



Als zwanger worden niet vanzelf gaat...

Dr. Pascale JANSSENS

Senior Staf lid

Centrum Reproductieve Geneeskunde

UZA

Vruchtbaarheidsstoornissen

- Treft 10 à 15 % van de koppels

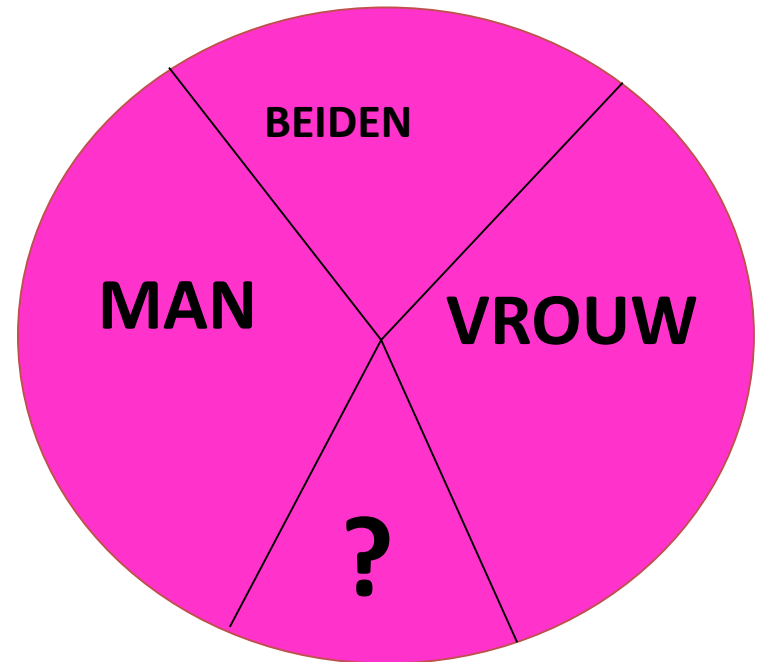
- Volledige oppuntstelling van beide partners



- **DIAGNOSE**



- **BELEID** in functie van diagnose, duur KW, leeftijd



OORZAKEN van fertiliteitproblemen

BIJ DE VROUW:

- **Leeftijd!**
- **Cyclusstoornissen (ovulatoire dysfunctie)**
- **Uterien (myomen, congenitale afwijkingen)**
- **Tubair (uni- of bilateraal afgesloten)**
- **Klein bekken (adhesies, endometriose)**
- **Seksuele dysfunctie**
- **Stress**

OORZAKEN van fertiliteitproblemen

BIJ DE VROUW:

- Leeftijd!
- **Cyclusstoornissen (ovulatoire dysfunctie)**
- Uterien (myomen, congenitale afwijkingen)
- Tubair (uni- of bilateraal afgesloten)
- Klein bekken (adhesies, endometriose)
- Seksuele dysfunctie
- Stress

PCOS – Polycystisch ovarium syndroom

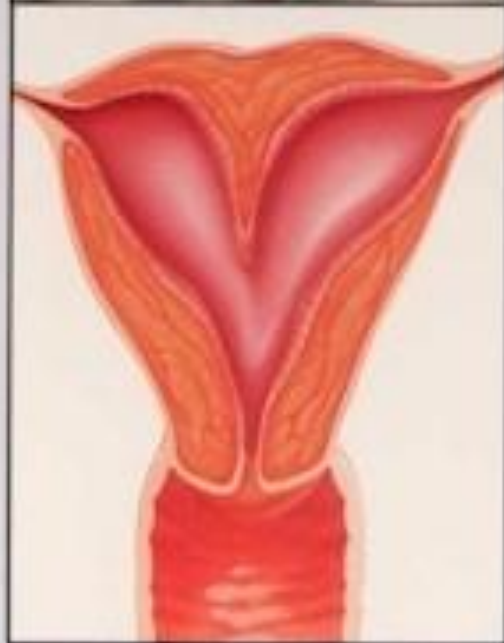


OORZAKEN van fertiliteitproblemen

BIJ DE VROUW:

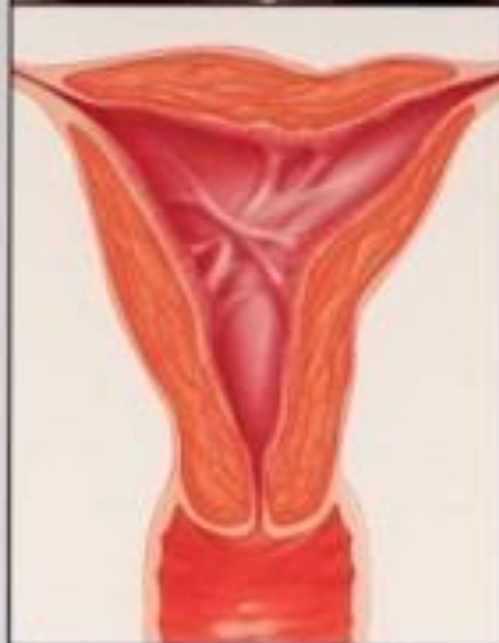
- Leeftijd!
- Cyclusstoornissen (ovulatoire dysfunctie)
- **Uterien: poliepen, myomen, congenitale afwijkingen**
- Tubair (uni- of bilateraal afgesloten)
- Klein bekken (adhesies, endometriose)
- Seksuele dysfunctie
- Stress





Septate Uterus

Wedge of fibrous tissue dividing uterine cavity.



Asherman's Syndrome

Adhesions (band-like formations) crossing the lining of the uterus.

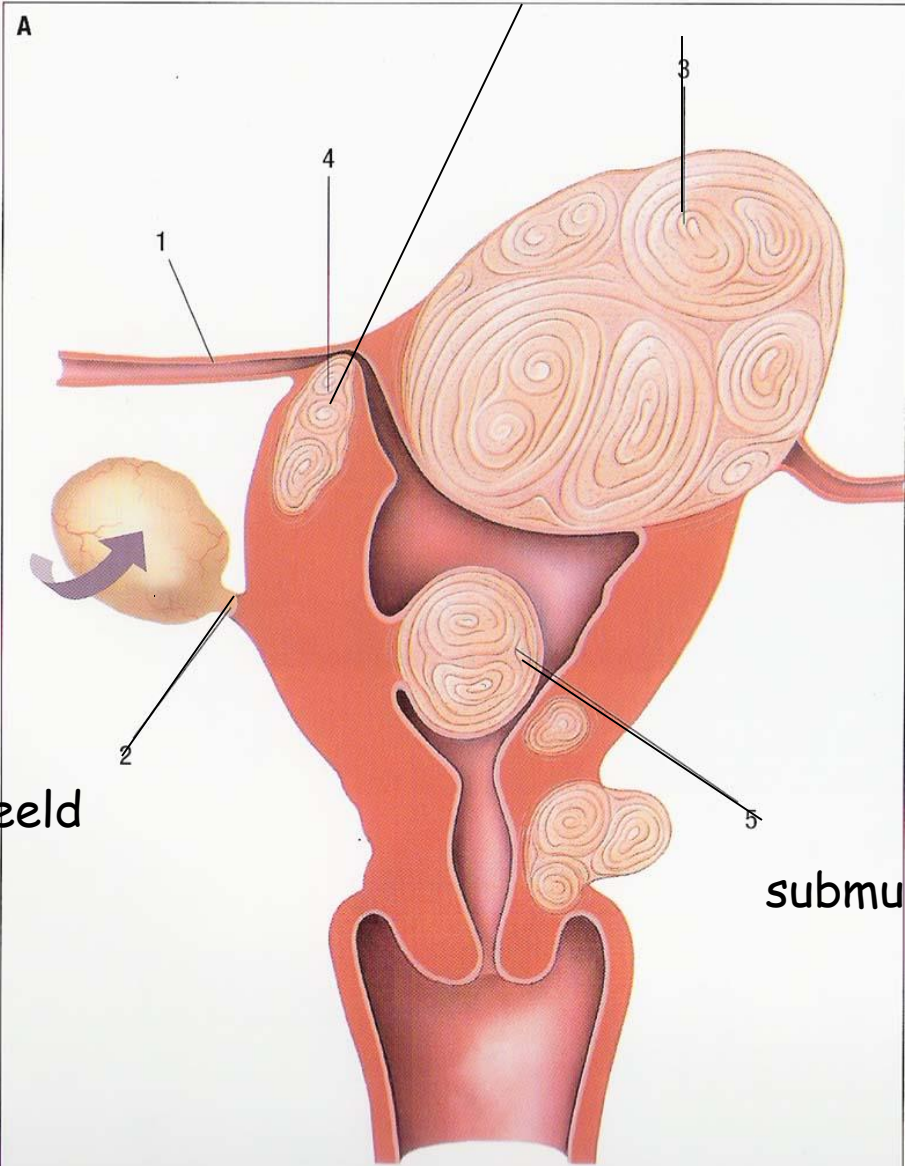


Bicornuate Uterus

Incomplete uniting of uterus.

Myomen

intramuraal



Subsereus, gesteeld

submuceus

OORZAKEN van fertiliteitproblemen

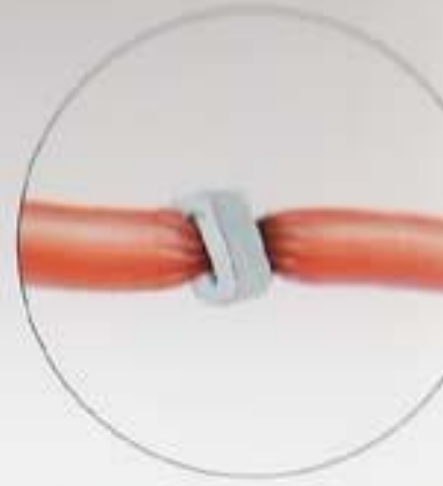
BIJ DE VROUW:

- Leeftijd!
- Cyclusstoornissen (ovulatoire dysfunctie)
- Uterien (myomen, congenitale afwijkingen)
- **Tubair (uni- of bilateraal afgesloten)**
- Klein bekken (adhesies, endometriose)
- Seksuele dysfunctie
- Stress

