



25 JAAR KLEM



VERENIGING VOOR
KLINISCHE EMBRYOLOGIE

© Vereniging voor Klinische Embryologie (2016)

ISBN 978 90 5291 121 2

De uitgave van dit boek is mede mogelijk gemaakt door financiële bijdragen van:

Alere Health B.V., Anthos Labtec B.V., Cook Medical, Cryo Solutions B.V., Eppendorf Nederland B.V., Esco Medical ApS., Gynotec B.V., IKS International, IM Services B.V., Merck B.V., Olympus Nederland B.V., Origio Benelux B.V., Vitrolife Sweden AB.

Foto's gelabeld met AVK-VPG zijn afkomstig uit: De Amsterdamse Vrouwenkliniek en de Voortplantingsgeneeskunde, 1947 – 2010.

Productie en druk: Datawyse / Uitgeverij Universitaire Pers Maastricht

Omslagontwerp: Freek van der Horst (www.freekvanderhorst.com), foto: IVF Laboratorium, UMCU Utrecht.

25 JAAR KLEM

Een uitgave ter gelegenheid van het 25-jarige bestaan van de
Vereniging voor Klinische Embryologie (KLEM) op 11 maart 2016.

REDACTIE:

Ellen Rijnders, Dimitri Consten, John Dumoulin, Alex Wetzels.

DE AUTEURS

- Herman Cleine was tot 2011 Klinisch Embryoloog in Zwolle en is inmiddels gepensioneerd
- Dimitri Consten is Klinisch Embryoloog in Tilburg
- Max Curfs is Klinisch Embryoloog in Zwolle
- Wybo Dondorp is Medisch Ethicus in Maastricht
- John Dumoulin is Klinisch Embryoloog in Maastricht
- Carl Hamilton is Voortplantingsgeneeskundige in 's-Hertogenbosch
- Ruth den Hartog was tot 2013 ambtenaar bij het Ministerie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport en is inmiddels gepensioneerd
- Peter Kastrop is teamleider bij de Raad voor Accreditatie in Utrecht en voormalig Klinisch Embryoloog
- José Knijnenburg is bestuurslid van Freya
- Roel van Kooij was tot 2011 Klinisch Embryoloog in Leiderdorp en is inmiddels gepensioneerd
- Hanneke Nusselder is bestuurslid van Freya
- Math Pieters is Klinisch Embryoloog in Utrecht
- Sjoerd Repping is Klinisch Embryoloog en hoogleraar Voortplantingsbiologie in Amsterdam
- Ellen Rijnders is Klinisch Embryoloog in Voorburg
- Herman van Roijen is Uroloog in Tilburg
- Roel Schats is Gynaecoloog in Amsterdam
- Jan Vermeiden is Klinisch Embryoloog in Nij Barrahûs (Wolvega)
- Sjerp Weima is Klinisch Embryoloog in Utrecht
- Guido de Wert is Medisch Ethicus in Maastricht
- Alex Wetzels is Klinisch Embryoloog in Nijmegen
- Yvonne Wurth is Klinisch Embryoloog in Tilburg

IVF laboratoria vroeger en nu...

Van plantenbakken en ramen open naar gesloten cleanrooms



Het Spermlab in het Wilhelmina Gasthuis Amsterdam rond 1980.

Foto: Hans van den Boogaard. Bron: AVK-VPG



IVF-lab AMC Amsterdam anno 2016



IVF-lab Radboudumc Nijmegen anno 2016
met Leonie van den Hoven

IVF laboratoria vroeger en nu...

Van noodgebouwtjes naar moderne Centra Voortplantingsgeneeskunde



Het laboratorium van Antropogenetica (voorloper van het IVF-laboratorium AMC) was van eind jaren zestig tot november 1984 gevestigd in een houten noodgebouwtje in de Sarphatistraat 217, achter Artis. Bron: AVK-VPG



Ingang Fertiliteitscentrum Elisabeth Ziekenhuis Tilburg anno 2016



Ingang afdeling Voortplantingsgeneeskunde, Radboudumc Nijmegen anno 2016

IVF laboratoria vroeger en nu...

Van gezellige rommel naar strak in het gelid



Het Spermalab in het Wilhelmina Gasthuis Amsterdam rond 1980. Foto: Hans van den Boogaard. Bron: AVK-VPG



Gerard de Schepper in zijn laboratorium in de Sarphatistraat, voorloper van het IVF-laboratorium AMC. Bron: AVK-VPG



IVF-lab van het Medisch Centrum Kinderwens Leiderdorp anno 2016 met Sandra Versluis.



IVF-lab AMC Amsterdam anno 2016 met Christy Kasdjo.

INHOUDSOPGAVE

Hoofdstuk 1	Voorwoord	11
Hoofdstuk 2	De oprichters van de KLEM	13
	Marcel Peeters: oprichter van de KLEM en 6 jaar voorzitter <i>(Alex Wetzels en Roel van Kooij)</i>	14
	Vijfentwintig jaar KLEM: terugblik van een van de oprichters <i>(Jan Vermeiden)</i>	16
Hoofdstuk 3	Van de voorzitters	19
	Herman Cleine	20
	Math Pieters	23
	Alex Wetzels	25
	Max Curfs	30
	Sjerp Weima	32
	Sjoerd Repping	34
	KLEM besturen van 1991- 2016 (heden)	37
Hoofdstuk 4	De eerste stappen	39
	DE eerste stappen... pionierfase van de IVF <i>(Roel van Kooij)</i>	40
Hoofdstuk 5	De opleiding	57
	De opleiding tot klinisch embryoloog <i>(Yvonne Wurth)</i>	58
	IVF LAB: Laboratorium-aspecten van in-vitro-fertilisatie <i>(Ellen Rijnders)</i>	61
Hoofdstuk 6	Kwaliteit	63
	KLEM 25 jaar – kwaliteit door de jaren heen <i>(Peter Kastrop)</i>	64
Hoofdstuk 7	Wetenschap	73
	Wetenschappelijk onderzoek in de klinische embryologie in Nederland	74
	<i>(John Dumoulin en Sjoerd Repping)</i>	
Hoofdstuk 8	Wetgeving	83
	De klinisch embryoloog als juridisch deskundige <i>(Max Curfs)</i>	84

Hoofdstuk 9	Politiek	91
	Het embryo in de politiek <i>(Ruth den Hartog)</i>	92
Hoofdstuk 10	Ethiek	99
	Het humane embryo: ethische reflectie <i>(Guido de Wert en Wybo Dondorp)</i>	100
Hoofdstuk 11	De patiënt	107
	De KLEM en de patiënt <i>(Hanneke Nusselder en José Knijnenburg)</i>	108
Hoofdstuk 12	Registratie	111
	Landelijke infertiliteitsregistratie in Nederland: een weg vol hindernissen <i>(Carl Hamilton)</i>	112
Hoofdstuk 13	De gynaecoloog	119
	De KLEM en de Gynaecoloog <i>(Roel Schats)</i>	120
	De gynaecoloog en de klinisch embryoloog: een uitstekende samenwerking is noodzakelijk!	128
Hoofdstuk 14	De uroloog	129
	25-jarig jubileum KLEM - perspectief van een uroloog <i>(Herman van Roijen)</i>	130
Hoofdstuk 15	Smoelenboek	133

Hoofdstuk 1

Voorwoord

Voorwoord

Door: Ellen Rijnders, John Dumoulin, Dimitri Consten en Alex Wetzels

Vijfentwintig jaar Vereniging voor Klinische Embryologie! De wellicht jongste medische beroepsvereniging van Nederland heeft er een kwart eeuw opzitten en die is voorbij gevlogen. Het wordt gevierd met een symposium, een feest en de uitgave dit boek. Dit keer geen wetenschappelijk boek, maar een terugblik op de mooie jaren die we samen hebben doorgemaakt. Jaren van pionieren, hard werken en onszelf op de kaart zetten. Wij zijn in beeld gekomen, niet omdat wij zo ijdel zijn, maar omdat het nodig was voor ons zo subtiele en bijzondere vakgebied.

Wie de hoofdstukken in het boek leest, ziet op de eerste plaats het vele werk dat is verricht door een club die doorgaans uit 25 tot 35 professionals bestond. We hebben effectiviteit in onze laboratoria gebracht en zijn in toenemende mate succesvol. Maar wat je tussen de letters door leest, en dat is misschien wel het belangrijkste, is de vriendschap die we hebben opgebouwd. We zijn collega's, maar ook vrienden. We helpen elkaar als er problemen zijn en spelen open kaart over resultaten, maar ook over incidenten. En dat is mooi! Het is dé belangrijkste reden waardoor we staan waar we staan: op hoog niveau. De vraag is of we dat in de toekomst zo zullen houden. Eén van de belangrijkste voorwaarden voor een dergelijke vriendschap is de organisatie rondom IVF in Nederland. Meer specifiek, het systeem van vergunningen. Wij zijn geen concurrenten. En hoewel alom de gedachte heerst dat alleen concurrentie goed is voor ons land, denken wij dat we nooit zover waren gekomen als we om de centen hadden moeten strijden.

Die collegialiteit ging overigens vaak over de grenzen van de KLEM heen. Belangrijke contacten waren er natuurlijk vanaf het begin met de Gynaecologen, maar vergeet ook de andere laboratoriumspecialisten niet, zoals Klinisch Chemici en Medisch Microbiologen. En wat te denken van de Urologen; zonder hen zouden we veel paren niet kunnen helpen. Ook buiten het directe medisch veld waren er steeds belangrijke contacten, zoals met de overheid en met de patiëntenvereniging. Wie zeker niet vergeten mogen worden zijn de sponsors van de symposia die wij organiseerden en die ook nu weer bereid waren te helpen. Mooie bedrijven met enthousiaste mensen. Het is plezierig dat ze ons financieel steunen, maar vergeet niet dat veel ontwikkelingen mede dankzij hun inspanningen tot stand zijn gekomen.

Wij wensen u veel leesplezier!

Ellen, John, Dimitri en Alex

Hoofdstuk 2

De oprichters van de KLEM

Marcel Peeters: oprichter van de KLEM en 6 jaar voorzitter

Door: Alex Wetzels en Roel van Kooij

Nadat in Rotterdam de eerste IVF baby was geboren, wilde ook de rest van de Nederlandse ziekenhuizen “aan de gang”. Zo ook in Tilburg, waar de gynaecologen Rob Bots en Hans Merkus op het idee kwamen om de hulp van het microbiologisch laboratorium in te roepen. In eerste instantie kwamen ze van een koude kermis thuis. De microbiologen bedachten zich echter: ze hadden een jonge collega die dit misschien wel zou willen oppakken... Marcel, altijd “in” voor een uitdaging, hapte toe. Tilburg werd de tweede kliniek waar een IVF zwangerschap tot stand kwam. Of was dat Nijmegen? Die vraag zal nooit meer worden beantwoord.

Als je op bezoek kwam bij Marcel dan liet hij je eerst het laboratorium zien. Vol trots, zowel op de belangrijke rol die het laboratorium voor microbiologie in de regio speelde als op de successen van IVF. Zijn verhaal was goed, warm en vol ambitie. Net zo ambitieus was zijn actie om de IVF biologen die Nederland kende bijeen te roepen om een vereniging op te richten. Voorafgaande aan de formele oprichting van een vereniging met statuten en huishoudelijk reglement hadden er al een aantal bijeenkomsten van alleen de IVF-laboratorium specialisten plaatsgevonden. Het initiatief voor deze bijeenkomsten kwam voort uit een zekere onvrede over de gang van zaken bij de bijeenkomsten bij de werkgroep IVF (een initiatief van de gynaecologen). Het ging daar te veel over geld of registratiesystemen en te weinig over de inhoud en kwaliteit van het werk. Zeker het laboratoriumwerk bleef onderbelicht. Het gevoel leefde sterk dat we binnen het laboratorium veel van elkaar zouden kunnen leren door dieper op de procedures in te gaan. Een eigen platform creëren lag dus voor de hand. Marcel maakte zich daarbij sterk om vooraf een aantal zaken formeel vast te leggen, m.n. de vraag wie voor een volledig lidmaatschap in aanmerking zou kunnen komen.

In 1991 werd de KLEM opgericht. Na de oprichtingsvergadering bij Marcel thuis, ging hij samen met de mede-oprichters, Roel van Kooij en Jan Vermeiden, naar de notaris in Goirle. Vanaf dat moment waren wij geen biologen meer, maar klinisch embryologen! Laboratoriumspecialisten met als onderscheidend aandachtsgebied de laboratoriumfase van IVF.

Daarna begon het werk pas echt. Er speelde veel, onder meer het verkrijgen van IVF vergunningen, het opzetten van kwaliteitssystemen en het onderhandelen over de financiën. Het belangrijkste was echter nog steeds het “samen beter worden”. Collega's werden vrienden onder Marcells' voorzitterschap. We kwamen bij elkaar over de vloer tijdens ALV's, hetgeen Marcel niet alleen zag als een huishoudelijke en wetenschappelijke vergadering, maar ook als een intercollegiale visitatie. We bekeken elkaars lab, deden ideeën op en sloten af met een etentje. Ook buiten de ALV's om ging

het altijd goed. Had je een probleem, dan belde je een paar collega's en iedereen was altijd bereid om in een open gesprek advies te geven. Bij Marcel moest je wezen wanneer er een infectie in de kweken was. Hij was tenslotte vooral ook microbioloog en kon goed adviseren of er wel of geen ET kon plaats vinden. Ook was hij, vanwege de dubbele pet, de eerste in Europa die op het idee kwam een richtlijn over virologische screening op te stellen.

Na 6 jaar voorzitterschap gaf Marcel de hamer door aan Herman Cleine. Marcel kon terugkijken op een succesvolle periode. Hij heeft IVF in Nederland voor een belangrijk deel op de kaart gezet. Helaas kan hij het KLEM jubileum niet bijwonen vanwege zijn overlijden op 6 juni 2011. Tot het laatst heeft hij de ledenvergaderingen bijgewoond.



Ere-lidmaatschap Marcel Peeters, Roel van Kooij en Jan Vermeiden (2011) met leden van het KLEM bestuur Dimitri Consten, Hanna Kostelijk en Sjoerd Repping.

Vijfentwintig jaar KLEM: terugblik van een van de oprichters

Door: Jan Vermeiden

De KLEM is een vereniging met verschillende doelstellingen. Op de eerste plaats is het de beroepsvereniging voor de klinisch embryologen. Deze doelstelling is duidelijk goed vervuld en in Nederland kan men op het gebied van de voortplantingsgeneeskunde niet meer om de KLEM heen. De KLEM is een volwassen en een goed functionerende vereniging geworden. Helaas valt op het maatschappelijk vlak nog steeds veel te doen. Vijfentwintig jaar geleden werd geassisteerde voortplanting luxe geneeskunde bevonden en ook nu, als er bezuinigd moet worden in de gezondheidszorg, dan klinkt al snel de roep om IVF uit het pakket te halen. Permanente waakzaamheid blijft dus geboden.

Maar de KLEM is meer dan een beroepsvereniging. De formele naam luidt Vereniging voor Klinische Embryologie, de KLEM is dus ook een wetenschappelijke vereniging. Het is qua ledental een kleine vereniging maar de vereniging bedient een zeer groot en complex wetenschapsgebied, waar nog heel veel te ontdekken valt en waar heel goed moet worden samengewerkt om beter te begrijpen wat we doen en om het resultaat van ons handelen te verbeteren.

Sinds het allereerste begin van ons vakgebied weten we dat IVF een black box is. Dit houdt in dat we uiteindelijk niet weten wat we doen. Gelukkig komen er gezonde kinderen uit. Het kenmerk van wetenschap, ook dat van een toegepaste wetenschap als klinische embryologie, is dat degene die de wetenschap uitoefent, weet wat de grenzen van de kennis en van het vakgebied zijn. Voor de buitenwereld is IVF de triomf van de wetenschap want voor veel paren hebben we zwangerschappen en het krijgen kinderen mogelijk gemaakt. Maar het is toch heel bijzonder dat we zoveel, op het eerste gezicht triviale dingen, nog steeds niet weten. Om wat te noemen: hoe moeten we kweken? Onder 5% of 21% zuurstof, in één of twee stapmedium? Waarom lukt vitrificatie zo slecht? Kortom IVF is een nog steeds black box en in wezen is daar in 25 jaar weinig aan veranderd. Gelukkig is het succespercentage sterk verbeterd is, helemaal als we dit uitdrukken per punctie en dus de resultaten van cryopreservatie meenemen. Maar er zijn nog genoeg onderzoeksvragen over.

Tot ons aller geluk worden er gezonde kinderen geboren na IVF. IVF werd in Nederland pas toegestaan toen bleek dat de eerste IVF baby (Louise Brown 1978) gezond was. Nu de eerste IVF kinderen volwassen zijn, kunnen we met een gerust hart zeggen: het zijn gezonde kinderen. Geen toename van ernstige ziektes, gewoon normale kinderen die volkomen vergelijkbaar zijn met andere, spontaan verwekte, kinderen.

Hoe zal ons vakgebied er uit zien over 25 jaar? Een kenmerk van alle empirische wetenschap is de gestage toename van de kennis en de gestage toename van de beheersing van de werkelijkheid. Dat zal zeker ook gelden voor het wetenschapsgebied van

de Geassisteerde Voortplanting. We zullen goed kunnen kweken, waarna embryokwaliteit en vitrificatie geen problemen meer zullen vormen.

Er zijn twee grote gebieden waarvan we nu heel weinig weten en waar grote ontwikkelingen zullen zijn: de andrologie en het proces van zwanger-worden en zwanger-blijven. De moleculaire biologie, met name de micro-RNA analyse van de zaadcel, zal ons vakgebied voor wat betreft de andrologie de hoognodige nieuwe dimensie geven. Wat het zwanger-worden en zwanger-blijven betreft, herinner ik mij een lezing die Adahsi bij ons op de afdeling hield. Het moet rond 1985 zijn geweest, al voordat de KLEM werd opgericht. Het verhaal, dat een grote indruk bij mij heeft achtergelaten, had als boodschap dat de ovulatie een inflammatoir proces is. De uitdaging voor de komende jaren wordt dan ook om het immuunsysteem zo te doorgronden dat ook we uiteindelijk zullen begrijpen waarom een vrouw wel of niet zwanger wordt en blijft.

Met een beetje geluk zien we over 25 jaar hier weer op terug.

IVF laboratoria vroeger en nu...

Van oude spullen naar de nieuwste apparatuur



Apparatuur waarmee Gerard de Schepper de eerste pogingen deed om muizenembryo's te kweken. Amsterdam anno 1978. Bron: AVK-VPG



Marcel Peeters en Theo Michiels in het IVF-laboratorium van het Elisabeth Ziekenhuis in Tilburg, midden jaren tachtig



IVF-laboratorium, Radboudumc Nijmegen anno 2016 met Jozé Verbeet.



IVF-laboratorium, Elisabeth Ziekenhuis Tilburg anno 2015 met Theo Michiels

Hoofdstuk 3

Van de voorzitters

Herman Cleine

Voorzitter van de KLEM (1996-1999)

Van 1996-1999 was ik voorzitter, de tweede, na Marcel Peeters die twee termijnen had gediend. Het was een dynamische tijd. IVF was maatschappelijk nog niet geheel geaccepteerd, dankzij de moralistische onzin van allerlei zelfbenoemde kenners van goed en kwaad. Dat had ook zijn weerslag gevonden in de politiek, bijvoorbeeld in het dubieuze CDA-rapport “Genen en Grenzen” uit 1992. Daar kwam bij dat er in ons vakgebied enkele missers waren gemaakt, die uitgebreid in het nieuws waren gekomen. Het gevolg was dat de Inspectie voor de Volksgezondheid zich met de IVF-laboratoria ging bemoeien, en in 1997 het rapport “Van Kinderwens naar Kinderzegen?” deed verschijnen. Dit rapport was overwegend positief over de attitudes en werkwijzen in de Nederlandse IVF-laboratoria, maar bevatte ook een aantal aanbevelingen om vooral de kwaliteitscontroles sterk te verbeteren. Dat was overigens een van de doelstellingen van de KLEM, die al bezig was met de ontwikkeling van kwaliteitsvoorschriften en een opleiding voor klinisch embryologen. Klinische Embryologie moest een volwaardig specialisme worden, met registratie en erkenning.

Bij de overheid was een embryowet in de maak, die het handelen met embryo's en gameten moest regelen en daarbij ook de positie en verantwoordelijkheden van de klinisch embryoloog moest bepalen. Hiervoor vroeg het ministerie in 1998 expliciet naar de gedrags- of beroepscode van de KLEM en ons standpunt t.a.v. kiembaantherapie.

Dan was er ook nog de ICSI, die vanaf 1993 overal werd uitgevoerd, zonder de daarvoor vereiste (althans in de ogen van critici) restrictieve experimentele opzet. Maar juist dankzij het werk van vele laboratoria was ICSI zo succesvol geworden, dat dit politiek niet meer terug te draaien was. Wel werd er in het Planningsbesluit-IVF van 1998 een moratorium ingesteld op ICSI met operatief verkregen zaadcellen (MESA en TESE), dat pas in 2000 gedeeltelijk werd teruggedraaid.

Tegen de hierboven grof-geschetste achtergrond vervulde ik mijn voorzitterschap, en dat vond ik niet altijd even makkelijk, omdat er zoveel dingen tegelijk speelden en er zoveel meningen waren. Maar de KLEM was een solide club met zijn eigen momentum, die doelgericht op de ingeslagen weg voortging. Hieronder volgt nu een greep van indrukken en herinneringen uit “mijn periode”.

Ik vond de KLEM altijd een plezierige, om niet te zeggen een “warme” club, met een sfeer van openheid. Lang voordat “transparantie” een modewoord werd, gold dit voor de KLEM. We hielden onze vergaderingen (3 per jaar) telkens in een ander IVF-centrum. En dan bekeken we uitgebreid elkaars laboratoria en wisselden ervaringen

uit, zonder geheimzinnigheid of terughoudendheid. Heel anders dan tegenwoordig, nu de laboratoria bijna gesloten inrichtingen zijn geworden, waar je zonder ID-kaart geen voet kunt zetten.

Een andere herinnering was de slepende zaak rond Percoll. Dit dichtheidsmedium was bijna twee decennia over de gehele wereld gebruikt om semen te bewerken. Maar in 1996 besloot de fabrikant, Pharmacia, het middel te verbieden voor medische toepassing. Na mijn (vergeefse) correspondentie met Pharmacia, herhaalde discussies in de ALV, en overleg met het ministerie van VWS kwam de KLEM in 1998 tot het standpunt dat, hoewel er nooit was aangetoond dat Percoll nadelige gevolgen heeft gehad in ART procedures, niet als medisch hulpmiddel gekwalificeerd mocht worden. Inmiddels waren er andere dichtheidsmedia op de markt gekomen die wél aan dit criterium voldeden. Het was aan de gebruiker om een keus te maken en uiteindelijk ging elk lab over op een gekwalificeerd medium.

In mijn periode hadden we ook intensief contact met onze Vlaamse zustervereniging, de VVKE, die in navolging van de KLEM, in 1997 was opgericht. Ook zij had te maken met dezelfde problemen van professionalisering (opleiding, erkenning e.d) als wij, waarover we een aantal gemeenschappelijke vergaderingen hebben gehouden.

In 1997 werd de KLEM collectief lid van Alpha International, de enkele jaren daarvoor opgericht internationale vereniging van klinisch embryologen. Bij de eerste vergadering in oktober 1997 te Sorrento was de KLEM met acht leden goed vertegenwoordigd.

In 1998 werd ik lid en tevens voorzitter van de Commissie Opleiding & Registratie. Een nieuw opleidingsreglement werd door mij opgesteld, het registratiereglement door Jan-Willem Lens. In 2001 ging de eerste opleiding nieuwe stijl van start in Groningen.

Maar het belangrijkste gebeuren in deze periode is ongetwijfeld de start van de invoering van kwaliteitssystemen in de IVF-laboratoria geweest. Een opdracht die de inspectie aan ons had gesteld in het rapport "Van Kinderwens naar kinderzegen?". Zelf ben ik hier niet direct bij betrokken geweest, dat is de verdienste van anderen. In december 1996 hield de KLEM het symposium "Kwaliteitsborging in het IVF-laboratorium" in Oss, dat ook in de pers aandacht kreeg. Het Parool schreef: "Op het symposium werd het *Model Kwaliteitshandboek Klinische Embryologie* gepresenteerd, dat onder leiding van de arts-microbioloog/embryoloog dr. M.F. Peeters uit Tilburg, is opgesteld". In oktober 1997 hield Peter Kastrop, kwaliteitsfunctionaris IVF-lab AZU, een voordracht voor de gemeenschappelijke vergadering van de KLEM en VVKE, getiteld: "Implementatie van een kwaliteitssysteem in het IVF laboratorium (de weg naar accreditatie)". Dankzij de volhardende inzet van Peter Kastrop beschikte Utrecht in 1999 als eerste over een

CCKL-geaccrediteerd IVF-laboratorium en in de jaren die volgden verwierven ook de andere IVF-laboratoria deze status.

Natuurlijk is er in mijn periode nog veel meer gebeurd, en ik wil niemand tekort doen, maar ik heb een keus moeten maken, veelal uit het geheugen.

Na mijn voorzitterschap bleef ik lid van de Commissie Opleiding, van waaruit ik ook lid werd van de Werkgroep Opleiding voor de FMLS, een federatie waarbinnen zich diverse medische laboratoriumspecialismen hadden verenigd. Een algemene “basisopleiding” tot medisch laboratoriumspecialist bleek nog niet haalbaar, wel kwam er een gemeenschappelijke cursus laboratoriummanagement. In de FMLS-werkgroep was er consensus om de opleidingen op te zetten volgens het CanMEDS model, dat ook door de KNMG was geadopteerd voor de opleidingen tot medisch specialist. In dit model draait het vooral om competenties. In de Commissie Opleiding van de KLEM heb ik de eerste aanzet gegeven om ook ons opleidingsreglement volgens dit model op te stellen. Na ruim 10 jaar vond ik het welletjes en in 2009 ben ik uit de Commissie Opleiding gestapt.

Na mijn pensioen in 2011 ben ik in 2012 nog even teruggeweest in Utrecht om het laboratorium door een kritieke periode heen te helpen. Daarna heb ik me definitief teruggetrokken en ik ben zeer benieuwd hoe het de KLEM, die inmiddels is uitgebreid met niet-registerleden, intussen is vergaan en wat er bereikt is.

Math Pieters*Voorzitter van de KLEM (2000-2001)**Gesprekspartner*

Het was de tijd dat we de KLEM op de kaart wilden zetten, als volwaardige gesprekspartner gezien wilden worden. Ik had net de periode als lid van de Gezondheidsraad achter de rug van de Commissie Herziening Planningsbesluit IVF resulterende in 'IVF: afrondende advisering'. In dit document ging het vooral om introductie van PGD en onderzoek met menselijke embryo's. Als vertegenwoordiger van de beroepsgroep mocht ik als adviseur van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) meedenken over uiteenlopende onderzoeken ten aanzien van de Voortplantingsgeneeskunde. Er was volop discussie of onderzoek op/met humane embryo's toegestaan moest/kon worden. Het was de tijd dat er veelvuldig formeel maar ook informeel contact was met het Ministerie van VWS in verband met de Embryowet die in de maak was. Beslissingen werden genomen op basis van de politieke kleur van het zittende kabinet. Zonder progressieve inslag was er weinig kans van slagen. Net wel of net niet in een bepaalde kabinetsperiode, dat maakte het verschil. Als vertegenwoordiger van de KLEM was ik in elk geval nauw betrokken bij de meest uiteenlopende situaties. En de Embryowet, ... die kwam er!

Erkenning

Het streven was om het beroep van Klinische Embryoloog op te nemen als voorbehouden handeling in de wet BIG. Beroepserkenning en officiële bevoegdheid om humane IVF uit te voeren waren de issues. Het bestuur wilde een beleidsplan maken voor de komende jaren en naamsbekendheid verwerven door ons vooral te laten zien. Maar hoe maak je de beroepsgroep zichtbaar? Bijvoorbeeld door een begin te maken met een officieel jaarverslag van de Vereniging van Klinisch Embryologen met alle activiteiten van de vereniging, het bestuur en de commissies (opleiding en kwaliteit). Ondanks de vele energie die er in werd gestopt lukte het in die tijd nog niet een eerste jaarverslag te maken; het was 1999. De vorm die we in die tijd voor ogen hadden was wel duidelijk: een KLEM-gids met jaarverslag, vermelding van alle leden en de IVF-centra met adressen en routebeschrijvingen. Volgens afspraak zou dit dan terechtkomen bij VWS, NVOG, Freya, VVKE, NVZ, IGZ, etcetera.

Klinisch Embryoloog

Beroepseisen moesten er komen. Het was de tijd van de oprichting van de opleidingscommissie met het opstellen van een algemeen opleidingsreglement, de omschrijving van de inhoud van de opleiding, de toetsing en het evaluatieformulier. Er werden registratie- en herregistratie-eisen geformuleerd en toetsingseisen van opleiding, opleider

en opleidingsinstituten. Na een afgeronde opleiding volgde dan de officiële registratie als Klinisch Embryoloog. Het opleidingsreglement voor de Klinisch Embryoloog, het aanvraagformulier registratie en herregistratie en het bewijs van inschrijving in het register kwamen er en werden in de ledenvergadering juni 2001 goedgekeurd.

Kwaliteitsnormen

Door de commissie kwaliteit werd een kwaliteitsnorm voor de laboratoriumfase van IVF opgesteld, mede in het kader van CCKL en overige kwaliteitseisen. De “Specifieke kwaliteitsnormen voor het laboratoriumdeel van in vitro fertilisatie” werd in de ledenvergadering van juni 2001 vastgesteld.

Het was ook de tijd van...

- overleg met firma Organon over een nieuwe versie van het IVF-labboek. De sponsor bepaalde uiteindelijk dat het een Engelstalige versie zou worden.
- een einde aan het Moratorium op MESA/TESE: De CCMO keurde een onderzoeksprotocol goed, waarna MESA werd toegestaan.
- de ‘afgedwongen’ vruchtbaarheidsbehandelingen voor lesbische paren en alleenstaanden (Commissie Gelijke Behandeling).
- discussie over het gewicht van eigen KLEM-richtlijnen, bijvoorbeeld ten behoeve van de geschiktheid van semen voor ICSI. Ook ‘het gewicht’ van standpunt en advies kwam ter sprake.
- werken aan een eigen website voor de KLEM, toen nog ondergebracht bij ALPHA. Een beoogde site met publiekstoegankelijk gedeelte en een ‘members-only’ deel.
- het lustrum van de PGD
- brieven die nog op voorgedrukt KLEM logo papier de deur uit gingen.
- discussie rondom het IVF-lab van het SMCG in Leiden. Het standpunt om opleiden op afstand tegen te gaan. Met de nieuwe reglementen in feite zelfs niet eens meer mogelijk gemaakt.
- dat het oud-lidmaatschap werd ingesteld; lid zonder contributiebijdrage maar ook zonder stemrecht.
- plannen rondom het herdrukken van het kwaliteitshandboek.
- aandacht voor de samenwerking met Satelliet- en Transportklinieken. Wat vonden we er van? Wat vinden we er nu van?

Alex Wetzels*Voorzitter van de KLEM (2001-2005)**Inleiding*

Op 12 juni 2001 volgde ik Math Pieters op als voorzitter van de KLEM. Math had besloten zijn functie als klinisch embryoloog in Rotterdam te beëindigen en trad daardoor voortijdig af als voorzitter van de KLEM. Het bestuur dat ik voorzat bestond uit Dagmar Gutknecht (secretaris), Max Curfs (penningmeester) en Nico Naaktgeboren (bestuurslid).

In de bijna vijf jaar dat ik voorzitter was, is er veel gebeurd. Veel verenigingszaken hebben een definitieve vorm gekregen of werden juist opgestart. Wetgeving werd serieuzer, kwaliteitssystemen ook, er kwamen DBC's, "www.embryologen.nl" kwam tot stand. Veel zaken die nu nog steeds ter discussie staan, vonden hun oorsprong in mijn voorzittersperiode, zoals de verantwoordelijkheden van de gynaecoloog en de klinisch embryoloog, de discussie over CE-markeringen en het registreren van incidenten.

Dit zijn de zaken die je terugleest in de notulen. Zakelijk opgeschreven door de trouwe secretaris in mijn bestuur: Dagmar Gutknecht. Als ik zonder raadpleging van het geschrevene terug denk aan mijn voorzittersperiode, dan gaat het vooral over de gezelligheid van onze ALV's. Als KLEM hebben we het heel lang volgehouden om op locatie te vergaderen. Na de vergadering volgde dan een lab-bezoek, dat volgens onze eerste voorzitter meteen een vorm van intercollegiale visitatie was, en daarna lekker borrelen of eten. Toevalligerwijze was de vergadering waarin ik als voorzitter werd aangesteld in Nijmegen. Een beperkte ruimte op de vijfde verdieping van ons laboratoriumgebouw. Ik zat aan tafel tussen Math en Max in toen Math zijn vertrek aankondigde. We hebben hem daarna in het kasteeltje "uit gegeten". Helaas lig ik zelf ten grondslag aan de meer zakelijke vergaderingen in het centraal gelegen Utrecht. Door de grote toename van het aantal IVF-behandelingen en de druk die ook kwaliteitssystemen en wetgeving begonnen te leggen, nam de animo om verder weg te vergaderen langzaam af. Begrijpelijk maar ook erg jammer.

In dezelfde opzet vonden de gezamenlijke wetenschappelijke bijeenkomsten van de KLEM met de Vlaamse Vereniging voor Klinisch Embryologen (VVKE) plaats. De ene keer in een Belgisch ziekenhuis, de andere keer in Nederland. Mijn aanspreekpunt was destijds eerst André van Steirteghem en daarna Josiane van der Elst. Vooral met Josiane heb ik geprobeerd onze beroepsgroep te versterken, onder meer door beiden een stuk te schrijven in het Tijdschrift voor Fertiliteitsonderzoek (TFO), dat destijds enkele malen per jaar verscheen onder regie van Organon. Op alle fronten, van gesprekken over wetgeving tot wetenschappelijk onderzoek door onze leden, heb ik toen

getracht de KLEM als volwaardige beroepsgroep neer te zetten. Nog steeds een leuk stuk om te lezen.

Volwaardige beroepsvereniging

Die volwaardige beroepsvereniging kreeg in die periode steeds meer vorm. Reden om ook eens met de gynaecologen te gaan praten. We maakten een afspraak met het bestuur van de Werkgroep IVF van de NVOG en lieten ons van onze beste kant zien. In de notulen lees ik terug dat dat goed ontvangen werd en dat we besloten om een afspraak te maken over de verantwoordelijkheden van de gynaecoloog en de klinisch embryoloog in de voorplantingsgeneeskunde. Op 18 februari 2003 werd dit stuk door beide verenigingen bekrachtigd en heeft de NVOG een brief naar de minster geschreven met de mededeling dat de voorbehouden handeling in de wet BIG niet overeenkomt met de werkelijke situatie en verzocht om de wet te herzien. Helaas is dit nooit zover gekomen. Dat gold overigens lange tijd voor meer overheidsgerelateerde taken, zoals het adviseurschap van een klinisch embryoloog in de CCMO en bij ZonMW.

