*Position paper rondetafelgesprek inzake de Embryowet - maandag 4 juni 2018.*

**Verruiming Embryowet in Nederland is noodzakelijk.**

* Onderzoek aan humane preïmplantatie embryo’s betreft onderzoek naar:
  + basale principes van embryo-ontwikkeling
  + onderzoek naar nieuwe voortplantingsbehandelingen
  + onderzoek naar effectiviteit en veiligheid van huidige voortplantingsbehandelingen, waaronder IVF (In Vitro Fertilisatie).
* Er zijn op dit moment, met name voor de laatste twee categorieën, onvoldoende goede embryo’s of alternatieven beschikbaar voor onderzoek (d.w.z. goede kwaliteit humane embryo’s in het stadium vanaf de bevruchting tot vijf dagen daarna).
  + Overgebleven embryo’s na IVF, die hiervoor gebruikt zouden kunnen worden, zijn van slechtere kwaliteit of bevinden zicht in een te laat ontwikkelstadium.
  + Blastoids, zgn ‘synthetische embryo’s’ of ‘stamcel embryo’s’, zijn mogelijk een veelbelovend model voor de late preïmplantatie embryo-ontwikkeling (vanaf dag vijf van de ontwikkeling), maar niet voor de eerste dagen van de ontwikkeling, het stadium waarin embryo’s in Nederland nu juist gekweekt worden voor IVF.
  + Diermodellen zijn voor dit type onderzoek niet of minder geschikt omdat de embryo-ontwikkeling en de in vivo condities van het dierlijke embryo vaak anders zijn dan bij de mens.
* De praktijk wijst uit dat (wereldwijd) nieuwe behandelmethoden binnen de voortplantingsgeneeskunde worden geïntroduceerd in de kliniek zonder dat dit (waar relevant) eerst geëvalueerd is op vroege humane embryo’s. Deze stap, die bij een gedegen preklinische evaluatie zou horen, wordt nu simpelweg overgeslagen door het gebrek aan vroege humane preïmplantatie embryo’s (embryo’s in het stadium vanaf de bevruchting tot vijf dagen daarna).
  + De rationale voor dergelijk onderzoek is echter duidelijk en blijkt onder andere uit recent Nederlands onderzoek, dat laat zien dat de embryo kweekomstandigheden in het laboratorium van invloed kunnen zijn op bijvoorbeeld het geboortegewicht van de kinderen die geboren worden1.
  + Ook over de relevantie van onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van bijvoorbeeld IVF bestaat geen twijfel. In Nederland worden er jaarlijks ongeveer 15.000 IVF behandelingen uitgevoerd waaruit ongeveer 5000 kinderen geboren worden (1 op de 30 kinderen in Nederland wordt geboren na IVF)2. Wereldwijd worden er ieder jaar naar schatting meer dan 400.000 kinderen geboren na IVF3.
* Nederland is één van de weinige landen waar het veld van de voortplantingsgeneeskunde niet gedomineerd wordt door commerciële klinieken. Dit biedt unieke gelegenheid om voorop te lopen in de wereld. In de afgelopen jaren werd duidelijk dat Nederland een sterke positie heeft binnen het voortplantingsgeneeskunde onderzoek in de wereld4. Het ontbreekt de Nederlandse onderzoekers echter aan vroege embryo’s om ook bovenstaand onderzoek uit te voeren. Dit onderzoek dreigt zich dan ook naar het buitenland te verplaatsen, waarbij het de vraag is of dit daar wel uitgevoerd gaat worden gegeven de commerciële context waarbinnen de voortplantingsgeneeskunde daar opereert.
* Verruiming van de embryowet om vroege humane embryo’s voor wetenschappelijk onderzoek te mogen maken is dan ook van groot belang.
* Een kanttekening bij bovenstaande is de beperkte beschikbaarheid van gedoneerde eicellen waarmee embryo’s kunnen worden gemaakt voor onderzoek. Zoals het er nu uitziet zal dit ervoor zorgen dat onderzoek aan vroege humane embryo’s (die gecreëerd zouden moeten worden voor dit onderzoek) maar beperkt plaats zou kunnen vinden. Alternatieve methoden om eicellen te verkrijgen, zoals bijvoorbeeld in vitro rijping van ovarium cortex materiaal, moeten zich nog bewijzen.
* Ter illustratie twee praktijkvoorbeelden uit eigen ervaring:
  + Praktijkvoorbeeld 1: Middels een groot gerandomiseerd klinisch onderzoek hebben wij in Nederland recent aangetoond dat het embryo kweekmedium, dat is de vloeistof waarin de embryo’s tijdens een IVF-behandeling gekweekt worden, invloed heeft op het geboortegewicht van het kind dat geboren wordt1. Met andere woorden: de vloeistof waar het embryo de eerste drie dagen van de ontwikkeling in het laboratorium groeit, heeft een effect op de staat van het kind negen maanden later en daarna. De noodzaak om de betekenis hiervan en het onderliggende mechanisme nu te onderzoeken wordt in het veld breed gedragen5. Wij hebben eerder het effect van kweekmedium onderzocht met behulp van zogenaamde restembryo’s6,7, maar dat zijn embryo’s die al veel verder in de ontwikkeling zijn. Het daadwerkelijke effect van het kweekmedium zit in dit geval naar verwachting in de eerste dagen van de ontwikkeling van het embryo en dat kunnen wij nu niet onderzoeken. Daartoe zijn vroege preïmplantatie embryo’s nodig, die gelijk zijn aan de embryo’s (wat betreft kwaliteit en ontwikkelingsstadium) zoals wij dagelijks in het IVF-laboratorium kweken.
  + Praktijkvoorbeeld 2: Recent onderzoek in de baarmoeder van gezonde vrouwen liet ons zien dat bepaalde condities in de baarmoeder anders zijn dan de kweekcondities die wij in het laboratorium gebruiken. Wij willen nu onderzoeken of wij met deze bevindingen onze kweekomstandigheden en daarmee de effectiviteit en veiligheid van onze IVF behandelingen kunnen verbeteren. Omdat er geen vroege preïmplantatie embryo’s beschikbaar zijn, testen wij deze condities nu met rest-embryo’s (die al verder ontwikkeld zijn). Als de uitkomsten hiervan positief zijn, dan staan we voor de keuze om deze nieuwe condities verder te testen door ze te introduceren in de klinische praktijk of om verder preklinisch onderzoek te doen, maar dan door samenwerking te zoeken met een collega in het buitenland waar onderzoek aan vroege preïmplantatie embryo’s wél mogelijk is. Het tot stand mogen brengen van embryo’s voor dit onderzoek zou bijdragen aan de zorgvuldige introductie van deze nieuwe kweekomstandigheid en een veilige introductie in de klinische praktijk. Een verruiming van de embryowet is daartoe noodzakelijk.