D1



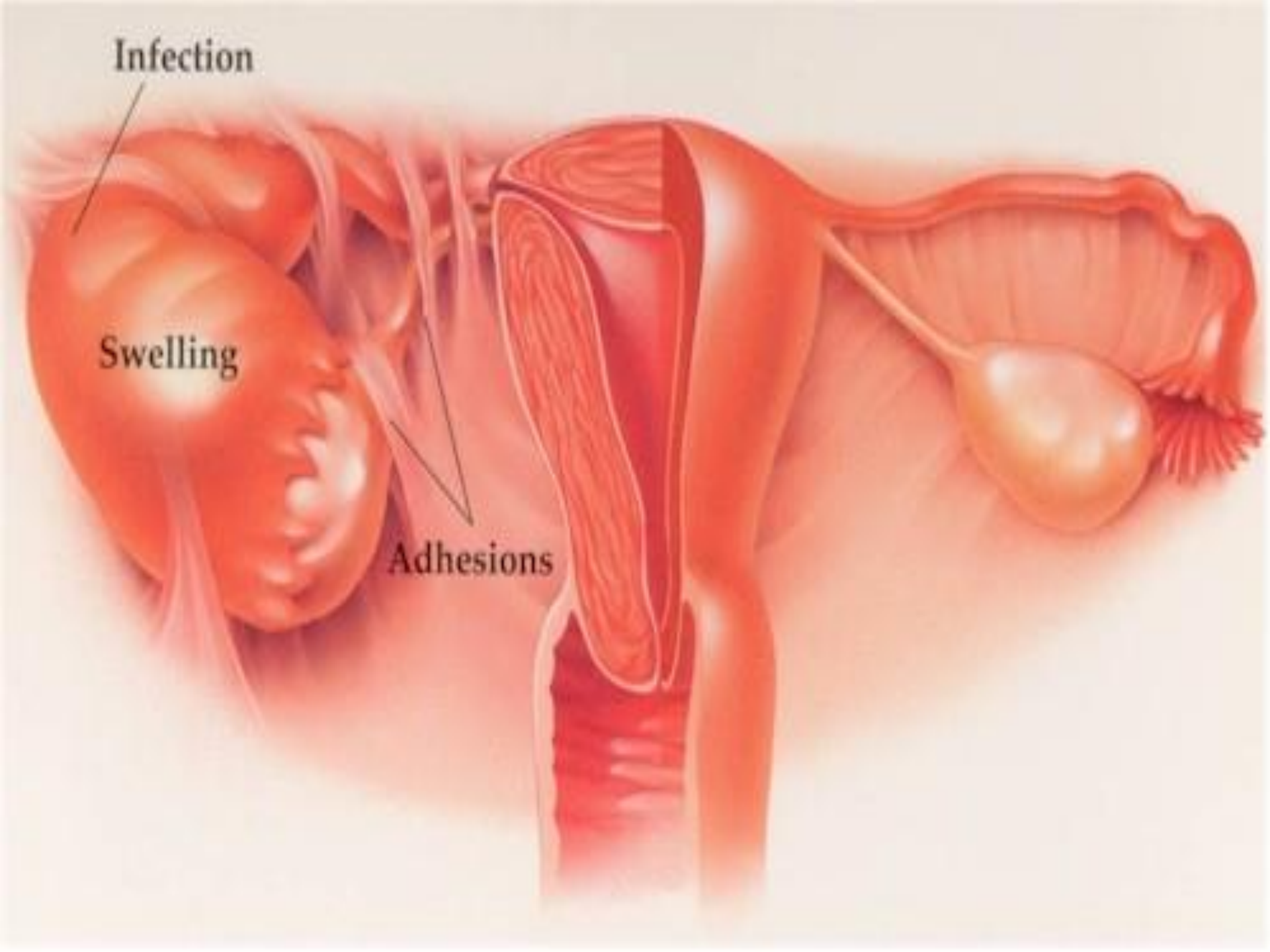
D2

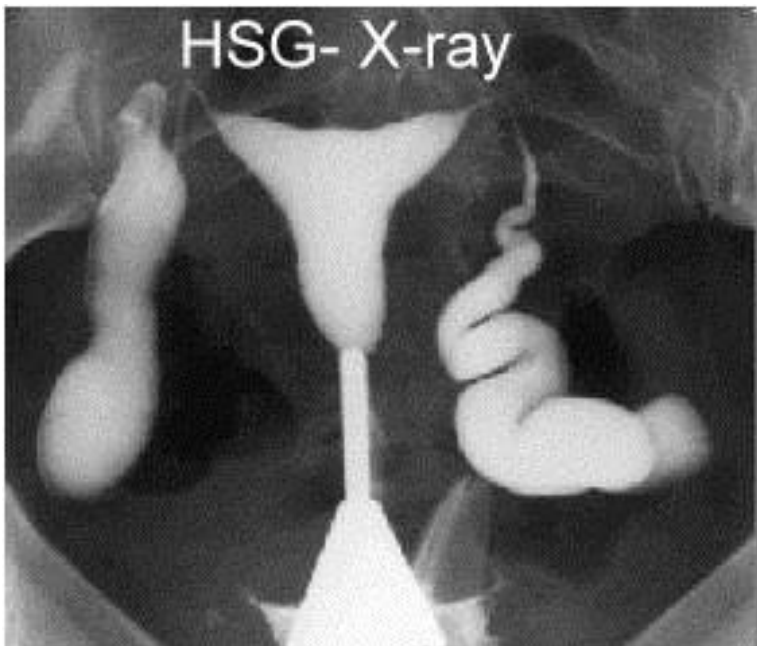


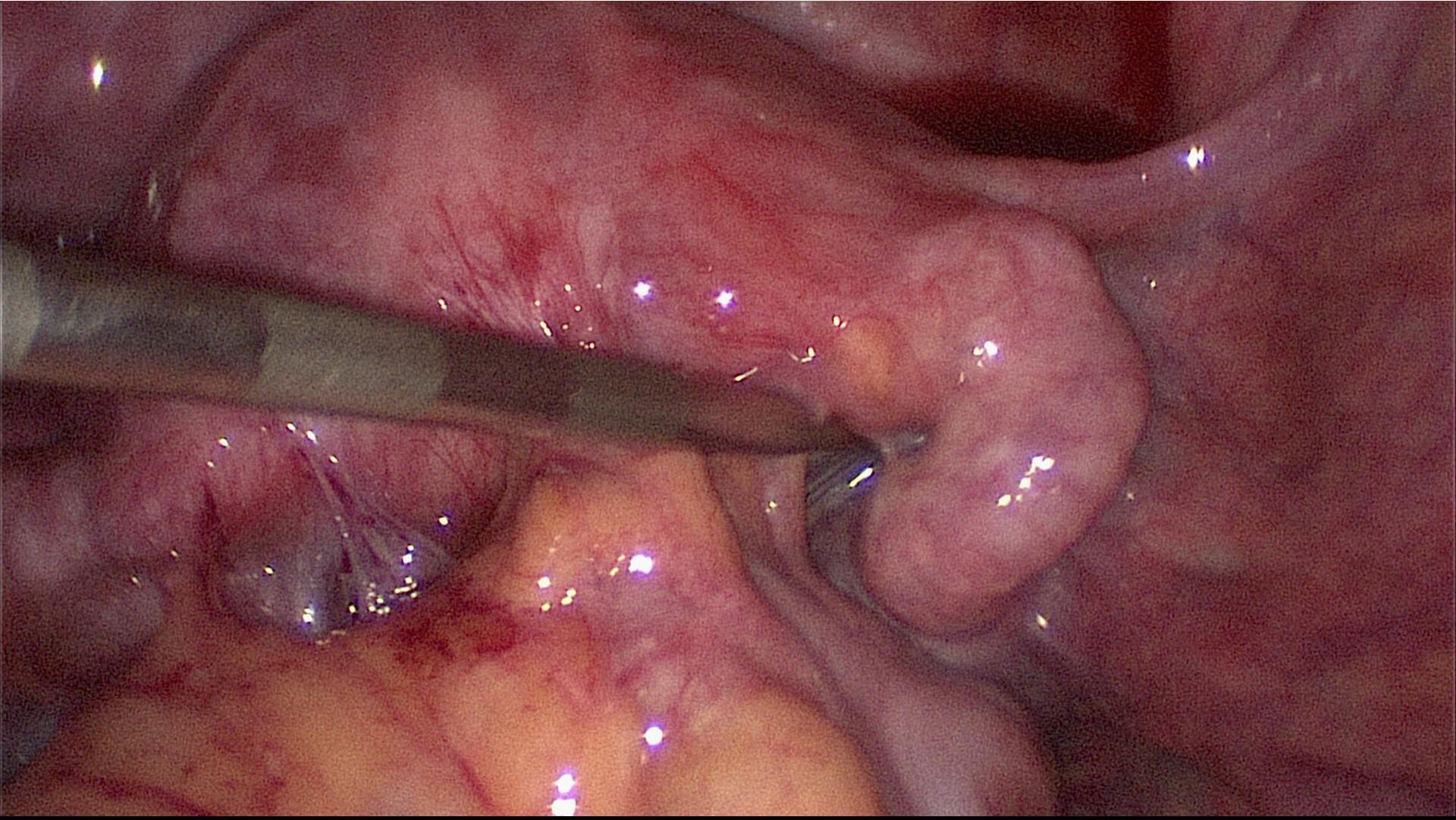
Infection

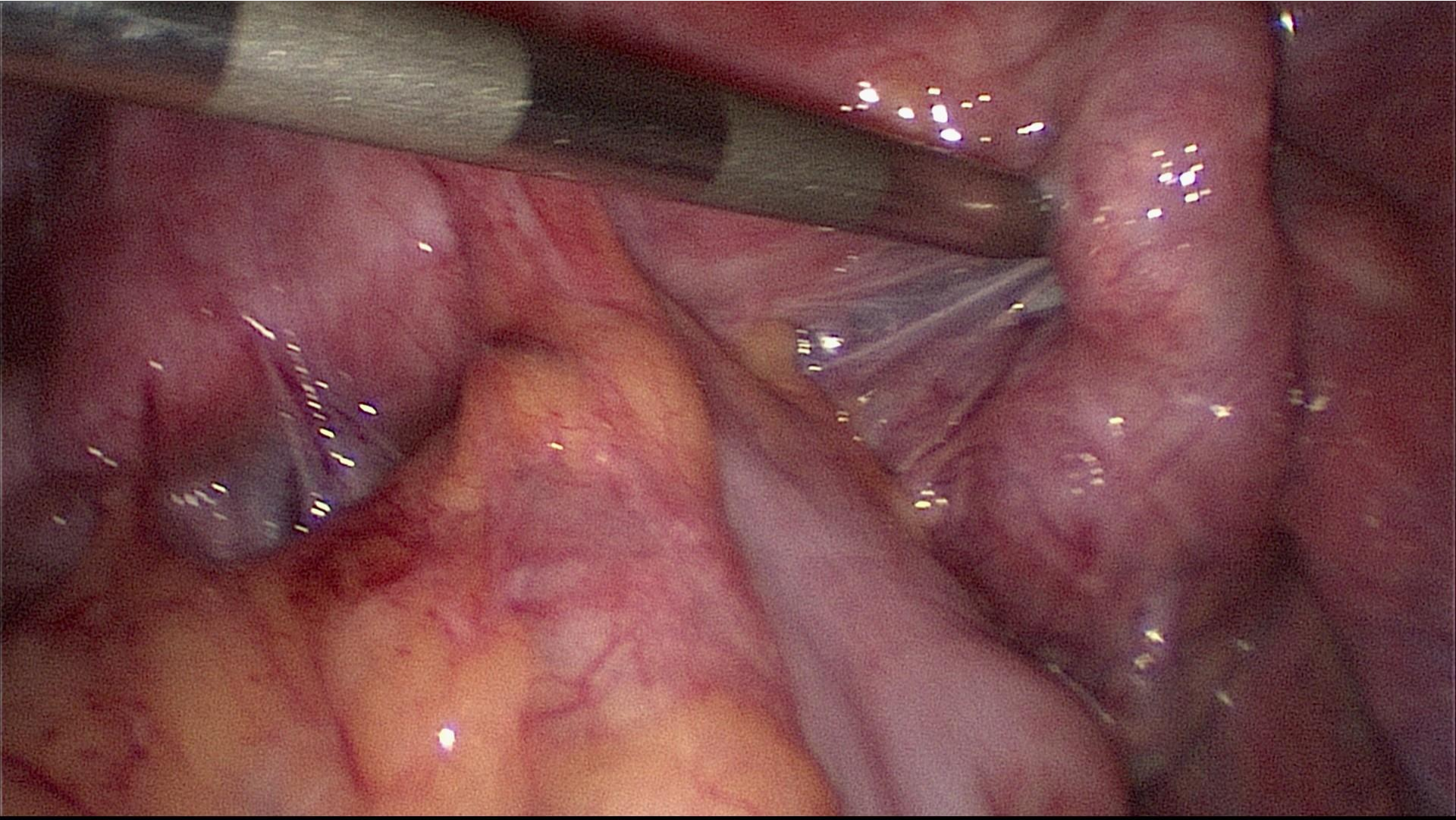
Swelling

Adhesions









Fitz-Hugh-Curtissyndroom

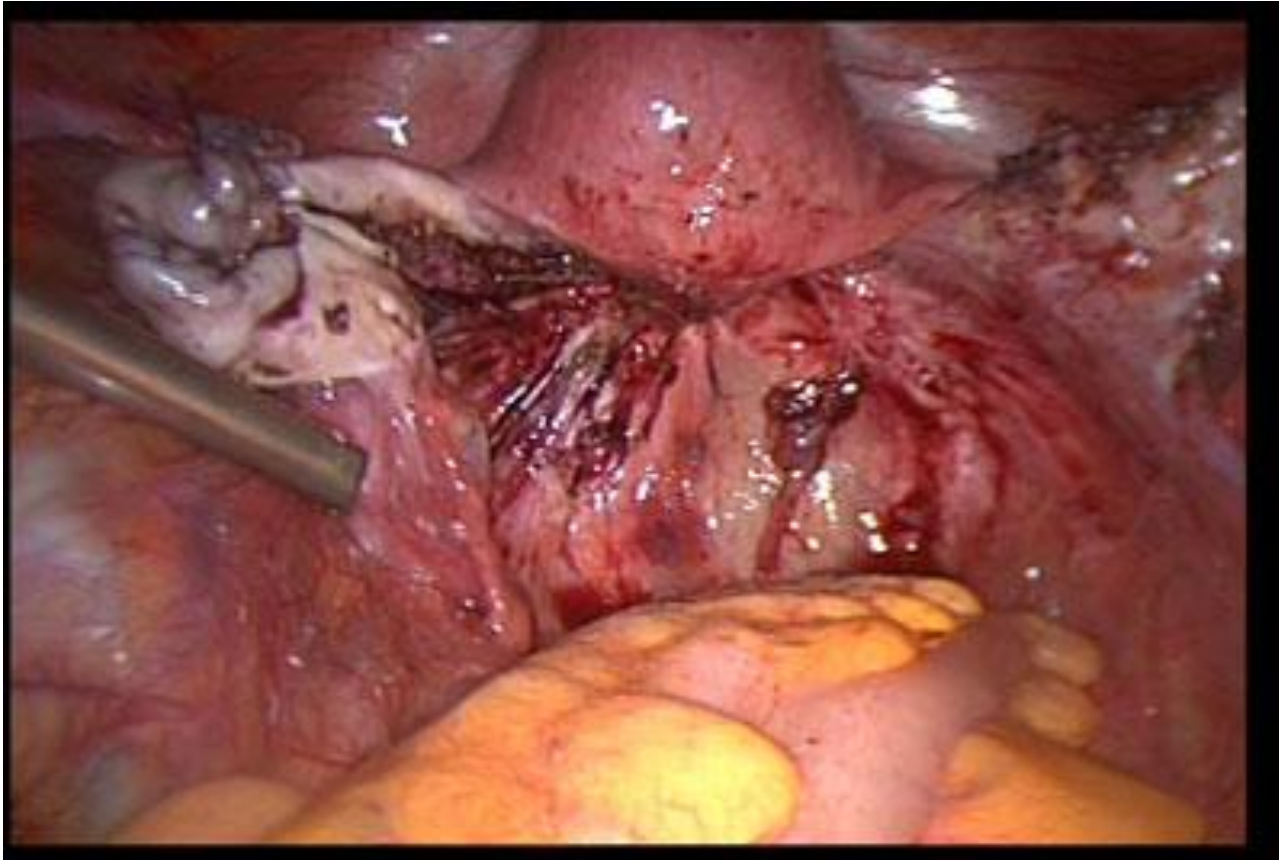


OORZAKEN van fertiliteitproblemen

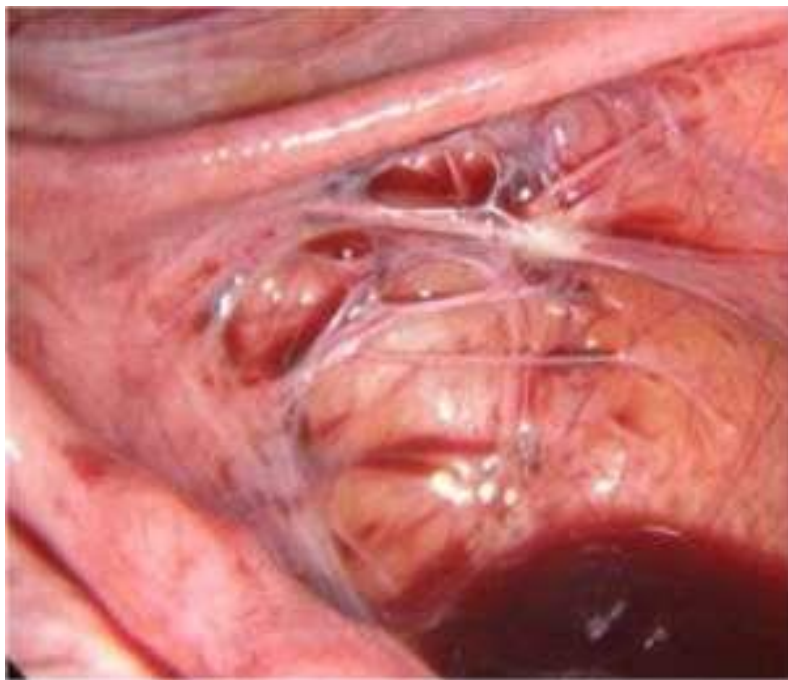
BIJ DE VROUW:

