vruchtbaarheidstraject natuurlijk niet. Daar worden de behandelingen gestuurd door de cyclus. Gelukkig is het sinds 2015 zo geregeld dat een werkgever daar wettelijk zorgverlof voor moet verlenen.’

Misplaatste opmerkingen

Naast lobbyen, is ook lotgenotencontact een belangrijke activiteit van de vereniging. Grömminger: ‘De laatste jaren zien we dat dit meer en meer op sociale media plaatsvindt. We hebben bijvoorbeeld besloten Facebook-groepen waar lotgenoten elkaar virtueel treffen. Deze bestaan nog maar kort, maar hebben nu al een paar duizend volgers. Hoe groot de potentiële doelgroep is valt moeilijk te zeggen. Eén op de zes paren krijgt op enig moment te maken met verminderde vruchtbaarheid’

Behalve op de mensen die direct te maken krijgen met vruchtbaarheidsproblemen, richt Freya zich nadrukkelijk ook op de omgeving van deze mensen. ‘We willen het taboe doorbreken’, benadrukt Grömminger. ‘Nog te vaak hoor je dat mensen bagatelliserend doen over vruchtbaarheidsproblemen. “Je mag die van mij wel even lenen hoor”, of “Kinderen zijn ook echt niet alles”, dat soort misplaatste opmerkingen. Om die reden doen we ook mee met de Europese “Week van de vruchtbaarheid”, de eerste week van november. Mensen moeten nog steeds doorkrijgen dat het meer is dan alleen maar “jammer”, wanneer een stel geen kinderen kan krijgen.’

‘De werkgever moet wettelijk zorgverlof verlenen voor een vruchtbaarheidsbehandeling’

**ZWANGER WORDEN IS VOOR
1 OP DE 6 STELLEN
NIET VANZELFSPREKEND**

**OOK IK BEN
— 1 OP DE 6 —**

DOORBREEK DE STILTE

**WEEK VAN DE VRUCHTBAARHEID
6 NOVEMBER - 12 NOVEMBER**



**Meer info op
www.freya.nl**



Zou Grömminger morgen vijf miljoen op de bankrekening van Freya gestort zien worden, dan wist zij daar wel raad mee, zegt ze. 'Het liefst zouden we onderzoek laten doen naar de invloed van voeding en levensstijl op de vruchtbaarheid. We zijn nuchter genoeg om te weten dat verminderde vruchtbaarheid natuurlijk geen probleem is van een verkeerd eetpatroon. Maar het is tegelijk ook duidelijk dat levensstijl wel een invloed heeft op je lichaam en je hormoonbalans. Kijk alleen maar naar de schadelijke invloed van roken. Het is ook zeker geen kwestie van een schuldvraag willen

beantwoorden. Maar paren met een vruchtbaarheidsprobleem hebben wel behoefte aan handvaten om zelf bij te dragen aan de mogelijke oplossing van hun probleem. In die zin zou het goed zijn om meer te weten over de invloed van voeding.'

De focus ligt wat dat betreft niet per se op de vrouw, benadrukt Grömminger. 'Op dit moment wordt bijvoorbeeld de diagnose "verminderde zaadkwaliteit" vaak als een gegeven opgenomen in het behandelplan. Maar is dat wel terecht? Zou het niet veel mooier zijn wanneer het verbeteren van de zaadkwaliteit ook een doel wordt? Wat dat betreft is er volgens ons nog een wereld te winnen.'

Ook het onderzoek naar omstandigheden rond de innesteling van een embryo in de baarmoeder vraagt nog om extra inspanning, stelt Grömminger. 'Veel behandelingen lijken prima te verlopen, maar in dat laatste stukje – de innesteling – zit nog veel onzekerheid.'

Voor zover het geld dan nog niet op is, heeft Grömminger ook nog wel wensen rond de informatievoorziening: 'Wij vinden het belangrijk dat er goede en onafhankelijke informatie in begrijpelijke taal beschikbaar is voor patiënten. Eén van onze huidige speerpunten is "samen beslissen". Om als patiënt mee te kunnen praten en denken over je eigen traject is het noodzakelijk dat je over voldoende informatie beschikt. Als vereniging willen we daar ook aan bijdragen.'

Ir. Rob Buiter

Sinds de geboorte van de Britse Louise Brown in 1978 heeft de gynaecologie een bescheiden maar betrouwbare verzameling instrumenten verworven. Hoe werkt de voortplantingsgeneeskunde anno nu?



2 Gereedschap ter voortplanting

Op 14 januari 1992 werd de eerste 'ICSI-baby' geboren. Naar schatting zijn op dit ogenblik drie miljoen kinderen geboren middels intracytoplasmatische sperma-injectie. ICSI is een variant van conventionele in-vitro-fertilisatie (IVF), die werd ontwikkeld om een oplossing te bieden voor gevallen van ernstige mannelijke subfertiliteit.

IVF en ICSI

■ PROFESSOR ANDRÉ VAN STEIRTEGHEM

DE GEBOORTE van de eerste IVF-baby, Louise Brown in juli 1978 vond plaats na baanbrekend werk van Edwards, Steptoe en Purdue (zie ook het historisch overzicht op p. 11). IVF was met recht een doorbraak in de behandeling van ongewenste kinderloosheid. De verschillende stappen in een IVF-cyclus zijn: gecontroleerde stimulatie van de eierstokken met hormonen, het wegnemen van verschillende eicellen uit de eierstokken en een selectie van beweeglijke zaadcellen uit het ejaculaat van de partner. Deze zaadcellen worden in contact gebracht met de eicellen, die bewaard worden in cultuur onder omstandigheden die zo goed mogelijk nabootsen wat er *in vivo*, dus in het lichaam van de vrouw gebeurt. Wanneer er normale bevruchting en verdere ontwikkeling van de bevruchte eicellen plaatsvindt, kunnen één of enkele embryo's enkele

dagen later in de baarmoeder worden gebracht. Na twee weken kan al dan niet een zwangerschap worden vastgesteld (zie ook de illustratie op p. 28).

IVF bleek snel een oplossing te bieden voor echtparen die kinderloos bleven ten gevolge van vrouwelijke of onverklaarde onvruchtbaarheid. Men hoopte dat IVF ook voor mannelijke onvruchtbaarheid soelaas kon brengen, maar dit bleek niet het geval. Zodra de zaadcellen te gering in aantal of in beweeglijkheid waren, of wanneer er sprake was van afwijkende zaadcellen, was conventionele IVF geen oplossing. Voor de vele koppels die hiermee te maken hadden restte niets dan inseminatie met donorsperma.

Aan het eind van de jaren tachtig probeerden verschillende groepen het bevruchtingsproces verder te helpen. Ze probeerden onder andere de beschermende laag rond de eicel, de *zona pellucida*, te doorboren of plaatselijk af te breken. Normaal doorboort een zaadcel die zona door middel van de zogeheten acrosoomreactie, waarbij enzymen uit



Ei- en zaadcellen worden in vloeibaar stikstof bij -196°C bewaard.

de kop van een zaadcel de zona plaatselijk oplossen. Deze artificiële procedures hadden evenwel niet het gewenste resultaat: soms was er wel bevruchting maar veelal ook abnormale bevruchting.

Rond die tijd werden ook enkele gevallen beschreven van geboortes na een zogenoemde sub-zona-inseminatie, ofwel SUZI. Daarbij werden onder de microscoop enkele zaadcellen in de ruimte tussen de zona en de eicel gebracht. Het Centrum voor Reproductieve Geneeskunde van de Vrije Universiteit Brussel nam in deze tijd de beslissing om deze vorm van geassisteerde fertilisatie verder te onderzoeken op zijn haalbaarheid.

'Mislukking' werd een nieuwe norm

Vooraleer dit toe te passen in de kliniek werd eerst experimenteel uitgevoerd en vervolgens ook zogenoemd translationeel onderzoek om de experimenten te vertalen naar de praktijk. Met een speciale onderzoeksbeurs werd een muismo-

del ontwikkeld. Bij de proefdieren werd de acrosoomreactie van één zaadcel gestimuleerd, om die vervolgens in de subzonale ruimte te brengen. Dat bleek te werken: er vond goede bevruchting en embryovorming plaats en er werden ook normale muizen geboren na transfer van de geproduceerde embryo's naar schijnzwangere muizen.

Deze gunstige resultaten nodigden uit tot een volgende stap: SUZI voor patiënten met verschillende gefaalde pogingen van conventionele IVF. Het protocol werd goedgekeurd door de Commissie Medische Ethiek op voorwaarde van een degelijk vervolgonderzoek van zwangerschappen en geboren kinderen na SUZI. Patiënten werden ook volledig geïnformeerd over de nieuwe methode en verklaarden zich akkoord voor prenatale diagnose in geval van zwangerschap.

Na de start van het klinisch SUZI-programma, waar enkele spermatozoa subzonaal werden ingebracht, ontstonden ook daadwerkelijk zwangerschappen. De SUZI-procedure is echter heel delicaat en soms werd de membraan van de eicel per ongeluk beschadigd. Maar bij dergelijke 'mislukte' SUZI-procedures werd vaak ook normale bevruchting en embryo-ontwikkeling vastgesteld. Bij sommige patiënten werden zelfs alleen embryo's gezien na zo'n 'mislukte' SUZI, niet na een 'geslaagde' SUZI-procedure. Deze 'mislukte SUZI' werd later intracytoplasmatische spermatische injectie genoemd: ICSI.

In april 1991 werd een patiënte zwanger na terugplaatsing van één ICSI-embryo. De bevalling vond plaats op 14 januari 1992. Hoewel SUZI nog steeds werd toegepast, werd het snel duidelijk dat de resultaten na ICSI beduidend beter waren dan na SUZI. Na goedkeuring door de Commissie Medische Ethiek werd vanaf juli 1992 ICSI de enige geassisteerde fertilisatiemethode in het Centrum voor Reproductieve Geneeskunde van de Vrije Universiteit Brussel, voor paren waarbij de man een sterk verminderde zaadcapaciteit had. Mede dank

Tabel:
Toenemende toepassing
van IVF-technieken voor
problemen die niet direct
samen hangen met
onvruchtbaarheid

Probleem	Interventie
Alleenstaande vrouwen	Zaaddonatie
Lesbische stellen	Zaaddonatie, IVF met gebruik eicellen van ene partner en tot stand brengen van zwangerschap bij andere partner
Homoseksuele stellen	Draagmoederschap
Uitgestelde kinderwens	IVF met eiceldonatie, ter compensatie van veroudering eierstokfunctie
Afwezigheid baarmoeder (aangeboren of na operatie)	Draagmoederschap
Aangeboren afwijkingen in de familie	Toepassing van PGD vereist IVF bij veelal fertiele paren met belaste familie anamnese
Seksselectie nageslacht	PGD
Man of vrouw HIV-positief	IVF, ter voorkoming infectie nageslacht
Kankerbehandeling vrouw	Invriezen eicellen, eierstokweefsel, embryo's
Kankerbehandeling man	Invriezen zaad
Man overleden	Post mortem verkrijgen van sperma
Ernstig ziek kind	M.b.v. IVF/PGD tot stand brengen van een kind met zelfde immunologische 'HLA-typing', met (mede) als doel een levensreddende beenmergtransplantatie bij een ernstig ziek broertje of zusje (saviour baby)
Wens van vrouw om mogelijkheid tot zwangerschap uit te stellen	Invriezen eicellen, met als doel om die eicellen jaren later te gebruiken vanwege kinderwens

Tabel:
IVF-resultaten
in Nederland

	2015	2014	2010	2005	2000	1996
Aantal gestarte IVF cycli/jaar	14.115	14.115	16.898	14.995	13.725	11.154
ICSI cycli/ % totaal	54%	54%	48%	41%	30%	20%
Doorgaande zwangerschappen ^{1, 2}	32.6%	31.7%	27.1%	24.4%	21.7%	17.6%
Eenling zwangerschappen	96.5%	96.2%	90.7%	81.3%	★	★

zij de talrijke live-video workshops werd ICSI ook snel wereldwijd toegepast.

ICSI bleek een doeltreffende behandeling in gevallen van ernstige mannelijke onvruchtbaarheid, zelfs in geval er zeer weinig zaadcellen in het ejaculaat aanwezig zijn. Vergelijkbare resultaten werden bekomen met zaadcellen uit de bijbal of testis in geval van obstructieve azoöspermie

(zie ook p. 32). De resultaten van ICSI zijn vergelijkbaar met de resultaten van conventionele IVF bij vrouwelijke of onverklaarde onvruchtbaarheid. Bij mannen met niet-obstructieve azoöspermie zal men slechts in de helft van de gevallen zaadcellen vinden in de testis en daar zal men eventueel beroep moeten doen op donorsperma.

Risico's bij IVF of ICSI

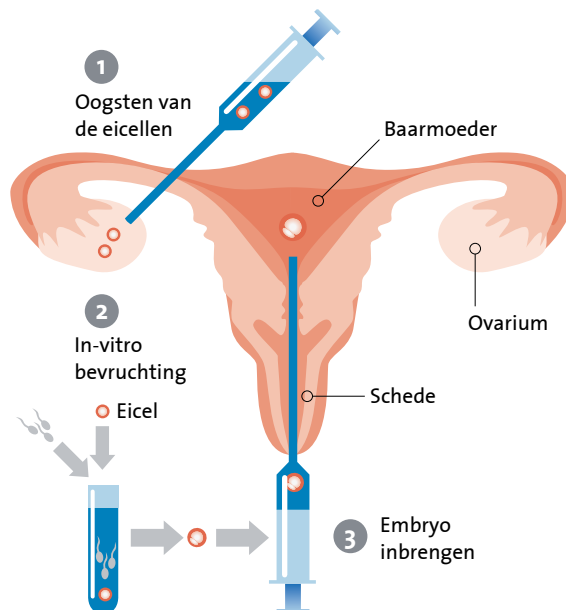
Zowel bij IVF als bij ICSI is er een licht verhoogd percentage aangeboren afwijkingen ten opzichte van natuurlijke zwangerschappen. De afwijkingen kunnen in verschillende organen voorkomen. Er zijn aanwijzingen dat de subfertiliteit zelf daar ook een rol in speelt. Na een IVF- of een

ICSI-behandeling is er ook een verhoogde kans op vroeggeboorte, laag geboortegewicht, en een kleinere lengte bij de geboorte. Verder is de kans op sterfte van de vrucht in de tweede helft van de zwangerschap of rond de geboorte iets verhoogd.

Risico's van ICSI

De ICSI-procedure behelst een invasieve methode, waarbij bovendien enkele stappen uit de natuurlijke bevruchting worden overgeslagen. Mede daarom blijven er steeds vragen opkomen omtrent de mogelijke risico's van ICSI voor de kinderen. De toelating van ICSI was verbonden aan de voorwaarde van een grondig vervolgonderzoek van de geboren kinderen. In het centrum in Brussel zijn

De verschillende stappen van een klassieke 'reageerbuisbevruchting'



inmiddels meer dan twintigduizend ICSI-kinderen geboren. De eigen bevindingen en een groot aantal andere, internationale studies tonen aan dat kinderen na onvruchtbaarheidsbehandeling een licht verhoogd risico hebben op afwijkingen (zie kader hiernaast), maar er worden geen verschillen vastgesteld tussen kinderen geboren na conventionele IVF en na ICSI.

Een kwarteeuw na de eerste ICSI geboorte is het duidelijk dat ICSI een oplossing kan bieden bij de grote meerderheid van koppels met ernstige mannelijke onvruchtbaarheid, inclusief een grote groep mannen met azoöspermie. Over de jaren heen wordt in een beduidend aantal centra ICSI, schijnbaar 'voor de zekerheid', toegepast voor alle indicaties, niet alleen voor ernstige mannelijke onvruchtbaarheid. Er zijn evenwel geen argumenten om dit over-gebruik van ICSI te rechtvaardigen.

Alle vormen van geassisteerde voortplanting gaan gepaard met een verhoogd percentage van meerlingen. Het blijft een uitdaging voor alle centra om die zogeheten iatrogene, dus door de zorg geïnduceerde effecten te vermijden. Er is een eenvoudige oplossing, namelijk het terugplaatsen van slechts één embryo; zeker bij patiënten jonger dan 38 jaar. Het is ook noodzakelijk om verder onderzoek uit te blijven voeren naar de langetermijngezondheid van IVF- en ICSI-kinderen. Ook moet er verder fundamenteel onderzoek worden gedaan om de biologie van onvruchtbaarheid beter te leren kennen.

Hulp voor de eisprong

■ DR. EVERT VAN SANTBRINK

EEN RELATIEF veel voorkomende oorzaak van vruchtbaarheidsproblemen is een onregelmatige menstruele cyclus. Het centrale punt in de cyclus is het optreden van eicelrijping, die vervolgens een eisprong of ovulatie tot gevolg heeft. Als een vrouw zwanger wil worden, maar zij heeft een onregelmatige cyclus, of helemaal geen menstruaties, dan is er een goede reden om dit verder te onderzoeken. Immers, zonder eisprong per definitie geen zwangerschap. Ook de timing van de geslachtsgemeenschap in relatie tot de eisprong is belangrijk. Bij een onregelmatige, verlengde menstruele cyclus is er minder vaak een eisprong en dus ook minder kans op zwangerschap per tijdseenheid. Bovendien weet je dan niet precies wanneer de eisprong plaatsvindt en dus ook niet wanneer je vruchtbare dagen zijn. Normaal liggen die van enkele dagen voor de ovulatie tot ongeveer vierentwintig uur daarna.

Extreme schommelingen in het lichaamsgewicht kunnen zorgen voor het uitblijven van de cyclus.



Hoe werkt de menstruele cyclus?

De menstruele cyclus wordt geregeld vanuit de hersenen: de hypothalamus geeft een signaal naar de hypofyse en deze stuurt dit signaal door naar de eierstokken. In de eierstokken gaat vervolgens een eiblaasje of follikel rijpen dat uiteindelijk openbarst: de eisprong. Dat is meestal rond de veertiende dag na de eerste dag van de voorgaande menstruatie. Als er geen zwangerschap optreedt komt twaalf tot veertien dagen na de eisprong de menstruatie weer op gang en begint de cyclus opnieuw. De totale cyclus duurt zo dus ongeveer 28 dagen.

Verstoring van de menstruele cyclus

Wanneer de cyclus uitblijft tot na de leeftijd van zestien jaar is er sprake van zogeheten primaire amenorroe. Wanneer de cyclus wel op gang is gekomen, maar later in het leven gaat haperen wordt gesproken van secundaire amenorroe. Er zijn verschillende redenen waardoor de menstruele cyclus verstoord kan worden. Het probleem kan onder andere in de hersenen liggen, waardoor de hormonen die de cyclus sturen niet, of niet goed worden afgescheiden. Stress, grote schommelingen in lichaamsgewicht en zware lichamelijke inspanning kunnen hiervan de reden zijn. Er kan ook een probleem zijn in de interactie tussen de eierstokken en de hersenen, waarbij er wel voldoende eicellen aanwezig zijn, maar deze onvoldoende reageren op de prikkel uit de hersenen. Dat is bijvoorbeeld het geval bij het polycysteus-ovariumsyndroom.

Bij ongeveer één procent van de vrouwen neemt het aantal eitjes al voor haar veertigste af. Bij één promille kan dit zelfs al voor haar dertigste gebeuren. In die gevallen wordt gesproken van vroegtijdige overgang of primaire ovariële insufficiëntie.

Onderzoek naar de oorzaak van een onregelmatige cyclus gebeurt door middel van bijhouden van de menstruaties op een menstruatiekalender. Ook

Eindige eitjes

Waar een man bijna continu nieuwe zaadcellen aanmaakt, wordt een vrouw geboren met het maximale aantal eitjes dat zij in haar leven bij zich zal dragen: ongeveer twee miljoen. Direct na de geboorte begint dat aantal eitjes al af te nemen. Tegen de tijd dat een vrouw voor het eerst menstrueert zijn er nog 'maar' 400 duizend over. Iedere vier

weken springt er één van die eitjes uit een gerijpt eiblaasje of follikel. Maar iedere dag zijn er nog veel meer eitjes die om welke reden dan ook het loodje leggen. Na ongeveer 500 eisprongen heeft een vrouw op de leeftijd van gemiddeld 52 jaar geen eicellen meer over. Het overgrote merendeel van de eicellen gaat dus ongebruikt verloren.

kan een temperatuurcurve worden bijgehouden en kan lichamelijk onderzoek of hormonaal bloedonderzoek nodig zijn. Daarnaast kan echoscopisch onderzoek van de eierstokken meer duidelijkheid

geven. Als je vrijwel nooit een eisprong hebt, is de kans op zwangerschap uiteraard afgenomen. Als er wel een kinderwens is, is dus een behandeling nodig.

Hulp bij de eisprong

De behandeling bij het uitblijven van de eisprong wordt ovulatie-inductie genoemd. De oorzaak van het uitblijven van de eisprong bepaalt de keuze van de behandeling.

Ligt de oorzaak in de aansturing vanuit de hersenen, dan kan die aansturing worden overgenomen door een pompje dat pulsgewijs het hormoon GnRH (*gonadotrofine releasing hormone*) afgeeft. Dat hormoon uit de hypothalamus stimuleert van nature de hypofyse tot afgifte van de hormonen LH (luteïniserend hormoon) en FSH (follikelstimulerend hormoon). Deze twee hormonen zorgen ervoor dat één eiblaasje in de eierstok gaat rijpen.

Het moment van de eisprong is te herkennen in een zogeheten 'temperatuurcurve'.



Daarnaast kan de arts ook kiezen voor directe stimulatie van de eierstokken, door middel van injecties met LH en FSH.

Als de interactie tussen de eierstokken en de hypofysehormonen verstoord is, kan de stimulatie van de eierstokken tijdelijk worden opgevoerd. In dat geval krijgt de vrouw pillen met anti-oestrogenen of aromataseblockers. De eierstokken kunnen ook direct worden gestimuleerd door middel van injecties met de hormonen LH en FSH. In beide gevallen is er een risico dat er in plaats van één eicel meerdere eicellen gaan rijpen. Daardoor neemt de kans op een meerlingzwangerschap toe. Met echoscopisch onderzoek, eventueel gecombineerd met bloedonderzoek, kan de arts dit controleren.

Het is ook mogelijk om de gevoeligheid van de eierstokken voor de gonadotrofines te laten toenemen. Dit kan soms door aanpassing van de leefstijl: gezonder eten, gezond gewicht of stoppen met roken. In specifieke situaties geeft de arts bij deze behandelingen ook medicijnen (de zogeheten *insuline sensitizers*). Ook kan een arts door middel van een kijkoperatie eenmalig minimale schade maken aan het oppervlak van de eierstokken. Door die zogenoemde laparoscopische coagulatie van de ovaria (LEO) neemt de gevoeligheid van de eierstokken voor hormonen vaak voor langere tijd toe. Ook combinaties van al deze behandelingen zijn mogelijk, bijvoorbeeld LEO, gevolgd door een behandeling met LH en FSH-injecties.

Ligt de oorzaak van de onregelmatige cyclus in het feit dat de eicellen in de eierstokken vrijwel of helemaal op zijn, dan is daar eigenlijk geen goede behandeling meer voor. Het is immers niet mogelijk om nieuwe eicellen te laten ontstaan.