Andere kwesties op “hoger” niveau waren onder meer de introductie van een functiewaarderingssysteem voor academische ziekenhuizen (FuWaVAZ), de eerste stappen ter opheffing van het moratorium op ICSI met chirurgisch verkregen semen, de introductie van de embryowet, de wet donorgegevens kunstmatige bevruchting, familierecht bij lesbische paren, het opstellen van een landelijk protocol voor IVF en de publicaties van de EU-directives voor weefsels en cellen.

Meer commissies

We hadden al een aantal commissies en dat aantal nam toe onder mijn voorzitterschap. Zo kreeg de Commissie Opleiding zijn definitieve vorm en werd de Werkgroep Semen opgericht.

De Commissie Opleiding was al eerder opgericht, maar kreeg zijn definitieve vorm in 2001. Herman Cleine was commissievoorzitter en heeft de opleiding op de rails gezet. Het opleidingsreglement werd in eerste instantie grotendeels overgenomen van de klinisch fysici, later werd de CanMEDS-richtlijn als uitgangspunt genomen. Geen opleiding zonder registratie en her-registratie, dus ook hieraan werd gewerkt. Commissielid Jan-Willem Lens trok deze kar in die jaren. Eus Arts was de eerste erkende opleider van de KLEM. In eigen laboratorium was hij verantwoordelijk voor Jannie van Echten-Arends en Janneke Brink-van der Vlugt als eerste Klinisch Embryologen In Opleiding (KEio). Ook de European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) kreeg lucht van onze opleiding. Gecoördineerd door Etienne van den Abbeel werd op dat moment gewerkt aan de oprichting van de Special Interest Group Embryology. Deze SIG was erg geïnteresseerd in onze opleidingsstructuur.

De Werkgroep Semen kwam voort uit de eerste stappen die de overheid maakte inzake de Wet Veiligheid en Kwaliteit Lichaamsmateriaal (WVKL). Deze wet werd opgestart vanuit een rapport van het RIVM met als titel: “Veiligheid van lichaamsmateriaal met betrekking tot ziekteoverdracht” (12 juni 2002). In de eerste versie van de WVKL die hierop volgde wilde de minister ook IUI vergunningsplichtig maken. De betrokken beroepsgroepen (NVOG, NVKC en KLEM) zagen dit om meerdere redenen niet zitten. Beter zou het zijn om een IUI-richtlijn te maken die getoetst kon worden door CCKL en IGZ. De KLEM vroeg zich echter af wie die richtlijn zou moeten maken en het plan werd opgevat om te gaan overleggen met de NVKC. Samen met Max heb ik gesprekken gevoerd op het kantoor van de NVKC, destijds onder voorzitterschap van Huib Storm, en hieruit kwam de samenwerking op het gebied van semen voort. Tevens werd vanaf dat moment gewerkt aan een Federatie van Medisch Laboratorium Specialisten (FMLS).

Met de federatie hadden wij als doelstelling een soort vakbond op te richten. Het zou moeten gaan om belangenbehartiging waar het ging om zaken als erkenning volgens de wet BIG, opleidingsbudgetten en functiebeschrijvingen. Anderzijds zouden we elkaar ook inhoudelijk kunnen versterken, zoals gemeenschappelijke opleidingsonderdelen en een tijdschrift. Helaas werden teveel doelstellingen van de FMLS niet gehaald en werd de samenwerking later opgeheven.

Langdurende kwesties

Als ik terug kijk op de inhoud van het werk, dan valt op dat we vaak met langdurige kwesties te maken hebben gehad. Zo werd in 1999 een aanzet gemaakt met het opheffen van het moratorium op ICSI met chirurgisch verkregen semen. Samen met Roel van Kooij (Utrecht) kreeg ik, al voor mijn voorzitterschapsperiode, een subsidie van het ministerie om preklinisch onderzoek te doen. Liliana Ramos promoveerde hierop in Nijmegen en in Utrecht speelde Peter de Boer een belangrijke rol. Een leuk detail was dat het onderzoek het eerste onderzoek was dat werd behandeld door de Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek (CCMO) met nummer P.99.0001. We konden voor dit onderzoek echter moeizaam aan epididymaal semen komen omdat de patiënten nog geen ICSI-behandeling mochten krijgen. In overleg met VWS werd het planningsbesluit aangepast en kon er vanaf 2001 ook behandeld worden, onder de voorwaarde dat de ontwikkeling en gezondheid van de kinderen over een langere periode gevolgd zouden gaan worden. Pas ongeveer 15 jaar later werd het moratorium definitief opgeheven.

Dergelijke lange termijnen zijn ook zichtbaar als het om de veiligheid en kwaliteit in onze laboratoria ging (of gaat!). Denk daarbij bijvoorbeeld aan de richtlijn infectiepreventie. De KLEM was de eerste vereniging op het vakgebied die hierover een standpunt innam, geholpen doordat Marcel Peeters en Jan Marcelis behalve klinisch embry-

oloog ook medisch microbioloog waren. Twee aspecten uit dit standpunt blijven nog steeds nagonzen, te weten de veiligheid van sealbare rietjes en het uitvoeren van geassisteerde voortplanting bij hepatitis B positieve patiënten. Een ander voorbeeld vormen de verplichte CE-markeringen voor de essentiële medische hulpmiddelen die wij gebruiken, zoals genoemd in de EU-directives en de WVKL. Een dilemma dat nog steeds speelt: wanneer is een hulpmiddel essentieel? Voor geassisteerde voortplanting lag er tevens de kwestie of kweekmedia onder medische hulpmiddelen konden vallen. Verder de vraag wat een CE-markering zegt over de kwaliteit van het hulpmiddel. Gaandeweg kwamen wij er achter dat de markering alleen maar voorzag in de veiligheid van de patiënt en niet in de veiligheid voor gameten en embryo's. Samen met de NEN werd daarom een Nederlandse Technische Afspraak (NTA) opgesteld om dit gat te dichten. Pas in 2014 werd een standpunt geschreven door de KLEM waarin een handelwijze wordt voorgesteld met betrekking tot de keuze voor medische hulpmiddelen voor geassisteerde voortplanting. Helaas is dit standpunt ook nog steeds niet volledig werkzaam.

Alles komt terug

Leuk om te zien is dat veel zaken terug komen. Zo zien we een golfbeweging in de toegepaste kweekmedia. Jarenlang hebben we in Nederland eenvoudige media gebruikt, zoals Human Tubal Fluid (HTF) en het oermedium van Gerard Zeilmaker. De embryo's ontwikkelden zich in deze media doorgaans tot dag 2 of 3, waarna een embryotransfer (ET) werd gedaan. Sommige media werden gebruikt om embryo's langer door te kweken en de blastocyst-ET werd midden jaren 1990 populair. Media werden inmiddels door steeds meer firma's commercieel aangeboden en naar aanleiding van publicaties van onder meer David Gardner werden sequentiële media geïntroduceerd. Hoewel enkele jaren later weer afscheid werd genomen van de blastocyst-ET, bleven de sequentiële media in de handel en werden ze op grote schaal gebruikt. Inmiddels zien we opnieuw een verschuiving: de blastocyst-ET wordt weer volop gepromoot, maar nu na kweek in "single step media". Wat beter is, weten we nog steeds niet, aangezien grote multicenterstudies ontbreken. Assisted Hatching (AH) is nog zo'n kwestie. Op vele congressen en in vele artikelen werd je ermee dood gegooid. Of het echt werkt weten we nog steeds niet. Ook zien we geautomatiseerde systemen voor semenanalyse (CASA) langzaam maar zeker de markt opnieuw veroveren, nadat ze ook in het begin van de jaren 1990 populair waren. De werking ervan en de efficiency ten opzichte van de standaard semenanalyse staat echter nog steeds ter discussie. Goed om te zien dat veel van dit soort vragen worden opgepakt in het Consortium van de NVOG. Ook leuk om terug te lezen dat er ten tijde van mijn voorzitterschap van de KLEM al gesproken werd over een "kwaliteit-instituut" dat zowel hulpmiddelen als procedures zou moeten valideren.

In 2005 stopte mijn periode als voorzitter van de KLEM. Het stokje gaf ik door aan Max. We hebben veel gedaan tijdens mijn voorzitterschap. En er gebeurt nog steeds heel veel. In de 10 jaar tussen 2005 en 2015 is het vakgebied verder veranderd, soms ten gunste maar niet altijd. We zijn bureaucratischer geworden door alle wetten en kwaliteitssystemen, maar blijven ook pragmatisch. De onderlinge contacten werden minder in frequentie, maar als er iets is dan zijn we er voor elkaar. En, vooral belangrijk: we zijn er voor onze patiënten en bieden ze een steeds betere behandeling!

Max Curfs

Voorzitter van de KLEM (2005-2008)

Mijn bestuursperiode liep van de 45^e algemene ledenvergadering op 22 februari 2005, waar het voorzitterschap werd overgenomen van Alex Wetzels tot aan de 55^e algemene ledenvergadering op 19 februari 2008, waar het voorzitterschap werd overgenomen door Sjerp Weima. Mijn bestuursperiode was echter veel langer, eerst kort als algemeen bestuurslid en vervolgens snel daarna als penningmeester. Dit heeft een naadloze overgang mogelijk gemaakt.

En eigenlijk kenmerkt mijn voorzittersperiode zich dan ook in voortzetting van het beleid van het bestuur tot dan toe. Het was een periode waarin nogal wat wetgeving geïmplementeerd werd: Embryowet, Wet donorgegevens kunstmatige bevruchting, Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal. Met regelmaat werd hiervoor het ministerie van VWS bezocht en werd de KLEM ook herkend als dé gesprekspartner, naast NVOG, over het onderwerp geassisteerde voortplanting. Het was ook een tijd waarin de blik meer naar buiten werd gericht, zo werd de Federatie van Medisch Laboratoriumspecialismen opgericht waarin de KLEM formeel ging samenwerken met onder meer de klinisch chemici, medisch immunologen en laboratoriumspecialisten klinische genetica op het gebied van gezamenlijke opleiding (bijvoorbeeld managementcursus), profilering, belangenbehartiging. In navolging van erkende medisch specialismen werd met subsidie van VWS en onder begeleiding van het CBO een systeem van intercollegiale toetsing opgezet: een aantal instrumenten waarmee de kwaliteit van de beroepsuitoefening van de vakgroep van klinisch embryologen geanalyseerd en verbeterd kon worden. Dit kwam als aanvulling op de al bestaande CCKL-accreditatie. En tot slot werd in deze periode eveneens met subsidie van VWS en ditmaal begeleid door NEN in samenwerking met marktpartijen een Nederlands Technische Afspraak opgesteld waarin eisen geformuleerd stonden waaraan medische hulpmiddelen ten behoeve van humane voortplantingstechnologieën moeten voldoen. En er werd een nieuwe commissie in het leven geroepen: de commissie wetenschap.

Tot slot werden in mijn voorzittersperiode de statuten, huishoudelijk reglement en naam van de vereniging aangepast. Zo werd ook het niet-registerlidmaatschap geïntroduceerd waarmee het mogelijk werd dat ook bijvoorbeeld de analisten binnen de IVF-laboratoria lid konden worden van de KLEM. De naam werd dan ook aangepast van Vereniging van Klinisch Embryologen naar Vereniging voor Klinische Embryologie. Daarbij hoorde ook modernisering van de statuten waarmee ze weer voldeden aan het verenigingsrecht. Als gevolg daarvan kwam meer mandaat bij het bestuur van de vereniging te liggen. Het bestuur stelde commissies aan, stelde de opdracht aan en het huishoudelijk reglement van de commissies vast en legde achteraf verantwoording af aan de algemene ledenvergadering. Deze vergaderingen kenmerkten zich voorheen

vooral door de lange lijst aan mededelingen. Met de nieuwe structuur werd het mogelijk om met meer slagvaardigheid te besturen.

Het was een vermoeiende tijd. Ik heb er veel van geleerd. Maar bovenal ben ik er trots op dat ik in bestuurlijke zin een bijdrage heb kunnen leveren aan de ontwikkeling van de Vereniging voor Klinische Embryologie.

Sjerp Weima

Voorzitter van de KLEM (2008-2011)

Tijdens mijn voorzitterschap ging het vooral over het speelveld van de Klinisch Embryoloog in Nederland en een Europese registratie van Klinisch Embryologen.

Er kan er in Nederland maar één eindverantwoordelijk zijn voor de laboratoriumfase van de verschillende typen IVF-behandelingen en dat is een in het register van de KLEM opgenomen klinisch embryoloog (m/v). Zo wordt het althans omschreven in de kwaliteitsnorm IVF van de NVOG. Goed geregeld, of toch niet? Zo'n door beroepsgroepen opgestelde kwaliteitsnorm heeft een zeker recht van spreken als het gaat om onderlinge toetsing of visitatie, en zelfs de rechter zal er zeggingskracht aan ontnemen, maar wanneer het "hard op hard" zou komen zijn het de Europese of de Nederlandse wetten die boven de onderlinge afspraken gaan. En de vigerende wetten laten behalve ruimte voor interpretatie ook ogenschijnlijke tegenstrijdigheden zien.

Nu hadden Alex en Max in Medisch Contact al een prikkelend artikel gepubliceerd over "onwerkbare wetgeving" en onduidelijke afbakening van de verantwoordelijkheden van arts en klinisch embryoloog m.b.t. fertiliteitsbehandelingen. Dit artikel was aanleiding tot het stellen van vragen door de 2^{de} kamer aan de regering. Weliswaar van de PVV, maar toch; het waren wél kamer vragen. Volgens de minister van VWS was er zeker geen sprake van een conflict tussen WVKL (Wet veiligheid en Kwaliteit van Lichaamsmateriaal) en de wet BIG (Wet Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg). Volgens hem was de verlengde arm prima toepasbaar op IVF waarbij de klinisch embryoloog onder verantwoordelijkheid van de gynaecoloog de voorbehouden handelingen met zaad, eicellen en embryo's verricht.

De KLEM, het bestuur en haar leden, waren niet overtuigd. Goede raad bleek weliswaar duur, maar toch betaalbaar. De juristen van het bureau "Met Recht" kregen de opdracht om het juridisch speelveld van de klinisch embryoloog in kaart te brengen. Ze vonden het een boeiende klus en brachten een gedegen advies uit. De calvinistische rechtlijnige denker in ondergetekende moest daarop een niet geringe paradigma verandering ondergaan. Oftewel: "Hij begreep het pas toen ie het door had". En toen bleek het verrassend eenvoudig: Afhankelijk van de wet waaraan wordt getoetst kunnen er verschillende functionarissen eindverantwoordelijk zijn. Eindverantwoordelijkheid voor een IVF of vergelijkbare behandeling is juridisch gezien niet altijd integraal, al zal elk hoofd van een IVF-laboratorium in Nederland zich dat wel zo voelen. In elk geval: Een BIG registratie zou voor de leden van de KLEM geen voordelen bieden. Wel zouden we de ontwikkelingen betreffende BIG, voorbehouden handelingen en de WBMV (en het planningsbesluit IVF) moeten blijven volgen. Met recht en reden werd besloten voorlopig geen BIG registratie na te streven.

In het najaar van 2007 ontstond de nodige onvrede binnen onze vereniging over de manier waarop ESHRE een systeem voor registratie van klinisch embryologen in Europa op poten meende te moeten zetten. Vooral het feit dat alleen “laboratory managers” konden inschrijven voor de “fast track” naar “senior-clinical embryologist” viel niet in goede aarde. Immers, in Nederland zijn alle geregistreerde klinisch embryologen gelijk. Daarnaast bleek er een discrepantie te zijn tussen de vooropleidingseisen voor Klinisch Embryologen van KLEM en ESHRE. De KLEM stelt als eis dat haar registerleden universitair geschoold zijn, terwijl ESHRE geen nadere eisen formuleert. In een uitgebreide brief van het bestuur en de opleidingscommissie KLEM aan de betrokken “steering group” van ESHRE werd het probleem aangekaart. In een uitgebreide reactie van de vertegenwoordigers van ESHRE, waaronder de (Nederlandse!) voorzitter, werd beleefd uit de doeken gedaan dat er helemaal geen probleem was. Het enige doel van deze stap van ESHRE was, volgens de schrijvers van de brief, om de theoretische kennis van allen die werken in een IVF-laboratorium, BSc, MSc of PhD, op peil te brengen, te houden en onafhankelijk te toetsen. In feite zou dit een fantastische mogelijkheid bieden om de theoretische kennis van in Nederland opgeleide KEio’s uitgebreider en eenduidiger te toetsen dan thans het geval is.

Inmiddels is er een aantal jaren verstreken en formuleert ESHRE het doel van het certificatie traject toch wat anders dan destijds in de brief werd gesteld: “The aim was to certify competence of clinical embryologists working in IVF and to develop a formal recognition for embryologists”. M.a.w. het gaat niet meer alleen over de theoretische kennis, maar veeleer over de competentie en erkenning van de klinisch embryoloog in Europa. Dus ook die in Nederland.

Sjoerd Repping

Voorzitter van de KLEM (2011 – heden)

Na eerst een aantal jaar als voorzitter van de commissie Wetenschap actief te zijn geweest binnen de KLEM, werd ik in 2008 gevraagd om toe te treden tot het bestuur van de KLEM. Begin 2010 kondigde Sjerp Weima aan voortijdig zijn functie als voorzitter neer te willen leggen. En voor ik het wist was ik voorzitter van de KLEM. Ik herinner me nog goed de speech van Sjerp waarin hij de inmiddels symbolisch geworden voorzittershamer aan mij overdroeg. Een mooi moment. Me nog niet realiserend dat ik vanaf toen het vergeten van de hamer moest bekopen met het trakteren van alle leden...

Met veel plezier heb ik me ingezet als voorzitter van de KLEM. Naast het proberen in goede banen te leiden van de discussies tijdens de algemene en registerleden vergaderingen speelden er vele dossiers.

Binnen de vereniging hebben we een prachtig nieuw opleidingsreglement opgeleverd en mooie wetenschappelijk onderbouwde standpunten gemaakt over onder andere infectie screening en ICSI met chirurgisch verkregen zaadcellen. We hebben als vereniging inmiddels een geolied systeem geïmplementeerd om dergelijke standpunten en richtlijnen te accorderen: we geven de opdracht aan een groepje experts die hun concept richtlijn/standpunt opiniërend brengen op een ledenvergadering waarna de commentaren verwerkt worden in een definitieve versie die ter stemming wordt aangeboden voor de volgende ledenvergadering. Enigszins formeel maar wel gestructureerd met zelfs het tellen van stemmen bij de besluitvorming. Een uitdaging daarbij vormt dan nog de afstemming met overige beroepsverenigingen als het gaat om multidisciplinaire richtlijnen of standpunten. Maar ook dat lukt uiteindelijk altijd, zij het met enige vertraging en inspanning. Het toont tevens de motivatie en kracht van onze leden die zich kosteloos blijven inzetten voor dit soort activiteiten. Dat verdient continue waardering.

Op politiek vlak is er veel gesproken met vertegenwoordigers van VWS over nieuwe ontwikkelingen in ons vakgebied. Na de debatten in de tweede kamer over het verruimen van de indicatiestelling voor preïmplantatie genetische diagnostiek en de introductie van het invriezen van eicellen en de daarmee gepaard gaande kabinetsdiscussies, is het voor VWS weer volkomen duidelijk dat dossiers uit ons vakgebied per definitie politiek gevoelig liggen. De KLEM heeft zich altijd opgesteld als gesprekspartner over de inhoud, de feiten en ficties en de noodzaak om patiënten met vruchtbaarheidsproblemen effectief en veilig te helpen hun kinderwens te vervullen. Een goed voorbeeld was het afronden van de TESE en MESA/PESA studie in Nederland waardoor eindelijk het moratorium uit 1998 kon worden opgeheven. We hebben uit dat dossier

denk ik ook lering getrokken. De snelheid van de ontwikkelingen is tegenwoordig dusdanig dat het verstandig is om altijd goed de afweging te maken of het gaat om nieuwe experimentele zaken welke in onderzoek verband geëvalueerd moeten worden, of dat het gaat om zorgvuldige introductie van een reeds in het buitenland toegepaste techniek. Als het gaat om de introductie van nieuwe technieken is het belangrijk goed te focussen op de twee meest belangrijkste elementen in ons vakgebied: effectiviteit en veiligheid. Heeft de patiënt echt baat bij deze nieuwe behandeling? En is het wel veilig voor de patiënt en zijn/haar nageslacht? Daar is maar één manier voor: zorgvuldige evaluatie van de nieuwe behandeling en, indien van toepassing, vergelijking met reeds bestaande behandelingen of zelfs niet behandelen. Dit zogenaamde evidence-based laboratorium handelen krijgt inmiddels echt vorm en gestalte in Nederland. Studies zijn al verricht naar de effectiviteit en veiligheid van Preïmplantatie Genetische Screening, In vitro Maturatie en kweekmedia. En er lopen studies naar assisted hatching, time-lapse en nieuwe kweekmedia. We moeten ons er van bewust blijven dat we als Nederland een unieke positie innemen in de voortplantingsgeneeskunde met ons systeem van vergunningen en verzekerde voortplantingsgeneeskundige zorg. Deze systemen zorgen ervoor dat ons vakgebied niet ten prooi valt aan de in het buitenland zo dominant aanwezige commerciële invloeden waarbij geld boven alles gaat. Zelfs als dat ten koste gaat van de patiënt. Dat zullen we moeten blijven verdedigen. Niet voor onszelf maar voor de patiënt.

Tegelijkertijd zijn we niet alleen medische professionals met grote verantwoordelijkheid voor ons klinisch handelen maar vanuit oorsprong natuurlijk wetenschappers. Het begrijpen van wat er nu precies ten grondslag ligt bij problemen rond de voortplanting en hoe we nieuwe en betere diagnostiek en behandelingen kunnen ontwikkelen (en evalueren!) moeten we ook tot onze kerntaken rekenen. Hoewel voor dit onderdeel van het vak niet altijd tijd en ruimte is, ligt daar ook zeker een grote verantwoordelijkheid. Het is steeds duidelijker dat wat wij doen in het laboratorium met zaadcellen, eicellen en preïmplantatie embryo's zijn effect heeft op het nageslacht (zie bijvoorbeeld de invloed van kweekmedia op het geboortegewicht). Niet alle centra hebben de onderzoekscapaciteiten om daar onderzoek naar te doen maar we zijn wel bereid om met z'n allen het laboratorium-handelen te evalueren en zouden ook met elkaar kunnen samenwerken als het bijvoorbeeld gaat om het verzamelen van gedoneerde embryo's voor onderzoek. De openheid naar elkaar en het unieke clubgevoel staat dat zeker toe.

Naast landelijke dossiers speelden er ook een aantal persoonlijke dossiers. De druk op klinisch embryologen, en laboratoriumhoofden in het bijzonder, is ontzettend toegenomen de laatste jaren. En dat is niet zonder kleerscheuren verlopen. Veelvuldig heb ik als voorzitter met KLEM leden gesproken die het zwaar hadden. Ik heb daarbij altijd gepoogd om ondersteunend en helpend te zijn. Soms op persoonlijk vlak en soms door

HOOFDSTUK 3

de discussie aan te gaan met afdelingen en ziekenhuizen. Ook hebben we afscheid moeten nemen van ons oud-voorzitter Marcel Peeters die na een oneerlijke strijd tegen kanker in juni 2011 overleed. Ik heb Marcel nog een paar keer gesproken vlak voor zijn overlijden waarbij we het hadden over het ontstaan van de KLEM en alles wat hij als voorzitter heeft meegemaakt. Heel bijzonder. Het moment waarbij we als bestuur in de tuin van Marcel hem het ere-lidmaatschap hebben overhandigd zal ik nooit vergeten. Tijdens de dienst in Tilburg zat de kerk vol met KLEM leden die allen hun eer kwamen betuigen. Prachtig.

Met de viering van ons 25-jarig bestaan kijken we terug op de afgelopen 25 jaar en natuurlijk ook vooruit. Wat een mooi vakgebied hebben we toch! Never a dull moment. Ik voel me vereerd dat ik jullie voorzitter mag zijn.

KLEM besturen van 1991- 2016 (heden)

Maart 1991 - september 1996

Voorzitter: Dr. M. Peeters
 Secretaris: Dr. J.W Lens
 Penningmeester: Dr. R. van Kooij

September 1996 - september 1997

Voorzitter: Dr. H. Cleine
 Secretaris: Dr. J.W Lens
 Penningmeester: Dr. R. van Kooij

September 1997 - Juni 1999

Voorzitter: Dr. H. Cleine
 Secretaris: Dr. J.W. Lens
 Penningmeester: Dr. A. Wetzels
 Bestuurslid: Dr. P. Kastrop

Juni 1999 - November 1999

Voorzitter: Dr. H. Cleine
 Secretaris: Dr. D. Gutknecht
 Penningmeester: Dr. A. Wetzels
 Bestuurslid: Dr. P. Kastrop

November 1999 - Januari 2001

Voorzitter: Dr. M. Pieters
 Secretaris: Dr. D. Gutknecht
 Penningmeester: Dr. A. Wetzels
 Bestuurslid: Dr. P. Kastrop

Januari 2001 - juni 2001

Voorzitter: Dr. M. Pieters
 Secretaris: Dr. D. Gutknecht
 Penningmeester: Dr. A. Wetzels
 Bestuurslid: Dr. M. Curfs

Juni 2001 -februari 2005

Voorzitter: Dr. A. Wetzels
 Secretaris: Dr. D. Gutknecht
 Penningmeester: Dr. M. Curfs
 Bestuurslid: Dr. N. Naaktgeboren

Februari 2005 - oktober 2005:

Voorzitter:	Dr. M. Curfs
Secretaris:	Dr. H. Westphal
Penningmeester:	Dr. J. van Echten-Arends
Bestuurslid:	Dr. N. Naaktgeboren

Oktober 2005 - februari 2008:

Voorzitter:	Dr. M. Curfs
Secretaris:	Dr. H. Westphal
Penningmeester:	Dr. J. van Echten-Arends
Bestuurslid:	Dr. E. Martini (tot nov 2007)
Bestuurslid:	Dr. S. Weima (vanaf maart 2007)

Februari 2008 - maart 2011:

Voorzitter:	Dr. S. Weima
Secretaris:	Dr. D. Consten
Penningmeester:	Dr. J. van Echten-Arends
Bestuurslid:	Dr. S. Repping
Bestuurslid:	Dr. H. Westphal

Maart 2011 - maart 2014:

Voorzitter:	Prof. dr. S. Repping
Secretaris:	Dr. D. Consten
Penningmeester:	Dr. L. Ramos
Bestuurslid:	Dr. E. Kostelijk
Bestuurslid:	Dr. ir. L. van der Westerlaken

Maart 2014 - heden:

Voorzitter:	Prof. dr. S. Repping
Secretaris:	Dr. ir. L. van der Westerlaken
Penningmeester:	Dr. L. Ramos
Bestuurslid:	Dr. E. Kostelijk
Bestuurslid:	Dr. J. Dumoulin

Bovenstaande lijst is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid compleet gemaakt. He-
laas zijn enkele notulen van de beginjaren van de KLEM verloren gegaan. Het is daarom
mogelijk dat er namen ontbreken of data onjuist zijn. Waarvoor excuses.

De redactie

Hoofdstuk 4

De eerste stappen

De eerste stappen... pionierfase van de IVF

Door: Roel van Kooij

De pioniers

De menselijke eicel bevrucht

Een krachtig signaal dat IVF bij de mens ooit mogelijk zou worden was in 1971 te lezen in *Nature*. Robert Edwards publiceerde toen zijn geslaagde pogingen om menselijke eicellen buiten het lichaam te bevruchten en tot een blastocyste te laten uitgroeien (1). Op dat moment waren er wereldwijd nauwelijks onderzoeksgroepen serieus bezig met humane in vitro fertilisatie. Het onderwerp lag ethisch en religieus heel moeilijk, wie durfde zich daaraan te wagen? En als je het al aandurfde, hoe moest je aan onderzoeksmateriaal komen? Om over het geld en de middelen om überhaupt te kunnen werken maar niet te spreken.

Louise Brown

Begin 70'er jaren werd er op hooguit 4 á 5 plekken ter wereld geprobeerd de techniek klaar te maken voor de kliniek. Robert Edwards begon eind zestiger jaren een samenwerking met de gynaecoloog Patrick Steptoe. Zij concentreerden zich in eerste instantie op de toediening van gonadotrope hormonen tijdens de cyclus waarin de eicellen verkregen en bevrucht werden. Ook vervolmaakten zij de techniek van de laparoscopisch gecontroleerde follikelpunctie (2). Lange tijd slaagden zij er echter niet in om vitale zwangerschappen te laten ontstaan. Slechts één ectopische zwangerschap konden zij in 1976 melden. Pas toen zij de gonadotropines weg lieten en de methodiek



Robert Edwards

zoveel mogelijk inpassen binnen een natuurlijke cyclus, ontstond een vitale zwangerschap. In 1978 haalden zij trots de wereldpers met de geboorte van Louise Brown. Hoeveel pogingen er gedaan zijn en hoeveel vrouwen er behandeld zijn in de periode daaraan voorafgaand zullen we waarschijnlijk nooit precies weten, de informatie daarover is beperkt.

Andere pioniers: Melbourne en Rotterdam

Ook al vroeg actief was een groep in Melbourne, Australië. Sinds 1971 werkte de fysioloog Alexander Lopata daar samen met de gynaecoloog Carl Wood. Later voegden ook de bioloog Alan Trounson en de gynaecoloog Ian Johnstone zich daarbij. Lopata en Wood hadden in zekere zin al in 1973 een primeur. Bij een patiënte die een tuba operatie onderging, werden tijdens de laparotomie eicellen verkregen waarvan er na bevruchting één als 8-cellig embryo werd ingebracht. En dit embryo groeide uit tot de eerste IVF zwangerschap ooit, gedocumenteerd met de hCG-waardes en gepubliceerd in de Lancet (3). Helaas hield de zwangerschap geen stand, een uitkomst die volgens de groep mogelijk te wijten was aan de complicaties die na de tuba operatie optraden (4). Ondanks dit vroege, maar slechts partiële succes duurde het nog tot 1979 voordat ook zij de eerste vitale zwangerschap verkregen, een aanwijzing te meer dat de zwangerschapskansen via IVF in die dagen niet bepaald hoog was.



Alexander Lopata

In Nederland was Gerard Zeilmaker, hoogleraar fysiologie van de voortplanting aan de Erasmus Universiteit, eveneens sinds het begin der 70-er jaren actief. Onderzoek met eicellen en embryo's van muizen had hem al vroeg tot de overtuiging gebracht dat het tot stand brengen van een zwangerschap via IVF ook bij mensen mogelijk moest zijn. Toch kwam de eerste IVF baby in Nederland pas in 1983 ter wereld. Zoals gezegd, het viel niet mee met de succesquote in die dagen...

Rotterdamse onderzoeker dr. Zeilmaker: 'Wij willen bijdragen aan geluk van ongewenst kinderlozen'

Bron: Nieuwsblad van het
Noorden, 01-03-1978

Reageerbuisbaby's: een beladen woord, vaak verkeerd begrepen; een omschrijving die beelden uit sciencefictionverhalen oproept; een woord dat in de nieuwsmedia met grote regelmaat opduikt en dan goed is voor wilde verhalen die, getoetst op hun wetenschappelijke waarde, naar het rijk der fabelen moeten worden verwezen.

Een mens, tot stand gebracht en opgevoed in een reageerbuis? „Pure fantasie. Een typisch voorbeeld van sensatiezucht. Voor dat soort experimenten zou waarschijnlijk geen wetenschapper geld los krijgen. Niemand is er in geïnteresseerd omdat je er geen zinnig doel mee dient". Aldus kort en krachtig het commentaar van dr. Zeilmaker, lector in de fysiologie in Rotterdam. (Dr. Zeilmaker is op het ogenblik onder andere bezig inzicht te verkrijgen in de ontwikkeling van de eicel onder laboratoriumomstandigheden).

Waar komt dat woord reageerbuisbaby dan vandaan, waarom duikt het zo hardnekkig steeds weer op in allerlei programma's en publicaties?

Waarschijnlijk speelt hier meestal twee zaken een rol: het bevruchten van eicellen (van mens en zoogdier) buiten het moederlichaam, een zaak waarmee al jarenlang wordt geëxperimenteerd — fertilisatie in vitro — is de officiële benaming — en het op kunstmatige wijze buiten het moederlichaam tot ontwikkeling brengen van het ontstane embryo.

Een aantal jaren geleden leek het erop, dat dit onderzoek ertoe zou leiden dat praktische hulp geboden zou kunnen worden aan vrouwen met een defect aan de eileider, zodat een eicel buiten het lichaam bevrucht zou kunnen worden en daarna in de baarmoeder getransplanteerd.

In de pers verschenen in 1974 zeer positieve berichten over dergelijke experimenten. Een Engelsman, dr. Bevis, zou op een congres gemeld hebben, dat op het ogenblik niet minder dan drie in een reageerbuis bevruchte kinderen in leven zouden zijn.

Weerzin

Dit eerste bericht werd gevolgd door andere, die slechts resulteerden in één zekerheid: dr. Bevis deelde mee dat hij zijn research op dit gebied had opgegeven omdat alle publiciteit die het gevolg was van zijn mededeling, vreselijke weerzin bij hem had gewekt.

Eind van dit verhaal (geen reageerbuis-kinderen in leven dus) maar zeker niet het eind van het onderzoek. In alle berichtgeving over dit onderwerp doken ook twee andere namen op, die van de vrouwenarts Stoptoe uit Manchester en van dr. Edwards van de universiteit van



• Dr. G. H. ZEILMAKER

veerd. Pas als deze rijpsingsdeling tot stand is gekomen kan de eicel bevrucht worden door de zaadcel.

Dit laatste proces is bij vrouwen met een defect aan de eileider onmogelijk, doordat ei- en zaadcel niet bij elkaar kunnen komen. In het laboratorium is het wel gelukt eicellen van vrouwen met dit defect te bevruchten, maar feitelijk is dat slechts het begin van een proces waarbij de bevruchte eicel na enige dagen in het moederlichaam teruggebracht zou moeten worden.

Volgens dr. Zeilmaker zijn tot nu toe de beste resultaten verkregen bij het be-

cel zo kort mogelijk voor het ovulatietijdspunt uit de eierstok te halen. Bij dertien koeien is, volgens dat artikel, een normaal zwangerschapsverloop gemiddeld.