- Leeftijd!
- Cyclusstoornissen (ovulatoire dysfunctie)
- Uterien (myomen, congenitale afwijkingen)
- Tubair (uni- of bilateraal afgesloten)
- **Klein bekken (adhesies, endometriose)**
- Seksuele dysfunctie
- Stress

Endometriose



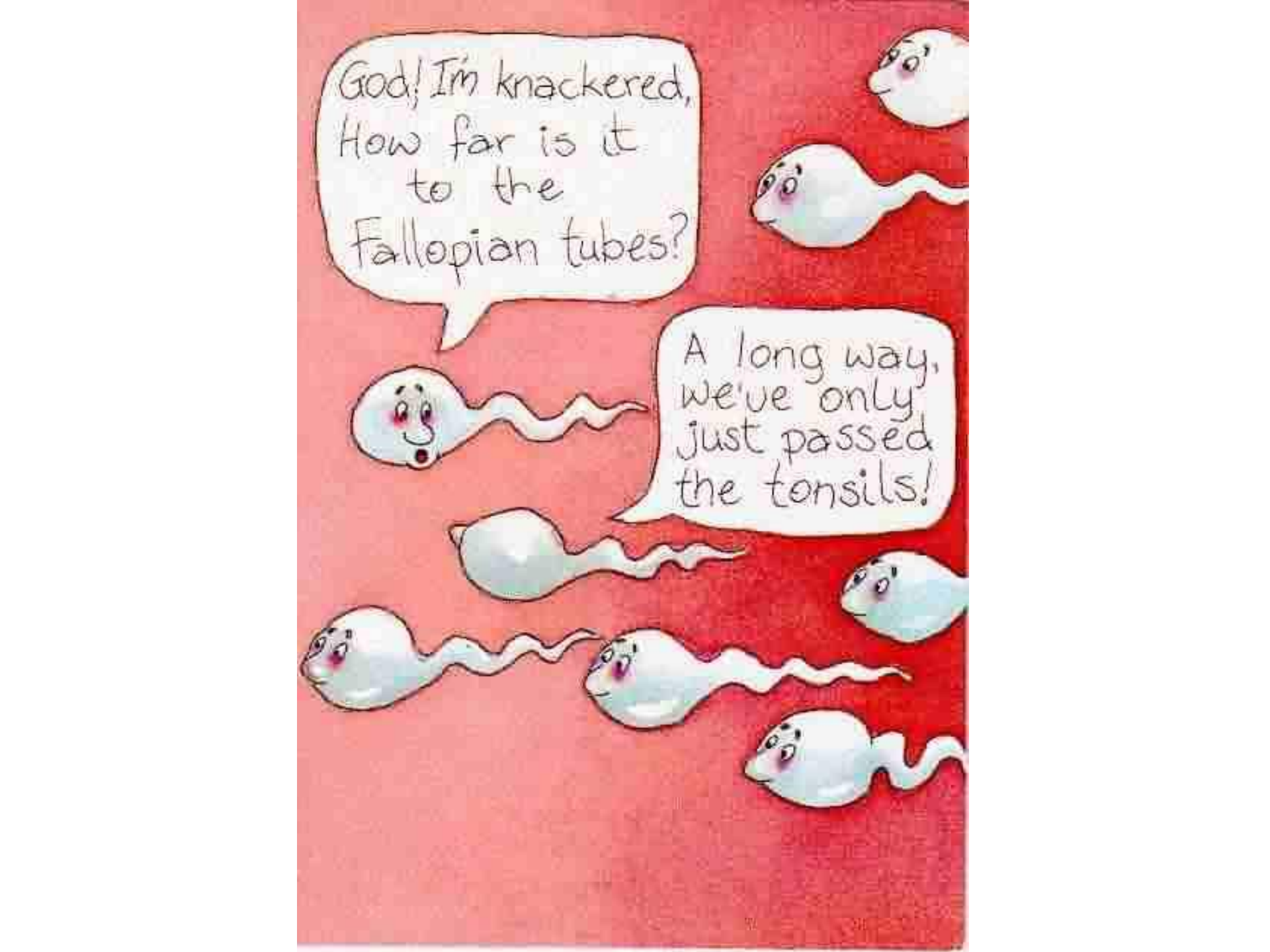
Endometriose



OORZAKEN van fertiliteitproblemen

BIJ DE VROUW:

- Leeftijd!
- Cyclusstoornissen (ovulatoire dysfunctie)
- Uterien (myomen, congenitale afwijkingen)
- Tubair (uni- of bilateraal afgesloten)
- Klein bekken (adhesies, endometriose)
- **Seksuele dysfunctie**
- Stress, piekeren



God! I'm knackered,
How far is it
to the
Fallopian tubes?

A long way,
we've only
just passed
the tonsils!

OORZAKEN van fertiliteitproblemen

BIJ DE VROUW:

- Leeftijd!
- Cyclusstoornissen (ovulatoire dysfunctie)
- Uterien (myomen, congenitale afwijkingen)
- Tubair (uni- of bilateraal afgesloten)
- Klein bekken (adhesies, endometriose)
- Seksuele dysfunctie
- **Stress, piekeren**

OORZAKEN van Fertiliteitproblemen

Normaalwaarden:

Volume: 2-6ml

Concentratie: > 40miljoen/ejaculaat

Beweeglijkheid: 32 % progr. mobiel

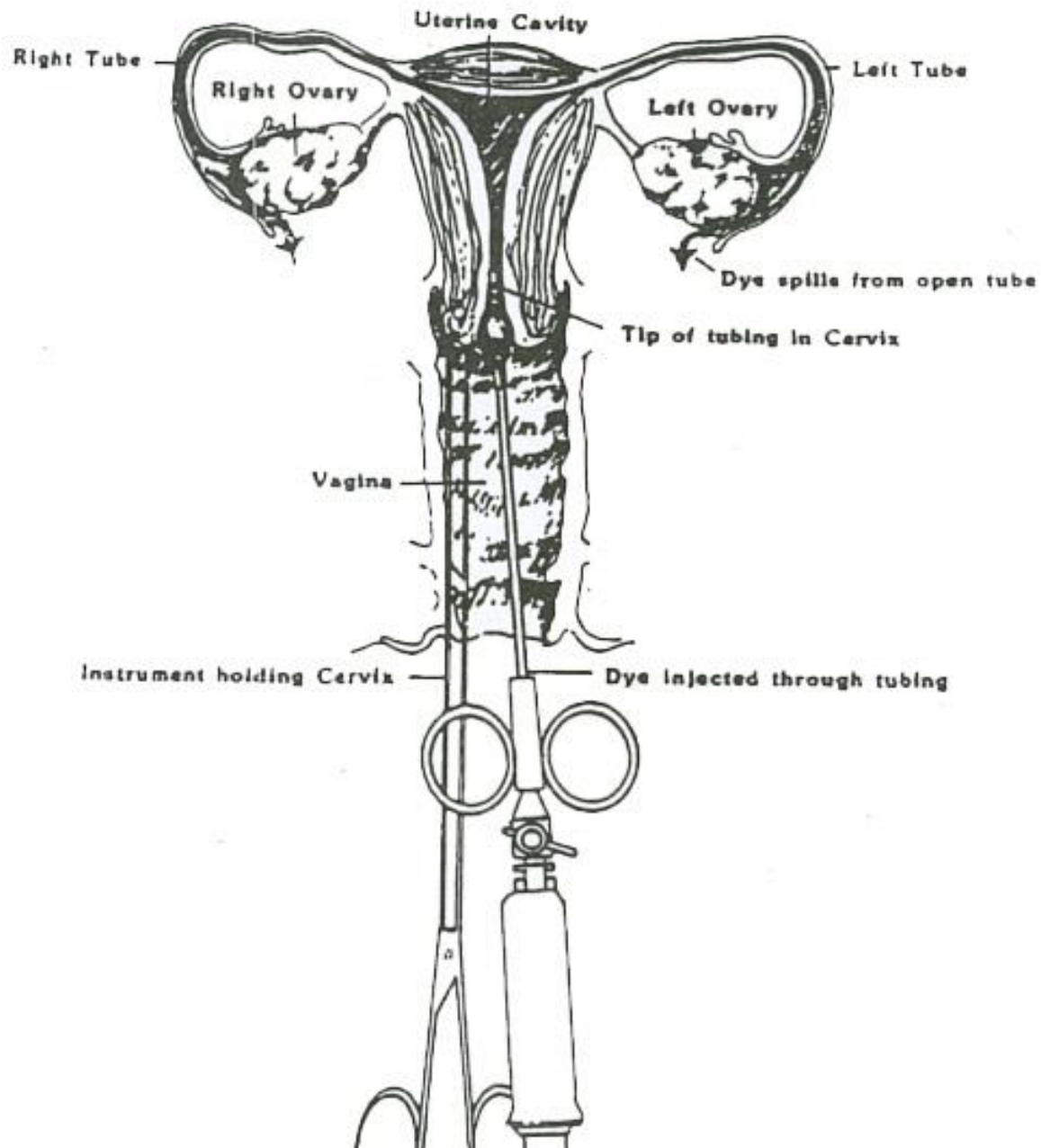
Morfologie: > 4% ideale vormen

BIJ DE MAN

- **Verminderde spermakwaliteit**
- **Azoospermie**
 - **Obstructief : sterilisatie, infectie, afwezige vas deferens**
 - **Non-obstructief: chromosomaal, Sertoli-only**
- **Seksuele dysfunctie**

Fertiliteitsonderzoeken

- **Bij de VROUW:**
 - Anamnese
 - Gynaecologisch onderzoek
 - Echografie: follikelmeting, dikte endometrium
 - Bloed: hormonen (+ AMH), infectieziekten, karyotype
 - Hysterosalpingografie
 - Proefcyclus: cyclusmonitoring
 - » Folliculair: E2 / FSH / LH
 - » Ovulatoir + PCT: LH
 - » Luteaal: P4
 - Zo nodig: laparoscopie / hysteroscopie

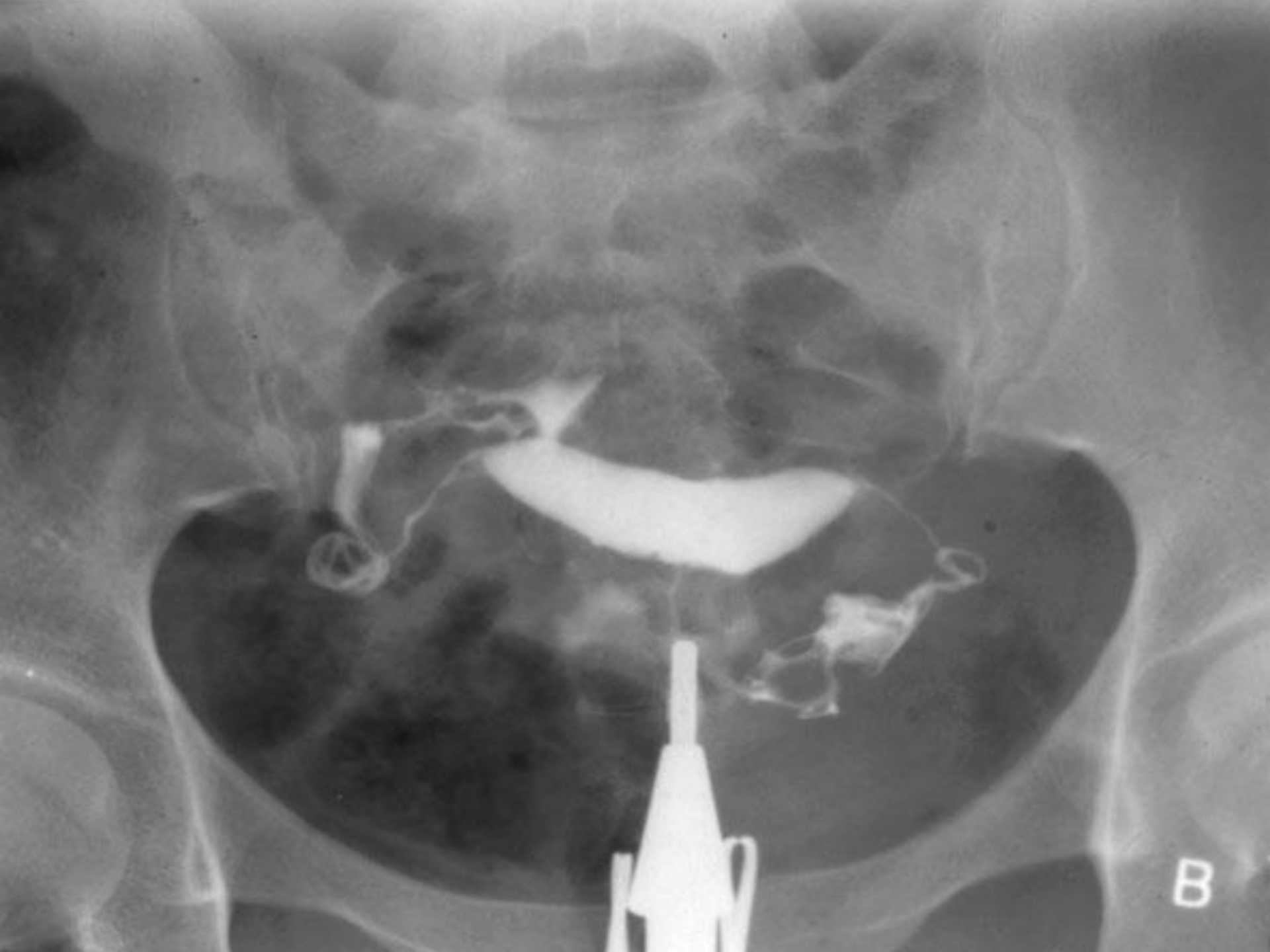




卵管
(右)

卵管水腫
(左)

子宮



B



Hysteroscopie



Hysteroscopie: septum



Fertiliteitsonderzoeken

- **Bij de MAN:**
 - **Bloed: hormonaal, infecties, karyotype, mucoviscidose**
 - **Semen: routine, capacitatie, meerdere technieken**
 - **DNA-fragmentatie in semen**
 - **Gemeten in 5000 – 10000 zc**
 - **Tgv oxidatieve stress**
 - **> 16 %: minder fertilisatie en celdeling**
 - **Klinisch andrologisch onderzoek**
 - **Bijkomende andrologische onderzoeken: echo prostaat, scrotum, testisbiopsie**