Goede resultaten

Wanneer het enige probleem na vruchtbaarheidsanalyse is dat een vrouw geen maandelijks eisprong heeft, en het lukt om de normale cyclus

Spoelen met papaverolie voor schone eileiders

Een deel van de gevallen van verminderde vruchtbaarheid bij de vrouw wordt veroorzaakt door verstopte eileiders. Uit onderzoek van de Amsterdamse academische centra VUmc en AMC in een groot aantal Nederlandse ziekenhuizen blijkt dat het spoelen van verstopte eileiders met een oliehoudend contrastmiddel voor een röntgenonderzoek naar verstopte eileiders, de kans op zwangerschap vergroot. Maakten de onderzoekers in deze gerandomiseerde studie gebruik van een contrastvloeistof op waterbasis, dan was binnen een half jaar na het onderzoek 29%

van de vrouwen zwanger. Bij gebruik van een contrastmiddel op basis van papaverolie was dit 40%. Waar de voordelen van de papaverolie vandaan komen is nog allerm minst duidelijk, laat staan dat deze kennis al is omgezet in praktische richtlijnen. De onderzoeksleider, professor Ben Willem Mol van de Universiteit van Amsterdam, veronderstelt dat het oliehoudende middel mogelijk 'afval' of slijmpropfen in de eileiders beter opruimt dan een middel op waterbasis. (*New England Journal of Medicine*, DOI 10.1056)

Ruim 70% van de paren krijgt na ovulatie-inductie een kind

weer op gang te brengen, dan is de kans groot dat zij zwanger kan worden. Ruim 70% van de paren die starten met ovulatie-inductie krijgt op deze manier een kind. Daarmee is het een zeer succesvolle methode in vergelijking met andere technieken. Anders dan bij andere vruchtbaarheidsbehandelingen, heeft ovulatie-inductie dan ook een duidelijk omschreven achterliggend probleem – geen eisprong – met goede technische oplossingen.

Zoeken naar zaadcellen

■ DRS. WILLEM BOELLAARD

DE KWALITEIT van het zaad van de westerse man is om nog onduidelijke redenen de laatste twintig jaar duidelijk achteruit gegaan. Normaal is het ejaculaatvolume twee tot zes milliliter en zitten er meer dan 80 miljoen zaadcellen in het ejaculaat. Het ejaculaat bestaat behalve uit zaadcellen (slechts 5% van het ejaculaatvolume) uit vocht uit de zaadblaasjes (70%) en de prostaat (25%). Een man met minder zaadcellen in het ejaculaat kan toch nog steeds kinderen krijgen als zijn partner zeer vruchtbaar is. Het wordt uiteraard problematisch wanneer er helemaal geen zaadcellen in het ejaculaat zitten. Zo'n azoöspermie komt tegenwoordig voor bij maar liefst 10% van de subfertiele mannen met een kinderwens.

In 1992 werd voor het eerst een baby geboren via intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI, zie ook p. 25). Hiervoor werden zaadcellen gebruikt die uit een normale, natuurlijke zaadlozing (ejaculaat) werden gehaald. Een jaar later al, werd voor het eerst een baby geboren na bevruchting van een eicel met een zaadcel die met een kleine operatie direct uit de zaadbal was gehaald. Dat laatste gebeurde in het Universitair Ziekenhuis te Brussel, bij een man die geen zaadcellen had in zijn ejaculaat, maar wel in zijn zaadbal. Deze techniek heet testiculaire sperma-extractie (TESE). Door een klein sneetje te maken in het kapsel van de zaadbal kan een klein stukje weefsel worden verwijderd. Dit wordt in het laboratorium onderzocht op zaadcellen. Als er zaadcellen in dit stukje weefsel zitten, kunnen deze worden ingevroren om later te gebruiken voor ICSI. In Nederland is TESE pas sinds 2015 toegestaan, omdat er in eerste instantie nog vragen waren over de gevolgen voor het kind.

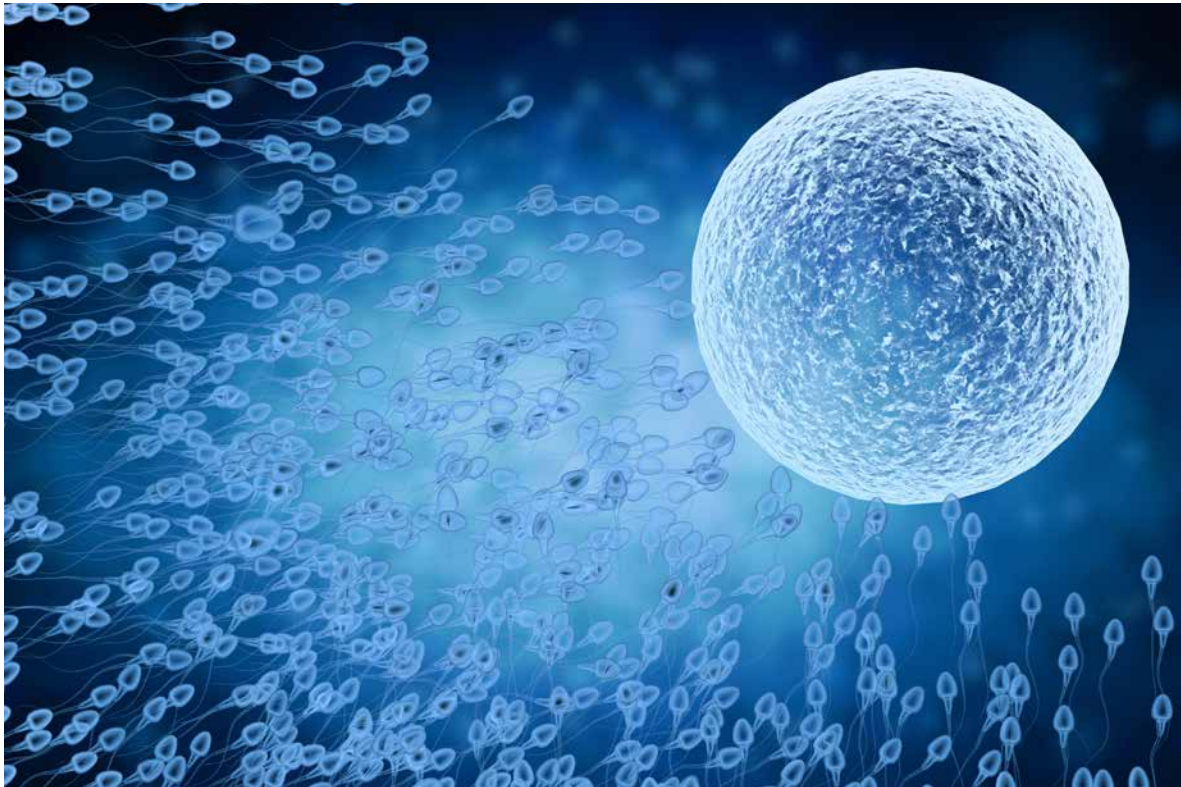
Azoöspermie

In de westerse wereld komt afwezigheid van zaad in het ejaculaat meestal (in 85% van de gevallen) door een probleem in de zaadproductie of spermatogenese. Bij de helft van die mannen is alsnog geassisteerde voortplanting met intracytoplasmatische sperma injectie (ICSI) mogelijk, nadat zaadcellen via TESE uit de zaadbal zijn gehaald.

Bij de resterende mannen zonder zaad (15% van de azoösperme mannen) ligt het probleem niet in de aanmaak, maar in een verstopping in de bijbal of zaadleider. In dat geval kunnen bijna altijd zaadcellen worden verkregen door deze uit de bijbal te halen. Dit kan door de bijbal aan te prikken via de huid, de zogeheten percutane epididymale sperma-aspiratie (PESA), of door onder een operatiemicroscop de buisjes van de bijbal op te zoeken en hieruit het vocht op te zuigen: de microchirurgische epididymale sperma-aspiratie (MESA). Bij zowel TESE, als bij PESA en MESA wordt dus via een kleine ingreep zaad verkregen. Dit heet dan ook chirurgisch verkregen zaad.

Problemen bij de productie

Als er geen zaadcellen in het ejaculaat zitten, komt dit dus meestal door een productieprobleem. De aanmaak van zaadcellen vindt plaats in buisjes in de zaadbal, de zogeheten tubuli seminiferi. Een normale zaadbal telt maar liefst vijfhonderd meter van die (opgerolde) buisjes! In de wand van deze buisjes zitten vanaf de geboorte voorlopercellen van de eigenlijke zaadcellen: de spermatogonia. Na de puberteit beginnen die onder invloed van hormonen uit de hypofyse (LH en FSH) en de zaadbal (testosteron) met delen: de spermatogenese. Uit spermatogonia ontwikkelen zich uiteindelijk volgroeide zaadcellen (spermatozoa). Nadat de zaadcellen zijn aangemaakt in de zaadbal worden deze getransporteerd naar de bijbal. In de bijbal 'leren de zaadcellen zwemmen' en worden ze beweeglijk.



Om één eitje te bevruchten zijn 80 miljoen zaadcellen een goed begin.

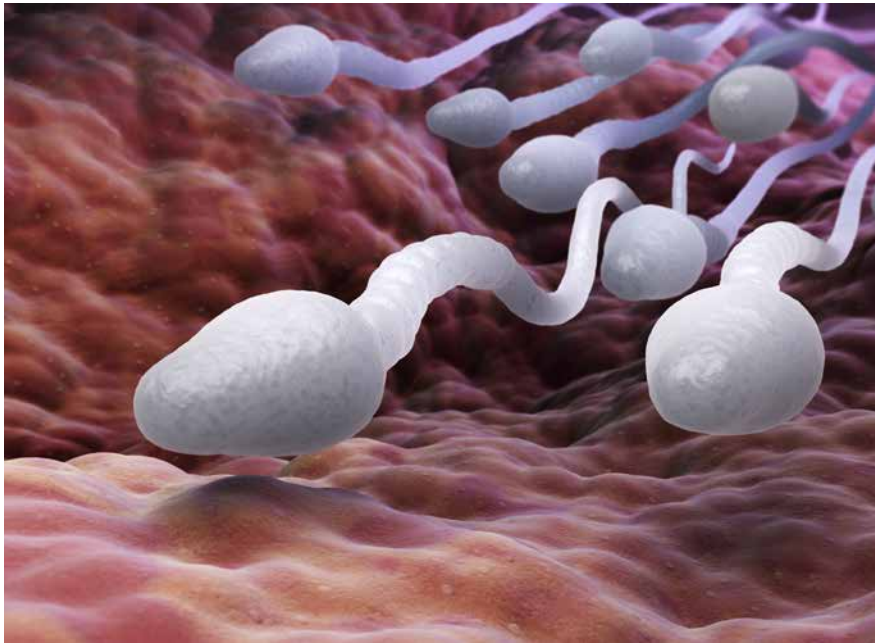
Als er geen zaadcellen worden aangemaakt, kan dit verschillende redenen hebben. Veel voorkomende redenen zijn een ontwikkelingsstoornis van de zaadbol: een niet-ingedaalde zaadbol, een erg kleine zaadbol of het klinefeltersyndroom. Ook is het mogelijk dat het zaadbolweefsel beschadigd is geraakt door chemotherapie of bestraling bij een behandeling tegen kanker. Er is er nog geen methode gevonden om die aanmaakproblemen met medicijnen of een operatie te verhelpen.

Geen garantie op succes

Als er geen zaadcellen in het ejaculaat zitten, komt dit in 15% van de gevallen dus door een verstopping in het buizensysteem. Dit wordt obstructieve azoöspermie genoemd. Waar de kans op chirurgisch verkregen goedwerkende zaadcellen bij een

niet-obstructieve azoöspermie beperkt is, kunnen bij een obstructieve azoöspermie eigenlijk altijd wel zaadcellen worden gevonden, ofwel uit de zaadbol via PESA of MESA, ofwel uit de zaadbol via TESE.

Bij een niet-obstructieve azoöspermie ligt dit dus anders. Waarom er bij de ene man gewoon zaadcellen worden aangemaakt en bij de ander niet is onbekend. Vaak zijn er om onduidelijke redenen geen spermatogonia aangelegd in een deel, of in alle buisjes. Er zitten dan alleen steuncellen (sertolicellen) in de wand van de buisjes. Hieruit kunnen geen zaadcellen ontstaan. Dit komt voor bij ongeveer de helft van de mannen die geen zaadcellen hebben in hun ejaculaat door een aanmaakprobleem. Bij TESE kunnen dan alleen bij toeval, in ongeveer een kwart van de gevallen nog buisjes worden gevonden waar wel enige spermatogenese



Zo'n 10% van de subfertiele mannen met een kind-wens heeft helemaal geen zaadcellen in hun ejaculaat.

is. Dit zogenoemde *sertolicelel-only*-syndroom komt vaker voor bij mannen met hele kleine zaadballen, zoals mannen met niet-ingedaalde zaadballen (cryptorchisme), of bij mannen met een veel voorkomende aangeboren afwijking, het klinefeltersyndroom.

Soms zijn er wel spermatogonia, maar stopt hun ontwikkeling voordat ze volgroeide zaadcellen zijn geworden. Dit komt voor bij een kwart van de mannen met een niet-obstructieve azoöspermie. Er is dan sprake van *maturation arrest*. In de buisjes worden alleen voorlopercellen gevonden van zaadcellen (spermatocyten) maar geen 'cellen met een staart'. De kans om dan via TESE werkzame zaadcellen te vinden is ongeveer de helft.

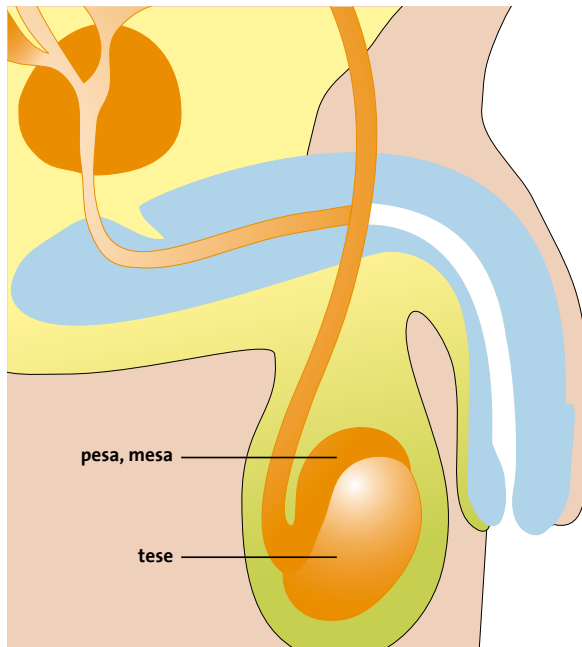
Bij het resterende kwart van de mannen met een niet-obstructieve azoöspermie zijn er wel cellen met een staart (spermatiden), maar die zijn dan niet helemaal uitgerijpt. Soms blijven ze met hun kop vastzitten aan de wand van de buisjes en komen ze niet in de bijbal. Aangezien deze zaadcel-

len wel alle noodzakelijke delingen hebben doorge-maakt, zijn ze wel bruikbaar voor kunstmatige bevruchting. De kans dat bij deze mannen bruikbare zaadcellen worden gevonden via TESE is dan ook relatief groot: 90%.

Er is helaas nog geen methode om te kunnen voorspellen of er zaadcellen zullen worden gevonden bij een man die geen zaadcellen in zijn ejaculaat heeft bij een aanmaakprobleem in de zaadbal. Al met al is de gemiddelde kans op het vinden van bruikbare zaadcellen bij een niet-obstructieve azoöspermie 50%. In geval van een obstructie kunnen zoals gezegd wel altijd zaadcellen uit bijbal of zaadbal worden verkregen.

Risico's van chirurgisch verkregen zaadcellen

De kans op aangeboren afwijkingen bij kinderen die geboren worden uit ICSI blijkt twee keer zo hoog als bij een normale bevruchting. Dit komt voor een deel door de gemiddeld hogere leeftijd van de vrouw die deze kunstmatige bevruchting ondergaat. Een ander deel zou ook kunnen komen doordat de zaadcellen die bij ICSI worden gebruikt in veel gevallen niet 'spontaan' naar buiten komen, maar met een kleine ingreep uit de zaadbal of bijbal worden verkregen bij mannen die onvruchtbaar zijn. Dit zijn dus niet noodzakelijk de 'sterkste en snelste zaadcellen' die de natuurlijke competitie tijdens de zwemwedstrijd in de eileiders hebben gewonnen. Sterker nog: meestal zijn deze zaadcellen niet geheel uitgerijpt zoals in de natuurlijke situatie. Vaak worden deze zaadcellen ook nog ingevroren om op een later tijdstip te worden gebruikt. Dan worden ze in het laboratorium ontdooid, waarmee ze dus twee keer een sterke temperatuursverandering van meer dan tweehonderd graden hebben ondergaan: een zogenoemde *heat shock*. Dat zijn allemaal omstandigheden waarbij je gevoelsmatig zou zeggen dat er ook kans is dat dit niet gunstig is voor een kind dat hieruit wordt verwekt.



Er zijn nog
geen aan-
wijzingen voor
negatieve
effecten van
'chirurgisch
verkregen
zaad'

Om die reden wordt van kinderen die geboren zijn uit ICSI met testiculaire zaadcellen (TESE) nauwkeurig bijgehouden of zij meer kans op aangeboren afwijkingen hebben. Tot nu toe is er geen aanwijzing dat de herkomst van de zaadcellen en het al of niet invriezen en ontdooien effect heeft op de kans op aangeboren afwijkingen. Ook de kans op jongetjes met dezelfde afwijking als hun vader (onvruchtbaarheid) blijkt niet verhoogd, tenzij er sprake is van een erfelijke aandoening die effect heeft op de zaadproductie. Tegelijk moet je je realiseren dat TESE nog maar twintig jaar wereldwijd wordt toegepast. De meeste TESE-kinderen zijn zelf dan ook nog niet toe aan het krijgen van kinderen. Het effect op volgende generaties is dus nog niet duidelijk.

Bevrucht met een huidcel

Twintig jaar geleden was het voor een man die geen zaadcellen in zijn ejaculaat had onmogelijk om kinderen te krijgen. Nu kan dat bij een deel

van deze mannen wel. Maar er blijft altijd nog een groot deel dat geen kinderen kan krijgen. Meestal komt dit omdat er toch geen zaadcellen konden worden gevonden in de zaadbuis. Soms kan er geen voldragen zwangerschap worden gerealiseerd, ondanks dat er wel zaadcellen uit de zaadbuis konden worden gehaald.

In experimenteel onderzoek zijn er al muizen geboren uit eicellen die bevrucht werden met een 'opgewerkte' huidcel. Hiervoor moet een huidcel in een laboratorium worden terug gebracht tot een stamcel zoals die in een embryo voorkomt: de geïnduceerde pluripotente stamcel. Onder invloed van de juiste groeifactoren kan zo'n stamcel in het laboratorium worden opgekweekt tot een zaadcel om de eicel te bevruchten. Bij mensen is dit onderzoek nog in een zeer experimenteel stadium. De vraag of dit uiteindelijk zal lukken, en zo ja: of dit problemen bij het nageslacht zou geven. De potentiële ethische dilemma's die hierbij komen kijken zijn zo mogelijk nog ingewikkelder (zie verder p. 73).

De voortplanting veiligstellen

■ INTERVIEW MET DR. INA BEERENDONK

ONCOLOGEN BESCHIKKEN over steeds meer en steeds betere middelen om kankercellen te bestrijden. Maar of dat nu door bestraling is of met behulp van chemotherapie, niet zelden loopt daarbij ook de mogelijkheid tot voortplanting schade op. 'We beschikken tegenwoordig over diverse effectieve middelen om die voortplanting ook na chemotherapie of bestraling veilig te stellen', zegt de Nijmeegse gynaecologe dr. Ina Beerendonk. 'Het is dan ook heel belangrijk dat vrouwen, en ook de ouders van jonge meisjes, in een vroeg stadium wordt verteld wat er op dat gebied mogelijk is. Ook voor jongens komen er op dat gebied mogelijkheden, via het veiligstellen van zaadcellen of testisweefsel.'

Sinds de eeuwwisseling werkt het academische ziekenhuis van de universiteit in Nijmegen, het Radboudumc, aan het veiligstellen van de voortplanting voor vrouwen die een behandeling tegen kanker moeten ondergaan. 'Die behandelingen waren in eerste instantie niet wezenlijk anders dan de technieken die daarvoor al werden gebruikt in de reguliere IVF', zegt Beerendonk. 'Later zijn daar ook nieuwe technieken bij gekomen die speciaal vanuit het oncologisch motief zijn ontwikkeld.'

Eierstokken verplaatsen of stilleggen

'De meest voor de hand liggende voorzorg die we nu kunnen nemen wanneer een tumor in de buurt van de baarmoeder moet worden bestraald, is het verplaatsen van de eierstokken', vertelt Beerendonk. 'Die ovaria zitten aan twee kanten vast: aan de kant van de baarmoeder, en aan de kant van de bekkenwand, waar ook de belangrijkste bloedvaten van de eierstokken vandaan komen. We kunnen chirurgisch "wat ruimte maken" door de kant van de baarmoeder los te maken. Dat geeft

de mogelijkheid om de bloedvoorziening intact te laten, maar de eierstokken toch wat naar boven te verplaatsen. Daarmee kunnen ze in sommige gevallen net buiten het risicogebied komen dat door de radiotherapeut moet worden bestraald, bijvoorbeeld wanneer een vrouw baarmoederhalskanker heeft.'

Een andere mogelijkheid om de eierstokken 'buiten de invloed van de anti-tumorthherapie te houden', zou het hormonaal stilleggen zijn van de activiteit van het gezonde weefsel. Beerendonk: 'Er zijn onderzoeken uitgevoerd met hormonen die de activiteit van de ovaria onderdrukken, de zogenoemde GnRH-agonisten. De theorie is dat het ovariumweefsel op die manier "tot rust wordt gebracht", en dan minder vatbaar is voor de werking van chemotherapie. Die medicijnen grijpen immers in op alle cellen die actief delen. Er zijn collega's die in een experimentele opzet goede resultaten zagen met deze techniek. Bewijs voor de werking ervan is echter alleen nog maar aangetoond bij vrouwen die werden behandeld voor een bepaalde vorm van borstkanker. Toch is deze therapie nog zeker niet rijp voor de praktijk. De gynaecologie wacht wat dat betreft nog op meer en grotere studies.'

Eitjes of embryo's oogsten

Op dit moment de meest gangbare manier om mogelijkheden tot voortplanting veilig te stellen, is het oogsten en invriezen van eicellen of embryo's. 'Daarbij is de techniek niet wezenlijk anders dan in de reguliere IVF', legt Beerendonk uit. 'Na hormonale stimulatie komen meerdere zogeheten follikels tot ontwikkeling. Een vrouw moet zichzelf daarvoor dagelijks, gedurende een week of twee injecteren. Daarna kunnen de rijpe eitjes met een dunne naald uit die follikel worden gezogen.' Op dat punt aangekomen zijn er twee opties. 'Wanneer een vrouw een vaste partner heeft van wie zij met voldoende zekerheid in de toekomst een kind



Voor een IVF-procedure moeten eitjes uit de eierstokken worden opgezogen.

wil, kunnen wij via intracytoplasmatische sperma-injectie, kortweg ICSI, enkele eitjes bevruchten. We doen dat liever niet per “gewone” IVF, omdat we de kans op bevruchting in deze gevallen zo groot mogelijk willen maken. Deze vrouwen hebben in veel gevallen niet veel tijd. De oncoloog staat immers ook te wachten om te kunnen beginnen met de behandeling van de tumor.’

‘Wanneer er geen – voldoende vaste – partner in het spel is, kan een patiënte er ook voor kiezen om alleen eitjes in te vriezen. ‘Het slagingspercentage is in die gevallen alleszins acceptabel’, stelt Beerendonk. ‘Per cyclus zijn gemiddeld 8 tot 10 eicellen in te vriezen tegen maximaal 4 embryo’s van enkele dagen oud. Wanneer een vrouw jaren later via ingevroren eicellen zwanger wil worden, is het slagingspercentage tegenwoordig 4-6 % per

ingevroren eicel. Wanneer er wel een vaste partner is, en we vriezen embryo’s in, dan is dat slagingspercentage wat hoger, namelijk ongeveer 15 %.’

Beerendonk benadrukt dat het ondanks de iets geringere kans van slagen soms toch zinvol kan zijn om met een vaste partner geen embryo’s in te vriezen, maar rijpe eicellen. ‘Kanker en de bijbehorende behandeling zijn ingrijpende zaken. Het gebeurt ook wel dat relaties na kanker op de klippen lopen. Als je dan als vrouw alleen nog maar embryo’s hebt die bevrucht zijn door je ex-partner is dat natuurlijk dramatisch, want die kunnen niet zonder zijn toestemming worden gebruikt.’