Een andere obstakel in het onderzoek blijkt te worden veroorzaakt doordat de eicellen verkregen zijn nadat de desbetreffende vrouw met hormonen is behandeld. Hierdoor en waarschijnlijk ook doordat het terug te transplanteren eitje een tijdlang geleederd blijft van het moederlichaam is het tijdstip, waarop het jonge embryo in de baarmoeder terugkomt, niet exact het juiste en kan de innesteling van het ei niet plaatsvinden.

Het slijmvlies van de baarmoeder, waarin het eitje zich moet nestelen, is slechts gedurende een korte periode in staat de taak te volbrengen. Men heeft er ook maar iets aan tijd of omstandigheden, dan kan geen ontwikkeling van de vrucht meer optreden.

Optimisme

Toch kan er ook op dit ogenblik volgens dr. Zeilmaker weer enige reden tot optimisme zijn. Dat optimisme komt voort uit het feit dat bevruchte eicellen en jonge embryo's sinds kort in diepvroren toestand bewaard kunnen worden. Men kan nu een maand of langer wachten met het inbrengen van het eitje, tot de hormonale behandeling is uitgewerkt en de omstandigheden van het baarmoederomgeving betreft weer het gunstigst zijn.

Hoe valt dit onderzoek in overeenstemming te brengen met de toch wel alarmerende cijfers over een dreigende wereld-overbevolking?

„Wat hier eigenlijk gebeurt, is het leveren van een bijdrage aan het individuele geluk en welzijn van mensen die ongewenst kinderloos blijven en dan lijkt mij dit soort onderzoek wel te rechtvaardigen“.

Veel ontwikkelingen kunnen ten kwade toepasbaar blijken, maar het zou onjuist zijn te stellen dat fundamenteel onderzoek over de voorplanting overbevolking in het algemeen bevordert. Integendeel, het is juist dit soort onderzoek dat bijvoorbeeld geleid heeft tot het vinden van de pil.

Engelse cijfers tonen, dat ongeveer tien procent van het totale aantal huwelijken kinderloos blijft. Van die tien procent zou de oorzaak van de onvruchtbaarheid voor de helft bij de man liggen en voor de helft bij de vrouw. Men schat, dat ongeveer vijftien procent van die gevallen wordt veroorzaakt door een niet-functionerende eileider.

Reageerbuisbaby's: een beladen en verkeerd begrepen omschrijving

Cambridge, die allang, vaak in samenwerking, op dit terrein experimenteren.

Dr. Zeilmaker geeft regelmatig blijk van respect als hij spreekt over het werk van dr. Edwards en de zijnen. Naast de wetenschappelijke motivering die deze wetenschappers tot hun spoorwerk brengt, is het hun wens iets te doen aan die situaties, waarin vrouwen kinderloos blijven door een defect aan de eileider — een kinderloosheid dus, die door deze vrouwen niet gewenst wordt.

Op vele plaatsen worden experimenten op dit gebied verricht: met klinisch materiaal, met rundvee en, zoals door dr. Zeilmaker en zijn medewerkers, met muizen en ratten.

Van grote betekenis bij dit soort onderzoek is de zogenaamde reductie, een proces waarbij het in de eicel aanwezige erfelijke materiaal op een ingewikkelde manier wordt gehel-

vruchten van eicellen, uit de eierstok geleederd vlak vóór het tijdstip van ovulatie. Het is zo'n drie jaar geleden dr. Edwards gelukt dergelijke bevruchtingen tot stand te brengen: een begin van zwangerschap is wel geconstateerd aan de hand van een test, maar om onbekende reden vond geen verdere ontwikkeling plaats.

De transplantatie, het terugbrengen van de bevruchte eicel in de baarmoeder, een noodzakelijke stap, blijkt een enorm obstakel. Je zou het ook zo kunnen formuleren: alle afzonderlijke delen van het gewenste proces blijken gerealiseerd te kunnen worden, maar het geheel lukt nog niet.

Althans, wat de mens betreft. Dr. Zeilmaker: „Ik heb een publicatie gelezen, waaruit blijkt dat soortgelijk onderzoek bij koeien tot ontwikkeling van nakomelingen heeft geleid. Het grote punt bleek ook hier weer te zijn een ei-

Wat Wina [w]eet

Rode appelpudding

Schi 750 g goudreinetten, snij ze in vieren, verwijder elk spoor van het klokhuis en zet ze op met een halve liter water, 1 dl oververdund bessensap (uit een flesje) en een stukje pijskaneel. Laat ze koken tot ze zacht zijn (ongeveer een kwartier) en wrijf ze dan door een zeef. Meng de appelmoes door het kookvocht en los er 200 g suiker in op. Week 10 blaadjes gelatine 5 minuten in koud water en los ze dan op in de warme vloeistof. Voeg het gezeefde sap van een citroen toe en laat het mengsel afkoken. Proef nu of er naar uw smaak voldoende suiker is toegevoegd. Giet de massa in een glazen kom en zet deze 3 uur in de koelkast.

WAAR BLIJFT NEDERLANDSE BUISBABY?

Waar blijft de Nederlandse reageerbuisbaby? In Engeland en Australië zijn er al tientallen geboren, uit Oostenrijk, Israël, België, Duitsland en enkele Scandinavische landen zijn zwangerschappen gemeld. Maar Nederland, dat zo vooraan ligt op het gebied van gynaecologie en lage kindersterfte, zwijgt in alle talen. In het Academisch ziekenhuis te Rotterdam, Dijkzigt, is een team toch al geruime tijd bezig. „We weten precies hoe het moet,” zegt gynaecoloog dr. A. Th. Alberda, „en als we iets verkeerd doen kan het alleen maar een kleinigheid zijn. De Australische groep is hier 3 dagen geweest om te kijken. Maar helaas, de eerste tien pogingen zijn zonder gevolg gebleven. Als je van een succespercentage van 10 procent uitgaat, dan wordt het tijd dat er eens een zwangerschap op treedt.”

Nu is het aantal van 10 à 20 pogingen natuurlijk erg bescheiden, dat weten de heren in Dijkzigt ook wel. Een probleem is dat er tot nog toe geen financiële regeling voor deze behandeling is. Voor fysioloog prof. dr. G. H. Zeilmaker en voor dr. Alberda is dat geen punt — zij hebben tot nog toe belangeloos naast hun gewone werk aan dit project gewerkt. Maar een patiënt bij wie met behulp van de laparoscopus een eitje uit de eierstok moet worden opgezogen, wordt onder narcose gebracht en in het ziekenhuis opgenomen. En dat kost allemaal geld.

De ziekenfondsen maken tot nog toe geen aanstalten om deze kosten te vergoeden: de reageerbuisbevruchting komt niet voor in het verstrekkingspakket en zij wordt hierin pas opgenomen als het een

behandeling betreft die in de kring van de medische beroepsgeenoten als gebruikelijk wordt beschouwd. En zo lang het nog niet is gelukt om een zwangerschap tot stand te brengen kan dit natuurlijk niet worden gezegd. De Centrale Raad van Beroep heeft dit enkele jaren geleden ook benadrukt, toen een procedure was aangespannen door iemand die vond dat zij aanspraak op deze behandeling kon maken. Anderzijds, in het buitenland, vooral Engeland, is deze behandeling intussen wel gebruikelijk geworden, en ook daarop dient te worden gelet. Adviezen van commissies van de ziekenfondsen en de Gezondheidsraad worden intussen nog afgewacht, en ook hiervoor is enig succes in Dijkzigt van groot belang. Dit verklaart wellicht waarom het Rotterdamse team thans minder terughoudend is dan aanvankelijk om iets over de stand van zaken mee te delen. „We moeten wel,” zegt Alberda, „op gevaar af dat onze wachtlijst, die nu al zo'n 300 à 400 vrouwen bevat, nog langer wordt. Zodra we een zwangerschap te melden hebben zullen we dat zeker niet nalaten. U begrijpt wel, dat zo lang we niet routinematig kunnen werken er geen kans op is dat die wachtlijst ooit wordt afgewerkt”. Inderdaad ziet de toekomst voor die vrouwen er heel wat zonniger uit als er een financiële regeling zal zijn getroffen. In Engeland en Australië schommelt het succespercentage nu al tussen 20 en 25. Dat zal de toch al niet goedkope gezondheidszorg natuurlijk wel sterk belasten, veronderstellen wij. „Nee...” zegt Alberda, „dat denk ik niet. Als we inderdaad een succes van 25 pct scoren kan tegelijk een groot aantal operaties die we tot nu deden om de eileiders doorgankelijk te maken — wat ook in maar 30 procent succesvol is — vervallen.



Beschuit met muisjes ter ere van de eerste IVF-baby in Nederland, 1983.
Prof.dr. Gerard Zeilmaker, eerste van links en Dr. Bert Alberda, midden.

Eerste 'world review'

In december 1980 publiceerde Lopata een eerste overzicht over de IVF-resultaten wereldwijd, zich baserend op gepubliceerde cijfers sinds 1978 van Edwards en Steptoe over hun werk in de natuurlijke cyclus en zijn eigen cijfers, eveneens in de natuurlijke cyclus (5). Tot en met halverwege 1980 stelt Lopata de resultaten per transfer op ca. 5%: 3 geboortes uit 56 transfers. Maar het resultaat per Laparoscopische Ovum Pick Up (LOPU) lag veel lager: om tot deze 56 transfers te kunnen komen waren namelijk minstens 210 LOPU's nodig. Vaak werd helemaal geen eikel verkregen en als die ene eikel in de natuurlijke cyclus gevonden werd, volgde nog de afvalrace tot het verkrijgen van dat ene embryo. In dit overzicht meldde Lopata tevens een belangrijk nieuw voorname: zijn groep in Melbourne had inmiddels ingezet op de clomid/ hCG gestuurde cyclus waardoor - zo bleek later - een veel beter percentage transfers per punctie ontstond. Op het moment van publicatie waren de eerste clomid/ hCG zwangerschappen al verkregen. Het gemodder met 3-uurs LH-bepalingen in de urine rond de periode van de ovulatie en een uiterst lage succeskans per LOPU kon een einde nemen.

De pioniers krijgen navolging

Veel Europeanen bezochten de klinieken in Melbourne en Bourn Hall. De meesten volgden het Australische schema. Ook Edwards en Steptoe gaven aarzelend toe aan

deze trend. Het aantal eicellen dat men verkrijgen kan met de clomid/hCG schema's is vrij beperkt, meestal 2 a 3. Al snel gingen gynaecologen er toe over om dit schema aan te vullen met gonadotropines. Iedere gynaecoloog die daarmee begon, kreeg te maken met een tot op dat moment vrij zeldzaam gevaar voor de patiënte: het risico op een hyperstimulatie syndroom. Het beoogde effect, meer eicellen werd echter ook bereikt. Vanaf dat moment werd het de gewoonte om meer dan één embryo terug te plaatsen binnen één transferprocedure, op zich een begrijpelijke keuze bij de nog zeer lage kans op implantatie per embryo. Uiteindelijk bleek na enige jaren, bij een steeds beter functionerend IVF-programma, een herbezinning hierop nodig.

Een lezenswaardige review over de oudste onderzoeken op het gebied van fertilisatie bij verschillende diersoorten en ook de mens, is van John Biggers (6).

Introductie in Nederland.

Eerste advies Gezondheidsraad

Al voor de geboorte van de eerste baby in Nederland barstte de discussie over de toelaatbaarheid los. In 1982 vroeg de staatssecretaris van Volksgezondheid de Gezondheidsraad om advies. De commissie oordeelde in 1984 in hun advies dat 'er geen ethische bezwaren waren om bij vrouwen met bewezen tubapathologie deze methode toe te passen'. Verder oordeelde de commissie dat er een proefperiode moest komen waarin een gestandaardiseerde verzameling van gegevens kon worden opgebouwd. Op basis van deze gegevens zou inzicht verworven kunnen worden omtrent de kosten en het succes van de behandeling. Daarnaast was de commissie van mening dat vooral de Academische Ziekenhuizen geschikt geacht moesten worden als 'eerste centra'. Ook diende 'wildgroei absoluut worden voorkomen'. Een advies dat echter meteen al spanning opriep:

- de eerste publicaties waren in 1984 al verschenen waaruit bleek dat tubapathologie niet lang meer de enige indicatie voor IVF zou zijn;
- er was inmiddels ook een geboorte (de tweede in Nederland!) bij een niet-Academische Ziekenhuis, namelijk het Elisabeth Ziekenhuis in Tilburg;
- er meldden zich initiatiefnemers om in Amsterdam een speciale kliniek op te richten voor vruchtbaarheidsstoornissen en IVF.

Dit initiatief kwam duidelijk te vroeg: het werd geplaatst onder de noemer 'dreigende wildgroei' en kreeg geen kans. Toch zou het snel gaan met de IVF, meestal echter niet volgens de lijnen die tevoren door goedbedoelende commissies werden uitgezet.

IVF-werkgroep

Het moment kwam dat in IVF geïnteresseerde, en vaak ook al bij IVF-initiatieven betrokken, gynaecologen zich organiseerden, aangevuld met handjevol biologen/ na-

tuurwetenschappers actief in het laboratorium: de IVF- werkgroep. Deze later officiële werkgroep van de NVOG kwam op initiatief van de aan het Utrechtse Academisch Ziekenhuis werkzame gynaecoloog E.R. te Velde voor de eerste maal bijeen, in Utrecht op 25 oktober 1984. Het belangrijkste agendapunt: het rapport van de Gezondheidsraad.

Beperking van het aantal centra

Op 18 juli 1985 komt er een 1^e (tijdelijk) vergunningenbesluit dat zich mede baseerde op het Gezondheidsraad rapport. Hierbij werd bepaald dat algemene ziekenhuizen die op dat moment nog geen IVF-behandelingen daadwerkelijk uitvoerden geen IVF meer mochten opstarten. Academische Ziekenhuizen en een paar algemene ziekenhuizen kregen zo een de facto vergunning. Er was ook een foutje in de tekst van het besluit geslopen: één instelling die reeds IVF deed op dat moment, was geen ziekenhuis maar een instelling die zich bezig hield met geboortebepierking (abortus) en KID (donorinseminatie). Dit zou nog tot een lange geschiedenis leiden en uiteindelijk resulteren in een zelfstandige kliniek voor vruchtbaarheidsstoornissen en IVF onder de naam Medisch Centrum Kinderwens. Daarmee werd de instelling die anderen al in 1984 wilden starten, maar die toen direct van tafel werd geveegd, alsnog een feit.

Transport-IVF

De beperking van het aantal instellingen dat over een IVF-laboratorium mocht beschikken, leidde al vroeg tot het fenomeen van de 'transport-IVF', een typisch Nederlands verschijnsel dat in vrijwel geen enkel ander land wordt gevonden. Een gynaecoloog in een ziekenhuis dat niet over een vergunning beschikte, kon (en kan nog steeds) een patiënte volledig voorbereiden, de follikelpunctie verrichten en iemand (meestal de partner) met de buisjes follikelvocht naar een vergunning-houdend centrum sturen. Daar worden de eicellen geïsoleerd, het zaad geproduceerd en de bevruchting ingezet en daarmee het feitelijke, wettelijke gevoelige deel van IVF verricht. Al op de vergadering van de IVF-werkgroep van 12-12-1985 deden twee gynaecologen verslag van hun activiteiten op dit gebied. Deze ontwikkeling zal niet voorzien zijn door de opstellers van de tekst van dit eerste planningsbesluit. Het aantal ziekenhuizen dat hierdoor intensief betrokken raakte bij IVF-behandelingen werd namelijk ongeveer driemaal zo groot.

Subsidieregeling en proefgroep

Eind 1985 circuleerden volop de berichten (of waren het nog geruchten?) over de invulling van de aanstaande subsidieregeling voor een proefperiode. In die tijd was de Ziekenfondsraad (ZR) een machtig orgaan als het om geld voor de gezondheidszorg ging. En bij een proefperiode zoals de Gezondheidsraad (GR) die voorstelde, was het natuurlijk in eerste instantie een geldkwestie. Verder speelde in het veld de vraag:

welke ziekenhuizen zouden de gelukkigen worden om in de gesubsidieerde proefgroep mee te mogen doen? En, moesten inderdaad alleen Academische Ziekenhuizen betrokken worden? Formele en informele gesprekken vonden plaats, in zaaltjes, achterkamers en in de coulissen. Op 28 februari 1986 besluit de ZR vijf centra aan te wijzen die gedurende 2 jaar voldoende patiënten moeten kunnen behandelen om zinnige uitspraken te kunnen doen over de kosten en het resultaat. Het zou hier gaan om een serie van ongeveer 1600 behandelingen bij patiënten met tubapathologie. De vijf 'gelukkigen' (of degenen met de beste lobbyisten?) waren: Dijkzigt Ziekenhuis Rotterdam, Academisch Ziekenhuis Utrecht, Academisch Ziekenhuis van de VU, Academisch Ziekenhuis Nijmegen en Elisabeth Ziekenhuis Tilburg (het enige niet-academische ziekenhuis en het centrum met de tweede in Nederland geboren IVF-baby). Het onderzoek gaat lopen van augustus 1986 t/m mei 1988. De vereiste gestandaardiseerde data verzameling zou opgebouwd worden door een onafhankelijke ondersteuningsgroep in het Academisch Ziekenhuis Maastricht.

In de praktijk zouden behalve de vijf uitgekozen centra, een zestal andere deelnemers met een IVF-laboratorium zich bij het ZR-onderzoek aansluiten zodat de data bank in Maastricht verder kon worden uitgebreid. Bij het verschijnen van het eindrapport van de begeleidingsgroep in Maastricht (7) gaven veel Nederlandse kranten een (veelal positieve) opinie, zie o.a. een NRC-stuk uit 1989 (8). Het rapport zelf bevatte een reeks waardevolle conclusies die in het NtvG van 28-10-1990 verder besproken zouden worden (9). Naast het voor die tijd zeer redelijke succespercentage van 10% en de verrassende verschillen per IVF-centrum noemde het rapport ook de relatief hoge incidentie van kinderen met een laag geboortegewicht. De financiële vergoeding door de verzekeraars kwam uiteindelijk neer op drie IVF-behandelingen per zwangerschap. Nederland beschikte nu over 12 vergunninghoudende IVF-laboratoria, gevestigd in de 8 Academische Ziekenhuizen en 4 niet-Academische Ziekenhuizen (Catharina Ziekenhuis Eindhoven, Elisabeth Ziekenhuis Tilburg, Sophia Ziekenhuis Zwolle en Diaconessenhuis Voorburg). Daarnaast was één laboratorium actief in Leiden, gevestigd in een niet-ziekenhuis instelling. Daar zou men nog tot 1999 op de officiële toelating moeten wachten...

Groei en ontwikkeling tot op heden

Intra Uteriene Inseminatie (IUI)

Het direct inbrengen van op de IVF-wijze bewerkt zaad in de uterus werd voor het eerst beschreven in 1984 (10). In deze kleine gerandomiseerde studie werd een voordeel voor IUI gezien boven via LH-bepalingen geplande gemeenschap. In het UMC Utrecht werd deze kleine studie in een grotere en gemodificeerde opzet herhaald, met opnieuw een voordeel voor IUI (11). Dit was het startsein voor een promotie onder-

zoek, waarbij een serie onderzoeken kon worden afgerond die meer duidelijkheid moest verschaffen wanneer en hoe IUI nuttig kon zijn (12). IUI wordt inmiddels in veel ziekenhuizen toegepast, zij het niet altijd conform de behandelprotocollen zoals die in de verschillende onderzoeken werden beschreven.

Het aantal embryo's en de meerlingkans

Met het routinematig toepassen van ovariële stimulatie werd het aantrekkelijk om de kans op zwangerschap te verhogen door meer dan één embryo in te brengen. In de praktijk van de 80-er jaren is dit volkomen verklaarbaar. Per ingebracht embryo kon immers hooguit een gemiddelde implantatiekans van 10% verwacht worden. Lopata kwam in zijn eerste "world review" eind 1980 nog uit op een kans van slechts 5% per embryo. Met zo'n lage kans per embryo is de rekenkundige kans op grote meerlingzwangerschappen bij het terugplaatsen van bijvoorbeeld vier embryo's zeer klein. Een tweede reden om meer embryo's terug te plaatsen, was gelegen in het feit dat op dat moment cryopreservatie van de 'overtollige' embryo's nog onvoldoende resultaat had. In het eerste GR-rapport (1984!) werd echter al gesproken over de wenselijkheid om het aantal embryo's dat per keer kan worden teruggeplaatst tot 3 te beperken. De commissie baseerde zich daarbij op uitspraken die door het team in Rotterdam werden gedaan. Niettemin blijkt uit de data gepubliceerd in het rapport 'Haan', dat afspraken hieromtrent de facto niet bestonden. In ruim 60% van het totaal van 2032 transfers in het onderzoek werden weliswaar 3 of minder embryo's per ET ingebracht, maar in 40% werden er 4 of meer embryo's geplaatst. Het aantal Embryo Transfers (ET's) met 5 of meer embryo's binnen die laatste groep is aanzienlijk (16%). Uit de tabellen blijkt verder dat *alle* 5 gesubsidieerde ziekenhuizen regelmatig meer dan 3 embryo's inbrachten. In een bespreking van de resultaten geeft 'Haan' aan dat 38% van alle kinderen conform de norm een te laag geboortegewicht had en 6% zelfs een erg laag geboortegewicht, problematiek die met name geassocieerd leek met het aanzienlijke aantal meerlingen. In een commentaar op de onderzoeksresultaten van 'Haan', schrijven de gynaecologen Helmerhorst en Keirse (13) (het is inmiddels 1990), dat er 'consensus bestaat om maximaal 3 fraaie embryo's in de baarmoeder te plaatsen'. De formulering verradt echter dat het plaatsen van 4 embryo's bij minder goede embryokwaliteit (embryo's niet allen 'fraai' maar wel bruikbaar voor ET) nog steeds een optie is. Het waarschuwingssignaal uit het rapport 'Haan' heeft op de verdere praktijk kennelijk beperkte invloed gehad. Het verzamelen van verdere landelijke gegevens over de IVF praktijk was na het dit onderzoek overigens gestopt. Van de actuele trends bij IVF-geboortes in de jaren na 1988 ontbraken dus landelijke verzamelde gegevens. Dit feit kan mede een oorzaak geweest zijn dat de discussie over het terugplaatsbeleid een tijd lang onvoldoende gevoerd werd. Pas veel later kwamen deze gegevens ter beschikking nadat de KLEM een initiatief had genomen om per behandeling landelijk gegevens te gaan verzamelen. Inmiddels is de praktijk al enige jaren gericht op plaatsen van één

embryo tenzij er dwingende redenen zijn (bijvoorbeeld leeftijd van de vrouw boven de 37 jaar) om er twee te plaatsen. Het plaatsen van drie of zelfs meer embryo's is al lang geen optie meer.

Cryopreservatie: een trage maar essentiële ontwikkeling

Gerard Zeilmaker ontwikkelde al vroeg expertise op het gebied van cryopreservatie van embryo's met de muis als proefdier. Essentieel bleek een tergend langzame daling van de temperatuur (ca. 0,3 graad per minuut) als zich eenmaal ijs gevormd had in de oplossing rond de embryo's. In Rotterdam werd een ingenieuze opstelling ontwikkeld waarbij door regelmatig en handmatig bijstellen zo'n temperatuurcurve kon worden verkregen. Op deze manier werd ook de eerste 'diepvries baby' ter wereld verkregen (14). Later in de 80-er jaren legde de industrie zich toe op invriesmachines die aan deze voorwaarde konden voldoen. Goede resultaten lieten echter nog enige tijd op zich wachten. Ondanks dat de Nederlandse IVF-laboratoria zoveel mogelijk van elkaar probeerden te leren en bij elkaar meekeken, bleek de leercurve aanzienlijk voordat de cryopreservatie een volwassen bijdrage aan de IVF-programma's kon leveren. Rond 2005 werd duidelijk dat de vitrificatie methode (als idee al veel eerder gepubliceerd maar op belangrijke details verder geperfectioneerd) sterk aan praktische betekenis had gewonnen. Veel laboratoria begonnen zich te bekwamen in deze techniek omdat ook eicellen op deze wijze invriesbaar bleken. Het is waarschijnlijk dat deze methode de oude 'langzame methode' op den duur geheel zal verdringen. Een goed functionerend cryo-programma kan uiteindelijk tot zowel meer zwangerschappen, minder meerlingen als minder stimulatiecycli bij de vrouw leiden. Eén embryo plaatsen in meerdere cycli achter elkaar (eerst een embryo uit de stimulatiecyclus en daarna steeds één 'cryo embryo') levert cumulatief het gewenste aantal eenling zwangerschappen.

Zaadbewerkingen en zaadonderzoek

Met het oude adagium van de WHO in het achterhoofd ('infertility is a couple's problem') was het niet verwonderlijk dat IVF ook onderzocht werd als een mogelijkheid om het probleem van de partners met slecht zaad aan te pakken. Ervaring met deze groep mannen werd automatisch opgedaan wanneer zij partner waren van een vrouw die beschadigde tubae had (en dus in aanmerking kwam voor IVF volgens de criteria van de Gezondheidsraad). Dat de parameters van de klassieke semen analyse (aantal, motiliteit en morfologie) slechte voorspellers waren voor het optreden van bevruchting in vitro, was al snel duidelijk. Veel IVF-laboratoria deden pogingen om test systemen te ontwikkelen die fertilisatie in vitro beter moesten voorspellen. Uit deze pre-ICSI tijd dateren de 'opwerktesten', 'overlevingstesten' en ook het gebruik van zona vrije hamster eicellen als testbevruchting. Al dit werk leverde helaas niet de test op met een voldoende hoge specificiteit en sensitiviteit. Wel heeft dit type onderzoek voor veel praktisch inzicht gezorgd bij de zaadbewerking voor IVF. Ook ontstonden er

wetenschappelijke publicaties en promoties die bijdroegen aan het algemene inzicht in de biologie van de bevruchting.

Het slechte zaad bij IVF

Intussen bleven de IVF-resultaten bij mannelijke subfertiliteit matig tot slecht. Het probleem lag duidelijk bij de eerste fase: het bevruchten van de eicel. Voor een vrij grote categorie patiënten bleef het gebruik van donorzaad de enige optie. Ter verbetering werden er verschillende pogingen ondernomen om de eicel beter bereikbaar te maken voor een zaadcel. Vanaf begin jaren '90 werden de eerste stappen met behulp van micromanipulatieve technieken ondernomen. De bij deze methodes behorende afkortingen en hun betekenis, zoals PZD (Partiële Zona Dissectie) en SUZI (Sub Zonale Sperma Insertie), zijn inmiddels weer bijna vergeten. Bij de eerstgenoemde techniek maakt men een gaatje in de zona pellucida, met het idee dat zaadcellen de membraan van de eicel zelf dan gemakkelijker konden bereiken. Bij de tweede techniek werden enkele zaadcellen in de tip van een fijne naald door de zona pellucida heen geprikt en daarna tegen de oolemma aangelegd. De eicelmembraan bleef dus intact. Met deze methodes bereikte men slechts een marginale verbetering van de fertilisatie, de aanpak leidde niet tot de gehoopte doorbraak (15). De waarneming bij de PZD-groep dat de embryo's die daaruit gevormd werden, het iets beter leken te doen dan de embryo's die zo'n behandeling niet ondergaan hadden, is de basis geweest voor wat nu bekend staat als 'assisted hatching'. Naar de effectiviteit hiervan loopt nog steeds onderzoek.

ICSI, een heet hangijzer

De doorbraak (ook in letterlijke zin) kwam in 1992 in Brussel, toen ook de eicel membraan doorbroken werd en de zaadcel direct in de eicel geïnjecteerd werd (16). De introductie van deze techniek leidde tot heftige discussies, niet alleen binnen de beroepsgroepen, maar ook in een bredere kring van wetenschappers en in de maatschappij.

De zorgen concentreerden zich op mogelijke gezondheidseffecten bij het te verwekken kind, bij geboorte maar ook op langere termijn. De argumenten om toch vooral voorzichtig te zijn met een te snelle en te brede introductie van deze techniek lagen op een tweetal terreinen:

- a) In veel gevallen van mannelijke steriliteit is er mogelijk een dieper liggende somatische oorzaak waarbij slecht zaad is een bijkomend symptoom is. Soms zijn die risico's bekend, soms blijft het gissen. Voorbeelden van bekende afwijkingen zijn chromosoom afwijkingen zoals translocaties of cystische fibrose. Gevaren dus voor vererving van aanleg voor ziektes bij het kind, als direct gevolg van het toepassen van deze techniek.
- b) De techniek is dermate invasief (het doorboren van de plasmamembraan van de eicel met een glaspipet en het mogelijk verstoren van de interne celstructuur) dat

voorafgaand aan toepassing bij de mens onderzoek bij muizen of andere proefdieren zou moeten worden verricht.

Dat met dit type zorgen ook de politiek zich er uiteindelijk mee zou gaan bemoeien, is geen verrassing. In 1994 werd de GR gevraagd de minister in te lichten over de stand van zaken bij IVF i.v.m. de actualisering van het planningsbesluit. In april 1996 volgde, vrij ongebruikelijk, het dringende verzoek om zo snel mogelijk met een deeladvies omtrent ICSI te komen. De commissie van de GR had de moeilijke opdracht een advies af te leveren te midden van een sterk uitdijende praktijk. Niet alleen Nederland was immers vanaf 1994 al volop bezig met de introductie van deze technisch uitdagende procedure, de methode verspreidde zich razendsnel over de hele wereld. De Brusselse collega's gingen eveneens 'full speed' door en produceerden al in 1994 een eerste follow up studie van 55 geboren kinderen (17). Hierin stond, nog voorzichtig geformuleerd, een belangrijke conclusie: 'In this observational study on a limited number of children, the incidence of major malformations was not different from the incidence in the general population'.

De commissie oordeelde echter in 1996 (18) dat dierproeven noodzakelijk bleven en dat de mogelijk wat risicovollere varianten als MESA en TESE voorlopig voor Nederlandse centra taboe waren. Over deze varianten zou pas na een wetenschappelijk pilot onderzoek beslist moeten worden. Daarmee werden de Nederlandse IVF-centra in een bijzondere positie in de wereld geplaatst: dit verbod bestond verder nergens ter wereld. Het gevolg laat zich raden: patiënten die hiervoor in aanmerking kwamen, gingen de grens over voor behandeling. Ook oordeelde de commissie dat een langdurig 'follow up' onderzoek (minimaal 20 jaar!) van de kinderen na ICSI noodzakelijk was. Nu twintig jaar later het stof enigszins neergedaald is, zien we de volgende situatie:

- a) er is inmiddels een behoorlijk aantal publicaties waarin de resultaten met ICSI bij verschillende diersoorten is beschreven. De bekende onderzoeker Ryuzo Yanagimachi heeft bij muis en hamster veel werk verricht (19). Hij beschreef gezondheid parameters bij de muis na verschillende ICSI-generaties en vond geen afwijkingen;
- b) MESA en TESE zijn inmiddels in Nederlands via pilot onderzoeken geëvalueerd en worden sinds 2012 in beperkte mate aangeboden als behandeling;
- c) Een langdurige follow up studie voor de ICSI-kinderen loopt al sinds de start van de ICSI in België maar is in Nederland niet van de grond gekomen.

Tot slot

Tijdens de ontwikkeling van de IVF vormden zich vele zijpaden en vertakkingen, teveel om hier allemaal te bespreken. Een belangrijk zijpad is de PGD, de Preïmplantatie Genetische Diagnostiek. Bij veel andere vertakkingen is het nut onduidelijk gebleken of nog steeds onderwerp van evaluatie (o.a. Assisted Hatching). IVF is echter nog lang

niet uitontwikkeld, de designer baby kijkt wellicht al om de hoek... Kritische evaluatie van nieuwe ontwikkelingen zal steeds weer nodig zijn, er blijft werk aan de winkel.

Referenties

1. P. Steptoe, R. Edwards, J.M. Purdy, *Nature*, 1971, vol 229, 132-133, Human blastocysts grown on culture,
2. Steptoe P.C., Edwards R.G., *Lancet* 295: 683-9, 1970, Laparoscopic recovery of preovulatory human oocytes after priming of ovaries with gonadotrophins.
3. D. de Kretser, P. Dennis, B.Hudson, J. leeton, A. Lopata, K. Ouch, J. Talboy, C. Wood, *Lancet*, 1973, Transfer of a Human Zygote.
4. <http://www.mivf.com.au/new-developments-in-ivf/latest-news-on-ivf/30th-anniversary-ivf-australia>
5. A. Lopata, *Nature*, 1980, vol 288, p 642-643; Successes and failures in human in vitro fertilization.
6. J. Biggers, *Reproductive Biomedicine Online*, 2012, vol 25, 118-127; IVF and Embryotransfer: historical origin and development.
7. G. Haan, R.H.M.M van Steen,; R.U. Limburg, 1989 Evaluatie van in vitro fertilisatie, Maastricht
8. NRC, 2 augustus 1989, 'Brinkman moet gemakkelijk IVF centra kunnen kiezen'.
9. G. Haan, R.E. Bernardus, J.M.G. Hollanders, R.A. Leerentveld, F.M. Prak, C.T.B.J. Waagemakers. ; *Ned. tijdschrift v Geneeskunde* 1990; vol 134, 2093 - 2098De resultaten van in vitro fertilisatie in een Nederlands multicentrisch onderzoek
10. J.F.P. Kerin, J. Peek, G.M. Warnes, C. Kirby, R. Jeffrey, C.D. Matthews, L.W. Coc. *Lancet*, 1984, 533 - 535. Improved conceptionrate after intra uterine insemination of washed spermatozoa.
11. E.R. Te Velde, R.J. van Kooij, J.J.H. Waterreus, *Fertil. Steril.* 1989, 51, 182 - 185 Intra Uterine Insemination of washed husband's spermatozoa a controlled study.
12. B.J. Cohlen, Proefschrift: Intra uterine insemination for treating male subfertility and cervical hostility. R.U.Utrecht, 1997.
13. F.W. Helmerhorst, M.J.N.C. Keirse, *Ned tijdschrift v Geneeskunde* 1990, vol 34, 2077 - 2082. In vitro fertilisatie in Nederland.
14. Zeilmaker GH, Alberda AT, van Gent I, Rijkmans CM, Drogendijk AC., *Fertil. Steril.* 1984 Aug; 42(2):293-6. Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos.
15. Alikani M, Cohen J, Arch Path Lab Med, 1992, 116, 373 - 378. Advances in micromanipulation of gametes and embryo's.
16. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. *Lancet.* 1992 Jul 4; 340 (8810):17-8. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte.
17. M. Bonduelle, S. Desmyttere, A. Van Steirteghem, *Human Reproduction* 1994, 9, 1765 - 1769. Prospective follow up study of 55 children born after intra cytoplasmic sperm injection.
18. Gezondheidsraad, 1996, ICSI
19. K.L.K. Tamaschiro, R.J. Blanchard, R. Yanagimachi *Journal of assisted Reproduction and Fertility* 1999, vol 16, 315 - 318. Bypassing spermiogenesis for several generations does not have detrimental consequences on the fertility and neurobehaviour of offspring: a study in the mouse.