THERAPEUTISCHE MOGELIJKHEDEN

Mogelijke behandelingen

- Timed coïtus
 - Intra-uteriene inseminatie (IUI)
 - In-vitro fertilisatie (IVF)
 - Intra-cytoplasmatische sperma-injectie (ICSI)
 - Sperma-donatie
 - Eicel-donatie
 - Embryo-donatie
 - Chirurgie
- In natuurlijke of gestimuleerde cyclus

- **Geassisteerde natuurlijke conceptie:**

Bij (on)regelmatige cyclus:

→ Cyclusmonitoring met timing van de ovulatie (+PCT)
spontane LH-piek of + **Pregnyl 5000 IE**

Monitoring:

* Hormonale dosage (oestradiol, LH, Progesteron)

* Transvaginale echografie: dominante follikel, endometriumdikte

- **Ovulatie-inductie:**

bij oligo- of anovulatie → 1 eicel opwekken

dmv: - **Clomifeencitraat (50 à 150 mg)**

- ovariële drilling (enkel voor PCOS)

- **In combinatie met TI of IUI**

A1

CAL X 10 MM

58 db
TGT 5
DEPTH
59 MM
POWER
312
FPS
22
REJECT
1
EDGE
2
GREY
5
SMOOTH
F 1
ALPHA



*
NAME _
ID

- **Folliculaire stimulatie:**

1 à 2 eicellen opwekken met gonadotrofines (75 IE urin of 50 IE recomb)

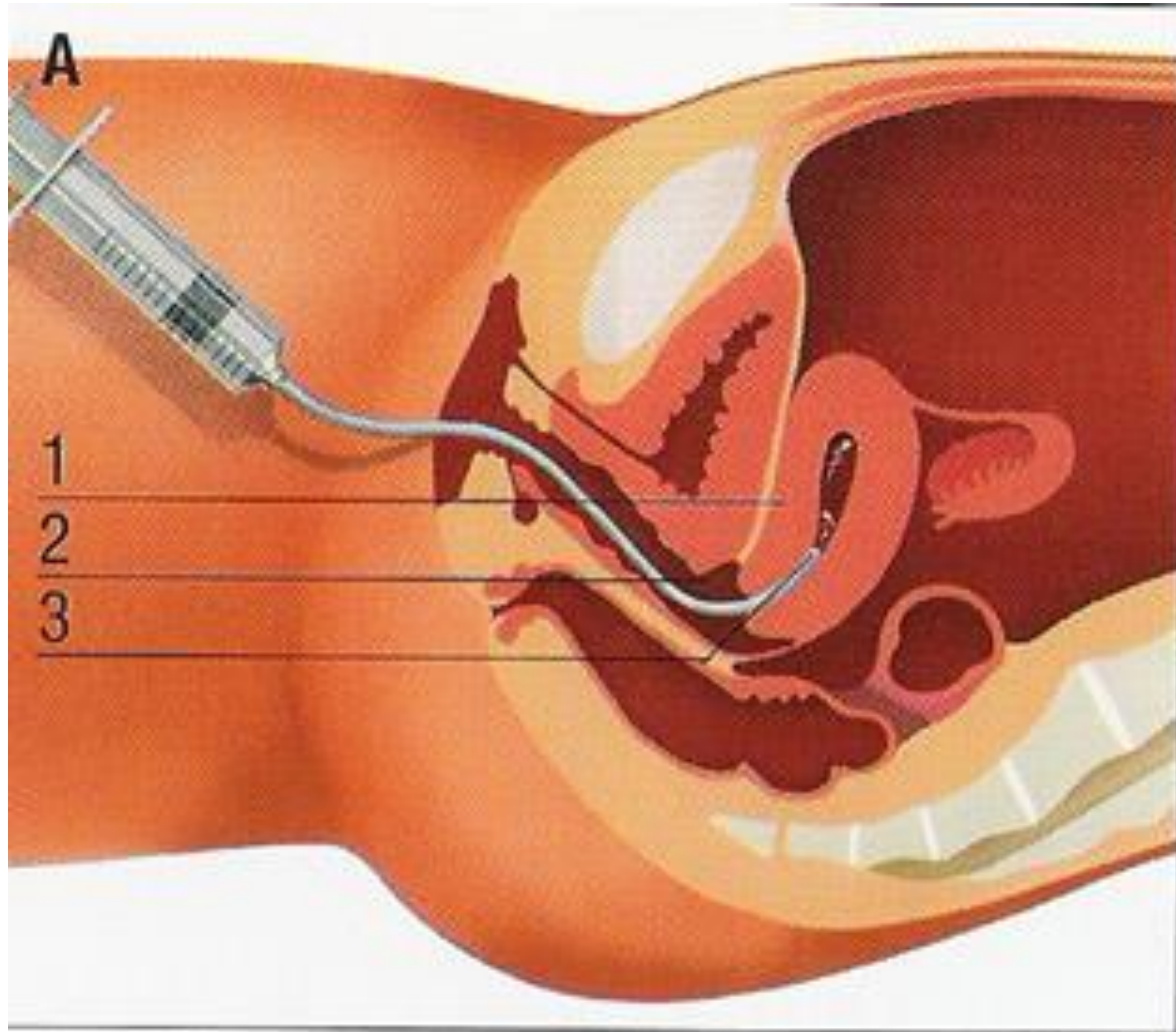
→ Cyclusmonitoring met timing van de ovulatie +- pregnyl

- **Intra-uteriene inseminatie (IUI):**

- Bij slechte spermakwaliteit
- Bij slechte post-coïtale test
- Minstens 1 doorgankelijke tuba

= het sperma wordt “gewassen” → ↗ ↗ beweeglijkheid en concentratie → voorbij de cervix in de uterus ingespoten

Intra-uteriene inseminaties



THERAPEUTISCHE MOGELIJKHEDEN

CHIRURGIE

Vrouw:

Tubaire heelkunde /microchirurgie (cave EUG!)

Endoscopische behandelingen:

laparoscopie

hysteroscopie

Man:

varicocelelectomie

refertilisatie

testisbiopt

In-vitro fertilisatie (IVF)

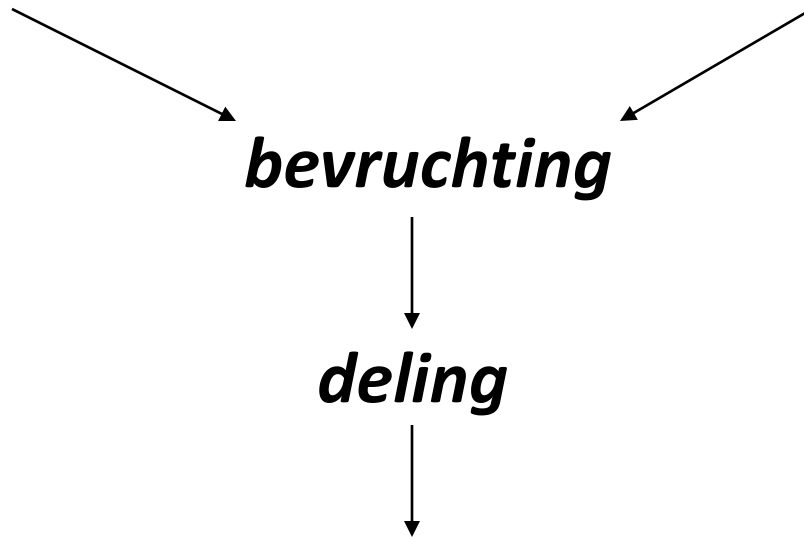
Opzuigen van eicellen

zaadcellen

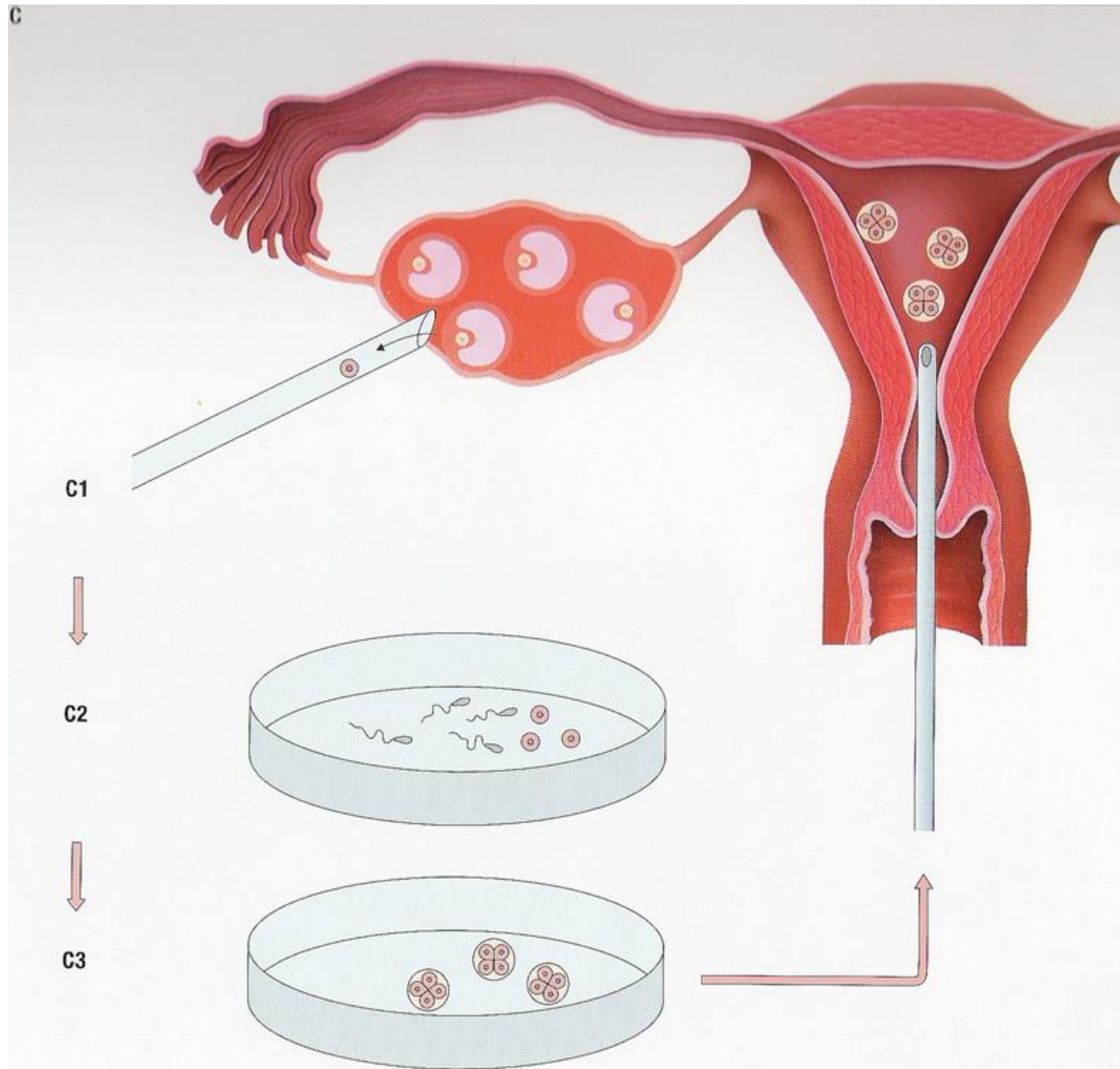
bevruchting

deling

intra-uterien terugplaatsing



IVF



In-vitro fertilisatie

INDICATIES

- **Ontoereikende spermakwaliteit voor IUI**
- **Bilaterale tubaire blokkage (Chlamydia, sterilisatie, bilateraal verwijderde tubae)**
- **Tube-peritoneale factor: adhesies, ernstige endometriose**
- **Na 6-tal IUI (spont/met FSH)**

IVF-verloop

- 1) Hypofysaire onderdrukking: **GnRH-agonist of -antagonist**
- 2) Gecontroleerde ovariële hyperstimulatie:
uFSH of rFSH → 10-tal eicellen
echografische en hormonale monitoring
- 3) **Follikelaspiratie onder echografie**
(onder plaatselijke verdoving)
- 4) **Fertilisatie en embryodeling**
- 5) **Embryotransfert (lut. ondersteuning progesteron)**