Ovariumweefsel invriezen

Naast rijpe eitjes of embryo’s, is het ook al mogelijk om een stukje weefsel van de eierstokken in

Bij muizen zijn al jongen geproduceerd door eicellen te 'maken' uit stamcellen.



te vriezen. 'De effectiviteit van die techniek staat inmiddels buiten kijf', zegt Beerendonk. 'Wereldwijd zijn er nu al ruim negentig kinderen geboren, nadat weefsel van de ovaria werd teruggeplaatst bij de moeder. Er zit één belangrijke angel in deze techniek: het valt nog niet voor honderd procent uit te sluiten dat je met het stukje weefsel ook niet per ongeluk één of meerdere tumorcellen in de vriezer stopt. Daarmee zou je een vrouw na de behandeling tegen kanker niet alleen haar potentiële voortplanting teruggeven, maar mogelijk ook haar kanker.'

'De consequentie die de overheid en de zorgverzekeraars uit deze angel trekken, is dat zij ook het invriezen en bewaren van ovariumweefsel nog niet vergoeden. En dat is zuur', vindt Beerendonk. 'Zeker in het geval van jonge meisjes met kanker, die nog geen cyclus hebben en daarmee geen mogelijkheid om eitjes veilig te stellen, is het

invriezen van ovariumweefsel op dit moment de enige optie. Wellicht kunnen we in de nabije toekomst wél zuiver controleren op de aanwezigheid van tumorcellen, of die cellen onschadelijk maken. Maar door de financiële beperkingen zouden er in de nabije toekomst vrouwen en meisjes kunnen zijn die geen gebruik kunnen maken van deze technische mogelijkheid.'

Over de mogelijkheid om ovariumweefsel na een behandeling tegen kanker op een andere plek in het lichaam terug te plaatsen, de zogeheten heterotopische weefseltransplantatie, is Beerendonk kort: 'Daar is nog nooit een zwangerschap uit voortgekomen. De gedachte dat je een stukje ovariumweefsel in, zeg, de bovenarm beter kunt volgen, is op zichzelf logisch. Het is eenvoudiger om daar een eitje uit te winnen en ook de eventuele ontwikkeling van een tumor kan je op zo'n plek beter in de gaten houden dan in het bekken. Maar door het

Voor jonge meisjes met kanker is invriezen van ovariumweefsel de enige optie

gebrek aan effectiviteit zit er volgens mij niemand in de internationale voortplantingsgeneeskunde nog op dat spoor.'

Counseling

'Naast alle technische mogelijkheden is goede counseling op dit moment ons aller belangrijkste instrument', benadrukt Beerendonk. 'En dat is een boodschap die niet alleen aan de patiënten is gericht, maar vooral ook aan mijn collega-specialisten. Een oncoloog heeft niet zelden haast om te beginnen met een behandeling. Maar we moeten ons realiseren dat dit een ingrijpende beslissing kan zijn voor veel vrouwen. Hier wordt in sommige gevallen letterlijk de beslissing genomen of ze wel of geen kinderen zal kunnen krijgen. Zeker wanneer er nog gedetailleerde diagnostiek op de tumorcellen moet worden gedaan voor de behandeling kan beginnen, zou je van de kostbare tijd gebruik kunnen maken om weefsel of eitjes veilig te stellen.'

'In het geval van jonge meisjes is die beslissing helemaal ingrijpend. De beslissing om weefsel veilig te stellen ligt uiteindelijk bij de ouders, maar volgens de Wet op de Geneeskundige Behandelovereenkomst mogen meisjes vanaf twaalf jaar oud daar in ieder geval ook zelf over meebeslissen. Wij willen uitleggen waar een behandeling of operatie voor dient. Het verschilt bij jonge kinderen enorm of ze dit probleem wel of niet kunnen bevatten. Soms vallen kinderen door het ziekteproces een aantal jaren terug in de psycho-emotionele ontwikkeling. Dan zit je met een zestienjarige te praten over toekomstig moederschap, terwijl ze op dat moment met een knuffelbeer tegenover je zit.'

'Op dit moment kiest ongeveer 75% van de door ons gecounselde vrouwen die een riskante therapie moet ondergaan voor het veiligstellen van eitjes, embryo's of weefsel. De beslissing hangt bijvoorbeeld af van het feit of ze al kinderen heeft. Maar we zien ook wel dat vrouwen het liefst zo

snel mogelijk willen beginnen met het bestrijden van de kanker en "geen tijd willen verliezen" met het denken over toekomstige voortplanting. Maar linksom of rechtsom is het belangrijk dat vrouwen in ieder geval de mogelijkheid krijgen om erover na te denken; dat ze weten dat ze er zelf invloed op hebben.'

Stamcellen

Diep in haar hart hoopt Beerendonk dat zij als voortplantingsgeneeskundige op enig moment ingehaald zal worden door de moleculair biologische techniek. 'Bij proefdieren zijn er nu al gezonde jongen geboren nadat uit zogenoemde geïnduceerde pluripotente stamcellen van bindweefselcellen rijpe eicellen zijn opgekweekt. Het is zeker niet ondenkbaar dat dit ook voor mensen mogelijk zal zijn. Dan hoef je in theorie dus nog helemaal niets te beslissen of te doen om je vruchtbaarheid veilig te stellen wanneer je een ingrijpende behandeling tegen kanker moet ondergaan. Maar tot die tijd hoop ik dat vrouwen en meisjes kunnen profiteren van de technieken die we nu al ter beschikking hebben. Het feit dat we op dit moment patiënten een fors bedrag zouden moeten laten betalen voor het effectief veiligstellen van een stukje ovariumweefsel, druist in tegen al je professionele gevoelens. Zeker wanneer we in de toekomst de veiligheid van getransplanteerd ovariumweefsel kunnen garanderen, hoort het bewaren van een stukje eierstok wat mij betreft nu al bij de reële opties.'

Voortplantingsmanipulatie: leren va

Sunny Boy
heeft meer
dan twee
miljoen
doses zaad
geproduceerd

INZICHTELIJKE KENNIS over voortplanting werd in eerste instantie vooral verkregen door dieren te onderzoeken. Dat gebeurde oorspronkelijk met wilde dieren, zoals herten die geschoten werden. Later werd systematisch onderzoek voornamelijk verricht met konijnen en honden. Een aantal zaken die voor ons nu vanzelfsprekend zijn, werden op die manier ontdekt bij dieren. Daarbij moet gedacht worden aan de locatie van eicellen in de eierstokken, maar ook de hormonale regulatie van de voortplanting.

Uiteindelijk heeft deze kennis in het bijzonder bij landbouwhuisdieren geleid tot een ware revolutie binnen het management van boerenbedrijven. Het werd al snel duidelijk dat sperma gebruikt kan worden om vrouwelijke dieren mee te bevruchten. Om aan sperma te komen werd dit in het begin verzameld uit sponzen die in de vrouwelijke genitaal tractus werden gebracht. Later werden kunst-dieren ontwikkeld (vaak een vacht van een dier op een stellage) en verwarmde kunstschedes om sperma in op te vangen. De ontwikkeling van een verdunner voor sperma (oorspronkelijk op basis van eidooier) waarmee sperma bewaard kon worden zorgde ervoor dat sperma getransporteerd kon worden naar vrouwelijke dieren elders in het land of op de wereld, voor kunstmatige inseminatie, KI. Aangezien een ejaculaat miljoenen spermacellen bevat en uiteindelijk slechts één spermacel een eitje zal bevruchten, kunnen meerdere vrouwelijke dieren met één ejaculaat geïnsemineerd worden. Als bijkomend voordeel kan het sperma behandeld worden met antibiotica waarmee seksueel overdraagbare aandoeningen bij dieren (voornamelijk

runderen) drastisch zijn verminderd.

Bij de juiste invriesprotocollen kan sperma van verschillende dieren zoals stieren jarenlang worden bewaard in vloeibare stikstof bij -196 graden Celsius. Dit heeft geleid tot het gebruik van genetisch superieure stieren waarvan het sperma over de gehele wereld en in grote aantallen wordt gebruikt voor inseminatie. Een bekend Nederlands voorbeeld is de topstier Sunny Boy, die gedurende zijn leven meer dan twee miljoen inseminatiedoses heeft geproduceerd. Met diepvriessperma kon Sunny Boy zelfs na zijn overlijden in 1997 nog voor veel kalfjes zorgen.

Manipulatie van de voortplanting

Ongeveer de helft van de spermacellen bevat een Y-chromosoom en zal na bevruchting een mannelijk embryo geven, de andere helft bevat een X-chromosoom en zal leiden tot een vrouwtje. Door gebruik te maken van de verschillen in X- en Y-chromosomen kan sperma gescheiden worden. Dit zogenaamde gesekste sperma wordt vooral voor melkvee gebruikt om het percentage vrouwelijke kalveren te vergroten. Voor melkvee is voortplanting dubbel belangrijk; zonder kalfjes geeft de koe geen melk. Melkvee is normaal gesproken daarom negen maanden drachtig en daarna drie maanden in rust waarna de koe wederom geïnsemineerd wordt. Gebruik van superieur sperma zorgt ervoor dat de kalfjes nog meer melk geven van een hogere kwaliteit als ze zelf oud genoeg zijn en hun eerste kalfjes hebben geworpen.

Ook aan de vrouwelijke kant geeft manipulatie van de voortplanting voordelen. Normaal gespro-

n de dierenarts



De diergeneeskunde heeft met onder andere Kunstmatige Inseminatie en Embryotransplantatie de voortplantingsgeneeskunde naar een bijzonder productief niveau getild.

ken komen er bij een koe één of twee eitjes vrij bij de eisprong. Door een koe met hormonen te behandelen kan gezorgd worden dat er tot wel tien eitjes vrijkomen. Als zo'n 'gesuperovuleerde' koe bevrucht wordt via natuurlijke dekking of kunstmatige inseminatie, zouden de meeste gevormde embryo's doodgaan omdat er geen ruimte is in de baarmoeder. Maar de eitjes kunnen uit de koe gespoeld worden, *in vitro* bevrucht en de ontstane embryo's kunnen vervolgens in verschillende dieren teruggeplaatst worden: de zogenoemde embryotransfer. Zodoende kan ook een genetisch superieure koe veel meer nakomelingen geven dan wanneer dit dier natuurlijk gedekt wordt. Gemiddeld kunnen vijf tot zes embryo's per cyclus worden gewonnen voor embryotransplantatie. Onge-

veer de helft van de dieren waarbij een embryo wordt getransplanteerd raakt drachtig, wat vergelijkbaar is met percentage dracht na inseminatie. Embryotransplantatie wordt op grote schaal commercieel toegepast. Topbedrijven voeren tot wel 14.000 transplantaties per jaar uit in Nederland. Bij paarden wordt embryotransplantatie ook gebruikt, vooral voor merries die in de sport gebruikt kunnen worden. Een dracht zou het dier tijdelijk uit de sport houden. Bij paarden kan een jong embryo relatief gemakkelijk uit de baarmoeder worden gespoeld voordat dit zich heeft ingenesteld in de baarmoeder. Na het uitspoelen kan het embryo in een andere merrie worden gebracht en kan het toppaard nakomelingen geven zonder zelf het veulen te dragen, zij kan dan geld blijven verdienen in de sport. Een andere reden voor embryotransplantatie is om te zorgen dat een superieur dier zo meerdere veulens per jaar kan produceren.

Kloneren – het maken van een genetisch identiek dier – is in Nederland verboden, maar wordt commercieel toegepast bij runderen en paarden in de Verenigde Staten en Zuid-Amerika. Ook hier gaat het om het reproduceren van genetisch superieure dieren zoals koeien die veel melk geven en toppaarden. Met een gecasteerd racepaard kan uiteraard niet gefokt worden, klonen wordt door sommigen dan als alternatief gezien.

Dr. Bernard Roelen



Voortplantingsgeneeskunde draait niet alleen om de bevruchting. Zowel bij een embryo dat na een IVF procedure nog moet worden teruggeplaatst, als bij een vrucht die langs normale weg is ontstaan, kan ruim voor de geboorte de nodige diagnostiek worden verricht. En zelfs vóór de bevruchting kan counseling voor de potentiële ouders op zijn plaats zijn.

Diagnostiek, screening en voorzorg

Paren die een hoog risico hebben op een kind met een ernstige erfelijke aandoening en een gezond (biologisch eigen) kind willen krijgen, hebben de keuze tussen prenatale diagnostiek of pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD). Bij prenatale diagnostiek wordt er genetisch onderzoek gedaan van de ongeborene in een al bestaande zwangerschap. Als de prenatale test uitwijst dat het kind de erfelijke aandoening heeft die in de familie voorkomt, kunnen de aanstaande ouders er voor kiezen om de zwangerschap te beëindigen. Dit wordt meestal ervaren als een grote psychische belasting. Een alternatief is PGD.

Pre-implantatie genetische diagnostiek

■ PROFESSOR CHRISTINE DE DIE-SMULDERS

Bij PGD wordt een embryo dat is ontstaan middels IVF in het laboratorium onderzocht voordat het in de baarmoeder wordt geplaatst. Alleen de embryo's die vrij zijn van de betreffende erfelijke aandoening die in de familie voorkomt worden geselecteerd en geplaatst. Als de vrouw zwanger wordt, weten de aanstaande ouders vanaf het begin al dat het kind de erfelijke aandoening die in de familie speelt, niet heeft. In Nederland is PGD mogelijk sinds 1995. De eerste PGD-baby werd geboren in 1997. Er worden nu jaarlijks ruim 600 IVF-behan-

delingen met PGD in Nederland uitgevoerd.

PGD is voor vrijwel alle erfelijke aandoeningen mogelijk, mits het onderliggende genetische defect bekend is en mits er sprake is van een ernstige aandoening. PGD is niet mogelijk voor zogenoemde multifactoriële erfelijke aandoeningen die veroorzaakt worden door een samenspel van erfelijke aanleg en factoren van buitenaf. Voorbeelden zijn hart- en vaatziekten en diabetes. Het is technisch niet mogelijk en ook niet wenselijk om eigenschappen zoals haarkleur, oogkleur en intelligentie met PGD te onderzoeken. Een veel gehoord argument tegen PGD is dat er 'designer baby's' worden gecreëerd. Dit is heden ten dagen zeker niet het geval. PGD wordt alleen toegepast om ernstige erfelijke ziekten bij het nageslacht te voorkomen.

In de jaren negentig van de vorige eeuw bepaalde de Nederlandse overheid dat PGD beperkt moest blijven tot ‘zeer ernstige aandoeningen met hoog risico van optreden en eventueel overlijden op de kinderleeftijd’. Er kwam echter steeds meer vraag naar PGD voor later in het leven optredende aandoeningen, zoals de ziekte van Huntington, een ernstige neurologische aandoening, of erfelijke borst- en eierstokkanker (zie tabel op p. 45). In 2008 was er een heftige politieke en ethische discussie over de toelaatbaarheid van PGD voor erfelijke borst- en eierstokkanker. Hoewel de christelijke partijen er grote moeite mee hadden, werd de indicatie ‘erfelijke kanker’ toch acceptabel geacht. De discussie resulteerde in de vastlegging van de kaders voor PGD in de ‘Regeling PGD’ uit 2009. Hierin werd onder meer vastgelegd dat nieuwe indicatiecategorieën voor PGD ter toetsing moeten worden voorgelegd aan de door het ministerie van VWS ingestelde Landelijke Indicatiecommissie PGD.

Uit een achtcellig embryo kan één cel worden weggenomen voor genetische diagnostiek.



Methoden en technieken

Bij PGD wordt, om DNA voor de genetische analyse te verkrijgen, één cel afgenomen van een drie dagen oud embryo dat dan uit acht cellen bestaat, of vijf tot zes cellen van een embryo dat vijf of zes dagen oud is. Dit heet de biopsie. Deze cel(len) bevat(ten) slecht één of enkele kopieën van het erfelijk materiaal, overeenkomend met enkele picogrammen (10^{-12} g.) DNA. Deze zeer geringe hoeveelheid te onderzoeken genetisch materiaal DNA stelt bijzonder hoge eisen aan het laboratorium. Daarbij komt dat de diagnostiek binnen enkele uren of dagen moet zijn afgerond, om het gezonde embryo snel na de bevruchting in de baarmoeder te kunnen plaatsen.

Voor de bepaling van erfelijke aandoeningen wordt PCR (polymerasekettingreactie) gebruikt. Met deze techniek kan zelfs een minimale hoeveelheid DNA vermenigvuldigd worden tot een te onderzoeken hoeveelheid. Bij PGD voor structurele afwijkingen van de chromosomen, zoals zogenoemde translocaties, wordt een andere techniek gebruikt. Bij die techniek (de arraymethode) worden niet alleen de chromosomen zichtbaar die in de translocatie betrokken zijn, maar alle chromosomen. Zo kan dus ook een trisomie 21 (leidend tot het downsyndroom) worden vastgesteld.

Organisatie en resultaten van PGD in Nederland

De besluitvorming van paren die IVF met PGD vragen, om wel of niet door te gaan met de behandeling is wezenlijk anders dan voor paren die IVF ondergaan in verband met onvruchtbaarheid. Deze laatste hebben vaak geen alternatief om eigen nageslacht te krijgen, terwijl paren die PGD overwegen meestal ook kunnen kiezen voor prenatale diagnostiek. Elk paar dat PGD vraagt, zal moeten afwegen of de kans op succes opweegt tegen de belasting van de IVF behandeling. Een multidisciplinaire benadering, waarbij naast de gynaecoloog ook een klinisch geneticus betrokken is, is dan ook een vereiste.

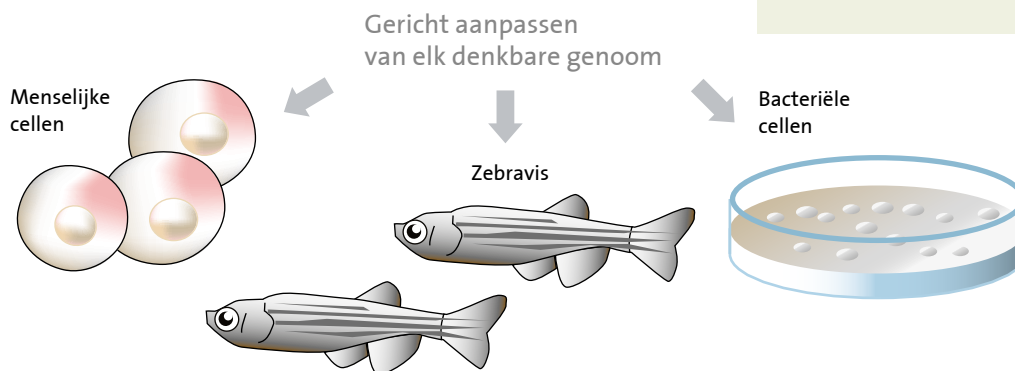
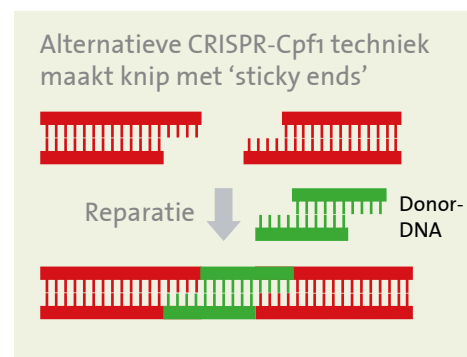
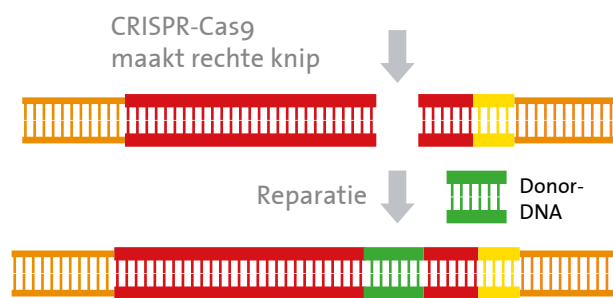
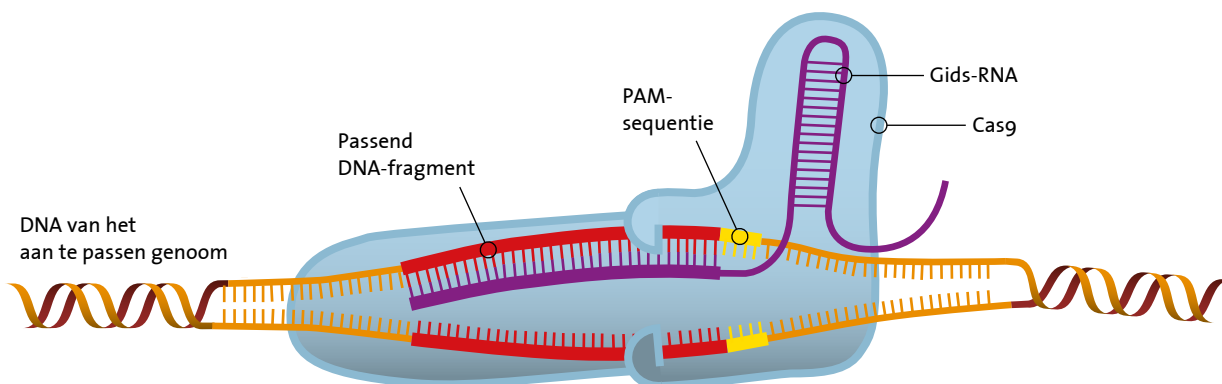
Tabel:
Top 10 aandoeningen
waarvoor PGD wordt
toegepast

Aandoening	Manier van overerven	Korte beschrijving ziektebeeld
Translocaties	chromosomaal	Afwijkende structuur chromosomen met verhoogd risico op miskramen, onvruchtbaarheid of kind met aangeboren afwijkingen
Erfelijke borst- en eierstokkanker	dominant	Vrouwen hebben een risico van 50 tot 80% op borstkanker op relatief jonge leeftijd en een verhoogd risico op ovariumkanker
Ziekte van Huntington	dominant	Op volwassen leeftijd ontstaan neurologische en psychiatrische problemen, zoals onwillekeurige bewegingen, gedragsveranderingen, geheugenverlies. De ziekte leidt binnen 15 jaar tot de dood.
Myotone dystrofie	dominant	Erfelijke spierziekte met toenemende spierzwakte, myotonie (spierkramp) en aantasting van diverse organen (hart, ogen)
Polyposis coli	dominant	Erfelijke vorm van darmkanker met honderden tot duizenden poliepen in de dikke darm
Cystische fibrose	recessief	Taaï- slijm ziekte. Vanaf jonge leeftijd long- en darmproblemen. Meestal overlijden rond de 40 jaar ondanks sterk verbeterde behandelingsmogelijkheden
Spinale spieratrofie	recessief	Ernstige spieraandoeningen waaraan kinderen jong overlijden door ademhalingsproblemen of bij overleven ernstige spierzwakte hebben en rolstoel gebonden zijn
Fragiele X syndroom	X gebonden	Verstandelijke handicap en gedragsproblemen, die bij jongens meer tot uiting komen dan bij meisjes
Duchenne spierdystrofie	X gebonden	Ernstige progressieve spieraandoening bij jongens, die rolstoel gebonden worden voor het 20ste jaar, ademhalings- en hartproblemen ontwikkelen en een duidelijk verkorte levensduur hebben
Hemofilie	X gebonden	Bloederziekte, die bij jongens tot uiting komt. Als deze niet behandeld wordt ontstaan levensbedreigende bloedingen. Behandeling is sterk verbeterd de laatste jaren.

Om PGD toe te passen voor een individueel paar, is meestal een voorbereidingstijd nodig van enkele maanden. In die periode moet een test-op-maat worden gemaakt waarmee de betreffende genetische aandoening bij het embryo vastgesteld kan worden. Daarnaast moet onderzocht worden of het paar in aanmerking kan komen voor een IVF behandeling. Net als bij de reguliere IVF worden in beginsel drie behandelingen toegestaan en vergoed.