Robert Edwards komt nieuwe IVF-laboratoria een hart onder de riem steken...



Robert Edwards bezoekt een IVF-laboratorium, met o.a. Gerard de Schepper en Marcel Peeters, ca. 1985

Na Rotterdam volgden de anderen...

Reageerbuis-baby op komst in Nijmegen

NIJMEGEN - In het Nijmeegs Sint Radboudziekenhuis wordt eind augustus de eerste reageerbuisbaby verwacht. De afdeling gynaecologie, die in 1983 begon met de ontwikkeling en toepassing van 'laboratoriumbevruchting', is er eind vorig jaar in geslaagd via die techniek een zwangerschap te bewerkstelligen, die vrijwel zeker tot een geboorte zal leiden. Dit heeft een woordvoerder van het Sint Radboudziekenhuis meegedeeld.

De afdeling obstetrie/gynaecologie van dit academische ziekenhuis behandelt jaarlijks ongeveer vijftiendertig echtparen, die door onvruchtbaarheid van de vrouw geen kinderen kunnen krijgen. Ongeveer 15 procent daarvan komt in aanmerking voor 'in vitro fertilisatie', de bevruchting in een laboratorium van operatief verkregen rijpe eitjes. De vrucht wordt vervolgens teruggeplaatst in de baarmoeder.

Behalve het Sint Radboudziekenhuis in Nijmegen houden ook centra in Rotterdam, Amsterdam, Utrecht en Tilburg zich bezig met de toepassing van deze techniek. Tot nu toe heeft dat alleen in Rotterdam tot geboorten geleid.

Bron: Nederlands Dagblad, 17-01-1985

REAGEERBUISsuccES VU-ZIEKENHUIS AMSTERDAM

„Relatie ouders moet duurzaam zijn”

AMSTERDAM, woensdag Amsterdam kan binnenkort bogen op een reageerbuisbaby. In het Academisch Ziekenhuis van de Vrije Universiteit zijn drie zwangerschappen ontstaan door in vitro fertilisatie: de reageerbuis-techniek. Maar wie

moet de bovenbenen? *IS diagnose-consult*
020-647600
020-317463

plus

niet genoeg. Incassering- en doorzettingsvermogen en de bereidheid competitie niet uit de weg te gaan, zijn ook vereisten.

Bovendien moet men zich niet op een terrein specialiseren maar alle mogelijkheden die men in zich heeft uitbouwen. Dat vraagt ook energie.

Toch hebben de huidige vrouwen in topfuncties aan 'vriend en vijand' laten zien dat zij uitstekend functioneren. Dit positieve beeld heeft er mede toe geleid dat bedrijven vrouwen nu de kans willen geven. Deze cursus is geen garantie maar een stap in de goede richting."

De vrouw

als het betreft... omslag, op de voorgrond te treden.

Er hebben vijf juristen acht maanden aan gewerkt en het is door de Italiaanse staatsdrukkerij uitgegeven en ondersteund door de Nationale Commissie voor Gelijke Rechten voor Man en Vrouw.

Orobronzecapsules

"Van binnen uit" bruin worden
Dufin B.V.
Aalen aan den Rijn
Telefoon 0720-44341

Ook in Utrecht reageerbuisbaby

UTRECHT, woensdag

Het Academisch Ziekenhuis in Utrecht (AZU) is er na ruim anderhalf jaar proberen in geslaagd een reageerbuiszwangerschap tot een goed einde te brengen. Gisteren werd in het AZU de eerste baby geboren die met in vitro fertilisatie (IVF, bevruchting in glas) is verwekt.

De Utrechtse IVF-kliniek verwacht bovendien de komende maanden nog vier geboorten. Vorige maand werd bekend dat het AZU geen geld krijgt om, in het kader van een proef van de Ziekenfonderraad, door te gaan met zijn IVF-activiteiten. (ANP)

Bron: de Telegraaf, 05-03-1986

AMSTERDAM, woensdag

door Marianne Janssen

nis van de baan. De VU zou de in vitro fertilisatie uiteraard graag op eigen terrein houden, dat werkt gemakkelijker, we hebben hier alles bij de hand."

Maar er is nog steeds geen beslissing door de minister genomen, dus we weten hier niet waar we aan toe zijn. Ons profjaar loopt 1 juni af. We hebben in dat jaar veertig behandelingen verricht, met als resultaat deze drie zwangerschappen, geen slecht resultaat voor zo'n beginfase. Als we de mogelijkheden krijgen op deze schaal voort te gaan, is het straks gemakkelijker om groots van start te gaan."

Prioriteiten

De wachlijst van mensen die voor een behandeling in aanmerking willen komen, blijft stug doorgroeien. Een behandeling is voor de meeste echtparen niet voldoende: gemiddeld heeft men drie a vier behandelingen nodig om zwanger te worden. Voor de ruim driehonderd wachtenden geen bemoedigende gedachte.

De in het VU-ziekenhuis toegepaste techniek is dezelfde als die welke gebruikt wordt in Norfolk. Deze techniek onderscheidt zich daarin dat slechts gebruik wordt gemaakt van de hypofysaire hormonen LH en FSH.

De commissie van de VU te Amsterdam heeft als regel gesteld dat uitsluitend gebruik mag worden gemaakt van de geslachtscellen van de partners. De verkregen embryo's worden slechts teruggeplaatst bij de vrouw van wie de eicellen afkomstig zijn.

Bron: de Telegraaf, 29-05-1985

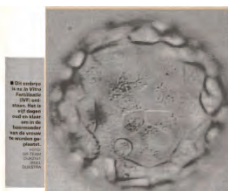
Bron: Nieuwsblad van het
Noorden, 24-12-1988

De patholoog-anatoom hekelde ook de embryo-biopsie, waarmee

Hij illustreerde zijn stelling met uitkomsten van recent onderzoek. De kans op een miskraam is groter, evenals het risico op overlijden van het kind kort voor of na de geboorte. Van de IVF-kinderen die het wel halen, is het aantal baby's met een te laag gewicht drie keer zo

valgen, mijn zoon.
 Valgen. Vrijelijk: „Di
 hoeft u die mensen niet te vertel
 len. De voorlichting aan deze
 ouders schiet ook vaak tekort.
 Een andere vrouw reageerde daar
 op: „Ja, maar in deze zaal kan
 wel iemand zitten die een IVF
 kind heeft. En nu heeft u dit alle
 maal verteld.” De spreker wa
 daarpoeven stil. Toen zei hij: „He
 gaat er omdat mensen die nu voo
 de keus staan, er niet aan begin
 nen. Wij moeten hen praten over
 de problemen van de kind
 geen kinderen kunnen krijgen.
 Kinderloosheid kan ook eer
 odracht des Heren zijn.”

Bron: Leeuwarder Courant, 05-11-1993



Nipo-enquête signaleert hardnekkige misverstanden rond kunstmatige bevruchting

TIEN JAAR geleden kwam Nederlanders eerste reageerbuis-baby ter wereld. Inmiddels lopen hier circa 6500 kinderen rond die buiten de moederschoot zijn verwekt. De term in *Vitro Fertilisatie* (IVF) = de medische term voor reageerbuis-

beyruchtung – is ons land aardig ingeburgerd, al lijkt uit een oogopslag gehouden NIPO-enquête dat gemiddelde Nederlander een nogal scheef beeld heeft over IVF en onvruchtbaarheid. De Telegraaf publiceert **EXCLUSIEF** de uitkomst van

volgende week aan de orde komt op het symposium 'Tien jaar IVT in Nederland'. De peiling heeft een aantal opmerkelijke misverstanden aan het licht gebracht. Zo wordt ten onrechte gedacht dat:

- er een grote kans bestaat dat de vrouw een vijf- of zesling krijgt;
- dat de behandeling methode een kans van sloot heeft;
- de techniek kostbaar is.

Aan de vooravond van het aanstaande donderdag zal worden besproken hoe de huidige congre-

tuur van de IVT kan worden verbeterd en hoe de kwaliteit van de zorg kan worden verbeterd.

met elkaar over IVF in de clinch gaan) een gesprek met de voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Reageerbuisbevruchting (NVRB) en het hoofd van het IVF-team van het Rotterdamse ziekenhuis Dijkzigt.

[illegible]

ROTTERDAM, zaterdag
Anki Opener 196 uit Alkmaar plegt op de stand een 2-0 voorsprong van de patiëntenvereniging NVVR en bevalt als alles volgens schema verloopt over ongeveer vier weken van haar tweede IVF-kind. Dat de NI-
O-geslacht in de hand, zegt ze. „Het me-
vrouw en ongeveer IVF-acties, is op zich niet zo
vrij. Wel dat ze zich van
tuit een onoverdrijfbaar
leren oordelen aanstaa-
ten. Adviezen als 'het be-
vinden kinderen' is
ook best leuk' zijn pijn-
den kinderen kan krij-
den maar ze toch graag



Bron: de Telegraaf, 30-10-1993



De jonge onderzoekers Alwin Derijcke en Godfried van der Heijden van het team van Peter de Boer van de afdeling Verloskunde en Gynaecologie, UMC St Radboud samen met Maud Giele.



Een collectors item: op de foto met (toekomstig) Nobelprijswinnaar Bob Edwards (Hanna Kostelijk en Bob Edwards, Wenen 2001)

Hoofdstuk 5

De opleiding

De opleiding tot klinisch embryoloog

Door: Yvonne Wurth, voorzitter Commissie Opleiding

Toen de KLEM in 1991 werd opgericht, voorzag het huishoudelijk reglement in een opleiding tot klinisch embryoloog van minimaal één jaar. Na verloop van tijd voldeed dit niet meer aan de eisen van verdergaande professionalisering die behoren bij een modern klinisch specialisme: standaardisering en vastlegging van procedures, kwaliteitsbewaking en toetsbare deskundigheid. Mede daarom werd in 1998 de Commissie Opleiding opgericht. Er werd door deze commissie een nieuwe opleidingsstructuur uitgewerkt met aandacht voor de vooropleiding, opleidingseisen, evaluatie van de vorderingen en uiteindelijk de registratie van de opgeleide, de zogenoemde Klinisch Embryoloog in opleiding (KEio). De Commissie had de volgende drie kerntaken: (1) bepaling van de inhoud van de opleiding, (2) beoordeling van de opleidingssituatie (centrum, opleider, opgeleide) en (3) (her)registratie van de erkende klinisch embryologen. Het uiteindelijke advies werd dat de opleiding (bij 1fte) 3 jaar zou duren en zou worden gegoten in het meester-gezel format, waarbij de Commissie Opleiding de rol als supervisor krijgt.

In januari 2001 werden het opleidingsreglement, de (her)registratieformulieren en het huishoudelijk reglement van de Commissie Opleiding besproken in de 34e KLEM-vergadering en na enkele wijzigingen werden het opleidingsreglement en het (her)registratiereglement op 12 juni 2001 aangenomen door de algemene ledenvergadering. Met ingang van deze datum werden alle op dat moment ingeschreven leden direct geregistreerd als KLEM-registerlid. KEio's die onder het oude reglement vielen, werden geregistreerd op het moment dat de opleiding voltooid werd. Besloten werd dat herregistratie van alle embryologen elke 5 jaar zou plaatsvinden.

In oktober 2001 werden in Groningen twee nieuwe KEio's aangenomen die als eerste de opleiding volgden volgens het nieuwe systeem: de KEio's werden opgeleid door de klinisch embryoloog ter plekke (de opleider) en gedurende hun opleiding meerdere malen bezocht door twee leden van de Commissie Opleiding, de zogenaamde Toetsingscommissie. De taak van de Toetsingscommissie was het volgen van de voortgang en verslag uitbrengen naar het bestuur van de KLEM.

Door voortschrijdend inzicht is het reglement in de loop van de tijd enigszins aangepast. Zo werd er een addendum Taal en Taaltest toegevoegd en worden sindsdien klinisch embryologen die elders zijn opgeleid, getoetst wanneer ze gaan werken in een in Nederland erkend IVF-laboratorium. Een nieuwe versie van het opleidingsreglement werd in 2004 uitgebracht. Uiteindelijk zijn er 12 KEio's volgens dit systeem opgeleid.



KEio's tijdens een van de door de KEio's zelf georganiseerde KEio-middagen. Deze middagen werden gebruikt om ervaringen uit te wisselen en voor geven en volgen van klinische lessen. Vlnr: Alexandre Soufan, Gonneke Pilgram, Brigitte Arends, Casandra van Bavel, Hikke van Doorninck en Dorith Kieslinger.

In principe zou het opleidingsreglement elke 5 jaar worden herzien. In 2008 heeft de KLEM zich aangesloten bij de FMLS, Federatie Medische Laboratorium Specialisten. De Federatie bestond uit 5 laboratoriumspecialisaties: de klinisch chemici, de klinisch genetici, de medisch immunologen, de artsen voor laboratoriumdiagnostiek en de klinisch embryologen. De Werkgroep Opleiding van de FMLS kreeg als opdracht een opzet te maken voor de opleiding voor de diverse geledingen van de federatie. Het format van de opleiding van de NVKC (klinisch chemici) werd als voorbeeld genomen. De klinisch chemici richtten zich in belangrijke mate op het format van de opleiding voor medisch specialisten van the Royal College of Physicians and Surgeons of Canada's Council, de CanMEDS, dat ook model heeft gestaan voor de structuur van de opleiding voor medisch specialisten in Nederland (Kaderbesluit CCMS, 9 februari 2004). Het was de bedoeling dat de federatie met één opleidingsreglement kwam, maar de verschillen waren dusdanig groot dat dit niet van de grond kwam. Uiteindelijk is de KLEM uit de Federatie gestapt omdat er weinig overeenkomsten met de andere laboratoriumspecialisaties waren. Wel heeft de Commissie Opleiding van de KLEM naar aanleiding van het format van de werkgroep en de beschreven competentiegebieden het opleidings- en (her)registratiereglement geheel herschreven. Omdat de Commissie Opleiding ook de wetenschappelijke vorming van belang vond, werd de opleiding voor KEio's zonder doctoraat met 1 jaar verlengd, zodat een jaar aan wetenschappelijk onderzoek kon worden besteed.

Het herschrijven van de opleiding kostte veel meer tijd dan werd verwacht. Er moest onder andere consensus komen over de competenties en de manier van toetsen. Daarvoor werden diverse tabellen, het logboek en een 360°-feedback, ontwikkeld. De

KEio's en hun opleiders hebben gedurende de ontwikkeling van het nieuwe reglement de effectiviteit ervan kunnen testen. Eén van de doelen van de nieuwe opleiding was om de jaarlijkse gesprekken van de Toetsingscommissie met de KEio en opleider af te schaffen, maar omdat de KEio's deze gesprekken zeer waardeerden, zijn deze gesprekken voortgezet. Tijdens de gesprekken worden de voortgang, de diverse aftekentabellen, het logboek, de feedback en het portfolio besproken.

Naast het opleidingsreglement werden ook de (her)registratie-voorwaarden en het huishoudelijk reglement van de Commissie Opleiding herzien. Uiteindelijk is in mei 2012 dit opleidingsreglement van kracht geworden, waaraan in mei 2013 een addendum (met betrekking tot de opleidingsduur) is toegevoegd.

In juli 2012 is de eerste KEio volgens het competentiegericht opleidingsreglement van start gegaan en heeft de opleiding inmiddels met goed gevolg afgerond. In totaal hebben 5 KEio's deze module gevolgd en ten tijde van het jubileum zullen waarschijnlijk alle huidige KEio's de opleiding hebben afgerond. In de huidige setting (er gaan op korte termijn weinig klinisch embryologen met pensioen) is het verwachte verloop van de klinisch embryologen niet groot, en zullen er naar verwachting de komende tijd geen klinisch embryologen worden opgeleid. Maar als de overheid mocht besluiten dat het Planningsbesluit komt te vervallen, waardoor er ruimte komt voor meerdere nieuwe laboratoria, dan zou de Commissie Opleiding het nog wel eens druk kunnen gaan krijgen!

Volgens de "Alpha consensus meeting on the professional status of the clinical embryologist" zou voor elke laboratoriummedewerker de bekwaamheid in de praktijkhandelingen aantoonbaar moeten worden gemaakt. De vraag is of dat een taak is van de Commissie Opleiding of van de Commissie Kwaliteit. Wanneer de KLEM voor de ISO15189 als kwaliteitssysteem kiest, dan wordt deze bekwaamheid automatisch meegenomen.

De toekomstige taak van de Commissie Opleiding zal dus afhangen van de toekomstige ontwikkelingen.

IVF LAB: Laboratorium-aspecten van in-vitro-fertilisatie

Door: Ellen Rijnders

Het boek staat nog steeds in mijn kast, zij het wat verbleekt. Het is tenslotte ook al meer dan 22 jaar oud. Een dierbaar aandenken aan een gezamenlijk project met nage-noeg alle embryologen uit die tijd. Een boek over de laboratorium-aspecten van IVF, voor IVF-analisten (en andere geïnteresseerden). Ik kan me niet meer herinneren wat de aanleiding was voor dit boekwerk. Mogelijk kwam het verzoek



van de analisten zelf omdat er begin jaren 90 nog nauwelijks naslagwerk bestond voor analisten over de achtergrond van de laboratoriumhandelingen die zij dagelijks uitvoerden. Mogelijk kwam het initiatief van de firma Organon Nederland omdat zij in de wandelgangen hadden gehoord dat hier behoefte aan was. Hoe dan ook, het was een leuk en leerzaam project. (Bijna) alle embryologen uit die tijd (15; we hebben het hier over 1993-1994) hebben een onderwerp voor zijn/haar rekening genomen. Het moest een voor de analisten leesbaar boek worden waarbij over de verschillende onderwerpen steeds de theorie en de praktijk werden besproken. Zo werd de zaadcel onder de loep genomen, de eicel, de bevruchting, het kweken van embryo's, het embryo, de preïmplantatiediagnostiek, cryopreservatie en zelfs de veiligheidsaspecten kwamen aan de orde. Een aantal schrijvers zijn ons reeds ontvallen zoals Marcel Peeters, Gerard Zeilmaker, Jan de Vries en Annemarie Toebosch. Herman Cleine, Roel van Kooij, Siemen Jager, Nico Naaktgeboren en Alice Hobo zijn gepensioneerd of hebben een andere richting gekozen, de overige 6 zijn nog steeds werkzaam als klinisch embryoloog. De redactie bestond uit de embryologen Gerard Zeilmaker, Jan Willem Lens en Ellen Rijnders, IVF-analist Marijke Bras (om de leesbaarheid voor analisten in de gaten te houden) en Marieke Verveld en later Marie-Helene Piederiet van Organon Nederland.

Er werd veel vergaderd en nagedacht in welke vorm dit naslagwerk moest worden gegoten. Het werd uiteindelijk geen boek maar een losbladig systeem dat in 3 delen werd 'uitgegeven' tijdens een drietal symposia georganiseerd door Organon Nederland. Telkens als een deel klaar was, werd er een symposium georganiseerd in Oss waar elke auteur zijn/haar hoofdstuk kwam bespreken. Na afloop van het eerste symposium kregen alle deelnemers een stevige klapper met de eerste hoofdstukken mee. Aan het eind van het derde symposium was het naslagwerk compleet. Dit naslagwerk

HOOFDSTUK 5

is later veel gebruikt door analisten die al in een IVF-laboratorium werkten maar werd vooral ook veel gebruikt bij de training van nieuwe analisten.

Dit project geeft goed weer hoe de sfeer was (en nog steeds is) tussen alle IVF-laboratoria in Nederland. Als je het goed bekijkt is het toch heel bijzonder dat alle embryologen van een land gezamenlijk een boek schrijven voor hun analisten.

Later heeft Organon het boek laten vertalen en is er een Engelstalig boekwerk verschenen dat over de hele wereld aan de verschillende IVF-laboratoria is uitgedeeld. Wat een project!



De redactieraad bij de uitreiking van het eerste deel van het IVF lab boek.

Vlnr. Marijke Bras, Jan Willem Lens, Gerard Zeilmaker, Ellen Rijnders en Marieke Verveld (Organon NL).

Hoofdstuk 6

Kwaliteit

KLEM 25 jaar – kwaliteit door de jaren heen*Door: Peter Kastrop**De historische basis*

Nadat de KLEM in 1991 was opgericht werden er vanuit het bestuur diverse initiatieven ter bevordering van de kwaliteit in de IVF laboratoria ontwikkeld. Gedurende de jaren daarna nam het belang van kwaliteitszorg enorm toe en namen de activiteiten dienaangaande dusdanige vormen aan dat in 1997 de Commissie Kwaliteitsbevordering van de KLEM in het leven werd geroepen. In het huishoudelijk reglement van de commissie werd vastgelegd dat de commissie tot taak had het bestuur en de leden te adviseren ten aanzien van het kwaliteitsbeleid en de kwaliteitszorg te bevorderen binnen de beroepsgroep. Zoals aangegeven, een taak die tot dan toe grotendeels was vervuld door het bestuur. Het was dan ook niet verwonderlijk dat bestuursleden van het eerste uur, Roel van Kooij en Jan Willem Lens, bij de installatie zitting namen in de commissie. In de jaren daarvoor waren namelijk door het bestuur al diverse concrete stappen gezet om zowel het kennisniveau als het kwaliteitsbesef te verbeteren. Voor wat betreft het kennisniveau betrof dit de uitgave van het boek *IVF-lab, laboratorium-aspecten van in-vitro fertilisatie*, onder de redactie-voorzitterschap van Ellen Rijn- ders. Dankzij dit boek, in combinatie met een drietal studiemiddagen waarbij de verschillende hoofdstukken van het boek werden gepresenteerd, kwam voor de medewerkers van de IVF laboratoria, dus niet alleen de klinisch embryologen maar ook de analisten, een algemeen naslagwerk ter beschikking. Maar naast een toename van de theoretische kennis nam ook het besef met betrekking tot het belang van kwaliteit in de dagelijkse praktijk toe. Dit besef groeide exponentieel toen, naar aanleiding van een ernstig incident in één van de Nederlandse IVF laboratoria, helder was geworden welke enorme impact fouten in onze werkzaamheden, konden hebben. Door deze bewustwording kwamen initiatieven om potentiële risico's in de dagelijkse routine te minimaliseren, dan wel te elimineren, gekatalyseerd. Dit resulteerde erin dat de KLEM als vereniging zich in 1994 als lid aansloot bij de Coördinatie Commissie ter bevordering van de Kwaliteitsbeheersing van het Laboratoriumonderzoek op het gebied van de gezondheidszorg, afgekort CCKL. Deze organisatie had, mede dankzij een subsidie, verleend door de toenmalige Staatssecretaris voor Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur, in 1991 de *Praktijkrichtlijn voor het opzetten van een kwaliteitssysteem voor Laboratoria in de Gezondheidszorg* uitgebracht. Deze praktijkrichtlijn was een leidraad voor het opzetten van een kwaliteitssysteem en vormde daarmee de basis voor het bevorderen van de kwaliteitszorg binnen een klinisch laboratorium. Ondanks het feit dat deze praktijkrichtlijn voornamelijk gericht was op klinische laboratoria waarin diagnostische testen werden uitgevoerd, werd deze toch door de KLEM omarmd als zijnde het best voorhanden zijnde alternatief om de kwaliteitszorg binnen de IVF laboratoria te verbeteren.

Model Kwaliteitshandboek Klinische Embryologie

Na het verschijnen van de eerste druk van de *CCKL Praktijkrichtlijn* in 1991, waren vele laboratoria in de gezondheidszorg begonnen met het opzetten van een kwaliteitssysteem. Vanuit verschillende beroepsverenigingen was daarbij het initiatief opgepakt om een modelkwaliteitshandboek op te stellen, ter ondersteuning van de laboratoria bij het opstellen van een eigen kwaliteitshandboek. Naar aanleiding van deze exercities, waarbij diverse suggesties ter verbetering van de praktijkrichtlijn werden aangedragen, als mede het voortschrijdend inzicht ten aanzien van kwaliteitszorg in medische laboratoria, resulteerde in 1995 in de uitgave van een tweede gewijzigde druk van de praktijkrichtlijn.

Zoals eerder aangegeven was de *CCKL Praktijkrichtlijn* opgesteld vanuit het perspectief van een klinisch laboratorium voor patiënten diagnostiek. Vandaar dat, in navolging van andere beroepsverenigingen, het bestuur van de KLEM in 1995 het initiatief heeft genomen tot het uitbrengen van een modelkwaliteitshandboek voor IVF laboratoria. Daarvoor werd een werkgroep samengesteld, bestaande uit het toenmalige bestuur van de KLEM en Wouter van Inzen. Deze werkgroep heeft vervolgens gezorgd dat eind 1996 de eerste druk van het *Model Kwaliteitshandboek Klinische Embryologie* werd uitgegeven. In dit modelkwaliteitshandboek, waarin volledig de indeling van de *CCKL Praktijkrichtlijn* werd aangehouden, waren de eisen uit de *CCKL Praktijkrichtlijn* geïnterpreteerd en uitgewerkt voor het vakgebied van de klinische embryologie, om zo doende een kwaliteitssysteem te kunnen opzetten binnen een IVF laboratorium. Door het bestuur werd dan ook bij de uitgave van het *Model Kwaliteitshandboek Klinische Embryologie* nadrukkelijk de wens uitgesproken dat dit de basis zou leggen voor de accreditatie van alle IVF laboratoria door CCKL.

Het *Model Kwaliteitshandboek Klinische Embryologie* was bedoeld als voorbeeld voor het opstellen van een eigen kwaliteitshandboek, maar bevatte ook richtlijnen voor bijvoorbeeld het opstellen van laboratoriumprotocollen. Aan de hand van het modelkwaliteitshandboek gingen de verschillende IVF laboratoria aan de slag om een integraal kwaliteitssysteem op te zetten, hetgeen in november 1999 leidde tot de eerste CCKL accreditatie van een IVF laboratorium, i.c. het IVF laboratorium van het AZU te Utrecht. Het zou vervolgens nog vijf jaren duren voordat het IVF laboratorium van het Radboud ziekenhuis te Nijmegen als tweede door CCKL zou worden geaccrediteerd.

De *CCKL Praktijkrichtlijn* en daarmee ook het *Model Kwaliteitshandboek Klinische Embryologie* voorzag helaas niet in alle aspecten om een integraal kwaliteitssysteem binnen een IVF laboratorium op te zetten. Door het bijzondere karakter van een IVF laboratorium en de specifieke activiteiten die daarin plaatsvinden, werden additionele eisen nodig geacht. Door de inmiddels actieve Commissie Kwaliteitsbevordering van de

KLEM werd dit vervolgens verder uitgewerkt, hetgeen resulteerde in het opstellen en uitgeven van de *Specifieke kwaliteitsnormen voor het laboratoriumdeel van in vitro fertilisatie* in 2001.

Door een toenemend kwaliteitsbesef en vertrouwd raken met kwaliteitsmanagement groeide ook de behoefte om het *Model Kwaliteitshandboek Klinische Embryologie* te herzien. Daarnaast was in 1999 een derde herziene versie van *CCKL Praktijkrichtlijn* verschenen waarin nadrukkelijk eisen ten aanzien van het kwaliteitsbeleid waren opgenomen. Een en ander resulteerde in een tweede herziene druk van het modelkwaliteitshandboek, *Model Kwaliteitshandboek op basis van de CCKL Praktijkrichtlijn III*. In tegenstelling tot de eerste druk uit 1996, die als losbladige document werd uitgeven, werd de tweede druk in 2003 in boekvorm uitgegeven.

Door de enorme stroomversnelling voor wat betreft het kwaliteitsbesef, in de volle breedte van de gezondheidszorg, niet alleen in Nederland maar mondiaal, bleek niet alleen de derde versie van de *CCKL Praktijkrichtlijn*, maar ook de tweede versie van het model kwaliteitshandboek medio 2003 achterhaald. In februari 2003 werd namelijk een internationale norm door ISO uitgegeven, specifiek ontwikkeld voor medische laboratoria, *ISO 15189: Medical laboratories – Particular requirements for quality and competence*. Ondanks het feit dat de *CCKL Praktijkrichtlijn* als basis had gediend voor het ontwikkelen van de ISO 15189, werden in deze internationale norm nadrukkelijk additionele eisen gesteld aan onder andere de competentie van medewerkers, de validatie van methoden, de validatie en kalibratie van apparatuur en het kwaliteitsbeleid. Met betrekking tot het kwaliteitsbeleid waren eisen opgenomen om het streven naar continue verbetering van kwaliteit, op basis van het doorlopen van de zogenaamde Plan-Do-Check-Act (PDCA) cyclus, te borgen. Na het verschijnen van de ISO 15189 werd door CCKL, door een fusie ondertussen de afkorting van de Stichting voor de bevordering van de kwaliteit van het laboratoriumonderzoek en voor de accreditatie van laboratoria in de gezondheidszorg, dan ook de praktijkrichtlijn herzien. Dit resulteerde in 2005 in de vierde gewijzigde druk van de *Praktijkrichtlijn voor een Kwaliteitsstelsel voor Laboratoria in de Gezondheidszorg*. Deze *CCKL Praktijkrichtlijn*, gebaseerd op de ISO 15189:2003 bevatte op een aantal onderwerpen en ten aanzien van de indeling van de hoofdstukken, wezenlijke aanpassingen. Zodoende diende ook het modelkwaliteitshandboek van de KLEM herschreven te worden. Maar gelet op de kosten die het drukken van een kwaliteitshandboek met zich meebrengt en de beperkte omvang van de KLEM als beroepsvereniging, is de derde herziene uitgave van het *Model Kwaliteitshandboek Klinische Embryologie*, in 2006 in digitale vorm (op CD) uitgebracht.

Wet- en regelgeving

Aan het eind van de vorige eeuw ontstond bij de overheid een toenemende behoefte om een aantal aspecten rond geassisteerde voortplanting steeds meer te reguleren en wettelijk vast te leggen. Als eerste werd in 1998 het Planningsbesluit in-vitrofertilisatie herzien, waarin in 1989 reeds een vergunningsplicht voor IVF-centra was vastgelegd. In de jaren daarna volgden diverse wetten, waaronder de *Wet donorgegevens kunstmatige bevruchting* (2002), de *Embryowet* (2002), de *Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal* (2003) en het daarbij behorende *Eisenbesluit lichaamsmateriaal* (2004).

In 2004 verschijnt een Europese richtlijn bedoeld om de kwaliteit en de veiligheid van weefsels en cellen van menselijke oorsprong binnen de Europese Gemeenschap te waarborgen, EU Richtlijn 2004/23. In deze Europese wet zijn kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen vastgelegd. Gezien de diversiteit van weefsels en cellen waarop deze EU richtlijn van toepassing is, worden twee jaar later twee additionele richtlijnen uitgebracht waarin de technische specificaties verder zijn uitgewerkt; EU Richtlijn 2006/17 bevat alle technische voorschriften met betrekking tot het doneren, verkrijgen en testen, terwijl in de tweede richtlijn, EU Richtlijn 2006/86, de technische specificaties ten aanzien van het bewerken, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen zijn vastgelegd. Aangezien voor alle eisen die in de drie richtlijnen zijn vastgelegd, geldt dat elke lidstaat van de Europese Gemeenschap afzonderlijk verantwoordelijk is voor de uitvoering van de richtlijnen en diensengevolge de wet- en regelgeving hierop moet aanpassen. De tot dan toe vigerende wetten stelden eisen aan onder andere het verkrijgen, bewerken en bewaren van geslachtscellen, waarbij de bepalingen veelal gericht waren op het gebruik van geslachtscellen bij een IVF-behandeling. Door het van kracht worden van de Europese Richtlijn 2004/23 werd echter duidelijk dat de gestelde eisen ook expliciet zouden moeten gelden voor alle laboratoria waar het bewerken van semen werd uitgevoerd. Voor de volledige implementatie van de Europese richtlijn in de Nederlandse wetgeving, moest derhalve zowel de *Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal* als het *Eisenbesluit lichaamsmateriaal* herzien worden. Daarnaast dienden specifieke kwaliteitscriteria opgesteld te worden ten aanzien van onder andere het melden van ongewenste gebeurtenissen en reacties aan bureau TRIP; de door de overheid aangewezen instantie voor weefselvigilantie, de eisen ten aanzien van de luchtkwaliteit waaronder, binnen een weefselinstalling, de werkzaamheden plaatsvinden en het beleid met betrekking tot het screenen van donoren, wanneer donorgameten gebruikt worden in het kader van een vruchtbaarheidbehandeling, als mede het testen van patiënten, wanneer gameten en/of embryo's gecryopreserveerd dienen te worden.

Kwaliteitsbevordering

Door het bijzondere karakter van de werkzaamheden in een IVF of voortplantingslaboratorium is binnen de KLEM altijd een pro-actief streven geweest om kwaliteitseisen te ontwikkelen, teneinde de potentiële risico's die in de laboratoriumprocessen zijn te identificeren, te minimaliseren, dan wel te elimineren. In dat kader zijn niet alleen door de Commissie Kwaliteitsbevordering diverse initiatieven ontwikkeld, maar is ook steeds geparticipeerd in diverse commissies en werkgroepen.

Zo maakten afgevaardigden van de KLEM ook deel uit van de Werkgroep Semen van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC) en de KLEM. Door deze werkgroep is in 2004 de *Landelijke richtlijn laboratoriumfase intra-uteriene inseminatie*, kortweg IUI richtlijn, opgesteld. In deze richtlijn waren specifieke kwaliteitseisen voor het opwerken van semen ten behoeve van intra-uteriene inseminatie (IUI) vastgelegd. Daarmee werd voldaan aan de behoefte van beide beroepsgroepen om IUI als apart werkterrein te definiëren, waarbinnen aan specifieke kwaliteitseisen voldaan diende te worden. Al eerder, in 2003, bracht de Werkgroep Semen het *Landelijk Protocol voor de semenbank – Specifiek kwaliteitseisen voor het laboratoriumdeel* uit. In dit protocol werden de specifieke kwaliteitseisen beschreven voor het kwaliteitssysteem van een semenbank. Zowel de IUI richtlijn als het Landelijk Protocol voor de semenbank vormde een vakinhoudelijk aanvulling op de eisen in de *CCKL Praktijkrichtlijn*, waardoor ook het opwerken van semen ten behoeve van intra-uteriene inseminatie en de laboratoriumaspecten van een semenbank tijdens een CCKL audit beoordeeld konden worden en beide als een apart werkterrein konden worden geaccrediteerd. Beide landelijke richtlijnen zijn sinds het verschijnen regelmatig herzien en aangepast aan een toenemend kwaliteitsbesef. Ook nadat de *Wet Veiligheid en Kwaliteit van Lichaamsmateriaal* (2007) en het *Eisenbesluit Lichaamsmateriaal* (2006), vanwege het verschijnen van Europese richtlijnen, waren herzien, dienden beide landelijke richtlijnen van de Werkgroep Semen te worden herzien.