1960
menotropines
clomifteen citraat

1986
highly purified
menotropines

1996
recombinant
FSH

2002
langwerkend
recombinant
FSH

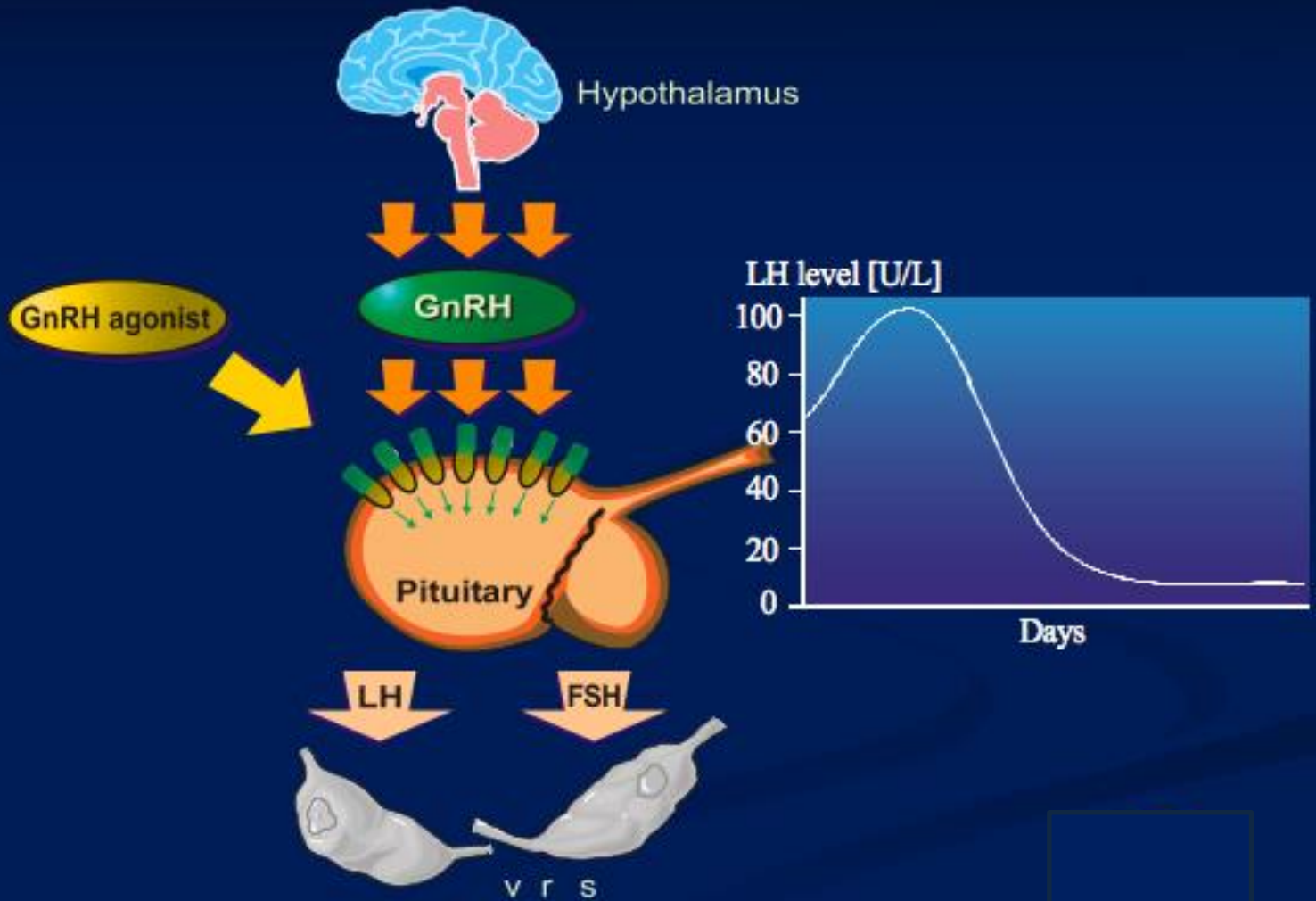
geen hypofysaire
onderdrukking

1980
GnRH agonist

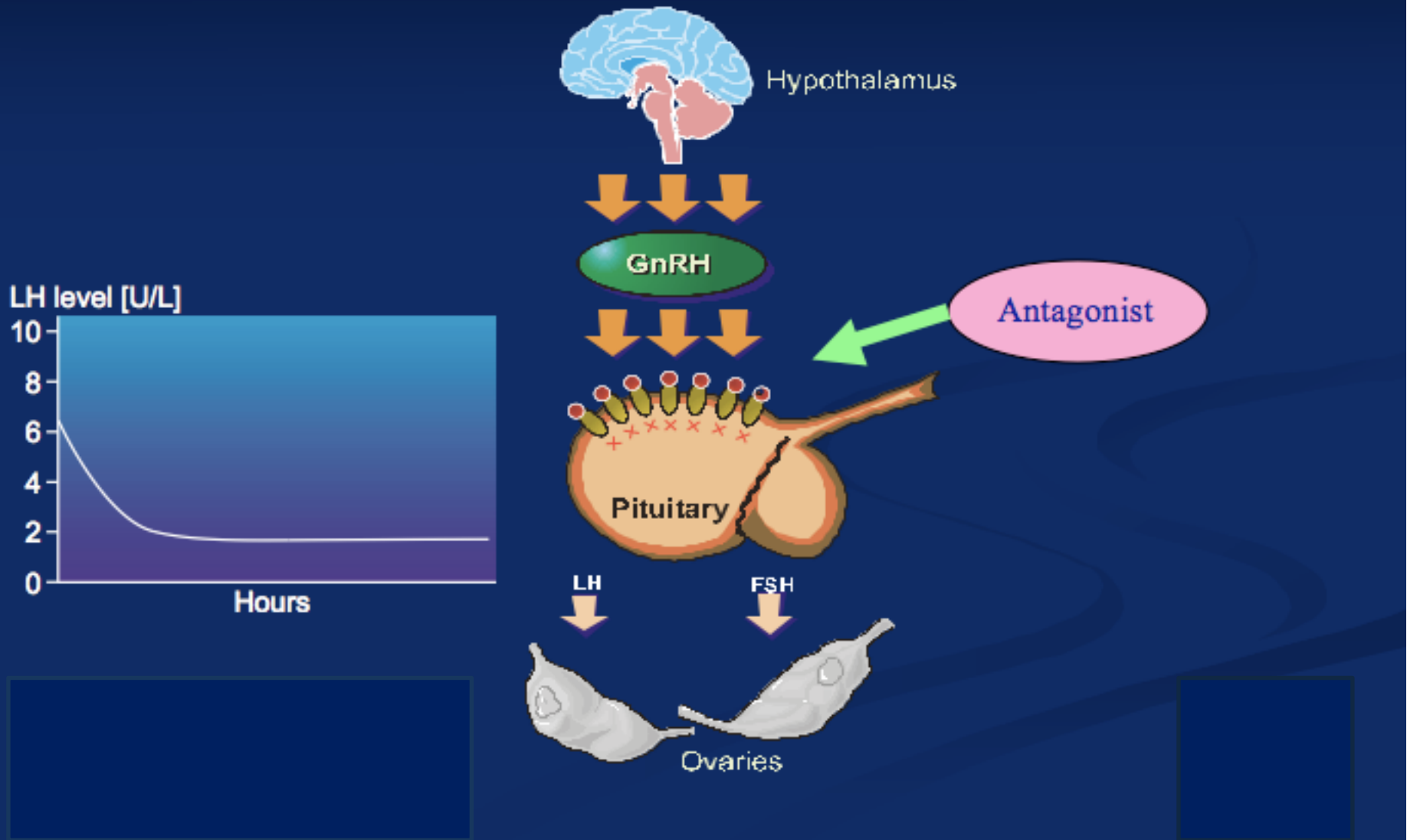
1999
GnRH antagonist



GnRH agonist



GnRH-antagonist



Gonadotrofines

Menotropines

- sinds 1962
- gelijke FSH en LH activiteit
- neveneffecten: overgevoeligheid, gastro-intestinale symptomen, pijn/irritatie bij injectie, veralgemeene rash, tachycardie, dyspnoe, tachypnoe
- bv Pergonal° (Serono), Humegon° (Organon)

Gonadotrofines

Highly purified menotropins

1:1 FSH en LH

95% zuiverheid van urinaire eiwitten

Menopur^o (Ferring)

- 75IE/ampoule IM of SC

- 600 en 1200 IE: gebruiksvriendelijker

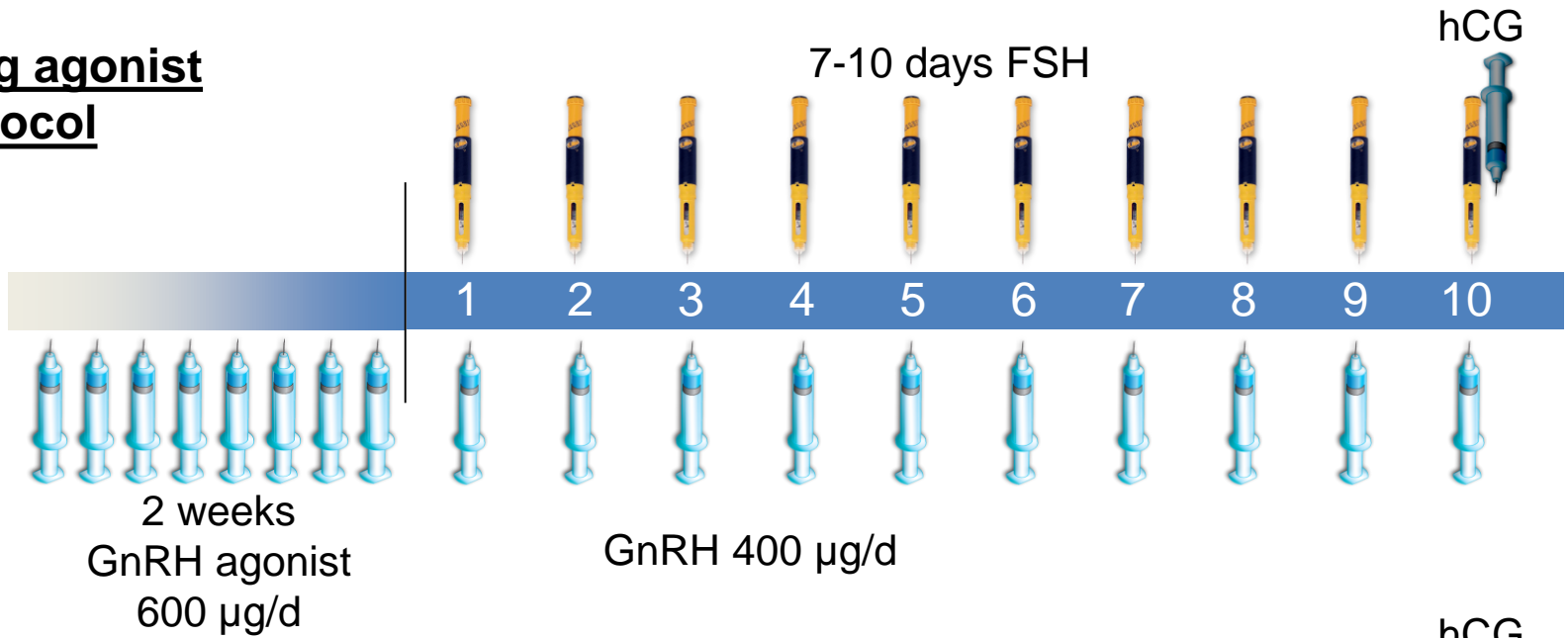
Gonadotrofines

recombinante gonadotrofines

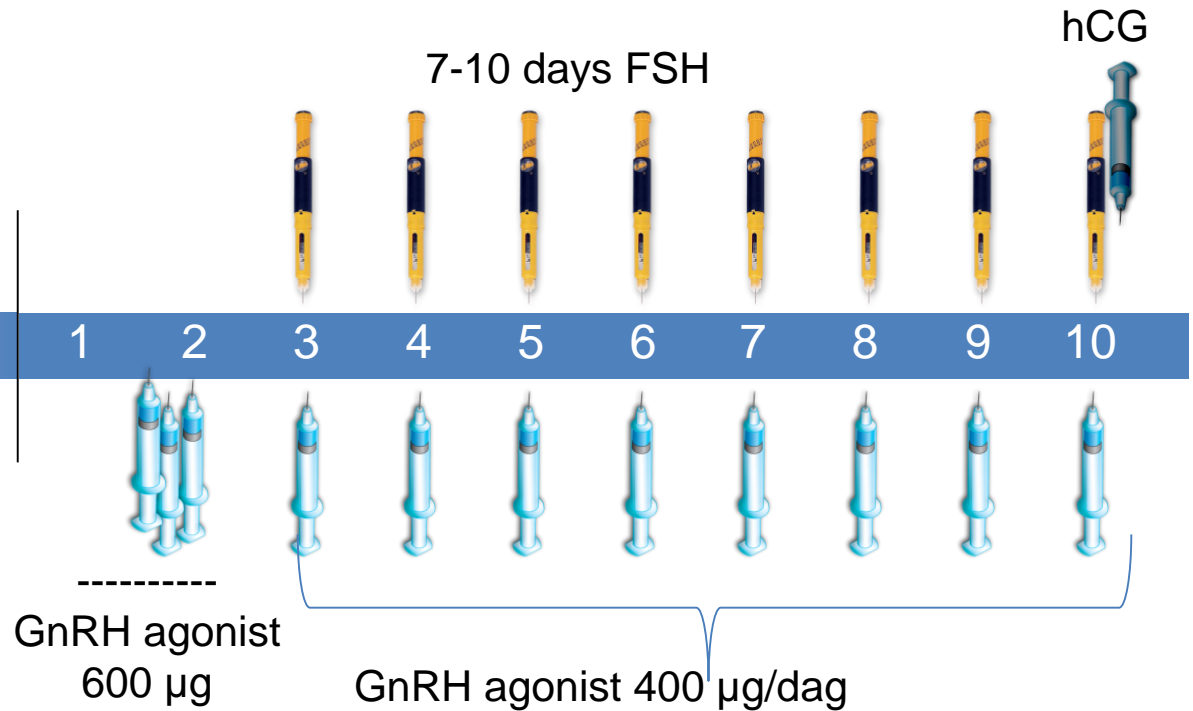
- **follitropin- α : Gonal-F^o** (Merck-Serono)
- Eerste heterodimeer glycoproteine en recombinant humaan FSH (rhFSH)
- met recombinante DNA technologie