Paren die in aanmerking willen komen voor PGD kunnen voor informatie of voor de IVF-behandeling die hoort bij PGD, terecht in de universitair

medische centra van Maastricht, Utrecht, Groningen of Amsterdam (AMC). Deze centra zijn verenigd in PGD Nederland (www.pgd-nederland.nl). Anno 2017 is het Maastricht UMC+ het enige centrum in Nederland dat van de overheid een vergunning heeft gekregen voor PGD. Het genetisch onderzoek wordt dus in alle gevallen in het laboratorium in Maastricht uitgevoerd. De cel(len) die afgenomen worden van het embryo worden naar Maastricht gebracht. Deze constructie van ‘transport PGD’ maakt het mogelijk dat patiënten de IVF-behandeling die nodig is voor PGD dicht bij huis ondergaan, terwijl de expertise die nodig is



De CRISPR-cas9 techniek maakt het mogelijk om DNA van cellen of organismen zeer gericht te veranderen. Dankzij 'gids-RNA' kan het Cas9 enzymesysteem zeer specifiek binden aan dubbelstrengs DNA en de bewuste sequentie doorknippen. Op die plek kan vervolgens donor-DNA worden ingebracht.

Bij CRISPR-cas9 is de knip recht; bij de alternatieve CRISPR-Cpf1 techniek worden zogenoemde 'sticky ends' gevormd, wat het inbouwen van donor-DNA vergemakkelijkt. PAM staat voor 'protospacer adjacent motif', een stukje van 2 tot 6 baseparen, dat onmiddellijk na de doelwitvolgorde zit en dat noodzakelijk is voor binding.

PGD in Nederland

Er zijn in Nederland tot en met 2016 meer dan 3.000 PGD-behandelingen uitgevoerd bij bijna 1.500 paren. Deze behandelingen hebben geresulteerd in de geboorte van ruim 500 kinderen. Dit is een zwangerschapspercentage

van bijna 25% per behandeling. Dit ligt in de lijn van de succeskans van reguliere IVF. Van de paren die kiezen voor PGD, zal na afronding van de behandelreeks ongeveer de helft zwanger zijn.

voor deze complexe genetische diagnostiek geconcentreerd blijft op één plaats.

De betrouwbaarheid van het PGD-onderzoek is hoog: rond de 98%. Dat wil zeggen dat de kans op een misdiagnose, met als gevolg dat er toch een kind wordt geboren met de erfelijke aandoening, klein is. Toch is die mogelijkheid niet helemaal uit te sluiten. Daarnaast wordt vaak gevraagd of de IVF-behandeling en de biopsie van de cel (of cellen) van het prille embryo een verhoogd risico geven op aangeboren afwijkingen bij het toekomstig kind, of een negatief effect op de toekomstige ontwikkeling. Uit onderzoek van vijfjarige kinderen die zijn geboren na PGD in Nederland zijn geen negatieve gevolgen gebleken in vergelijking met andere kinderen die na IVF werden geboren, of met kinderen die spontaan waren verwekt. Het aantal kinderen is echter nog klein en over de lange termijn gevolgen van IVF met PGD is nog vrijwel niets bekend.

Selecteren of repareren

De media berichten geregeld over het veranderen van het DNA van menselijke embryo's. De Britse *Human Fertilisation & Embryology Authority*, de HFEA, die embryo-onderzoek in Groot-Brittannië reguleert, heeft recent toestemming gegeven voor wetenschappelijk onderzoek met de CRISPR-cas9 methode. CRISPR-cas9 is een relatief simpele, door Chinese onderzoekers in 2013 gepubliceerde methode om veranderingen in het DNA aan te

brenge. De op deze manier veranderde embryo's mogen nog niet in de baarmoeder worden geplaatst. Het is ook nog lang niet zover dat we daadwerkelijk erfelijke aandoeningen in embryo's kunnen repareren. Eerst is nog veel onderzoek naar de toepassing en de veiligheid nodig. De CRISPR-cas9 methode zal op de korte termijn echter wel uiterst waardevolle informatie opleveren over basale processen die een rol spelen bij de normale en afwijkende ontwikkeling van embryo's, het uitblijven van een zwangerschap, het ontstaan van miskramen of de geboorte van kinderen met aangeboren of erfelijke aandoeningen. Het zal duidelijk worden of het überhaupt mogelijk is genen van menselijke embryo's blijvend te veranderen en of er behoefte aan is. Voorlopig zullen we alleen selecteren in plaats van repareren.

Aanbevelingen

PGD is een relatief nieuwe techniek die een uitkomst kan zijn voor paren met een hoog risico op een kind met een ernstige erfelijke aandoening. Gezien het feit dat PGD altijd gecombineerd wordt met IVF, is het gebruik beperkt en zullen paren met een normale vruchtbaarheid de succeskans afwegen tegen een spontane zwangerschap met prenatale diagnostiek en de bijbehorende kans op zwangerschapsafbreking. Zorgvuldige voorlichting is essentieel om paren te begeleiden in hun keuze. Of er op termijn ook ruimte komt voor het repareren van genen in embryo's met een erfelijke aandoening valt te bezien.

Over de langetermijn-gevolgen van deze PGD-behandelingen is vrijwel niets bekend

Niet-Invasieve Prenatale Test voor iedereen

■ IR. ROB BUITER

NA ENKELE roerige jaren, waarin Nederlandse ouders zelfs hun toevlucht zochten tot buitenlandse laboratoria, is het sinds april 2017 eindelijk zo ver: Nederland werd toen het eerste land ter wereld dat een niet-invasieve test op chromosoomafwijkingen bij een ongeboren kind aanbiedt aan alle zwangeren. 'Bij screening mag je nooit over één nacht ijs gaan', benadrukt de coördinator van het landelijk NIPT-Consortium, dr. Erik Siermans,

Met behulp van onder andere een bloedtest kan de kans op een kind met het downsyndroom worden bepaald.



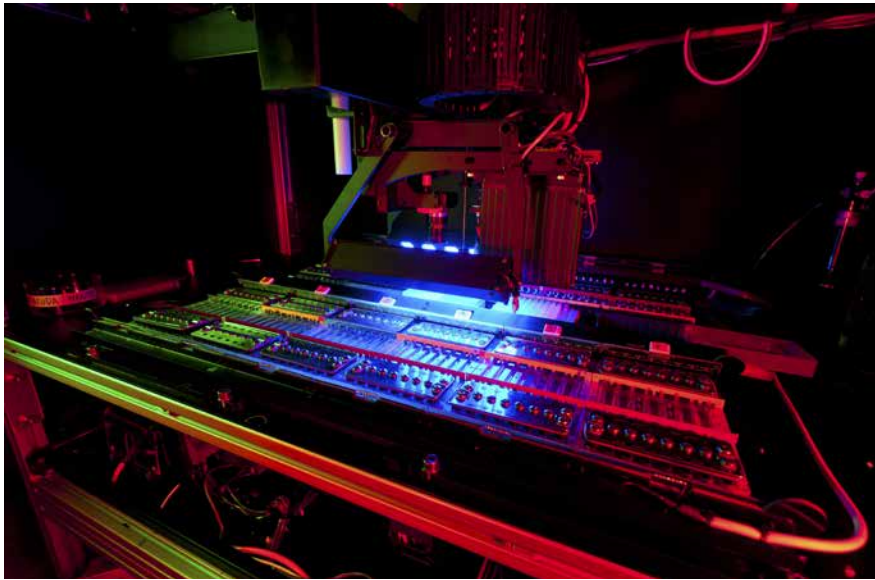
Laboratoriumspecialist Klinische Genetica aan het Amsterdamse VU Medisch Centrum. 'Maar nu zijn we, zeker vanuit het perspectief van de zwangere, het meest vooruitstrevende land in deze screening.'

Sporen in het bloed

De niet-invasieve prenatale test (NIPT) maakt gebruik van het gegeven dat een ongeboren kind ook sporen nalaat in het bloed van de moeder. Siermans: 'Om heel precies te zijn gaat het bij de NIPT om sporen van de placenta. Die placenta is in oorsprong een onderdeel van de vrucht. Doordat via de placenta uitwisseling plaatsvindt tussen het bloed van moeder en kind, komen ook stukjes DNA van de placenta in het bloed van de moeder terecht. Dat DNA kunnen we met goede genetische technieken opsporen.'

Gevoelige genetische diagnostiek bestaat al veel langer. Dat het nu pas mogelijk is om op een zuivere manier naar stukjes DNA van de placenta in het bloed van de moeder te zoeken, is volgens Siermans te danken aan de zogenoemde *Next Generation Sequencing*. 'Dat er foetaal DNA in het bloed van de moeder terechtkomt is al sinds de jaren vijftig bekend. Maar het is pas sinds relatief kort mogelijk om met brute analytische kracht voldoende van die stukjes DNA in een monster te analyseren. Bij de NIPT kijken we feitelijk naar losse brokjes – zeg maar DNA-afval – van gemiddeld honderdvijftig baseparen lang. Tussen tien miljoen van die stukjes afval zitten ongeveer één miljoen stukjes die uit de placenta komen, de rest komt van de moeder zelf. Wanneer we de informatie uit die stukjes vervolgens met slimme software weer aan elkaar puzzelen, kunnen we achterhalen waar ze vandaan komen. Heeft een ongeboren kind het downsyndroom, dan zien we bij het leggen van die puzzel dus teveel stukjes uit chromosoom 21 tevoorschijn komen.'

Naast de brute kracht van de moderne genetische diagnostiek, was vooral die 'puzzelsoftware'



De meest moderne genetische diagnostiek heeft het mogelijk gemaakt om naar DNA uit de placenta te zoeken in het bloed van de moeder.

Zelfs de NIPT is niet waterdicht

een belangrijke sleutel om de NIPT mogelijk te maken, stelt Sisternans. 'Die software, WISE-CONDOR genaamd, is ontwikkeld door de promovendus Roy Straver, in een samenwerking tussen onderzoekers van het VUmc met de Delftse hoogleraar bio-informatica Marcel Reinders. Deze software wordt nu wereldwijd gebruikt voor NIPT. Ook hier liep Nederland dus voorop.'

Fout-positief

Hoe gevoelig ook, de NIPT is nog steeds niet waterdicht, legt Sisternans uit. 'In uitzonderlijke gevallen zit er bijvoorbeeld wel een trisomie in de placenta, maar niet in het kind. Dat komt waarschijnlijk omdat er in de placenta vaker genetische fouten blijven zitten. Waar de cellen van een jong embryo een genetisch defect soms nog op natuurlijke wijze kunnen elimineren, kan het zijn dat dit defect in de placenta wél blijft bestaan. Het gebeurt dat we met de NIPT zien dat er een chromosoom teveel is in de placenta, terwijl dat in het ongebo- ren kind niet zo blijkt te zijn. Vandaar dat we na een positieve NIPT-uitslag altijd nog een invasieve

test, dus een vlokcentest of vruchtwaterpunctie moeten doen om honderd procent zekerheid te krijgen. De kans dat een kind met down níet wordt gevonden bij de NIPT is gelukkig nog veel kleiner dan de kans dat we onterecht alarm slaan' (zie kader op pag. 52).

Met de NIPT kijken onderzoekers in principe alleen naar aandoeningen waarbij het kind een chromosoom teveel heeft, dus het downsyndroom (trisomie 21), het edwardsyndroom (trisomie 18) of het patausyndroom (trisomie 13). Daarnaast zijn er nog 'nevenbevindingen' mogelijk van andere genetische aandoeningen. 'Toch zijn de mogelijkheden daar nog beperkt', aldus Sisternans. 'De reden is dat de resolutie van onze standaardtech- niek te beperkt is. Met deze manier van analyseren, kijken we naar stukken DNA met een bepaalde minimale grootte. Theoretisch is het wel denkbaar dat je de resolutie nog verder verfijnt, om bijvoor- beeld ook naar genetische aandoeningen te zoeken die door een mutatie van slechts één basepaar lengte wordt veroorzaakt. Maar zo'n *deep sequen- cing* wordt daarmee veel te duur en te tijdrovend voor een gewone screening. Toch hebben collega's in Hong Kong al wel aangetoond dat het theore- tisch kan. Bij een ongebo- ren kind hebben zij een zogeheten 'de novo', mutatie, dus een genetisch defect dat het kind niet van de ouders had gekre- gen, via het bloed van de moeder kunnen aantonen.'

Minder riskante testen

Tot de invoering van de NIPT was het mogelijk om bijvoorbeeld het downsyndroom op te sporen met de zogeheten combinatietest. Bij die test wordt met behulp van echografie tussen de elfde en de veer- tiende week van de zwangerschap naar de dikte van de nekplooi van het ongebo- ren kind gekeken. Daarnaast worden tussen week negen en veer- tien in het bloed van de moeder de concentraties van het hormoon Beta-hCG en het enzym PAPP-A

Bij een vlokcentest of een vruchtwaterpunctie bestaat altijd een kleine kans op een miskraam.



Gevoelig en specifiek

Bij screening en diagnostiek zijn twee waarden van belang:

De specificiteit van een test zegt iets over de kans dat een zwangere van een gezonde foetus inderdaad een niet-afwijkend testresultaat krijgt. Een hoge specificiteit betekent dus: weinig fout-positieve uitslagen. Gemeten in een groot aantal studies onder vrouwen met een verhoogd risico op een ongeborn kind met het downsyndroom was de kans op

een fout-positieve uitslag bij de NIPT slechts 0,09%.

De gevoeligheid van een test geeft aan hoe groot de kans is dat een kind met een bepaalde aandoening ook echt wordt gevonden. Die 'sensitiviteit' van de NIPT was, gemeten in dezelfde studies, 99,2%.

(Bron: NIPT en de screening op aangeboren afwijkingen, Gezondheidsraad 2016)

bepaald. Uit die gegevens volgt, in combinatie met de leeftijd van de moeder, een kansberekening dat het kind het downsyndroom zou kunnen hebben. Blijkt uit een combinatietest een verhoogde kans, dan kan tegenwoordig een NIPT als vervolgtest worden uitgevoerd. Maar als ook de NIPT 'positief' is, moet voor absolute zekerheid nog een vlokcentest of vruchtwaterpunctie worden gedaan. De kans op een miskraam bij zo'n invasieve test is ongeveer 3 op 1000: getalsmatig een kleine kans, maar in het geval van een zwangerschap toch zeker relevant. 'De grote winst van de NIPT is dat we nu veel minder van die relatief riskante puncties hoeven uit te voeren', benadrukt Sistermans. 'In de eerste grote studie met de NIPT in de Nederlandse praktijk, nam het aantal invasieve testen met bijna tweederde af.'

Gesubsidieerde test

De NIPT is in april 2017 beschikbaar gemaakt voor alle zwangere vrouwen in Nederland. 'Dat is met de kanttekening dat we de test alleen nog in het kader van een zorgvuldig praktijkonderzoek (TRIDENT-2) uitvoeren', nuanceert Sistermans. 'Bij de eerste studie, TRIDENT-1 in 2014, wilden we weten hoeveel reductie we zouden kunnen bereiken van het aantal riskante vruchtwaterpuncties. Verder waren op dat moment de test eigenschappen in de groep met een laag risico, dus alle zwangeren, nog niet bekend. Daarom testten we toen alleen vrouwen die een verhoogd risico op een kind met het downsyndroom hadden volgens de combinatietest of vanwege een voorgeschiedenis van Down bij een eerdere zwangerschap. Nu, bij TRIDENT-2, willen we de bredere gevolgen van deze test in kaart brengen. Minder dan de helft van de kosten, te weten € 175,-, wordt bij de vrouwen zelf in rekening gebracht. Dat is ongeveer hetzelfde bedrag als de combinatietest (€ 167,-), waar de vrouwen desgewenst ook nog voor kunnen kiezen.'

NIKT

Behalve de Niet-Invasieve Prenatale Test, is het volgens de coördinator van het landelijk NIPT-consortium, dr. Erik Sijm, denkbaar dat er op veel meer getest kan worden dan op genetische defecten van een ongeboren vrucht alleen. 'Niet alleen de vrucht, ook een tumor laat zijn genetische sporen na in het bloed van de drager. Het is volgens mij dan ook goed denk-

baar dat we in de toekomst een Niet-Invasieve Kankertest zullen krijgen. In plaats van een biopt te nemen uit een verdacht stukje weefsel, werken we onder andere met het Cancer Center Amsterdam aan de ontwikkeling van *liquid biopsies*: bloedmonsters waarin we kunnen zoeken naar verdachte stukjes DNA.'



Sommigen vrezen dat de NIPT de maatschappelijke acceptatie van mensen met het downsyndroom zal aantasten.

Dat door de overheid 'gesubsidieerde' prijskaartje voor de test leidde bij de invoering van de NIPT tot enige ophef. Het Belgische bedrijf Gendia biedt al jaren een service aan waarbij ze de test laten uitvoeren door het Amerikaanse laboratorium van een andere NIPT-aanbieder, Ariosa. Zij rekenen daarvoor meer dan het drievoudige

bedrag: € 590,-. Om hun positie in de markt te verdedigen, verspreidde Gendia vervolgens getallen waaruit een veel betere kwaliteit van hun test zou blijken. Sijm kan zijn irritatie over die werkwijze niet helemaal verbergen. 'Ik kan met de hand op mijn hart zeggen dat de betrouwbaarheid van de beide testen vergelijkbaar is', aldus Sijm.

Dat Nederland de test pas aanbiedt nadat de mogelijkheid om te testen al veel langer in België bestond, heeft volgens Sijm alles met de zorgvuldigheid te maken. 'Screening is geen kwestie van "even" een testje en vervolgens een mailtje naar de zwangere. Zwangeren en hun partners worden voorafgaande aan de test uitgebreid gecounseld. De hele keten, van de verloskundige en de huisarts tot de gynaecoloog en de klinisch geneticus, iedereen moet achter de gekozen werkwijze staan. Daarnaast valt de prenatale screening onder de wet op het bevolkingsonderzoek en moet er eerst een vergunning aangevraagd worden bij de minister. Ook dat kost tijd maar heeft wel geleid tot een uniform landelijke programma.'

Ook de kritiek dat dergelijke genetische testen het ongeboren kind op een hellend vlak van ongebreidelde screening leggen wijst Sijm van de hand. 'Zeker, het is denkbaar dat we in de toekomst op nog meer aandoeningen zullen kunnen testen. Maar daar zullen we iedere keer goed over moeten nadenken. Het proces rond de invoering van deze screening bewijst wat dat we in Nederland heel zorgvuldig met dit soort zaken omgaan.'

Zorg voor de zwangerschap vóór de bevruchting

■ DR. AGEETH ROSMAN, DRs. MEERTIEN SIJPKENS,
PROFESSOR RÉGINE STEEGERS-THEUNISSEN,
PROFESSOR ERIC STEEGERS

ZORG ROND de zwangerschap start idealiter eerder dan in de tiende week van de zwangerschap, zoals nu gebruikelijk is. Beter zou het zijn wanneer de zorg al vóór de bevruchting begint: preconceptiezorg. Dat is het geheel aan maatregelen ter bevordering van de gezondheid van de aanstaande moeder en haar kind, die – willen ze effectief zijn- bij voorkeur vóór de conceptie moeten worden genomen.

In 2007 heeft de Gezondheidsraad op basis van de beschikbare kennis al geadviseerd om preconceptiezorg voor iedereen toegankelijk te maken. Het belang van preconceptiezorg stoelt op de biologische processen die plaatsvinden in de periconceptieperiode. De periconceptieperiode omvat de periode van veertien weken vóór de bevruchting (rijping en ontwikkeling van de geslachtscellen en het baarmoederweefsel) tot en met tien weken na de bevruchting (de ontwikkeling van het embryo en de placenta).

De processen in die zogenoemde periconceptieperiode staan onder invloed van de genen, maar zijn ook gevoelig voor invloeden uit de omgeving. Bijvoorbeeld roken, alcoholgebruik, een ongezond dieet en een hoge bloeddruk van de moeder zijn geassocieerd met een verminderde groei van het embryo. De ontwikkeling van het embryo en de placenta in deze periode is van groot belang voor het verdere verloop van de zwangerschap en de uiteindelijke gezondheid van pasgeborene.

Een verminderde embryonale groei is gerelateerd aan een verminderde foetale groei, te vroege geboorte en een laag geboortegewicht. Een kind dat al klein was als embryo heeft op zesjarige leeftijd

een grotere vetmassa, een hoger cholesterolgehalte en een al wat hogere bloeddruk. Een verminderde foetale groei en ontwikkeling is verder geassocieerd met een verhoogd risico in het latere leven op hart- en vaatziekten en het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2. Deze samenhang wordt ook het paradigma van de *Developmental Origin of Health and Disease* genoemd.

De nieuwe inzichten in het belang van de periconceptieperiode hebben ertoe geleid dat preventie van de meeste zwangerschapscomplicaties, zoals aangeboren aandoeningen, laag geboortegewicht en vroeggeboorte al vóór de zwangerschap moet plaatsvinden. Daarnaast biedt deze vorm van preventie de kans om de algemene gezondheid van vrouwen te verbeteren.

Er zijn verschillende vormen van preconceptiezorg: algemene individuele preconceptiezorg, specialistische individuele preconceptiezorg en collectieve maatregelen. Algemene preconceptiezorg is toegankelijk voor alle paren met een kinderwens en wordt met name door verloskundigen en huisartsen aangeboden. Specialistische preconceptiezorg wordt aangeboden in specifieke situaties van verhoogd risico, bijvoorbeeld door een gynaecoloog wegens een voorgaande zwangerschapscomplicatie, door een klinisch geneticus vanwege een erfelijkheidsvraag of door een andere medisch specialist in samenspraak met een gynaecoloog, in verband met een al bestaande ziekte. In het laatste geval zal zowel beoordeeld worden wat het effect van de aandoening op een zwangerschap kan zijn, als het effect van een zwangerschap op de aandoening.

Veel risicofactoren bij het prille begin

Er zijn verschillende medische risicofactoren die het prille begin van een zwangerschap beïnvloeden. Chronische aandoeningen zoals bijvoorbeeld diabetes of epilepsie kunnen van invloed zijn op de uitkomst. Wanneer een arts op tijd de juiste



Langdurige blootstelling aan lawaai kan een negatief effect hebben op een zwangerschap.

maatregelen neemt, kan de kans op een ongunstige zwangerschapsuitkomst voor moeder en kind worden verkleind of soms wel helemaal geëlimineerd. Daarnaast zijn medicijn- of drugsgebruik strikt genomen ook medische risicofactoren.

Veel risicofactoren zijn voorafgaand aan de bevruchting aan te passen. Dat geldt in principe niet voor genetische factoren. Die zijn wel te screenen, maar doorgaans niet te beïnvloeden. In het geval van genetische risico's kan een consultatie met een zorgverlener voor de zwangerschap wel informatief zijn en keuzemogelijkheden bieden. In sommige gevallen kan verwijzing naar een klinisch geneticus aangewezen zijn.

Niet-medische risicofactoren, zoals factoren die gerelateerd zijn aan werk of welzijn hebben meer impact dan menigen veronderstelt. Het wonen in

een achterstandswijk gaat gepaard met een sterk verhoogd risico op vroeggeboorte en het krijgen van een kind met een laaggeboortegewicht. Langdurig staan, vaak bukken en tillen of stress tijdens het werk geven een hogere kans op een kind met een laag geboortegewicht of een vroeggeboorte. Fysische factoren als straling, lawaai, trillingen en temperatuur kunnen ook invloed hebben op zwangerschapsuitkomsten. Van werken met hoge doses ioniserende straling, bijvoorbeeld uit röntgenapparatuur, is bekend dat ze schadelijk zijn gedurende de hele zwangerschap. Van lage doses is dit niet aangetoond maar het zou goed kunnen zijn dat die effecten pas na verloop van tijd optreden.

Vaak is er sprake van een opeenstapeling van risicofactoren. De zorg rondom zwangerschap moet daarom worden gereorganiseerd met ver-

Wonen in een achterstandswijk betekent een hoger risico op vroeggeboorte

bindingen tussen het medische en sociale domein. Gemeenten kunnen daarin ook een belangrijke rol vervullen.