Naar aanleiding van de herziene versie van de *Wet Veiligheid en Kwaliteit van Lichaamsmateriaal* en het *Eisenbesluit Lichaamsmateriaal* is vanuit de Commissie Kwaliteitsbevordering het initiatief genomen om een werkgroep te installeren om een standpunt te formuleren ten aanzien van de luchtkwaliteit in een weefselinstelling. Dit resulteerde in 2009 in de publicatie van het *Standpunt luchtkwaliteit in laboratoria voor voortplantingsgeneeskunde*. Door middel van deze publicatie werd het standpunt van de KLEM met betrekking tot de omgevingscondities voor de verschillende werkplekken binnen in een voortplantingslaboratorium, nader toegelicht en onderbouwd.

Naast een toenemend kwaliteitsbesef en daaruit voortkomende kwaliteitseisen in de vormen van standpunten, richtlijnen en normen, nam ook de behoefte toe om de

vakinhoudelijke competentie van de klinisch embryologen aantoonbaar te toetsen. Door de toenemende verantwoordelijkheden die binnen de fertiliteitscentra bij de klinisch embryologen werden neergelegd, werd ook de roep om een systeem voor beroepsvisitatie op te zetten. Samen met adviseurs van het CBO werd in 2006, in navolging van het ontwikkelde systeem voor de beroepsvisitatie van medische specialisten, gestart met het ontwikkelen van tools om een intercollegiale toetsing op vakinhoudelijke aspecten te kunnen uitvoeren. Naast een aantal vragenlijsten werden daarnaast tientallen prestatie-indicatoren gedefinieerd teneinde de resultaten van de verschillende processen binnen een voortplantingslaboratorium (IUI, IVF, ICSI, PGD en cryopreservatie van gameten en embryo's), onderling te kunnen vergelijken en zo doende minimale prestatie-eisen te kunnen vaststellen. Maar naast prestatie-indicator waren verschillende indicatoren toch ook zeker als kwaliteitsindicator te beschouwen en als zodanig zeker te gebruiken. Vanaf 2007 werden door daartoe opgeleide en getrainde visiteurs beroepsvisitaties uitgevoerd bij voortplantingslaboratoria.

Daar de werkzaamheden in een voortplantingslaboratorium gericht zijn op humane procreatie, worden niet alleen specifieke eisen aan medewerkers, laboratoriumruimten en –condities en apparatuur gesteld, maar is ook de veiligheid en betrouwbaarheid van alle ge- en verbruiksgoederen uiterst elementair. Vandaar dat in overleg met het Nederlands Normalisatie-instituut (NEN) een projectplan is opgesteld voor het opstellen van een Nederlands Technische Afspraak (NTA). Daarbij zouden in overleg met de leveranciers/fabrikanten van de meest cruciale medische hulpmiddelen, dat wil zeggen producten die direct of indirect tijdens de laboratoriumfase in contact komen met gameten en embryo's, afspraken vastgelegd worden om de kwaliteit en veiligheid van gameten en embryo's te waarborgen. Nadat een subsidieaanvraag bij het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) was gehonoreerd, is een projectgroep samengesteld waarin naast twee KLEM afgevaardigden ook acht vertegenwoordigers van leveranciers van medische hulpmiddelen zitting namen. Het projectmanagement werd verzorgd door NEN. Onder voorzitterschap van de KLEM is een NTA opgesteld waarin de kwaliteitseisen voor medische hulpmiddelen nader werden uitgewerkt. Deze NTA, die een aanvulling vormde op de wettelijke kaders en bestaande normen, werd in maart 2008 gepubliceerd als *NTA 8070 – Hulpmiddelen voor geassisteerde voortplantingstechnologieën (ART)*. De NTA is op 5 juni 2008 tijdens de themamiddag *Wetgeving, normen en kwaliteitseisen voor voortplantingstechnieken* bij het NEN gepresenteerd en aangeboden aan afgevaardigden van IGZ en VWS.

25 jaar later...

Door de voortschrijdende ontwikkeling door de jaren heen op het gebied van kwaliteit binnen het vakgebied en het toenemend aantal laboratoria met een geïmplementeerd kwaliteitsmanagement systeem, zijn de inzichten ten aanzien van kwaliteit enigszins

HOOFDSTUK 6

gewijzigd. Daarbij zijn we in de afgelopen jaren binnen het vakgebied ook regelmatig geconfronteerd met veranderende wet- en regelgeving. Derhalve hebben de activiteiten van de Commissie Kwaliteitsbevordering van de KLEM zich steeds voornamelijk gericht op het verder vergroten van het kwaliteitsbesef en indien dat wenselijk geacht werd richtlijn/norm ontwikkeling.

De in dit hoofdstuk beschreven ontwikkelingen met betrekking tot kwaliteit zijn grotendeels mogelijk geweest door niet alleen de inzet van vele enthousiaste klinisch embryologen gedurende de afgelopen 25 jaar, maar ook door het open en niet competitieve karakter van de IVF centra in Nederland. Mede op basis van deze factoren maakt dat Nederland vaak een voortrekkers- en voorbeeldfunctie heeft gehad en nog steeds heeft, voor andere Europese landen.



Het verkrijgen van een CCKL accreditatie is een reden voor een feestje! Nijmegen, 2004

IVF laboratoria vroeger en nu...

Van open crossflows naar persoonsbeschermende kasten



IVF-laboratorium azM Maastricht anno 1991 met Marij Janssen



IVF-laboratorium Elisabeth Ziekenhuis Tilburg anno 2015 met Suzan Saaed



IVF-laboratorium AMC Amsterdam anno 2009 met: Sebastiaan Mastenbroek, Annemieke de Melker en Veronique van den Berg.

IVF laboratoria vroeger en nu...

Van eicellen en embryo's open en bloot op tafel naar ten allen tijde beschermd



Horlogeglazen voor het opzoeken van eicellen in
follikelvocht. Bron: AVK-VPG



De Vitrosafe in het IVF-lab van het Medisch
Centrum Kinderwens Leiderdorp anno 2016 met
Joyce Holierhoek



IVF-laboratorium AMC Amsterdam anno 2016

Hoofdstuk 7

Wetenschap

Wetenschappelijk onderzoek in de klinische embryologie in Nederland

Door: John Dumoulin en Sjoerd Repping

Met de geboorte van Louise Brown op 25 juli 1978 in het Verenigd Koninkrijk, de eerste baby die geboren werd na een IVF-behandeling, werd tevens een nieuw wetenschapsgebied geboren: de voortplantingsgeneeskunde. In de tweede helft van de jaren 80 in de vorige eeuw ontstonden in de aangewezen ziekenhuizen met een vergunning die de IVF-behandeling mochten uitvoeren gespecialiseerde IVF-laboratoria. Uit de wetenschappelijke staven van deze laboratoria ontstond in 1991 de Vereniging voor Klinische Embryologie (KLEM). Deze paragraaf bespreekt de vele bijdragen die door de leden van de KLEM werkzaam in deze laboratoria in de loop van de jaren geleverd heeft aan de internationale ontwikkeling van de diverse voortplantingstechnieken.

In de jaren 60 tot 80 van de vorige eeuw was het vooral Gerard Zeilmaker (1936 – 2002) die door zijn pionierswerk in de beginjaren van de IVF een belangrijke bijdrage heeft geleverd aan de wereldwijde ontwikkeling van de IVF-techniek als behandeling bij ongewenste kinderloosheid. Zeilmaker was hoogleraar in de fysiologie van de voortplanting aan de Erasmus Universiteit Rotterdam. Hij publiceerde vanaf 1962 meer dan 100 artikelen in peer-reviewed wetenschappelijke tijdschriften over het fundamenteel onderzoek dat in zijn laboratorium werd uitgevoerd in diverse diermodellen naar de fysiologie van de reproductie, met name de hormonale controle van de follikel- en eicel rijping en ontwikkeling van het preïmplantatie embryo. Het was dan ook niet verwonderlijk dat na jarenlange research en een succesvolle samenwerking met de gynaecoloog Bert Alberda de eerste Nederlandse ‘reageerbuisbaby’ op 15 mei 1983 geboren werd in het Rotterdamse Dijkzigtziekenhuis. Behalve bovengenoemd onderzoek deed Zeilmaker veel onderzoek naar cryopreservatie van cellen. Hij ontwikkelde als eerste ter wereld een succesvolle methode om embryo’s in te vriezen en dit resulteerde in de geboorte van de eerste ‘diepvriesbaby’ ter wereld in 1984 in Rotterdam.

Ten tijde van de oprichting van de KLEM in 1991 was IVF in Nederland inmiddels een geaccepteerde behandeling geworden. De IVF-laboratoria waren nu officiële medische laboratoria die een vergunning moesten hebben om IVF te mogen uitvoeren. De verandering van wetenschappelijke onderzoekslaboratoria naar medische laboratoria ging ook gepaard met verscherpte kwaliteitseisen met als primaire aandachtspunt de zorg die geboden werd in de IVF-laboratoria. Toch bleef wetenschappelijk onderzoek in de belangstelling van de klinisch embryologen staan. Alle klinisch embryologen zijn immers primair opgeleid als wetenschapper en velen hebben een voorgeschiedenis als onderzoeker op het wetenschapsgebied van de reproductie.

In totaal verschenen er in de afgelopen 25 jaar ongeveer 500 publicaties in peer-reviewed tijdschriften waarbij een klinisch embryoloog als auteur bij betrokken was.

Ongeveer 25% van deze publicaties is te beschouwen als fundamenteel onderzoek dat er op gericht is de mechanismen te begrijpen die betrokken zijn bij de normale en afwijkende voortplanting. Deze onderzoeken werden uitgevoerd gebruikmakend van zowel diverse diermodellen zoals de muis, rat en vissen, alsook van humaan materiaal zoals semen, onbevruucht gebleven eicellen en rest-embryo's die niet werden teruggeplaatst of werden ingevroren.

Het grootste deel (50%) van de publicaties betreft klinische studies. In deze studies werd bijvoorbeeld de doelmatigheid geëvalueerd van een behandelmethode voor verschillende indicaties (bijvoorbeeld patiënten met HIV, galactosemie, poor responders), de doelmatigheid en kosten van diverse voortplantings-behandelingen. Het betrof hier bijvoorbeeld ovariële stimulatie, intra uterine inseminatie (IUI), in vitro fertilisatie (IVF), intra-cytoplasmatische sperma injectie (ICSI), IVF in een natuurlijke cyclus of een minimaal gestimuleerde cyclus, preïmplantatie genetische screening (PGS) en preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD), verschillende terugplaatsstrategieën (single embryo transfer (SET) of double embryo transfer (DET), cryopreservatie van semen, eicellen of embryo's, of geen behandeling). Internationaal gezien trekken deze klinische studies met regelmaat de aandacht omdat ze aanleiding geven tot het veranderen van behandelstrategieën van patiënten met vruchtbaarheidsproblemen (zoals de stimulatie- of terugplaatsstrategieën) of het stoppen van behandelingen die niet zinrijk zijn (zoals IUI bij patiënten met een goede prognose of PGS m.b.v. FISH analyse). In ongeveer 20 studies werd de lange termijn uitkomst (peri- en postnataal) van de IVF-behandeling op de kinderen geëvalueerd. Ook hier wordt internationaal veel aandacht aan gegeven te meer het steeds duidelijker wordt dat de in vitro omgeving (zoals de samenstelling van het kweekmedium) van invloed kan zijn op de ontwikkeling van het kind. In een 70-tal studies werd de voorspellende waarde van prognostische factoren op de uitkomst van de IVF-behandeling onderzocht, zoals patiënt karakteristieken, parameters van ovariële stimulatie zoals het aantal verkregen eicellen, diverse parameters van semenkwaliteit, embryo kwaliteit, het metabolisch profiel van het embryo kweekmedium, het gen-expressie profiel van cumuluscellen en de aanwezigheid van chromosomale en DNA afwijkingen in spermatozoa en patiënten.

In ongeveer 10% van de publicaties betrof het translationeel onderzoek waarbij getracht werd om praktische toepassingen te ontwikkelen op basis van ontdekkingen gedaan in fundamenteel onderzoek of recent ontwikkelde nieuwe technieken. De twee belangrijkste onderzoekslijnen betroffen ontwikkelingen van de PGD-behandeling en de ontwikkeling van een behandeling met spermatogoniale stamcellen.

Ongeveer 10% van de publicaties betreft reviews over diverse onderwerpen.

In ruim 100 publicaties werd onderzoek verricht waarbij gebruik werd gemaakt van humane gameten of embryo's die door de patiënten ter beschikking werden gesteld voor wetenschappelijk onderzoek. In 65% betrof dit semen, spermatozoa of spermato-gonia en testismateriaal waarop bijvoorbeeld DNA analyses, vitaliteitsonderzoek of functionele testen zoals onderzoek naar de acrosoomreactie werden verricht. In 5% betrof het onbevruucht gebleven eicellen waarbij bijvoorbeeld de chromosomale status werd onderzocht. In 30% betrof het rest-embryo's die overbleven bij een IVF behandeling omdat ze niet werden teruggeplaatst en niet geschikt werden geacht voor een succesvolle cryopreservatie. De onderzoeken die met deze rest-embryo's werden uitgevoerd waren bijvoorbeeld onderzoek naar de chromosomale of DNA status of waarbij de ontwikkeling tot het blastocyst stadium werd onderzocht. Na de inwerking-treding van de Embryowet in 2002 verschenen nog slechts 8 publicaties waarin gebruik gemaakt van humane rest-embryo's.

Opvallend is dat de IVF laboratoria in Nederland in relatief geringe mate hebben bijgedragen aan preklinische ontwikkeling van nieuwe voortplantingstechnieken die hebben plaatsgevonden in het IVF-laboratorium tijdens de afgelopen 25 jaar, zoals ICSI, in vitro maturatie, nieuwe kweektechnieken en cryopreservatie technieken zoals vitrificatie.

Tegelijkertijd is de verwachting dat toekomstige ontwikkelingen van het vakgebied met name uit het laboratorium zullen komen. Spannende nieuwe ontwikkelingen zoals stamceltherapie, nieuwe methodes van embryo selectie en zelfs genetische modificatie van embryo's zullen zich de komende jaren steeds dichterbij de klinische praktijk begeven. Hoewel er in de drukke praktijk van een medisch laboratorium met een relatief klein team van medewerkers niet altijd tijd is voor onderzoek, is in Nederland wel het klimaat optimaal voor klinisch onderzoek naar de effectiviteit van verschillende behandelingen. De KLEM leden kunnen en willen hier in gezamenlijkheid ook in op trekken hetgeen in de buitenlandse centra zeker niet altijd het geval is. Binnen een aantal academische ziekenhuizen wordt inmiddels ook een inhaalslag gemaakt op gebied van fundamenteel en translationeel onderzoek.

Concluderend kan gesteld worden dat de IVF-laboratoria de afgelopen 25 jaar belangrijke bijdragen geleverd hebben aan het wetenschapsgebied voortplantingsgeneeskunde, vooral aan de evaluatie van de effectiviteit van diverse technieken en de vergroting van de kwaliteit en veiligheid van deze technieken. In de toekomst zal de noodzaak van goed uitgevoerd wetenschappelijk onderzoek zoals een zorgvuldige introductie van nieuwe technieken en onderzoek naar de eventuele gevolgen van de behandeling voor de gezondheid van middels IVF geboren kinderen alleen maar toenemen. De goede samenwerking van de klinisch embryologen binnen de KLEM biedt een goede voedingsbodem voor het uitvoeren van krachtig multicenter onderzoek.

De Wetenschapscommissie organiseert elk jaar een druk bezochte Wetenschapsdag



Wetenschapsdag 2010, vlnr: sprekers dr. Peek (Radboudumc, Nijmegen), prof.dr. Cohen (Livingston, USA) en de Cie Wetenschap (dr. Consten, prof. dr. Repping, dr. Derhaag en dr. Van Echten)



Wetenschapsdag 2013, sprekers vlnr: prof. dr. Quinn (Redmond, USA), dr. Mantikou (AMC, Amsterdam), dr. Vergouw (VUmc, Amsterdam), dr. van Doorninck (Erasmus MC, Rotterdam), dr. Dumoulin (MUMC, Maastricht) en dr. Ramos (KLEM Cie Wetenschap, Radboudumc, Nijmegen)



Wetenschapsdag 2015, sprekers dr. Nordhoff (Munster, Germany), dr. Dumoulin (MUMC, Maastricht), prof. dr. Fleming (Southampton, UK), prof.dr. Leroy (Antwerpen, België) en dr. Hoek (UMCG, Groningen).



Wetenschapsdag 2014, sprekers vlnr: prof. dr. Gerris (Gent, België), prof. dr. Van den Abbeel (Gent, België), prof. dr. Racowsky (Boston, USA), drs. Loendersloot (AMC, Amsterdam) en prof. dr. de Wert (MUMC, Maastricht).

Proefschriften KLEM-registerleden anno 2016

B. Arends

New therapeutic strategies for canine liver disease; Growth factors and liver progenitor cells.

2008

E. Arts

Human sperm membranes and sperm-oocyte interaction.

1994

E.B. Baart

Aneuploidy screening of human IVF embryos: Cytogenetic aspects and clinical implications.

2007

C. van Bavel

Apoptosis-induced chromatin modifications in lupus

2010

D. Consten

Stress response and pubertal development in the male common carp, *Cyprinus carpio* L.

2001

E. Coonen

Genomic constitution of gametes and preimplantation embryos.

1995

M. Curfs

Development of the rat corticospinal tract. Target finding and fine-tuning in the cervical spinal cord.

1995

J.G. Derhaag

Heart vascular endothelial cells in immune reactivity.

1998

A.H.A Derijck & G.W. van der Heijden

The transmission of chromatin and DNA lesions by sperm and their fate in the zygote.

2007

H. van Doorninck

Mouse models of Cystic Fibrosis.

1996

J.C.M. Dumoulin

Taurine and preimplantation embryonic development in vitro.

1997

- J. Echten-Arends**
A cytogenetic study of male germ cell tumors
1996
- G.W. van der Heijden & A.H.A Derijck**
The transmission of chromatin and DNA lesions by sperm and their fate in the zygote.
2007
- W. van Inzen**
Receptor Protein Tyrosine Phosphatase α and neuronal differentiation.
1997
- E.H. Kostelijk**
Optimising quality of platelet transfusions.
2000
- J.W. Lens**
The flare-up phenomenon in antigen-induced arthritis.
1984
- S. Mastenbroek**
Preimplantation genetic screening: a reappraisal
2011
- A.A. de Melker**
The integrins $\alpha 3\beta 1$ and $\alpha 6\beta 1$: role of the cytoplasmic domains in integrin function and expression.
1997
- R.J.A. Oude Ophuis**
DMPK isoforms in muscle and brain cells. Localization and function.
2011
- M.H.E.C. Pieters**
Cytogenetic studies of human gametes, zygotes and pre-embryos.
1991
- G. Pilgram**
A close look at the stratum corneum lipid organization by cryo-electron diffraction. Significance for the barrier function of human skin.
2000
- L. Ramos**
The quality of epididymal sperm in azoospermia.
2004
- S. Repping**
Reproductive Fitness of the Human Y chromosome.
2003
- M. Avó Ribeiro dos Santos**
Chromosomal mosaicism: underlying mechanisms and consequences for early hu-

man embryo development.

2013

A.T. Soufan

Three dimensional visualization & analysis of cardiac development.

2006

C.G. Vergouw

Non-invasive embryo assessment in IVF.

2014

S. M. Weima

Growth factors and growth factor receptors in human testicular teratocarcinoma.

1989

L. van der Westerlaken

Technology assessment of assisted reproduction

2005

H. Westphal

The vascular endothelium as a component of the immune system.

1994

A.M.M. Wetzels

Fertilization and embryo development in in vitro co-culture.

1995

Y.A. Wurth

Bovine embryo production *in vitro*, influencing factors.

1994

IVF laboratoria vroeger en nu...

Van laboratoriumjas naar cleanroomkledij



IVF-laboratorium Erasmus MC Rotterdam anno 1988, vlnr:
Nadia Lo-A-Njoe, Ellen Rijnders, Renée van de Graaf,
Gerard Zeilmaker, Sjeff van der Leur, Emmy Jaarsma.



IVF-lab AMC Amsterdam anno 2016, vlnr: Alexandre Soufan, Sjoerd
Repping, Sebastiaan Mastenbroek, Annemieke de Melker.

IVF laboratoria vroeger en nu...

Van mondpipetteren en zelfgemaakte ICSI pipetten naar pipettors en commercieel verkrijgbare disposables



Chef-analist Nanda van Amstel zuigt in een rietje wat sperma op om het daarna te kunnen invriezen. De spermabank van het AMC Amsterdam, eind jaren 80. Bron: AVK-VPG



John Dumoulin probeert m.b.v. een microforge het juiste bochtje in een ICSI pipet te maken. IVF-laboratorium azM Maastricht anno 1994



IVF-laboratorium Elisabeth Ziekenhuis Tilburg anno 2015 met Angelique Marcelissen-Bastings

Hoofdstuk 8

Wetgeving

De klinisch embryoloog als juridisch deskundige

Door: Max Curfs

Het begin

Het was een bovengemiddeld warme zomerdag in het diepe katholieke zuiden van Nederland. Een 13-jarige puberjongen luisterde in zijn ouderlijk huis, in de keuken, naar de nieuwsberichten op de radio. “Reageerbuisbaby geboren”. Het was deze jongen meteen duidelijk dat dit wereldnieuws betrof. Niemand kon toen echter al vermoeden dat die jongen, inmiddels man geworden, ruim 37 jaar later bij het 25-jarig jubileum van de Vereniging voor Klinische Embryologie, een stukje zou schrijven over geassisteerde voortplanting en wetgeving.

Er zijn van die gebeurtenissen die een onuitwisbare indruk maken, waarvan je nog precies weet waar je was op het moment dat je het hoorde en wat je toen deed. Dat geldt voor de Bijlmerramp (in de auto onderweg van mijn broer naar huis) en voor 11 september (in New York met collega’s op congres). Maar dat geldt voor mij zeker ook voor geboorte van Louise Brown. De tekeningen in de krant de dagen volgend op het nieuws (een baby in een reageerbuis), maar ook de weerstand onder de bevolking (in mijn deel van het land vooral uiteenlopend van kritische geluiden tot afkeer en walg) kan ik me nog levendig voor de geest halen. De wetgevende macht waarin de Nederlandse bevolking vertegenwoordigd is, voelde natuurlijk diezelfde emoties, zoals bij alle zaken die met het begin en het eind van het menselijk leven te maken hebben. Reden om in de loop van vele jaren een heel stelsel aan wet- en regelgeving aan de geassisteerde voortplanting te hangen.

Dit stukje poogt een niet-allesomvattend overzicht te geven van de belangrijkste wet- en regelgeving die specifiek te maken heeft met geassisteerde voortplanting. Meer generieke wetgeving, zoals de “Wet op de Geneeskundige Behandeloovereenkomst” (WGBO) waarin onder andere goed hulpverlenerschap aan de orde komt, de “Wet Bescherming Persoonsgegevens” (WBP) die onder meer regelt hoe de toegang tot medische dossiers geregeld is, de “Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg” (WKKGZ, voorheen de “Kwaliteitswet Zorginstellingen”) die zorgaanbieders verplicht hun eigen kwaliteit te bewaken, te beheersen en te verbeteren en de “Wet toelating zorginstellingen” (WTZi), wordt buiten beschouwing gelaten.

De eerste wetgeving

De twee wetten die de langste historie hebben op het vakgebied van IVF, zijn de “Wet op bijzondere medische verrichtingen” (WBMV) en de “Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg” (Wet BIG).

In de WBMV en het daaraan gekoppelde “Besluit aanwijzing bijzondere medische verrichtingen” is vastgelegd dat in vitro fertilisatie, en meer in het bijzonder het buiten het lichaam tot stand brengen van menselijke embryo’s, onder de vergunningplicht valt. Momenteel hebben 13 instellingen een vergunning van VWS om de bevruchting buiten het lichaam te laten plaatsvinden. Deze formulering leidt er overigens toe dat het mogelijk is om alleen de feitelijke bevruchting over de landsgrens heen te laten plaatsvinden om vervolgens de embryo’s naar Nederland te transporteren en te kweken, in te vriezen, etc, etc binnen een instelling in Nederland die daarvoor geen vergunning heeft. Een omissie in de regelgeving die gerepareerd zou moeten worden omdat ook alle andere handelingen aan geslachtscellen en embryo’s dezelfde bescherming zouden moeten genieten als de bevruchting op zich. Eveneens in het kader van de WBMV is er een planningsbesluit waarin eisen worden gesteld waaraan de IVF-laboratoria dienen te voldoen (onder andere eisen aan personeel, voorzieningen, satelliet- en transport-IVF) alsmede waarmee er een behoefteraming wordt gedaan. Vooralsnog is het uitgangspunt dat met 13 vergunninghoudende IVF-centra er voldaan kan worden aan de behoefte aan IVF (en ICSI).

In de Wet BIG zijn onder meer de voorbehouden handelingen vastgelegd, dat zijn medische verrichtingen waarvan bij wet is bepaald wie deze uit mag voeren. Zo is ook bepaald dat handelingen ten aanzien van menselijke geslachtscellen en embryo’s, gericht op het anders dan op natuurlijk wijze tot stand brengen van een zwangerschap, zijn voorbehouden aan artsen. Hiermee ontstaat de situatie dat artsen (waaronder gynaecologen) weliswaar bevoegd zijn om handelingen aan menselijke geslachtscellen en embryo’s uit te voeren, echter zijn zij hierin niet bekwaam. En dus mogen ze deze handelingen niet doen (zo is een huisarts bevoegd om neurochirurgie te bedrijven, echter, de meeste zo niet alle huisartsen zullen niet bekwaam zijn en dus mogen ze deze operaties niet uitvoeren). De meeste klinisch embryologen zijn geen arts en dus niet bevoegd, maar tegelijkertijd zijn zij dan weer wel bekwaam. Ook zij mogen deze handelingen dus niet uitvoeren. De wetgever stelt zich op het standpunt dat de gynaecoloog dan als verantwoordelijke, bevoegde arts, de handelingen als het ware uitsteedt aan de embryoloog, onder de directe verantwoordelijkheid van de arts. Dat impliceert echter ook dat de arts moet superviseren. En dan rijst onmiddellijk de vraag in hoeverre een gynaecoloog kan superviseren over iets waarin hij niet bekwaam is! Om de parallel met de huisarts door te trekken, mag deze dan een zeer bekwame praktijkassistente superviseren als deze neurochirurgische verrichtingen doet? Dit is overduidelijk een hiaat in de wetgeving die aangepast zou moeten worden ondanks het feit dat gynaecologen en klinisch embryologen onderling hebben afgesproken hoe de taken en verantwoordelijkheden verdeeld zijn (Advies verantwoordelijkheden Gynaecoloog versus Klinisch Embryoloog).

Donoren

Een wet waaraan jarenlange politieke discussie vooraf is gegaan betreft de opheffing van de anonimiteitswaarborg van donoren in de Wet Donorgegevens Kunstmatige Bevruchting (WDKB). Televisieprogramma's zoals Spoorloos met daarin donorkind Ruben hebben uiteindelijk als breekijzer gefungeerd om dit wettelijk te regelen. De grondslag voor de regeling wordt gevonden in het Internationaal Verdrag inzake de Rechten van het Kind: "Het kind heeft het recht zijn of haar ouders te kennen". In de wet is dan ook vastgelegd welke gegevens er van donoren geregistreerd moeten worden, wanneer ze geregistreerd moeten worden en aan wie ze op aanvraag kunnen worden verstrekt. Zo kunnen medische gegevens (die van invloed kunnen zijn op de gezonde ontwikkeling van het kind) opgevraagd worden door de huisarts van het kind en zullen deze ook altijd verstrekt worden. De gegevens mogen immers niet leiden tot de identiteit van de donor. Overigens kan hier vaak alleen maar de bloedgroep genoemd worden, andere zaken zullen immers meestal reden zijn om de donor af te wijzen. Verder worden zogenaamde donorpaspoortgegevens geregistreerd: uiterlijke kenmerken, opleiding en beroep, burgerlijke staat en karaktereigenschappen. Deze donorpaspoortgegevens kunnen worden opgevraagd door de ouders van het kind, vanaf het 12^e levensjaar kan alleen het kind deze gegevens nog opvragen. Ook hiervoor geldt dat de gegevens altijd verstrekt zullen worden. Tot slot moeten de persoonsidentificerende gegevens geregistreerd worden, deze worden op aanvraag aan het kind verstrekt (het kind kan vanaf 16 jaar vragen om de NAW-gegevens) mits de donor geen zwaarwegende bezwaren heeft.

Met name de eerste jaren bestond er bij een deel van de professionals veel weerstand tegen deze regeling. Zo heeft men proberen aan te tonen dat het aantal donoren sinds de invoering fors is afgenomen. Echter, landelijk is er geen registratie van het aantal spermadonoren, het aantal behandelingen met donorsperma en het aantal ontvangers die met donorsperma behandeld worden. Vermeende claims over een afnemend aantal behandelingen en toenemende wachttijden zijn dan ook moeilijk hard te maken. De publieke opinie, en overigens ook de meerderheid van de professionals, onderschrijft inmiddels het belang dat donorkind zijn/haar biologische ouder kan leren kennen.

En inmiddels zijn we volledig ingehaald door de moderne tijd. Bij het Fiom bijvoorbeeld kan men zich vrijwillig registreren als donor of als donorkind en wordt er een DNA-profiel opgesteld. In de DNA-databank die zo is ontstaan kan er steeds vaker met succes een koppeling worden gemaakt tussen donor en kind.

Embryowet

De Embryowet regelt welke handelingen er met geslachtscellen en embryo's verricht mogen worden en hoe de zeggenschap over geslachtscellen en embryo's geregeld is.

Zo mogen er geen menselijke embryo's tot stand worden gebracht speciaal voor wetenschappelijk onderzoek, dit mag alleen maar wanneer het doel is een zwangerschap tot stand te brengen. Ook mogen geslachtscellen en embryo's alleen maar gebruikt worden voor het doel waarvoor ze ter beschikking zijn gesteld. Dit leidt tot de situatie dat klinisch embryologen die resterend lichaamsmateriaal gebruiken feitelijk de wet overtreden. Het gaat dan om zaadcellen, onbevuchte eicellen en overvloedige ingevroren embryo's die gebruikt worden voor kwaliteitscontroles, validatie van nieuwe hulpmiddelen of om nieuw personeel in te werken. De Embryowet verbiedt dit echter, immers hiervoor is het materiaal niet ter beschikking gesteld. Om pragmatische redenen wordt dan geprobeerd om aan te sluiten bij de Code Goed Gebruik van de Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen, door patiënten vooraf te informeren over dergelijk gebruik van restmateriaal met de mogelijkheid hiertegen bezwaar te maken. De Code Goed Gebruik echter sluit nadrukkelijk menselijke geslachtscellen en embryo's uit van de werkingssfeer. Wat dan resteert is dat de klinisch embryoloog zich schuldig maakt aan een misdrijf hetgeen bestraft kan worden met een gevangenisstraf van maximaal een jaar of een geldboete van de vierde categorie (ruim €20.000,-). Dit knelpunt is reeds bij twee evaluaties van de Embryowet geconstateerd, echter tot een structurele oplossing is het niet gekomen. Met enig cynisme zou gesteld kunnen worden dat dit deel van de wet er vooral voor de Bühne is (en voor de publieke en politieke opinie) en er ouderwets Nederlands gedoogd en niet gehandhaafd wordt. De Embryowet regelt verder dat geslachtscellen en embryo's gedoneerd mogen worden en dat dit uitsluitend om niet (niet meer dan een reële onkostenvergoeding) mag gebeuren. Verder zegt de Embryowet iets over postuum gebruik van opgeslagen zaadcellen, eicellen en embryo's.

WVKL

De Wet Veiligheid en Kwaliteit Lichaamsmateriaal (WVKL) vindt haar oorsprong in Europese wetgeving: de Richtlijn betreffende weefsels en cellen (Richtlijn 2004/23/EG) en daaraan verwante richtlijnen met technische voorschriften. Deze wet regelt dat lichaamsmateriaal, waaronder zaadcellen, eicellen en embryo's, gekanaliseerd moet worden via weefselinstellingen en/of orgaanbanken die daartoe erkend moeten zijn door het Ministerie van VWS. In de wet worden regels gesteld ten aanzien van het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van lichaamsmateriaal. Er worden onder meer eisen gesteld aan het kwaliteitssysteem, maar ook aan het personeel, de materialen en de voorzieningen. Iedere weefselinstelling/orgaanbank dient een verantwoordelijk persoon te hebben. Deze heeft niet alleen de verantwoordelijkheid over de verrichtingen met het lichaamsmateriaal maar deze dient ook calamiteiten, fouten en bijna-missers te melden aan het Nationaal Bureau voor Hemo- en Biovigilantie (TRIP). Geheel in tegenspraak met de Wet BIG dient deze verantwoordelijke persoon, die dus verantwoordelijk is voor de handelingen met zaadcellen, eicellen

en embryo's, een universitair diploma te hebben op het terrein van de geneeskunde of biologie (!!)). Hiermee lijkt feitelijk de voorbehouden handeling uit de Wet BIG te vervallen. Of dit wenselijk is, is trouwens een tweede. Eleganter zou het zijn wanneer handelingen aan zaadcellen, eicellen en embryo's zouden worden voorbehouden aan de klinisch embryoloog. Hiermee wordt niet alleen titelbescherming bereikt, maar kan tevens de opleiding en registratie wettelijk worden geregeld en wildgroei van professionals buiten het zicht van controlerende instanties worden voorkomen.