- **follitropin- β : Puregon^o** (MSD)
- Pen per 12,5 IE moduleerbaar

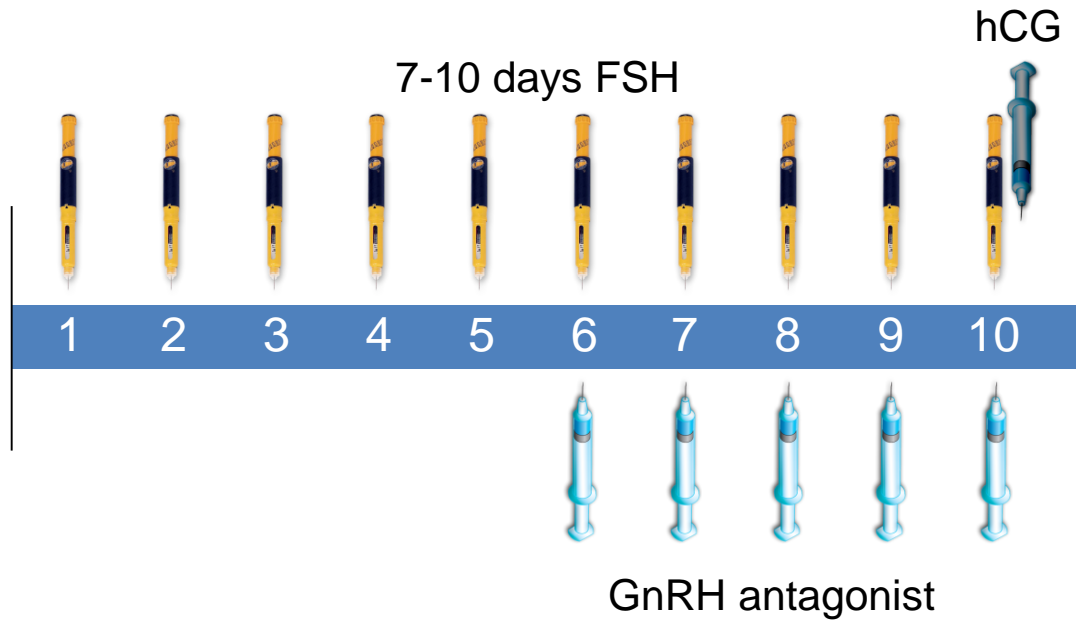
Lang agonist protocol



Kort agonist protocol



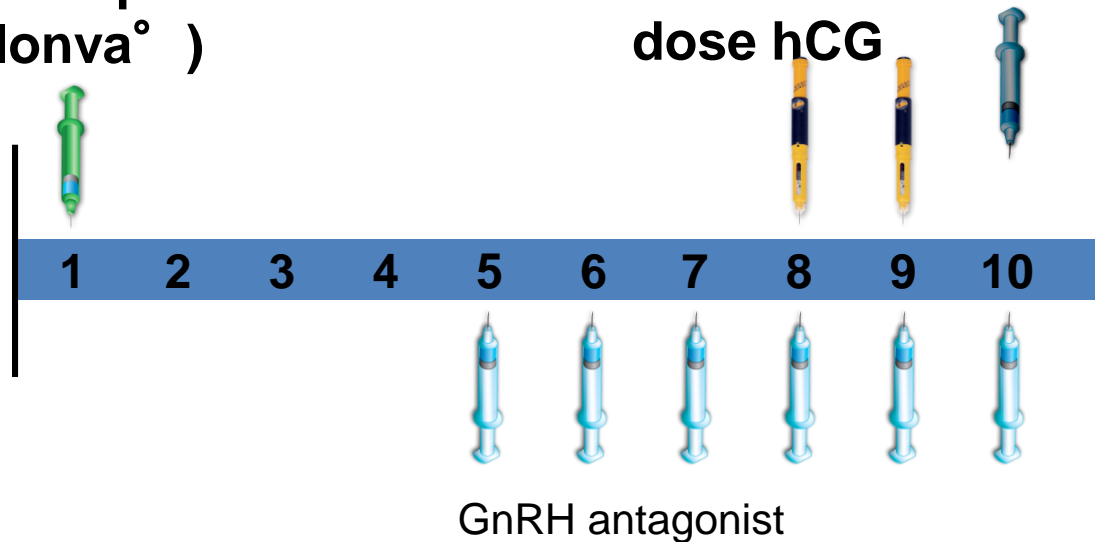
**RecFSH /
Antagonist-protocol**



**Langwerkend
recFSH /antagonist**

**Corifollitropin alfa
(Elonva^o)**

**FSH or low
dose hCG**



Waar haalt de patiënt de medicatie?

ZH-APOTHEEK

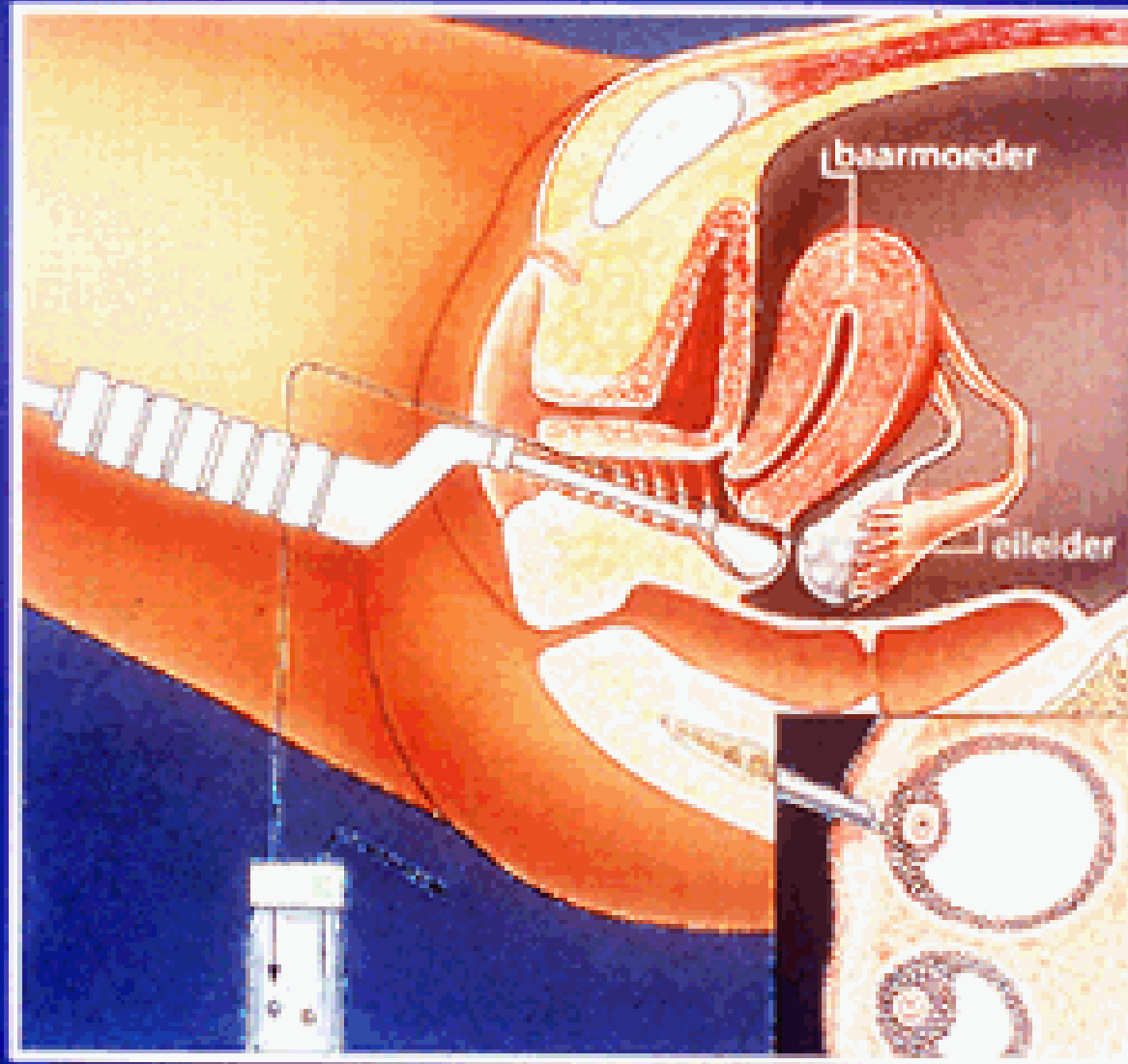
- Alle gonadotrofines
- Pregnyl
- Agonisten
- Antagonisten

- MITS in bezit van bijlage
 - A2 (non-IVF)
 - B2 (IVF/ICSI)

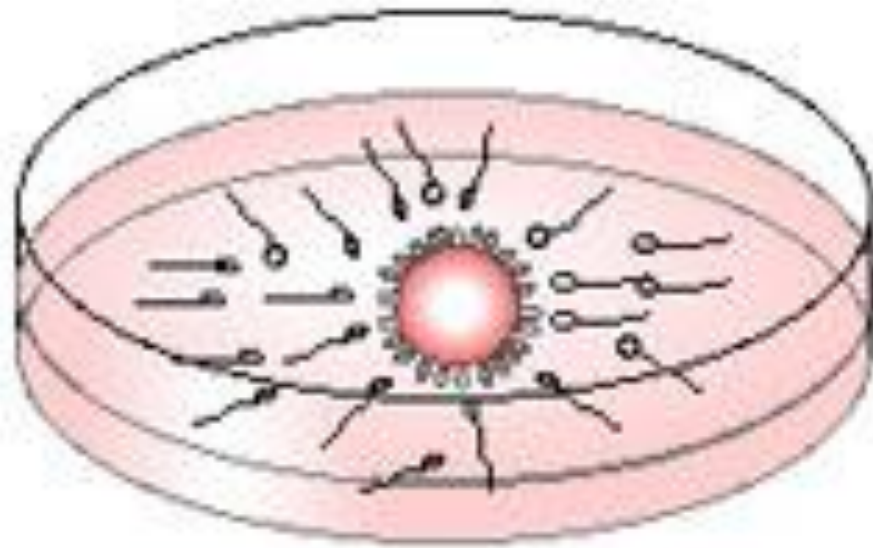
OFFICINA

- Overige (OAC, Progesteron)

Eicelpunctie



In vitro - fertilisatie



Intra-cytoplasmatische sperma-injectie (ICSI)

1 zaadcel wordt opgezogen in een glazen pipette

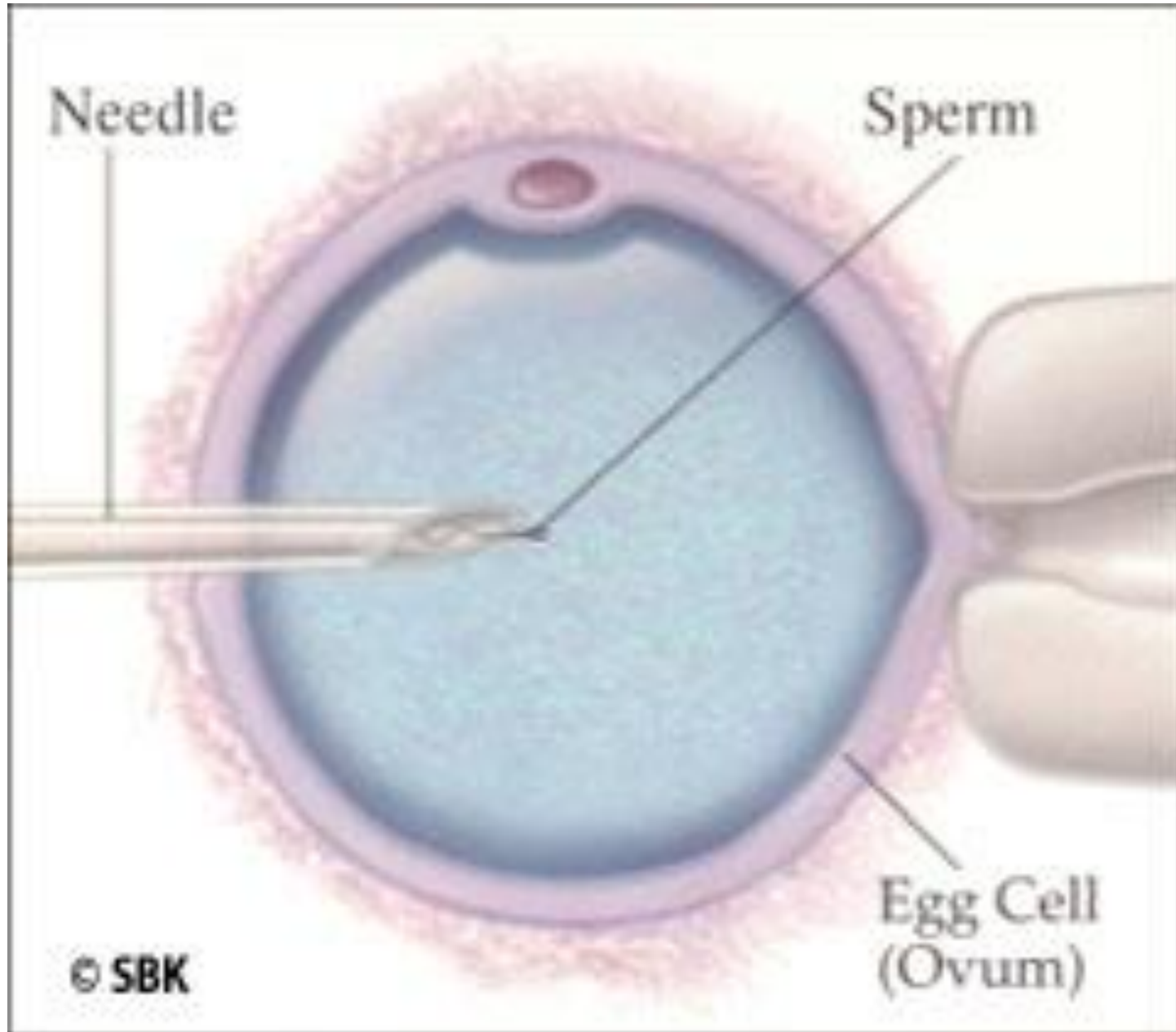


Doorheen het buitenste membraan van de eicel



In cytoplasma van de eicel (= micromanipulatie)

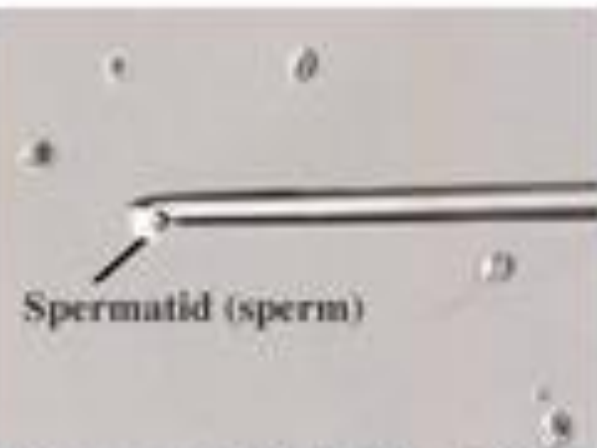
I.C.S.I.



Intra-cytoplasmatische sperma-injectie (ICSI)

- **Bij zeer ernstig afwijkend sperma (extreem weinig of onbeweeglijk)**
- **Bij obstructieve azoospermie → zaadcellen rechtstreeks uit testis (TESE)**
- **Indien geen bevruchting met IVF**
- **Indien mogelijk heeft IVF de voorkeur omwille van de natuurlijke selectie!**

I.C.S.I.