Kansen en uitdagingen voor preconceptiezorg

Het creëren van een optimale start van de zwangerschap is een uitdaging. Zowel zorgverleners als aanstaande moeders zijn zich vaak niet bewust van het belang van de periconceptieperiode. Elke zorgverlener zou vrouwen met een mogelijke kinderwens moeten attenderen op preconceptiezorg.

Voorals de huisarts heeft hier een belangrijke rol (zie kader).

Toch wordt preconceptiezorg nog slechts op beperkte schaal aangeboden, en dan meestal alleen naar aanleiding van een specifieke vraag van toekomstige ouders. Om vrouwen te attenderen op preconceptiezorg moeten dus ook andere situaties en mogelijkheden worden benut. Zo kunnen gemeenten bijeenkomsten organiseren in buurthuizen, of kan preconceptiezorg in het onderwijs worden geïntegreerd. Hier kunnen ‘voorlichters

NHG standaard preconceptiezorg

Het Nederlands Huisartsengenootschap (NHG) heeft een speciale richtlijn voor advisering aan paren met een kinderwens: (www.nhg.org/standaarden/samenvatting/preconceptiezorg). De richtlijn is opgebouwd uit verschillende modules: algemeen medische voorgeschiedenis, verloskundige voorgeschiedenis, erfelijke aandoeningen, medicatie, omgevingsfactoren, infectierisico, sociaaleconomische factoren en leefstijlfactoren. Bijna 80% van de mensen tussen de 20 en 44 jaar heeft minimaal één keer per jaar contact met de huisarts. Hierdoor kan de huisarts in de dagelijkse praktijk vrouwen attenderen op de mogelijkheid van een preconceptieconsult. Dit kan in het geval van aandoeningen die een zwangerschap kunnen beïnvloeden. Ook kan een huisarts vragen naar een eventuele kinderwens bij het voorschrijven van medicatie, medicatie controleren bij vrouwen met een chronische aandoening op veiligheid voor de zwangerschap en op andere momenten, zoals bij het maken van een uitstrijkje, of een consult rond anticonceptie. Dit zijn allemaal geëigende momenten om op een laagdrempelige manier preconceptiezorg aan te bieden.

De standaard preconceptiezorg van het Nederlands Huisartsengenootschap kent de volgende kernboodschappen:

- De huisarts wijst op de mogelijkheid van een kinderwensspreekuur zodat paren geïnformeerd en in zo goed mogelijke gezondheid aan een zwangerschap beginnen.
- Wees bij vrouwen met kinderwens alert op voorgeschreven (chronische) medicatie.
- Inventariseer welke interventies nodig zijn bij vrouwen met chronische aandoeningen.
- Neem een zorgvuldige familieanamnese af bij zowel de man als vrouw.
- Breng arbeidsomstandigheden van de vrouw en man in kaart.
- Adviseer foliumzuur bij een actieve kinderwens.
- Stimuleer zowel mannen als vrouwen op tijd om te stoppen met roken.
- Adviseer om het gebruik van alcohol in de zwangerschap te voorkomen.
- Stimuleer het bereiken van een gezond gewicht.



Met preconceptiezorg moeten zorgverleners proberen het gedrag van aanstaande ouders positief te beïnvloeden.

perinatale gezondheid' een rol spelen. Ook ná een zwangerschap kan preconceptiezorg een onderwerp van gesprek zijn. Dit wordt 'interconceptiezorg' genoemd.

Daarnaast zijn er vormen van collectieve preconceptiezorg, zoals campagnes over foliumzuurgebruik. Ook op het wereldwijde web is veel informatie voor cliënten en zorgverleners te vinden over preconceptiezorg, zoals op www.ZwangerWijzer.nl. Via www.SlimmerZwanger.nl wordt online coaching geboden om mensen te ondersteunen bij het aanleren en onderhouden van gezonde voedings- en leefstijlgewoonten bij een kinderwens en tijdens de zwangerschap. SlimmerZwanger biedt na een screening op risicogewoonten een persoonlijke coaching voor 26 weken. De coaching bestaat uit het beantwoorden van vragen en het ontvangen van tips, weetjes en recepten via SMS en e-mail.

Deze verschillende mogelijkheden om vrouwen te bereiken met preconceptiezorg zijn recentelijk toegepast in projecten zoals *Klaar voor een kind* en *Healthy Pregnancy 4 All*. Daarin werken met

gemeenten en zorgverleners samen om preconceptiezorg te stimuleren.

Ethische aspecten van preconceptiezorg

Rond de preconceptiezorg spelen ook enkele relevante ethische vragen. Centraal staat de vraag of en waarom je toekomstige ouders moet stimuleren in gezond gedrag, om daarmee een kind een betere start te geven. Het is daarbij belangrijk om je te realiseren dat de gezondheid van een individu – het ongeboren kind – hier niet wordt beïnvloed door eigen keuzes, maar deels het gevolg is van keuzes van de (aanstaande) ouders rond de zwangerschap. Daarnaast bestaan er gezondheidsongelijkheden tussen verschillende sociaaleconomische groepen. Preconceptiezorg kan een deel van die ongelijkheid wegnemen.

Gedragverandering voor de conceptie is vaak complex, zeker omdat de gevolgen van die gedragverandering niet direct merkbaar zijn. Met preconceptiezorg moeten zorgverleners proberen het gedrag van ouders positief te beïnvloeden, ten behoeve van hun eigen gezondheid én dat van hun eventuele toekomstige kind. Al met al lijkt het argument dat preconceptiezorg zou kunnen leiden tot medicalisatie van zwangerschap niet op te wegen tegen de voordelen van deze zorg.

Voortplantingsgeneeskunde of Fertiliteitsindustrie?

Amerikaanse
weten-
schapper die
uitweek naar
Mexico:
*‘There are
no rules’*

DE TECHNISCHE mogelijkheden van de voortplantingsgeneeskunde zijn de laatste dertig jaar enorm toegenomen, maar daarmee ook het aantal ethische vragen dat op ons afkomt. Neem de in-vitro-fertilisatie: in de jaren tachtig was IVF een medische behandeling voor een probleem bij een onvruchtbaar heteroseksueel koppel. Nu bieden we deze vorm van hulp ook aan alleenstaanden en homoseksuele koppels. Dat is logisch, aangezien we niet alleen het huwelijk maar ook het ouderschap hebben opengesteld voor mensen van hetzelfde geslacht. Hulp bij hun voortplanting hoort daarbij. Hun kinderen blijken het immers goed te doen. Daarnaast vriezen we eicellen in om de vruchtbaarheid te bewaren bij vrouwen met een kinderwens, die nog niet de juiste partner hebben ontmoet. Dat is op zichzelf goed, maar het moet ook geen hype worden. Het is op zijn minst vanuit medisch oogpunt onwenselijk dat vrouwen hun kinderwens steeds verder uitstellen. In sommige landen hebben slimme marketeers er nu al wel een business van gemaakt. Onder sociale druk beginnen alle vrouwen van rond de dertig er hun eicellen in te vriezen.

Baarmoeder te huur

‘Eicellen kopen’ of ‘baarmoeders huren’; het zijn uitdrukkingen die inmiddels tot het normale taalgebruik behoren. Er zijn landen – ook in Europa – waar klinieken meer met eiceldonatie voor buitenlandse patiënten bezig zijn, dan met IVF voor de lokale bevolking. En hoewel donatie in Europa enkel altruïstisch mag, komen de eiceldonoren zelf van buiten Europa. Wat te denken van Grie-

kenland, dat zijn grenzen heeft opengesteld voor buitenlandse patiënten die een draagmoeder nodig hebben? De ‘altruïstische’ draagmoeders komen uit Roemenië of uit Georgië. Men ziet netwerken ontstaan, waarbij klinieken met medewerking van agentschappen en makelaars eicellen, zaadcellen en baarmoeders ‘regelen’. Zowel wensouders als donoren en draagmoeders riskeren daarbij het slachtoffer te worden van malafide praktijken. Uiteraard zijn eiceldonatie en draagmoederschap erg waardevol voor patiënten die dit nodig hebben, maar moet het op die manier?

Grenzen

Toen de Italiaanse gynaecoloog Severino Antinori in 1994 een 63-jarige en daarmee post-menopausale vrouw met eiceldonatie behandelde, oogstte hij erg veel kritiek. Inmiddels is de leeftijdsgrens weer verder opgerekt. Daljinder Kaur, een 70-jarige Indiase vrouw, is nu de oudste ‘nieuwe moeder’ ter wereld. Zij bracht in 2016 na eiceldonatie een zoon ter wereld. Hoewel dit medisch blijkbaar kan, is de vraag natuurlijk of dit in het belang is van het kind. Het doet ons nadenken over de essentie van een kinderwens en het dilemma dat ontstaat wanneer de reproductieve autonomie van mensen in conflict komt met het belang van het kind. Voortplantingsgeneeskunde riskeert te verworden tot een soort van fertiliteitsindustrie waar de markt vrijuit speelt.

De twee eerste kinderen die werden geboren na overplaatsing van genetisch materiaal uit de eicel van de moeder naar een cel met goed functionerende mitochondriën, zagen het levenslicht

respectievelijk in Mexico en in Oekraïne. John Zang, de Amerikaanse arts die in Mexico zorgde voor de wereldprimeur verklaart dit heel pragmatisch: *'There are no rules'*. In de Verenigde Staten was het niet toegestaan om de moeder, die aan een mitochondriale ziekte lijdt, te helpen, dus dan maar naar Mexico. Het tweede kind werd in Oekraïne geboren, een land dat in puin ligt en waar privéklinieken actief zijn waar de overheid nauwelijks het bestaan van afweet. Ook de Amerikaanse wetenschappers die menselijke stamcellen in varkensembryo's inbrachten, deden dat niet in eigen land maar in Spanje. Want daar mocht het.

Fertiliteitstoerisme

'Cross-border reproductive care', of iets minder omfloerst: 'fertiliteitstoerisme' komt op steeds grotere schaal voor. Patiënten gaan naar het buitenland als iets in eigen land niet kan. Vaak zijn ze daar extra kwetsbaar. Ze spreken de taal niet altijd en zijn wanhopig op zoek naar hulp die ze thuis niet kunnen krijgen.

In sommige gevallen kan het zeer wel verdedigbaar zijn. Lesbische koppels die in Frankrijk geweigerd worden als ze hulp nodig hebben bij de voortplanting, gaan naar België of Spanje. Duitse koppels moeten naar het buitenland als ze eiceldonatie nodig hebben. Franse patiënten op zoek naar niet-anonieme zaadcel- of eiceldonoren moeten ook elders aankloppen, want in eigen land is dat verboden. Het is duidelijk dat niet alle stromen van patiënten naar het buitenland per definitie veroordeeld moeten worden op ethische gronden. Maar toch ...



Waar liggen de grenzen als mensen hevig verlangen naar een kind dat er niet vanzelf komt? En we willen niet alleen een kind, maar – begrijpelijkerwijs – liefst ook een gezond kind. En als het even, kan willen we morgen misschien een 'perfect kind'. Genetische screening van embryo's is in opmars. Maar waarop gaan we morgen screenen? Op ziekten of op gezondheidsrisico's? Of misschien ook op gewenste kenmerken, zoals intelligentie en empathie? We kunnen nu al menselijke embryo's genetisch modificeren. Morgen maken we misschien zaadcellen en eicellen op basis van stamcellen in het lab. De mogelijkheden voor een maakbare baby komen er onherroepelijk aan. Voor sommigen is dat een fantastische nieuwe stap in de evolutie van de mens. Voor anderen een rode lijn die we niet mogen overschrijden.

Professor Petra de Sutter

De Indiase Daljinder Kaur had op 70-jarige leeftijd de twijfelachtige eer om de oudste 'nieuwe moeder' te zijn.



Ontwikkelingen in de voortplantingsgeneeskunde hebben de laatste jaren een enorme vlucht genomen. Als we deze lijn doortrekken, wat is er dan allemaal mogelijk in de nabije toekomst?

4 Waar gaan we heen?

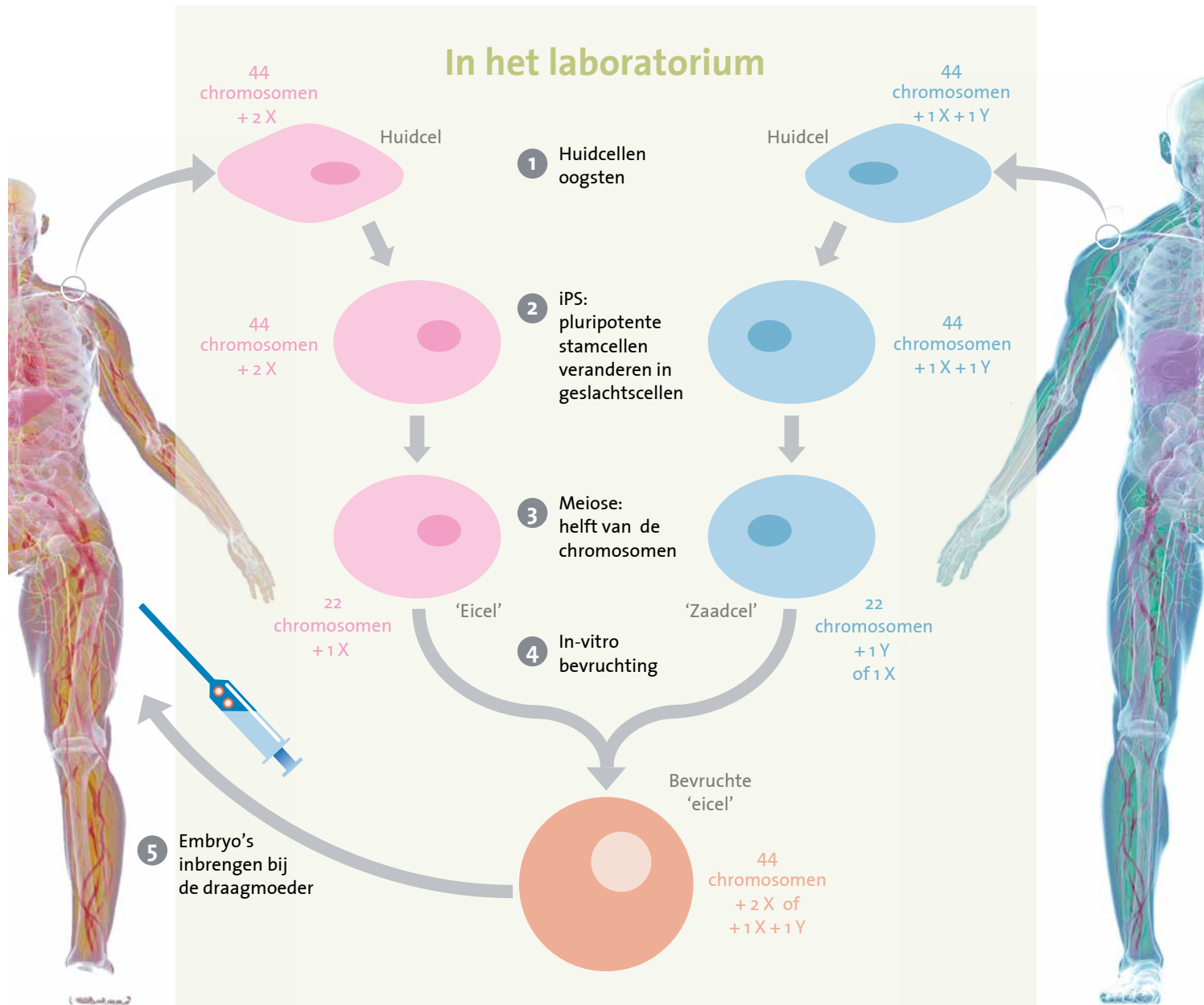
■ DRS. ROBBERT BERKHOUT, DR. GEERT HAMER, DR. SEBASTIAAN MASTENBROEK EN PROFESSOR SJOERD REPPING

Het maken van geslachtscellen in het laboratorium, het genetisch aanpassen van geslachtscellen of embryo's, en zelfs het voldragen van een zwangerschap buiten het menselijk lichaam ... nieuwe inzichten en mogelijkheden volgen elkaar in rap tempo op en leiden mogelijk tot de ontwikkeling van nieuwe behandelmethoden. Als ethiek en recht – voor dit moment – even buiten beschouwing worden gelaten, wat is er dan mogelijk?

Geslachtscellen uit het laboratorium

EEN EMBRYO ontstaat door de bevruchting van een eikel door een zaadcel. Soms komt het voor dat een man of vrouw geen of slecht functionerende geslachtscellen heeft. Iemand kan daardoor volledig onvruchtbaar zijn. Dit kan bijvoorbeeld het gevolg zijn van problemen met de aanmaak of groei van geslachtscellen, behandeling met schadelijke medicatie zoals chemotherapie in het verleden of, bij vrouwen, door toenemende leeftijd. Koppels die hiermee worden geconfronteerd kunnen ervoor kiezen om kinderen te adopteren of om donorsperma- of donoreicellen te gebruiken. Het is bij deze opties echter uitgesloten dat het toekomstige kind genetisch verwant is aan beide ouders. Eén van de ouders had immers geen functionele geslachtscellen.

Normaal gesproken worden de geslachtscellen geproduceerd in de geslachtsorganen; eicellen in (de voorloper van) het ovarium en zaadcellen in de testis. Maar wat als geslachtscellen nou gemaakt zouden kunnen worden uit een willekeurige lichaamscel? Met behulp van zulke 'artificiële' geslachtscellen zou iedereen genetisch verwante kinderen kunnen krijgen. Artificieel betekent in dit geval dat deze geslachtscellen niet op natuurlijke wijze zijn ontstaan, maar in het laboratorium gecreëerd zijn. Een eerste stap hiertoe is bij menselijke cellen al gezet, doordat het mogelijk is gebleken om uit huidcellen zogeheten pluripotente stamcellen – letterlijk: 'alleskunnens' – te kweken. Dit worden geïnduceerde pluripotente stamcellen genoemd, ofwel iPS cellen. Deze iPS cellen kunnen in principe verder ontwikkelen naar ieder gewenst celtipe of weefsel. Bij muizen is het al gelukt om eicellen en zaadcellen te creëren uit iPS cellen en deze te gebruiken om gezond nageslacht te laten ontstaan.



Uit een willekeurige cel kunnen in principe zowel ei- als zaadcellen worden geproduceerd.

Een volgende ontwikkeling zou zijn om geslachtscellen uit menselijke iPS cellen te creëren. Echter, het is op dit moment nog niet bekend onder welke condities menselijke iPS cellen zich ontwikkelen tot geslachtscel. Zodra dit wel mogelijk is, kunnen ook menselijke ei- of zaadcellen gemaakt worden uit bijvoorbeeld huidcellen. Dan zou een artificiële zaadcel gebruikt kunnen worden om een (al dan niet artificiële) eicel te bevruchten. Op deze manier zouden mensen zonder geslachtscellen toch genetisch verwante kinderen kunnen krijgen. Ook voor homoseksuele koppels biedt dit wellicht mogelijkheden. Zij zouden zonder tussenkomst van een zaad- of eiceldonor samen kinderen kunnen krijgen. Met de iPS technologie zou in theorie namelijk uit een huidcel van een man of een vrouw zowel een eicel als een zaadcel worden gecreëerd. Vrouwen zouden uiteraard alleen zaadcellen kunnen produceren met een X-chromosoom, wat hen alleen de mogelijkheid zou bieden dochters te produceren. Maar hiermee zouden homoseksuele en lesbische koppels in ieder geval in theorie een kind kunnen krijgen dat genetisch verwant is aan hen beiden.

Het genetisch aanpassen van geslachtscellen of embryo's

Een andere belangrijke ontwikkeling in de voortplantingsgeneeskunde betreft een revolutionaire techniek waarmee het mogelijk is om gericht specifieke stukken van het genoom te veranderen. Deze techniek heet CRISPR-cas9, wat staat voor *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*- en het *CRISPR associated Systeem*. Kort gezegd biedt CRISPR-cas9 de moleculair biologen een handig schaarje om makkelijker dan voorheen in DNA te knippen en te plakken. Hiermee kan onder andere de functie en activiteit van elk gen naar keuze worden aangepast. Als deze techniek wordt toegepast op eicellen, zaadcellen of heel prille embryo's, dan wordt daarmee dus het

genoom van een toekomstig kind veranderd. In het geval van erfelijke ziekten, zoals taaislijmziekte of de ziekte van Duchenne, kunnen de onderliggende genetische mutaties mogelijk dus gecorrigeerd worden, zodat toekomstige kinderen de mutaties niet zullen erven en niet ziek zullen worden. Op dit moment bestaan er al methodes om het doorgeven van genetische mutaties aan het nageslacht te voorkomen, terwijl ook het genetisch ouderschap gewaarborgd blijft. Voorbeelden hiervan zijn prenatale diagnostiek of embryoselectie, waarbij respectievelijk aangedane foetussen of embryo's 'weg geselecteerd' worden. Bij prenatale diagnostiek gaat het dan om een abortus van een genetisch aangedane foetus en bij embryoselectie om het vernietigen van genetisch aangedane embryo's voordat ze in de baarmoeder worden geplaatst worden.

Met CRISPR-as9 zouden deze prille embryo's genetisch gecorrigeerd kunnen worden waardoor ze alsnog gebruikt kunnen worden om een gezonde zwangerschap tot stand te brengen. Een eerste poging om embryo's genetisch aan te passen is gedaan in China, waarbij zowel levensvatbare als niet-levensvatbare menselijke embryo's werden gebruikt. De onderzoekers slaagden erin om onder andere het gen dat erfelijke bloedarmoede veroorzaakt aan te passen. Dit was echter slechts in een beperkt aantal embryo's het geval en bovendien ontstonden er ook ongewenste mutaties op andere plekken in het genoom.

Ook zonder het handige schaarje van CRISPR-cas9 kunnen embryo's al genetisch worden aangepast. Dat kan bijvoorbeeld bij het voorkomen van erfelijke mitochondriale ziekten. De mitochondriën zijn verantwoordelijk voor de energieomzetting in een cel en bezitten ook wat eigen DNA, naast het DNA dat in de chromosomen in de kern ligt. Erfelijke mutaties in het DNA van de mitochondriën kunnen leiden tot de geboorte van kinderen met lichamelijke en geestelijke handicaps.

Door de ‘zieke’ mitochondriën, afkomstig van de eicel, te vervangen door ‘gezonde’ mitochondriën van een donor, ontstaat een embryo dat genetisch verwant is aan beide ouders, maar dat de gezonde mitochondriën bevat van een derde ouder; de zogenoemde ‘drie-ouder-baby’s’. Met deze techniek zijn ondertussen al kinderen geboren in onder andere Mexico en Oekraïne (zie ook p. 56).

Naast embryo’s is het ook mogelijk om het genoom in zaadcellen te corrigeren met CRISPR-cas9. Zo is het bij muizen gelukt om de erfelijke mutatie die zorgt voor een ernstige vorm van staar te corrigeren in stamcellen die aan de basis staan van de vorming van nieuwe zaadcellen. De gecorrigeerde stamcellen produceerden hierna gezonde zaadcellen en de ziekte werd niet meer doorgegeven aan het nageslacht.

Als het mogelijk is om genetische ziekten gericht aan te passen in het genoom van embryo’s of geslachtscellen, dan is het ook mogelijk om deze techniek te gebruiken om andere (menselijke) eigenschappen aan te passen in embryo’s of geslachtscellen. Theoretisch kun je hierbij denken aan het veranderen van de haarkleur, de kleur van de ogen, maar bijvoorbeeld ook eigenschappen als intelligentie. Dit wordt *enhancement* genoemd, omdat het gaat om het verbeteren van de mens zonder dat daarvoor een strikte medische noodzaak is. Echter, een groot verschil met het aanpassen van eerder genoemde genetische aandoeningen is dat intelligentie door een veelvoud aan, deels onbekende, genen wordt bepaald, naast ook diverse omgevingsinvloeden. Hierdoor is het voorlopig niet mogelijk om dergelijke eigenschappen aan te passen met CRISPR-cas9. Maar als het gaat om, zeg, een genetische verandering die voorkomt dat het toekomstig kind geïnfecteerd kan raken met het HIV-virus, dan zou dat al makkelijker zijn, omdat het daarbij gaat om een enkelvoudige genetische aanpassing.