Dr. S. Mastenbroek

Klinisch Embryoloog en Onderzoeker

Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

1 Kleijkers, S. H. *et al.* Influence of embryo culture medium (G5 and HTF) on pregnancy and perinatal outcome after IVF: a multicenter RCT. *Hum Reprod* **31**, 2219-2230, doi:10.1093/humrep/dew156 (2016).

2 NVOG. *Landelijke IVF-cijfers 2016*, <<https://www.degynaecoloog.nl/nuttige-informatie/ivf-resultaten/>> (2018).

3 Dyer, S. *et al.* International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. *Hum Reprod* **31**, 1588-1609, doi:10.1093/humrep/dew082 (2016).

4 Aleixandre-Benavent, R., Simon, C. & Fauser, B. C. Trends in clinical reproductive medicine research: 10 years of growth. *Fertil Steril* **104**, 131-137 e135, doi:10.1016/j.fertnstert.2015.03.025 (2015).

5 Sunde, A. *et al.* Time to take human embryo culture seriously. *Hum Reprod* **31**, 2174-2182, doi:10.1093/humrep/dew157 (2016).

6 Kleijkers, S. H. *et al.* Differences in gene expression profiles between human preimplantation embryos cultured in two different IVF culture media. *Hum Reprod* **30**, 2303-2311, doi:10.1093/humrep/dev179 (2015).

7 Mantikou, E. *et al.* Factors affecting the gene expression of in vitro cultured human preimplantation embryos. *Hum Reprod* **31**, 298-311, doi:10.1093/humrep/dev306 (2016).