Sperm aspirated into pipette

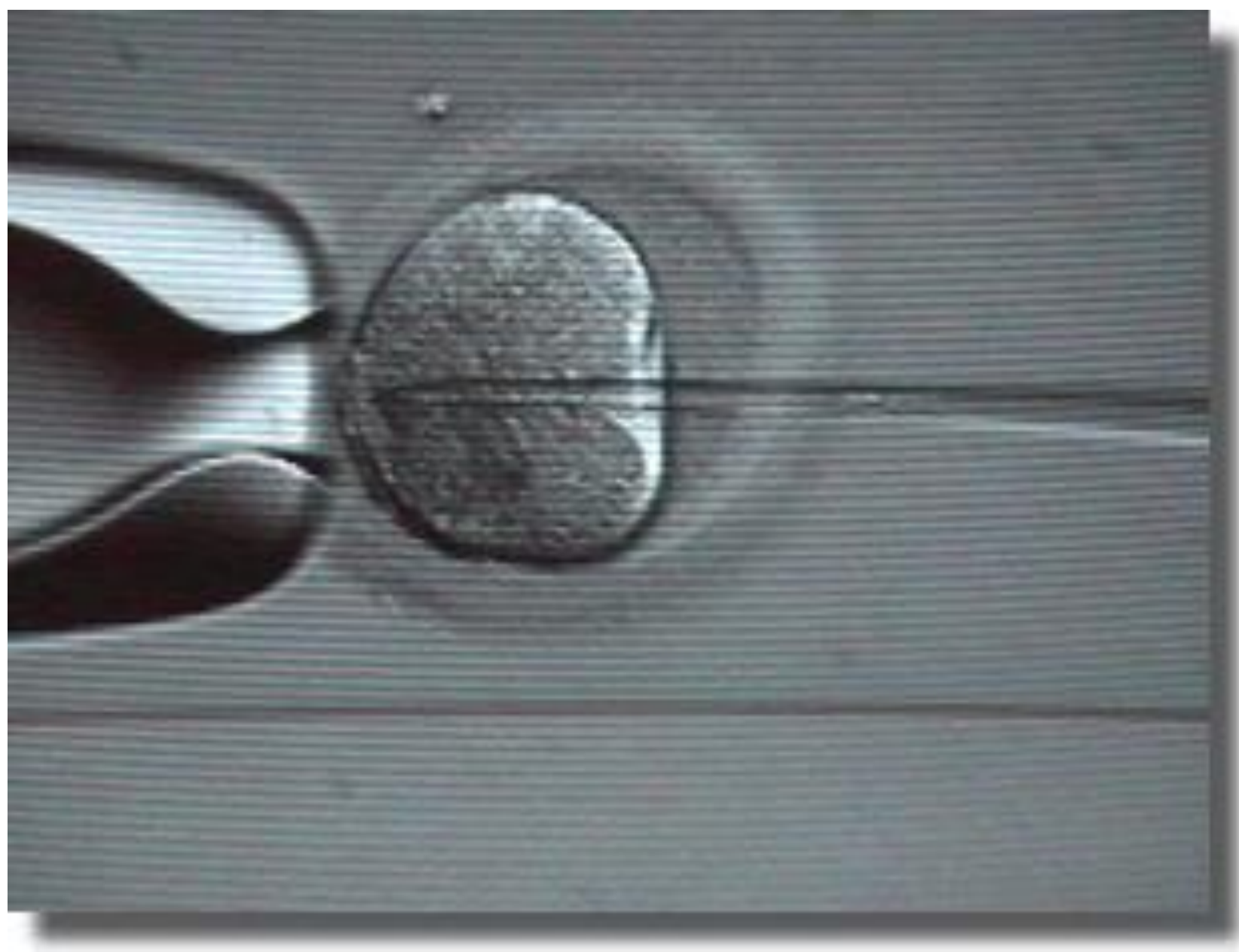


Sperm inserted into ooplasm

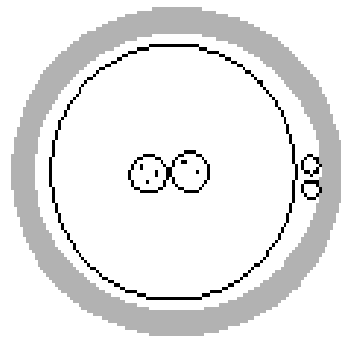


Sperm expelled into ooplasm

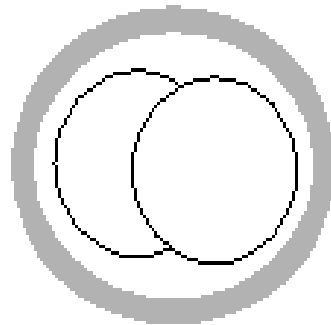




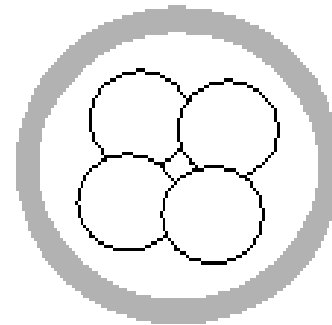
Embryo Development Prior to Transcervical Embryo Transfer (IVF-ET)



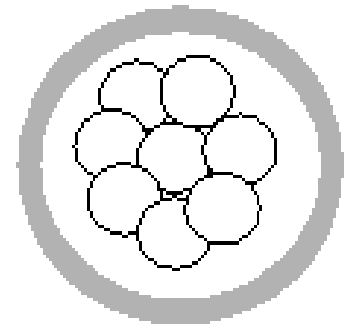
Pronuclear Stage
1 day after retrieval



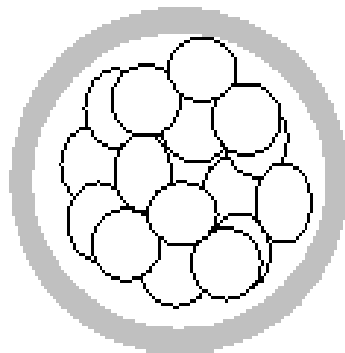
2-Cell Stage
1.5 days after retrieval



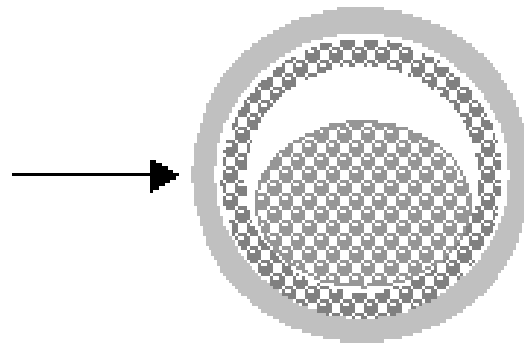
4-Cell Stage
2 days after retrieval



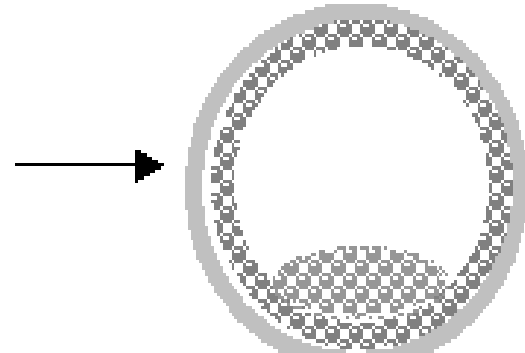
8-Cell stage
3 days after retrieval



Morula
4 days after retrieval

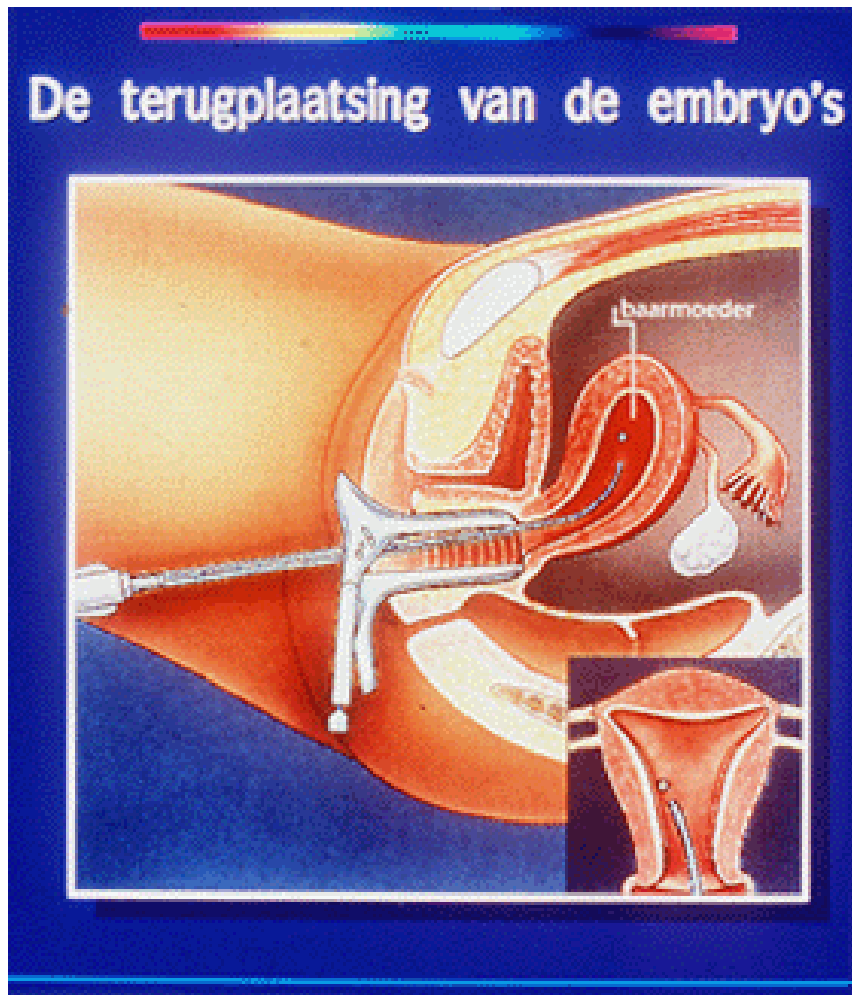


Early Blastocyst
5 days after retrieval



Expanded Blastocyst
5.5 to 6 days after retrieval

Embryotransfert



- Riziv-poging en leeftijd bepaalt hoeveel embryo's worden getransfereerd
- Op dag 2, 3 of 5

AANTAL TE TRANSFEREREN EMBRYO'S

- **A. Verse transfers (KB 04.06.2003)**

- ≤ 35 jaar
 - 1^e poging 1 embryo
 - 2^e poging 1 embryo of ev. 2 indien slechte kwaliteit
 - 3^e poging maximaal 2 embryo's
- 36 – 39 jaar
 - 1^e poging maximaal 2 embryo's
 - 2^e poging maximaal 2 embryo's
 - 3^e tot 6^e poging maximaal 3 embryo's
- (40-42j)
- ≥40j < 43j geen maximaal aantal embryo's bepaald

- **B. Cryotransfers (van embryo's ingevroren van pick ups na 01.07.2003) (KB 04.06.2003)**

- ≤ 35 jaar maximaal 2 embryo's
- 36-39 jaar
 - 1^e en 2^e poging maximaal 2 embryo's
 - 3^e tot 6^e poging maximaal 3 embryo's
- (40-42j)
- ≥40j < 43j geen maximaal aantal embryo's bepaald

- **C. Gemengde transfers (= vers + cryo)**

- Te beschouwen als verse transfers

Luteale ondersteuning

- Noodzakelijk bij gestimuleerde cyclus (IVF/ICSI) wegens verkorte luteale fase
- Natuurlijk gemicroniseerd progesteron
 - Utrogestan 3 x 200 mg vaginaal
 - Crinone 1 x daags
- Pregnyl 3 x 1500 IE (om de 3 dagen)
- Tot zwangerschapstest; bij zws tot 9 weken

Resultaten IVF /ICSI

- **Tot 35 % kans op zwangerschap per cyclus**
- **De slaagkansen h.a.v. embryokwaliteit, endometrium, mentale rust?,...**
- **Overtollige embryo's kunnen worden bewaard in vloeibare stikstof (cryopreservatie) max 10 j.**
- **Cryo-embryo's kunnen later worden opgenomen door het koppel, met dezelfde slaagkansen als "verse" embryo's (80 % overleving na ontdooiing).**

Praktisch

- Cyclusmonitoring / werkverzuim
- Aanleren zelfmedicatie / wijkverpleegster
- Intake / counseling
- Toestemmingsformulieren /wetenschappelijk oz
- Patiëntenbegeleiding
- Psycholoog
- Ethiek (staffbespreking en/of ethische comissie)
- Brochure

Mogelijke complicaties van fertiliteitsbehandelingen

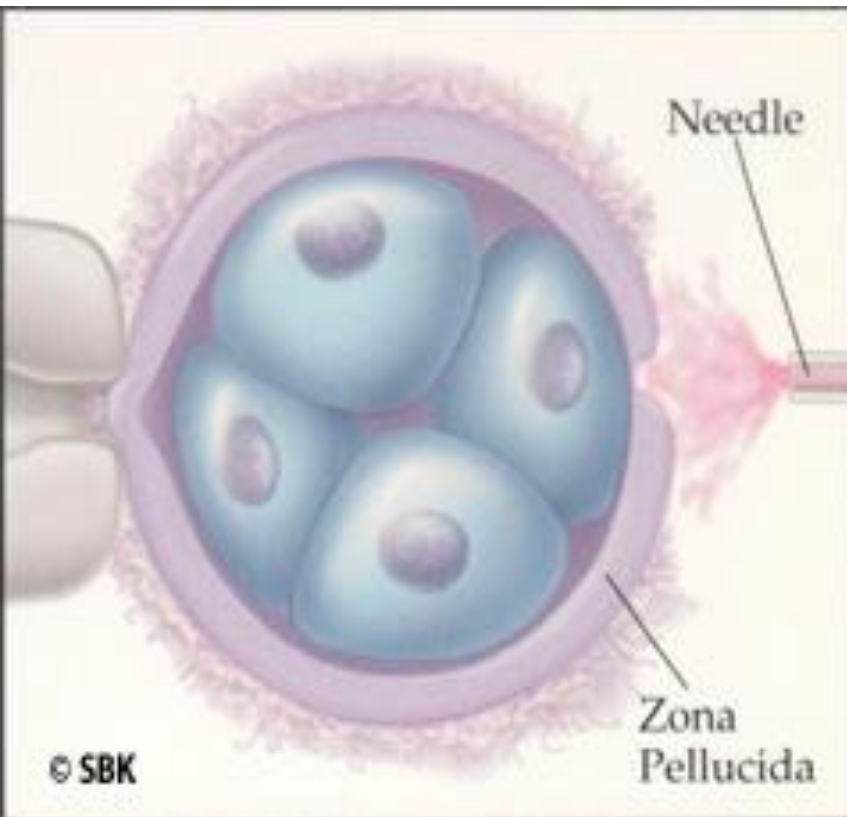
- Ovariële cyste-vorming
- Spontane LH-piek: bij IVF wordt dit opgevangen door GnRH-agonisten en -antagonisten
- Meerlingzwangerschappen
- Ovarieel hyperstimulatie syndroom (OHSS)