Zwanger buiten het menselijk lichaam

Een andere recente ontwikkeling betreft de mogelijkheden om een zwangerschap te laten plaatsvinden buiten het menselijk lichaam. Het is Britse en Amerikaanse onderzoekers al gelukt om menselijke embryo’s tot 14 dagen in leven te houden in het laboratorium. De onderzochte embryo’s ontwikkelden zich op een normale manier, zonder dat hiervoor interactie met cellen van de baarmoeder nodig was. Vanaf welk moment in de embryonale ontwikkeling deze interactie wel nodig is, dat is nog onbekend. Na veertien dagen moesten de experimenten worden gestopt, omdat het wettelijk nog niet is toegestaan embryo’s langer buiten het menselijk lichaam te kweken.

Een mogelijke aanvulling op dit onderzoek werd gedaan door Amerikaanse onderzoekers die erin slaagden om de vrouwelijke voortplantingsorganen na te bootsen in het laboratorium. De onderzoekers kweekten cellen van de eierstokken, baarmoeder en baarmoedermond in verschillende bakjes die met elkaar in verbinding staan. Vervolgens bleek dat deze cellen in staat waren om de normale menstruatiecyclus van 28 dagen na te bootsten, waarbij hormonen werden geproduceerd en eicellen konden rijpen.

Tot slot is het onderzoekers ook al gelukt om hele jonge foetussen van schapen in een kunstmatige baarmoeder te laten ontwikkelen gedurende het laatste kwart van de dracht. Na vijftien weken van de normale dracht van twintig weken, werden foetussen uit de baarmoeder gehaald en geplaatst in een kunstmatige baarmoeder, waarbij de navelstreng op een machine werd aangesloten die de bloedsomloop simuleerde. De lammeren werden op deze manier in leven gehouden tot het natuurlijke moment van geboorte, waarna zij gezond en goed ontwikkeld werden ‘geworpen’. Dit onderzoek kan tot nieuwe behandelmethoden leiden voor veel te vroeg (prematuur) geboren kinderen. Het ligt voor de hand te veronderstellen dat in de

Kunnen
twee mannen
straks samen
een eicel en
een zaadcel
maken?



toekomst nog meer methoden ontwikkeld zullen worden om een steeds groter deel van de zwangerschap buiten het lichaam te laten plaatsvinden.

Science fiction?

Het volgende toekomstbeeld dient zich aan: wanneer iemand zich wil voortplanten, worden uit een willekeurig celtype iPS cellen gemaakt. Eventueel worden er in dit stadium enkele genen aangepast of mitochondriën vervangen om ziekten te voorkomen of het nageslacht te verbeteren. Vervolgens worden goed groeiende iPS cellen met het gewenste genetische profiel geselecteerd en verder gekweekt om er geslachtscellen van te maken. Of dit eicellen of zaadcellen worden heeft in dit toekomstbeeld niets meer te maken met het geslacht van de donor. Twee mannen kunnen dus een eicel en een zaadcel produceren, om hier vervolgens een kind mee te maken. In het geval van twee mannen als ouders kan de zwangerschap zich vervolgens in een kunstmatige baarmoeder voltrekken. Dit laatste kan natuurlijk ook als bijvoorbeeld het zwanger zijn, of de bevalling, als overbodige belasting of risico wordt gezien.

Sciencefiction? Aanstaaende realiteit? Feit is dat de ontwikkelingen in de voortplantingsgeneeskunde zich de laatste jaren razendsnel hebben opgevolgd. Vrijwel alle stappen van de (menselijke) voortplanting kunnen voor een steeds groter deel in het laboratorium worden uitgevoerd en hebben bij dierexperimenteel onderzoek al tot de geboorte van nageslacht geleid. Ook het genetisch aanpassen van embryo's of geslachtscellen lijkt uiteindelijk zeer goed mogelijk. Het is van belang om wel te benadrukken dat nog onvoldoende duidelijk is wat de mogelijke bijwerkingen en consequenties zijn van deze technieken op de gezondheid van het nageslacht op de lange termijn. Toekomstig onderzoek zal daar ongetwijfeld meer duidelijkheid over geven. Het lijkt dus niet zozeer de vraag of dit toekomstbeeld eraan gaat komen, maar eerder wanneer dit zal zijn.

De maatschappelijke wenselijkheid van de genoemde technieken zal in grote mate bepalen of deze technieken daadwerkelijk gebruikt zullen gaan worden. Er zijn immers alternatieven, zoals gebruik blijven maken van de huidige mogelijkheden, waaronder adoptie, het gebruik van ei- of

De laatste weken van de dracht van een schaap kunnen inmiddels in een kunstmatige baarmoeder worden volbracht.

zaadcellen van een donor en het toepassen van abortus of embryoselectie om genetische aandoeningen te voorkomen. Een sterke drijfveer vóór het gebruik van nieuwe voortplantingsmethoden en technieken is met name de sterke wens van mensen om genetisch eigen kinderen te krijgen.

Het verleden heeft geleerd dat nieuwe ontwikkelingen in de voortplantingsgeneeskunde initieel tot weerstand leiden, maar niet veel later door de samenleving geaccepteerd worden. Dit geldt voor inseminatie met donorsperma (vroeger nota bene gezien als overspel), IVF (vroeger gezien als een activiteit – het doen ontstaan van nieuw leven – die slechts was voorbehouden aan een hogere macht) en meer recent embryoselectie of het invriezen van eicellen. Zal dit ook zo gaan met de nieuwe technieken en behandelmethoden die nu op ons afkomen? Dat zal afhangen van zowel de technische ontwikkelingen als een brede maatschappelijke discussie.

Voor reproductieve toepassing, is eerst niet-reproductief onderzoek nodig

Knutselen aan de kiembaan: een ethische verkenning

■ PROFESSOR GUIDO DE WERT

MET MODERNE biotechnologische gereedschappen als CRISPR/cas9 en andere vormen van genetische modificatie kunnen relatief gemakkelijk en heel precies veranderingen worden aangebracht in het genoom van levende cellen. Genoomwijziging in de menselijke kiembaan, waarbij de aangebrachte verandering kan worden doorgegeven aan het nageslacht – zoals hiervoor beschreven – is echter nog zeer controversieel. Binnen de kiembaanmodificaties is het belangrijk een onderscheid aan te brengen tussen reproductieve en niet-reproductieve toepassingen.

Niet-reproductieve kiembaanmodificaties

Bij niet-reproductieve kiembaanmodificaties gaat het onder meer om fundamenteel wetenschappelijk onderzoek *in vitro*, bijvoorbeeld naar de vroege embryonale ontwikkeling. Het kan ook gaan om preklinisch onderzoek: onderzoek met embryo's *in vitro*, om de veiligheid en effectiviteit van genoomwijziging in de kiembaan te onderzoeken met het oog op de eventuele toekomstige klinische toepassing ervan. Tussen beide vormen van onderzoek bestaat geen scherpe grens. Critici maken vooral bezwaar vanwege (de empirische versie van) het argument van het hellend vlak – een consequentiaalistisch argument – en het problematische gehalte van onderzoek waarbij menselijke embryo's worden 'verbruikt' – een deontologisch argument (Een uitgebreide beschrijving van deze ethische denk-kaders staat in hoofdstuk 5 op p x.).

Dat argument van het hellende vlak luidt als volgt: 'Wetenschappelijk onderzoek zal op termijn onherroepelijk leiden tot reproductieve toepassing. Die reproductieve toepassing is niet

Een lapjeskat is een voorbeeld van genetisch mosaïcisme: genen die niet in al het weefsel tot expressie komen.



aanvaardbaar. Daarom moeten we ook het bijbehorende wetenschappelijk onderzoek afwijzen.’ Of dit argument overtuigend is, hangt vooral af van de validiteit van zowel de empirische premisse (‘het een leidt onherroepelijk tot het ander’) als de ethische premisse (‘reproductieve toepassing is onverantwoord’). De empirische premisse is sterker wat betreft preklinisch onderzoek dan wat betreft fundamenteel wetenschappelijk onderzoek. Het eerste is immers gericht op de klinische toepassing van effectieve en veilige genoomwijziging in de kiembaan. Indien men klinische toepassing overweegt, is het cruciaal om via adequaat preklinisch onderzoek gezondheidsrisico’s voor toekomstige kinderen zoveel als redelijkerwijs mogelijk is te reduceren.

Wat betreft het gebruik van embryo’s in wetenschappelijk onderzoek is de uitdaging een goede balans te vinden tussen de relatieve beschermwaardigheid van (pre-implantatie) embryo’s en het belang van onderzoek. Dit betekent onder andere dat de wetgever eisen moet stellen aan de proportionaliteit van het onderzoek. Het valt echter niet

goed in te zien waarom restembryo’s, die overblijven na IVF, onder voorwaarden in belangrijk onderzoek mogen worden gebruikt, terwijl het maken van embryo’s voor dergelijk onderzoek absoluut verboden zou moeten zijn, zoals nu is bepaald in onder andere de Europese Oviedo Conventie en de Nederlandse Embryowet. Uiteraard is bij dit laatste de adequate bescherming van eiceldonoren nodig.

Reproductieve toepassing

Toepassing van kiembaanmodificatie bij de mens voor reproductieve doelen – het veranderen van de eigenschappen van een toekomstig kind – is in veel landen absoluut verboden. Dat geldt ook voor Nederland, althans voor zover het gaat om het nucleaire (kern) DNA (ingrijpen in mitochondriaal DNA, dat zorgt voor de energiehuishouding, valt buiten dit verbod). Dit laat onverlet dat een nadere ethische discussie nodig is. Ook hier is het onderscheid tussen deontologische en consequentialistische bezwaren van belang. Vaak genoemde deontologische bezwaren zijn: ‘Het is tegen de natuur, tegen de menselijke waardigheid, in strijd met het beschermen van de menselijke genenpool als gemeenschappelijk erfgoed, en het ondermijnt de vrijheid (de ‘open toekomst’) van toekomstige kinderen.’ Maar deze argumenten zijn vooral van toepassing op bepaalde vormen van mensverbetering, de zogenoemde *enhancement*, niet op het corrigeren van genmutaties die leiden tot ernstige ziekten of handicaps in het nageslacht (zie ook hoofdstuk 5). Dergelijke deontologische bezwaren tegen iedere vorm van klinische genoomwijziging in de menselijke kiembaan lijken daarmee niet overtuigend.

Consequentialistische bezwaren tegen reproductieve kiembaanmodificaties betreffen zowel medische als maatschappelijke risico’s. De medische risico’s betreffen niet alleen het kind dat direct uit gewijzigde geslachtscellen of embryo’s ontstaat,

maar ook volgende generaties. De risico's zijn heel divers. Het kan gaan om onbedoelde effecten op andere genen dan de genen die je had willen wijzigen, een wijziging die niet in alle gewenste cellen tot uiting komt – het zogenoemde mozaïcisme – of om pleiotropie, wanneer het veranderde gen meer dan één kenmerk beïnvloedt. Vanwege de vele onbekenden is er wereldwijd een sterke consensus dat klinische toepassing van genoomwijziging in de menselijke kiembaan nog volstrekt prematuur is. Klinische toepassing kan pas worden overwogen wanneer nader preklinisch onderzoek op dieren en menselijke embryo's *in vitro* aantoont dat klinische toepassing voldoende effectief en veilig is. Maar hoe veilig is veilig genoeg?

In het kader van mogelijke toekomstige klinische genoomwijziging in de kiembaan zou men voor alle zekerheid het complete genoom van het gewijzigde embryo vóór implantatie kunnen screenen. Die screening zou zich moeten richten op mogelijke ongewenste effecten van de modificatie. Bovendien zou het noodzakelijk zijn om, net als bij de klinische introductie van andere experimentele reproductieve technieken, de verwekte kinderen langdurig te blijven volgen om mogelijke ongewenste effecten te kunnen vinden.

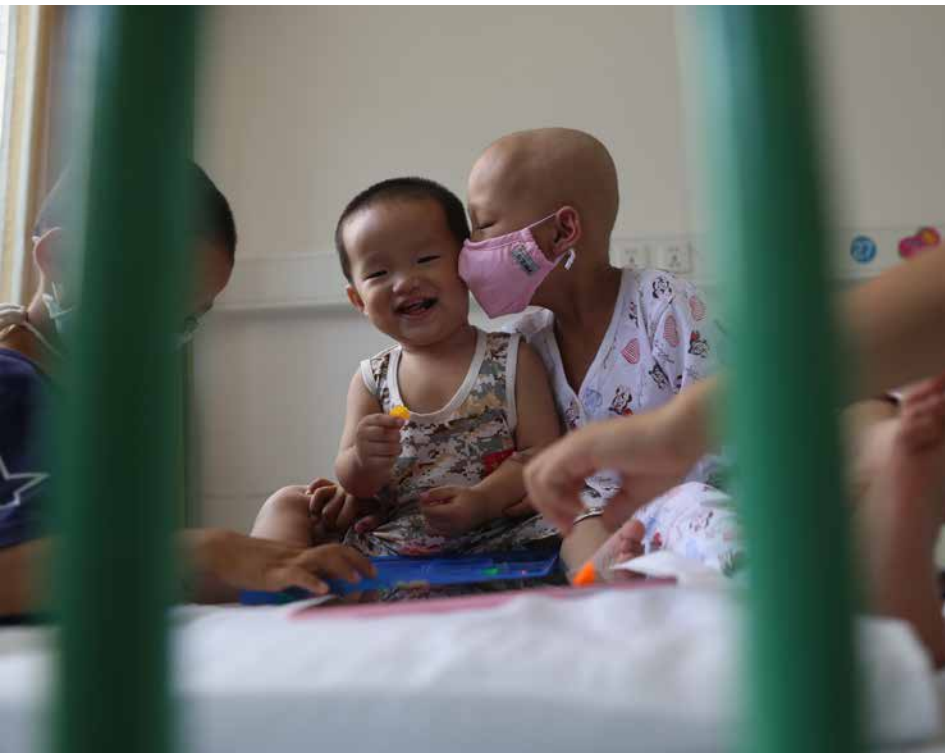
Maatschappelijke risico's en zorgen

Critici vrezen toenemende druk op aanstaande ouders om de geboorte van een kind met een (ernstige) erfelijke ziekte of handicap te voorkomen. Dat zou een ondermijning van de reproductieve autonomie inhouden. Maar is dit ook een reden om genoomwijziging in de kiembaan te verbieden? Deze zorg werd eerder – en wordt nog steeds – geuit met betrekking tot prenatale diagnostiek en pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD). Die technieken worden nu in brede kring aanvaard. Tegelijk is deze zorg om een potentiële beperking van de reproductieve autonomie recent weer opgeblaaid met de brede introductie van de

NIPT. Het lijkt vooral van belang dat de samenleving bereid blijft om gezinnen waarin een kind met een ziekte of handicap wordt geboren adequaat te ondersteunen. Dit is niet alleen een maatschappelijke randvoorwaarde voor reproductieve vrijheid, maar ook een vereiste van rechtvaardigheid jegens de betreffende kinderen.

Een tweede bezwaar betreft het hellend vlak richting 'designer baby's', ofwel misbruik van genoomwijziging in de kiembaan om niet-medische redenen (zie ook hoofdstuk 5). Deels lijkt deze vrees gebaseerd op een miskennis van de complexiteit van de gewenste kenmerken, zoals een zeer hoog IQ. Maar kan deze vrees daarmee worden afgedaan als pure science fiction? Dat lijkt te kort door de bocht. Het is zeker waar dat een aantal critici overdreven verwachtingen heeft van wat genoomwijziging allemaal vermag, maar er zijn ook vormen van genetische verbetering die wel degelijk mogelijk kunnen worden. Denk bijvoorbeeld aan het genetisch versterken van het immuunsysteem of het corrigeren van dragerschap van bepaalde erfelijke ziekten, ook als dragerschap niet leidt tot ziekte bij de toekomstige kinderen.

Overigens is het onderscheid tussen concepten als therapie, preventie en verbetering niet scherp. En ook de ethiek van mensverbetering is complex; zo zijn er vormen van verbetering denkbaar die nuttig en waardevol zijn voor de uitvoering van bijna ieder levensplan, en waarop kritiek in termen van ondermijning van de vrijheid of de 'open toekomst' van kinderen niet van toepassing is. Het is van groot belang eerst beter inzicht te krijgen in de veiligheid van interventies in de kiembaan, in het bijzonder in het fenomeen van de zogenoemde antagonistische pleiotropie. Daarbij zorgt het versterken van een positief gewaardeerde eigenschap tegelijk voor een andere, negatief gewaardeerde, eigenschap op eenzelfde genetische basis. Het nemen van zo'n pleiotropisch risico is eerder proportioneel en dus verantwoord als het gaat om



Sommige baby's worden – mede – ter wereld gebracht om een ziek broertje of zusje aan donorweefsel te helpen.

de preventie van ernstige afwijkingen en handicaps in het nageslacht, dan wanneer het gaat om mensverbetering.

Een derde bezwaar betreft ongelijke toegang. Genoomwijzigingen zullen vrijwel zeker dure interventies zijn. Zelfs wanneer de genoomwijziging zelf niet duur blijkt, zijn de begeleidende stappen (IVF, PGD, langdurige medische begeleiding nadien) nog steeds duur. Dit doet vrezen dat alleen de financieel sterkere groepen toegang zullen hebben tot de behandeling, een probleem dat opduikt bij alle hoogtechnologische medische ingrepen. Eventuele collectieve financiering hangt onder andere af van de welvaart in een samenleving. Gezien de druk op het budget voor de gezondheidszorg stellen alle landen beperkingen in. Dit gebeurt meestal op basis van criteria zoals efficiëntie, kosteneffectiviteit en veiligheid. Het bestaan

van goedkopere alternatieven, zoals donorgameten en PGD, moet hier vanzelfsprekend ook worden verdisconteerd.

Alternatieven voor kiembanmodificatie

Mede gezien de medische en sociale bezwaren en risico's van genoomwijziging in de menselijke kiembaan, is het goed te kijken naar de alternatieven voor mensen met een hoog risico op het krijgen van een kind met een erfelijke ziekte of handicap. Een niet-reproductief alternatief is somatische genoomwijziging, waarbij in een deel van het lichaam (een aangedaan orgaan) genetische modificatie wordt uitgevoerd. Voor veel complexe erfelijke ziekten en handicaps zal zo'n somatische aanpak echter niet effectief zijn.

Wat betreft de reproductieve alternatieven zijn er opties die wel een genetisch link tussen de aanstaande ouders en het kind bewerkstelligen, en alternatieven waarvoor dat niet geldt. Bij die laatste valt te denken aan adoptie of het gebruik van donorzaad of -eicellen. Voor velen is dit op voorhand of in de praktijk geen optie, of hooguit een tweede keus.

Het belangrijkste alternatief is daarom vaak PGD, gericht op de transfer van een embryo zonder de betreffende ziekte of afwijking. Het staat buiten kijf dat PGD vaak een effectieve optie is die genoomwijziging in de kiembaan overbodig maakt. Tegelijk kan genoomwijziging in de kiembaan, indien veilig en effectief, in de toekomst een interessant en verantwoord alternatief worden voor PGD. Denk bijvoorbeeld aan paren die alleen maar afwijkende embryo's kunnen produceren, bijvoorbeeld als beide partners homozygoot zijn voor een autosomaal recessieve erfelijke ziekte, of aan paren die in aanmerking komen voor 'combinatie-PGD'. Daarbij wordt op meer dan één eigenschap tegelijk getest. Het kan dan gaan om twee erfelijke ziekten of een combinatie van een erfelijke ziekte en het immunologisch HLA-type. Dat HLA-type is

van belang wanneer een kind als *saviour baby* wordt verwekt, waarbij stamcellen uit navelstrengbloed kunnen worden gebruikt om een ernstig ziek broertje of zusje te behandelen.

Wanneer een echtpaar met een verhoogd risico op het krijgen van een kind met een erfelijke aandoening in een IVF/PGD-traject zit, kan het natuurlijk voorkomen dat geen van de beschikbare IVF-embryo's in aanmerking komt voor een transfer. Heeft in dat geval genoomwijziging in de kiembaan – voorop gesteld dat dit veilig en effectief zal worden – dan niet de voorkeur boven stoppen met de behandeling, het starten van een nieuwe, voor de vrouw belastende, IVF/PGD-cyclus, of het toch maar plaatsen van een embryo met een niet-gewenste eigenschap? Paren kunnen ook morele redenen hebben om het verlies van embryo's in een PGD-procedure zoveel mogelijk te willen beperken. Genoomwijziging zou ook dan een alternatief kunnen zijn. Het lijkt enigszins inconsequent om het weggooien van afwijkende embryo's of het aborteren van een aangedane foetus na prenatale diagnostiek te accepteren, maar het corrigeren van een afwijking te verbieden. Die laatste optie kan niet alleen ongeboren leven sparen. Het past misschien ook wel beter bij de traditionele doelstelling van de geneeskunde.

Nog vragen genoeg

Zowel fundamenteel onderzoek als preklinisch onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van genoomwijziging in de menselijke kiembaan (inclusief onderzoek met humane embryo's) is ethisch verdedigbaar – en zelfs wenselijk indien men eventuele klinische toepassing overweegt. Vooralsnog is klinische toepassing volstrekt prematuur. De deontologische bezwaren tegen iedere denkbare toekomstige klinische toepassing lijken niet overtuigend. Zorgen en bezwaren van consequentialistische aard vergen echter meer maatschappelijke discussie en ethische analyse. Hoe

veilig is veilig genoeg? Hoe kunnen wij meer grip krijgen op het conceptueel en moreel grijze gebied tussen therapie, preventie en verbetering? Wat zijn ethisch aanvaardbare indicaties voor genoomwijziging in de kiembaan indien dat voldoende veilig en effectief zou blijken te zijn? In ieder geval zou regulering door middel van een vergunningstelsel, gecontroleerde indicatiestelling en verplichte regelmatige rapportage mogelijk misbruik moeten voorkomen.

Deze tekst betreft een bewerking van het gemeenschappelijke, in het voorjaar van 2017 vastgestelde standpunt over *Human germline genome editing* van de *European Society of Human Genetics* (ESHG) en de *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE)

De Wert G, Pennings G, Clarke A, et al. *On behalf of ESHG and ESHRE. Recommendations on Germline genome editing. European Journal of Human Genetics en Human Reproduction (in press).*

Voortplanting in het recht

DE ONTWIKKELINGEN in de voortplantingsgeneeskunde van de afgelopen decennia stellen politiek en recht voor continue uitdagingen. Waar het recht zich op het gebied van voortplanting lange tijd bijna ‘alleen maar’ bezig hoefde te houden met vraagstukken rond abortus, zijn daar nu veel meer praktische vragen bijgekomen. Zo werd het door de opkomst van bijvoorbeeld de in-vitro-fertilisatie ook nodig om een Embryowet op te stellen.

Een van de fundamentele juridische beginselen die onder de wetgeving rond voortplanting en voortplantingsgeneeskunde liggen is de vrijheid om je voort te planten. Die vrijheid is evenwel lang niet altijd vanzelfsprekend geweest. Tot in de tweede helft van de vorige eeuw was het ook in westerse landen zoals de Verenigde Staten zelfs niet ongewoon om mensen gedwongen te steriliseren wanneer zij als ‘zwakzinnig’ werden bestempeld. De recente (2016) poging van de Rotterdamse wethouder De Jonge (CDA) om dit gebruik in verkapte vorm (verplichte anticonceptie voor ‘kwetsbare vrouwen’) opnieuw in te voeren, riep in de juridische wereld en daarbuiten veel verzet op.