CE-markeringen

De laatste regeling die in dit stuk aan de orde komt is de Wet op de Medische Hulpmiddelen. Ook deze regeling vindt haar oorsprong in Europese wetgeving (Richtlijn 93/42/EEG). Medische hulpmiddelen dienen geclassificeerd te zijn (risico klasse I, IIa, IIb of III), een CE-keurmerk te hebben en toegelaten en bestemd te zijn voor het doel waarvoor ze op de markt zijn gebracht. Dat dit geen overbodige regeling is, mag wel blijken uit de recente discussies waarbij mogelijk niet geschikte medische hulpmiddelen werden gebruikt zoals de PIP borstimplantaten, "verkeerde" heupprothesen en mesh bekkenbodematjes. Inmiddels zijn er voor alle disposables die gebruikt worden in het IVF-laboratorium materialen beschikbaar die voldoen aan de wet. Vaak zullen de klinisch embryologen, behalve de CE-certificering, nog aanvullende eisen verlangen van de producten, zoals een muizenembryotest of zaadceloverlevingstest. Ook zal men in het algemeen zelf nog een validatie of verificatie uitvoeren. De (Europese) wetgever heeft bedacht dat ook de kweekmedia voor IVF onder de Wet op de Medische Hulpmiddelen vallen. Het is echter maar zeer de vraag, zeker met alle recente aandacht voor kweekmedia en de mogelijk epigenetische effecten, of het niet beter zou zijn om kweekmedia onder te brengen onder de Geneesmiddelenwet. Dit dwingt fabrikanten niet alleen om hun zorgvuldig geheim gehouden formuleringen vrij te geven. Daarnaast zal men ook goede veiligheidsstudies moeten uitvoeren volgens het geneesmiddelenonderzoek (eerst preklinisch onderzoek gevolgd door fase I-, II-, III- en IV-onderzoek) en bijwerkingen moeten registreren. Het biedt dan overigens ook de mogelijkheid het medium onder patent te beschermen. Het nadeel zal ongetwijfeld zijn dat de prijzen omhoog gestuwd worden.

Slotwoord

Dit alles brengt mij weer terug bij die 13-jarige jongen in het diepe zuiden van Nederland. Die jongen die er toen nog van droomde dierenarts te worden. Niemand die toen al kon vermoeden dat hij zich ooit zou gaan bezighouden met menselijke zaadcellen, eicellen en embryo's met de bedoeling om de de kindervens van patiënten te vervullen. Niemand die toen kon vermoeden, dat behalve gedegen kennis op het gebied van de fysiologie van de voortplanting, deze jongen ook kennis van en affiniteit met juridische zaken nodig zou hebben.

IVF laboratoria vroeger en nu...

Van stikstofvaten in het lab naar cryo opslag ruimten met 24-uurs bewaking



De spermabank van het AMC, eind jaren 80 met Nanda van Amstel.
Bron: AVK-VPG



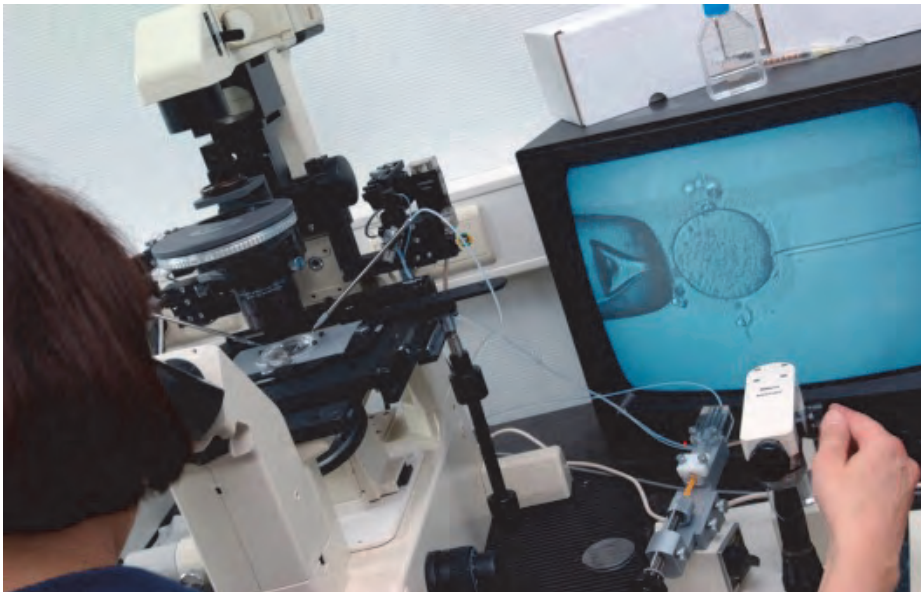
De cryo opslag ruimte van het IVF-lab Radboudmc
anno 2016 met Loes van Boesschoten, Shanta Pherai
en Leonie van den Hoven

IVF laboratoria vroeger en nu...

De eerste ICSI opstellingen



IVF lab azM Maastricht anno 1995 met Marijke Bras



Ellen Rijnders in het IVF Laboratorium RdGG Voorburg, ca. 2000

Hoofdstuk 9

Politiek

Het embryo in de politiek

Door: Ruth den Hartog

Het zal weinigen ontgaan, en zeker de embryologen niet, dat het embryo in de politiek veel gevoelige snaren raakt.

Hoe dat in de loop van de jaren is gegaan heb ik van 1985 tot 2013 mogen meemaken. Ik werkte in die periode als ambtenaar op de afdeling van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport die zich met ethische zaken bezighoudt. Ik heb daar bijgedragen aan de totstandkoming van diverse wetten, waaronder de Embryowet. Het was een uitputtend maar boeiend traject dat laat zien hoe in de loop van die jaren in de politiek het embryo steeds meer controversen oproept.

Voordat in 1983 in Nederland de eerste IVF-baby wordt geboren is er door de Minister van Volksgezondheid al advies gevraagd aan de Gezondheidsraad over kunstmatige voortplanting. In de aanvraag wordt onder andere de vraag gesteld of ‘met de cellen die na de buitenbaarmoederlijke bevruchting ontstaan en waarvan doorgaans slechts een deel in de baarmoeder wordt gebracht, experimenten toelaatbaar zouden kunnen zijn’.

Opvallend is dat het woord embryo nog niet wordt gebruikt, maar dat in een soort verlegenheid wordt gesproken over ‘cellen die overblijven’. In de jaren daarna rijst steeds vaker de vraag of die ‘cellen’ beginnend menselijk leven zijn. De term pre-embryo raakt in zwang. In de discussie midden jaren tachtig over de status van het embryo lijkt dit een bewuste keuze. Een pre-embryo is immers nog geen embryo, het is “niets” en daarom dan ook niet of minder beschermwaardig.

In 1988 maakt het kabinet een duidelijke keuze in de *Notitie Kunstmatige bevruchting en draagmoederschap*. Een embryo is “een conceptus vanaf het moment van de bevruchting (binnendringen van de zaadcel)”. In de *Notitie* doet het kabinet toezeggingen voor wetgeving om het embryo te beschermen. Er worden in die *Notitie* al voorwaarden voor die bescherming geformuleerd die vele jaren later in de Embryowet een plek zouden krijgen.

In 1989 houdt de Tweede Kamer een debat over de *Notitie*. Er worden daarbij heel wat moties ingediend. De tekst van één van die moties, een motie van het CDA, zal nog jarenlang een belangrijke rol spelen. Over de moties is echter nooit gestemd omdat het kabinet kort na dat debat valt. Bij de formatie van het volgende kabinet, het kabinet Lubbers III, verschijnt de tekst van die motie van het CDA in het regeerakkoord: wetenschappelijk onderzoek met van ivf overgebleven embryo’s mag alleen onderzoek zijn dat gericht is op de gezonde ontwikkeling van het embryo en het tot stand bren-

gen van de beoogde zwangerschap. Met andere woorden, na het gebruik voor wetenschappelijk onderzoek moest het embryo nog met een gerust hart geïmplantéerd kunnen worden. Die voorwaarde gaf het embryo absolute beschermwaardigheid. Een uitgangspunt waar alle confessionele partijen aan hechtten. Andere politieke partijen voelden ook wel voor het idee van opklimmende beschermwaardigheid, waarbij het embryo in de loop van de ontwikkeling meer bescherming waardig is. Deze tegengestelde ideeën zouden nog jarenlang in het politieke debat naar voren komen. Een compromis tussen deze uitgangspunten is er niet.

De weg naar een wettelijke regeling voor experimenten met embryo's kende heel wat hobbels. In 1990 is alles erop gericht om binnen zo kort mogelijke tijd een wettelijke regeling te hebben. De politiek is namelijk bevreesd dat er in de praktijk onwenselijke dingen zullen gebeuren die niet tegen te houden zijn. Omdat op dat moment het wetsvoorstel Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen ongeveer klaar is, wordt er even snel een tijdelijke regeling in opgenomen waarmee experimenten met embryo's verboden kunnen worden. Dat geeft tijd om rustig te werken aan een definitieve wet. De Raad van State vindt echter dat het anders moet. (Advies vragen aan de Raad van State is een verplichte stap in het wetgevingstraject.) Die tijdelijke regeling komt er dan ook niet. Al met al wordt uiteindelijk in 1994 aan de Tweede Kamer geschreven dat een apart wetsvoorstel voor experimenten met embryo's naar de Raad van State is gezonden met als voorwaarde voor wetenschappelijk onderzoek de tekst van de CDA-motie. Kort daarna loopt echter de termijn van het derde kabinet Lubbers af. In augustus van dat jaar treedt het eerste paarse kabinet aan. Minister Borst schrijft aan de Kamer dat zij niet verder zal gaan met het wetsvoorstel voor experimenten met embryo's. Ze geeft aan welke uitgangspunten het paarse kabinet voor ogen staan. Een wettelijke regeling zou daardoor nog weer vele jaren op zich laten wachten.

Omdat het Planningsbesluit IVF geactualiseerd moet worden, wordt in 1994 ook weer advies gevraagd aan de Gezondheidsraad. Het is de tijd, zo half jaren negentig, dat er zich een explosie aan nieuwe ontwikkelingen voordoet, ontwikkelingen waaraan de Gezondheidsraad uiteraard aandacht moet besteden. Het kost dan ook heel veel tijd om dat advies over het Planningsbesluit, uiteindelijk in drie delen, uit te brengen. Wij konden niet anders dan wachten tot het advies was uitgebracht.

Zo wordt in die tijd bijvoorbeeld duidelijk dat embryonale stamcellen mogelijk interessant kunnen zijn voor allerlei toepassingen. Het is gelukt om de stamcellen te isoleren en in kweek te brengen. Ook is inmiddels het Schaap Dolly geboren en laait de discussie over kloneren op. Het duurt dan ook tot 1998 voordat het laatste deeladvies van de Gezondheidsraad verschijnt (IVF: afrondende advisering). Dit advies bevat twee politiek zeer gevoelige onderwerpen: preïmplantatie genetische diagnostiek en speciaal

kweken van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek. Beide onderwerpen zullen ons heel wat hoofdbrekens gaan kosten.

De Gezondheidsraad adviseerde het speciaal kweken onder voorwaarden toe te staan. We wilden toen wel graag weten hoe daar in de samenleving over werd gedacht. We organiseren bijeenkomsten om een grote diversiteit aan maatschappelijke organisaties te raadplegen. De KLEM was vertegenwoordigd in de bijeenkomst voor wetenschappelijke verenigingen. De conclusie was dat de wetenschappers vóór speciaal kweken waren, maar dat daarbuiten er geen draagvlak was. Minister Borst vindt daarom dat er een verbod in de Embryowet moet komen.

In 2000, ruim 2 jaar na het uitkomen van het Gezondheidsraadadvies, gaat het voorstel voor de Embryowet naar de Tweede Kamer. Het is een wetsvoorstel dat veel details regelt en voorwaarden en verboden formuleert voor handelingen zoals celkerntransplantatie, het tot stand brengen van chimèren en hybriden, het in kweek brengen van embryonale stamcellen. Ik vroeg en vraag me af hoeveel burgers dergelijke details nog kunnen bevatten, laat staan daar een zinnig oordeel over kunnen vormen.

De Tweede Kamer put zich uit in het stellen van talloze schriftelijke vragen die wij zorgvuldig proberen te beantwoorden. Een jaar na de indiening van het wetsvoorstel bij de Tweede Kamer volgt begin oktober 2001, verspreid over drie dagen, het mondelinge debat en de stemming. VVD, PvdA, D66 en SP, samen een ruime meerderheid, stemmen vóór, het CDA en de kleine christelijke partijen stemmen tegen. Inmiddels begint de tijd enorm te dringen. Het tweede Paarse kabinet heeft zijn tijd er bijna opzitten. In mei 2002 moeten er verkiezingen zijn. Er volgen echter ook in de Eerste Kamer nog twee schriftelijke vragenrondes. Op 9 april 2002 laat de Eerste Kamer weten dat het wetsvoorstel klaar is voor mondelinge behandeling, op 10 april komt het NIOD-rapport over Srebrenica uit, op 16 april valt het kabinet.....

Zodra een kabinet demissionair is, wordt er een lijst opgesteld van onderwerpen die zo controversieel zijn dat het parlement die, zolang het kabinet demissionair is, niet wil behandelen. Wij gingen ervan uit dat het voorstel voor de Embryowet op die lijst zou komen.

In 1988 hadden we de eerste ideeën voor een wet op papier gezet en in de veertien jaren die volgden voor de toelichting en de beantwoording van schriftelijke vragen nog wel een paar honderd bladzijden volgeschreven. Het zag ernaar uit dat het allemaal naar prullenbak kon verhuizen. Het was namelijk al duidelijk dat na de verkiezingen de partijen van de paarse coalitie geen meerderheid meer zouden hebben.

Maar wie schetst onze verbazing: het wetsvoorstel wordt niet controversieel verklaard. Op 11 juni debatteert dan de Eerste Kamer erover en het wetsvoorstel wordt aangenomen. Op 4 juli 2002 tekent de Koningin het inwerkingtredingsbesluit. Zolang zo'n besluit niet getekend is kan een volgend kabinet een wet nog intrekken. Op 22 juli treedt het kabinet Balkende aan. In al die jaren die ik tot dat moment op het ministerie had gewerkt had ik niet zo'n spannende race tegen de klok meegemaakt. Er zou zich echter nog een onderwerp aandienen waarbij op een andere manier de spanningen heel hoog zouden oplopen.

In de zomer van 2008 zendt staatssecretaris Bussemaker een brief naar de Tweede Kamer waarin zij haar standpunt weergeeft op het advies van de Gezondheidsraad over preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD). De Raad schrijft dat PGD gezien kan worden als alternatief voor prenatale diagnostiek gevolgd door abortus. Maar, zo stelt de Raad, IVF is een belastende procedure en bij PGD vindt embryoselectie plaats. Daarom is volgens de Raad PGD niet zonder meer te verkiezen boven prenatale diagnostiek. Zowel in de commissie van de Gezondheidsraad als vervolgens op het ministerie heeft dit dilemma tot heel wat discussies en hoofdbrekens geleid.

Binnen de mogelijkheden die er zijn voor PGD wordt het dilemma uitvergroot als het gaat om het opsporen van aandoeningen die zich pas later in het leven manifesteren. Erfelijke borstkanker is daarvan het meest sprekende voorbeeld. Het is dan ook precies dit onderwerp dat zal gaan leiden tot een kabinetscrisis. Het standpunt van de staatssecretaris hield namelijk in dat ook in die gevallen PGD mogelijk moest zijn. Voor de ChristenUnie, die toen deel uitmaakte van de coalitie, was dat echter onaanvaardbaar. De kranten stonden bol van de commentaren en van speculaties over een mogelijke val van het kabinet over embryoselectie. Het woord had inmiddels een zeer negatieve connotatie. In het kabinet wordt koortsachtig overlegd en wij ambtenaren tikken tot laat in de avond, ondertussen een pizza naar binnen werkend, onze vingers blauw om de bewindslieden zo goed mogelijk te informeren. De spanning is te snijden. Maar er kwam een herzien standpunt en de crisis was bezworen.

Wie had begin jaren tachtig kunnen denken dat die "cellen die na de buitenbaarmoederlijke bevruchting ontstaan" zoveel commotie zouden gaan veroorzaken?

Het Planningsbesluit in 1989:

de IVF behandeling valt onder artikel 18 van de Wet Ziekenhuisvoorzieningen en 11 IVF laboratoria krijgen een vergunning.

Behandeling van onvruchtbaarheid in elf ziekenhuizen

UTRECHT (ANP) - Maximaal elf ziekenhuizen mogen zich voortaan bezighouden met in vitro fertilisatie (ivf). Nu gebeurt deze behandeling tegen onvruchtbaarheid nog in veertien ziekenhuizen. Minister Elco Brinkman (Volksgezondheid) vindt dat te veel en denkt dat zijn nieuwe planningsbesluit de kwaliteit en doelmatigheid verbetert en het zorgvuldig gebruik van embryo's uit ethisch oogpunt bevordert. Het gisteren verschenen besluit is een regeling op grond van artikel 18 van de Wet ziekenhuisvoorzieningen.

Ivf is een onderdeel van de in vitro fertilisatiemethode waarbij na een hormoonbehandeling eicellen van de vrouw worden afgenomen. De cellen worden in een laboratorium in een schaalje (in vitro) bevrucht zodat embryo's ontstaan die weer in de baarmoeder worden geplaatst.

Het planningsbesluit slaat op het laboratoriumdeel van de ivf-methode. De afgelopen jaren is het aantal instellingen dat ivf toepast gestegen tot veertien. Brinkman vindt elf dus voldoende. Hij volgt daarmee een advies van de Gezondheidsraad. De elf ziekenhuizen worden geselecteerd uit de bestaande ivf-lokaties.

In Nederland wordt de ivf-me-

te weinig voedsel'

mée de omzet in het midden- en kleinbedrijf als geheel steeg. Verantwoordelijk hiervoor zijn de concurrentie van buitenlandse vakantiebestemmingen en het zogeheten gemaksvoedsel, zo stelt het EIM-rapport.

De winsten namen vorig jaar toe, maar dit jaar blijven die iets achter. De winst als percentage van de omzet nam de laatste jaren slechts marginaal toe. Vooral de cafébedrijven doen het wat dit betreft al jarenlang niet zo best. De vooruitzichten voor dit jaar zijn niet ongunstig, gezien de verwachte inkomensontwikkeling. Het EIM denkt dat het MKB in de horeca een omzetstijging van 2,25 zal kunnen noteren. De kleine bedrijven zullen de daling van hun marktaandeel kunnen beperken.

Bron: Leeuwarder courant, 01-08-1989

Onbegrip over verbod donatie van eicellen

Van een onzer verslaggevers



• Minister Brinkman

UTRECHT, vrijdag
Nederlandse gynaecologen vinden het onbegrijpelijk dat minister Brinkman (WVC) de donatie van eicellen tussen reageerbuisbevruchtingen heeft verboden.

Voor vrouwen die zelf geen eicellen produceren wordt het nu heel moeilijk om via reageerbuisbevruchting in verwachting te raken.

De minister kondigde het donatieverbod aan in het deze week gepubliceerde planningsbesluit In Vitro Fertilisatie (IVF). Hij wil hiermee eventuele handel in eicellen voorkomen.

De Amersfoortse gynaecologe dr. C. Vermeulen-Meiners, secretaris van de Nederlandse vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie vindt dat de minister dan ook spermadonatie zou moeten verbieden. „Dat is in feite hetzelfde. Het is vreemd dat hier nu zomaar een grens getrokken wordt”, zegt Vermeulen-Meiners.

Draagmoeders

De gynaecologe vreest dat veel vrouwen die zwanger willen worden, maar geen eicellen produceren nu op zoek zullen gaan naar draagmoeders. Dat kan volgens haar tot wildgroei in die sector leiden. „Het is goed dat er regels komen tegen een handel in eicellen, want dat willen wij ook niet. Maar dit verbod is onbegrijpelijk.”

Een vrouw die zelf geen

eicellen maakt, dat kan het geval zijn na bestraling of doordat een vrouw al op jonge leeftijd in de overgang raakt, zou met behulp van een donor-ei cel toch in verwachting kunnen raken. De eicel wordt dan buiten het lichaam bevrucht en het embryo wordt in het lichaam van de toekomstige moeder geplaatst. Het planningsbesluit van minister Brinkman maakt dit nu onmogelijk.

PvdA bepleit waterdicht samenlevingscontract



Bron: de Telegraaf, 04-08-1989

Moeilijke tijden...

Brinkman gaat drie IVF-laboratoria sluiten

Van een verslaggeefster

Drie van de in totaal veertien ziekenhuizen in Nederland die zich bezighouden met reageerbuisbevruchting zullen op last van minister Brinkman (WVC) hun activiteiten moeten staken. Volgens hem is een aantal van elf centra voldoende om aan de vraag naar in vitro fertilisatie (IVF) te voldoen. Welke laboratoria het betreft is nog niet bekend.

De IVF-centra vielen tot nu toe niet onder artikel 18 van de Wet Ziekenhuisvoorzieningen. Dat zal binnenkort wel het geval zijn. Daarin voorziet Brinkmans maandag verschenen nieuwe planningsbesluit, waarmee de demissionaire bewindsvaarders de kwaliteit en doelmatigheid

van de reageerbuisbevruchting denkt te verbeteren en een zorgvuldig gebruik van embryo's uit ethisch oogpunt wil bevorderen.

IVF wordt in Nederland sinds het begin van de jaren '80 toegepast. In 1983 werd in Rotterdam het eerste kind geboren dat op deze manier was verwekt. Bij IVF worden bij een vrouw na een behandeling met hormonen eicellen afgenomen, die vervolgens in een laboratorium in een schaalje (in vitro) worden bevrucht. De zo ontstane embryo's worden daarna weer in de baarmoeder geplaatst.

Het planningsbesluit slaat op het laboratoriumdeel van de IVF-methode. Brinkman volgt met zijn voorgenomen inkrimping van het aantal centra een advies van de Gezondheidsraad. WVC schat de huidige behoefte op 4500 behandelingen

per jaar (gemiddeld drie behandelingen per vrouw). In mei 1985 werd de methode van het verstrekkingenpakket van de ziekenfondsverzekering uitgesloten.

Raad van State sch

Van een verslaggeefster

De Raad van State heeft maandag een besluit geschorst van de gemeente Amsterdam om een verslaafde voor veertien dagen de toegang tot de Zeedijk te ontfangen. De man had dit dijkverbod opgelegd gekregen omdat hij de openbare orde in de tot crisisgebied uitgeroepen omgeving van de Zeedijk zou hebben verstoord. Hij ging tegen de straf in beroep.

Bron: de Waarheid, 01-08-1989

Streep door vergoeding reageerbuisbaby

door MARJOLEIN HURKMANS

De PvdA heeft voorgesteld om de reageerbuisbevruchting (In Vitro Fertilisatie) niet langer via het ziekenfonds te vergoeden. Tot grote woede van de organisatie die de belangen van reageerbuisouders (NVRB) behartigt. „Het zou zowel de ziekenfondsen als de particuliere verzekeringen handenvol geld kosten wanneer zij reageerbuisbevruchtingen niet meer vergoeden,” aldus een verantwoordelijke Margreet Schlüter. De voorzitter van de NVRB noemt een dergelijke beslissing onethisch en onrecht.

„Mensen die graag een kind willen, geven het niet snel op. Als hun geen goed alternatief geboden wordt,

entief)

elke dag
laatste is'

mage aan Keith Haring.
bespreking en Haring's teke-
gekleurd door Jeroen Krabbé,
shorst, Herman Brood en
sodspot. In ELLE november.
il te koop, 17,50

222 voor een proefabonnement -
oor 125

zoals reageerbuisbevruchting, hobbelen ze gewoon van specialist naar specialist en van onderzoek naar onderzoek,” zegt Margreet. „De kosten die dat met zich meebrengt, moet men niet te laag inschatten. En dan heb ik het nog niet eens over de mensen die lichamelijke klachten krijgen door de psychische druk die de niet vervulde wens naar een kind veroorzaakt.”

Volgens de PvdA is het aantal succesvolle gevallen van reageerbuisbevruchting echter niet voldoende. Reageer-



■ Een pasgeboren baby levert een ontroerend tafereel dat helaas niet voor iedereen is weggelegd.

FOTO: MATTY VAN WILBERGEN

buisbevruchting is duur (zo'n drie à vierduizend gulden per poging) en maar in tien procent van de gevallen waarbij in vrouwen een bevruchte eicel wordt ingeplant levert dat het gewenste resultaat op. Dat is de belangrijkste reden voor de partij om het plan te lanceren IVF uit het ziekenfondspakket te halen.

„Ik vind het een prima plan om het al dan niet vergoeden van reageerbuisbevruchting opnieuw ter discussie te stellen,” zegt Mr Dr. T.A.M. Witteveen, algemeen secretaris van de Nationale Raad voor Volksgezondheid. „De uiteindelijke beslissing ligt echter bij de politiek en niet bij de artsen. Men wil een advies over deze kwestie van de Gezondheidsraad, maar die kan hooguit onderzoeken waarom er zo weinig resultaten geboekt worden met IVF en hoe dat in de toekomst beter kan. De raad kan niet de vraag beantwoorden of reageerbuisbevruchting een basiszorg is.”

Volgens de heer Van der Kooij van de Ziekenfondsenraad is bij hen het vraagstuk van de reageerbuisbevruchting geruime tijd niet aan de orde geweest. „Toen het probleem speelde om IVF al dan niet in het pakket op te nemen, aarzelden de verschil-

lende ziekenfondsen al. Inmiddels zijn er allerlei nieuwe en goedkopere technieken ontwikkeld van kunstmatige bevruchting die bijna dezelfde resultaten hebben als IVF. Misschien dat we het vergoeden van deze specifieke vorm van kunstmatige bevruchting inderdaad maar weer eens nader moeten bestuderen.”

Margreet Schlüter: „Wat men buiten beschouwing laat, is dat ook maar vijftien procent van de op de normale manier bevruchte eitjes tot volledige ontwikkeling komt. Verder heeft de Centrale Raad van Beroep in 1983 besloten dat in Nederland iedereen bij wie een orgaan niet goed functioneert, daarvoor een ingreep mag ondergaan. Volgens de wet maakt het geen verschil of je nieren niet goed werken of je voortplantingsorganen. Dat verschil mogen de ziekenfondsen ook niet maken.”

Bron: de Telegraaf, 06-11-1991

Hoofdstuk 10

Ethiek

Het humane embryo: ethische reflectie

Door: Guido de Wert en Wybo Dondorp

Door de moderne medisch geassisteerde voortplanting, meer in het bijzonder in vitrofertilisatie (IVF) en intracytoplasmatische zaadcelinjectie (ICSI), is het humane preïmplantatie embryo zichtbaar geworden en letterlijk binnen handbereik gekomen. Deze technieken vormen dan ook een 'open window' (Grobstein, 1981) en maken dat het prille embryo object van onderzoek is geworden, dit in een dubbele betekenis: object van zowel diagnostisch onderzoek of preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD) als wetenschappelijk onderzoek ('embryo research'). Het ziet er naar uit dat ook 'germ-line' genetische modificatie tot de mogelijkheden gaat behoren, zowel op het niveau van mitochondriaal DNA (denk aan bijvoorbeeld 'spindle transfer') als wat betreft nucleair DNA – vooral (weer) op de kaart gezet door de recente doorbraken wat betreft zogenoemde 'genome editing'. Deze uiteenlopende toepassingen geven een krachtige impuls aan ethische reflectie. Deze bijdrage belicht in kort bestek enkele knelpunten in het normatieve debat over research met menselijke embryo's waarmee geen zwangerschap tot stand wordt gebracht (in het onderstaande is steeds dit type research bedoeld).

Embryowet

Wetenschappelijk onderzoek met embryo's betekent in feite het instrumenteel gebruik van embryo's, waarbij deze teloor gaan. Of en zo ja, in welke mate dit een ethisch probleem is, hangt uiteraard af van opvattingen over de status van het embryo. Al bestaat op dit punt geen consensus, volgens de dominante opvatting (ook in de ethiek), heeft het prille embryo een relatief geringe status - waarmee ook (tenminste) enige ruimte voor wetenschappelijk onderzoek ermee is gegeven. Het normatieve debat gaat voor een belangrijk deel over de voorwaarden waaronder embryo research aanvaardbaar en toelaatbaar kan zijn (De Wert, 1987; Gezondheidsraad, 1997). In ons land heeft dit geleid tot de Embryowet, die procedurele en materiële voorwaarden voor onderzoek alsmede enkele verboden bevat. De procedurele voorwaarden zijn niet of nauwelijks omstreden: vereist is niet alleen de geïnformeerde toestemming van degenen van wie de embryo's afkomstig zijn, maar ook toetsing (goedkeuring) van het betreffende onderzoeksvoorstel door een centrale commissie, *in casu* de CCMO te Den Haag. Echter, enkele in de Embryowet vastgelegde materiële voorwaarden en verboden roepen wel vragen en kritiek op, met name de vereiste proportionaliteit en subsidiariteit (art.10, lid a en b), het categorische verbod van het doen ontstaan van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek (art. 24, lid a) en de veertiendagen grens (art. 24, lid e). Het zelfde geldt voor de in de Embryowet gegeven definitie van het embryo als een 'cel of samenhangend geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens' (art. 1, lid c). In het onderstaande stippen wij, ten behoeve van 'agenda

setting' voor het nader te voeren debat, drie deelthema's aan (die in onderlinge samenhang moeten worden gezien):

Het doen ontstaan van embryo's voor onderzoek

Al in de vroegste discussies in ons land over embryo research rees de vraag of dit onderzoek zich zou moeten beperken tot (het minder controversiële) onderzoek met restembryo's of dat ook het doen ontstaan van embryo's uitsluitend voor onderzoek aanvaardbaar zou kunnen zijn. Het standpunt dat er geen doorslaggevend ethisch verschil is tussen beide praktijken omdat zowel de status als het lot van de gebruikte embryo's in beide contexten identiek zijn, werd ook ingenomen door de Gezondheidsraad (De Wert, 1987; Gezondheidsraad, 1997). Bovendien geldt dat belangrijke vormen van onderzoek, met name ook preklinisch onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van nieuwe (hulp) technieken voor medisch geassisteerde voortplanting (denk bijvoorbeeld aan de *in vitro* maturatie van eicellen en de *in vitro* ontwikkeling van gameten uit pluripotente stamcellen), het doen ontstaan van embryo's voor onderzoek vergen – restembryo's zijn voor dit doel onbruikbaar. Uit de memorie van toelichting bij de Embryowet blijkt dat de wetgever geen principiële bezwaren zag tegen het toestaan van onderzoek waarvoor speciaal embryo's tot stand (moeten) worden gebracht. Redenen om in de Embryowet toch een (tijdelijk) verbod ter zake op te nemen, waren: onzekerheid over maatschappelijk draagvlak, de wens in Europa niet uit de pas te lopen en de overweging dat het verbod destijds nog geen acute belemmering leek op te werpen voor belangrijk onderzoek. In beide Wetsevaluaties is geconcludeerd dat van uit de pas lopen geen sprake meer is en dat het verbod inmiddels zeker een belemmering vormt voor belangrijk onderzoek, met name voor het bedoelde preklinisch onderzoek naar nieuwe (hulp)technieken (Olsthoorn-Heim et al., 2006; Winter et al., 2012). In reactie op beide rapporten lieten de opeenvolgende ministers weten geen actuele ontwikkelingen te zien die opheffing van het (tijdelijke) verbod noodzakelijk maken – dit overigens terwijl zij nauwelijks ingaan op de in de beide rapporten becommentarieerde casus c.q. hulptechnieken. De burger krijgt zo gemakkelijk de indruk dat de politieke waan van de dag en/of het belang bij het conserveren van relatief stabiele (of wellicht eerder: fragiele) coalitieverhoudingen belangrijker werd(en) geacht dan een principiële discussie over de vraag of het wel terecht is een potentieel belangrijke schakel in de keten van verantwoorde innovatie in de reproductieve geneeskunde categorisch uit te blijven sluiten. Betekent dit niet in feite dat de bescherming van prille embryo's (die ook volgens de wetgever zelf slechts een relatieve beschermwaardigheid toekomt) meer gewicht krijgt dan de bescherming van toekomstige kinderen en hun ouders tegen vermijdbare gezondheidsschade (De Wert, 1987; Gezondheidsraad, 1997; Ploem et al., 2014)?

Wellicht speelt bij een aantal critici van het opheffen van het tijdelijk verbod het argument van het hellend vlak een rol: 'is dan niet het hek van de dam, zullen dan niet massaal embryo's worden gemaakt voor minder belangrijk onderzoek?'. Dit is echter geen overtuigend argument; de procedurele voorwaarden (waaronder centrale toetsing) en de materiele voorwaarden wat betreft proportionaliteit en subsidiariteit blijven onverminderd van kracht.

De veertiendagengrens

Een andere vraag betrof van meet af aan de tijdslimiet: tot hoe lang mag men embryo's *in vitro* doorkweken? Er is wereldwijd brede steun voor een limiet van veertien dagen – al wezen onderzoekers er regelmatig op dat deze grens in feite theoretisch was, in zoverre dat het kweken van embryo's *in vitro* langer dan een week technisch helemaal niet kon. Het pleidooi van sommige wetenschappers voor wettelijke ruimte voor onderzoek met embryo's ouder dan twee weken, met de bedoeling meer kennis te vergaren over de (vroeg) organogenese en eventuele mogelijkheden voor primaire preventie van foetale ontwikkelingsstoornissen c.q. aangeboren afwijkingen, speelde in het maatschappelijk debat gedurende de eerste decennia nauwelijks een rol, mede omdat het, vanwege de praktisch-technische beperkingen van langere embryokweek, een louter academische exercitie betrof (Winter et al., 2012). Daarin lijkt echter verandering te komen, nu verschillende groepen van onderzoekers werken aan nieuwe kweeksystemen. Dit leidt ook in ons land tot een revival van de interesse voor onderzoek met embryo's *in vitro* na de tweede week. Wordt het, als dergelijk onderzoek inderdaad kansrijk is *en* aan de eisen van proportionaliteit en subsidiariteit wordt voldaan, niet tijd de discussie over de veertiendagengrens te heropenen?

Hoe overtuigend zijn de argumenten voor de veertiendagengrens? De Gezondheidsraad heeft er op gewezen dat de sterke internationale consensus wat betreft deze grens een pragmatisch karakter heeft (Gezondheidsraad, 1997). Vanuit normatief gezichtspunt is inderdaad een nadere discussie mogelijk. Al kent het Nederlandse gezondheidsrecht een hogere morele status toe aan het embryo na de innesteling (die na ongeveer twee weken is voltooid), daarmee is niet gezegd dat de veertiendagengrens juridisch gezien niet ter discussie zou kunnen worden gesteld (Winter, 2012). En al is de zogenoemde 'ontologische individualiteit' die vastligt met het verschijnen van de primitieve streep vanuit ethisch perspectief volgens velen niet zonder betekenis, een aantal ethici heeft (al in de eerste ronde van het debat) verdedigd dat een grens van vier tot zes weken in principe verdedigbaar is (De Wert, 1987; Singer en Wells, 1984), uitgaand van het belang van enige neurale ontwikkeling voor de status van het embryo. Maar wat is dan precies de argumentatie? Gaat het om het belang van het vermogen om sensaties te hebben? Is een analogie met de hersendood aan het eind van

het leven verdedigbaar? Of zijn er andere (neuro-)ethische argumenten die een dergelijke grens zouden kunnen rechtvaardigen?

Voor dit moment kan, met de tweede Evaluatie van de Embryowet, worden geconcludeerd dat nader onderzoek nodig is naar de aard en houdbaarheid van de argumenten voor zowel de veertiendagengrens als mogelijke alternatieve tijdslimieten. Dat de minister ook deze aanbeveling afserveerde met een gratuite verwijzing naar het vermeende ontbrekende actuele belang ervan, is te betreuren. Was het eeuwige verwijt niet dat ethiek als mosterd na de maaltijd komt?