OHSS-preventie

- Veroorzaakt door hCG (Pregnyl of zws)
- Meestal bij > 15 follikels en > 4000 pg/ml E2
- PCOS hoger risico (hoge LH en multipеле follikels)

- Rec FSH + Antagonist,
- Ovulatietrigger met 200 mg agonist ipv Pregnyl
- Transfert D5 na evaluatie
- Eventueel alle embryo's invriezen

Assisted hatching



- Met laser wordt een kleine opening gemaakt in het buitenste kapsel van het embryo
- Om de innesteling te vermakkelijken (?)
- Bij herhaald implantatiefalen (IVF of ICSI) ondanks goede embryokwaliteit
- Beperkt risico op monozygote tweeling

Embryogluue

- = Hyaluronzuur (synthetisch)
- Embryo's worden er in gedompeld vóór transfert
- Mogelijk betere innesteling

Preimplantatie genetische diagnostiek (PGD)

- Indien één van de partners drager is van een erfelijke en opspoorbare aandoening (FISH en PCR)
- Mucoviscidose, translokatie, hemofilie, mongolisme
- 1 of 2 blastomeren van het embryo worden gebiopsieerd op dag 3 na fertilisatie en genetisch onderzocht
- Enkel de niet-aangetaste embryo's worden teruggeplaatst op dag 5
- Geen garantie op een gezond kind (ivm mozaïcisme)

Preimplantatie genetische diagnostiek (PGD)



Dé toekomst: Preïmplantatie genetische screening (PGS) door micro-arrays

- Vroeger beperkte screening (chr 7, 8, 13, 18, 21, 22, X, Y) en hoge kans op mozaïcisme
- Recent compleet chromosomale mapping (hele genoom!) dmv comparative genome hybridisation (microarray CGH)
- Liefst op blastocyst-stadium (minder mozaïcisme)
- Bij recidiverende miskramen en herhaald implantatiefalen ondanks “mooie” embryo’s

Kunstmatige inseminatie met donorsperma (KID)

- Bij afwezigheid van zaadcellen (bvb genetische afwijking)
- Bij mannelijke dragerschap van een ernstige erfelijke aandoening
- Voor lesbische koppels of alleenstaande vrouwen
- Donors worden gescreend (anamnese, bloedgroep, infecties, CF, karyotype)
- Matching: uitwendige kenmerken, bloedgroep
- Tot nu toe op anonieme basis!

Eiceldonatie

- Bij afwezigheid van eicellen (bvb genetische afwijking, of menopauze praecox)
- Bij vrouwelijke dragerschap van een ernstige erfelijke aandoening
- Doneuzes worden gescreend
- Doneuzes moeten een follikelaspiratie ondergaan
- Matching: ras, bloedgroep, (uitwendige kenmerken)
- Anonimiteit
- Lange wachtlijst (tenzij zelf aangebrachte doneuze
→ kruisdonatie)
- Verse ET: cyclus van doneuze en accepteuze worden op elkaar afgestemd
- Cryo ET: in spontane of gesimuleerde cyclus (Progynova en Utrogestan)

Embryodonatie

- Bij menopauze praecox
- Bij dragerschap van een ernstige erfelijke aandoening bij beide partners
- Matching: uitwendige kenmerken, bloedgroep
- Anonimiteit
- Lange wachtlijst
- In gesimuleerde cyclus

Draagmoederschap

- Uiterst zeldzaam
- Geen wettelijke bepalingen
- Grondige psychologische screening
- Blijft risicovolle procedure voor beide partijen

FERTILITEITSPRESERVATIE

Nieuwe problematiek

- Betere lange termijn overleving na kanker
 - Gonadotoxisch effect van chemo en RT op de ovaria
→ POF
 - Kinderwens na kankerbehandeling
- Oplossingen zoeken om vruchtbaarheid te
preserveren bij de nog relatief jonge vrouwen
- Maatregelen nemen vóór de start van de
behandeling

Gonadotoxisch effect van chemo

- Hangt af van:
 - Leeftijd van chemo: minder kans op POF bij jongere patiënten
 - Aard van de chemo :
 - alkylerende cytostatica :cisplatinum, cyclofosfamide, chloorambucil, mustine, melphalan, busulfan, nitrosurea (! Hodgkin en BMT)
 - Procarbazine, cytosine, arabinoside

Gonadotoxisch effect van Radiotherapie

Hangt af van:

- **Bestraalde regio:** pelvis , abdomen, Total Body Irradiation
 - **Leeftijd:** hoe jonger, hoe minder effect op de primordiale eicellen
*! Effect op de uteriene functie is schadelijker op jongere leeftijd:
meer implantatiefalen, miskramen, intra-uteriene groeiretardatie*
 - **Dosis:** Ovariële voorraad aan primordiale eicellen $\frac{1}{2}$ vanaf 2GY, definitief beschadigd vanaf 6 GY
 - TBI (zoals vóór BMT)
 - Combinatie abdominale RT + alkylerende CT
- bijna 100 % onvruchtbaarheid

Oplossing:

- Ovariële transpositie vóór pelviene RT (probleem voor latere OPU)
- Ovarian “shield”

Mogelijkheden van FP

- **Embryo-vitrificatie:**
 - postpuberteit, partner nodig,
 - IVF noodzakelijk dus ca-R/ moet uitgesteld worden
 - Cave E2 receptor +borsttumoren (→ aromatase inhibitoren ?)
- **Oöcyt-vitrificatie (mature)**
 - geen partner nodig
 - moet postpuberaal zijn
 - ook uitstel ca R/
- **Ovarieel weefsel transplantatie:**
 - enige optie bij prepuberale meisjes (vanaf 6 m oud)
 - natuurlijke hormonale productie (biedt dus zowel endocriene als fertiliteitsoplossing)
 - > 1000 follikels kunnen bewaard worden (1 biopt)
 - wanneer ca R/ niet kan worden uitgesteld
 - wanneer ovariële stimulatie gecontraïndiceerd is
- **Combinatie van de 3**
- **IVM**
- **Eicel- of embryoacceptatie**
- **Adoptie**
- **HST** voor inductie van puberteit, botprotectie, oestrodeprivatieve klachten

Meeste indicaties voor FP

- **Maligne aandoeningen:**

- 44 % hematologisch (Hodgkin, non-Hodgkin, leukemie)
- 22 % borstcarcinoom
- 34 % overige (sarcoom, cervix, hersenen)

- **Niet-maligne aandoeningen:**

- Ernstige endometriose
- dermoid
- ovariële torsie
- fam ATCD van menopauze praecox
- Turner syndroom

Enkel ovariële
cryopreservatie

Wat bepaalt de keuze van een optie?

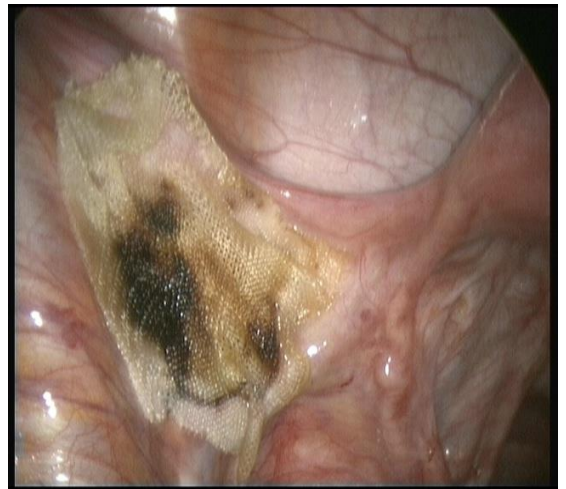
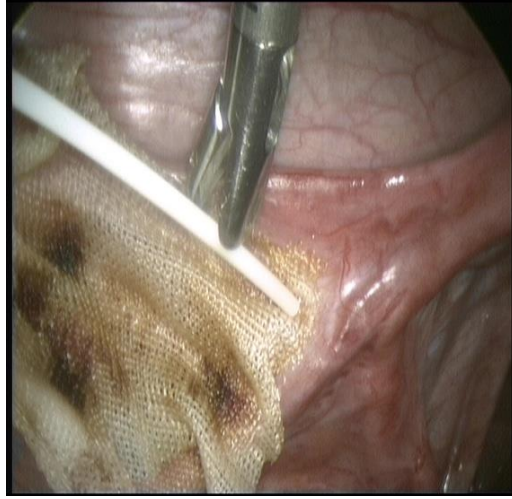
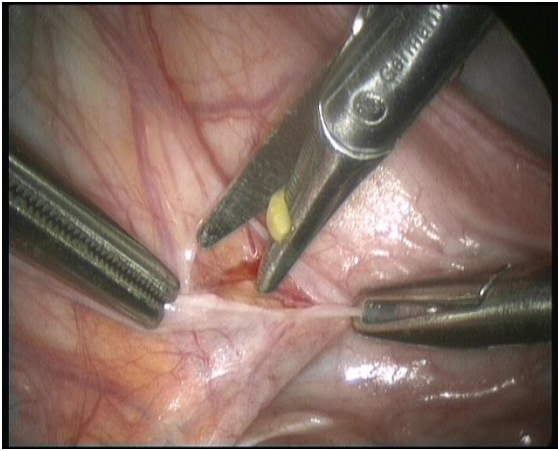
- **Prognose** (ook hoopgevend perspectief van FP)
- Oncologisch principieel **akkoord** voor een latere zws
- **Algemene medische conditie**
om ovariële stimulatie of extra ingreep (laparoscopie) te kunnen ondergaan
- Hoe groot is de **kans op POF** na CT of RT?
- Keuze voor FP algemeen hav **inschatting van ovariële reserve prechemo.** (AMH + leeftijd)
- Leeftijdslimiet 35 j

Ovariële cryopreservatie - Resultaten

- Totaal 60 transplantaties (België, Denemarken, Spanje)
- Herstel ovariële functie bij 56 pten (93 %)
 - 4 – 6 maanden na transplantatie (stijging E2, daling FSH)
 - periode van 6 – 7 jaar
- 24 zws uit 12 pten
- 50 % follikelverlies na transplantatie (ischemie!)
- Bij IVF: poor respons en dysfunctionele folliculogenese

Ovariële cryopreservatie – weinig consensus

- Zeer weinig transplantaties (60) tov verrichte biopsies (>5000)
- Hoeveel weefsel preleveren? (stuk cortex, heel ovarium)
- Hoe invriezen?
- Grootte van getransplanteerde stukken?
- Waar transplanteren?
- Hoe fixeren?
- 1 of 2 stappen?
- Probleem van ischemie
- Sowieso ovarieel weefsel invriezen voor de toekomst



Risico op ovariële betrokkenheid

Hoog risico > 11%

Leukemie
Neuroblastoom
Burkitt lymfoom

Medium risico 0.2 - 11%

Borstca gr IV
Cervix Adenocarcinoma

Laag risico < 0.2%

Non-Hodgkin's lymphoma
Hodgkin's lymphoma
rhabdomyosarcoma
Squamous cell
carcinoma of the uterine cervix
Osteogenic sarcoma
Ewing's sarcoma

Risico op reïntroductie van maligne cellen!!

Oplossing om geen maligne cellen terug te plaatsen:

1) Een artificieel ovarium

- Preantrale follikelisolatie (ca cellen passeren de lamina basalis niet)
- Follikels inbedden in een matrix → reïmplanteren in de muis: matrix lost op → follikels groeien verder : zws bij muizen

2) In Vitro Maturatie

- bij post-puberale vrouwen, geen hormonale stimulatie nodig
- experimenteel (Montreal, PR 31 %)
- quid veiligheid (genet modificatie vd cumuluscellen?)

Beleid vóór elke beslissing tot FP

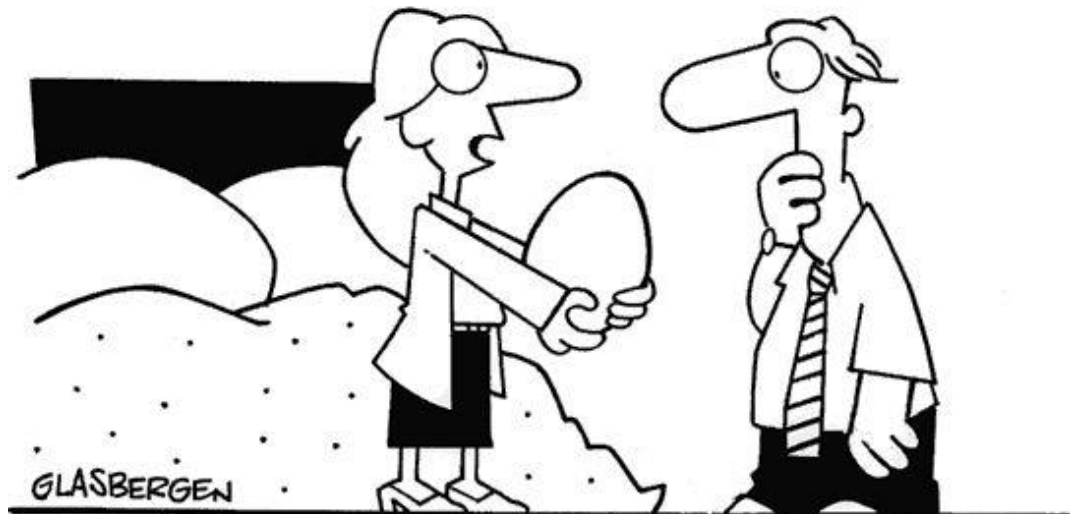
- Bespreking van de risico's voor POF na CT of RT
Verschillende opties en beperkingen van FP
- Risico op reïntroductie van maligne cellen na transplantatie
- Informed consent, eventueel van de ouders bij minderjarigen
- Clausule voorzien voor postmortem bestemming van cryo-materiaal
- Website www.family-hope.be

“Sociale” invriezing van eigen eicellen

In afwachting van Mr. Right ?

- Elke aanvraag wordt nauwkeurig geëvalueerd
- Nog controversieel
- Zeker niet igv professionele druk (cfr Facebook, Apple...)

© 1997 Randy Glasbergen. E-mail: randy@glasbergen.com



“I’m a very busy woman! I don’t have time to be pregnant for nine months, so I laid an egg.”

DANK U VOOR UW AANDACHT!