Vrijheid of recht op voortplanting

De vrijheid om je voort te planten houdt niet automatisch een recht op voortplanting in. Dat zou namelijk betekenen dat ‘de samenleving’, of meer specifiek: fertiliteitsartsen of gynaecologen te allen tijde mee zouden moeten werken aan behandelingen om een eventuele verminderde vruchtbaarheid te behandelen. Die plicht bestaat niet. In 2010 heeft de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie

en Gynaecologie zelfs een richtlijn opgesteld met ‘morele contra-indicaties bij vruchtbaarheidsbehandelingen’. Ter bescherming van een potentieel kind kunnen artsen besluiten om niet mee te werken aan een vruchtbaarheidsbehandeling wanneer zij gerede twijfel hebben aan de capaciteiten van ouders om dat kind een veilige omgeving te bieden. Het recht staat artsen niet in de weg bij zo’n beslissing.

Het belang van het toekomstige kind betreft ook kunnen weten van wie het afstamt. Sinds ‘de donorwet’ van 2004 (voluit: de Wet donorgegevens kunstmatige bevruchting) heeft ieder kind het recht om te weten wie zijn of haar biologische ouders zijn. Iemand heeft dus weliswaar een behoorlijke vrijheid om in de privésfeer met zijn zaad- of eicellen te doen wat hij of zij wil, maar als geslachtscellen door bijvoorbeeld een ziekenhuis worden gebruikt voor kunstmatige bevruchting, hoort daar tegenwoordig ook bij dat je persoonsgegevens, samen met medische en sociale informatie worden vastgelegd en worden bewaard door een speciaal daartoe in het leven geroepen stichting.

Progressieve rechtsbescherming

Een ander fundamenteel beginsel is dat van de bescherming van ongeboren leven. Ten aanzien van de bescherming van het ongeboren kind kent het recht een zogeheten progressieve rechtsbescherming. Dat begint al wanneer buiten het moederlichaam een embryo tot stand is gebracht; de Embryowet bevat strikte regels over wat daarmee mag worden gedaan en onder welke voorwaarden.

Het knippen van de navelstreng is een juridische waterscheiding: pas dan wordt een kind een 'volwaardig individu'.



Een volgend belangrijk moment in de bescherming van een ongeboren kind is de innesteling van een foetus in de baarmoeder, rond een dag of tien na de bevruchting. Tot dat moment is een vrouw nog vrij om met bijvoorbeeld een morning-afterpil de zwangerschap af te breken. Na de innesteling gelden de wettelijke regels rond abortus. Vanaf dat moment wordt in het recht ook pas gesproken van zwangerschap. In het Burgerlijk Wetboek is ook vastgelegd dat het ongeboren kind vanaf dat moment bepaalde rechten heeft, bijvoorbeeld op

een erfenis wanneer die vrij zou vallen terwijl het kind nog niet geboren is.

De zwangerschapsduur van 24 weken is met name belangrijk in de abortuswetgeving. Vanaf dat moment is een kind in principe zelfstandig levensvatbaar, en is abortus alleen nog onder uitzonderlijke omstandigheden toegestaan.

De hoogste graad van wettelijke bescherming geniet het kind pas na de feitelijke geboorte. Het kind zelf is niet wezenlijk veranderd tussen het moment vlak voor en vlak na de geboorte, anders

Ook een ongeboren kind heeft recht op een erfenis

dan dat de navelstreng naar de moeder is onderbroken. Toch houdt het recht dát moment aan om een kind voor het eerst als volwaardig mens te zien.

Wetenschap dicteert recht

De voortschrijdende wetenschap bepaalt op verschillende manieren hoe het recht naar de voortplanting kijkt. Zo heeft de toegenomen kennis over de schade die roken of alcoholgebruik kan toebrengen aan het ongeboren kind mogelijke consequenties voor het recht. Het is verboden om de vrucht opzettelijk schade toe te brengen, maar dat heeft nog niet geleid tot een wettelijk verbod op overmatig middelengebruik tijdens de zwangerschap. Dat heeft veel te maken met het beginsel van zelfbeschikking dat een belangrijk principe is in ons recht. Ook volgens artikel 8 in het Europees Verdrag voor de Rechten van de Mens kan daarop slechts in bijzondere omstandigheden een inbreuk worden gemaakt. Daar komt nog bij dat gedragsrestricties bij zwangerschap niet zonder een zware inbreuk op de privacy te handhaven zouden zijn. Toch zoeken sommige rechters daar wel de grenzen van de wet op, bijvoorbeeld in gevallen van ernstig verslaafde moeders. Dan kunnen zij kiezen voor bijvoorbeeld een beroep op de Wet Bijzondere Opnemingen in Psychiatrische Ziekenhuizen ter bescherming van het ongeboren kind.

Het recht wordt vrijwel continu levend gehouden door bijvoorbeeld de ontwikkelingen op het gebied van embryo-onderzoek. Vooralsnog is de wetgever uiterst terughoudend in het toestaan van het tot stand brengen van embryo's zuiver en

alleen voor onderzoeksdoeleinden. Dat onderzoek is nu alleen nog mogelijk wanneer het zogenoemde restembryo's betreft, die overblijven na een vruchtbaarheidsbehandeling, en dan alleen tot een leeftijd van veertien dagen.

Ook de ontwikkelingen in de diagnostiek houden het recht in ontwikkeling. Nu al is het mogelijk om op enkele belangrijke aandoeningen te testen vóór een embryo wordt teruggeplaatst. Het ligt in de rede dat die mogelijkheden alleen maar zullen toenemen. Ook de mogelijkheid tot ingrijpen op het embryo (kiembaanmodificatie) ligt volgens een recent rapport van de Gezondheidsraad en de Commissie Genetische Modificatie (COGEM) onherroepelijk in het verschiet.

Tot slot is het de vraag wat er in de toekomst zal gebeuren met de wettelijke grens van 24 weken voor een legale abortus. Die grens is gebaseerd op de levensvatbaarheid van de vrucht buiten het lichaam. Door de voortschrijdende techniek is het nu ook al mogelijk om kinderen na een kortere zwangerschapsduur in leven te houden. Op enig moment kan het recht consequenties verbinden aan al deze wetenschappelijke ontwikkelingen.

Ir. Rob Buiter



**Doet u mij maar een dochter van
minimaal 1.78 meter, golvend blond
haar, blauwe ogen, een IQ van
minimaal 120 en atletisch gebouwd.
Een horrorscenario, een utopie,
of een reëel toekomstbeeld? Wat
zijn de ethische consequenties
van de ontwikkelingen in de
voortplantingstechnologie?**

5 Op weg naar de perfecte mens

■ DRS. SUZANNE VAN DEN EYNDEN

De verworvenheden van de in dit cahier besproken voorbeelden van voortplantingsgeneeskunde – een gezinsleven voor wie onvruchtbaar is of geen (heteroseksuele) relatie heeft, het screenen van ongeboren kinderen op onder meer het downsyndroom, het nog vóór de zwangerschap opsporen van ernstige genetische aandoeningen – hebben grote gevolgen voor ons beeld van zaken die ooit als ‘natuurlijk’ werden beschouwd. Bevruchting, zwangerschap en de gezondheid van de baby zijn niet langer per definitie biologisch, maar steeds vaker biotechnologisch bepaald. Onvruchtbaarheid hoeft geen kinderloos bestaan te betekenen, en een ernstige aandoening bij het kind kan in het allervroegste stadium worden opgespoord. De invloed van de mens op de natuur groeit, en daarmee ook op zijn eigen natuur.

Stromingen in de ethiek

DE SCHAT aan mogelijkheden die deze ontwikkelingen ons bieden, roept al tientallen jaren de nodige vragen op. Wie komen er waarom in aanmerking voor IVF en ICSI en wie gaat dat betalen? Welke zaken vinden we zodanig ongewenst dat er vóór of tijdens de zwangerschap op gescreend mag worden, met een eventuele abortus tot gevolg? Hoe ver mogen we eigenlijk gaan met het ingrijpen op en selecteren van toekomstige mensen? Welke gevolgen hebben die ingrepen voor mensen die niet geselecteerd zijn?

Deze vragen zijn onder te verdelen in ethische, politieke en juridische kwesties. Juridische vragen gaan over de wettelijke toelaatbaarheid. Politieke vragen gaan over keuzes, bijvoorbeeld voor bepaalde wetgeving of verdeling van middelen. Ethiek draait om de vraag wat ‘goed’ handelen betekent. Om hier die ethische kwesties te kunnen bespreken, is het nodig enkele stromingen binnen de ethiek te beschrijven.

Ethische vraagstukken binnen de voortplantingsgeneeskunde onderzoeken of de betrokken technieken passen bij wat we onder de ‘juiste’ manier van leven beschouwen, en adresseren verschillende niveaus: de vroegste voorstadia van

de mens (het embryo), het kind, de ouders en de samenleving als geheel. Het ingewikkelde aan ethische vragen is dat er geen eenduidige antwoorden op bestaan. Ethische vragen zijn niet wetgevend, maar richtinggevend bij het vormen van onze opvattingen over wat 'juist' is. En wát we dan precies als 'goed' en 'fout' beschouwen, hangt weer af van de ethische denkrichting van waaruit we een onderwerp benaderen: de deontologie of plichtethiek, de deugdedethiek of het consequentialisme.

Plichtethiek

'Gij zult niet doden' is misschien wel het bekendste voorbeeld van een zogenoemde deontologische leefregel. Deontologie betekent letterlijk plichtethiek. Binnen deze stroming wordt de vraag wat het juiste handelen is, beoordeeld op basis van morele gedragsregels zoals 'niet doden' of 'niet stelen'.

Binnen de plichtethiek worden gedragingen en handelingen zelf onderworpen aan morele oordelen. Grondlegger van de plichtethiek is verlichtingsfilosoof Immanuel Kant (1724-1804), voor wie moreel handelen neerkwam op het naleven van het zogeheten categorisch imperatief. Dit imperatief bestaat uit twee leefregels: we dienen zo te handelen dat het principe achter onze handelingen als algemene wet te wensen is; en mensen moeten altijd een doel op zich zijn, nooit een middel tot het bereiken van een doel. Deze leefregels hebben nogal wat implicaties. Volgens de strikte naleving is een leugentje om bestwil moreel gezien dan namelijk nooit toegestaan, zelfs niet om iemand te beschermen: we kunnen immers niet willen dat 'liegen' een algemene wet wordt. Ook religieuze leefregels zoals de Tien Geboden zijn voorbeelden van een deontologische ethische benadering.

Een voorbeeld van een deontologische benadering binnen de voortplantingsgeneeskunde is het volledig afkeuren van selectieve abortus na prenatale diagnostiek vanwege het feit dat daarbij een levend wezen wordt gedood.

Deugdedethiek

Wijsheid, moed, rechtvaardigheid en matigheid. Het zijn de vier kardinale deugden volgens grondlegger van de deugdedethiek, Aristoteles (384-322). Het ontwikkelen en beschermen van deze en andere deugden was volgens Aristoteles onontbeerlijk voor menselijk geluk. Het is om die reden 'natuurlijk' voor de mens en dient daarom als morele leidraad.

Deugdedethische benaderingen kijken vooral of mensen vanwege de juiste redenen handelen en of hun karakter wel deugt. Een handeling is moreel 'juist' als iemand handelt op basis van de juiste motieven én op basis van de juiste deugden of levenshouding. Het aanbieden van je zitplaats in de trein aan een ouder iemand wordt moreel onjuist als dit gedaan wordt om de verkeerde redenen: niet om de oudere in kwestie te helpen, maar om zelf geprezen te worden vanwege je goedhartigheid.

Het gaat dus niet om natuurlijk gedrag in de primaire zin, zoals iemand eens flink uitschelden als je boos bent, maar om deugden die als 'goed' zijn beoordeeld omdat ze bijdragen aan het menselijk geluk. Gierigheid doet dat niet, net zoals verkwisting; het midden tussen die twee, vrijgevigheid, is wél een deugd.

Een deugdedethische benadering van de voortplantingsgeneeskunde vraagt zich bijvoorbeeld af wat dergelijke technieken betekenen voor de menselijke natuur en het menselijk karakter. Volgens de Amerikaanse filosoof Michael Sandel gaan aanpassingen aan de mens die niet medisch noodzakelijk zijn, ten koste van enkele wezenlijke menselijke deugden zoals nederigheid voor wat ons gegeven wordt en onderlinge solidariteit: wanneer handicaps 'voorkómen' kunnen worden, willen we dan als samenleving nog wel zorg dragen voor mensen die wél een beperking hebben?

Een deugdedethicus vraagt zich ook af wat 'natuurlijk' menselijk functioneren is, en welke technieken bijdragen aan het herstel ervan. Het onderscheid tussen genezing en verbetering, een



Kunnen sprinters als Usain Bolt in de toekomst 'op bestelling' worden geleverd?

heikel punt binnen de bio-ethiek, speelt daarbij een belangrijke rol.

De deugdethiek laat tot slot ook medische professionals nadenken over de vraag of zij aan een bepaalde behandeling willen meewerken. Kunnen zij het aan zichzelf verantwoorden om een ingreep te doen, los van de wens van de cliënt of de juridische toelaatbaarheid? Kunnen zij zichzelf nog in de spiegel kijken?

Consequentialisme

Bij consequentialisme of gevolgethiek hangt de vraag wat het juiste handelen is af van de gevolgen van die handelingen, waarbij niet-schaden van personen de ondergrens is. De bekendste consequentialistische stroming is het utilisme van grondleggers Jeremy Bentham (1784-1823) en John Stuart Mill (1806-1873). Een utilist trekt de nadelen

af van de voordelen en kijkt wat er onder de streep overblijft: als het netto resultaat betekent dat de meeste mensen geluk zullen ervaren, is de betreffende handeling nastrevenswaardig.

Menselijk leven kan wel degelijk een instrumentele waarde hebben, als dit als netto resultaat meer geluk oplevert voor de meeste mensen. Volgens de Britse consequentialistische bio-ethicus John Harris zijn we bijvoorbeeld moreel verplicht om alles in het werk te stellen mensen 'beter' te maken dan hoe de evolutie ons heeft gecreëerd. Verbeteringen zijn volgens hem immers per definitie 'goed': de mens wordt er (als consequentie) beter, gezonder, slimmer of sneller van. Kunnen we via een veilige ingreep ervoor zorgen dat mensen intelligenter worden of harder kunnen lopen? Niets mis mee, vindt Harris. Kijk maar eens wat het ons allemaal oplevert.

Ethische reflecties op de voortplantingsgeneeskunde

BOVENSTAANDE DENKKADERS vormen als het ware het gereedschap om ethische vragen mee te ontrafelen, uit te diepen en tot een antwoord te komen, meestal in de vorm van een (politieke) aanbeveling. Wat nu zijn de ethische vragen met betrekking tot de in dit cahier besproken onderwerpen: vruchtbaarheidsbehandelingen, prenatale screening en PGD?

Een belangrijk ethisch kritiekpunt op technieken binnen de voortplantingsgeneeskunde, onder meer afkomstig van de kleine christelijke partijen, is dat deze botsen met de menselijke waardigheid. Om het succes van behandelingen als IVF en ICSI te vergroten, worden bijvoorbeeld meer embryo's gekweekt dan nodig; de restembryo's worden vernietigd. Dat geldt bij PGD ook voor de embryo's die niet geselecteerd worden voor terugplaatsing. Met name de kleine christelijke partijen hebben grote moeite met het vernietigen van embryo's. Zij vinden dat je ziekten zoveel mogelijk moet bestrijden door de patiënt te behandelen, in plaats van door de menselijke vrucht die eraan zou kunnen lijden te vernietigen. Embryonaal stamcelonderzoek stuit op soortgelijke kritiek.

Menselijke waardigheid betekent in het algemeen dat mensen van waarde zijn puur op basis van hun mens zijn, en niet om wat ze presteren, hoe ze er uit zien of hoe gezond ze zijn. Menselijke waardigheid vormt de basis voor universele mensenrechten, die overal voor ieder mens ter wereld gelden.

Menselijke waardigheid vervult binnen de bio-ethiek echter twee functies. Enerzijds kan menselijke waardigheid een versterkend concept zijn voor de mens en zijn mogelijkheden. Binnen deze opvatting is autonomie het leidende principe. De menselijke waardigheid wordt pas gerespecteerd wanneer de mens als autonoom individu met zijn

eigen keuzes en beslissingen wordt gerespecteerd en die eigenschappen kan ontwikkelen. Met autonomie als uitgangspunt van menselijke waardigheid worden vruchtbaarheidsbehandelingen, prenatale screening en PGD voornamelijk beschouwd als technieken om de menselijke waardigheid te versterken: ze maken het immers mogelijk dat mensen goed geïnformeerde keuzes maken.

Menselijke waardigheid kan ook op een heel andere manier worden opgevat, zodanig dat het voor de hand ligt om paal en perk te stellen aan de genoemde technieken. Menselijke waardigheid is dan niet de motor die de autonomie van mensen vergroot, maar juist een concept dat mensen beperkingen oplegt vanuit zorgen over de implicaties van biotechnische ontwikkelingen. Uitgangspunt is een visie op wat menselijk leven is en hoe mensen behandeld dienen te worden, op basis van sociale waarden zoals respect, integriteit en bescherming. Wat 'waardig' is voor mensen is volgens deze benadering een zaak van alle mensen gezamenlijk. Individuele voorkeuren en keuzes kunnen daar strijdig mee zijn. Een voorbeeld is dwergwerpen, dat onder meer in Frankrijk tot in de jaren negentig als bron van vermaak werd beschouwd. Hoewel de betrokken mensen met dwerggroei zich vrijwillig en zonder dwang leenden voor dit vermaak, besliste de Franse Raad van State dat we niet moeten willen dat zo met mensen wordt omgegaan; het overgooien met mensen omwille van vermaak is strijdig met de menselijke waardigheid. De betrokkenen protesteerden, met een beroep op hun autonomie en keuzevrijheid, maar kregen geen gelijk.

Vanaf het einde van de twintigste eeuw kregen waardigheid, integriteit en kwetsbaarheid een grotere rol binnen Europese bio-ethische regelgeving, naast autonomie, dat tot die tijd in feite in zijn eentje regeerde. Dit zorgt voor een voortdurende spanning tussen hen die zich op waardigheid beroepen om hun autonomie te verdedigen en degenen die



Dwergwerpen is – met of zonder instemming van de kleine mensen in kwestie – ethisch niet aanvaardbaar.

de ongebreidelde autonomie juist willen inperken.

Met menselijke waardigheid als discussiepunt kunnen we dus meerdere kanten uit. De posities aanzien van menselijke waardigheid die wordt gekozen, hangt voor een belangrijk deel samen met iemands opvatting over een ander twistpunt binnen de bio-ethiek: wanneer begint menselijk leven?

Is een embryo een persoon?

In het proces van voortplantingsgeneeskunde gaan embryo's verloren. Wie het embryo ziet als volwaardige persoon – een opvatting die vooral binnen deontologische (religieuze) benaderingen voorkomt – zal vernietiging van embryo's ethisch zeer bezwaarlijk vinden en strijdig met de menselijke waardigheid van het embryo. Een

van de redeneringen om een embryo als mens te beschouwen, is dat een vrucht in potentie uitgroeit tot een volwaardig menselijk wezen. De beschermwaardigheid van het leven – ook van de vroegste stadia daarvan – tijdens de zwangerschap is in dit uitgangspunt het dragende concept. Voortplantingstechnieken waarbij het vernietigen van embryo's onvermijdelijk is, betekenen een overschrijding van de morele grens dat menselijk leven te allen tijde beschermd en waardig behandeld dient te worden. Veel regelgeving met betrekking tot voortplantingstechnieken is ingegeven door deze ethische positie.

Voor wie een embryo beschouwt als niet meer dan een klompje cellen, is het vernietigen van restembryo's die ontstaan tijdens een vruchtbaarheidsbehandeling doorgaans veeleer een niet-problema-

Ook bij natuurlijke voortplanting gaan de nodige embryo's verloren

tische bijkomstigheid. Vanuit een op autonomie gebaseerde visie op menselijke waardigheid en een consequentialistische ethische benadering weegt vernietiging van embryo's niet op tegen de voordelen die een succesvolle vruchtbaarheidsbehandeling oplevert: gelukkige ouders die hun kinderwens vervuld zien of die een kind met een ernstige genetische afwijking bespaard is gebleven.

John Harris benadrukt dat het beschermen van embryo's eenvoudigweg niet ter zake doet: zij hebben geen autonomie of welzijn om te beschermen, en geen wet zal dat ook doen. Dat een embryo in potentie een mens is, betekent nog niet dat het ook als zodanig behandeld moet worden. Want hoe zit dat met de voorloper van de embryo, de zygote, de bevruchte eicel die ook in potentie een mens is? En met de voorlopers daar weer van: de zaad- en eicellen? Moeten we die ook als personen behandelen? Ook bij natuurlijke conceptie gaan bovendien de nodige embryo's verloren. Waarom zou dit bij kunstmatige conceptie dan ineens problematisch zijn? Op basis van deze opvatting van menselijke waardigheid kan de ontwikkeling van voortplantingstechnieken niet ver genoeg gaan. Het biedt de voorwaarden voor een ander ethisch relevant concept: keuzevrijheid.

Keuzevrijheid

Dankzij de niet-invasieve prenatale test (NIPT) is het sinds kort voor alle zwangeren mogelijk om via een eenvoudige bloedtest in een vroeg stadium van de zwangerschap te achterhalen of hun kind het downsyndroom, het edwardssyndroom of het patau-syndroom heeft. De discussie over de invoering van deze test deed veel stof opwaaien. Belangrijkste argument van de voorstanders: informatie over de gezondheid van hun kind en de mogelijkheid om te kiezen of zij een kind met een aandoening geboren willen laten worden.

Keuzevrijheid raakt direct aan de eerder genoemde notie van autonomie, en wordt door-

gaans als groot goed beschouwd. Niet alleen kunnen steeds meer mensen 'kiezen voor een kind', ook de keuze voor een gezond kind wordt technisch gezien eenvoudiger. Ouders kunnen zich dankzij prenatale screening eventueel langer voorbereiden op een leven met een gehandicapt kind, of besluiten de zwangerschap af te laten breken. Keuzevrijheid op basis van uitgebreide informatie, en daarmee onze autonomie, floreert.

Ook die keuzevrijheid heeft echter een ethische keerzijde. Want wat te doen als de uitslag van bijvoorbeeld een NIPT ongunstig is, en ook na de noodzakelijke vervolgttest via een vruchtwaterpunctie blijkt dat er een kind met het downsyndroom of een andere afwijking op komst is? Laat je het kind dan weghalen of niet? Geconfronteerd met een slechte uitslag kan onze vooraf beredeneerde keuze ineens veel minder voor de hand liggen. De gevolgen van een keuze laten zich vaak moeilijk inschatten. Zijn er behandel mogelijkheden voor de betreffende aandoening?

Ook deugdedithische vragen spelen hier een rol, zoals: zal ik het mezelf ooit vergeven als ik mijn gehandicapte kind laat aborteren? Een deontologisch argument tegen al die keuzevrijheid is daarnaast het recht op niet weten. Mensen hoeven niet te weten of hun kind gezond is of dat zij zelf aandoeningen met zich meedragen. Niemand is verplicht zich daar van tevoren op de hoogte van te stellen, en ieder mens heeft vanuit menselijke waardigheid recht om er te zijn – gezond of niet gezond. Wanneer prenatale testen meer gemeengoed worden, kan dat recht op niet weten echter onder druk komen te staan.

De keuzevrijheid die voortplantingstechnieken ons bieden, roept automatisch de vraag op welke grenzen we stellen aan die vrijheid. Niet in de laatste plaats omwille van degene die er niet om gevraagd heeft onderwerp te worden van die keuzevrijheid van ouders: het kind.

‘Natuurlijkheid’ en grenzen aan behandelingen

Verontwaardiging alom in 2011, toen een 63-jarige vrouw uit Friesland beviel van een dochter. De zwangerschap was mogelijk gemaakt door een Italiaanse arts, via eiceldonatie. Nederlandse specialisten wezen op de gezondheidsrisico's voor vrouwen boven de 45, tot nu toe de leeftijdsgrens in Nederland voor IVF-behandelingen. De Italiaanse arts noemde de Nederlandse leeftijdsgrens 'middeleeuws'.