‘First things first’: wat is een embryo?

In het normatieve debat over embryo research werd een conceptuele voorvraag tot voor kort veelal miskend: wat is een embryo? Dat lijkt een eenvoudige vraag. Maar toch is het niet zo simpel de noodzakelijke en voldoende voorwaarden te definiëren. ‘Bevruchting’ was tot voor kort een vanzelfsprekend onderdeel van iedere definitie, met als complicatie dat de bevruchting niet een moment is, maar een proces dat ongeveer een etmaal in beslag neemt. Dit leidde internationaal tot verschillende wettelijke definities, uitgaand van een verschillend ‘startmoment’ (terminus a quo), zoals de penetratie van de eicel door de zaadcel of de zogenaamde syngamie. Maar met de introductie van ‘somatic cell nuclear transfer’ (SCNT) valt moeilijk vol te houden dat een bevruchting noodzakelijk is om van een embryo te kunnen spreken. Is dan de potentie (het vermogen) om uit te groeien tot X een definiërend kenmerk van een embryo? Dat vindt in ieder geval de Nederlandse wetgever die, zoals gezegd, het embryo definieert als een cel of geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens. Maar dan vallen niet-levensvatbare embryo’s buiten de reikwijdte en daarmee ook buiten de bescherming van de Embryowet – het zijn slechts schijn gestalten van embryo’s, die in principe vogelvrij zijn, hetgeen onwenselijk lijkt (De Wert, 2001; De Wert en Mummery, 2003; Dondorp en De Wert, 2005; Winter et al., 2012) Dit probleem werd voor het eerst geagendeerd met het verschijnen van studies over conceptus ontstaan via SCNT (zogenoemde ‘clonoten’), interspecies SCNT (iSCNT), waarbij een menselijke somatische celkern wordt getransplanteerd naar een dierlijke ontkernde eicel, of ‘altered’ SCNT (aSCNT), waarbij via genetische modificatie een embryo wordt gecreëerd zonder het vermogen tot implantatie. Al is onduidelijk of deze specifieke voorbeelden nu nog even relevant zijn met de opkomst van ‘induced pluripotent stem cells’ (iPSC), het is, opnieuw, merkwaardig dat de minister in haar reactie op het rapport ‘Evaluatie Embryowet’ liet weten het belang van een nadere precisering van de definitie van het embryo vooralsnog niet te zien.

Het is hoe dan ook voorbarig te stellen dat het onderhavige definitieprobleem (met potentieel verstrekkende praktische implicaties) van de baan is. Zo maakt recent on-

derzoek duidelijk dat in vitro bijvoorbeeld humane ‘gastruloids’ kunnen worden gecreëerd voor onderzoek. Ook als men er (terecht) van uit gaat dat dergelijke gastruloids echt geen of geen echte embryo’s zijn, moet men, zo waarschuwen onderzoekers zelf, oog hebben voor de dynamiek van dergelijk onderzoek (Pera, et al., 2015). Een aantal researchgroepen beoogt een verfijning van dergelijke ‘embryo-achtige’ modellen, gericht op de totstandkoming van ‘a better replica’. Waar ligt de grens tussen echte menselijke embryo’s en schijngestalten ervan als in het laboratorium met behulp van een ‘embryonaal bouw pakket’ min of meer perfecte replica’s kunnen worden gemaakt? Is voor dergelijke replica’s dezelfde regulering nodig als voor ‘klassieke’ of ‘standaard’ embryo’s, met dezelfde restrictieve (procedurele en materiële) voorwaarden?

Een rol voor de KLEM in het verdere debat

Het moge duidelijk zijn dat het ethische debat over embryoresearch niets aan actualiteit heeft ingeboet. Het is zaak dat het veld dat debat niet aan de politiek overlaat. De jubilerende KLEM kan op verschillende manieren relevante input geven. Zo is het wat betreft de eeuwige ‘hot potato’: ‘mag je embryo’s doen ontstaan uitsluitend voor onderzoek?’ van belang dat door het wetenschappelijk veld adequate informatie over het belang van dergelijk onderzoek wordt verstrekt, ook aan beleidmakers. Hetzelfde geldt voor onderzoek in vitro na de veertiendagengrens. Wat is de stand van de wetenschap rond langere embryokweek? Wat zijn realistische verwachtingen? En opnieuw: welk (medisch) belang kan met dergelijk onderzoek worden gediend, rekening houdend met het onderscheid tussen hoop en hype? En ‘last, but not least’: wat is een embryo? Hoe kunnen we, rekening houdend met de stand van de wetenschap, komen tot een breed gedragen, coherente set van definiërende kenmerken, zeilend tussen de Scylla van een te inclusieve en de Charybdis van een te exclusieve definitie van het embryo?

Guido de Wert en Wybo Dondorp zijn als hoogleraar respectievelijk UHD biomedische ethiek verbonden aan de Universiteit Maastricht

Literatuur

- De Wert G. In vitro fertilisatie en experimenten met menselijke embryo’s. Ethisch-filosofische beschouwingen. *Alg Ned Tijdschr Wijsbegeerte* 1987;79:210-225.
- De Wert G. Humane embryonale stamcellen als Heilige Graal. Een ethische reflectie. *Filosofie en Praktijk* 2001;22(3):34-56.
- De Wert G, Mummery C. Human embryonic stem cells: research, ethics and policy. *Human Reproduction* 2003;18(3):672-682.
- Dondorp W, De Wert G. Embryonale stencellen zonder morele pijn? In: *Gezondheidsraad. Signalering Ethiek en Gezondheid*. Den Haag, 2005, 13-36.
- Gezondheidsraad. IVF: afrondende advisering. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1998.
- Grobstein C. From chance to purpose: an appraisal of external human fertilization. Addison-Wesley Pub. Co., 1981.

- Olsthoorn-Heim E, De Wert G, Winter H. Evaluatie Embryowet. Den Haag: ZonMw, 2006.
- Pera M, De Wert G, Dondorp W, et al. What if stem cells turn into embryos in a dish? *Nature Methods* 2015;12(10):917-19.
- Ploem C, Dondorp W, Legemaate J, De Wert G. De embryowet opnieuw geëvalueerd. *Tijdschr Gezondheidsrecht* 2014;38(3):179-192.
- Singer P, Wells D. *The reproductive revolution*. Oxford: OUP, 1984.
- Winter H, Dondorp W, Ploem C, Woestenburg N, Akerboom C, Legemaate J, De Wert G. Evaluatie Embryowet en Wet donorgegevens kunstmatige bevruchting. Den Haag: ZonMw, 2012.

Embryo onderzoek in het nieuws...

Politiek botst met medische wetenschap

CDA wil kweek van embryo's verbieden

MAASTRICHT/DEN HAAG, dinsdag
Moet het kweken van menselijke embryo's in Nederlandse laboratoria ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek worden toegestaan? Willen wij als samenleving menselijk leven laten ontstaan dat nooit als zodanig door het leven zal gaan? Een embryo als medicijn – om ziekten te genezen... Is dat de richting die we op willen?

door RENE STENSHOFST

"Nee. Onder geen enkele voorwaarde," zegt het CDA-Tweede Kamerlid dr. Frouke Lating-Bosmans. "Menselijk leven mag niet ter stand komen als er andere behoeftes meer zijn dan de wording van een mens." Lating zal zij tevens het Kamerlidat over de bepaling van verkregenheid, maar zij zegt, "alhoewel het werk staken" om de minister van WVT te bevestigen tot een absoluut en wettelijk bekrachtigd verbod op kweek van en experimenten met de menselijke vrucht.

De weekende laide de discussie over dit onderwerp in alle hevigheid op na een tv-uitzending over het gebruik van weefsels van dode embryo's voor medisch onderzoek.

Waterdicht

"Hoe ik de minister zal bevestigen weet ik nog niet," zegt mevrouw Lating. "Via een motie wellicht, of parlementaire vragen. Maar ik wil hoe dan ook waterdichte garanties dat het in ons land nooit zover zal komen! En die zekerheid bestaat nog niet. Het is toch na voor dat wij straks in ons land embryo-productielaboratoria hebben. Waar embryo's van bijvoorbeeld afstuur of een week op bestelling kunnen worden geleverd. We controleren dat dan? En al die vrouwen dan... worden die vervolgens met hormonen om exacteren te maken?"

De glidende schaal begint met al klaterende vellen dat toch niets met menselijk leven te maken heeft. "Want de christen-democratie. Want de wetenschap begint steeds vaker in die zin hardop te denken."

Dere opzetting wordt eigenblijkelijk bevestigd door de spreken van de Limburgse geneticus prof. dr. Joep Geraets van de Rijksuniversiteit Limburg en de ethicus dr. Guido de Wret van het Instituut voor Geneesmiddelen in Maastricht.

De kweek van menselijke embryo's, die enkele dagen in



Links: Prof. dr. J. Geraets: "Kweek zou moeten kunnen." Rechtsboven: Dr. G. de Wret: "Verbod niet verandert." Rechtsbeneden: CDA-Kamerlid F.J. Lating-Bosmans: "Alles in het werk stellen voor verbod."



Besprekbaar

En Dr. Wret stelt: "Ik heb geen moeite met wetenschappelijk gebruik van embryo-materiaal, dat niet anders is dan twee weken. Een absoluut verbod op het doen onderzocht naar de oorzaken van bepaalde vormen van onvruchtbaarheid en de aanleg voor bepaalde aangebooren of erfelijke afwijkingen."

"Menselijke vrucht mag geen medicijn zijn"

moet van een ruggenholde bevestiging. Zulke experimenten moeten dan gericht zijn op het tegengaan van belangrijke medische kennis, die niet via een andere weg te verkrijgen."

Men spreekt van een pre-embryo, wanneer het menselijke materiaal twee weken oud is. Het stadium van embryo begint op dat moment en duurt tot en met de achtste week, daarna is de mens zo volledig een factus.

Limburgse geneticus wil duidelijkheid van Den Haag 'Experimenten embryo's kunnen abortus voorkomen'

Ook in het buitenland roepen deze ontwikkelingen discussie op. In Engeland en Duitsland is die al afgerond met wettgeving. De Britten staan wel experimenten toe, zij het dat die aan strenge regels zijn gebonden. Inmiddels zijn de eerste kinderen na toepassing van deze techniek al geboren. Duitsland staat geen proeven toe. Maar wonderlijk genoeg heeft het Vaticaan, toch al-ternatief een bolwerk van progressieve lichtzinnigheid, ver-klard geen tegenstander te zijn van gen-therapie. Selectie op basis van ziekte wijst het Vaticaan echter af.

Er is nog heel wat onderzoek nodig voordat werkelijk bruikbare tests en therapieën zijn ontwikkeld.

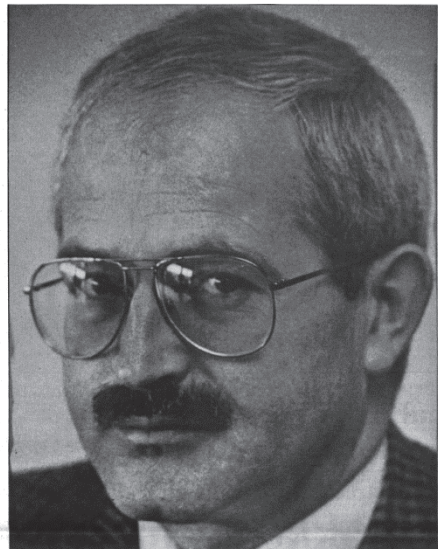
Darmast is ook nog te weinig bekend over de reactie en de ontwikkeling van de rest van het pre-embryo nadat die ene cel is weggenomen. Experimenten met muizen hebben duidelijk gemaakt dat het wegemen van één cel geen kwaad kan, maar het is de vraag of dat bij mensen op dezelfde manier werkt als bij proefdieren.

Hoe groot de behoefte is aan de nieuwe technieken, is in dit stadium nog niet te zeggen. Volgens Geraets is de behoefte afhankelijk van de mogelijkheden, en dus kan die pas achteraf worden vastgesteld.

"Het is heel mooi als je zo kunt voorkomen dat zwangerschappen moeten worden afgebroken." De hoogleraar kan zich de bedenkingen die leven, wel voorstellen.

Men vindt het grinnig dat je zo kunt ingrijpen in menselijk leven. "Dat verklaart ook de terugboudendheid van politici. Ze hebben doorgaans geen problemen met de dingen die ik wil, maar ze zijn bang iets op papier te zetten, omdat ze de misvatting ervan niet kunnen overzien." De angst om op een heftig vlak te geraken zou sommige politici ervan weerhouden in te stemmen met verder onderzoek.

Zelf moet Geraets ook niets hebben van allerlei angstwekkende mogelijkheden zoals kloning, waarbij kunstmatig twee of meer cellen worden gemaakt door embryo's in een heel vroeg stadium te splitsen. "Maar is dat reden om alles te verbieden?"



• Het genetisch onderzoek van Geraets is erop gericht abortus te voorkomen.

Bron: Limburgs Dagblad, 26-03-1992

Bron: de Telegraaf, 13-12-1988

Hoofdstuk 11

De patiënt

De KLEM en de patiënt

Door: Hanneke Nusselder en José Knijnenburg

Op de website van de Vereniging voor Klinische Embryologie wordt als missie vermeld dat de beroepsvereniging staat voor “optimalisering van fertiliteitstechnieken daarbij luisterend naar maatschappij, ethici en vooral patiënten.”

In dat laatste raken onze missies elkaar. Als vereniging voor mensen met vruchtbaarheidsproblemen heeft Freya door de jaren heen vooral vanuit dat patiëntenperspectief zeer regelmatig contact gehad met de KLEM. We komen elkaar tegen op congressen en overleggen, maar er wordt ook samengewerkt. Soms in grotere samenwerkingsverbanden, zoals bijvoorbeeld bij de LIR, de Landelijke Infertiliteit Registratie en bij de ontwikkeling van de Netwerkrichtlijn Subfertiliteit. Hierin werkten vertegenwoordigers van de verschillende beroepsverenigingen en de patiëntenvereniging aan de verbetering van de fertiliteitszorg.

Maar ook was de KLEM betrokken bij de ontwikkeling van Freya’s Monitor Fertiliteitszorg. Zij heeft hierbij o.a. actief meegedacht over de kwaliteitsgegevens van laboratoria.

Er waren tevens rechtstreekse contacten tussen patiënten en leden van de KLEM. Patiënten die in het medisch traject zitten (of zoals zij het zelf vaak noemen: de MMM, medische mallempelen) vertellen elkaar over hun behandeling, de medicijnen, het ziekenhuis, hun artsen en de verpleegkundigen. Ze wachten op de uitslag van onderzoeken en op het eind van de ‘wachtweken’ die blijheid of teleurstelling zal brengen.

In dat hele proces zit één gedeelte dat zich volledig buiten het gezichtsveld van de patiënt afspeelt: het werk op het laboratorium. Het heeft iets magisch als je hoort dat je ‘vier mooie embryo’s’ hebt, of dat er ‘twee cryo’s goed zijn ontdooid’. Wie heeft daar voor gezorgd en hoe is dat gegaan? Wonderlijk toch, dat iets wat normaal gesproken in het menselijk lichaam plaatsvindt, op het lab door mensenhanden tot stand komt! Zo’n belangrijke gebeurtenis die de fertiliteitspatiënt uit handen geeft en waar hij of zij het beste van hoopt.

Uit een enquête in het kader van patiënteninbreng voor de Netwerkrichtlijn Subfertiliteit kwam naar voren dat patiënten zeer geïnteresseerd zijn in de laboratoriumfase. Dat bleek ook bij de diverse lezingen die embryologen in de loop der jaren gaven op bijeenkomsten van Freya. Dat zij kwamen vertellen over hun werk werd enorm gewaardeerd door de aanwezige patiënten. Zij vonden het fijn dat zij nu eens hun vragen rechtstreeks konden stellen aan de persoon die zo’n bijzondere rol speelt in de verwezenlijking van hun kindwens.

Meermaals vertelden medewerkers van het laboratorium ook in het Freya Magazine over hun vakgebied en legden zij uit wat hun werk inhield.

Het contact tussen de KLEM en Freya hebben wij altijd als bijzonder prettig ervaren. Dat komt ons inziens vooral doordat de leden van de KLEM zeer toegankelijk zijn. Daarnaast realiseren zij zich naar ons gevoel heel goed hoe bijzonder hun aandeel is in een fertiliteitsbehandeling. Ze zijn zeer betrokken bij de patiënten en vinden het leuk om met hen in contact te komen. Als vertegenwoordigers van die patiënt hopen wij het goede onderlinge contact nog lang voort te zetten!

Freya feliciteert de KLEM met haar 25-jarig jubileum en spreekt de wens uit dat de vereniging ook de komende jaren op haar betrokken wijze een sterke rol vervult in de zorg voor fertiliteitspatiënten en dat zij mede de fertiliteitstechnieken verder kan optimaliseren.

Hoofdstuk 12

Registratie

Landelijke infertiliteitsregistratie in Nederland: een weg vol hindernissen

Door: Carl Hamilton

We zijn het er tegenwoordig wel over eens dat registeren van resultaten een normaal onderdeel uitmaakt van kwaliteitsbeleid. Zijn de resultaten goed dan kunnen anderen van je leren, zijn ze niet goed dan moet je op zoek naar oplossingen. We streven ook naar transparantie. Patiënten willen weten hoe goed het centrum presteert waar ze behandeld gaan worden. Maar ook voor wetenschappelijk onderzoek is het verzamelen van betrouwbare data essentieel. Kortom, meten is weten en registeren is een must. Toch heeft het registeren van gegevens over de voortplantingsgeneeskunde in Nederland een moeizame weg gekend. Vele westerse landen om ons heen hebben dat voortvarender aangepakt. In dit hoofdstuk wordt de geschiedenis van de landelijke fertiliteitsregistratie belicht.

In den beginne

Toen computers nog niet courant beschikbaar waren hielden ziekenhuizen maar beperkte registratie over vruchtbaarheidsonderzoeken en –behandelingen bij. Dat gebeurde voornamelijk in het kader van het jaarverslag of wetenschappelijk onderzoek. De introductie van de IVF in Nederland in de jaren '80 vormde een eerste stimulans om behandelingsresultaten binnen de voortplantingsgeneeskunde systematischer te registreren. Dat viel samen met de komst van de eerste personal computers. Gegevens werden aanvankelijk vastgelegd in stand-alone PCs. Ieder ziekenhuis registreerde voor zichzelf en de cijfers werden enigszins in nevelen gehuld, als ware het een bedrijfsgeheim, want er was in die tijd nog sprake van een zekere competitie.

Rapport Haan

Gegevens van meerdere centra kwamen pas beschikbaar toen de ziekenfondsraad een evaluatieonderzoek over IVF sponsorde waarvoor 5 ziekenhuizen, 4 academische en een algemeen, werden geselecteerd. Een voorstel tot gerandomiseerd onderzoek tussen IVF en microchirurgie had het niet gehaald, omdat niet in elk centrum over een ervaren microchirurg beschikte. De bevindingen van 3092 IVF cycli onder 1462 paren werden door Ger Haan in 1989 neergelegd in zijn proefschrift getiteld "Effecten en kosten van in-vitro fertilisatie: een prospectieve multicenter studie". Het was een schoolvoorbeeld van wat in die tijd in zwang kwam, namelijk "technology assessment". Na afronding van de studie werd IVF opgenomen in het basispakket. De wettelijke regeling rondom IVF werd vastgelegd in het eerste planningsbesluit IVF (1989). Hierin verplichtte de overheid vergunninghoudende IVF centra hun resultaten te registreren en jaarlijks bij het ministerie van VWS aan te leveren. Of er cijfers zijn aangeleverd is onduidelijk. In ieder geval kwamen ze ergens op het ministerie in een la terecht.

Status-F

Eind jaren '80 richtte de landelijke werkgroep IVF een stuurgroep "DATAbase" op om centra te faciliteren hun IVF gegevens te verzamelen. Het ultieme doel was om te komen tot een landelijke IVF registratie. Een van de kartrekkers was Peter van Dop. Ook werd de wens uitgesproken om een koppeling te maken met de stichting Perinatale Epidemiologie Nederland (PEN), waar Simone Buitendijk coördinator van was, en met het SIG.

In 1990 werd door het Buro Medische automatisering (BMA) gestart met de ontwikkeling van een eerste softwarepakket, Status-F genaamd. Er kwam een vragenlijst voor gegevens uit de anamnese, de diagnose, de behandeling en de uitkomst. Er konden alleen IVF data worden geregistreerd.

Acht klinieken hadden ingetekend, waardoor het project van start kon. Het werd gefinancierd door de ziekenfondsraad. Voorwaarde was wel dat de exploitatie door de ziekenhuizen zelf zou geschieden. De kosten daarvoor bedroegen f 9,50 per cyclus. Bovendien moest het systeem in 1992 ingevoerd zijn. Er was ook kritiek. Het bestuur van de IVF werkgroep kreeg het verwijt dat status F "er kost wat kost doorgedrukt moet worden". Maar het stond ziekenhuizen vrij de gegevens ook op eigen manier aan het ministerie aan te leveren. Toch leverde nog pas één centrum aan. De geneeskundige hoofdinspecteur gaf aan niet deelnemen aan de registratie niet langer te zullen billijken. Er werd een privacy reglement opgesteld, in analogie met de afspraken die golden bij de landelijke verloskundige registratie (LVR) en een gebruikersraad. BMA verhoogde ondertussen de kosten voor de aanschaf van Status-F van f4500,- naar f6000,- per centrum.

Het duurde tot 1996 voor 11 van de 12 centra ook daadwerkelijk aanleverden. In 1997 werd het contract met de SIG getekend. Later zakte de belangstelling weer wat af. In 2000 leverde 75% van de centra gegevens bij PRISMANT, het voormalige SIG aan.

Overige infertiliteitsdata

Om ook niet-IVF gegevens te kunnen verzamelen werd in 1992 een nieuwe werkgroep (LIR) opgericht. Het was de bedoeling van de NVOG om samen met de Technische Universiteit Eindhoven een landelijke gynaecologische registratie (LGR) en een landelijk infertiliteitsregistratie (LIR) te bouwen naar analogie van de al jaren bestaande LVR, de latere PRN. De werkgroep stelde een lange lijst parameters op, maar tot de bouw van de LIR is het niet gekomen. De software (DBASE) was verouderd. De werkgroep koos ervoor ook een minimum data-set op te stellen, om in ieder geval landelijk iets te kunnen verzamelen. Immers zelfs de vraag hoeveel nieuwe paren er jaarlijks met een fertiliteitsprobleem in Nederland verwezen worden kon niet beantwoord worden. De

lijst werd voorzien van duidelijke definities om uniforme registratie mogelijk te maken. Enkele ziekenhuizen zijn die lijst gaan gebruiken voor hun jaarverslag. Meestal werd op papier geregistreerd.

Fertibase

Halverwege de jaren '90 kwam er een nieuw initiatief om software te bouwen voor de hele infertiliteit. Rob Bots uit Tilburg was de initiatiefnemer. Het project werd gesponsord door een farmaceutische industrie. Enkele andere gynaecologen en embryologen sloten zich bij hem aan. De programmeur was Norbert van Rooij. Het programma heette Fertibase. Naast registreren, kon je er mee rapporteren en brieven schrijven. Dankzij een actieve gebruikersraad bleef Fertibase zich verder ontwikkelen. Sinds 2005 gebruikt het Jeroen Bosch Ziekenhuis in 's-Hertogenbosch Fertibase als volledig papierloos EPD voor de voortplantingsgeneeskunde. Uiteindelijk zijn er 15 gebruikers gekomen. Diverse andere ziekenhuizen, zoals de VU en UMCG, bouwden hun eigen systeem.

OFO base

Na de eeuwwisseling kwam er vanuit het AMC een initiatief bij, namelijk het OFO-base. Dat programma was gemaakt met als doel om data voor wetenschappelijk onderzoek te verzamelen. Ook OFO-base werd gesponsord door een farmaceutische industrie. De data voor het OFO-project werden verzameld door Jan Willem van der Steeg en Pieter Steures. Zij waren ook de eersten die op de database promoveerden. Later zouden er nog velen volgen.

Transparantie

In 1996 deden Hans Evers en Maarten Wiegerinck een poging de cumulatieve resultaten van IVF centra vertrouwelijk te verzamelen en onderling te bespreken op de jaarlijkse IVF weekenden. Er leverde maar een paar centra aan. De data bleven confidentieel. Met een beroep op de wet openbaarheid van bestuur stapten vertegenwoordigers van de patiëntenvereniging Freya naar het ministerie om openbaarmaking van de resultaten van IVF af te dwingen. De IVF werkgroep besloot dat proces voor te zijn en de resultaten zelf jaarlijks te gaan publiceren. Jan Kremer kreeg de opdracht het plan uit te voeren. Er worden afspraken gemaakt over publicatierechten. De resultaten over 1996 werden in 1997 gepubliceerd. Dat viel samen met de start van de website nvog.nl van de beroepsvereniging van gynaecologen. Centra konden on-line aanleveren en als de data waren ingeleverd kleurde het rode vierkantjes voor de naam van het centrum groen. Zo kon geen enkel centrum meer achterblijven. De resultaten werden ook periodiek in het Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde gepubliceerd. Het betrof voorts nog alleen de cumulatieve data. Je kon zien hoeveel cycli er waren gestart waren en hoeveel zwangerschappen er waren ontstaan. Hoeveel meerlingen er ontstonden was

niet bekend. Over de resultaten van andere vruchtbaarheidsbehandelingen was op landelijk niveau helemaal niets bekend. In 2007 werd een 10-jaar overzicht gepubliceerd. Jesper Smeenk nam het stokje van Jan Kremer over.

Stichting LIR

Toen Jan Kremer in het bestuur van de NVOG zat richtte hij in 2002 met o.a. Thierry van Dessel de stichting Landelijke infertiliteits Registratie (LIR) op. De Stichting LIR had zich ten doel gesteld om de kerngegevens van fertiliteitbehandelingen in Nederland te verzamelen, te verwerken en te verspreiden, met als uiteindelijk doel het bewaken en bevorderen van de kwaliteit van het handelen. Ook het stimuleren en het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek behoorde tot het takenpakket van de stichting. De LIR kreeg subsidie van het college voor zorgverzekeringen (CVZ) (tegenwoordig het Zorginstituut Nederland). Daarmee werd een database gebouwd door Cap Gemini om de data centraal op te slaan en te analyseren. Uiteraard was het de bedoeling dat ook de niet-IVF data werden verzameld, maar dat kwam niet van de grond. Er werden alleen IVF data aangeleverd. De ziekenhuizen werden vrijgelaten hoe en met welke software ze de data verzamelden. In 2008 leverde slechts 7 centra aan. Dat waren vrijwel alleen de ziekenhuizen die Fertibase gebruikten die in staat waren de data inzichtelijk aan te leveren. De subsidie werd stop gezet. Niels Lambalk nam het stokje nog van Jan Kremer over, maar er kwamen geen middelen meer om de LIR voort te zetten. Daardoor is dat initiatief een vroege dood gestorven.

Onderzoek naar de IVF kinderen

Naar de uitkomst van zwangerschappen na IVF was in Nederland tot dan toe geen systematisch onderzoek gedaan. Er werden twee promotieonderzoeken gestart. Jan Koudstaal onderzocht gegevens van rond de 3000 zwangerschappen, tussen 1984 en 1993 ontstaan, waarvan de uitkomst bekend was. De data waren afkomstig uit 7 van de 12 centra. De analyses werden neergelegd in zijn proefschrift "Course and outcome of Dutch IVF pregnancies". Simone Buitendijk deed een prospectieve studie onder ruim 2000 zwangerschappen. Ze vroeg zwangeren bij 16 weken om de uitkomst na afloop van de zwangerschap aan haar door te geven. Nu deden wel alle 12 centra mee en bijna alle transportziekenhuizen. Beide onderzoeken leverden waardevolle informatie op over de kans op miskraam, EUG, meerling, prematuriteit en laag geboortegewicht. Later werd dit onderzoek herhaald over ICSI kinderen. Deze onderzoeken kregen een vervolg in de landelijke OMEGA-project o.l.v. professor Curt Burger en professor Floor van Leeuwen over laattijdige gevolgen van vruchtbaarheidsbehandelingen voor moeder en kind.

Telkens als er negatieve berichtgevingen in de pers verschenen over IVF of het verhoogd risico op aangeboren afwijkingen werd de roep om goede registratie groter. In

de tweede kamer werden vragen gesteld. Maar de minister antwoordde dat de zorgaanbieder zelf verantwoordelijk was om de kwaliteit van zorg inzichtelijk te maken. Eventuele financiële verplichtingen, voortvloeiend uit de Kwaliteitswet zorginstellingen vielen volegns de minister onder de verantwoordelijkheid van de veldpartijen. Dit golt ook voor de structurele financiering van registratiesystemen. Indien dit achterwege zou blijven, zou de minister dit beschouwen als een uitdrukking van het beperkte belang dat het veld eraan toekende.

Registratie in het buitenland

In het buitenland ging het allemaal een stuk vlotter. In Duitsland b.v., waar men van het Nederlandse Fertibase gehoord had, was er maar één vergadering, o.l.v. professor Nieschlag, nodig om te besluiten een Duitse versie van Fertibase als landelijke IVF registratie te gaan gebruiken. Norbert van Rooij, de programmeur van Fertibase, werd overgeplaatst naar Duitsland. Eenmaal uitgerold werd in Duitsland ook besloten de cycli prospectief aan te melden. Daardoor zakten de resultaten naar een meer realistisch niveau. Wouter Moerdijk nam het stokje in Nederland van Norbert van Rooij over. Eerst in dienst van de farmaceutische industrie, later in dienst van de software ontwikkelaar STB. Scandinavische landen zijn altijd koploper geweest als het gaat om nationale registraties. Daar worden alle patiënten die vruchtbaarheidsbehandelingen ondergaan geregistreerd. Ook worden koppelingen gelegd met verloskundige registratie en kankerregistratie. Dit levert gigantische aantallen op. Hiermee kunnen gefundeerde uitspraken gedaan worden over veiligheid en effectiviteit van behandelingen en over effecten van de behandeling op moeder en kind. Toch hebben die onderzoeken weinig diepgang en ontbreken details. De Denen Karl Nygren en Anders Naboe Andersen stonden aan de wieg van de Europese fertiliteitsregistratie. Omdat Nederland enkel in staat was het aantal IVF en ICSI cycli en het aantal zwangerschappen weer te geven was Nederland lange tijd het slechtste jongetje in de klas, hetgeen vertegenwoordigers van Nederland op internationale meeting over registratie menigmaal rode wangen bezorgd heeft. Schertsend werd door professor Hans Evers gesteld dat 'Zimbabwe een betere registratie heeft dan Nederland'.

SAF en LSFD

OFObase en Fertibase werden beide gesponsord door de farmaceutische industrie. Dat leverde in toenemende mate kritiek op. Bovendien raakten beide software programma's geleidelijk aan verouderd. Er moest een nieuw systeem komen. Vertegenwoordigers van OFObase en Fertibase gingen om de tafel zitten. Beide groepen hadden echter zo'n verschillende bloedgroep, dat het een dubbeltje op zijn kant was. Maar het lukte. In 2009 werd de Stichting Automatisering Fertiliteit (SAF) opgericht, met als missie voortplantingsgeneeskundig Nederland te voorzien van een digitaal patiëntendossier, met landelijke dekking, en voor alle typen klinieken relevant. Er zaten zowel

gynaecologen als embryologen in van beide kampen. Een van de farmaceutische firma's had om de overgang mogelijk te maken een laatste financiële ondersteuning gegeven. Daarna werd het project zelfstandig en moesten de inkomsten komen van de licentiegelden van de ziekenhuizen. Er werd een aanbestedingsprocedure gestart. De SAF was opdrachtgever. Onder begeleiding van een professionele partij (ProQure) vond een aanbesteding plaats. Er waren aanvankelijk acht software leveranciers. Na scoping werd de opdracht tot bouw gegeven aan STB Houten.

Zo werd het Landelijk Specialistisch Fertiliteits Dossier (LSFD) geboren. Een web-based programma. Eind 2011 was een eerste versie gereed. Het klinisch deel werd getest in het Jeroen Bosch Ziekenhuis, het laboratoriumdeel in het Catharina ziekenhuis. Momenteel zijn er meer dan twintig gebruikers. Opvallend, omdat raden van bestuur meestal streven naar één ziekenhuisbreed EPD. Echter geen van de huidige ziekenhuisbrede systemen kan bieden wat het LSFD in 20 jaar heeft opgebouwd. In veel EPDs wordt informatie als vrije tekst opgeslagen. In het LSFD wordt het merendeel van de data in specifieke velden vastgelegd, waardoor analyse mogelijk is. Bij fertiliteitsbehandelingen zijn in de regel twee patiënten betrokken. Het LSFD toont de informatie van beiden op een scherm, terwijl in een normaal EPD tussen patiënten geschakeld moet worden. Het LSFD genereert automatisch brieven. Het maakt rapportages die gebruikt kunnen worden voor jaarverslagen, wetenschappelijk onderzoek en voor kwaliteitscontrole. Over de inhoud is consensus bereikt tussen deskundigen van vele centra zowel universitair als algemeen. Het LSFD maakt het mogelijk data landelijk op uniforme wijze te verzamelen. Dit maakt onderlinge vergelijking van centra mogelijk en de ontwikkeling en implementatie van kwaliteitsindicatoren. Het LSFD is voortdurend in ontwikkeling. Het intellectueel eigendom van het LSFD ligt bij de beroepsgroepen zelf. Dat is uniek. Een gebruikersraad zorgt ervoor dat de inhoud up-to-date gehouden wordt. Met relatief lage licentiegelden betalen centra steeds weer voor nieuwe verbeteringen en uitbreidingen. De beroepsgroep blijft hiermee zelf "in the lead". De rol van de SAF is het bijeenbrengen van gebruikers in gebruikersgroepen, inventariseren van wensen en klachten, en nadenken over de verdere ontwikkeling van het programma.

Factor XIII groep

Recent gaf de minister van WVS de fertiliteitsklinieken de opdracht een bezuinigingsplan door te voeren, anders zou IVF uit het basispakket verdwijnen. Vertegenwoordigers van alle 13 vergunning houdende IVF centra kwamen in Leiden bijeen, vanaf dat moment de Factor XIII groep genaamd, om maatregelen voor te stellen om aan de bezuinigingseisen te voldoen. Zo mochten vrouwen onder 38 in de twee eerste cycli niet meer dan één embryo's teruggeplaatst krijgen. De startdosis van gonadotropinen werd beperkt tot 225^E en er mocht boven de leeftijd van 42 jaar geen IVF of ICSI behandeling meer aangeboden worden. Om het te controleren moesten de centra hun

ruwe data (IVF, ICSI, eiceldonatie en IUI en ovulatie-inductie met gonadotropinen) centraal aanleveren bij de NVOG. Hiertoe werd een Excelbestand rondgestuurd. Ook hier blijkt dat LSFD klinieken het makkelijkst kunnen aanleveren.

Samenvatting

Terugkijkend hebben diverse factoren er toe bijgedragen dat de landelijke infertiliteitsregistratie in Nederland maar moeizaam op gang is gekomen.

Eerst was er de koudwatervrees van centra om hun data met anderen te delen. Bovendien was geen van de partijen bereid er geld in te steken. De overheid heeft nagelaten een sturende rol te spelen, bang als ze was voor paternalistisch uitgemaakt te worden. Ieder ziekenhuis moest maar zelf het wiel uitvinden. Omdat dit beleid voor de hele gezondheidszorg gold zijn miljarden euro's verspilld en hebben de softwareontwikkelaars daar dankbaar gebruik van gemaakt. Omdat ook ziekenhuizen geen geld beschikbaar stelden werden we in de armen gedreven van farmaceutische industrieën, hetgeen door anderen weer werd bekritiseerd.

De wetgeving in veel landen is anders. Zo mogen in Scandinavië alle fertiliteitspatiënten met een uniek nummer worden geregistreerd. De databases mogen ook gekoppeld worden met andere registratiesystemen, zoals de kankerregistratie en de perinatale, neonatale en kinderregistratie. Dit levert gigantische datasets op, hoewel de diepgang soms toch wel ontbreekt.

Maar het tij lijkt gekeerd. Nadat diverse initiatieven spaak liepen is er in Nederland uiteindelijk door de belangeloze inzet van individuele gynaecologen en embryologen toch iets van de grond gekomen. Het LSFD werd ontwikkeld en wordt momenteel in de meeste fertiliteitsklinieken uitgerold. Gewerkt wordt aan de registratie van de KID en eicelbank. Maar ook zaken als PGD en fertiliteitspreservatie zullen worden geïncorporeerd. Door de systemen te koppelen met de PRN en neonatologie is de follow-up van kinderen na vruchtbaarheidsbehandelingen gewaarborgd. Waar Nederland internationaal gezien lang de slechtste leerling in de klas was zal het LSFD ons in staat stellen enorme vooruitgang te boeken en zal het buitenland geïnteresseerd raken in het LSFD.

Hoofdstuk 13

De gynaecoloog

De KLEM en de Gynaecoloog

Door: Roel Schats

Inleiding

Op 29 september 2015 ontving ik van Alex Wetzels een e-mail met de volgende tekst:
Volgend jaar bestaat de KLEM 25 jaar. Dat willen wij vieren met een symposium (wordt waarschijnlijk vrijdag 21 maart) en de uitgave van een boek. Het boek gaat verhalen bevatten die met de KLEM te maken hebben en graag zouden we ook een stukje hebben van een gynaecoloog die van meet af aan bij IVF betrokken is, liefst ook op ziekenhuisoverstijgend niveau. Daarbij dachten we al heel snel aan jou. Ben jij bereid om een stukje te schrijven over jouw ervaringen met de KLEM en wellicht ook IVF in Nederland in het algemeen in de afgelopen 25 jaar? Het mag alle kanten uitgaan.

Natuurlijk weer veel te snel dit vleiende verzoek geaccepteerd. Tevens was er de beperking van 4 A4tjes. Vijfentwintig jaar samenvatten in zo weinig tekst is een hele uitdaging. Je gaat per definitie dingen vergeten cq weglaten vanwege de beperkte speelruimte. Het is me ook niet gelukt!

Op 26 juli 1978 was het raak: de eerste IVF-baby ter wereld werd geboren. Louise Brown werd voor de zekerheid met een keizersnee geboren, want stel je voor dat er op het laatste moment iets mis zou gaan. Waarom het nu wel lukte bleef een raadsel. Zelf noemde Edwards het een toevalstreffer. Louise Brown en haar ouders werden wereldnieuws, bioloog Bob Edwards en gynaecoloog Patrick Steptoe wereldberoemd. Edwards en Steptoe openden een privékliniek die al snel werd overstroomd met mensen die – voor véél geld – ook een IVF-kind wilden. Aan dit succesverhaal was jaren van ‘trial and error’, tegenwerking, ongeloof en daardoor deels geheim onderzoek vooraf gegaan. Edwards werd als wetenschapper nauwelijks serieus genomen, wat (uiteraard totaal) veranderde na de geboorte van Louise Brown.

Zondag 15 mei 1983, twee minuten voor half twaalf. Het Rotterdamse Dijkzigt ziekenhuis staat op zijn kop. Beschuit met roze muisjes wordt rondgedeeld. Wetenschappers en ouders zijn dolgelukkig met de geboorte van Stefanie, een wonderschone, gezonde baby. Na jarenlange research en tegenwerking is het fysioloog Prof. Dr. Gerard Zeilmaker (overleden in 2002) en gynaecoloog Dr. Bert Alberda gelukt: de eerste Nederlandse IVF-baby is er. In Nederland was de weg naar de geboorte van Stefanie ook niet bepaald over rozen gegaan: bij muizen lukte het, na eindeloze experimenten, een IVF-zwangerschap tot stand te brengen. Voor Zeilmaker was het logisch door te gaan met mensen. Net als Edwards ging ook hij op zoek naar menselijk materiaal. Gynaecologisch Nederland reageerde met afgrijzen: ‘Je moet niet denken dat je voor God kunt

spelen'. De Leidse hoogleraar gynaecologie Eylard van Hall was één van de meest fervente tegenstanders: 'Zeilmaker heeft wel eens gezegd dat het in de toekomst mogelijk zou zijn op de hoek van de straat eicellen te laten bevruchten en invriezen. Vrouwen zouden zich daarna kunnen laten steriliseren. Als ze toch een kind wilden, konden ze terug naar het lab om hun embryo te laten ontdooien en te laten implanteren. Het geeft aan hoe zijn denken was.' Dit blijken profetische woorden te zijn geweest, want daar zitten we anno 2016 dicht tegen aan.

In het jaar 2010, decennia te laat, ontving Bob Edwards de Nobelprijs voor geneeskunde. Bob Edwards samen met Patrick Steptoe hebben IVF wereldwijd op de kaart gezet. Hun pionierswerk heeft de wereld van de voortplantingsgeneeskunde fundamenteel veranderd. Eindelijk kreeg IVF als medische behandeling de erkenning waar deze recht op heeft. Door de geboorte van Louise Brown ging men beseffen dat het bij de mens mogelijk was om embryo's buiten het lichaam te kunnen laten ontstaan en na plaatsing in de uterus tot een zwangerschap en de geboorte van een gezond kind te kunnen komen. Dit gaf een wereldwijde stimulans om de IVF-techniek te verfijnen en uit te bouwen naar de routine fertiliteitsbehandeling die het vandaag de dag is geworden.

De landelijke werkgroep IVF werd op 14 juni 1984 opgericht. In november 1984 werd het verzoek bij de NVOG ingediend om een officiële werkgroep van de beroepsgroep te worden. De eerste voorzitter was, volkomen in de lijn der verwachting, Gerard Zeilmaker. Het primaire doel van de werkgroep was en is het bevorderen van de voortplantingsgeneeskunde en in het bijzonder de IVF-behandeling in Nederland. In het begin lag er een voorname taak in het wegnemen van scepsis en tegenstand, zowel in de beroepsgroep, politiek en maatschappij. Tevens het streven naar vergoeding van de IVF-behandeling is en was een belangrijk onderwerp. Het unieke van de landelijke werkgroep was, dat deze vanaf de oprichting altijd een multidisciplinair karakter heeft gehad.

L'histoire se répète is een bekende quote van Jean Paul Satre, maar blijft anno 2016 van toepassing. De vergoeding van IVF blijft ter discussie staan en is er een enorme ophef ontstaan over het op niet medische indicatie invriezen van eicellen bij vrouwen die (noodgedwongen) hun kinderwens willen uitstellen, maar wel goede kansen op een zwangerschap willen behouden. Over het oprichten van een eicelbank worden Kamervragen gesteld. Als we naar de oorspronkelijke doelstelling kijken van de landelijke werkgroep IVF is die nog steeds heel actueel. Het gaat weliswaar niet meer over IVF alleen, maar meer over de technieken die mogelijk zijn geworden als 'spinn off' van IVF. De landelijke werkgroep IVF (die in 2016 Special Interest Group Artificial Reproductive Techniques (SIG ART) zal gaan heten) en de NVOG hebben zich altijd opgesteld als loyale partners in gevoelig liggende kwesties. De beroepsgroep neemt haar verantwoordelijkheid en probeert nieuwe technieken op zorgvuldige wijze te introduceren.

Het is niet toevallig dat in het stuk wetgeving dat zich rondom IVF en andere voortplantingstechnieken afspeelt er nogal eens in de wet staat: volgens de richtlijnen van de beroepsgroep. Dit is wellicht het beste argument dat de overheid ons serieus neemt en in overleg met de beroepsgroep tot verantwoorde wetgeving is gekomen.

De ontwikkelingen de laatste 25 jaar (een bloemlezing)

a. De indicaties voor IVF

IVF werd in de beginperiode exclusief toegepast bij patiënten met zodanige tubapathologie dat er geen ontmoetingskans tussen zaadcellen en eicellen bestond. Eigenlijk was een IVF-behandeling niets anders dan een wegomlegging: de zaadcel kan niet bij de eicel komen, dus werd er een techniek ontwikkeld waarbij dit probleem omzeild werd. Buiten het lichaam zaadcellen en eicellen bij elkaar brengen en de ontstane embryo's plaatsen in de uterus. Naderhand bleek IVF-behandeling ook tot goede successen te leiden bij mannelijke infertiliteit en idiopathische infertiliteit na gefaalde intra-uteriene inseminatiebehandeling (IUI). Zoals zo vaak gebeurt, heeft er een substantiële uitbreiding van het indicatiegebied plaatsgevonden en men zou kunnen zeggen dat als andere behandelingen alsmat niet tot succes leiden, uiteindelijk ongeveer bij elk paar die dat wil, IVF-behandeling wordt geprobeerd. Dit heeft ertoe geleid dat er hoge verwachtingen bestaan betreffende IVF-behandelingen die helaas lang niet altijd ingelost kunnen worden, vooral niet als de (gevoerde) leeftijd van de vrouw een belangrijke rol speelt.

b. De punctietechniek voor het verkrijgen van eicellen

De eerste eicellen werden verkregen via een laparotomie. Het was al snel duidelijk dat dit niet een makkelijke optie was. Edwards zocht contact met Steptoe, omdat deze als een van de eersten de destijds nieuwe techniek van laparoscopie goed beheerste. De laparoscopie is een aantal jaar de methode geweest om eicellen te verkrijgen. Later werd dit gevolgd door het onder echoscopisch zicht transabdominaal aanprikken van de follikels door de blaas heen. De echoscopische ontwikkelingen stonden niet stil en er werden transducers ontwikkeld waarmee transvaginale echoscopie mogelijk werd. Aan het eind van de jaren tachtig van de vorige eeuw was het gemeengoed om de follikels transvaginaal onder echoscopisch zicht aan te prikken. Deze transvaginale punctietechniek is wereldwijd de methode van eerste keuze geworden en door deze methode is het verkrijgen van eicellen een (weinig belastende) poliklinische ingreep geworden die over het algemeen, zeker in Nederland, zonder narcose wordt uitgevoerd.

c. De hormonen en de stimulatieschema's

Louise Brown is geboren na IVF in een spontane cyclus. Al snel daarna kwamen er publicaties waaruit bleek dat na hormonale stimulatie er meerdere eicellen konden worden verkregen en dat de kans dat er embryo's ontstonden significant toenam en daarmee ook de kans op zwangerschap. De eerste stimulatieschema's bestonden uit een combinatie van clomifeencitraat en hMG (humaan menopauzaal gonadotrofine), gewonnen uit de urine van postmenopauzale vrouwen. Op zich was dit een acceptabel stimulatieschema, maar in een behoorlijk percentage van de stimulatiecycli traden premature LH pieken op, waardoor een aanzienlijk percentage (20 – 30%) van alle cycli moesten worden afgebroken. Om dit probleem op te lossen werd eind jaren tachtig van de vorige eeuw op grote schaal een GnRH-agonist aan de stimulatie toegevoegd om premature LH pieken te voorkomen. Dit leidde tevens tot het verdwijnen van clomifeencitraat uit de stimulatieschema's. Er is veel discussie geweest over het meest ideale GnRH-agonisten protocol. Uit meta-analyses blijkt dat er een lichte voorkeur bestaat voor het zogenaamde lange GnRH-agonisten protocol, maar de verschillen zijn klein. Het grote nadeel van hMG was dat het preparaat nogal onzuiver was. Slechts 3% van het eiwit in het preparaat was daadwerkelijk FSH en LH. Om allergische reacties te voorkomen werd het preparaat bij voorkeur intramusculair toegediend. De fabrikanten beseften dat en kwamen met meer gezuiverde producten op de markt. De echte doorbraak kwam toen de farmaceutische industrie in staat bleek om FSH via de recombinant DNA techniek in het laboratorium te kunnen fabriceren. Dit garandeerde bovendien een constante aanvoer van het product, want door de toenemende vraag begon er een tekort aan urine te ontstaan om de gonadotrofines uit te isoleren. Patiëntvriendelijke subcutane toediening was hiermee binnen bereik gekomen. Aan het einde van de vorige eeuw werd er nog een optie toegevoegd aan de stimulatieprotocollen: de introductie van de GnRH-antagonisten. Het had een hele tijd geduurd, want een storende bijwerking van de eerste en tweede generatie GnRH-antagonisten was een klinisch relevante histamine release. Dit probleem werd uiteindelijk opgelost, maar helaas bleek dit patiëntvriendelijke medicament (kortere toedieningsduur en daardoor reductie van het aantal injecties) niet te leiden tot een zwangerschapspercentage dat hoger ligt dan de GnRH-agonisten schema's.

d. Cryopreservatie van embryo's

Zeilmaker begon geheel op eigen initiatief zonder feitelijke toestemming de embryo's die ontstonden in de periode dat er nog geen toestemming was om deze te plaatsen in patiënten, in te vriezen. Zo ontwikkelde Zeilmaker als eerste ter wereld een methode om embryo's in te vriezen. Toen het met de fertilisatie beter ging ontstonden er regelmatig meer embryo's dan er verantwoord geplaatst konden worden. Het invriezen van embryo's was een nogal gewaagde stap. Het lijkt heel eenvoudig, maar het was totaal onbekend of er iets beschadigd wordt bij -196° Celsius. Als na plaatsing van

embryo's niet meteen een zwangerschap tot stand kwam, kon gebruikt gemaakt worden van de andere, ingevroren embryo's. Dat invriezen ging in het begin niet zo goed, maar Zeilmaker ging door met oefenen. Hoewel de medisch-ethische commissie had gezegd dat invriezen onduidelijke gevolgen had en dus verboden was, ging Zeilmaker stiekem door. De eerste 'diepvriesbaby' ter wereld werd in 1984 geboren in Rotterdam.

Na dit bovenstaande jongensboekverhaal is cryopreservatie heden ten dage niet meer weg te denken als integraal onderdeel van de IVF-behandeling. Het heeft vrij lang geduurd, maar door toenemende ervaring en kennis over de optimale cryopreservatie-protocollen zijn de zwangerschapspercentages behoorlijk gestegen en dragen substantieel bij aan het zwangerschapspercentage per gestarte cyclus.

e. Intracytoplasmatische sperma injectie (ICSI)

Er zijn sinds de introductie van IVF een aantal doorbraken geweest. Eén daarvan is absoluut de mogelijkheid om embryo's in te vriezen, maar een andere grote innovatie in het licht van uitbreiding van het arsenaal om paren met een vruchtbaarheidsprobleem adequaat te behandelen is ICSI. ICSI werd als techniek geïntroduceerd door de groep van de Vrije Universiteit te Brussel in 1992. De Brusselse groep paste al wat langer een andere techniek toe: subzonal insertion (SUZI). Hierbij werden twee à drie spermatozoa in de ruimte tussen zona pellucida en het celmembraan van de eikel gebracht met een hele dunne glasnaald in de hoop dat zaadcellen dan wel een eikel konden bevruchten. Dit was een moeilijke techniek en men schoot weleens uit en men zag dat als een zaadcel in het cytoplasma van de eikel terecht kwam, er embryo's ontstonden, waarbij men het aangedurfd heeft om die voor plaatsing bij patiënten in aanmerking te laten komen. Na de eerste publicaties ontstond er ook nu weer een enorm ethisch debat. Een nieuwe techniek werd zonder fatsoenlijk dierexperimenteel onderzoek zomaar op de mens toegepast. Die kritiek was terecht, maar al vrij snel bleek dat het percentage aangeboren afwijkingen door de ICSI-techniek zelf gelijk was aan die van IVF-kinderen. Heel even dreigde ICSI in Nederland verboden te worden, maar toen bleek dat diverse ziekenhuizen al begonnen waren en in de ons omringende landen ICSI niet of nauwelijks ter discussie stond, werd er groen licht gegeven door VWS. Wel werd er in overleg met VWS pas op de plaats gemaakt met het gebruik van chirurgisch verkregen zaadcellen in combinatie met ICSI. De eerste Nederlandse ICSI-baby werd in 1995 geboren. De ICSI techniek heeft een grote vlucht genomen: tussen de 40 en 80% van alle IVF-behandelingen worden anno 2016 in combinatie met ICSI uitgevoerd.

f. Het embryo transfer beleid

Het aantal embryo's dat per transfer geplaatst wordt is de loop van de jaren sterk afgenomen. In het begin was IVF een nog niet erg succesvolle behandeling en ontstonden er wel meerlingzwangerschappen na het plaatsen van meerdere embryo's maar dit percentage was acceptabel. Echter vooral door sterke toename van kennis en ervaring in het IVF-laboratorium, lukte het steeds beter om embryo's te laten ontstaan met een hoge implantatiekans. Een markante opmerking van Dr. Sierp Weima is mij altijd bijgebleven: "We moeten als embryologen nou eindelijk eens embryo's leren kweken en niet doen aan een soort stervensbegeleiding in het IVF-laboratorium". Hij raakt hier wel de kern van waar het om draait. Als het embryologen lukt om eicellen in- vitro te laten bevruchten en daarna om embryo's om onder optimale condities zich verder te laten ontwikkelen, arriveren ze met optimale kans op implantatie in de uterus. In de beginjaren van IVF maakte elk IVF-centrum zelf het kweekmedium. Er was geen sprake van constante kwaliteit, waardoor er een grote fluctuatie ontstond in de resultaten. Een aantal firma's hebben dit probleem opgepakt en er zijn nu goede humane kweekmedia commercieel verkrijgbaar. Het beter kweken van embryo's heeft een grote invloed gehad op de succesresultaten van IVF- en ICSI-behandelingen en op het aantal te plaatsen embryo's per transfer. Werden er tot het begin van de jaren negentig van de vorige eeuw nog regelmatig 5 tot 6 embryo's geplaatst, aan het begin van deze eeuw was dit al gedaald tot 2 à 4 embryo's. In de basiszorgverzekeringswet is opgenomen dat in de eerste twee IVF-behandelingen bij vrouwen onder de 38 jaar alleen als er 1 embryo wordt geplaatst de behandeling voor vergoeding in aanmerking komt. Twee embryo's mag alleen nog in de derde of latere behandelingen of bij een leeftijd van de vrouw boven de 38 jaar.

g. Het succespercentage

Het succespercentage van een IVF-behandeling is logischerwijs vanaf het begin toegenomen. De belangrijkste redenen daarvoor zijn meer kennis en ervaring zowel bij gynaecologen als klinisch embryologen, nieuwere hormoonpreparaten, commerciële kweekmedia, cryopreservatie van embryo's en de introductie van ICSI. Vanaf 1996 worden de resultaten van alle Nederlandse IVF-centra landelijk verzameld en gepubliceerd op de NVOG website. Op zich uniek, want niet eerder kwam een beroepsgroep naar buiten met alle uitkomsten van een behandeling. In de loop der jaren steeg het aantal IVF-behandelingen tot zo'n 16.000 per jaar en nam het zwangerschapspercentage toe tot 29% per gestarte cyclus, inclusief cryocyclus, terwijl het meerlingpercentage behoorlijk daalde. Het optimale resultaat van een IVF / ICSI-behandeling is een gezonde eenling in de wieg. Het is de vraag of er de komende jaren nog grote vooruitgang geboekt kan worden, want we zijn steeds moeilijker patiëntengroepen gaan behandelen (hoog percentage vrouwen ouder dan 38 jaar) die op voorhand minder kans op succes hebben. Het zou wel eens zo kunnen zijn dat de 29% doorgaande zwanger-

schappen die we nu landelijk halen een plafond zou kunnen zijn waar het lastig doorheen breken is. De tijd zal het leren.

Uit het bovenstaande valt af te leiden dat er vanaf het allereerste begin van IVF een intensieve samenwerking is geweest tussen gynaecologen en embryologen. Ik zou het nog sterker willen stellen: de embryologen, destijds biologen cq fysiologen hebben de eerste aanzet gegeven tot in vitro fertilisatie. Zeilmaker is de startmotor geweest van de KLEM, zonder het zelf te weten. Organisatie van de embryologen in de KLEM als beroepsgroep heb ik altijd sterk toegejuicht. Ik beschouw de embryoloog als medebehandelaar bij de IVF- en/of ICSI-behandeling. Ik heb het ook altijd betreurd dat embryologen geen BIG registratie hebben gekregen, want ik beschouw hen als werkers in de gezondheidszorg, hetgeen ze nu door deze ontbrekende erkenning in wezen niet zijn. Ik hoop dat dit ooit nog eens goedkomt, want ik beschouw dit als een ernstige omissie. De KLEM heeft enorm bijgedragen aan de professionalisering van het vakgebied.

‘IVF-laboratorium’ is in dit verband maar een vreemde naam. Aan een laboratorium stuur je bijvoorbeeld een bloedmonster op en je krijgt de uitslagen van de gevraagde bepalingen retour. Het medische gedeelte van de ART-behandeling is een soort toeleveringsbedrijf van zaadcellen en eicellen. Het IVF-laboratorium creëert daar vervolgens embryo's uit en de artsen krijgen iets substantieels terug van het laboratorium. Dit is essentieel anders dan bij alle andere instituten die we laboratoria noemen. Dit feit alleen al vereist een intensieve samenwerking op de werkvloer tussen embryologen en gynaecologen om op die manier tot de beste resultaten te komen voor de patiënt.

Toekomst

Het is niet eenvoudig om met ook maar enige onderbouwing een toekomstvisie te geven op de behandeling van subfertiliteit. Het ligt in de lijn der verwachting dat IVF en ICSI steeds laagdrempeliger en daardoor sneller en frequenter zullen worden toegepast. Het ontbreekt ons op dit moment nog aan voldoende kennis en inzicht in het proces van implantatie. Als we dit proces op een of andere manier positief zouden kunnen beïnvloeden zou er een nieuwe doorbraak in het succes van IVF en ICSI kunnen plaatsvinden. Nieuwe kweekmedia die de embryo's optimaal koesteren gedurende hun verblijf in het laboratorium zouden een aanwinst kunnen betekenen. Een bij voorkeur non-invasieve techniek die het mogelijk maakt om het embryo met de hoogste implantatiekans te selecteren zal een ondersteuning zijn voor het single embryo transfer (SET) beleid. Het uitsluitend plaatsen van één embryo waardoor het meerlingprobleem praktisch tot het verleden zal behoren, is een kerntaak voor de komende jaren. We zijn heel goed op weg.

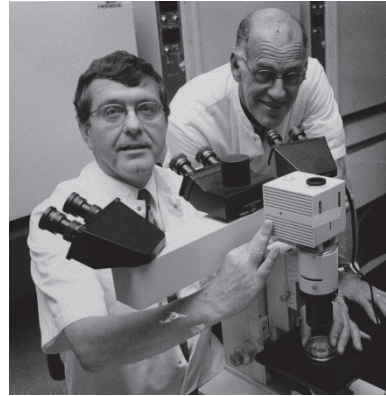
De introductie van elke nieuwe techniek die essentieel ingrijpt in de menselijke voortplanting zal in de samenleving leiden tot commotie. Acceptatie van nieuwe opties zoals bijvoorbeeld 'social egg freezing' of artificiële gameten zal langzaam gaan en in eerste instantie op grote weerstand stuiten. Dat deed echter IVF in de beginperiode ook, maar dat moet ons als beroepsgroep, gynaecologen en embryologen gezamenlijk, er niet van weerhouden houden om controversiële zaken toch verantwoord bijvoorbeeld in onderzoeksverband en 'evidence based' te introduceren. Het blijft wel belangrijk om daarbij te realiseren dat de veiligheid van nieuwe technieken voor de geboren kinderen voorop moet staan. Goede communicatie met het ministerie van VWS is daarbij een belangrijke vereiste. Hiervoor is reeds een overlegstructuur in het leven geroepen, waarbij we elkaar tijdig informeren.

IVF is wereldwijd niet meer weg te denken als substantiële bijdrage aan het verwezenlijken van de existentiële wens van paren om kinderen te krijgen. De Nobelprijs voor geneeskunde uitgereikt aan Bob Edwards in 2010 is meer dan terecht en de ultieme erkenning voor zijn pionierswerk.

De gynaecoloog en de klinisch embryoloog: een uitstekende samenwerking is noodzakelijk!



Jan de Vries en Fulco van der Veen, AMC Amsterdam (1995).
Bron: AVK-VPG



Marcel Peeters en Rob Bots, Elisabeth
Ziekenhuis Tilburg (ca 1995)



Alex Wetzels en Didi Braat,
Radboudumc Nijmegen
(2004)



Ellen Rijnders en Kees Jansen, RdGG
Voorburg (2014)



John Dumoulin en Hans Evers, MUMC
Maastricht (2014)



Vlnr: Hikke van van Doorninck, Ramon Dykgraaf,
Joop Laven, Esther Baart en Sophie Benneheij ,
Erasmus MC Rotterdam (2016)



Jesper Smeenk en Dimitri Consten, Elisabeth Ziekenhuis
Tilburg (2015)

Hoofdstuk 14

De uroloog

25-jarig jubileum KLEM - perspectief van een uroloog*Door: Herman van Roijen*

Urologen en klinisch embryologen kwamen elkaar voorheen in het dagelijks leven niet erg vaak tegen. Paren werden veelal door gynaecologen gezien en sinds de ontwikkeling van IVF en later ICSI, werd bij 'slecht zaad' het paar de route van de geassisteerde voortplanting geadviseerd, waar gynaecologen, embryologen en de analisten er alles aan deden een zwangerschap te laten ontstaan.

In de jaren negentig van de vorige eeuw mocht ik als toekomstig uroloog getuige zijn van, en deel mogen nemen aan, een kentering op de manier waarop er naar semen gekeken werd. Het was inmiddels gebleken dat de analyse van semen grote kwalitatieve tekortkomingen liet zien daar waar het de reproduceerbaarheid van de resultaten betrof. Het was letterlijk zo dat semen in het ene laboratorium als normaal werd afgegeven en ergens anders als dramatisch slecht werd beoordeeld. In een tijd dat beslissingen voor een behandeladvies voor het eerst 'op het scherpst van de snede' werden genomen daar waar het zeer lage zaadcelconcentraties betrof (doen we IVF of ICSI?), was dat natuurlijk onacceptabel. Een belangrijke stap werd gezet door, in navolging van en samen met, enkele andere landen een 'quality control' programma op te zetten voor semenanalyse. Binnen dit programma werden ook trainingen voor analisten gegeven, over hoe deze analyses op een gestandaardiseerde manier te verrichten. De eerste samenkomsten verzorgden wij in Rotterdam onder leiding van Rob Weber en Jan Vreeburg, samen met Frans van der Horst. Tegenwoordig is Alex Wetzels voorzitter van de Werkgroep Semen van de NVKC en KLEM en heeft hij dit alles onder zijn hoede.

In Enschede hebben we op een gegeven moment, samen met onder andere Trevor Cooper van de WHO werkgroep voor de standaardisatie van semen analyse, een diepgaand en langdurige discussie gevoerd over azoöspermie. Hoe tel je nul zaadcellen? Klinkt eenvoudiger dan het is!

Het was niet alleen rozengeur en maneschijn tussen Urologen en Embryologen. Eind jaren '90 van de vorige eeuw bleek dat ICSI met chirurgisch verkregen zaadcellen goed mogelijk was. Aanvankelijk gingen zeven Nederlandse klinieken hiermee aan de slag en waren er in 1996 negentig behandelingen uitgevoerd. Toen werd echter het programma stopgezet door de commissie Herziening Planningsbesluit IVF vanwege de toen nog onduidelijke risico's voor het nageslacht. En vrij fel debat ontspon zich in die tijd. Urologen was het een doorn in het oog dat Nederland als enige in de wereld dit moratorium had ingesteld, waardoor dus een ongecontroleerd ICSI-toerisme op gang kwam van welgestelde paren naar het buitenland. Vanuit de urologie vond men dat de KLEM een krachtiger eigen geluid had mogen laten horen en dat het zijn oren wel erg liet hangen richting Gynaecologen. Een en ander resulteerde onder andere in een uitgesproken

commentaar in het NTvG in januari 1998 van de hand van Eric Meuleman en Jeroen van Moorselaar.

Vanaf 2001 werd in onderzoek verband PESA/MESA in Nederland gestart. Voor TESE was nog geen toestemming. Dat laatste zou pas in 2007 van start gaan in slechts twee klinieken: het AMC en het Radboudumc, met als Urologen respectievelijk Andreas Meissner en Kathleen D'Hauwers, die beiden de moderne technieken van testiculaire zaadcelwinning naar Nederland brachten.

Inmiddels zijn de moratoria opgeheven omdat de effecten van ICSI met chirurgisch verkregen zaadcellen in kaart zijn gebracht en zeer beperkt blijken. De NVOG en de KLEM hebben gezamenlijk met de NVU richtlijnen opgesteld om de kwaliteit hiervan in Nederland op een zeer hoog peil te houden.

De fertiliteit is een duidelijk voorbeeld van een gebied waar intensieve samenwerking tussen verschillende groepen van eminent belang is voor hoogwaardige medische behandelingen. Het contact tussen Uroloog Embryoloog is tegenwoordig veel intensiever. Veel van het 'echte werk' wordt in de fertiliteitslaboratoria gedaan, buiten het zicht van de patiënten. Het succes van de steeds nauwkeuriger wordende diagnostiek en steeds effectiever wordende behandelingen is voor een groot deel op het conto te schrijven van de KLEM. De manier waarop de KLEM zich in de afgelopen 25 jaren heeft ingespannen is een felicitatie waard en wij kunnen ervan overtuigd zijn dat deze vereniging een van de hoeders blijft van kwaliteit en ontwikkeling in dienst van allen die zich tot de medische wereld wenden voor hulp bij het krijgen van een kind.

Congresbezoek is hard werken...



Alpha meeting in Antwerpen, 2003



Ellen Rijnders



v.l.n.r. Jan de Vries, Alex Wetzels en
Eus Arts



Lucette van der Westerlaken en Jan Willem
Lens



Hanna Kostelijk en Herman Cleine



Liliana Ramos



Alex Wetzels, Max Curfs en Dagmar
Gutknecht

Hoofdstuk 15

Smoelenboek

KLEM Registerleden anno 2016



Brigitte Arends
MCKW, Leiderdorp



Eus Arts
UMCG, Groningen



Esther Baart
Erasmus MC, Rotterdam



Casandra van Bavel
Isala Klinieken, Zwolle



Janneke Brink-van der Vlugt
UMCG Groningen



Dimitri Consten
St. Elisabeth Ziekenhuis,
Tilburg



Edith Coonen
MUMC Maastricht



Max Curfs
Isala Klinieken, Zwolle



Josien DerHaag
MUMC Maastricht



Alwin Derijck
UMCU, Utrecht



Hikke van Doorninck
Erasmus MS, Rotterdam



John Dumoulin
MUMC Maastricht



Jannie van Echten-Arends
UMCG, Groningen



Lies ter Haar
MCKW, Leiderdorp



Godfried van der Heijden
Erasmus MC, Rotterdam



Wouter van Inzen
MCKW, Leiderdorp



Dorith Kieslinger
VUMC, Amsterdam



Hanna Kostelijk
VUMC, Amsterdam



Jan Willem Lens
VUMC, Amsterdam



Sebastiaan Mastenbroek
AMC, Amsterdam



Annemieke de Melker
AMC, Amsterdam



Ralph Oude Ophuis
UMCU, Utrecht



Math Pieters
UMCU, Utrecht



Gonneke Pilgram
LUMC, Leiden



Liliana Ramos
Radboud UMC, Nijmegen



Sjoerd Repping
AMC, Amsterdam



Ellen Rijnders,
RdGG, Voorburg



Margarida Santos
RdGG, Voorburg



Els Slappendel
St. Elisabeth Ziekenhuis
Tilburg (voorheen Catharina
Ziekenhuis Eindhoven)



Alexandre Soufan
AMC, Amsterdam



Carlijn Vergouw
VUMC, Amsterdam



Sjerp Weima
UMCU, Utrecht



Lucette van der
Westerlaken
LUMC, Leiden



Hans Westphal
Radboud UMC, Nijmegen



Alex Wetzels
Radboud UMC, Nijmegen



Yvonne Wurth
St. Elisabeth Ziekenhuis
Tilburg (voorheen Catharina
Ziekenhuis Eindhoven)

Oud-registerleden en ereleden van de KLEM

Bart Bastiaans†	Radboud UMC	Nijmegen
Herman Cleine	Isala klinieken	Zwolle
Henny Goverde	Radboud UMC	Nijmegen
Dagmar Gutknecht	UMCU	Utrecht
Alice Hobo	UMCG	Groningen
Gerda Huisman	Erasmus MC	Rotterdam
Siemen Jager	UMCG	Groningen
Peter Kastrop	UMCU	Utrecht
Roel van Kooij (erelid)	MCKW	Leiderdorp
Sjef van der Leur	Isala klinieken	Zwolle
Marcel Peeters (erelid)†	St. Elisabeth ziekenhuis	Tilburg
Jan Marcelis	St. Elisabeth Ziekenhuis	Tilburg
Elena Martini	Erasmus MC	Rotterdam
Nico Naaktgeboren	LUMC	Leiden
Gerard de Schepper	AMC	Amsterdam
Annemarie Toebosch†	Catharinaziekenhuis	Eindhoven
Kathy Tucker	RdGG	Voorburg
Jan Vermeiden (erelid)	VUMC	Amsterdam
Jan de Vries †	AMC	Amsterdam
Max Weinberg	Catharinaziekenhuis	Eindhoven
Gerard Zeilmaker†	Erasmus MC	Rotterdam