Waar vruchtbaarheidsbehandelingen een op leeftijd gebaseerde grens hebben, geldt dat voor prenatale testen niet. Ook vrouwen jonger dan 36 kunnen hun ongeborn kind laten screenen op bepaalde afwijkingen. Het is nu zelfs mogelijk om al voor de conceptie te laten onderzoeken wat de kans is op genetische afwijkingen voor een potentieel kind.

IVF en andere vruchtbaarheidsbehandelingen zijn gebonden aan een bepaalde leeftijd. Maar hoe bepalen we dergelijke grenzen? Hoewel de natuurlijke barrières weg lijken te zijn, spelen deze in de ethische discussies en wettelijke beslissingen nog steeds een grote rol. Vanuit deontologisch perspectief ligt de keuze voor een leeftijd als morele grens voor de hand. Bij het bepalen van deze grens zullen de natuurlijke barrières die het lichaam opwerpt al snel houvast bieden, als 'wetmatigheid' die de natuur zelf stelt voor de leeftijd waarop zij kinderen kan baren én kan verzorgen. Op samenlevingsniveau zal een deontoloog maar ook een deugdedicus de vraag stellen in hoeverre we moeten willen dat vrouwen van boven de 45 nog moeder worden.

Een consequentialist zal naast de positieve en negatieve gevolgen voor moeder, kind en samenleving ook de kansen op een succesvolle behandeling meewegen. Een zwangerschap op hogere leeftijd kan schadelijk zijn voor de gezondheid van de moeder. Daarnaast stijgt de kans op aangeboren afwijkingen bij het kind met de leeftijd van de

moeder. Hoe ouder de moeder, hoe groter de kans dat het kind op relatief jonge leeftijd zijn moeder verliest, of dat de moeder te maken krijgen met ouderdomskwalen die haar belemmeren bij de opvoeding en omgang van het kind. Maar wegen deze nadelen op tegen het geluk dat een succesvolle behandeling teweeg brengt? Als het gaat om het kind zullen de nadelen van een oude moeder – is iemand van 60 nog in staat een kind te begeleiden naar volwassenheid? – afgewogen worden tegen het feit dat niemand weet hoe lang zijn ouders zullen leven, en dat een liefdevolle opvoeding het belangrijkste is. Iemand van 60 is niet per definitie een minder goede en betrokken moeder dan iemand van 25.

Een gezond kind voor iedereen

Voortplantingsgeneeskunde draait in essentie om het krijgen van gezonde kinderen. En wie wil dat nu niet? Vanuit utilistisch oogpunt lijken de voordelen van technieken die afwijkingen vroegtijdig opsporen, dan ook evident voor zowel ouders, kinderen als de samenleving.

Alle drie de ethische perspectieven kennen echter een grote ethische keerzijde als het gaat om technieken die gericht zijn op het krijgen van gezonde kinderen zonder aangeboren handicap. Want wat zijn de gevolgen van technieken met als doel het voorkomen van handicaps voor mensen die wél een handicap hebben? Is een kind wel per definitie beter af zonder handicap? En wat doet het met onze samenleving als gezonde kinderen steeds meer een maakbaar ideaal worden?

In het debat over de invoering van de NIPT waarschuwden tegenstanders dat deze test het bestaansrecht en daarmee de menselijke waardigheid van vooral mensen met het downsyndroom aantast: de NIPT zou de boodschap afgeven dat mensen met Down er beter niet hadden kunnen zijn. Hoewel een NIPT vrijwillig is, vrezten tegenstanders de druk op aanstaande ouders om

Ook al is pijn bij een bevalling heel natuurlijk, de mogelijkheid van pijnbestrijding maakt het volgens consequentialisten onnodig.



de test te ondergaan en bij een negatieve uitslag zich 'gedwongen' zullen voelen tot abortus. Met de invoering van de NIPT is de vrees voor belemmering van de reproductieve autonomie – druk op ouders om een gehandicapt kind te 'voorkomen' – dan ook weer opgehaald als ethisch argument binnen de voortplantingsgeneeskunde. Dit argument speelt wel degelijk een rol bij de maatschappelijke aanvaarding van nieuwe technieken, zoals de NIPT; dit in tegenstelling tot wat in de bijdrage van G. de Wert et.al. wordt gesuggereerd.

Prenatale screening gevolgd door abortus, en embryoselectie op basis van bepaalde aandoeningen, kunnen de boodschap uitdragen dat handicaps onverenigbaar zijn met een prettig leven, zegt ook bio-eticus Adrienne Asch (1946-2003). Echter, veel mensen met een handicap leiden een leven naar tevredenheid, wat hen tot volwaardige leden

van de samenleving maakt. Hoe makkelijker het echter wordt om een kind met een handicap niet geboren te laten worden, hoe groter de boodschap dat een handicap per definitie 'zielig' is.

Bepalend daarbij is of we een handicap beschouwen als een medisch of een sociaal verschijnsel. De eerste, meest gangbare manier is om een handicap als een individueel medisch probleem te beschouwen. De consequentialistische optelsom is snel gemaakt: een kind met een handicap kan wel worden voorkomen, maar in veel gevallen niet genezen. Het sociale model ziet handicaps echter als een probleem dat is veroorzaakt door de manier waarop de maatschappij is georganiseerd, en dat door sociale in plaats van individuele veranderingen kan worden verholpen. Het is volgens dit model dan ook mede de maatschappij die de verantwoordelijkheid heeft zich zodanig aan te

passen, dat mensen met een handicap zich zo min mogelijk gehandicapt voelen, en alle kansen krijgen om hun mogelijkheden tot volle bloei te laten komen. Door handicaps als een sociaal kenmerk te beschouwen, kunnen conclusies ten aanzien van het type aandoeningen dat voor screening in aanmerking komt ineens heel anders uitvallen.

De maakbare mens

De hypothetische situatie van een stel dat een kind bestelt bij een vruchtbaarheidsarts, als ware het een pizza met ingrediënten naar keuze, is nog ver verwijderd. Maar volgens deugdethici als Michael Sandel schuilt in het ideaal van een gezond kind een sterke maakbaarheidsgedachte: alles is naar onze hand te zetten, inclusief de gezondheid – en als we niet uitkijken ook geslacht, lengte, intelligentie en andere kenmerken – van onze kinderen. Kernprobleem volgens Sandel is dat we voor we het weten de grens tussen ‘genezing’ en ‘verbetering’ (*enhancement*) overschrijden, door ingrepen die in eerste instantie bedoeld zijn om aandoeningen te genezen, in te zetten om mensen sterker of slimmer te maken. Dat kan heel verleidelijk zijn.

Behalve verlies van nederigheid en onderlinge solidariteit, maakt die maakbaarheidsgedachte ons als mensheid en samenleving ook minder vrij, stelt Sandel. In plaats van onze energie te steken in maatschappelijke en politieke veranderingen waarin wij, imperfecte mensen prettig kunnen leven, stellen we alles in het werk om betere mensen te maken. Het gevaar van een ‘kind op bestelling’ ligt volgens Sandel wel degelijk op de loer: hoe meer we kunnen beïnvloeden, hoe meer we dat ook zullen willen.

Consequentialist John Harris ziet genezing en verbetering als één en hetzelfde: beiden hebben als doel het functioneren van de mens beter te maken. Volgens Harris is er bovendien niet zoiets als ‘normaal menselijk functioneren’ als moreel ijkpunt om te bepalen wat wel en niet is

toegestaan. Pijnlijke bevallingen zijn bijvoorbeeld volkomen normaal, maar door de mogelijkheid van pijnbestrijding vinden steeds minder vrouwen (en mannen) het acceptabel dat vrouwen pijn lijden bij de bevalling. Ook is het heel normaal dat ouderen gebreken krijgen, maar toch zijn we het er over eens dat we er alles aan moeten doen om dit te voorkomen.

De grens tussen genezing en verbetering is dus moeilijk te trekken, en bovendien lang niet altijd ethisch relevant. Of een operatie aan flaporen nu valt onder ‘verbetering’ of niet, zal weinig stof doen opwaaien. Maar bij gentherapie, waarbij embryo’s aangepast worden met als doel bepaalde kenmerken toe te voegen of te verwijderen, is dat een ander verhaal, niet alleen vanuit ethisch perspectief. Waar genezing ophoudt en verbetering begint, ligt ook de grens tussen wat een samenleving juridisch toestaat en politiek mogelijk maakt. Is onvruchtbaarheid een ziekte die genezen moet worden? Of grijpen we met IVF in op de menselijke natuur, die de betreffende ouders een beperking heeft opgeworpen in de vorm van onvruchtbaarheid of het ontbreken van een (heteroseksuele) relatie? Heeft iedereen recht op een (gezond) kind? Dezelfde vragen gelden voor prenatale screening en PGD. Het zijn vragen die te maken hebben met de grenzen aan wat we moreel, maar ook politiek en juridisch, toelaatbaar vinden. Vragen die voor een weloverwogen beslissing ten aanzien van heden en toekomst van voortplantingsgeneeskunde, aan de orde moeten komen.

Epiloog: 'Superbaby' maakt nog geen haast

KORT VOOR het ter perse gaan van dit cahier was het zover: een internationaal team van onderzoekers onder leiding van de Amerikaanse bioloog Shoukhrat Mitalipov van de universiteit van Oregon meldde in *Nature* dat zij diverse embryo's hadden geproduceerd waarin een genetische aandoening was 'gerepareerd'. Het ging om een mutatie in het gen MYBPC3, die een potentieel dodelijke verdikking van de hartspier veroorzaakt. Alle geproduceerde embryo's hadden het genetische knip- en plakwerk met de CRISPR-cas9-techniek goed doorstaan, de fout was daadwerkelijk hersteld en er waren geen wijzigingen opgetreden in andere genen. Komt het 'superembryo' en vervolgens de 'superbaby' er nu dus definitief aan?

Er is de laatste decennia veel veranderd in Nederland op het gebied van de voortplanting. Zo is het aantal thuisbevallingen gedaald van 80% in 1950 naar 13% in 2015. Was in 1996 nog 1 op iedere 77 pasgeborenen een IVF-baby, in 2015 was dat al meer dan twee keer zoveel: 1 op 36. En met de komst van ICSI is genetisch eigen nageslacht ook mogelijk gebleken voor paren waarbij de man geen enkele zaadcel in het ejaculaat heeft. Kunstmatige inseminatie met donorzaad maakt inmiddels deel uit van het normale behandelarsenaal, waarbij de indicatie verschoven is naar alleenstaande vrouwen en vrouwen in een lesbische relatie. Ontwikkelingen in de genetica, voortplantingsgeneeskunde en verloskunde hebben het mogelijk gemaakt dat genetische aandoeningen bij het ongeboren kind en inmiddels ook al bij het embryo

kunnen worden aangetoond, de volgende stap: het manipuleren van het genetisch materiaal is nu dus ook al realiteit, al is geen van de in de VS geproduceerde embryo's ook daadwerkelijk teruggeplaatst in een moeder.

Hoe reëel is de volgende stap: de komst van een genetisch gemodificeerde 'superbaby' eigenlijk? Voorlopig is dit nog niet aan de orde. Toch schrijven Berkhout en collega's in dit cahier terecht dat het niet de vraag is óf dit toekomstbeeld eraan gaat komen, maar eerder wanneer dit zal zijn. Het is dus niet al te gewaagd te veronderstellen dat op enig moment een of andere vorm van genetische modificatie een plaats krijgt in het reguliere repertoire van de voortplantingsgeneeskunde.

In dat licht is het goed om eens te inventariseren welke organisaties zich in Nederland uitspreken over het al of niet toelaten van dergelijke technieken, en zo ja onder welke voorwaarden. Naar goed Nederlands poldergebruik zijn dat er potentieel vele. Hier volgt een poging tot zo'n inventarisatie. Aangezien het om voortplantingsgeneeskunde gaat is het logisch dat de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, de Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen en de Vereniging voor Klinische Embryologie als direct betrokkene mee gaan praten. Maar voortplanting gaat evenzeer om kinderen en daarom zal de Nederlandse Vereniging voor Kinderneeskunde van zich willen laten horen. Het is erg waarschijnlijk dat genetische modificatie in eerste instantie ingezet zal worden om erfelijke ziekten te bestrijden en daarom zullen genetici verenigd in de Nederlandse Vereniging voor Humane Genetica



en de Vereniging Klinische Genetica Nederland een woordje mee willen spreken. Uit de bijdragen van de ethici de Wert en van den Eynden in dit cahier blijkt verder dat er nog heel wat ethische vragen te beantwoorden zijn. Dat geldt ook voor juridische vragen. Vandaar dat de Nederlandse Vereniging voor Bio-ethiek en de Vereniging voor Gezondheidsrecht zich in het onderwerp zullen moeten gaan verdiepen. Ondanks de verregaande secularisatie is het meer dan waarschijnlijk dat

ook de verschillende kerken van zich zullen laten horen over dit gevoelige onderwerp. Patiëntenorganisaties zoals Freya (vereniging voor mensen met vruchtbaarheidsproblemen) en de overkoepelende Verenigde Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties op het gebied van erfelijke en aangeboren aandoeningen (VSOP) zullen niet alleen aan het debat deel willen nemen, maar ook gevraagd en ongevraagd hun mening geven. Het ligt voor de hand dat artsensorganisaties zoals

de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst en de Federatie van Medisch Specialisten zich in het debat zullen gaan mengen. De Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen heeft in 2016 al een visiedocument uitgebracht over *genome editing* en ziet voor zichzelf een rol weggelegd in het verdere debat. Het Centrum voor Ethiek en Gezondheid, een samenwerkingsverband van de Raad voor Volksgezondheid en Samenleving en de Gezondheidsraad, heeft onlangs een signalering aan de Minister van VWS gestuurd, getiteld *Geslachtscellen uit het lab*. Ook deze raden zullen blijvend van zich laten horen op dit gebied.

Met deze waslijst van betrokken instanties zal het scenario er ongeveer zo uitzien: betrokken organisaties gaan middels intern beraad en conferenties meningen peilen en proberen tot standpunten te komen. Op verzoek van de Minister van VWS zal een Gezondheidsraad Commissie worden samengesteld die een advies moet uitbrengen over *genome editing* in de voortplantingsgeneeskunde. In die Commissie zijn de professionele biomedische organisaties vertegenwoordigd naast gezondheidsjuristen en medisch-ethici van verschillende huize. Ook zullen patiëntenorganisaties erin vertegenwoordigd zijn. Uiteindelijk zullen de politieke partijen in de Tweede en Eerste Kamer op basis van eigen meningsvorming een besluit moeten nemen over een door de Minister van VWS ingediend wetsvoorstel, dat weer geheel of gedeeltelijk gebaseerd zal zijn op het uitgebrachte Gezondheidsraadrapport. De ervaring leert dat dit soort processen tijd nodig hebben, maar over het algemeen leiden tot zorgvuldige en werkzame besluitvorming. De brede invoering van de NIPT in Nederland, in dit cahier beschreven, is hiervan een sprekend voorbeeld.

Al met al lijkt de conclusie gerechtvaardigd dat de eerste genetisch gemodificeerde baby nog

bepaald niet aanstaande is. Dat wil zeggen: niet in Nederland of in andere landen met zorgvuldige wetgeving op dit gebied. Hoe snel de ontwikkelingen zullen gaan in landen met soepeler regels blijft de vraag.

Professor Ben Hamel

Professor Didi Braat

bio

Wetenschap+
Maatschappij

www.biomaatschappij.nl

50% korting op
de normale
verkoopprijs



4X BWM-cahiers
voor maar € 27,50

Cadeautje!

Wilt u uw klanten informeren? Uw collega's verrassen? Denk eens aan een cahier! Neem contact op met BWM via 070-3495402 of bestellingen@biomaatschappij.nl. Bij afname van grote aantallen kan de prijs daarop worden afgestemd.



Ontdek met BWM de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van biowetenschappen. Van diabetes tot biograndstoffen en van hersenen tot evolutie. De cahiers zijn geschreven door topwetenschappers: objectief, scherpzinnig en verrassend.

Met BWM weet je meer!

Cahiers in 2017

- > Rassenwaan
- > Proeven met mensen
- > Van slaapkamer naar laboratorium
- > Schimmels

Gratis lesmateriaal

BWM maakt ook lesmateriaal bij de cahiers. Voor havo en vwo bovenbouw.

U kunt dit gratis downloaden via

www.biomaatschappij.nl/lesmateriaaloverzicht/

Nadere informatie

Hoofdstuk 1

De vereniging voor mensen met vruchtbaarheidsproblemen: <https://www.freya.nl>

Hoofdstuk 2

Een verzameling achtergrondverhalen van onze partner Kennislink over technieken uit de voortplantingsgeneeskunde is te vinden op <https://www.nemokennislink.nl/kernwoorden/ivf>

Hoofdstuk 3

Enkele websites over diagnostiek, screening en voorzorg:

<https://www.pgdnederland.nl>

<http://www.meerovernipt.nl>

<http://www.preconceptiezorg.nl>

<https://www.zwangerwijzer.nl>

<https://www.slimmerzwanger.nl>

Hoofdstuk 4

Het standpunt van de Europese beroepsverenigingen van klinisch genetici en voortplantingsgeneeskundigen wordt (binnenkort) gepubliceerd:

De Wert G, et al. namens ESHG and ESHRE. Recommendations on Germline genome editing. European Journal of Human Genetics and Human Reproduction (in druk).

Epiloog

<https://www.knaw.nl/en/news/publications/genome-editing>

<https://ceg.nl/publicaties/bekijk/geslachtscellen-uit-het-lab>

Algemeen

De beroepsvereniging van obstetrical en gynaecologen: www.nvog.nl

De beroepsvereniging van verloskundigen: www.knov.nl

De beroepsvereniging van embryologen: www.embryologen.nl

Auteurs, geïnterviewden en redactie

Dr. Bert Alberda (Voorwoord) is gepensioneerd gynaecoloog, voorheen werkzaam aan het Franciscus Gasthuis in Rotterdam.

Professor Nils Lambalk (Hoofdstuk 1, paragraaf 1) is hoogleraar voortplantingsgeneeskunde aan het VU medisch centrum in Amsterdam.

Professor Jos van Roosmalen (kader Hoofdstuk 1, paragraaf 1) is emeritus hoogleraar internationale en nationale aspecten van veilig moederschap aan het Leids Universitair Medisch Centrum.

Professor Bart Fauser (Hoofdstuk 1, paragraaf 2) is hoogleraar voortplantingsgeneeskunde en gynaecologie aan het UMC Utrecht.

Dr. Chris Verhaak (interview, hoofdstuk 1, paragraaf 3) is klinisch psycholoog aan het Radboudumc in Nijmegen.

Professor Didi Braat (Box 1) is hoogleraar verloskunde en gynaecologie aan het Radboudumc in Nijmegen.

Marjolein Grömminger (Box 2) is woordvoerder van Freya, de patiëntenvereniging voor vruchtbaarheidsproblematiek.

Professor Andre van Steirteghem (Hoofdstuk 2, paragraaf 1) is emeritus hoogleraar reproductieve geneeskunde aan de Vrije Universiteit Brussel.

Dr. Evert van Santbrink (Hoofdstuk 2, paragraaf 2) is gynaecoloog en hoofd van de afdeling voortplantingsgeneeskunde van het Diaconessenhuis in Voorburg.

Drs. Willem Boellaard (Hoofdstuk 2, paragraaf 3) is uroloog-androloog aan het Erasmus MC in Rotterdam.

Dr. Ina Beerendonk (Hoofdstuk 2, paragraaf 4) is gynaecoloog aan het Radboudumc in Nijmegen.

Dr. Bernard Roelen (Box 3 en redactie) is Universitair hoofddocent aan het departement Gezondheidszorg Landbouwhuisdieren van de Faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Utrecht.

Professor Christine de Die-Smulders (Hoofdstuk 3, paragraaf 1) is hoogleraar Klinische Genetica aan het Maastricht UMC+.

Dr. Erik Sistermans (Hoofdstuk 3, paragraaf 2) is Laboratoriumspecialist Klinische Genetica aan het Amsterdamse VU Medisch Centrum.

Dr. Ageeth Rosman, drs. Meertien Sijpkens, professor Régine Steegers-Theunissen, professor Eric Steegers (Hoofdstuk 3, paragraaf 3) zijn verbonden aan de afdeling Verloskunde en Gynaecologie van het Erasmus MC in Rotterdam;

Professor Petra de Sutter (Box 4) is hoofd van de afdeling voortplantingsgeneeskunde aan het Universitair Ziekenhuis Gent.

Drs. Robbert Berkhout, dr. Geert Hamer, dr. Sebastiaan Mastenbroek en professor Sjoerd Repping (Hoofdstuk 4, paragraaf 1) zijn verbonden aan het Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde van het Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Professor Guido De Wert (Hoofdstuk 4, paragraaf 2) is hoogleraar Ethiek van de voortplantingsgeneeskunde en erfelijkheidsonderzoek aan de *Faculty of Health, Medicine, and Life Sciences* van de Universiteit Maastricht.

Illustratieverantwoording

Drs. Suzanne van den Eynden (Hoofdstuk 5) is master in de wijsbegeerte aan de Universiteit Utrecht.

Professor Ben Hamel (redactie) is bestuurslid van de Stichting Biowetenschappen en Maatschappij en emeritus hoogleraar klinische genetica aan het Radboudumc in Nijmegen.

Dr. Mariëtte van den Hoven (redactie) is senior onderzoeker aan het Ethiek Instituut van de Universiteit Utrecht.

Ir. Rob Buitter (interviews en boxen, eindredactie) is freelance wetenschapsjournalist te Heemstede.

Foto omslag: Shutterstock

Nationaal Archief/Collectie Spaarnestad/ANP/

Fotograaf onbekend: p. 3

Hollandse Hoogte, Den Haag: p. 4, 12, 26, 57, 67

Imageselect, Wassenaar: p. 7, 9, 10, 13, 49, 50, 77

Dreamstime: p. 8, 24, 37

Nationale Beeldbank, Rotterdam: p. 16

Shutterstock: p. 18, 20, 29, 55, 72, 75, 80

Martin Poot: p. 21

Freya, Gorinchem: p. 23

Jos van den Broek: p. 28, 46, 60

iStockphoto: p. 30, 33, 51, 58, 70

123RF: p. 34, 38, 48, 65, 83

Fotolia: p. 35

ANP Photo, Rijswijk: p. 41, 63

Getty Images: p. 42

IVF lab MUMC+ met dank aan dr. Edith Coonen
embryoloog: p. 44

Thinkstock: p. 53

Stichting Biowetenschappen en Maatschappij
werkt samen met:



Dit cahier is mede tot stand gekomen door:



In dit nummer:

- › **De geschiedenis van de voortplantingsgeneeskunde**
- › **Het instrumentarium**
- › **Screening, diagnostiek en voorzorg**
- › **Geslachtscellen op bestelling**
- › **Voortplanting en recht**
- › **Ethische reflecties**

Redactie:

Ben Hamel

Mariëtte van den Hoven

Bernard Roelen

Rob Buiter

Met een voorwoord van IVF-pionier Bert Alberda

Met de geboorte van de Britse Louise Brown in 1978 deed de voortplanting definitief zijn intrede in de geneeskunde. Inmiddels hebben de fertiliteitsartsen een betrouwbare set technieken en instrumenten ter beschikking: van IVF en het gericht injecteren van één zaadcel in een eitje, tot het zoeken naar 'goede zwemmers' in de testes van mannen die langs natuurlijke weg niet voldoende zaadjes produceren. En de ontwikkelingen gaan door. Inmiddels zijn er al muizen geboren uit geslachtscellen die door biotechnologen uit huidcellen waren geproduceerd. Betekent dit dat zowel mannen als vrouwen in de toekomst ook op bestelling zaad of eitjes kunnen produceren uit hun eigen stamcellen? En wat zijn de consequenties van alle diagnostische tests die we gedurende al deze processen op de mens in wording kunnen loslaten? Accepteren we als maatschappij straks nog wel kinderen die minder dan perfect zijn?

In dit cahier laten wetenschappers van naam en faam op het gebied van de fertiliteit en de ethiek hun licht schijnen op verleden, heden en toekomst van de voortplanting.